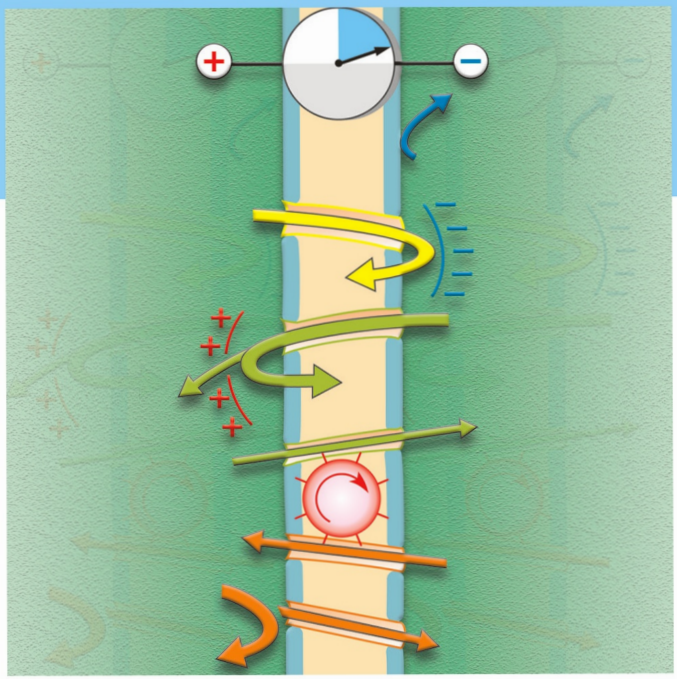
Taschenatlas Physiologie

Stefan Silbernagl
Agamemnon Despopoulos
Andreas Draguhn

204 Farbtafeln von
Rüdiger Gay und
Astried Rothenburger

9. Auflage



Thieme

Online-Version

Auf einen Blick

1	Grundlagen, Zellphysiologie	14
2	Nerv und Muskel, Arbeit	60
3	Vegetatives Nervensystem	96
4	Blut	106
5	Atmung	126
6	Säure-Basen-Haushalt	160
7	Niere	170
8	Herz und Kreislauf	212
9	Wärmehaushalt und Thermoregulation	248
10	Ernährung, Verdauung	252
11	Hormone, Reproduktion	294
12	Zentralnervensystem und Sinne	342
13	Anhang	412
	Weiterführende und ergänzende Literatur	432
	Sachverzeichnis	434

Taschenatlas Physiologie

Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos, Andreas Draguhn

9., vollständig überarbeitete Auflage

204 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

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.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter:
www.thieme.de/service/feedback.html

1. Aufl. 1979
2. Aufl. 1983
3. Aufl. 1988
4. Aufl. 1991
5. Aufl. 2001
6. Aufl. 2003
7. Aufl. 2007
8. Aufl. 2012
1. albanische Aufl. 2010
1. bulgarische Aufl. 2009
1. chinesische Aufl. 1991
2. chinesische (Taiwan) 2012
1. englische Aufl. 1981
2. englische Aufl. 1984
3. englische Aufl. 1986
4. englische Aufl. 1991
5. englische Aufl. 2003
6. englische Aufl. 2008
7. englische Aufl. 2015
1. französische Aufl. 1985
2. französische Aufl. 1992
3. französische Aufl. 2001
4. französische Aufl. 2008
5. französische Aufl. 2017
1. griechische Aufl. 1989
2. griechische Aufl. 2010
1. indonesische Aufl. 2000
1. italienische Aufl. 1981
2. italienische Aufl. 2002
3. italienische Aufl. 2008
4. italienische Aufl. 2018
1. japanische Aufl. 1982
2. japanische Aufl. 1992
3. japanische Aufl. 2005
4. japanische Aufl. 2017
1. mazedonische Aufl. 2010
1. niederländische Aufl. 1981
2. niederländische Aufl. 2001
3. niederländische Aufl. 2008
1. polnische Aufl. 1994
2. polnische Aufl. 2009
1. portugiesische Aufl. 2003
2. portugiesische Aufl. 2009
1. rumänische Aufl. 2017
1. russische Aufl. 2012
2. russische in Vorbereitung
1. serbische Aufl. 2006
1. spanische Aufl. 1982
2. spanische Aufl. 1985
3. spanische Aufl. 1984
4. spanische Aufl. 2001
5. spanische Aufl. 2008
1. tschechische Aufl. 1984
2. tschechische Aufl. 1994
3. tschechische Aufl. 2004
4. tschechische Aufl. 2016
1. türkische Aufl. 1986
2. türkische Aufl. 1997
1. ungarische Aufl. 1994
2. ungarische Aufl. 2014

© 1979, 2018 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstr. 14
70469 Stuttgart
Deutschland
www.thieme.de

Printed in Italy

Farbtafeln: Gay & Rothenburger, Sternenfels
Umschlaggestaltung: Thieme Gruppe
Satz: Druckhaus Götz GmbH, Ludwigsburg
Druck: L.E.G.O. S.p.A., Vicenza

DOI 10.1055/b-006-149287

ISBN 978-3-13-241030-5 1 2 3 4 5 6
Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-241031-2
eISBN (epub) 978-3-13-241032-9

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung undklinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.
Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

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

Das Wissen in der Physiologie hat sich seit der letzten Auflage wieder deutlich erweitert und vertieft. Eines der daran beteiligten Forschungsfelder ist die Epigenetik, die sich mit der Frage befasst, wie die Aktivität der Gene und damit die Entwicklung der Zelle gesteuert wird. Dabei geht es um solche Änderungen der Genfunktion, die nicht auf Mutation beruhen und trotzdem an Tochterzellen weitergegeben werden können.

Diese und viele weitere neue Erkenntnisse waren Anlass, in die Neuauflage zahlreiche Abschnitte einzufügen, so z. B. über Ursachen und mögliche Beeinflussung des Alterns, über die vielfältige Rolle, die Megalin und Cubilin bei der Rückgewinnung von wichtigen Proteinen aus dem Primärharn spielen, über die komplexe Regelung des Knochenstoffwechsels, über neue Hungersignale sowie über die Immunverträglichkeit von Mutter und Kind während der Schwangerschaft. Einer Aktualisierung der neurophysiologischen Anteile des Buchs hat sich erfreulicherweise Prof. Dr. Andreas Draguhn vom Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Heidelberg als neuer Mitautor angenommen.

Da die Approbationsordnung für Ärzte fordert, pathophysiologische Zusammenhänge und klinische Bezüge schon im vorklinischen Studienabschnitt zu unterrichten, sind dahingehende Hinweise weiterhin konsequent durch blaue Boxen hervorgehoben. Diese sollen es erleichtern, die Bedeutung des jeweiligen Physiologiestoffs für die klinische Ausbildung und die spätere Tätigkeit in der Medizin mit einem Blick zu erkennen. (s. a. S. Silbernagl und F. Lang: *Taschenatlas der Pathophysiologie,* Thieme Verlag)

Besonders dankbar sind wir für die wertvollen Anregungen aufmerksamer Leser, v. a. von *Thomas Adler*, *Paul Brettel*, Dr. *Michael Fischer*, *Thomas Härtel*, PD Dr. *Armin Just*, Dipl. Päd. *Annette Kuballa*, Dr. *Lothar Markus*, Dr. *Friedrich Merkert*, *Malte Ohlmeier*, *Gautier Picard*, *Sebastian Schulz*, Prof. Dr. *Carsten Stick*, *Katrin Thieme*, *Jakob Vogel*.

Bei der Überarbeitung zahlreicher Bilder und der grafischen Umsetzung der neuen Tafeln war die seit Jahrzehnten so hervorragend bewährte Zusammenarbeit mit Herrn *Rüdiger Gay* und Frau *Astried Rothenburger,* Sternenfels, erneut eine ganz besondere Freude. Mit ihrem großen Engagement sowie ihrer außergewöhnlichen Professionalität haben sie wieder entscheidend zur Teamarbeit an dieser Neuauflage beigetragen. Sehr bedanken möchten wir uns auch beim Verlag, so bei Frau *Marianne Mauch* für ihre ebenso kompetente wie freundliche Betreuung über all die Jahre, bei Frau Dr. *Karin Hauser* für ihre stets zuverlässige Redaktionsarbeit und bei Frau *Anja Jahn* für ihre wertvolle Arbeit bei der Herstellung. Bei Frau *Katharina Völker* bedanken wir uns für die erneut äußerst sorgfältige Erstellung des Registers.

Würzburg und Heidelberg, im März 2018
Stefan Silbernagl und *Andreas Draguhn*

In diesem Buch wird versucht, das aus morphologischen Fächern der Medizin bekannte Prinzip des Altas auf die anschauliche Darstellung physiologischer, also vorwiegend funktioneller Zusammenhänge anzuwenden.

Einleitend werden die Maßsysteme (SI-Einheiten) und die wichtigsten Grundlagen der Physiologie beschrieben. Das eigentliche Stoffgebiet ist dann in überschaubare Bild/Text-Einheiten aufgegliedert, was dem Leser ein konzentriertes Studium in sich abgeschlossener Themen erleichtern soll. Der nötige Zusammenhang zwischen den einzelnen Abschnitten wird durch ausgiebige Querverweise hergestellt. Die erste Tafel/Text-Einheit eines jeden Kapitels ist als Einführung in das betreffende Gebiet gedacht. Besonders komplizierte Themen sind in mehrere solcher Einheiten mit zunehmender Differenzierung aufgegliedert.

Es kann nicht Aufgabe eines Taschenatlas sein, die gesamte Physiologie erschöpfend darzustellen. Wir haben darum versucht, die wesentlichen Aspekte dieses Wissensgebietes anschaulich zu machen und Bezüge zur Pathophysiologie herzustellen, wobei wir für kritische Anregungen und Hinweise dankbar sind.

Das Buch soll Studenten der Medizin und Biologie in das Basiswissen der Humanphysiologie einführen, ihnen später bei der Examensvorbereitung hilfreich sein und dem klinischen Mediziner, dem Biologen und dem im Biologieunterricht tätigen Pädagogen als übersichtliches Nachschlagewerk zur Auffrischung seines bereits erworbenen Wissens dienen. Ein umfangreiches Register will dies erleichtern.

Der Atlas soll zudem bei der Ausbildung in der Krankenpflege, in medizinisch-technischen und in heil- und sportpädagogischen Berufen behilflich sein. Besonders für diesen Leserkreis wurde der Wissensstoff in Groß- und Kleingedrucktes unterteilt, um allgemein Wichtiges von speziellen und ergänzenden Abschnitten zu unterscheiden.

Schließlich möchten die Autoren auch den Schülern der Biologie-Arbeitsgruppen in höheren Schulen und anderen biologisch-medizinisch interessierten Laien das Wissen über die Funktionen des menschlichen Körpers nahe bringen. Fachausdrücke wurden deshalb großteils in die Umgangssprache übersetzt bzw. erläutert.

Das Zustandekommen dieses Buches ist ohne die qualifizierte Mitarbeit von Herrn *Wolf-Rüdiger Gay* und Frau *Barbara Gay* bei der bildlichen Gestaltung des Atlas nicht denkbar. Ihnen und den Mitarbeitern der Verlage, die unseren Wünschen in sehr großzügiger Weise entgegenkamen, möchten wir ebenso danken wie Herrn Professor Dr. *Horst Seller* und Herrn Dozent Dr. *Rainer Greger*, die bestimmte Kapitel kritisch durchsahen, Frau *Ines Inama*, Frl. *Sarah Jones* und Frau *Gertraud Vetter*, die bei der Manuskripterstellung sehr hilfreich waren, und Frau Dr. *Heidi Silbernagl*, deren fundierte Kritik beim Korrekturlesen äußerst wertvoll war.

Innsbruck und Basel, im August 1978
Stefan Silbernagl
Agamemnon Despopoulos

Am 2. November 1979, als die 1. Auflage dieses Buches gerade im Druck war, stachen *Agamemnon Despopoulos* und seine Frau *Sarah Jones-Despopoulos* mit ihrem Segelboot von Bizerta, Tunesien, aus mit der Absicht in See, den Atlantik zu überqueren. Sie sind seither vermißt, und es besteht wohl keine Hoffnung mehr, sie jemals lebend wiederzusehen.

Dieser Atlas wäre ohne den Enthusiasmus und die kreative Begabung von Agamemnon Despopoulos kaum zustande gekommen. Es war daher auch nicht leicht, dieses Buch jetzt allein fortzuführen. Unter Wahrung unseres ursprünglichen gemeinsamen Konzeptes, das offensichtlich großen Anklang gefunden hat, habe ich das Buch gründlich überarbeitet, um dem fortgeschrittenen Stand physiologischen Wissens und den willkommenen Anregungen aus dem Kreis der Leser weitgehend gerecht zu werden.

Würzburg, im Sommer 1983
Stefan Silbernagl



Dr. Agamemnon Despopoulos,

1924 in New York geboren, war bis 1971 Professor für Physiologie an der University of New Mexico, Albuquerque, USA, und danach wissenschaftlicher Berater der Fa. Ciba-Geigy, Basel.

Inhaltsverzeichnis

1 Grundlagen, Zellphysiologie 14

Der Körper: Ein offenes System mit innerem Milieu 14
Die Zelle 20
Transport in, durch und zwischen Zellen 28
Passiver Transport durch Diffusion 32
Osmose, Filtration und Konvektion . 36
Aktiver Transport 38
Zellmigration 42
Elektrische Membranpotenziale und Ionenkanäle 44
Zilien als Motoren, Sensoren und Entwicklungshelfer 48
Rolle der Ca^{2+}-Ionen bei der Zellregulation 50
Energieumsatz 52
Altern 56

2 Nerv und Muskel, Arbeit 60

Bau und Funktion der Nervenzelle . . 60
Ruhemembranpotenzial 62
Aktionspotenzial 64
Fortleitung des Aktionspotenzials in der Nervenfaser 66
Reizung von Nervenzellen und synaptische Übertragung 68
Motorische Endplatte, Motilität, Muskelarten 74
Motorische Einheit des Skelettmuskels 76
Kontraktiler Apparat der quergestreiften Muskelfaser 78
Kontraktion der quergestreiften Muskelfaser 80
Mechanische Eigenschaften von Skelett- und Herzmuskel 84
Glatte Muskulatur 88
Energiequellen der Muskelkontraktion 90
Der Organismus bei körperlicher Arbeit 92
Körperliche Leistungsfähigkeit, Training 94

3 Vegetatives Nervensystem 96

Organisation des vegetativen Nervensystems 96
Acetylcholin und cholinerge Übertragung 100
Catecholamine, adrenerge Übertragung und Adrenozeptoren 102
Nicht-cholinerge, nicht-adrenerge Transmitter im VNS 104

4 Blut 106

Blutkomponenten und -aufgaben . . 106
Eisenstoffwechsel, Erythropoese . . . 108
Komponenten und Eigenschaften des Blutes 110
Blutplasma, Ionenverteilung 110
Immunabwehr 112
Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) 118
Blutgruppen 118
Blutstillung (Hämostase) 120

5 Atmung 126

Lungenfunktion, Atmung 126
Atemmechanik 128
Reinigung der Atemluft 130
Künstliche Beatmung 130
Pneumothorax 130
Lungenvolumina und ihre Messung 132
Totraum und Residualvolumen 134
Druck-Volumen-Beziehung von Lunge und Thorax, Atemarbeit 136
Oberflächenspannung der Alveolen, dynamische Atemtests 138
Gasaustausch in der Lunge 140
Lungendurchblutung, Ventilations-Perfusions-Verhältnis 142
Alveolär-arterielle O_2-Differenz 144
Hypoxämie 144
CO_2-Transport im Blut 146
CO_2-Bindung im Blut 148
CO_2 im Liquor 148
O_2-Bindung und -Transport im Blut . . 150
Gewebeatmung, Hypoxie 152
Atmungsregulation, Atemreize 154
Atmung beim Tauchen 156
Atmung in großen Höhen 158
O_2-Vergiftung 158

6 Säure-Basen-Haushalt 160

pH-Wert, Puffer, Säure-Basen-Gleichgewicht 160
Der Bicarbonat-Kohlendioxid-Puffer 162
Azidosen und Alkalosen 164
Messung der Säure-Basen-Verhältnisse 168

7 Niere 170

Aufgaben und Bau der Nieren 170
Nierendurchblutung 172
Glomeruläre Filtration, Clearance 174
Transportvorgänge am Nephron 176
Resorption organischer Substanzen 178
Ausscheidung organischer Stoffe . . . 182

Resorption von Na^+ und Cl^- 184
Wasserresorption und Harnkonzentrierung 186
Wasserhaushalt des Körpers 190
Regulation des Salz- und Wasserhaushalts 192
Niere und Säure-Basen-Haushalt 198
Resorption und Ausscheidung von Phosphat, Ca^{2+} und Mg^{2+} 202
Kaliumhaushalt 206
Tubuloglomeruläre Rückkoppelung, Renin-Angiotensin-System 210

8 Herz und Kreislauf 212

Übersicht 212
Blutgefäßsystem und Blutströmung . 214
Aktionsphasen des Herzens 216
Erregungsbildung und -leitung im Herzen 218
Elektrokardiogramm (EKG) 222
Rhythmusstörungen des Herzens . . . 226
Druck-Volumen-Beziehung der Herzventrikel 228
Herzarbeit und Herzleistung 228
Regulation des Herzschlagvolumens . 230
Venöser Rückstrom 230
Arterieller Blutdruck 232
Austauschvorgänge am Endothel . . . 234
O_2-Versorgung des Myokards 236
Kreislaufregulation 238
Kreislaufschock 244
Der Kreislauf vor und bei der Geburt . 246

9 Wärmehaushalt und Thermoregulation 248

Wärmehaushalt 248
Thermoregulation 250

10 Ernährung, Verdauung 252

Ernährung 252
Energieumsatz und Kalorimetrie . . . 254
Energiehomöostase, Körpergewicht . 256
Magen-Darm-Trakt (MDT): Übersicht, Immunabwehr, Durchblutung 260
Nervale und hormonale Integration . 262
Speichel 264
Schlucken und Erbrechen 266
Magen: Bau und Motilität 268
Magensaft 270
Dünndarm: Bau und Motilität 272
Pankreas 274
Galle 276
Ausscheidungsfunktion der Leber, Bilirubin 278
Fettverdauung 280
Lipidverteilung und -speicherung . . . 282

Verdauung und Absorption von Kohlenhydraten und Eiweiß 286
Vitaminabsorption 288
Absorption von Wasser und Mineralstoffen 290
Dickdarm, Darmentleerung, Fäzes . . 292

11 Hormone, Reproduktion 294

Integrationssysteme des Körpers . . . 294
Die Hormone 296
Humorale Signale: Regelung und Wirkungen 300
Intrazelluläre Weitergabe extrazellulärer Botenstoffsignale 302
Hypothalamus-Hypophysen-System 308
Kohlenhydratstoffwechsel, Pankreashormone 310
Schilddrüsenhormone 314
Calcium-, Phosphat- und Magnesiumhaushalt 318
Biosynthese der Steroidhormone . . . 324
Nebennierenrinde: Glucocortico-(stero)ide 326
Oogenese, Menstruationszyklus 328
Hormonale Regelung des Menstruationszyklus 330
Östrogene 332
Progesteron 333
Hormonale Regelung von Schwangerschaft und Geburt 334
Prolactin und Oxytocin 336
Androgene, Hodenfunktion 338
Sexualreflexe, Kohabitation, Befruchtung 340

12 Zentralnervensystem und Sinne 342

Bau des Zentralnervensystems 342
Liquor 342
Funktionsprinzipien neuronaler Netzwerke 344
Aufnahme und Verarbeitung von Reizen 346
Hautsinne 348
Tiefensensibilität, Dehnungsreflex . . 350
Schmerz 352
Weiterleitung somatosensorischer und propriozeptiver Reize im ZNS . . 354
(Senso-)Motorik 356
Hypothalamus, limbisches und motivationssteuerndes System 364
Kortexorganisation, EEG 366
Diagnostische Verfahren und Stimulationstechniken des ZNS 368
Zirkadiane Rhythmik, Schlafstadien . 370
Neuronale Mechanismen der Vigilanz 372
Lernen, Gedächtnis, Sprache 374
Glia, Geschmackssinn 378
Geruchssinn 380
Gleichgewichtssinn 382
Aufbau des Auges, Tränenflüssigkeit, Kammerwasser 384
Der optische Apparat des Auges 386
Sehschärfe, Photosensoren 388
Anpassung des Auges an unterschiedlich starkes Licht 392

Retinale Verarbeitung des Sehreizes . 394
Farbensehen 396
Gesichtsfeld, Sehbahn und Sehreizverarbeitung im ZNS 398
Augenbewegungen, plastisches Sehen und Tiefenwahrnehmung 400
Schallphysik, Schallreiz und Schallempfindung 402
Schallleitung und Schallsensoren . . . 404
Schallreizverarbeitung im ZNS 408
Stimme und Sprache 410

13 Anhang 412

Messgrößen und Maßeinheiten 412
Potenzen und Logarithmus 420
Grafische Darstellung von Messdaten 421
Das griechische Alphabet 424
Normalwerte 425
Wichtige Formeln der Physiologie . . . 429
Weiterführende und ergänzende Literatur 432

Sachverzeichnis 434

Prof. Dr. med. Stefan **Silbernagl**
Physiologisches Institut der Universität
Würzburg
Röntgenring 9
97070 Würzburg
stefan.silbernagl@uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Agamemnon **Despopoulos**
vormals: Ciba Geigy AG, CH-4 002 Basel

Prof. Dr. med. Andreas **Draguhn**
Institut für Physiologie und Pathophysiologie,
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 326
69120 Heidelberg
andreas.draguhn@physiologie.uni-heidelberg.de

„... wenn man einen lebenden Organismus auseinander nimmt, indem man seine verschiedenen Teile isoliert, tut man das nur zur Erleichterung der experimentellen Analyse und keineswegs, um sie getrennt zu verstehen. In der Tat, will man einer physiologischen Eigenschaft ihren Wert und ihre wirkliche Bedeutung zumessen, muss man sie immer auf das Ganze beziehen und darf endgültige Schlussfolgerungen nur im Zusammenhang mit ihren Wirkungen auf das Ganze ziehen."

Claude Bernard (1865)

Leben in der einfachsten Form führt uns die Existenz eines Einzellers vor Augen. Schon für ihn gilt es, zwei für sein Überleben notwendige, aber im Prinzip gegensätzliche Forderungen zu erfüllen: Einerseits muss er sich gegen die „Unordnung" der unbelebten Umgebung abschotten; andererseits ist er als „offenes System" (S. 54) auf den Austausch von Wärme, Sauerstoff, Nahrungs- und Abfallstoffen sowie von Informationen mit seiner Umgebung angewiesen.

Das „Abschotten" besorgt vor allem die **Zellmembran**, deren hydrophobe (Wasser abstoßende, meidende) Eigenschaften die wässrigen Lösungen außerhalb und innerhalb der Zelle vor der tödlichen Vermischung ihrer hydrophilen (wasserlöslichen) Bestandteile bewahren. Für die Durchlässigkeit dieser Barriere sorgen Proteinmoleküle in der Zellmembran, sei es in Form von *Poren* (*Kanälen*) oder von komplexeren Transportproteinen, sog. *Carriern* (S. 38). Sie sind selektiv für bestimmte Stoffe, und ihre Aktivität ist meist geregelt. Für hydrophobe Moleküle (z. B. Gase) ist die Zellmembran dagegen relativ gut durchlässig. Das ist für den Austausch von O_2 und CO_2 und die Aufnahme lipophiler Signalstoffe von Vorteil, doch ist die Zelle damit auch giftigen Gasen (z. B. CO) und anderen lipophilen (fettlöslichen = hydrophoben) Schadstoffen, etwa organischen Lösungsmitteln, ausgeliefert. Als weitere Proteine enthält die Zellmembran*Rezeptoren*, die dem Empfang von humoralen Signalen aus der Zellumgebung dienen und Informationen ins Zellinnere übertragen (Signaltransduktion), sowie *Enzyme*, die es erlauben, extrazelluläre Substrate metabolisch aufzuarbeiten.

Stellen wir uns das Urmeer als die Umgebung des Einzellers vor (**A**), so lebt er in einem weitgehend gleich bleibenden Milieu, auch wenn er daraus Nahrung aufnimmt oder nicht mehr Verwertbares dorthin abgibt. Trotzdem ist auch der Einzeller bereits in der Lage, auf Signale aus der Umwelt, z. B. auf Änderungen der Nahrungsstoffkonzentration, mit Pseudopodien oder Geißeln motorisch zu reagieren.

Die Entwicklung vom Einzeller zum Vielzeller, die Spezialisierung von Zellgruppen zu Organen, das Auftauchen der Zweigeschlechtlichkeit und des Zusammenlebens in sozialen Gruppen sowie der Übergang vom Wasser zum Land haben die Leistungs- und Überlebensfähigkeit, den Aktionsradius und die Unabhängigkeit der Lebewesen immens erhöht. Voraussetzung dafür war allerdings die gleichzeitige Entwicklung einer komplexen Infrastruktur im Organismus. Die einzelne Zelle im Körper braucht nämlich nach wie vor das Milieu des Urmeers zum Leben und Überleben. Es ist die Flüssigkeit im **Extrazellulärraum**, die diese konstanten Umgebungsverhältnisse nun bieten muss (**B**). Ihr Volumen ist aber jetzt nicht mehr unendlich groß, ja es ist sogar kleiner als das intrazelluläre Volumen (S. 190). Durch ihre Stoffwechselaktivität würden die Zellen den Gehalt dieser Flüssigkeit an Sauerstoff und Nährstoffen sehr rasch erschöpfen und ihre Umgebung mit Abfallprodukten überschwemmen, wenn sich nicht Organe entwickelt hätten, die dieses „**innere Milieu**" dadurch aufrechterhalten (**Homöostase**), dass sie neue Nahrung, Elektrolyte und Wasser aufnehmen sowie Endprodukte mit Stuhl (via Galle) und Urin ausscheiden. Über den *Blutkreislauf* sind diese Organe mit jedem Winkel des Körpers verbunden, wo der Stoffaustausch zwischen Blut und Zwischenzellraum (Interstitium) für ein konstantes Milieu der Zellen sorgt. Für die Aufnahme von Nahrungsstoffen und deren Aufbereitung, Stoffwechsel und Verteilung im Körper sind u. a. der Verdauungstrakt und die Leber verantwortlich. Die Lunge sorgt für den Gasaustausch (O_2-Aufnahme, CO_2-Ausscheidung), Leber und Niere für die Ausscheidung von Abfall- und Fremdstoffen und die Haut für die Wärmeabgabe. Eine wichtige Funktion bei der *Regulation* (s. u.) des „inneren Milieus" haben u. a. die Niere (Wasserbestand, Osmolalität, Ionenkonzentrationen, pH-Wert) und die Lunge (O_2- und CO_2-Drücke, pH-Wert) (**B**).

Eine solche Spezialisierung von Zellen und Organen für bestimmte Aufgaben bedarf natürlich der **Integration.** Konvektiver Ferntransport, humorale Informationsübermittlung (Hormone) und elektrische Signalübertragung im Nervensystem sorgen u. a. dafür. Sie dienen nicht nur der Ver- und Entsorgung und damit der Konstanthaltung des „inneren Milieus" auch unter extremen Anforderungen und Belastungen, sondern steuern und regeln auch

„... wenn man einen lebenden Organismus auseinander nimmt, indem man seine verschiedenen Teile isoliert, tut man das nur zur Erleichterung der experimentellen Analyse und keineswegs, um sie getrennt zu verstehen. In der Tat, will man einer physiologischen Eigenschaft ihren Wert und ihre wirkliche Bedeutung zumessen, muss man sie immer auf das Ganze beziehen und darf endgültige Schlussfolgerungen nur im Zusammenhang mit ihren Wirkungen auf das Ganze ziehen."

Claude Bernard (1865)

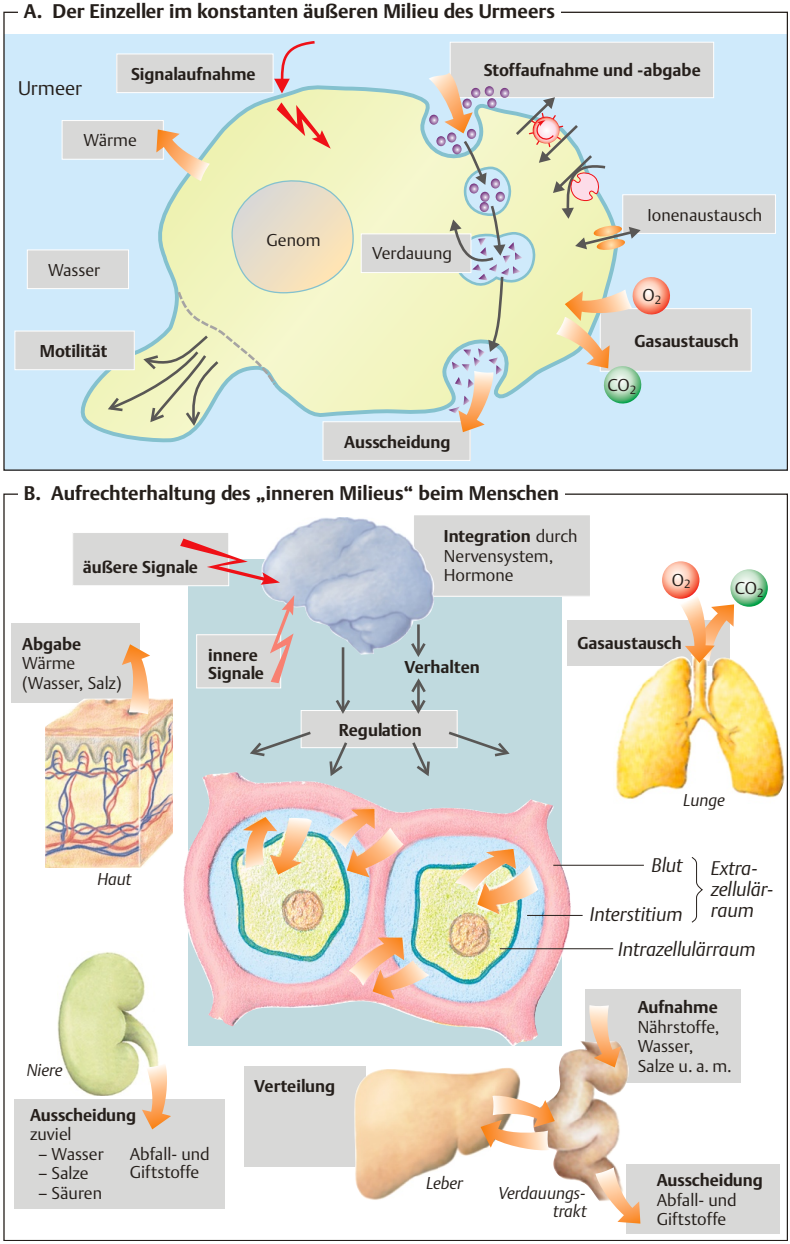
Leben in der einfachsten Form führt uns die Existenz eines Einzellers vor Augen. Schon für ihn gilt es, zwei für sein Überleben notwendige, aber im Prinzip gegensätzliche Forderungen zu erfüllen: Einerseits muss er sich gegen die „Unordnung" der unbelebten Umgebung abschotten; andererseits ist er als „offenes System" (S. 54) auf den Austausch von Wärme, Sauerstoff, Nahrungs- und Abfallstoffen sowie von Informationen mit seiner Umgebung angewiesen.

Das „Abschotten" besorgt vor allem die **Zellmembran**, deren hydrophobe (Wasser abstoßende, meidende) Eigenschaften die wässrigen Lösungen außerhalb und innerhalb der Zelle vor der tödlichen Vermischung ihrer hydrophilen (wasserlöslichen) Bestandteile bewahren. Für die Durchlässigkeit dieser Barriere sorgen Proteinmoleküle in der Zellmembran, sei es in Form von *Poren* (*Kanälen*) oder von komplexeren Transportproteinen, sog. *Carriern* (S. 38). Sie sind selektiv für bestimmte Stoffe, und ihre Aktivität ist meist geregelt. Für hydrophobe Moleküle (z. B. Gase) ist die Zellmembran dagegen relativ gut durchlässig. Das ist für den Austausch von O_2 und CO_2 und die Aufnahme lipophiler Signalstoffe von Vorteil, doch ist die Zelle damit auch giftigen Gasen (z. B. CO) und anderen lipophilen (fettlöslichen = hydrophoben) Schadstoffen, etwa organischen Lösungsmitteln, ausgeliefert. Als weitere Proteine enthält die Zellmembran*Rezeptoren*, die dem Empfang von humoralen Signalen aus der Zellumgebung dienen und Informationen ins Zellinnere übertragen (Signaltransduktion), sowie *Enzyme*, die es erlauben, extrazelluläre Substrate metabolisch aufzuarbeiten.

Stellen wir uns das Urmeer als die Umgebung des Einzellers vor (**A**), so lebt er in einem weitgehend gleich bleibenden Milieu, auch wenn er daraus Nahrung aufnimmt oder nicht mehr Verwertbares dorthin abgibt. Trotzdem ist auch der Einzeller bereits in der Lage, auf Signale aus der Umwelt, z. B. auf Änderungen der Nahrungsstoffkonzentration, mit Pseudopodien oder Geißeln motorisch zu reagieren.

Die Entwicklung vom Einzeller zum Vielzeller, die Spezialisierung von Zellgruppen zu Organen, das Auftauchen der Zweigeschlechtlichkeit und des Zusammenlebens in sozialen Gruppen sowie der Übergang vom Wasser zum Land haben die Leistungs- und Überlebensfähigkeit, den Aktionsradius und die Unabhängigkeit der Lebewesen immens erhöht. Voraussetzung dafür war allerdings die gleichzeitige Entwicklung einer komplexen Infrastruktur im Organismus. Die einzelne Zelle im Körper braucht nämlich nach wie vor das Milieu des Urmeers zum Leben und Überleben. Es ist die Flüssigkeit im **Extrazellulärraum**, die diese konstanten Umgebungsverhältnisse nun bieten muss (**B**). Ihr Volumen ist aber jetzt nicht mehr unendlich groß, ja es ist sogar kleiner als das intrazelluläre Volumen (S. 190). Durch ihre Stoffwechselaktivität würden die Zellen den Gehalt dieser Flüssigkeit an Sauerstoff und Nährstoffen sehr rasch erschöpfen und ihre Umgebung mit Abfallprodukten überschwemmen, wenn sich nicht Organe entwickelt hätten, die dieses „**innere Milieu**" dadurch aufrechterhalten (**Homöostase**), dass sie neue Nahrung, Elektrolyte und Wasser aufnehmen sowie Endprodukte mit Stuhl (via Galle) und Urin ausscheiden. Über den *Blutkreislauf* sind diese Organe mit jedem Winkel des Körpers verbunden, wo der Stoffaustausch zwischen Blut und Zwischenzellraum (Interstitium) für ein konstantes Milieu der Zellen sorgt. Für die Aufnahme von Nahrungsstoffen und deren Aufbereitung, Stoffwechsel und Verteilung im Körper sind u. a. der Verdauungstrakt und die Leber verantwortlich. Die Lunge sorgt für den Gasaustausch (O_2-Aufnahme, CO_2-Ausscheidung), Leber und Niere für die Ausscheidung von Abfall- und Fremdstoffen und die Haut für die Wärmeabgabe. Eine wichtige Funktion bei der *Regulation* (s. u.) des „inneren Milieus" haben u. a. die Niere (Wasserbestand, Osmolalität, Ionenkonzentrationen, pH-Wert) und die Lunge (O_2- und CO_2-Drücke, pH-Wert) (**B**).

Eine solche Spezialisierung von Zellen und Organen für bestimmte Aufgaben bedarf natürlich der **Integration.** Konvektiver Ferntransport, humorale Informationsübermittlung (Hormone) und elektrische Signalübertragung im Nervensystem sorgen u. a. dafür. Sie dienen nicht nur der Ver- und Entsorgung und damit der Konstanthaltung des „inneren Milieus" auch unter extremen Anforderungen und Belastungen, sondern steuern und regeln auch


A. Der Einzeller im konstanten äußeren Milieu des Urmeers
Urmeer
Signalaufnahme
Stoffaufnahme und -abgabe
Wärme
Genom
Verdauung
Ionenaustausch
Wasser
O2
Gasaustausch
Motilität
CO2
Ausscheidung
B. Aufrechterhaltung des „inneren Milieus“ beim Menschen
äußere Signale
Integration durch Nervensystem, Hormone
Abgabe Wärme (Wasser, Salz)
innere Signale
Verhalten
Regulation
O2
CO2
Gasaustausch
Haut
Lunge
Blut
Extrazellulärraum
Interstitium
Intrazellulärraum
Niere
Aufnahme Nährstoffe, Wasser, Salze u. a. m.
Verteilung
Ausscheidung zuviel
– Wasser
– Salze
– Säuren
Abfall- und Giftstoffe
Leber
Verdauungstrakt
Ausscheidung Abfall- und Giftstoffe

Funktionen, die dem Überleben im weiteren Sinne, der **Arterhaltung**, dienen. Die zeitgerechte Entwicklung der Sexualorgane und die Bereitstellung befruchtungsfähiger Keimzellen nach Erreichen der Geschlechtsreife gehören dazu ebenso wie die Steuerung von Erektion, Ejakulation, Befruchtung und Ei-Einnistung, die Abstimmung der Funktionen von mütterlichem und fetalem Organismus während der Schwangerschaft sowie die Regelung des Geburtsvorganges und der Laktationsperiode.

Das **Zentralnervensystem**, das einerseits Signale peripherer Sensoren, der **Sinneszellen** und -organe, verarbeitet, andererseits nach außen gerichtete Effektoren, die **Skelettmuskeln**, aktiviert und endokrine **Drüsen** beeinflussen kann, rückt schließlich ganz in den Mittelpunkt, wenn tierisches oder gar menschliches **Verhalten** in diese Betrachtung einbezogen wird. Es dient nicht „nur" der Nahrungs- und Wassersuche, dem Schutz vor Hitze oder Kälte, der Partnerwahl, der Sorge für die Kinder noch lange nach der Geburt und der Integration in Sozialsysteme, sondern auch dem Entstehen, dem Ausdruck und der Verarbeitung etwa dessen, was wir mit Begriffen wie Lust, Unlust, Wunsch, Glück, Wut, Zorn, Angst und Neid, aber auch Kreativität, Neugier, Selbsterfahrung und Verantwortung verbinden. Hier werden die Grenzen der Physiologie, also der Lehre von den Funktionen des Körpers im engeren Sinne, die Inhalt dieses Buches ist, schon weit überschritten. Verhaltensforschung, Soziologie und Psychologie sind damit einige der Nachbardisziplinen der Physiologie, wobei bisher allerdings ein echter Brückenschlag zwischen der Physiologie und diesen Gebieten nur ausnahmsweise gelungen ist.

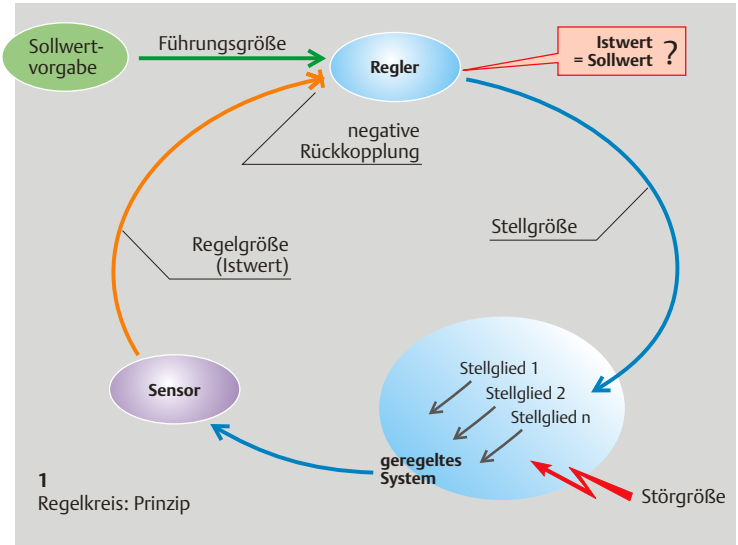
Steuerung und Regelung

Sinnvoll kooperieren können die spezialisierten Organe des Körpers nur, wenn ihre Funktionen auf die jeweiligen Bedürfnisse abgestimmt werden können, d. h., sie müssen steuer- und regelbar sein. **Steuerung** heißt, dass eine Zustandsgröße, z. B. der Blutdruck, gezielt verändert wird, etwa durch Änderung der Herzfrequenz (S. 240). Wegen der vielen sonstigen Einflüsse auf Blutdruck und Herzfrequenz ist dieses Ziel allerdings nur dann erreichbar, wenn der tatsächlich erreichte Blutdruck wiederholt registriert, mit dem gewünschten Wert verglichen und Abweichungen laufend nachkorrigiert werden. Ist etwa der Blutdruck beim raschen Aufstehen aus dem Liegen abgesunken, so wird die Herzfrequenz so lange erhöht, bis er wieder einigermaßen normalisiert ist. Die Steigerung der Herzfrequenz hört dann auf, und, wenn der Blutdruck jetzt über den Normalwert ansteigt, wird sie wieder gesenkt. Eine Steuerung mit einer solchen **negativen Rückkoppelung** wird **Regelung** genannt. Zum *Regelkreis* (**C1**) gehört der *Regler*, dem das Regelziel (*Sollwert*) vorgegeben wird und von dem aus Funktionen (*Stellglieder*) zur Erreichung dieses Ziels angesteuert werden. Den Kreis schließen *Sensoren*, die den tatsächlichen Wert (*Istwert*) der zu regelnden Größe laufend messen und an den Regler zurückmelden, wo der Istwert mit dem Sollwert verglichen und von wo aus nachgeregelt wird, wenn *Störgrößen* den Istwert verändert haben. Der Regelkreis läuft dabei entweder im Organ selbst (*Autoregulation*) oder über ein *übergeordnetes Organ* (Zentralnervensystem, Hormondrüse) ab. Im Vergleich zur Steuerung können die Komponenten der Regelung relativ ungenau arbeiten, ohne dass der Sollwert (zumindest im Mittel) verfehlt wird. Außerdem können unerwartete Störgrößen (bei der Blutdruckregelung [**C2**] etwa ein Blutverlust) bei der Regelung berücksichtigt werden. Regler, die eine Größe konstant halten, heißen **Halteregler.** Bei ihnen sind es die *Störgrößen*, die Abweichungen des Istwertes vom Sollwert verursachen (**D2**). Im Organismus ist der Sollwert allerdings selten eine unveränderliche Konstante, sondern kann „verstellt" werden, wenn übergeordnete Bedürfnisse dies erfordern. In diesem Fall ist es die *Sollwertverstellung*, die eine Istwert-Sollwert-Differenz bewirkt und damit die Stellglieder aktiviert (**D3**). Hier folgt die Regelung der Sollwertverstellung (und nicht der Störgröße), sodass man von **Folge-** oder **Servoregelung** spricht. Fieber (S. 250) und die Verstellung der geregelten Muskellänge durch Muskelspindeln und γ-Motoneuronen (S. 350) sind Beispiele dafür.

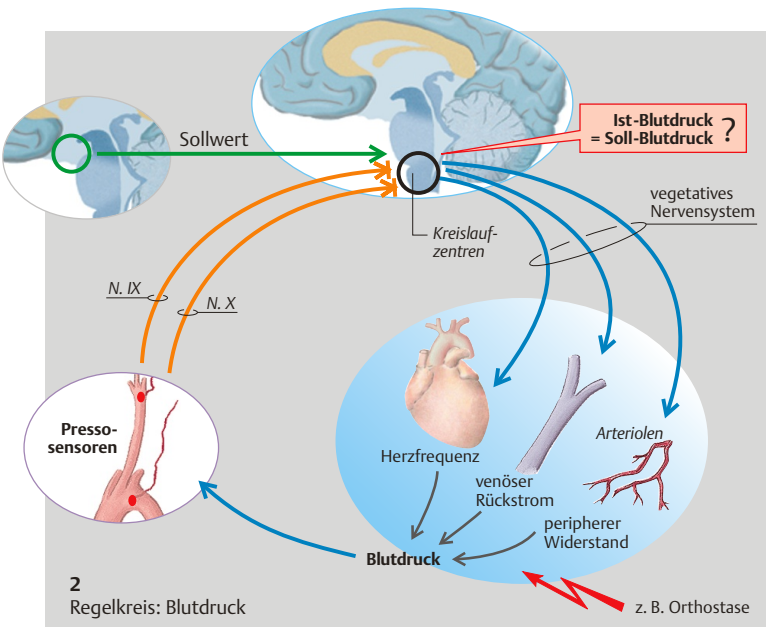
Geregelt sind im Körper nicht nur relativ einfache Größen wie Blutdruck, Zell-pH-Wert, Muskellänge, Körpergewicht und die Glucosekonzentration im Plasma, sondern auch – und gerade – so komplexe Abläufe wie Befruchtung, Schwangerschaft, Wachstum, Organdifferenzierung sowie die Verarbeitung von Sinnesreizen und die motorische Aktivität der Skelettmuskulatur, etwa bei Aufrechterhaltung des Körpergleichgewichts im Stehen und Laufen. Der Regelprozess kann nur Millisekunden dauern (z. B. gezielte Bewegung), oder sich, wie beim Wachstum, über viele Jahre hinziehen.

In den oben beschriebenen Regelkreisen kann ein im Mittel konstanter Istwert mit mehr oder weniger großen, wellenförmigen

C. Regelkreis



1
Regelkreis: Prinzip

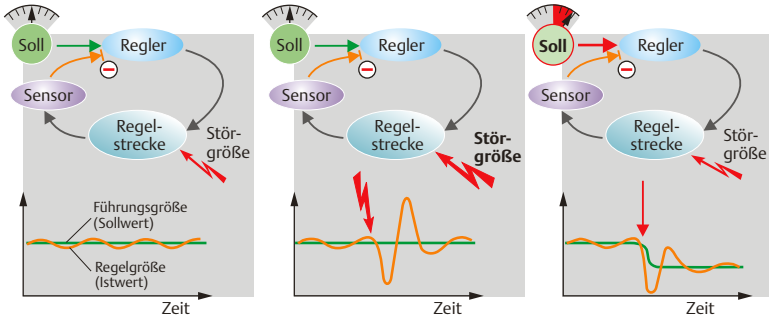


2
Regelkreis: Blutdruck

Abweichungen eingehalten werden. Beim plötzlichen Auftreten einer Störgröße sind die Abweichungen besonders groß, doch ebben sie in einem stabilen Regelsystem bald wieder ab (**E**, Proband 1). Solche Schwankungen können nur wenige Prozent betragen, in anderen Fällen aber auch recht beträchtlich sein. So schwankt der Blutzuckerspiegel nach Mahlzeiten etwa um den Faktor 2. Offenbar sollen dabei nur Extremwerte (Hypo- bzw. Hyperglykämie) sowie chronische Abweichungen verhindert werden. Je genauer ein Regelziel eingehalten werden soll, desto empfindlicher muss die Regelung sein (hoher *Verstärkungsfaktor*). Dies verlängert allerdings die Dauer der Einschwingungsvorgänge (**E**, Proband 3) und macht die Regelung im Extremfall instabil, d. h. der Istwert schwankt dann zwischen Extremwerten hin und her (*Regelschwingung*, **E**, Proband 4).

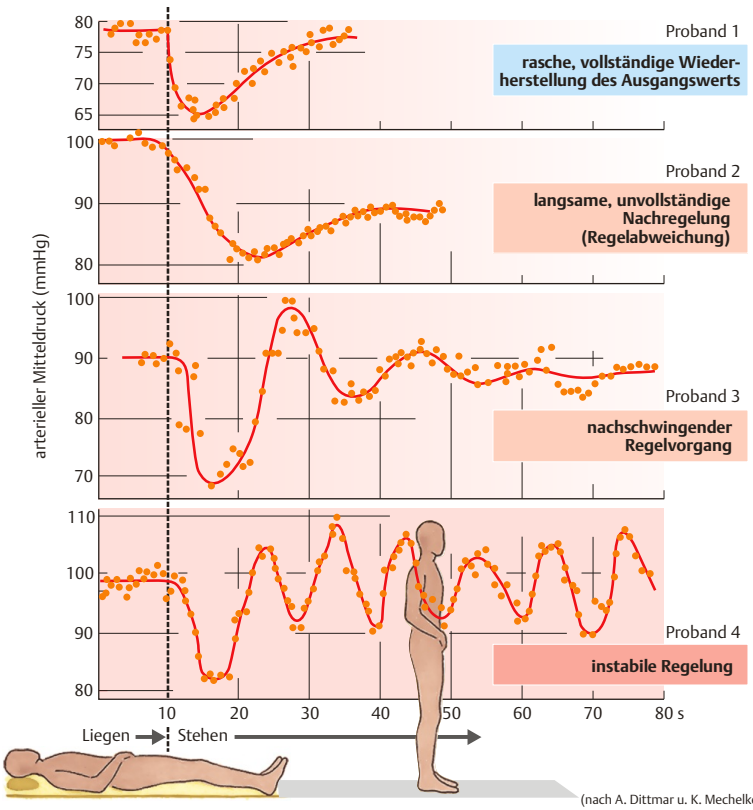
Die Istwertschwankungen nach Auftreten einer Störgröße, lassen sich dadurch dämpfen, dass (a) das Sensorsignal umso stärker ist, je rascher sich der Istwert aus seiner Solllage entfernt (*D[ifferenzial]-eigenschaften des Sensors*) (S. 346) und (b) das voraussichtliche Ausmaß der Störung schon vorab an den Regler gemeldet wird (*Störgrößenaufschaltung*). Letzteres ist bei der Thermoregulation verwirklicht, bei der die Kältesensoren der Haut bereits eine Gegenregulation auslösen, bevor sich der Istwert (Kerntemperatur) überhaupt verändert hat (S. 250). Den Nachteil von D-Sensoren im Regelkreis illustrieren die arteriellen Pressosensoren bei der akuten Blutdruckregulation: Sehr langsame, aber stetige Änderungen, wie etwa die Entwicklung eines arteriellen Hochdrucks, entgehen der Regelung, ja rasche Blutdrucksenkungen bei einem Hochdruckpatienten werden u. U. sogar mit einer Wiederanhebung des Drucks beantwortet. Für die langfristige Blutdruckregulation sind also andere Regelkreise erforderlich.

D. Regelung: Übergang nach Störung und Sollwertänderung



1 stabile Regelung **2** starke Störgröße **3** starke Sollwertverstellung

E. Blutdruckregelung nach plötzlichem Aufstehen



(nach A. Dittmar u. K. Mechelke)

Die Zelle ist die kleinste Einheit des Lebendigen, d. h., die Zelle (und keine kleinere Einheit) ist in der Lage, die Grundfunktionen des Organismus, also Stoffwechsel, Wachstum, Bewegung, Vermehrung und Vererbung (*W. Roux*), zu erfüllen (S. 14). Wachstum, Vermehrung und Vererbung sind durch *Zellteilung* möglich.

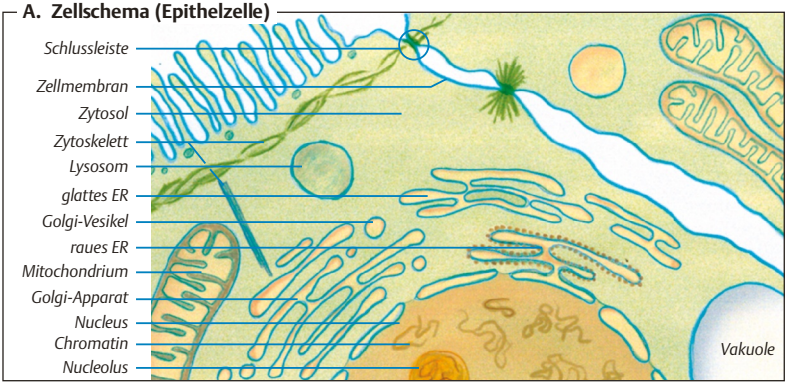
Zellbestandteile sind die äußere *Zellmembran*, die das *Zytoplasma* und die darin eingebetteten subzellulären Strukturen mit eigener Membranbegrenzung umschließen, die *Zellorganellen* (**A, B**). Das Zytoplasma besteht aus dem *Zytosol* mit den darin gelösten Stoffen und dem Zellskelett. Die Organellen der eukaryotischen Zelle sind hochspezialisiert. Ihr genetisches Material z. B. ist größtenteils im Zellkern konzentriert, ihre „Verdauungs"-Enzyme in Lysosomen, und ihre oxidative ATP-Produktion findet in den Mitochondrien statt.

Der **Zellkern** enthält innerhalb seiner *Kernmembran* den Kernsaft (*Karyolymphe*), den Kernkörper (*Nucleolus*) und *Chromatin* mit den Trägern der erblichen Information, den *Desoxyribonukleinsäuren* (**d**esoxyribo**n**ucleic **a**cids, **DNA**). Die DNA-Doppelstränge (*Doppelhelix*; bis zu 7 cm Länge) sind an *Histone* (basische Strukturproteine) gebunden. Acht Histonproteine (jeweils zwei von vier Typen) bilden den Kern eines *Nukleosoms*, auf dem jeweils 146 Basenpaare eines DNA-Strangs aufgerollt sind. Nach weiteren „Verpackungsschritten" entstehen die 10 µm langen *Chromosomen*. Der Mensch besitzt davon 46, nämlich 22 Autosomen-Paare sowie 2 X-Chromosomen (Frau) bzw. 1 X- und 1 Y-Chromosom (Mann). Die DNA besteht aus einer Kette dreiteiliger Moleküle, den *Nukleotiden*, die je eine Pentose (Desoxyribose), Phosphat und eine Base enthalten: Am Zucker des monotonen Zucker-Phosphat-„Rückgrats" (...Desoxyribose-Phosphat-Desoxyribose...) hängt je eine von vier verschiedenen Basen. Das Muster der Basenfolge stellt den **genetischen Code** für je eines der mehr als 30 000 unterschiedlichen Proteine dar, die eine einzige Zelle während ihres Lebens synthetisiert (**Genexpression**). Zwei solcher DNA-Stränge sind in der Doppelhelix über die sich jeweils gegenüberliegenden Basen verbunden, immer *Adenin* (A) mit *Thymin* (T) und *Guanin* (G) mit *Cytosin* (C). Die Basenfolge des einen DNA-Bandes (**E**) ist daher stets ein „Spiegelbild" des anderen. Somit kann ein Strang als Matrix zur Neusynthese eines komplementären Strangs mit identischem Informationsgehalt dienen, was vor jeder Zellteilung zur Verdoppelung der Erbinformation genutzt wird (**Replikation**).

Die **Codeweitergabe** von der DNA im Kern (Basensequenz) an die Proteinsynthese im Zytosol (Aminosäurensequenz) besorgen Ribonukleinsäuren: **m**[essenger]**RNA** (**C1**). Sie werden im Zellkern gebildet und unterscheiden sich von der DNA dadurch, dass sie nur aus einem Strang bestehen und dass sie statt Desoxyribose *Ribose* und statt Thymin *Uracil* (U) enthalten. Auf der DNA-Kette ist jede Aminosäure (z. B. Glutamat, **E**) des späteren Proteins durch drei aufeinander folgende Basen (Basentriplet, im Beispiel: C-T-C) codiert (*Codogen*). Beim Ablesen der DNA wird in die **mRNA** ein dem Codogen komplementäres Basentriplet (im Beispiel: G-A-G), das *Codon*, eingebaut (**E**). Die Ablesung des Codons in den Ribosomen (**C2**) ist Aufgabe der (relativ kurzen) **t**(ransfer) **RNA**, die ein dem Codon wiederum komplementäres Basentriplet (im Beispiel C-U-C), das *Anticodon*, enthält (**E**).

Die **RNA-Synthese** im **Zellkern** steht unter der Kontrolle von *RNA-Polymerasen* (Typ I–III), deren Einwirkung auf die DNA normalerweise durch ein Repressorprotein blockiert ist. Wird der Repressor beseitigt (Derepression) und werden außerdem die *generellen Transkriptionsfaktoren* an die sog. Promotorsequenz der DNA (z. B. T-A-T-A im Falle der RNA-Polymerase II) gebunden, so wird die Polymerase phosphoryliert. Derart aktiviert, löst diese nun an einer bestimmten Stelle die beiden DNA-Ketten voneinander, sodass an einer davon der Code abgelesen und in Form einer mRNA-Kette umcodiert werden kann (**Transkription, C1a, D**). Diese von der Polymerase synthetisierte *hnRNA* (heterogenous nuclear RNA) wird am 5'-Ende mit einer Kappe und am 3'-Ende mit einem Polyadenin-Schwanz versehen (**D**) und anschließend sofort in eine Hülle von Proteinen „eingepackt", sodass *hnRNP*s (heterogenous nuclear ribonucleoprotein particles) entstehen. Deren *primäre RNA* oder *Prä-mRNA* enthält nicht nur Basensequenzen, die als Code für die Aminosäuren des zu bildenden Proteins dienen (*Exons*), sondern auch solche, die nichts mit der eigentlichen Codierung zu tun haben (*Introns*). Die Introns, die 100 bis 10 000 Nukleotide enthalten können, werden aus der primären mRNA-Kette herausgetrennt (**Splicing, C1b, D**) und abgebaut, wobei die Introns selbst die Information zur präzisen Trennstelle enthalten. Das Splicing ist ATP-abhängig und wird durch Zusammenwirken zahlreicher Proteine in einem Ribonucleoprotein-Komplex (*Spliceosom*) bewerkstelligt. Introns machen gewöhnlich den Löwenanteil der Prä-mRNA aus. Beim Gerinnungsfaktor VIII, der 25 Introns

A. Zellschema (Epithelzelle)



B. Zellaufbau, elektronenmikroskopisch (Epithelzelle)

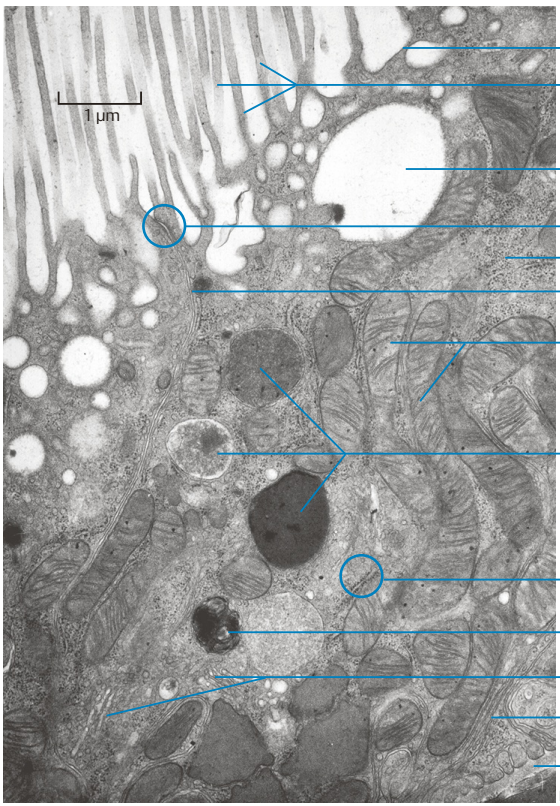


Foto: W. Pfaller

enthält, sind es z. B. 95 % der Nukleotidkette. Im Rahmen der **posttranskriptionalen Modifikation** kann die mRNA schließlich noch modifiziert werden (z. B. Methylierung).

Die RNA verlässt nun den Kern durch die **Kernporen** (rund 4 000/Zelle) ins Zytosol (**C1c**). Sie sind hochmolekulare Proteinkomplexe (125 MDa) in der Kernhülle, die den selektiven Transport von großen Molekülen in den Kern hinein (z. B. Transkriptionsfaktoren, RNA-Polymerasen oder zytoplasmatische Steroidhormonrezeptoren) oder aus dem Kern heraus (z. B. mRNA, tRNA) oder in beide Richtungen (z. B. ribosomale Proteine) ermöglichen. Für den (ATP-abhängigen) Durchtritt eines Moleküls in der einen oder anderen Richtung ist ein spezifisches *Signal* notwendig, mit dem das Molekül in die Pore gelotst wird. Für den Austritt der mRNA aus dem Kern ist dies die *Kappenstruktur* am 5'-Ende (s. o.), für den Eintritt von Proteinen in den Kern sind eine oder zwei bestimmte Sequenz(en) weniger (meist basischer) Aminosäuren notwendig, die Teil der Peptidkette eines solchen *nukleären Proteins* sind und wohl eine Peptidschleife auf der Proteinoberfläche bilden. Dieses *nukleäre Lokalisationssignal* ist z. B. beim zytoplasmatischen Rezeptor für Glucocorticoide (S. 306) in Abwesenheit des Glucocorticoids durch ein Chaperonprotein (hsp90 = heat shock protein 90) verdeckt und wird erst freigelegt, wenn das Hormon bindet und sich hsp90 dadurch vom Rezeptor löst. Der so „aktivierte" Rezeptor gelangt dann in den Zellkern, wo er an spezifische DNA-Sequenzen bindet und die Transkription bestimmter Gene reguliert.

Mitochondriale DNA (mtDNA). Lange nach der Entdeckung und Charakterisierung der nukleären DNA wurde in den 1960er Jahren auch eine solche in den *Nukleoiden* der mitochondrialen Matrix gefunden. Sie besteht aus einem ringförmigen Doppelstrang, auf dem sich u. a. einige der Gene für die Enzyme der Atmungskette befinden. Der größte Teil der mitochondrialen Proteine wird jedoch im Zytoplasma synthetisiert (s. o.). Vererbt wird die mtDNA nur von der *Mutter*, da väterliche Mitochondrien bei der Befruchtung der Eizelle nicht weitergegeben werden.

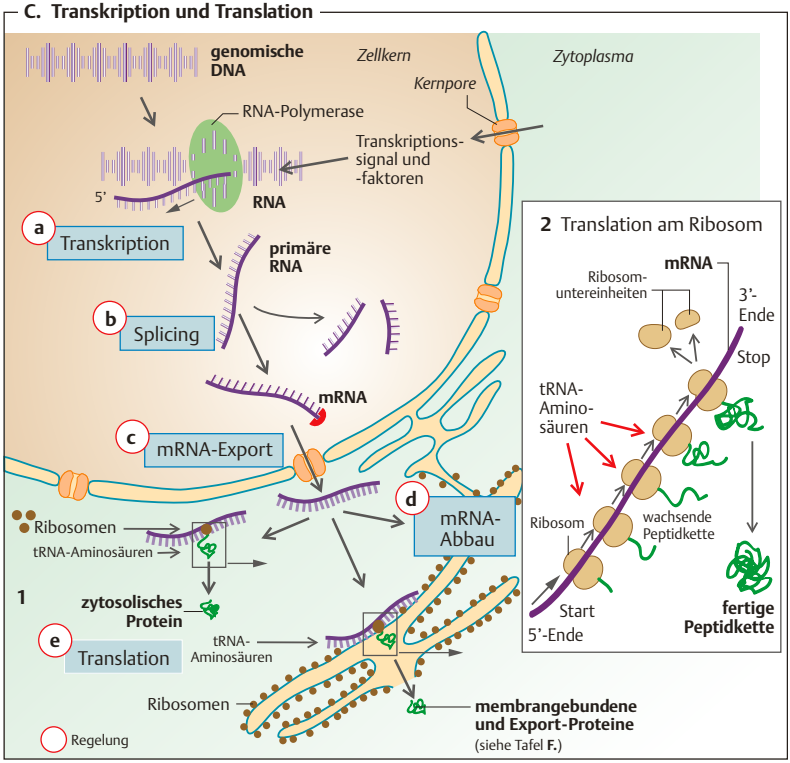
Die **Kernhülle** besteht aus *zwei* Phospholipiddoppelmembranen, die an den Kernporen ineinander übergehen. Diese beiden Membranen sind unterschiedlich zusammengesetzt, wobei die äußere ein Kontinuum mit der Membran des *endoplasmatischen Retikulums (ER*; s. u.*)* bildet (**F**).

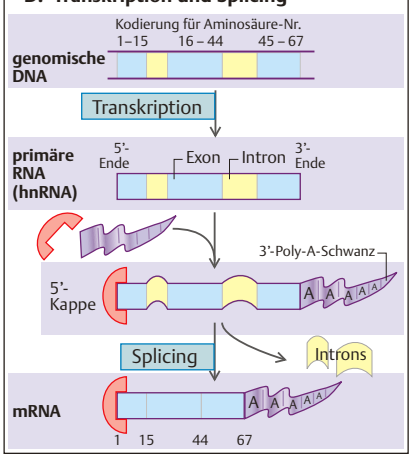
Die aus dem Kern exportierte mRNA erreicht die **Ribosomen** (**C1**), die entweder frei im Zytosol schwimmen oder an die zytosolische Seite des endoplasmatischen Retikulums (ER) gebunden sind (s. u.). Jedes Ribosom besteht aus Dutzenden von Proteinen, die mit mehreren Struktur-RNA-Molekülen (**r**[ibosomale]**RNA**) assoziiert sind. Die zwei Untereinheiten des Ribosoms werden im **Nucleolus** aus zahlreichen rRNA-Genen transkribiert und verlassen getrennt den Zellkern durch die Kernporen. Zusammengefügt als Ribosom steht dann eine biochemische „Maschine" für die **Proteinsynthese** (**Translation**) zur Verfügung (**C2**). Zur Bildung der Peptidkette ist eine (für jede der 21 proteinogenen Aminosäuren) jeweils spezifische **tRNA** notwendig, an die an ihrem C-C-A-Ende (für alle tRNAs gleich) die einzubauende Aminosäure gebunden ist, und an der sich am anderen Ende das betreffende Anticodon befindet, das das Codon auf der mRNA erkennt (**E**). (Das Ribosom enthält zwei tRNA-Bindungsstellen, nämlich eine für die zuletzt eingebaute und eine für die daneben einzubauende Aminosäure; nicht in **E** gezeigt.) Die Synthese beginnt mit der Ablesung eines *Start-Codons* und endet mit der des *Stop-Codons*. Danach zerfällt das Ribosom in seine 2 Untereinheiten und löst sich von der mRNA (**C2**). Die Syntheserate eines Ribosoms beträgt etwa 10 – 20 Aminosäuren/s. Der mRNA-Strang wird allerdings meist von mehreren Ribosomen gleichzeitig (an verschiedenen Stellen) abgelesen (*Poly[ribo]somen*), sodass die Rate der Proteinsynthese wesentlich höher ist als die seiner mRNA. Im Knochenmark z. B. werden so insgesamt rund $5 \cdot 10^{14}$ Hämoglobin-Kopien à 574 Aminosäuren/s hergestellt.

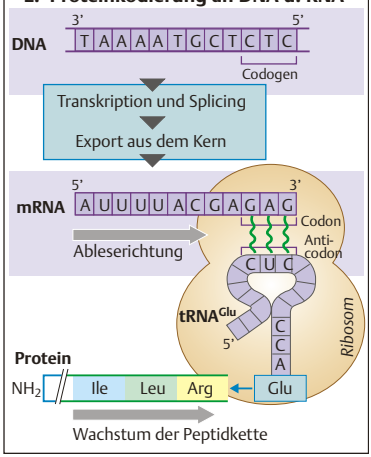
Die **mikroRNA** (= **miRNA** oder miR) wurde erst vor etwa 25 Jahren beschrieben. Es sind kurze (ca. 22 Nucleotide), haarnadelförmige, nicht kodierende RNAs (= ncRNA), die bei der posttranskriptionalen Genregulation, insbesondere bei der Stilllegung von Genen (Silencing), eine wichtige Rolle spielen. Ihre Funktion üben sie u. a. dadurch aus, dass sie spezifisch an mRNA binden, deren Translation sie erschweren oder ganz unterbinden, u. U. aber auch erleichtern.

Kurze ncRNAs stammen z. T. von langen ncRNAs (lncRNAs). Letztere haben oft regulatorische Funktion. So inaktiviert z. B. die lncRNA des *XIST*-Gens das X-Chromosom.

Das **endoplasmatische Retikulum** (**ER; C, F**) spielt eine zentrale Rolle bei der Protein- und Lipidsynthese der Zelle und dient zudem als


C. Transkription und Translation
genomische DNA
Zellkern
Zytoplasma
Kernpore
RNA-Polymerase
Transkriptions-signal und -faktoren
5'
RNA
a
Transkription
primäre RNA
b
Splicing
mRNA
c
mRNA-Export
d
mRNA-Abbau
Ribosomen
tRNA-Aminosäuren
1
zytosolisches Protein
e
Translation
tRNA-Aminosäuren
Ribosomen
membrangebundene und Export-Proteine
(siehe Tafel F.)
Regelung
2 Translation am Ribosom
mRNA
Ribosom-untereinheiten
3'-Ende
Stop
tRNA-Amino-säuren
Ribosom
wachsende Peptidkette
Start
5'-Ende
fertige Peptidkette


D. Transkription und Splicing
Kodierung für Aminosäure-Nr.
1–15
16 – 44
45 – 67
genomische DNA
Transkription
primäre RNA (hnRNA)
5'-Ende
Exon
Intron
3'-Ende
3'-Poly-A-Schwanz
5'-Kappe
Splicing
Introns
mRNA
1
15
44
67


E. Proteinkodierung an DNA u. RNA
DNA
3'
5'
T A A A A T G C T C T C
Codogen
Transkription und Splicing
Export aus dem Kern
mRNA
5'
3'
A U U U U A C G A G A G
Codon
Anti-codon
Ableserichtung
C U C
tRNA Glu
C C A
5'
Ribosom
Protein
NH2
Ile
Leu
Arg
Glu
Wachstum der Peptidkette

intrazellulärer Ca^{2+}-Speicher (▶ Abb. 1.8, A). Es besteht aus einem netzähnlichen Labyrinth verzweigter Kanäle und flacher Bläschen, deren Innenräume (*Zisternen*; ca. 10 % des Zellvolumens) miteinander verbunden und von einer Membran umgeben sind, die bis zu 70 % der Membranmasse der Zelle ausmachen kann. An der Außenseite eines Teils des ER sind diejenigen *Ribosomen* angeheftet (**raues ER**), die die Transmembranproteine (**G**) für Plasmamembran, ER, Golgi-Apparat, Lysosomen etc. sowie die Exportproteine synthetisieren. Bei Beginn der Synthese eines Proteins (Start am Aminoende) durch ein (vorerst noch freies) Ribosom entsteht eine *Signalsequenz*, an die im Zytoplasma ein *SRP* (signal-recognition particle) bindet. Dies hat zur Folge, dass (a) die Synthese vorübergehend angehalten und (b) das Ribosom (unter Vermittlung des SRP und eines SRP-Rezeptors) an einen Ribosomrezeptor der ER-Membran gebunden wird. Erst dann geht die Synthese weiter. Bei der *Exportprotein-Synthese* wird die Peptidkette nach Syntheseende durch ein Translokatorprotein in die Zisterne abgegeben. Bei der *Synthese von Membranproteinen* wird, je nach Anzahl der Membran-spannenden Domänen (**G2**), die Synthese mehrmals durch Schließung des Translokatorproteins unterbrochen und die jeweilige (hydrophobe) Peptidsequenz seitlich in die Phospholipidmembran geschoben. Ein ER ohne Ribosomen wird **glattes ER** genannt. Hier werden u. a. Lipide synthetisiert (z. B. für die Lipoproteine) (S. 282). Die vom ER gebildeten Proteine werden samt Membran (Lipide) in Form sich abschnürender Bläschen weiter zum Golgi-Apparat transportiert.

Der **Golgi-Apparat** oder -Komplex (**F**) besitzt funktionell hintereinander geschaltete Kompartimente, in denen er ER-Produkte weiterverarbeitet. Er besteht aus dem *cis*-Golgi-Netzwerk (Aufnahmeseite, dem ER zugewandt), gestapelten, flachen Bläschen (Golgi-Stapel) sowie aus dem *trans*-Golgi-Netzwerk (Weiterverteilung = Sorting). Er

- synthetisiert Polysaccharide,
- modifiziert Proteine (**posttranslationale Modifikation**), z. B. Glykosylierung von Membranproteinen an bestimmten Aminosäuren (geschieht z. T. schon im ER), die später als Glykokalix an der Zellaußenseite zu liegen kommen (S. 26), oder γ-Carboxylierung von Glutamatresten (S. 122),
- phosphoryliert Zuckeranteile von Glykoproteinen (z. B. zu Mannose-6-Phosphat, s. u.) und
- „verpackt" für den Export bestimmte Proteine in *sekretorische Vesikel* (Sekretgranula), deren Inhalt in den Extrazellulärraum *exozytiert* wird (S. 274).

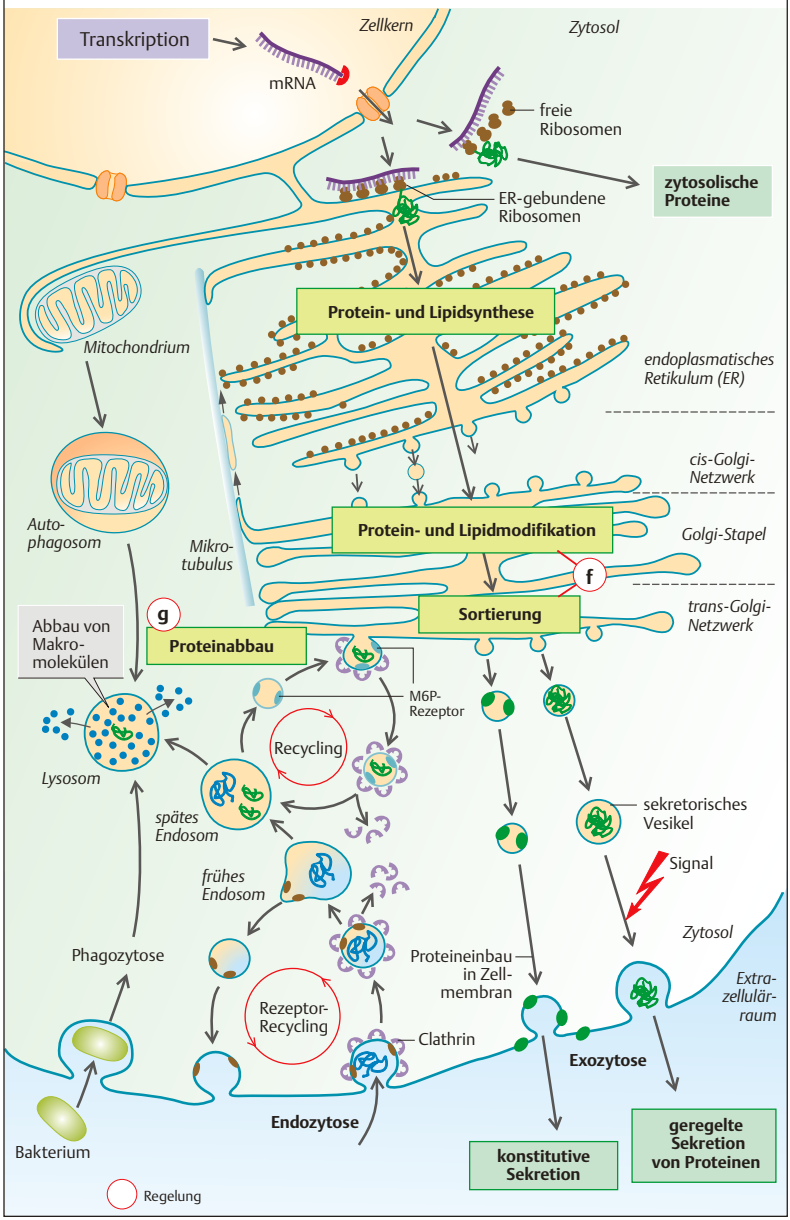
Der Golgi-Apparat stellt daher v. a. eine zentrale **Modifikations-, Sortier- und Verteilerstation** der vom ER übernommenen Proteine und Lipide dar.

Die **Regelung der Genexpression** geschieht auf der Stufe der Transkription (**C1a**), der RNA-Modifikation (**C1b**), des mRNA-Exports (**C1c**), der RNA-Hemmung (s. o.), des RNA-Abbaus (**C1d**), der Translation (**C1e**), der Modifikation und Sortierung (**Ff**) und des Proteinabbaus (**Fg**).

Epigenetik. Der genetische Code (S. 20) wird vererbt und ist auch noch im Acht-Zell-Stadium des Embryos unverändert vorhanden. Diese Zellen sind *totipotent*, d. h. aus jeder von ihnen kann ein ganzer Organismus entstehen. Bei späteren Zellteilungen entstehen dann aber mehr und mehr spezialisierte Zellen, deren jeweilige Funktion festgelegt ist. Bei unverändertem Erbgut geschieht diese Festlegung durch biochemische Modifikation einzelner DNA-Basen und von Histonen, so durch Methylierung und Acetylierung. Auch die Umwelt hat auf diese epigenetischen Prozesse Einfluss, da eineiige Zwillinge als Kleinkinder epigenetisch noch ganz ähnlich sind, aber im Alter sehr voneinander abweichen können, wenn ihr Leben verschieden verlaufen ist. Nach der Vereinigung von Spermie und Eizelle (S. 340) werden die epigenetischen Veränderungen wieder (weitesgehend) entfernt, sodass der daraus entstehende Embryo anfänglich wieder totipotent ist.

Die **Mitochondrien** (**A**, **B**, u. ▶ Abb. 1.8B) sind u. a. der Ort der Kohlenhydrat- und Lipidoxidation zu CO_2 und H_2O unter O_2-Verbrauch. Der *Zitronensäurezyklus*, die *Atmungskette* und die damit verknüpfte *ATP-Bildung* laufen u. a. dort ab. Reich an Mitochondrien sind stoffwechsel- und transportintensive Zellen, z. B. Leberzellen bzw. Darm- und Nierenepithelzellen. Die Mitochondrien sind von einer glatten *äußeren Membran* und einer *inneren Membran* umgeben, die die Matrix einhüllt, zur Oberflächenvergrößerung tief gefaltet ist (*Cristae*) und wichtige Transportaufgaben hat (▶ Abb. 1.8B). Die Mitochondrien gehen stammesgeschichtlich auf eingewanderte aerobe Bakterien zurück, die ursprünglich mit der ansonsten anaeroben Zelle in Symbiose lebten (*Symbiontenhypothese*). Ein Relikt sind die der bakteriellen DNA ähnliche miRNA und die Doppelmembran

F. Proteinsynthese, -sortierung, -recycling und -abbau



der Mitochondrien. Auch sie besitzen Ribosomen zur Synthese einiger ihrer Proteine (s. o.).

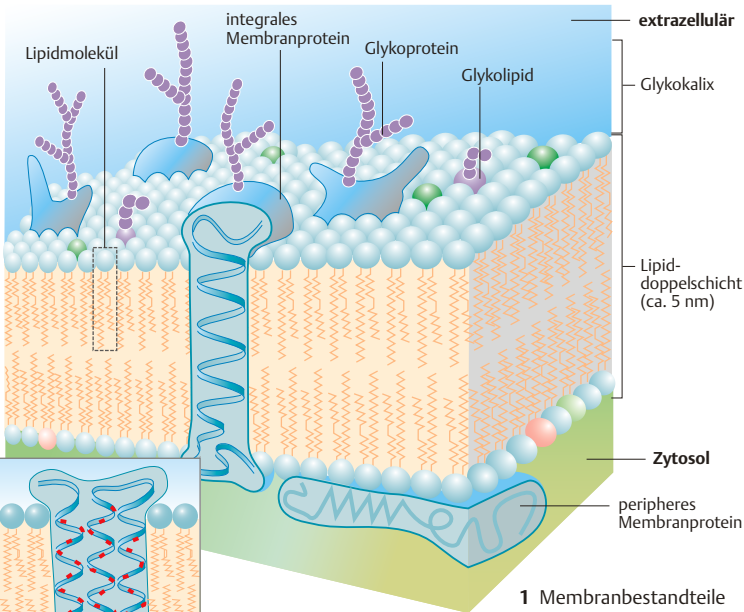
Lysosomen sind Vesikel (**F g**), die dem ER (via Golgi-Apparat) entstammen und der **intrazellulären „Verdauung"** von Makromolekülen dienen. Diese werden per Endozytose (z. B. Albumin im Nierentubulus, ▸ Abb. 7.6D) oder per Phagozytose (z. B. Bakterien durch Makrophagen) (S. 112) in die Zelle aufgenommen oder entstammen dem Abbau zelleigener Organellen (*Autophagie*, z. B. von Mitochondrien), die in *Autophagosomen* angeliefert werden (**B, F**). Endozytierte Membranteile werden z. T. erneut in die Zellmembran eingebaut (z. B. Rezeptorrecycling bei der rezeptorvermittelten Endozytose) (S. 40). Zwischenstationen dieses Vesikelverkehrs sind die *frühen* und *späten Endosomen*. Die späten Endosomen und die Lysosomen enthalten *saure Hydrolasen* (u. a. Proteasen, Nukleasen, Lipasen, Glykosidasen, Phosphatasen, die nur im Sauren aktiv sind), die Membran eine *H^+-ATPase* (V-Typ), die das Innere der Lysosomen auf pH 5 ansäuert, sowie diverse Transportproteine, die (a) die „Verdauungsprodukte" (z. B. Aminosäuren) ins Zytoplasma entlassen und (b) für den Ladungsausgleich der H^+-Aufnahme sorgen (Cl^--Kanäle). Diese Enzyme und Transportproteine werden in *primären Lysosomen* aus dem Golgi-Apparat angeliefert. Als „Adresse" dient dabei Mannose-6-Phosphat (M6P); dieses bindet an M6P-Rezeptoren in der Golgi-Membran, die wie bei der rezeptorvermittelten Endozytose (S. 40) mit Hilfe eines Clathrin-Gerüstes zusammengelagert werden. Im sauren Milieu werden die Proteine vom Rezeptor getrennt, und M6 P wird dephosphoryliert. Die M6P-Rezeptoren werden recycelt (**F**). Die am M6 P dephosphorylierten Proteine werden vom M6P-Rezeptor nicht mehr erkannt, was den Proteinen den Rückweg zum Golgi-Apparat abschneidet.

Die **Peroxisomen** enthalten (mittels einer Signalsequenz importierte) Enzyme, mit denen sie bestimmte organische Moleküle ($R\text{-}H_2$), z. B. Purine, D-Aminosäuren und Fettsäuren, oxidieren: $R\text{–}H_2 + O_2 \rightleftharpoons R + H_2O_2$. Die ebenfalls in Peroxisomen vorkommende *Katalase* wandelt 2 H_2O_2 in $O_2 + H_2O$ um und oxidiert u. a. Toxine, z. B. Alkohol.

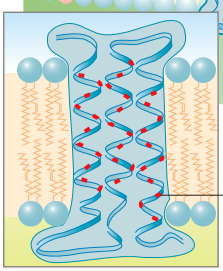
Zellmembran. Während die Membranen der Organellen für die intrazelluläre Kompartimentierung sorgen, dient die Zellmembran (**G**) v. a. der Abschirmung des Zellinneren gegen den Extrazellulärraum (S. 14). Sie besteht aus einer **Lipiddoppelschicht** (**G1**) und ist glatt oder tief gefaltet (z. B. Bürstensaum und basales Labyrinth; **B**). Sie enthält, je nach Zelltyp, unterschiedliche Anteile von *Phospholipiden* (v. a. Phosphatidylcholin [**G3**], -serin und -ethanolamin sowie Sphingomyelin), *Cholesterin* (= Cholesterol) und *Glykolipide* (z. B. Cerebroside), deren hydrophobe Teile einander zugekehrt sind, während die hydrophilen Anteile der wässrigen Umgebung, also Extrazellulärflüssigkeit bzw. Zytosol, zugewandt sind (**G4**). Die Lipidzusammensetzung der beiden Membranblätter ist sehr unterschiedlich; die Glykolipide finden sich nur in der Außenschicht (s. u.). Cholesterin (in beiden Schichten) senkt die Membranfluidität und die Permeabilität für polare Stoffe. In diese zweidimensional fluide Lipidmembran eingelagert sind **Proteine**, die, je nach Membrantyp, 25 (Myelinmembran) bis 75 % (innere Mitochondrienmembran) der Membranmasse ausmachen und von denen viele einmal (**G1**) oder mehrmals (**G2**) durch die ganze Lipiddoppelschicht hindurchreichen (*Transmembranproteine*) und z. B. als Ionenkanäle, Carrier oder Hormonrezeptoren dienen. In der Membran verankert sind die Proteine mit ihren lipophilen Aminosäureresten oder durch Anlagerung an bereits in die Membran eingebaute Proteine. Einige Membranproteine sind frei in der Membran beweglich, andere am Zytoskelett verankert, z. B. der Anionenaustauscher der Erythrozyten. Die Zelloberfläche ist weitgehend mit der *Glykokalix* bedeckt, die aus den Zuckeranteilen der Glykoproteine und Glykolipide der Zellmembran (**G1,4**) sowie aus solchen der *extrazellulären Matrix* besteht. Die Glykokalix vermittelt Zell-Zell-Interaktionen (Oberflächenerkennung, Zellandockung u. Ä.). *Selektine* sind z. B. Membranproteine des Endothels, die an Glykokalixkomponenten der Leukozyten andocken (S. 112).

Das **Zytoskelett** ermöglicht der Zelle, verschiedene Formen anzunehmen (u. a. bei der Zellteilung), sich gezielt zu bewegen (Migration, Zilien) und intrazelluläre Transporte (Vesikel, Mitose) zu leiten. Es enthält Aktinfilamente, vom Zentrosom ausgehende Mikrotubuli und Intermediärfilamente, wie Vimentin-, Desmin-, Neuro- und Keratinfilamente.

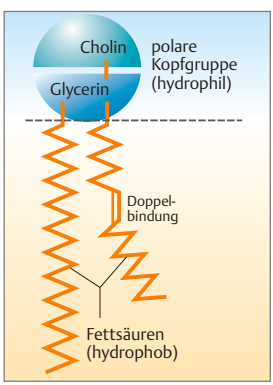
G. Zellmembran



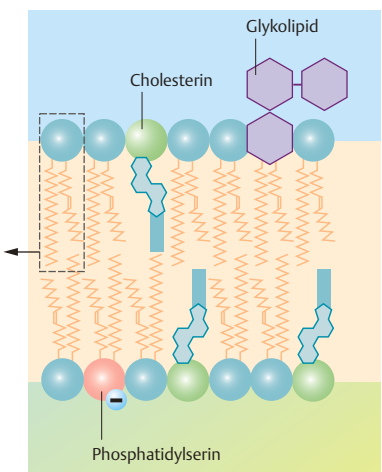
1 Membranbestandteile



2 mehrfach membranspannendes integrales Protein



3 Phospholipid (Phosphatidylcholin)



4 Membranlipide

Die lipophile Zellmembran schottet das Zellinnere gegen die ganz anders zusammengesetzte Extrazellulärflüssigkeit ab (S. 14). Dies ist Voraussetzung dafür, dass die Zelle ihr *Innenmilieu* unter Aufwendung von Stoffwechselenergie schaffen und aufrechterhalten kann. Kanäle (Poren), Carrier, Ionenpumpen (S. 38) und der Prozess der Zytose (S. 40) ermöglichen den **transmembranalen Transport** nur ganz bestimmter Stoffe, sei es den Import und Export von Stoffwechselsubstraten oder Metaboliten oder den gerichteten Transport von Ionen, mit dem u. a. das *Zellpotenzial* (S. 44) aufgebaut und geändert wird, was bei Nerven- oder Muskelzellen die Voraussetzung für deren Erregbarkeit ist. Auch die Folgen des Durchtritts von Substanzen, für die die Zellmembran meist relativ gut permeabel ist, z. B. Wasser und CO_2, können durch gerichteten Transport anderer Substanzen gemildert werden. Unerwünschte Veränderungen des Zellvolumens (S. 192) und des zellinternen pH-Wertes z. B. sind so regulatorisch kompensierbar.

► **Intrazelluläre Transportprozesse.** Da das Zellinnere durch die diversen Membranen der Zellorganellen in ganz unterschiedliche Räume (Kompartimente) aufgeteilt ist und in einigen Zellen auch sehr weite intrazelluläre Strecken zu überwinden sind, existiert eine Vielzahl spezifischer intrazellulärer Transportprozesse. Beispiele dafür sind:

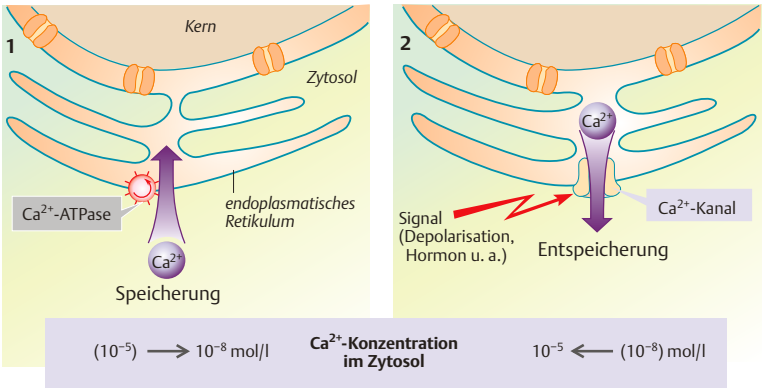
- der RNA-Export und der Proteinimport durch die *Kernporen* der Kernhülle (► Abb. 1.5C),
- der Proteintransport vom *RER zum Golgi-Komplex* (► Abb. 1.6F),
- der *axonale Transport* (S. 60) in Nervenfasern, der Distanzen bis zu 1 m überwinden muss. Diese Transporte finden großteils entlang von Filamenten des Zytoskeletts statt. Unter Verbrauch von ATP werden von den Mikrotubuli z. B. Dynein-gebundene Vesikel in die eine und Kinesin-gebundene in die andere Richtung bewegt (► Abb. 1.6F; ► Abb. 1.18A4).

Intrazellulärer transmembranaler Transport geschieht u. a.

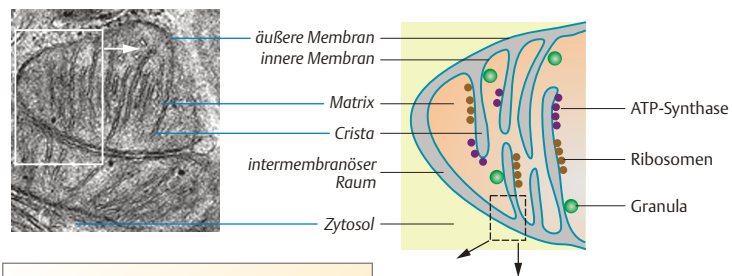
- an den *Lysosomen*: Aufnahme von H^+-Ionen aus dem Zytosol und Abgabe von Metaboliten, z. B. Aminosäuren, ins Zytosol (S. 26);
- am *ER*, das neben seinem Translokatorprotein (S. 22) u. a. auch zweierlei Ca^{2+}-transportierende Proteine besitzt (**A**): Mit einer Ca^{2+}-ATPase kann Ca^{2+} aus dem Zytosol herausgepumpt werden und über einen Ca^{2+}-Kanal das so gespeicherte Ca^{2+} auf ein Signal hin wieder ins Zytosol abgegeben werden (S. 50);
- an den *Mitochondrien*. Deren äußere Membran enthält große Poren (*Porine*; permeabel für Moleküle < 5 kDa) und ihre innere Membran spezifische Carrier und Enzyme in hoher Dichte (**B**). Die Enzymkomplexe der *Atmungskette* übertragen Elektronen (e^-) von einem hohen zu einem niedrigen Energieniveau und pumpen damit gleichzeitig H^+-Ionen aus dem Matrixraum in den intermembranösen Raum (**B1**). Dadurch entsteht ein in die Matrix gerichteter *H^+-Ionen-Gradient*. Dieser treibt nun nicht nur die ATP-Synthase an (ATP-Produktion; **B2**), sondern u. a. auch den Einstrom von Pyruvat$^-$ und anorganischem Phosphat, P_i^- (Symport; **B2b, c** u. sekundär aktiver Transport (S. 38)). *Ca^{2+}-Ionen*, die im Muskel Ca^{2+}-sensitive mitochondriale Enzyme regeln, können unter ATP-Verbrauch in den Matrixraum gepumpt werden (**B2**); somit können die Mitochondrien eine Art Pufferraum für den Fall gefährlich hoher Ca^{2+}-Konzentrationen im Zytosol bilden. Das (durch den H^+-Austritt) innen negative *Membranpotenzial* treibt die Aufnahme von *ADP^{3-}* im Austausch gegen *ATP^{4-}*; (**B2a**) (potenzialgetriebener Transport) (S. 34).

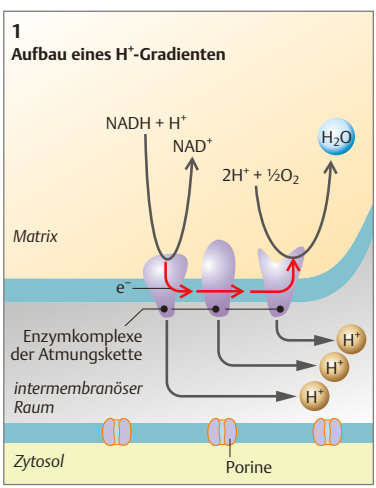
► **Transport zwischen benachbarten Zellen.** Im Organismus findet Transport auch zwischen benachbarten Zellen statt, sei es durch Diffusion durch den Extrazellulärraum (z. B. parakrine Hormonwirkung) oder durch kanalartige Zellverbindungen (**Konnexone**) im Bereich bestimmter Membranareale (**Gap Junctions = Nexus; C**). Ein Konnexon (**C1**) ist ein Halbkanal, der aus 6 Connexin-Molekülen (**C2**) besteht und dem genau gegenüber ein Konnexon einer Nachbarzelle sitzt, sodass beide gemeinsam einen Kanal bilden, der Stoffe mit einer Molekülmasse bis etwa 1 kDa durchlässt. Da dies sowohl für Ionen (z. B. Ca^{2+}) als auch für zahlreiche organische Stoffe (z. B. ATP) gilt, werden derartige Zellen zu einem engen elektrischen und metabolischen Verband gekoppelt, wie er z. B. in Epithelien, in der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Trakts, im Uterus (am Ende der Schwangerschaft), in der Leber, im Myokard und in der Glia des ZNS verwirklicht ist. Die elektrische Koppelung erlaubt es z. B., dass sich die Erregung von *Muskelzellen* auf ihre Nachbarzellen ausbreitet und somit eine Erregungswelle über weite Teile eines Organs auslösen kann (Magen, Darm, Gallengang, Uterus, Ureter, Herzvorhof, Herzkammer usw.,

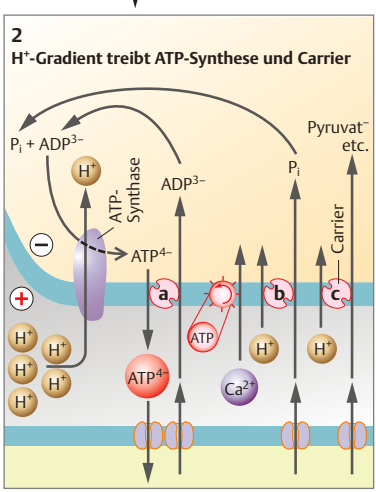
A. Ca^{2+}-Transport durch die ER-Membran



B. Mitochondrialer Transport







nicht aber Skelettmuskel; siehe z. B. auch Single-Unit-Typ) (S. 88). Auch bestimmte Neurone der Retina und des ZNS kommunizieren so (*elektrische Synapse*). Die Gap Junctions in der *Glia* (S. 378) und in den *Epithelien* ermöglichen es, dass Belastungen, die im Rahmen der Transport- und Barrierefunktionen (s. u.) auftreten, vom ganzen Zellverband gemeinsam getragen werden. Steigt allerdings in einer Zelle die Ca^{2+}-Konzentration (Extremfall: Loch in der Zellmembran) oder die H^+-Konzentration zu stark an, so schließen sich die Konnexone (**C3**), d. h. die Zelle wird im Interesse des Funktionserhalts des ganzen Zellverbandes mit ihren Problemen allein gelassen.

► **Transport durch Zellverbände.** Die Trennfunktion zwischen „innen" und „außen" übernimmt bei Einzelzellen die Zellmembran. Im vielzelligen Organismus mit seinen größeren Räumen wird diese Funktion von Zellverbänden übernommen: Die *Epithelien* (Haut, Magen-Darm-Trakt, Urogenitaltrakt, Respirationstrakt u. a.), das *Endothel* der Blutgefäße und die *Glia* des ZNS sind solche großflächigen Barrieren. Sie trennen den allgemeinen Extrazellulärraum von Räumen mit ganz anderer Zusammensetzung ab, so etwa von der Luft (Haut, Bronchialepithel), vom Inhalt des Magen-Darm-Traktes, von mit Harn oder Galle gefüllten Räumen (Tubulus, Harnblase bzw. Gallenblase), vom Kammerwasser des Auges, vom Blutraum (Endothel), vom Liquor des Gehirns („Blut-Liquor-Schranke") und vom Extrazellulärraum des ZNS („Blut-Hirn-Schranke", s. u.). Trotz dieser Abtrennung muss es für bestimmte Substanzen natürlich auch Transportmöglichkeiten durch diese Zellverbände geben, also einen gerichteten **transzellulären Transport**, bei dem der Import in die Zelle auf der einen Seite mit dem Export auf der Gegenseite kombiniert ist.

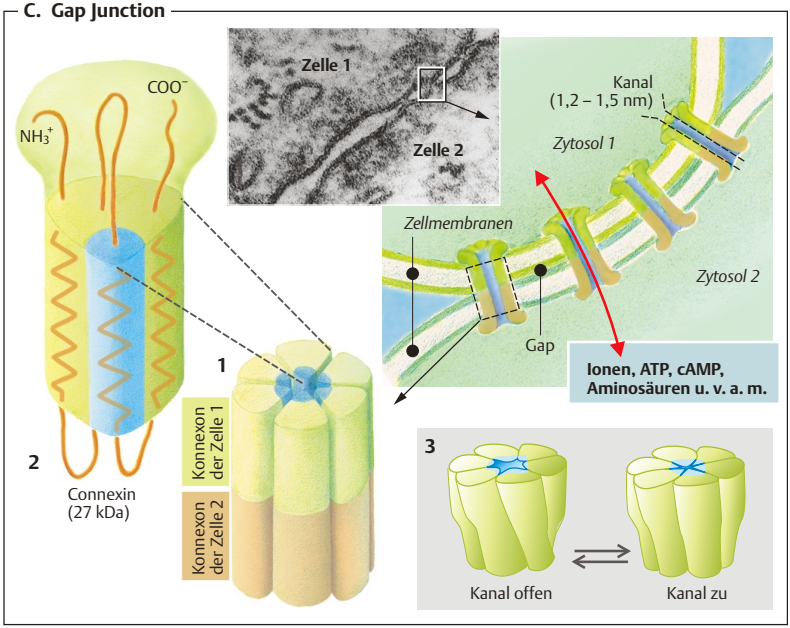
Blut-Hirn-Schranke. Für die meisten Stoffe ist diese Barriere dicht, es sei denn, dass das Endothel der Hirnkapillaren eine spezifische Transportmöglichkeit für den betreffenden Stoff besitzt. Das Lipid LPC-DHA z. B. ist für das Wachstum und die Funktion des Gehirns notwendig. LPC-DHA ist im Blut an Albumin gebunden. Der kleine ungebundene Anteil wird auf der Blutseite der Hirnkapillaren vom dort lokalisierten Na^+-Cotransporter (Mfsd2a) in die Endothelzelle aufgenommen und erreicht schließlich via Astrozyten die Gehirnzellen, wobei der Transport aus der Endothelzelle heraus noch unklar ist.

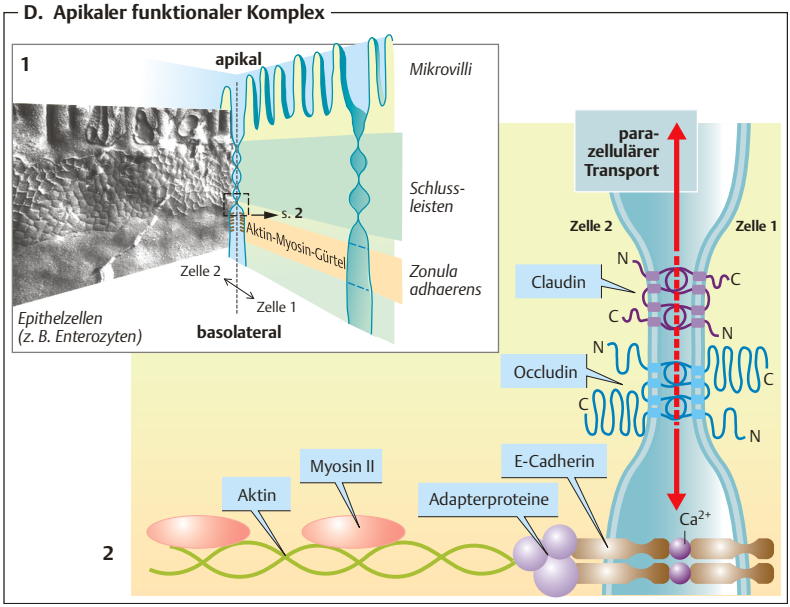
Im Gegensatz zu Zellen mit rundum gleichartigen Eigenschaften ihrer Plasmamembran (z. B. Blutzellen), handelt es sich bei Epi- und Endothelzellen bezüglich ihres Baues (► Abb. 1.4A, B) und ihrer Transportfunktion um *polare Zellen*. So enthält die *apikale Membran* (nach „außen" gewandt) einer Epithelzelle einen anderen Satz an Transportproteinen als ihre *basolaterale Membran* auf der Blutseite.

Durch Zellbarrieren kann jedoch nicht nur transzellulär transportiert werden, sondern auch zwischen den Zellen hindurch: **parazellulärer Transport**. Bestimmte *Epithelien* (z. B. im Dünndarm und im proximalen Nierentubulus) sind in dieser Hinsicht für kleine Moleküle relativ durchlässig („leck"), andere sind dagegen weniger leck (z. B. distales Nephron, Kolon). Dies hängt davon ab, wie stark die **Schlussleisten** ausgebildet sind und welche Proteine sie enthalten: Occludine, JAM [junction adhesion molecule] und *Claudine*. So sind bisher 16 Claudine bekannt, die auch für die Spezifität der Durchlässigkeit entscheidend sind; z. B. ist ein intaktes Claudin 16 für die parazelluläre Mg^{2+}-Resorption in der Henle-Schleife des Nierentubulus Voraussetzung (S. 204).

Der parazelluläre Weg und das Ausmaß seiner Durchlässigkeit (z. B. Kationen- oder Anionenspezifität) sind wesentliche funktionelle Elemente des jeweiligen Epithels. Die Schranke des *Endothels* der Gefäßwände kann von Makromolekülen durch *Transzytose* (S. 40) überwunden werden, doch spielt auch in diesem Fall der parazelluläre Transport eine wesentliche Rolle, insbesondere natürlich beim fenestrierten Endothel. Anionische Makromoleküle wie das Albumin, das ja wegen seiner kolloidosmotischen Wirksamkeit in der Blutbahn (S. 234) verbleiben muss, werden dabei aufgrund von Wandladungen der Interzellularspalten und z. T. auch an den Fenstern zurückgehalten.

► **Ferntransport.** Schließlich ist auch ein Ferntransport zwischen den Organen des Körpers und zwischen ihm und der Außenwelt notwendig. Das wesentliche Transportprinzip ist hier die *Konvektion* (S. 36).


C. Gap Junction
Zelle 1
Zelle 2
Kanal
(1,2 – 1,5 nm)
Zytosol 1
Zytosol 2
Zellmembranen
Gap
Ionen, ATP, cAMP,
Aminosäuren u. v. a. m.
COO⁻
NH3⁺
1
2
Konnexon der Zelle 1
Konnexon der Zelle 2
Connexin
(27 kDa)
3
Kanal offen
Kanal zu


D. Apikaler funktionaler Komplex
1
apikal
Mikrovilli
Schluss-
leisten
s. 2
Aktin-Myosin-Gürtel
Zonula
adhaerens
Zelle 2
Zelle 1
Epithelzellen
(z. B. Enterozyten)
basolateral
para-
zellulärer
Transport
Zelle 2
Zelle 1
Claudin
Occludin
N
C
Ca2+
2
Aktin
Myosin II
E-Cadherin
Adapterproteine

Diffusion bedeutet Transport eines Stoffes aufgrund der zufälligen thermischen (Brownschen) Bewegung seiner Moleküle oder Ionen (**A1**). Da dieser Transport in alle Richtungen des Raums stattfindet, kann eine *Nettodiffusion*, d. h. ein gerichteter Transport, nur dann ablaufen, wenn der Stoff am Ausgangsort höher konzentriert ist als am Zielort, d. h. wenn ein **Konzentrationsgefälle** als Trieb„kraft" besteht, wobei „Kraft" hier nicht im physikalischen Sinn zu verstehen ist. (Eine unidirektionale Diffusion erfolgt auch ohne Konzentrationsgefälle, doch ist hierbei die Hin- und Rückdiffusion gleich groß und somit die Nettodiffusion = 0.) Diffusion gleicht also Konzentrationsdifferenzen aus und verbraucht dabei ihre eigene Triebkraft: **passiver Transport** (= „Bergab"-Transport).

Überschichtet man z. B. Wasser mit O_2-Gas, so diffundiert O_2 entlang seines anfänglich hohen Gasdruckgefälles rasch ins Wasser hinein (**A2**). Dort steigt infolgedessen der (bei Gasen statt der Konzentration verwendete) Partialdruck von O_2 (P_{O_2}), sodass O_2 gleich in die nächste, O_2-ärmere Wasserschicht weiterdiffundieren kann (**A1**). Allerdings wird die Steilheit des P_{O_2}-Profils oder -Gradienten, dP_{O_2}/dx, in jeder weiteren Schicht mit der Entfernung x von der O_2-Quelle (exponentiell) immer kleiner (**A3**), d. h. die sog. Diffusionsrate (= diffundierende Stoffmenge/Zeit) wird zunehmend geringer. Diffusion ist im Organismus also nur geeignet für einen **Transport über kurze Strecken**, wobei die Diffusion in Flüssigkeiten langsamer ist als die in Gasen.

Die *Diffusionsrate* (J_{diff} [mol · s^{-1}]) ist außerdem proportional der für die Diffusion zur Verfügung stehenden Fläche F und der absoluten Temperatur T sowie umgekehrt proportional der Viskosität η des Lösungsmittels und dem Radius r der diffundierenden Teilchen.

Nach der *Stokes-Einstein-Gleichung* werden T, η und r als *Diffusionskoeffizient D* zusammengefasst:

$$D = \frac{R \cdot T}{N_A(6\pi \cdot r \cdot \eta)}\,[m^2 \cdot s^{-1}], \qquad (1.1)$$

wobei die Proportionalitätskonstante R die allgemeine Gaskonstante (8,3 144 J · K^{-1} · mol^{-1}) und N_A die Avogadrokonstante (S. 414) ist.

Das *1. Ficksche Diffusionsgesetz* (Adolf Fick 1855) lautet demnach:

$$J_{diff} = F \cdot D \cdot \frac{dC}{dx}\,[mol \cdot s^{-1}]; \qquad (1.2)$$

C = Konzentration, x = Diffusionsstrecke).

Da die Trieb„kraft", d. h. der Gradient dC/dx entlang der Diffusionsstrecke exponentiell abnimmt (s. o.), nimmt die *Diffusionszeit* mit dem Quadrat der Diffusionsstrecke exponentiell zu: Braucht ein bestimmtes Molekül für den ersten µm 0,5 ms, so sind es für 100 µm bereits 5 s und für 1 cm schon 14 h.

Wenn im o. g. Beispiel der freien O_2-Diffusion in Flüssigkeit (**A2**) der P_{O_2} über dem Wasser konstant gehalten wird, wird sich nach einiger Zeit der gleiche P_{O_2} auch in der Flüssigkeit eingestellt haben; die Nettodiffusion hört dann auf, es kommt zum *Diffusionsgleichgewicht*. Im Organismus ist die Diffusion von O_2 aus der Lungenalveole ins Blut und von CO_2 in umgekehrter Richtung ein Beispiel dafür (S. 140).

Betrachten wir jetzt zwei Räume, a und b (**B1**), die mit Lösungen gefüllt sind, in denen die Konzentration C eines (ungeladenen) gelösten Stoffes unterschiedlich hoch sei ($C^a > C^b$). Die Trennwand habe Poren mit einer Länge Δx und die Poren eine Gesamtquerschnittsfläche F. Da die Poren für den Stoff durchlässig sind, wird dieser von a nach b diffundieren, wobei $C^a - C^b = \Delta C$ die Trieb„kraft" ist. Berücksichtigen wir nur die zwei Räume a und b (und lassen den in **B2** gezeigten Gradienten dC/dx in der Pore vereinfachend außer Acht), so lautet das **1. Ficksche Diffusionsgesetz** (Gl. (1.2)) jetzt

$$\mathbf{J_{diff} = F \cdot D \cdot \left(\frac{\Delta C}{\Delta x}\right)\,[mol \cdot s^{-1}]}. \qquad (1.3)$$

Die Diffusionsrate ist also umso größer, je größer F, D und ΔC, und umso kleiner, je dicker die Trennwand (Δx) ist.

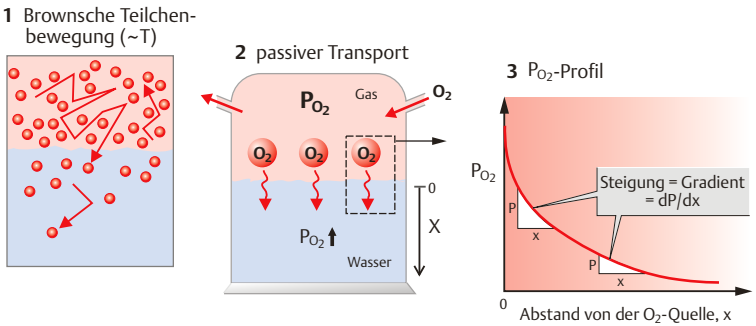
Bei der Diffusion durch die **Lipidmembranen** der Zelle ist zu berücksichtigen, dass sich hydrophile Substanzen in der Membran nur wenig lösen (s. intramembranaler Gradient in **C1** im Vergleich zu **C2**) und diese daher mittels *„einfacher" Diffusion* schwer durchdringen können. Ein Maß für die Lipidlöslichkeit eines Stoffes ist der *Öl-Wasser-Verteilungskoeffizient k* (**C**).

Durch eine reine **Phospholipiddoppelmembran** wird ein Stoff umso rascher diffundieren, je höher sein *k* ist. (**D**). Gl. (1.3) lautet nun

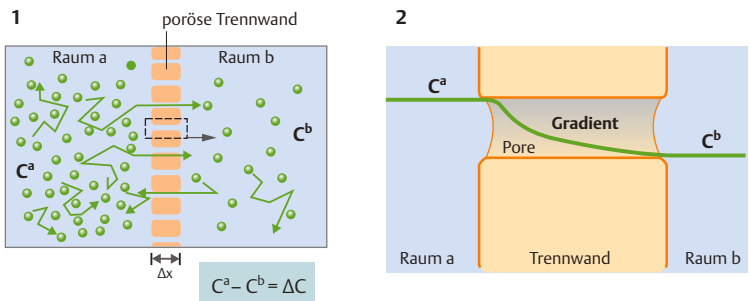
$$J_{diff} = k \cdot F \cdot D \cdot \left(\frac{\Delta C}{\Delta x}\right)\,[mol \cdot s^{-1}]. \qquad (1.4)$$

Während bei gleichem *k* der Molekülradius r (Gl 1.1) nach wie vor die Größe von D wesentlich mitbestimmt (vgl. z. B. Diethylmalonamid mit Ethylharnstoff in **D**), kann *k* bei gleichem r um viele Zehnerpotenzen variieren (vgl. z. B. Harnstoff mit Ethanol in **D**) und damit die Membrandurchlässigkeit (Permeabilität) entscheidend beeinflussen.

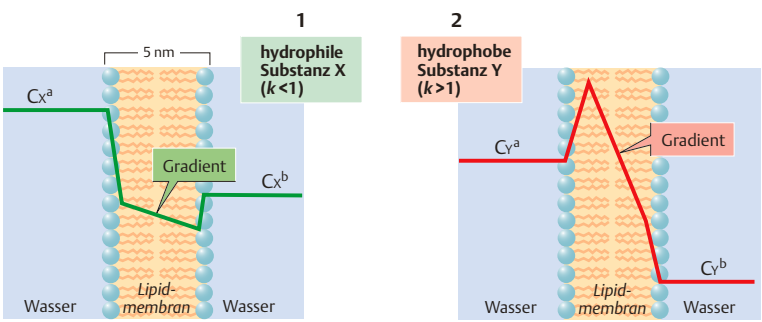
A. Diffusion in homogenem Medium



B. Diffusion durch poröse Trennwand



C. Diffusion durch Lipidmembran



$$k = \frac{\text{Gleichgewichtskonzentration in Olivenöl}}{\text{Gleichgewichtskonzentration in Wasser}}$$

(z. T. nach S. G. Schultz)

Da die Größen *k*, D und Δx im Organismus meist nicht bestimmbar sind, fasst man sie in der Praxis als *Permeabilitätskoeffizient P* zusammen, wobei

$$P = k \cdot \frac{D}{\Delta x} \left[\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}\right]. \qquad (1.5)$$

Bezieht man nun noch die Transportrate J_{diff} $[\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}]$ auf die Fläche F, so heißt die umgeformte Gl. (1.4) dann:

$$\frac{\mathbf{J_{diff}}}{\mathbf{F}} = \mathbf{P} \cdot \Delta\mathbf{C}\left[\mathbf{mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}}\right]. \qquad (1.6)$$

Die pro Fläche und Zeit (netto-)diffundierende Stoffmenge ist damit proportional zu ΔC und P (**E**, blaue Gerade mit der Steigung P).

Für die **Diffusion von Gasen** wird ΔC in Gl. (1.4) durch ΔP (Löslichkeitskoeffizient mal Partialdruckdifferenz) (S. 148) sowie J_{diff} $[\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}]$ durch $\dot{V}_{diff}$ $[\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}]$ ersetzt. $k \cdot \alpha \cdot D$ wird dann zusammengefasst als „Diffusionsleitfähigkeit" oder *Krogh-Diffusionskoeffizient* K $[\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}]$, sodass das 1. Ficksche Diffusionsgesetz in dieser Form lautet:

$$\frac{\dot{V}_{diff}}{F} = K\frac{\Delta P}{\Delta x}\left[\text{m} \cdot \text{s}^{-1}\right]. \qquad (1.7)$$

Da beim alveolären Gasaustausch (S. 140) F und Δx am Lebenden nicht bestimmbar sind, werden $K \cdot F/\Delta x$ für O_2 oft als *O_2-Diffusionskapazität* der Lunge D_L zusammengefasst, sodass

$$\dot{V}_{O_2\,diff} = D_L \cdot \Delta P_{O_2} \quad \left[\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}\right]. \qquad (1.8)$$

Von einer **nichtionischen** (engl.: **non-ionic**) **Diffusion** spricht man, wenn die ungeladene Form einer schwachen Base (z. B. Ammoniak = NH_3) oder Säure (z. B. Ameisensäure = HCOOH) leichter durch eine Membran gelangt als die geladene Form (**F**). Für NH_3 z. B. ist die Membran also sehr viel durchlässiger als für NH_4^+. Da es vom pH-Wert der Lösung abhängt, ob solche Stoffe geladen sind oder nicht (pK-Wert) (S. 418), beeinflusst der pH-Wert die Diffusion schwacher Säuren und Basen.

Das bisher Gesagte hat die Diffusion elektrisch geladener Stoffteilchen (**Ionen**) nicht berücksichtigt. Für sie kommt hinzu, dass eine **elektrische Potenzialdifferenz**, z. B. an einer Zellmembran, eine weitere treibende „Kraft" für Diffusion sein kann („*Elektrodiffusion*"): Positiv geladene Ionen (Kationen) werden dann auf die negativ geladene Membranseite wandern, negativ geladene Ionen (Anionen) auf die positiv geladene Seite. Voraussetzung für einen solchen Transport ist natürlich, dass die Membran durch eingebaute Ionenkanäle (S. 44) für das zu transportierende Ion durchlässig ist. Umgekehrt trägt jedes entlang eines Konzentrationsgefälles diffundierende Ion seine Ladung mit sich und erzeugt dadurch selbst ein elektrisches *Diffusionspotenzial* (S. 44).

Infolge der elektrischen Ladung von Ionen kann der Permeabilitätskoeffizient des Ions X ($= P_x$) umgewandelt werden in die **elektrische Leitfähigkeit** der Membran für dieses Ion, g_x:

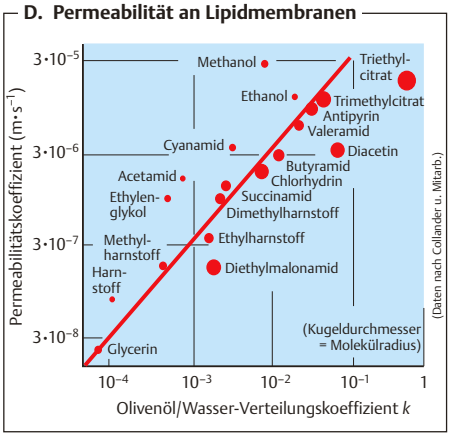
$$g_x = \frac{P_x \cdot z_x^2 \cdot F^2}{R \cdot T}\bar{c}_x \quad [\text{S} \cdot \text{m}^{-2}], \qquad (1.9)$$

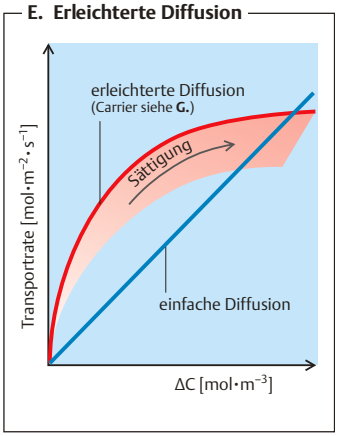
wobei R und T ihre übliche Bedeutung haben (s. o.) und z_x die Ladungszahl des Ions, *F* die Faraday-Konstante $(9{,}65 \cdot 10^4\ \text{A} \cdot \text{s} \cdot \text{mol}^{-1})$ und $\bar{c}_x$ die mittlere Ionenaktivität in der Membran bedeuten (Index d = diesseits, j = jenseits der Membran):

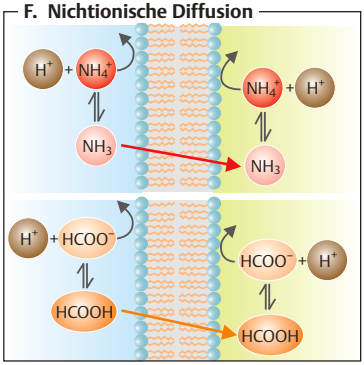
$$\bar{c}_x = \frac{c_d - c_j}{\ln c_d - \ln c_j}. \qquad (1.10)$$

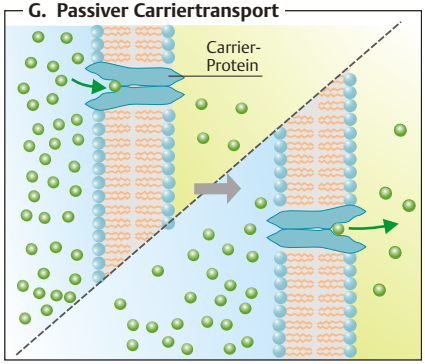
Im Gegensatz zu P ist g also *konzentrationsabhängig*. Wenn z. B. die extrazelluläre K^+-Konzentration von 4 auf 8 mmol/kg H_2O steigt (intrazellulär unverändert 160 mmol/kg H_2O), so steigt $\bar{c}_{K^+}$, und damit g_{K^+}, um 20 %.

Da die meisten biologisch wichtigen Stoffe so polar, also lipophob sind (kleines *k*), dass ihre einfache Diffusion durch die Membran viel zu langsam ablaufen würde, gibt es neben den Ionenkanälen weitere Membranproteine, sog. **Carrier** (Transporter), die das zu transportierende Molekül (z. B. Glucose) auf der einen Membranseite binden und sich (nach einer Konformationsänderung des Carriers) jenseits der Membran wieder von ihm trennen (**G**). Für den Transport durch solche Carrier (z. B. GLUT2-Uniporter für Glucose (S. 178), ist zwar, wie bei der einfachen Diffusion, ein Konzentrationsgefälle notwendig (*passiver Transport*), doch ist diese **„erleichterte Diffusion"** andererseits *sättigbar* (**E**) und *spezifisch* für strukturell ähnliche Stoffe, die sich auch gegenseitig *kompetitiv hemmen* können. Diese Eigenschaften haben solche Carrier mit denen für den aktiven Transport gemeinsam (S. 38).


D. Permeabilität an Lipidmembranen
Permeabilitätskoeffizient (m·s⁻¹)
3·10⁻⁵
3·10⁻⁶
3·10⁻⁷
3·10⁻⁸
Methanol
Triethyl-citrat
Ethanol
Trimethylcitrat
Antipyrin
Valeramid
Cyanamid
Diacetin
Butyramid
Chlorhydrin
Acetamid
Ethylen-glykol
Succinamid
Dimethylharnstoff
Methyl-harnstoff
Ethylharnstoff
Harn-stoff
Diethylmalonamid
Glycerin
(Kugeldurchmesser = Molekülradius)
(Daten nach Collander u. Mitarb.)
10⁻⁴
10⁻³
10⁻²
10⁻¹
1
Olivenöl/Wasser-Verteilungskoeffizient k


E. Erleichterte Diffusion
Transportrate [mol·m⁻²·s⁻¹]
erleichterte Diffusion
(Carrier siehe G.)
Sättigung
einfache Diffusion
ΔC [mol·m⁻³]


F. Nichtionische Diffusion
H⁺ + NH₄⁺
NH₃
NH₄⁺ + H⁺
NH₃
H⁺ + HCOO⁻
HCOOH
HCOO⁻ + H⁺
HCOOH


G. Passiver Carriertransport
Carrier-Protein

Wasser- oder *Volumentransport* (J_V) durch Trennwände im Organismus geschieht durch *Osmose* (= Wasserdiffusion) oder durch *Filtration.* Dazu muss die Trennwand wasserdurchlässig sein (hydraulische Leitfähigkeit K_f), sodass ein osmotischer bzw. hydrostatischer Druckunterschied ($\Delta\pi$ bzw. ΔP) die Flüssigkeit durch die Wand hindurch pressen kann.

Für den **osmotischen Wasserfluss** (**A**) gilt

$$\mathbf{J_V = K_f \cdot \Delta\pi} \qquad (1.11)$$

und für $\Delta\pi$ nach *van't Hoff* und *Staverman*

$$\Delta\pi = \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta C_{osm}, \qquad (1.12)$$

wobei σ = Reflexionskoeffizient (s. u.) der beteiligten Teilchen, R = allgemeine Gaskonstante (S. 32), T = absolute Temperatur und ΔC_{osm} [osm · kgH_2O^{-1}] = Differenz zwischen niedrigerer und höherer Teilchenkonzentration (**A**: $C^a_{osm} - C^b_{osm}$). ΔC_{osm} als Trieb„kraft" der Osmose hat einen negativen Wert, sodass J_V ebenfalls negativ wird (Gl. (1.11)). Der Wasserfluss ist also dem Konzentrationsgefälle der gelösten Teilchen entgegen gerichtet oder, anders ausgedrückt, die höhere Konzentration C^b_{osm} „saugt" das Wasser an sich. Vom Lösungsmittel H_2O her betrachtet, ist die H_2O-Konzentration in a, C^a_{H2O}, größer als in b, C^b_{H2O}, d. h. $C^a_{H2O} - C^b_{H2O}$ ist die Trieb„kraft" der H_2O-Diffusion (**A**). Voraussetzung für Osmose ist außerdem, dass $\sigma > 0$, d. h. dass die Durchlässigkeit für die gelösten Teilchen geringer ist als die für Wasser.

Für den Durchlass von Wasser durch die Zellmembran besitzt diese meist Wasserkanäle (**Aquaporine**). Eine Sammelrohr-Hauptzelle der Niere z. B. enthält 10^7 solche Kanäle, und zwar in der luminalen Membran Aquaporin-2 (regelbar) und in der basolateralen Membran Aquaporin-3 und -4 (permanent). Geregelt wird die Wasserdurchlässigkeit des Sammelrohrepithels (**A** rechts) durch Ein- und Wiederausbau von Aquaporin-2, das in der Membran intrazellulärer Vesikel gelagert ist. In Anwesenheit von ADH (V_2-Rezeptoren, cAMP) (S. 302) werden sie innerhalb von Minuten in die luminale Membran eingebaut und erhöhen so deren Wasserdurchlässigkeit (pro Kanal ca. $1{,}5 \cdot 10^{-17}$ l · s^{-1}).

Für die **Filtration** gilt (**B**; P_{eff}) (S. 174):

$$\mathbf{J_V = K_f(\Delta P - \Delta\pi) = K_f \cdot P_{eff}} \qquad (1.13)$$

Filtration findet v. a. durch die Wand der *Blutkapillaren* statt; sie sind für kleine Ionen und Moleküle meist durchlässig, sodass diese frei mitfiltriert werden ($\sigma = 0$; s. u.), nicht jedoch für Plasmaproteine (**B**, X). Wegen deren Konzentrationsdifferenz baut sich eine onkotische Druckdifferenz $\Delta\pi$ auf, die ΔP entgegen gerichtet ist, d. h. Filtration kann nur stattfinden, solange $\Delta P > \Delta\pi$ (**B**). Siehe auch Glomeruläre Filtration (S. 174) und onkotischer Druck (S. 234).

Bei Osmose und Filtration können gelöste Substanzen „mitgerissen" werden: **Solvent Drag**. Wieviel von einem gelösten Stoff *x* in dieser Art transportiert wird (J_x), hängt außer von J_V und der mittleren *Stoffaktivität* (S. 416) $\bar{a}_x$ am Ort des Durchtritts davon ab, welcher Anteil der Teilchen beim Auftreffen auf die Trennwand diese nicht durchdringt, also „reflektiert" wird. Ein Maß dafür ist der *Reflexionskoeffizient* σ.

$$J_x = J_V(1 - \sigma)\bar{a}_x \quad [\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}] \qquad (1.14)$$

Bei großen Molekülen, z. B. Proteinen, die völlig „reflektiert" werden (z. B. X in **B**), beträgt $\sigma = 1$; bei kleineren Molekülen ist $\sigma < 1$. Für den Durchtritt von Harnstoff durch die Wand des proximalen Tubulus der Niere z. B. ist $\sigma = 0{,}68$. $(1 - \sigma)$ wird auch *Sieb(ungs)koeffizient* genannt (S. 176).

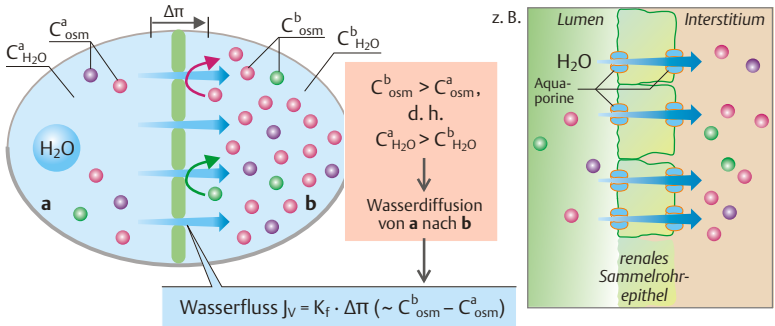
Manche kleinmolekularen Stoffe im Plasma sind z. T. an Proteine gebunden: **Plasmaproteinbindung** (**C**). Das behindert den freien Durchtritt solcher Stoffe durch Endothelien oder das glomeruläre Filter (S. 176). Bei einer glomerulären Filtrationsfraktion von 20 % werden auch 20 % eines frei filtrierbaren Stoffes abfiltriert. Ist dieser Stoff jedoch zu 9/10 an Plasmaproteine gebunden, werden von ihm nur 2 % pro Nierenpassage filtriert.

Auch beim **Transport über weite Strecken**, z. B. im Blutkreislauf oder im Harntrakt, werden die gelösten Stoffe, ähnlich wie ein Stück Holz in einem Fluss, „mitgerissen": Transport durch **Konvektion**. Die dabei transportierte Stoffmenge/Zeit (J_{konv}) errechnet sich aus dem Volumenfluss/Zeit (J_V [$m^3 \cdot s^{-1}$]) und der Stoffkonzentration (C [mol · m^{-3}]):

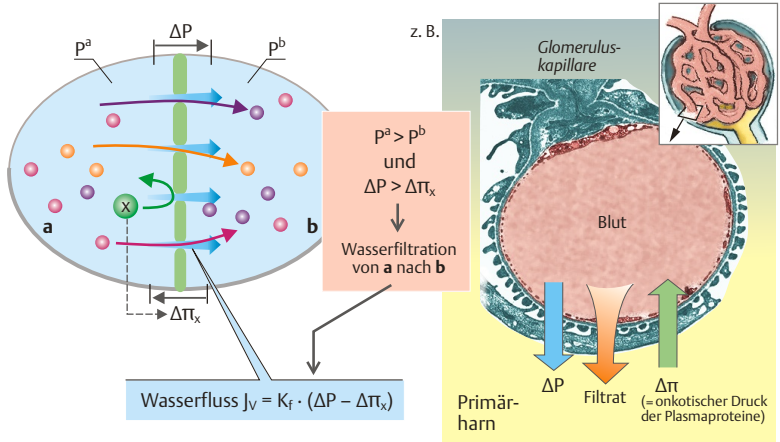
$$\mathbf{J_{konv} = J_V \cdot C\,[mol \cdot s^{-1}]}. \qquad (1.15)$$

Auch der Gasstrom im Atemtrakt dient dem konvektiven Transport. Beim Wärmetransport im Blut und bei der Wärmeabgabe in Form erwärmter Luft spricht man ebenfalls von Konvektion (S. 248).

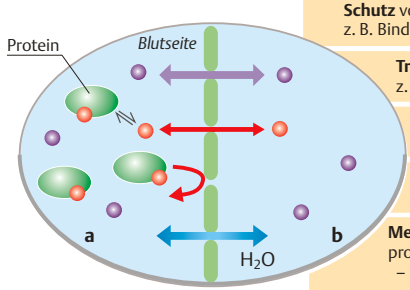
A. Osmose (Wasserdiffusion)



B. Filtration



C. Plasmaproteinbindung



Schutz vor Ausscheidung,
z. B. Bindung von Häm an Hämopectin

Transportform im Blut,
z. B. Bindung von Fe^{3+}-Ionen an Apotransferrin

rasch verfügbarer **„Speicher“**,
z. B. von Ca^{2+} und Mg^{2+}

Lösung lipophiler Stoffe im Blut,
z. B. von unkonjugiertem Bilirubin

Medikamente (z. B. viele Sulfonamide):
proteingebundener Anteil
- nicht pharmakologisch wirksam
- nicht filtrierbar (verzögerte Nierenausscheidung)
- wirksam als Allergen (Hapten)

An vielen Stellen im Organismus ist es nötig, Stoffe energetisch „bergauf" zu transportieren, d. h. gegen ihr chemisches Konzentrationsgefälle und/oder – im Falle von Ionen – gegen ein elektrisches Potenzial (S. 34), zusammengenommen *gegen ihr elektrochemisches Gefälle* (Gradient, Potenzial). Diese Aufgabe lässt sich *nicht* mit Hilfe passiver Transportprozesse (S. 32) lösen (die ja in der Gegenrichtung, d. h. energetisch „bergab" ablaufen), sondern nur mit sog. **aktiven Transportmechanismen**, die **energieabhängig** sind. Ein beträchtlicher Teil der dem Körper in Form von Nahrung zugeführten chemischen Energie wird – nach Umwandlung in unmittelbar verwendbares ATP (S. 55) – für den aktiven Transport verbraucht. Die Energie, die bei der ATP-Hydrolyse freigesetzt wird, treibt zahlreiche transmembranale Transporte von Ionen, Stoffwechselsubstraten und Ausscheidungsprodukten an. Mit diesem Energieaufwand entsteht bei all diesen Reaktionen, thermodynamisch gesehen, *Ordnung* in den Zellen und in deren Organellen, was Voraussetzung für das Überleben und die normale Funktion aller Zellen und damit des ganzen Organismus ist (S. 52).

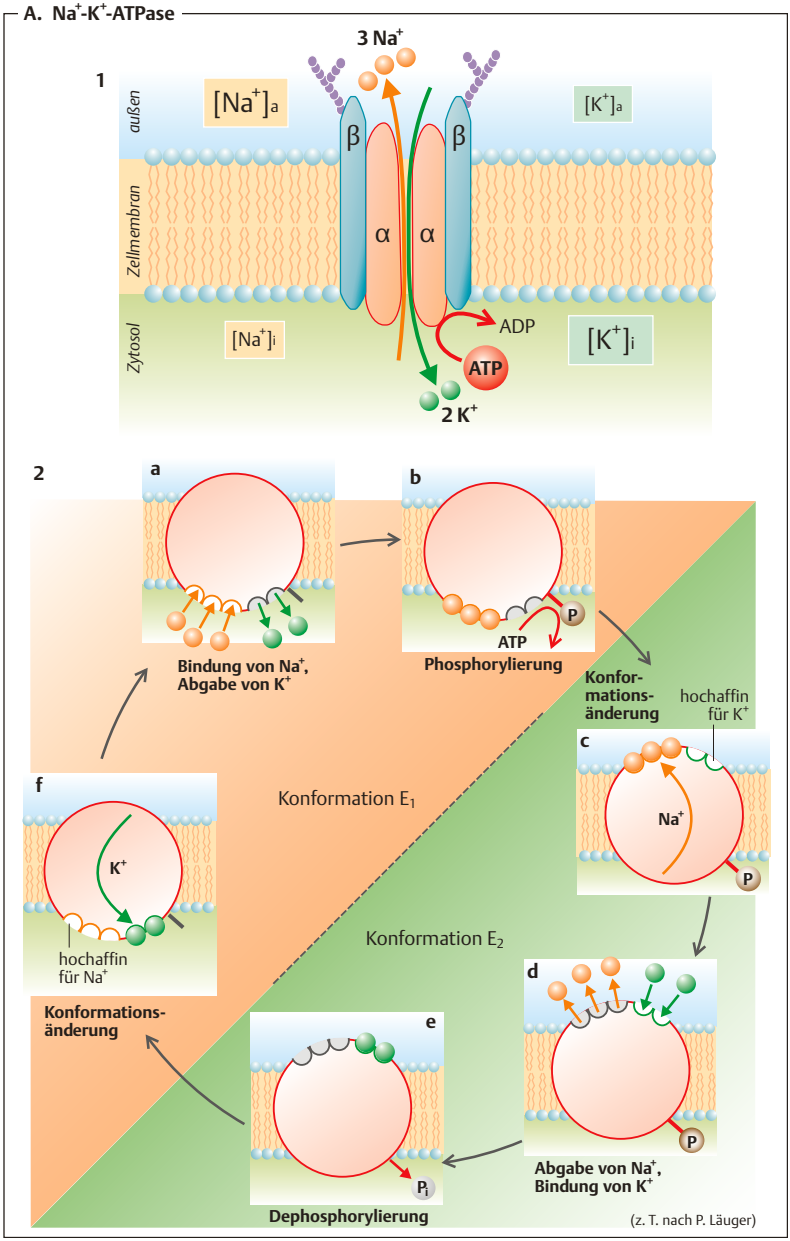
Wird die Energie der ATP-Hydrolyse *direkt* für den Transport- oder „Pump"-Mechanismus verwendet, spricht man von **primär-aktivem Transport**. Solche **Ionenpumpen** werden daher auch **ATPasen** genannt. Sie bauen relativ langsam (Na^+-K^+-ATPase: ca. $1\,\mu mol \cdot s^{-1} \cdot m^{-2}$ Membranfläche) einen elektrochemischen Gradienten auf. Dieser Gradient wird dann, nach Erhöhung der Ionenkanaldurchlässigkeit (S. 44), für *schnelle (passive) Ionenflüsse* in der Gegenrichtung ausgenutzt (z. B. Na^+-Einstrom beim Aktionspotenzial: ca. $1000\,\mu mol \cdot s^{-1} \cdot m^{-2}$).

Die ubiquitär vorkommende Na^+-K^+-ATPase der Zellmembran, die Ca^{2+}-ATPasen von endoplasmatischem Retikulum und Plasmamembran, die H^+/K^+-ATPase der Magendrüsen und der renalen Sammelrohre sowie die H^+-ATPase der Lysosomen sind Beispiele dafür. Sie transportieren Na^+, K^+, Ca^{2+} bzw. H^+ primär-aktiv. Außer der H^+-ATPase sind sie aus je 2 α- und 2 β-Untereinheiten aufgebaut (sog. P-Klasse), wobei die α-Untereinheiten phosphoryliert werden und den „Transportkanal" für die Ionen bilden (**A1**).

Die **Na^+-K^+-ATPase** ist für die *Homöostase der intrazellulären Na^+- und K^+-Konzentration* und damit auch für die Aufrechterhaltung des Membranpotenzials der Zelle verantwortlich. Pro Transportzyklus werden gleichzeitig 3 Na^+-Ionen aus der Zelle hinaus- und 2 K^+-Ionen hinein„gepumpt" (**A1, 2**). Dabei wird ein ATP-Molekül für die Phosphorylierung des Transporters verbraucht (**A2b**), die zunächst eine Konformationsänderung des Proteins und anschließend Affinitätsänderungen der Na^+- und K^+-Bindungsstellen auslöst. Die Konformationsänderung stellt den eigentlichen Ionentransportschritt dar, indem sie die Bindungsstellen jeweils auf der gegenüberliegenden Membranseite exponiert (**A2, b ⇒ d**). Die Dephosphorylierung stellt wieder den Ausgangszustand her (**A2, e ⇒ f**). Die Pumprate der Na^+-K^+-ATPase steigt, wenn sich die intrazelluläre Na^+-Konzentration erhöht, z. B. durch vermehrte Na^+-Aufnahme, oder wenn die extrazelluläre K^+-Konzentration ansteigt. Daher auch der volle Name Na^+-K^+-*aktivierbare* ATPase. *Ouabain* und *Herzglykoside* hemmen die Na^+-K^+-ATPase.

Von **sekundär-aktivem Transport** spricht man, wenn der „Bergauf"-Transport eines Moleküls (z. B. Glucose) mittels eines Carrierproteins (im Beispiel: SGLT 2) an den passiven Transport eines Ions (im Beispiel Na^+) gekoppelt ist (**B1**). In diesem Fall stellt das ins Zellinnere gerichtete elektrochemische Na^+-Gefälle (für das die Na^+-K^+-ATPase an einer anderen Stelle der Zellmembran sorgt, **A**) die treibende Kraft für die sekundär-aktive Aufnahme der Glucose in die Zelle dar. Eine solche Koppelung wird **Cotransport** genannt. Dabei spricht man von **Symport**, wenn die betreffende Substanz in dieselbe Richtung transportiert wird wie das treibende Ion (**B1, 2, 3**), und von **Antiport** (Gegentransport, Countertransport), wenn der Na^+-Gradient z. B. H^+-Ionen in die Gegenrichtung sekundär-aktiv transportiert (**B4**). Ein so entstehendes elektrochemisches H^+-Gefälle kann nun in der Folge u. a. für den *tertiär-aktiven Symport* z. B. von Peptiden (**B5**) oder Eisen-Ionen (S. 108) genutzt werden.

Während beim Na^+/H^+-Antiport (**B4**) und beim Na^+-Cl^--Symport (**B2**) keine elektrische Nettoladung transportiert wird (**elektroneutraler Transport**), ist dies bei Symportern für $Na^+ + Glucose^0$ (**B1**), $Na^+ + Aminosäure^0$ (**B3**), 3 $Na^+ + HPO_4^{2-}$ oder dem für $H^+ + Peptid^0$ (**B5**) der Fall: **elektrogener** oder **rheogener Transport.** Beim elektroneutralen Transport ist das chemische Na^+-Gefälle alleinige Triebkraft, während beim elektrogenen Transport das innen negative Membranpotenzial (S. 44) eine zusätzliche Triebkraft darstellt. Wird der sekundär-aktive Transport z. B. von Glucose an den Einstrom nicht nur von einem, sondern von 2 Na^+-Ionen gekoppelt (z. B. beim SGLT 1-Symporter), so verdoppelt sich die Triebkraft noch-


A. Na+-K+-ATPase
1
3 Na+
außen
[Na+]a
[K+]a
Zellmembran
β
α
α
β
Zytosol
[Na+]i
ADP
ATP
[K+]i
2 K+
2
a
Bindung von Na+, Abgabe von K+
b
P
ATP
Phosphorylierung
Konfor-mations-änderung
hochaffin für K+
c
Na+
P
Konformation E1
Konformation E2
d
P
Abgabe von Na+, Bindung von K+
e
Pi
Dephosphorylierung
f
K+
hochaffin für Na+
Konformations-änderung
(z. T. nach P. Läuger)

mals. Wo allerdings ein Konzentrationsgefälle über mehrere Zehnerpotenzen geschaffen werden muss (Extremfall: H^+-Ionen im Magen: $1:10^6$), werden von vorne herein ATPasen eingesetzt. Auch diese können elektrogen (z. B. Na^+-K^+-ATPase: 3 Na^+/2 K^+) oder elektroneutral sein (z. B. H^+/K^+-ATPase: 1 H^+/1 K^+).

Kennzeichnend für solche aktiven Transportmechanismen ist u. a., dass

- sie *sättigbar* sind, d. h., sie haben nur eine begrenzte Kapazität (J_{max}, s. u.),
- sie mehr oder weniger *spezifisch* sind, d. h., dass nur bestimmte, chemisch meist sehr ähnliche Stoffe durch einen Carrier transportiert werden; diese Stoffe hemmen sich gegenseitig beim Transport (*kompetitive Hemmung*),
- diese ähnlichen Stoffe oft unterschiedlich gut transportiert werden, d. h., dass sie eine *unterschiedliche Affinität* (~$1/K_M$; s. u.) zum Transportsystem besitzen,
- sie gehemmt werden, wenn die *Energieversorgung* der Zelle gestört ist.

Mit Ausnahme des letzten Punktes gilt dies übrigens auch für *passive Carrier*, d. h. für erleichterte Diffusion durch *Uniporter* (S. 34).

Die Transportrate $J_{sätt}$ eines solchen sättigbaren Transportes errechnet sich meist nach der *Michaelis-Menten-Kinetik*:

$$\mathbf{J_{sätt} = J_{max} \cdot \frac{C}{K_M + C}} \; [\mathrm{mol \cdot m^2 \cdot s^{-1}}], \quad (1.16)$$

wobei C die aktuelle Konzentration der zu transportierenden Substanz, J_{max} die maximale Transportrate der Substanz und K_M (Michaelis-Konstante) (S. 423) deren Konzentration bei Halbsättigung, d. h. bei $0{,}5 \cdot J_{max}$, bedeutet.

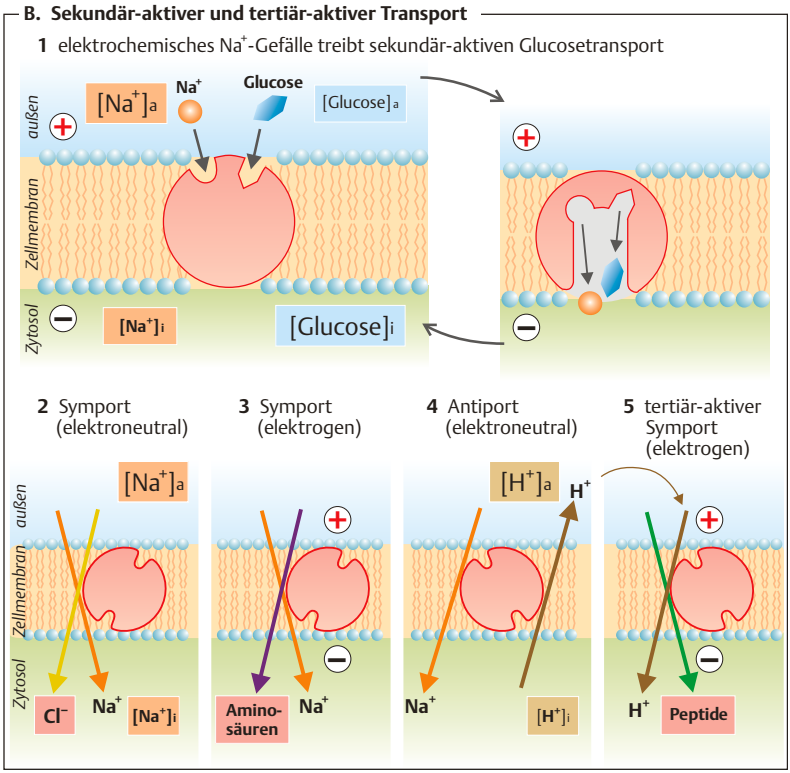
Ein ganz anders gearteter Typ von aktivem Transport ist die **Zytose**. Sie beinhaltet die Bildung von membranumschlossenen **Vesikeln**, die 50 – 400 nm Durchmesser haben und sich unter ATP-Verbrauch von der Plasmamembran nach innen abschnüren (*Endozytose*) oder von innen her in diese einfügen (*Exozytose*). Durch spezifische Zytose werden v. a. *Makromoleküle* (Proteine, Lipoproteine, Polynukleotide und -saccharide) in die Zelle aufgenommen oder aus dieser exportiert. In ganz ähnlicher Weise werden diese Stoffe auch *innerhalb* der Zelle transportiert (S. 24).

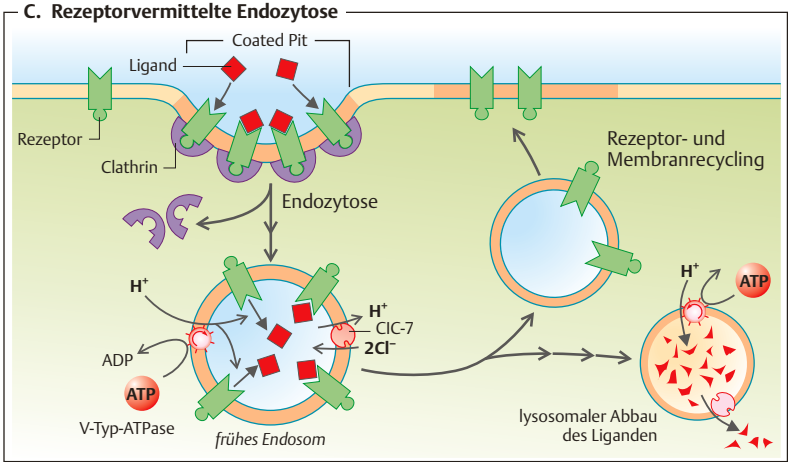
Bei der **Endozytose** (s. a. ▶ Abb. 1.6 F) unterscheidet man die kontinuierliche, unspezifische Aufnahme von Extrazellulärflüssigkeit über relativ kleine Vesikel (*Pinozytose*), mit der wahllos darin gelöste Moleküle in die Zelle aufgenommen werden, sowie die *rezeptorvermittelte* (= adsorptive) *Endozytose*, die für bestimmte Makromoleküle spezifisch ist (**C**). Letztere beginnt meist an kleinen Einbuchtungen (*pits*) der Plasmamembran, die an ihrer Innenseite oft mit dem Protein *Clathrin* dicht ummantelt sind (*coated pits*). Die **Rezeptoren** für die rezeptorvermittelte Endozytose sind integrale Proteine der Zellmembran, z. B. solche für das Lipoprotein LDL (Leberzelle) oder für Intrinsic-factor-gebundene Cobalamine (Ileumepithel). An Clathrin-coated pits können Tausende von Rezeptoren, auch unterschiedlicher Art, zusammengezogen werden (**C**), was die Effizienz der Ligandenaufnahme enorm erhöht. Die endozytotischen Vesikel sind anfänglich noch mit Clathrin umhüllt (*Clathrin-coated vesicles*). Nach Entfernung des Clathrins werden die Vesikel zu sog. *frühen Endosomen*, von denen aus die Rezeptoren meist zur Zellmembran rezirkulieren (**C** u. ▶ Abb. 1.6).

Endophilin. Eine besonders rasche Endozytose wird von *Endophilin-A2* vermittelt (fast endophilin-mediated endocytosis = FEME); sie ist Clathrin-unabhängig. FEME wird nach Bindung des Liganden an Rezeptoren ausgelöst, wozu auch Dynamin und Aktin notwendig sind. Dieser Endozytose-Typ wird u. a. von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, von Rezeptor-Tyrosinkinasen, aber auch von Bakterien-Toxinen, z. B. Choleratoxin, genutzt.

Der endozytierte Ligand kann (auf der anderen Zellseite) wieder exozytiert werden (Transzytose, s. u.) oder wird in den *Lysosomen* „verdaut“ (**C** u. ▶ Abb. 1.6). Letzteres trifft auch für die (oft ebenfalls rezeptorvermittelten) **Phagozytose** von Erregern oder körpereigenen Zelltrümmern zu (S. 112). Kleine Verdauungsprodukte, wie Aminosäuren, Zucker und Nukleotide, werden aus den Lysosomen ins Zytosol transportiert, wo sie dem Zellstoffwechsel zur Verfügung stehen oder in die Extrazellulärflüssigkeit abgegeben werden. Auch bei der Bindung bestimmter Hormone, z. B. von *Insulin*, an die Rezeptoren auf der Oberfläche der Zielzellen, wandert der Hormon-Rezeptor-Komplex in „Coated Pits“ ein und wird daraufhin endozytiert („internalisiert“) (S. 310) und lysosomal verdaut. Damit sinkt die Dichte der für die Hormonbindung zur Verfügung stehenden Rezeptoren („*Down Regulation*“ der Rezeptoren durch erhöhtes Hormonangebot).

Die **Exozytose** (s. a. ▶ Abb. 1.6F) dient zum einen dem gezielten *Export von Makromolekülen* (z. B. von Pankreasenzymen) (S. 274) oder der *Freisetzung von Hormonen* (z. B. im Hypophysenhinterlappen) (S. 308) oder *Neurotransmittern* (S. 68). Diese Stoffe liegen in *sekretorischen Vesikeln* (mit Clathrin-coat) fertig „ver-


B. Sekundär-aktiver und tertiär-aktiver Transport
1 elektrochemisches Na+-Gefälle treibt sekundär-aktiven Glucosetransport
[Na+]a
Na+
Glucose
[Glucose]a
außen
Zellmembran
Zytosol
[Na+]i
[Glucose]i
2 Symport (elektroneutral)
3 Symport (elektrogen)
4 Antiport (elektroneutral)
5 tertiär-aktiver Symport (elektrogen)
Cl−
Amino-säuren
[H+]a
H+
[H+]i
Peptide


C. Rezeptorvermittelte Endozytose
Coated Pit
Ligand
Rezeptor
Clathrin
Endozytose
Rezeptor- und Membranrecycling
H+
ADP
ATP
V-Typ-ATPase
H+
ClC-7
2Cl−
frühes Endosom
lysosomaler Abbau des Liganden

packt“ vor und werden auf ein Signal hin (Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration) ausgeschüttet. Das „Verpackungsmaterial“, d. h. die Vesikelmembran, wird reendozytiert (*Recycling*). Zum anderen dient die exozytotische Membranfusion dazu, in der Vesikelmembran integrierte Proteine in die Plasmamembran einzubauen (▶ Abb. 1.6). Dabei wird der flüssige Inhalt der Vesikel zwangsläufig nach außen entleert (*konstitutive Exozytose*).

Der Proteinkomplex *Coatomer* übernimmt hierbei die Funktion des Clathrins (s. o.). Das Absenden der Vesikel vom Trans-Golgi-Netzwerk wird dadurch in Gang gesetzt, dass GNRP (guanine-nucleotide-releasing protein) der Golgi-Membran das GDP des zytosolischen ARF (ADP-ribosylation factor) zu GTP phosphoryliert (**D1**). ARF-GTP-Moleküle verankern sich daraufhin in der Membran und binden Coatomere (**D2**), sodass ein **Coatomer-coated vesicle** entsteht (**D3**). Dieser enthält in seiner Membran v-SNARE (vesicle synaptosome-associated protein receptor), das das t(target)-SNARE der Zielmembran (in diesem Fall die Plasmamembran) erkennt; es kommt zur Spaltung des ARF-GTPs, zur Ablösung des ARF-GDPs und der Coatomere und schließlich zu Membranfusion und Exozytose (**D4,5**).

Die Aufnahme von Makromolekülen (Proteine, Hormone) mittels Endozytose auf der einen Zellseite und ihre Abgabe auf der Gegenseite dient dem *transzellulären Transport* solcher Stoffe, z. B. an Endothelien: **Transzytose**.

Exosomen sind winzige Partikel (20–150 nm), die von allen Zelltypen exozytiert werden und der interzellulären Kommunikation dienen. Sie können u. a. mRNA, nicht-codierende RNA, z. B. miRNA, diverse Membranproteine und Lipide enthalten, und werden von den Empfängerzellen durch unterschiedliche Mechanismen endozytiert, um dort u. a. Transkriptionsprozesse zu beeinflussen. Exosomen können auto-, para- und endokrin wirken.

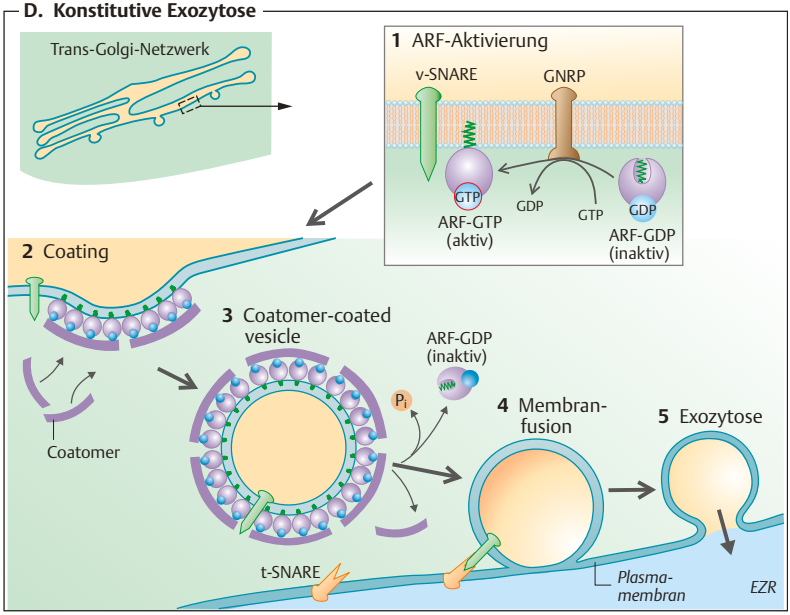
Zellmigration

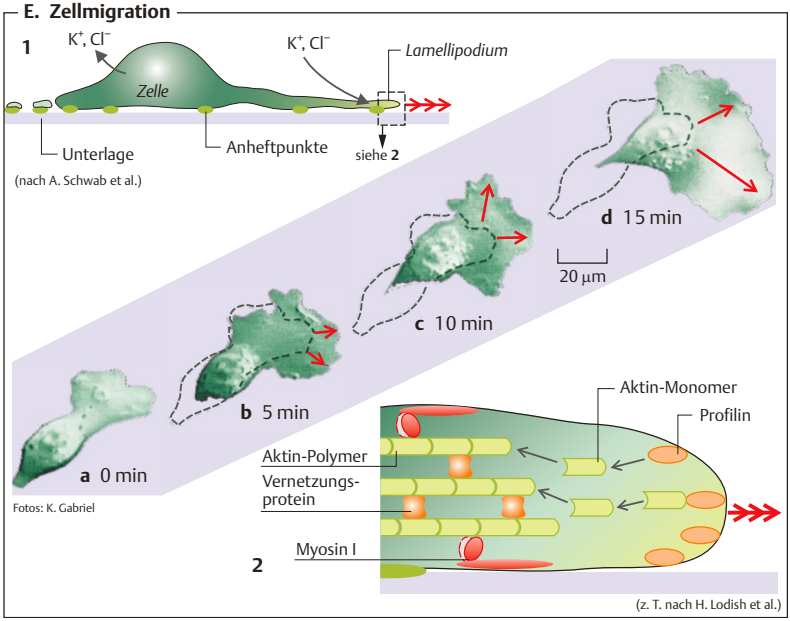
Prinzipiell sind wohl die meisten Zellen des Organismus dazu befähigt, sich aktiv fortzubewegen: *Migration* (**E**). Allerdings machen normalerweise nur wenige Zelltypen Gebrauch davon. Einen speziellen Antriebsmechanismus haben darunter wohl nur die *Spermien*, die durch Schlagen ihres geißelartigen Schwanzes mit einer Geschwindigkeit von etwa 2000 µm/min schwimmen können. Auch andere Zellen bewegen sich fort, wenn auch sehr viel langsamer, die *Fibroblasten* z. B. mit einer Geschwindigkeit von ca. 1,2 µm/min. Sie wandern z. B. bei einer Verletzung in die Wunde ein und tragen zur Narbenbildung bei. Andere Beispiele sind die Zellwanderung bei der *Embryonalentwicklung* oder die der *neutrophilen Granulozyten* und *Makrophagen*, die – chemotaktisch angelockt – sogar durch die Gefäßwand hindurch in Richtung auf eingedrungene Bakterien (S. 112) migrieren, und schließlich auch „entartete“ Tumorzellen, die ihre unheilvolle Wirkung durch Einwandern in die verschiedensten Gewebe des Körpers entfalten (*Metastasierung*).

Die Migration ist ein Kriechen auf fester Unterlage (**E1**) und kommt dadurch zustande, dass die wandernde Zelle

- an ihrer „Heck“seite (a) Aktin und Tubulin des Zytoskeletts depolymerisiert, (b) Teile ihrer Zellmembran endozytiert (s. o.) und in Form endozytotischer Vesikel intrazellulär nach „vorne“ transportiert, und (c) Ionen und damit Zellflüssigkeit nach außen abgibt, um
- an der „Bug“seite (Lamellipodium) (a) Aktin unter Mitwirkung von Profilin zu polymerisieren, d. h. Aktinmonomere anzubauen (**E2**), und unter Mitwirkung von Myosin I (in der Plasmamembran) unter ATP-Verbrauch nach „vorne“ zu schieben, (b) die Vesikel in die Zellmembran wieder einzubauen, sowie (c) Ionen und damit Flüssigkeit von außen aufzunehmen.

Die Teile der Zellmembran, die momentan nicht an der Zytose beteiligt sind, werden zwangsläufig raupenkettenartig von „vorne“ nach „hinten“ verschoben. Da die Zellmembran ja auf der Unterlage, bei Fibroblasten vor allem am Fibronektin der extrazellulären Matrix, angeheftet ist, verschiebt sich relativ dazu die Zelle nach vorne. Für diese Anheftung benötigt die Zelle wiederum spezifische Rezeptoren, die Fibroblasten also solche für Fibronektin.


D. Konstitutive Exozytose
Trans-Golgi-Netzwerk
1 ARF-Aktivierung
v-SNARE
GNRP
GTP
GDP
GTP
GDP
ARF-GTP
(aktiv)
ARF-GDP
(inaktiv)
2 Coating
3 Coatomer-coated
vesicle
ARF-GDP
(inaktiv)
Pi
Coatomer
4 Membran-
fusion
5 Exozytose
t-SNARE
Plasma-
membran
EZR


E. Zellmigration
1
K+, Cl−
K+, Cl−
Lamellipodium
Zelle
Unterlage
Anheftpunkte
siehe 2
(nach A. Schwab et al.)
d 15 min
20 µm
c 10 min
b 5 min
a 0 min
Fotos: K. Gabriel
Aktin-Monomer
Profilin
Aktin-Polymer
Vernetzungs-
protein
Myosin I
2
(z. T. nach H. Lodish et al.)

Der **Transport von Ionen** bedeutet gleichzeitig eine Ladungsverschiebung, d. h. die Entstehung einer *elektrischen Potenzialdifferenz* (kurz *Potenzial*). Diffundieren z. B. K^+-Ionen aus der Zelle, entsteht ein **Diffusionspotenzial**, bei dem die Zelle innen negativ gegenüber der Zellaußenseite wird. Dieses Potenzial treibt nun die aus der Zelle herausdiffundierenden K^+-Ionen (Diffusion entlang eines chemischen Gradienten) (S. 32) wieder zurück in die Zelle (potenzialgetriebener Transport) (S. 34). Die K^+-Auswärtsdiffusion hält so lange an, bis die beiden (einander entgegen gerichteten) Triebkräfte gleich groß, d. h. bis ihre Summe oder der **elektrochemische Gradient** (und damit das elektrochemische Potenzial, s. u.) gleich null ist. Es herrscht dann ein bestimmtes Verhältnis der Konzentration des Ions diesseits der Membran zu der jenseits der Membran (*Gleichgewichtskonzentration*) und ein bestimmtes Potenzial (*Gleichgewichtspotenzial*).

Das **Gleichgewichtspotenzial E_x** des Ions „X" zwischen der Innenseite (i) und der Außenseite (a) der Zellmembran lässt sich nach der *Nernst-Gleichung* berechnen:

$$E_x = \frac{R \cdot T}{F \cdot z_x} \cdot \ln \frac{[X]_a}{[X]_i} \quad [V]; \qquad (1.17)$$

Dabei ist R die allgemeine Gaskonstante ($= 8{,}314\ J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$), T die absolute Temperatur (im Körper: 310 K), F die Faraday-Konstante, also die Ladung pro mol ($= 9{,}65 \cdot 10^4\ A \cdot s \cdot mol^{-1}$), z_X die Ladungszahl des Ions (+1 für K^+, +2 für Ca^{2+}, –1 für Cl^- etc.), ln ist der natürliche Logarithmus und [X] die „effektive" Konzentration (= Aktivität) (S. 416) des Ions X. Bei Körpertemperatur (310 K) ist $R \cdot T/F = 0{,}0267$ V. Wandelt man außerdem $\ln[X]_a/[X]_i$ in $-\ln[X]_i/[X]_a$, V in mV und ln in log um (S. 420), so lautet die **Nernst-Gleichung** nach Einsetzen in Gleichung (1.17):

$$E_x = -61 \cdot \frac{1}{z_x} \cdot \log \frac{[X]_i}{[X]_a} \quad [mV]; \qquad (1.18)$$

Ist „X" z. B. K^+ und betragen $[K^+]_i = 140$ und $[K^+]_a = 4{,}5$ mmol/kg H_2O, so beträgt das K^+-Gleichgewichtspotenzial $E_K = -61 \cdot 1 \cdot \log 31 = -91$ mV. Ist die Zellmembran nur für K^+-Ionen durchlässig, so wird sich das **Membranpotenzial E_m** auf diesen Wert von –91 mV einstellen, d. h. $E_m = E_K$ (**A1**).

Bei ihrem Gleichgewichtspotenzial werden also von der betreffenden Ionenart X genauso viele durch den chemischen Gradienten in die eine Richtung getrieben wie durch das elektrische Potenzial in die Gegenrichtung. Das **elektrochemische Potenzial** ($E_m - E_X$, auch elektrochemische Trieb„kraft" genannt, obwohl es sich nicht um eine physikalische Kraft handelt) ist also gleich null, ebenso die Summe beider Ionenströme, der sog. **Netto-Ionenstrom (I_X)**.

Für die „Durchlässigkeit" einer Membran für Ionen wird statt des (konzentrations*un*abhängigen) Permeabilitätskoeffizienten P (s. Gl. (1.5)) meist die (konzentrationsabhängige) **Leitfähigkeit g_X** [$S \cdot m^{-2}$] verwendet (Umrechnung s. Gl. (1.9)). Sie bezieht sich auf die Membranfläche und leitet sich vom Leitwert G [S] = (1/Widerstand [1/Ω]) ab.

Das **Ohm-Gesetz** für den Netto-Ionenstrom/Membranfläche I_X [$A \cdot m^{-2}$] lautet somit

$$\mathbf{I_x = g_x \cdot (E_m - E_x)}. \qquad (1.19)$$

I_X wird dann von null verschieden sein, wenn sich das aktuelle Membranpotenzial E_m vom Gleichgewichtspotenzial E_X wegbewegt. Dies geschieht z. B., wenn die Na^+-K^+-ATPase (elektrogen!) (S. 38) vorübergehend stark aktiviert wird (Hyperpolarisation, **A2**) oder wenn die Zellmembran nicht nur für K^+, sondern z. B. auch für Na^+ (Depolarisation, **A3**) und Cl^- leitfähig ist. Ist die Membran für *mehrere Ionenarten* permeabel, so ist entscheidend, welchen Anteil die Einzelleitfähigkeiten g_K, g_{Na} und g_{Cl} an der Gesamtleitfähigkeit der Membran (g_m) haben, also wie hoch die *fraktionelle Leitfähigkeit* f_X ist. Sie errechnet sich aus:

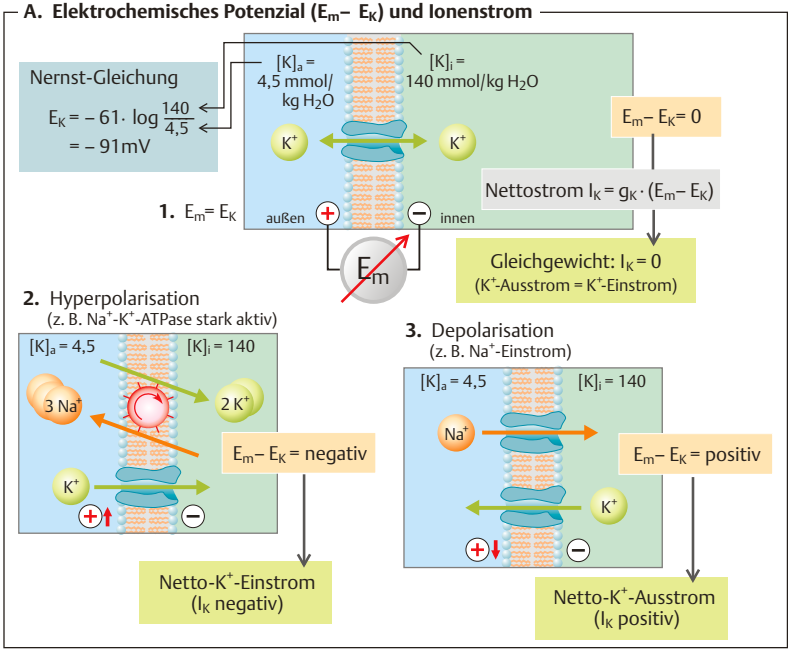
$$f_x = \frac{g_x}{g_m} \qquad (1.20)$$

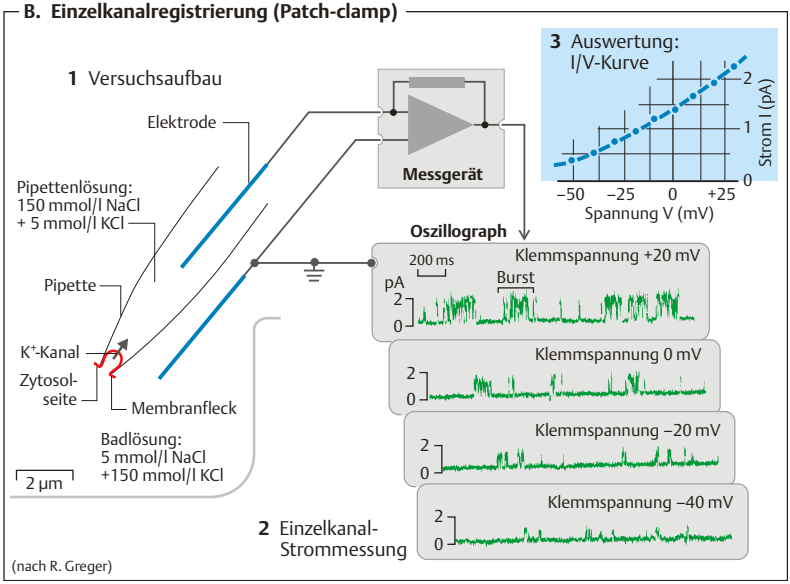
Sind die fraktionellen Leitfähigkeiten und die Gleichgewichtspotenziale (Gl. (1.18)) der involvierten Ionen bekannt, so errechnet sich E_m aus:

$$E_m = E_K \cdot f_K + E_{Na} \cdot f_{Na} + E_{Cl} \cdot f_{Cl} \qquad (1.21)$$

Setzt man in Gl. (1.21) realistische Werte z. B. für eine **ruhende Nervenzelle** ein ($f_K = 0{,}90$, $f_{Na} = 0{,}03$, $f_{Cl} = 0{,}07$; $E_K = -90$ mV, $E_{Na} = +70$ mV, $E_{Cl} = -83$ mV), so errechnet sich ein **E_m von –85 mV**. Aus $E_m - E_X$ errechnet sich für K^+ dann eine Triebkraft von +5 mV, eine für Na^+ von –45 mV und eine für Cl^- von –2 mV, d. h. K^+ wird mit geringer Triebkraft (aber bei hohem g) nach außen fließen, und Na^+ strömt trotz seiner hohen Triebkraft nur deshalb in geringen Maße in die Zelle, weil g_{Na} bzw. f_{Na} der ruhenden Zelle so klein ist. Öffnen sich hingegen beim Aktionspotenzial (S. 64) vermehrt die Na^+-Kanäle, so steigt I_{Na} enorm an.

Das Potenzial, das durch Transport einer Ionenart hervorgerufen wird, treibt auch andere Kationen oder Anionen durch die Membran („Elektrodiffusion") (S. 34), wenn diese für sol-


A. Elektrochemisches Potenzial (E_m – E_K) und Ionenstrom
Nernst-Gleichung
$E_K = -61 \cdot \log \frac{140}{4,5}$
$= -91$ mV
$[K]_a$ = 4,5 mmol/kg H_2O
$[K]_i$ = 140 mmol/kg H_2O
K^+
K^+
$E_m - E_K = 0$
Nettostrom $I_K = g_K \cdot (E_m - E_K)$
1. $E_m = E_K$
außen
innen
E_m
Gleichgewicht: $I_K = 0$
(K^+-Ausstrom = K^+-Einstrom)
2. Hyperpolarisation
(z. B. Na^+-K^+-ATPase stark aktiv)
$[K]_a$ = 4,5
$[K]_i$ = 140
3 Na^+
2 K^+
K^+
$E_m - E_K$ = negativ
Netto-K^+-Einstrom
(I_K negativ)
3. Depolarisation
(z. B. Na^+-Einstrom)
$[K]_a$ = 4,5
$[K]_i$ = 140
Na^+
K^+
$E_m - E_K$ = positiv
Netto-K^+-Ausstrom
(I_K positiv)


B. Einzelkanalregistrierung (Patch-clamp)
1 Versuchsaufbau
Elektrode
Messgerät
Pipettenlösung:
150 mmol/l NaCl
+ 5 mmol/l KCl
Pipette
K^+-Kanal
Zytosol-
seite
Membranfleck
Badlösung:
5 mmol/l NaCl
+150 mmol/l KCl
2 µm
Oszillograph
200 ms
pA
Burst
Klemmspannung +20 mV
Klemmspannung 0 mV
Klemmspannung –20 mV
Klemmspannung –40 mV
2 Einzelkanal-
Strommessung
3 Auswertung:
I/V-Kurve
Strom I (pA)
–50 –25 0 +25
Spannung V (mV)
(nach R. Greger)

che Ionen permeabel ist. So tritt infolge des K^+-Diffusionspotenzials z. B. Cl^- aus der Zelle aus, und zwar so lange, bis $E_{Cl} = E_m$, was nach Gl. (1.18) bedeutet, dass die intrazelluläre Cl^--Konzentration auf 1/25 der extrazellulären abgesenkt ist (sog. passive Cl^--Verteilung zwischen extra- und intrazellulär). In obigem Beispiel bestand allerdings auch für Cl^- eine geringe Triebkraft von intra- nach extrazellulär ($E_m - E_{Cl} = -2$ mV); das heißt, Cl^- ist in diesem Fall im Zytosol höher konzentriert als es einer passiven Cl-Verteilung ($E_{Cl} = E_m$) entspricht und muss daher aktiv in die Zelle aufgenommen worden sein (sog. aktive Cl^--Verteilung), z. B. durch einen Na^+-Cl^--Symport-Carrier (▶ Abb. 1.14B).

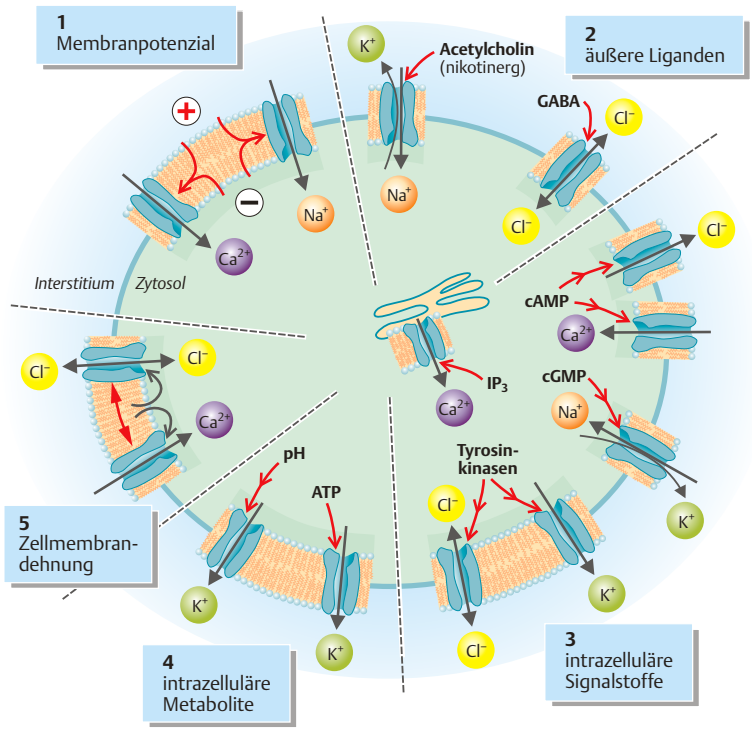
Für den Ionentransport besitzt die Membran mehr oder weniger spezifische **Kanäle** (Poren), so solche für Na^+, Ca^{2+}, K^+ oder Cl^-, d. h., die Leitfähigkeit der Zellmembran (s. o.) wird davon bestimmt, welche und wieviele Ionenkanäle gerade offen sind. Die Patch-clamp- oder Saugelektrodentechnik (s. u.) hat es ermöglicht, den *Ionenstrom durch einzelne Kanäle* direkt zu messen (**B**). Dabei hat sich gezeigt, dass die Leitfähigkeit der Membran nicht darin besteht, dass die Ionenkanäle mehr oder weniger offen sind, sondern dass sie im Durchschnitt öfter oder seltener offen sind, d. h. ihre **Offenwahrscheinlichkeit** bestimmt die Ionendurchlässigkeit. Der Kanal öffnet sich häufig repetitiv in Salven (bursts; **B2**), wobei eine einzelne Kanalöffnung, bei der Zehntausende von Ionen durch den Kanal strömen, nur wenige ms dauert.

Bei der **Patch-clamp-Technik** wird die Öffnung (0,3 – 3 µm Durchmesser) einer Glaselektrode auf die Zellmembran aufgesetzt, sodass diese Öffnung von einem kleinen Membranfleck (*patch*) bedeckt ist, der nur einen Kanal (oder ganz wenige Kanäle) enthält. (Dabei wird der Membranfleck in der Zellmembran belassen oder aber, wie in **B1** gezeigt, herausgerissen, um ihn isoliert untersuchen zu können.) Bei vorgegebener Membranspannung (Klemmspannung = voltage *clamp*) kann nun der jeweils zugehörige Einzelkanalstrom gemessen und die *Strom/Spannungs-Kurve* (*I/V-Kurve*) gezeichnet werden (**B3**), deren Steigung der Einzelkanalleitfähigkeit entspricht (s. Gl. (1.18)). Die Spannung, bei der die (extrapolierte) I/V-Kurve die x-Achse schneidet (I = 0), heißt *Nullstrompotenzial*. Aus seinem Wert kann auf die Ionenart geschlossen werden, die den Strom I trägt. Im Beispiel **B** beträgt das Nullstrompotenzial – 90 mV. Hier besteht nur für Na^+ und K^+ ein elektrochemischer Gradient, und E_K liegt für diesen Gradienten bei – 90 mV, E_{Na} dagegen bei + 90 mV. Der Kanal ist also ausschließlich für K^+-Ionen, nicht aber z. B. für Na^+-Ionen durchlässig. Die vorhandenen Kanaltypen können außerdem durch Zugabe spezifischer *Kanalblocker* unterschieden werden.

Der Öffnungszustand der Ionenkanäle kann **gesteuert** werden (**C**), und zwar u. a. durch

- die Höhe des *Membranpotenzials* (z. B. Na^+-, Ca^{2+}- und K^+-Kanäle an Nerven- und Muskelfasern; **C1**, s. z. B. Aktionspotenzial (S. 64) u. Transmitterfreisetzung (S. 68),
- Substanzen, die von außen an den Kanal binden (*Liganden*, **C2**), z. B. Acetylcholin an der postsynaptischen Membran einer nikotinischen Synapse (Kationenkanal), Glutamat (Kationenkanal) sowie Glycin und GABA (Cl^--Kanäle),
- Vermittlung *intrazellulärer Signalstoffe* (**C3**) wie
  - cAMP (z. B. Ca^{2+}-Kanäle an der Myokardzelle und Cl^--Kanäle in Epithelien),
  - cGMP (z. B. bei der muskarinischen Acetylcholinwirkung oder bei der Erregung der Sehstäbchen),
  - IP_3 (z. B. Öffnung von Ca^{2+}-Kanälen intrazellulärer Ca^{2+}-Speicher),
  - sog. kleine G-Proteine (z. B. Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran),
  - Tyrosinkinasen (z. B. Cl^-- und K^+-Kanäle bei der Apoptose) oder
  - Ca^{2+} selbst (z. B. K^+-Kanäle oder Aktivierungsgrad sog. schneller Na^+-Kanäle) (S. 64).
- Vermittlung intrazellulärer *Metabolite* (**C4**) wie ATP (z. B. K^+-Kanäle in Herz und B-Zellen der Pankreasinseln) oder H^+-Ionen (z. B. K^+-Kanäle in Nierenepithelien),
- direkt oder indirekt durch den *Dehnungszustand* (**C5**) der Zellmembran (z. B. Ca^{2+}-Kanäle in glatten Muskelfasern oder allgemein K^+- und Cl^--Kanäle bei Zellschwellung).

C. Steuerung von Ionenkanälen



Zilien sind härchenförmige Zytoplasmafortsätze (ca. 7 × 0,25 µm). Jede Zilie ist von der fingerhandschuhartig ausgestülpten Plasmamembran der Zelle umgeben. Im Inneren der Zilien liegen Bündel (Axonem) von Mikrotubuli, von denen neun Paare (Dubletts) im Kreis angeordnet sind, in dessen Mitte zwei voneinander getrennte Zentraltubuli liegen (Typ 9 × 2 + 2). Fehlen letztere, handelt es sich um den Typ 9 × 2 + 0. (Die früher Stereozilien genannten Haare der auditorischen Haarzellen sind ganz anders aufgebaut und wurden daher in Stereovilli umbenannt.)

Primäre Zilien. Wohl alle Zellen des Körpers tragen je eine, nur passiv bewegliche Zilie (Typ 2 × 9 + 0, **A1**). Über die Funktion dieses Zilientyps war bis vor kurzem nur wenig bekannt. Erst in den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass sie für die körperliche Entwicklung eine essenzielle Rolle spielen. In der Niere spielen die primären Zilien der Tubulus- und Sammelrohrzellen z. B. eine wichtige Rolle bei der Epithelentwicklung und dienen dort außerdem als Mechano- und Chemosensoren.

Viele Krankheiten, wie z. B. die relativ häufige, autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), beruhen auf einer Störung primärer Zilien. Derartige **Ziliopathien** können auch das Gehirn, den Geruchssinn (s. u.), die Retina (s. u.), die männliche und weibliche Fertilität (s. u.), eine Fettsucht, die Luftwege, den Bauchsitus, die Glieder- und Knochenentwicklung u. v. a. m. betreffen. Ausgehend von Erkenntnissen an Patienten mit **Bardet-Biedl-Syndrom**, die an einem Harn-Konzentrierungsdefekt leiden, wurde z. B. gerade bewiesen, dass sich ADH-Rezeptoren (V_2) (S. 188) an den primären Zilien befinden. Diese sind bei diesen Patienten nicht intakt, was den Konzentrierungsdefekt erklären kann.

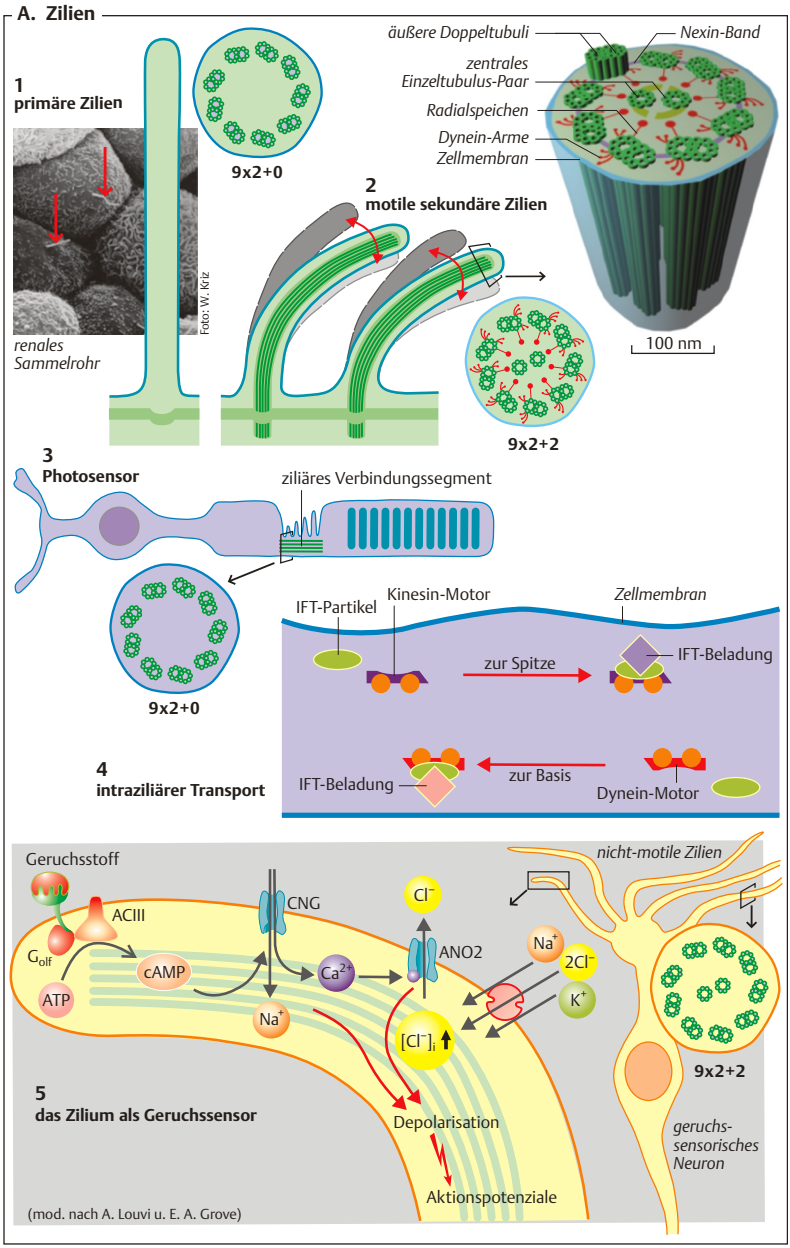
Während sich Protozoen, Algen und *Spermien* mit dem Schlag ihrer **Geißeln** (**Flagellen**) als ganze Zelle vorwärts bewegen, sitzen die kürzeren, aber sonst sehr ähnlich gebauten sog. **sekundären Zilien** (9 × 2 + 2-Muster; **A2**) in großer Anzahl auf bestimmten stationären Zellen. Solche Zilien treiben z. B. das befruchtete Ei im Eileiter voran oder befördern Flüssigkeiten über die jeweilige Zelloberfläche (z. B. den Bronchial- und Nasenschleim oder den Liquor in den Gehirnventrikeln). Diese *Eigenbeweglichkeit* der sekundären Zilien wird dadurch ermöglicht, dass sie das Motilitätsprotein *Dynein* (S. 74) besitzen, und dass die Mikrotubuli durch Nexin, durch Dyneinarme und sog. Radialspeichen miteinander verbunden sind (**A2**).

Ziliäre Dyskinesie (z.D.) Die Funktion der Bronchialzilien (S. 130) kann durch Rauchen und Infektionen der Atemwege beeinträchtigt sein (sekundäre z.D.). Eine angeborene Störung (primäre z.D.) kommt beim *Kartagener-Syndrom* zusammen mit einem Situs inversus, Bronchitis, Bronchiektasen, Störungen der Spermienbeweglichkeit u. a. vor.

Auch das **Verbindungssegment** zwischen Außen- und Innensegment der retinalen Stäbchen und Zapfen ist zilienähnlich gebaut, wobei hier die zentralen Mikrotubuli (9 × 2 + 0-Muster; **A3**) und somit die Motilität fehlen.

Die *Geruchssensoren* tragen ebenfalls Zilien mit dem 9 × 2 + 2-Muster (**A5**), doch fehlen hier die Radialspeichen, sodass sie ebenfalls nicht motil sind. Hier haben die Zilien *sensorische Aufgaben*, sie dienen der Rezeption von Geruchsstoffen in der Schleimschicht auf der Oberfläche des Geruchsepithels (S. 380). Die Bindung des Geruchsstoffs an seinen Sensor, der mit einem G-Protein gekoppelt ist (G_{olf}), löst mittels der Adenylylzyklase (AC) III die Bildung von cAMP aus, das wiederum einen CNG-Ionenkanal (CNG = cyclic nucleotide gated) öffnet (**A5**). Daraufhin einströmendes Ca^{2+} und Na^+ depolarisieren nun die Zelle, und das erhöhte zytosolische Ca^{2+} öffnet Cl^--Kanäle (Typ ANO2 = Anoctamin 2). Da die Zelle u. a. über einen Na^+-$2Cl^-$-K^+-Symporter (NKCC1) laufend Cl^- akkumuliert, strömt nach dieser Kanalöffnung jetzt Cl^- aus der Zelle und verstärkt somit die Depolarisation, was in der Folge die Aktionspotenziale des Geruchssensors auslöst.

Intraziliärer Transport (= IFT = intraflagellärer Transport**).** Innerhalb der Zilien findet ein lebhafter *Protein-Transport* entlang der Mikrotubuli statt (**A4**). Kinesin-2-Motoren befördern die an sog. IFT-Partikel gebundenen Substanzen zur Zilienspitze und Dynein-Motoren von dort zur Zilienbasis; Letzteres sorgt u. a. für das Recycling der IFT-Partikel. Sog. Transitions-Fasern mit einer Septinbarriere an der Zilienbasis bilden eine beschränkt permeable Verbindung zwischen Zilie und Zellkörper. Damit ist es u. a. möglich, die von der primären Zilie empfangenen Signale ins Innere des Zellkörpers weiterzugeben. In der Gegenrichtung transportiert z. B. das ziliäre Verbindungssegment der Photosensoren laufend neues Opsin vom inneren ins äußere Segment.


A. Zilien
1
primäre Zilien
9x2+0
renales
Sammelrohr
Foto: W. Kriz
äußere Doppeltubuli
Nexin-Band
zentrales
Einzeltubulus-Paar
Radialspeichen
Dynein-Arme
Zellmembran
100 nm
2
motile sekundäre Zilien
9x2+2
3
Photosensor
ziliäres Verbindungssegment
9x2+0
IFT-Partikel
Kinesin-Motor
Zellmembran
zur Spitze
IFT-Beladung
4
intraziliärer Transport
IFT-Beladung
zur Basis
Dynein-Motor
Geruchsstoff
ACIII
CNG
Cl⁻
nicht-motile Zilien
Golf
cAMP
ATP
Ca2+
ANO2
Na+
2Cl⁻
K+
Na+
[Cl⁻]i
9x2+2
5
das Zilium als Geruchssensor
Depolarisation
Aktionspotenziale
geruchs-
sensorisches
Neuron
(mod. nach A. Louvi u. E. A. Grove)

Die Konzentration freier Ca^{2+}-Ionen in der Interstitialflüssigkeit, **$[Ca^{2+}]_a$**, beträgt ca. 1,3 mmol/l. Diejenige im Zytosol, **$[Ca^{2+}]_i$**, ist hingegen um 4 – 5 Zehnerpotenzen niedriger (ca. 0,1 – 0,01 µmol/l), da Ca^{2+} laufend aktiv aus dem Zytosol in intrazelluläre Speicher (endoplasmatisches Retikulum [▶ Abb. 1.8A], Vesikel, Mitochondrien, Kern) oder nach außen transportiert wird. Beides geschieht primär-aktiv (*Ca^{2+}-ATPasen*) und nach außen zusätzlich sekundär-aktiv (*Ca^{2+}/3 Na^{+}-Austauschcarrier*) (**A1**).

Erhöht wird $[Ca^{2+}]_i$ v. a. durch den von *Ca^{2+}-Kanälen* getragenen **Ca^{2+}-Einstrom** aus den Ca^{2+}-Speichern und aus dem Extrazellulärraum (**A2**). Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran öffnen sich vermehrt z. B.

- nach Ca^{2+}-Speicher-Entleerung (s. u.)
- durch deren *Depolarisation* (Nerven- und Muskelzellen),
- durch äußere *Liganden* (z. B. via G_0-Proteine) (S. 304),
- durch *intrazelluläre Signalstoffe* wie IP_3 oder cAMP (S. 302) sowie
- durch Dehnung der Zellmembran oder durch Hitzereize.

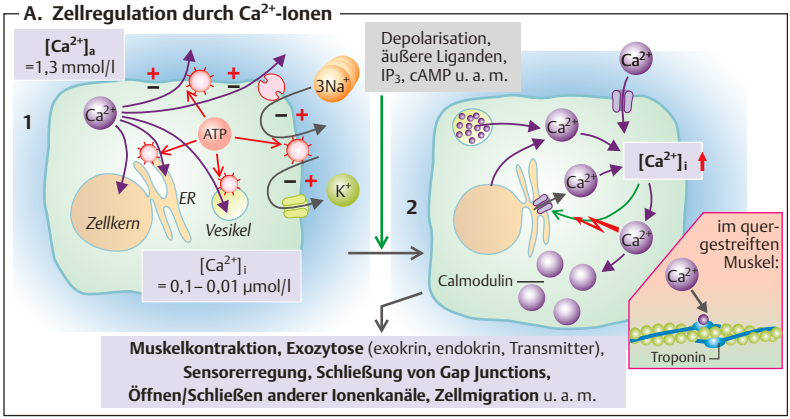
Die Ca^{2+}-Kanäle der Speicher werden u. a. durch lokale Erhöhung von $[Ca^{2+}]_i$ (Ca^{2+}-Einstrom von außen als „Funke“ oder „Trigger“) und durch Inositoltrisphosphat (IP_3, **A2**) häufiger geöffnet (S. 304).

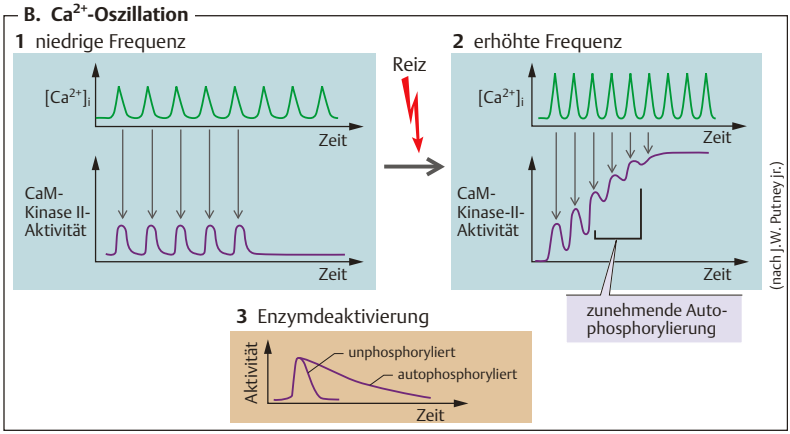
Speicher-gesteuerte Ca^{2+}-Kanäle (= store-operated Ca^{2+}-channels = SOCs) **der Zellmembran** sind der Hauptweg für den *Ca^{2+}-Eintritt* in die Zelle. Sinkt die Ca^{2+}-Konzentration im Speicher (▶ Abb. 1.8), wird dies vom Ca^{2+}-Sensor *STIM* (stromal interaction molecule) registriert, der wiederum den Ca^{2+}-Kanal *Orai* in der Zellmembran aktiviert. (Daher auch der Name CRAC = store-operated Ca^{2+} release-activated Ca^{2+}-channel.)

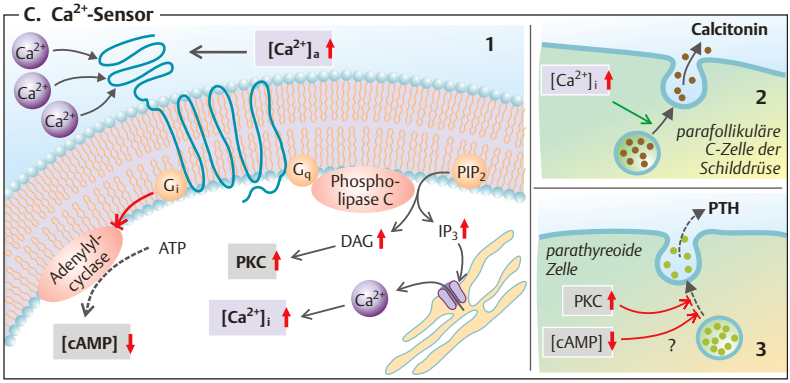
Der **Anstieg von $[Ca^{2+}]_i$ ist ein Signal** für viele wichtige Zellfunktionen (**A**). Er bewirkt u. a. in Muskelzellen deren Kontraktion, in den präsynaptischen Endigungen der Neurone die Exozytose von Neurotransmittern, in endo- und neurokrinen Zellen die Exozytose von Hormonen, in einigen sensorischen Zellen deren Erregung, in diversen Zellen die Schließung von Gap Junctions (▶ Abb. 1.9C) und die Öffnung von Kanälen für andere Ionen, in Leukozyten und Tumorzellen deren Migration (S. 42), in Thrombozyten deren Aktivierung sowie in den Spermien deren Motilität. Ein Teil dieser Wirkungen wird von **Calmodulin** vermittelt. Erhöht sich $[Ca^{2+}]_i$, so bindet Calmodulin bis zu 4 Ca^{2+}-Ionen (**A2**). Der *Ca^{2+}-Calmodulin-Komplex* aktiviert u. a. zahlreiche Enzyme, so die CaM-Kinase II (s. u.), und löst im glatten Muskel über die Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK) die Kontraktion aus (S. 88).

$[Ca^{2+}]_i$-Oszillation. Viele Zellen reagieren auf einen Reiz oder ein Hormon mit einer ganzen Serie von kurzzeitigen, regelmäßig wiederkehrenden Anstiegen (Oszillation) von $[Ca^{2+}]_i$: **B**). In diesem Fall ist nicht die absolute Höhe von $[Ca^{2+}]_i$, sondern die *Frequenz* der Oszillation das quantitative Signal für die Zellantwort. So wird z. B. die Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaM-Kinase II) bei *niedriger Frequenz* des $[Ca^{2+}]_i$-Anstiegs kurz aktiviert (und phosphoryliert nur ihre Zielproteine), aber auch schnell wieder völlig deaktiviert (**B1,3**). Bei *hoher Oszillationsfrequenz* hingegen wird das Enzym zunehmend autophosphoryliert, was seine Deaktivierung mehr und mehr verlangsamt (**B3**). Die Enzymaktivität zwischen den $[Ca^{2+}]_i$-Signalen sinkt daher immer langsamer ab, d. h. jedes weitere $[Ca^{2+}]_i$-Signal führt zu einer Aufsummierung der Aktivität (**B2**). Ähnlich wie beim Aktionspotenzial (S. 64) ist diese frequenzgetragene, digitale Alles-oder-Nichts-Informationsübertragung für die Zelle viel eindeutiger als die Amplitude von $[Ca^{2+}]_i$, die ja auch aus anderen Gründen fluktuieren kann.

Extrazelluläre Ca^{2+}-Sensoren. Die extrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration, **$[Ca^{2+}]_a$**, die u. a. für Blutgerinnung, Knochenbildung sowie Nerven- und Muskelerregbarkeit entscheidend ist, ist eine durch Hormone (PTH, Calcitriol, Calcitonin) streng geregelte Größe und stellt auch selbst das Rückkoppelungssignal im Regelkreis dar (S. 318). Die zugehörigen Ca^{2+}-Sensoren sind Membranproteine, die hohe $[Ca^{2+}]_a$-Werte an der Zelloberfläche erfassen und (vermittels eines G_q-Proteins) intrazellulär IP_3 + DAG (Diacylglycerin) als Second Messenger (S. 302) losschicken (**C1**). In den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse bewirkt IP_3 einen Anstieg von $[Ca^{2+}]_i$, was zur Exozytose des $[Ca^{2+}]_a$-senkenden Calcitonins führt (**C2**). In den Parathyroidzellen dagegen *senkt* ein hohes $[Ca^{2+}]_a$ die Ausschüttung des $[Ca^{2+}]_a$-steigernden PTH; dies wird durch DAG und Proteinkinase C (PKC) sowie evtl. durch die (per G_i-Protein) verminderte cAMP-Konzentration in der Zelle vermittelt (**C3**). Ca^{2+}-Sensoren finden sich u. a. auch in Osteoklasten und in Nieren- und Darmepithelien.


A. Zellregulation durch Ca2+-Ionen
[Ca2+]a =1,3 mmol/l
1
Ca2+
3Na+
ATP
K+
ER
Zellkern
Vesikel
[Ca2+]i = 0,1– 0,01 µmol/l
Depolarisation, äußere Liganden, IP3, cAMP u. a. m.
2
[Ca2+]i
Calmodulin
im quergestreiften Muskel:
Troponin
Muskelkontraktion, Exozytose (exokrin, endokrin, Transmitter), Sensorerregung, Schließung von Gap Junctions, Öffnen/Schließen anderer Ionenkanäle, Zellmigration u. a. m.


B. Ca2+-Oszillation
1 niedrige Frequenz
[Ca2+]i
Zeit
CaM-Kinase II-Aktivität
Zeit
Reiz
2 erhöhte Frequenz
[Ca2+]i
Zeit
CaM-Kinase-II-Aktivität
Zeit
zunehmende Auto-phosphorylierung
(nach J.W. Putney jr.)
3 Enzymdeaktivierung
Aktivität
unphosphoryliert
autophosphoryliert
Zeit


C. Ca2+-Sensor
Ca2+
Ca2+
Ca2+
[Ca2+]a
1
Gi
Gq
Phospho-lipase C
PIP2
Adenylyl-cyclase
ATP
DAG
IP3
PKC
[Ca2+]i
Ca2+
[cAMP]
Calcitonin
[Ca2+]i
2
parafollikuläre C-Zelle der Schilddrüse
PTH
parathyreoide Zelle
PKC
[cAMP]
?
3

Energie [J = Joule] ist die Fähigkeit eines Systems, Arbeit [J] zu leisten. Voraussetzung für diese Arbeitsleistung ist, dass eine **Potenzialdifferenz** (= Potenzialgefälle; anschaulich, aber nicht ganz korrekt, auch Trieb„kraft" genannt) vorhanden ist, mit der Materie bewegt werden kann. Dieses Potenzialgefälle ist bei mechanischer Arbeit z. B. die Fallhöhe [m] des Wassers im Wasserkraftwerk, bei elektrischer Arbeit die Spannung [V] und bei chemischen Reaktionen die Änderung der sog. freien Enthalpie (ΔG [$J \cdot mol^{-1}$], s. u.). Um zu bestimmen, *wie viel* Arbeit geleistet wird, muss die Potenzialdifferenz (*Intensitätsfaktor*) mit dem *jeweiligen Kapazitätsfaktor* multipliziert werden, die Wasserfallhöhe also mit der Wassergewichtskraft [N], die Spannung mit der Ladungsmenge [C] und ΔG mit der Stoffmenge [mol].

Leben ist ohne Zufuhr von Energie nicht möglich. Die Pflanzen bekommen sie von der Sonne und wandeln damit CO_2 aus der Luft in Sauerstoff und organische Verbindungen um. Diese Stoffe können von Mensch und Tier direkt zur Deckung ihres Energiebedarfs genutzt werden. Das heißt, Energie kann von einer Form in eine andere umgewandelt werden. Findet eine solche Umwandlung in einem **geschlossenen System** statt (Austausch von Energie, aber nicht von Stoffen, mit der Umgebung), so bleibt der Gesamtenergiegehalt konstant. Der **Erste Hauptsatz der Thermodynamik** lautet daher, dass eine Änderung der inneren Energie, d. h. des Energiegehaltes (ΔU) eines Systems, z. B. einer chemischen Reaktion, gleich ist der Summe von aufgenommener (+W) oder geleisteter (–W) Arbeit und der Wärme, die dabei abgegeben (–Q) bzw. absorbiert wird (+Q).

$$\Delta U = Q - W[J] \quad \text{(aufgenommene Wärme – geleistete Arbeit)} \tag{1.22}$$

$$\Delta U = W - Q[J] \quad \text{(aufgenommene Arbeit – abgegebene Wärme)} \tag{1.23}$$

Bei allen chemischen Reaktionen wird Wärme umgesetzt. Dabei ist die bei der Umwandlung einer Substanz in eine andere entstehende Wärme immer gleich – unabhängig von dem genauen Reaktionsweg und ob sie in einem geschlossenen oder offenen (z. B. biologischen) System erfolgt (s. a. Brennwerte) (S. 254).

Der Wärmeumsatz bei konstantem Druck heißt *Enthalpieänderung ΔH*. (Dabei ist die zu leistende Druck-Volumen-Arbeit berücksichtigt: $\Delta H = \Delta U + p \cdot \Delta V$). ΔH ist negativ bei *exothermen* Reaktionen (Wärmeabgabe) und positiv bei *endothermen* Reaktionen (Wärmeaufnahme). Um herauszufinden, welcher Teil von ΔH tatsächlich frei (z. B. als Trieb„kraft" für eine chemische Reaktion) zur Verfügung steht (= *freie* Enthalpieänderung ΔG), muss der **zweite Hauptsatz der Thermodynamik** herangezogen werden. Dieser besagt, dass bei freiwillig ablaufenden (spontanen) Vorgängen in einem geschlossenen System die „Unordnung" oder „Zufälligkeit", genannt **Entropie**, des Systems wächst ($\Delta S > 0$). Das Produkt Entropiezuwachs mal absolute Temperatur ($\Delta S \cdot T$) ist gleich der Wärme, die während eines solchen Prozesses entsteht.

Die **freie Enthalpie ΔG** wird daher folgendermaßen errechnet (*Gibbs-Helmholtz-Gleichung*):

$$\mathbf{\Delta G = \Delta H - \Delta S \cdot T} \tag{1.24}$$

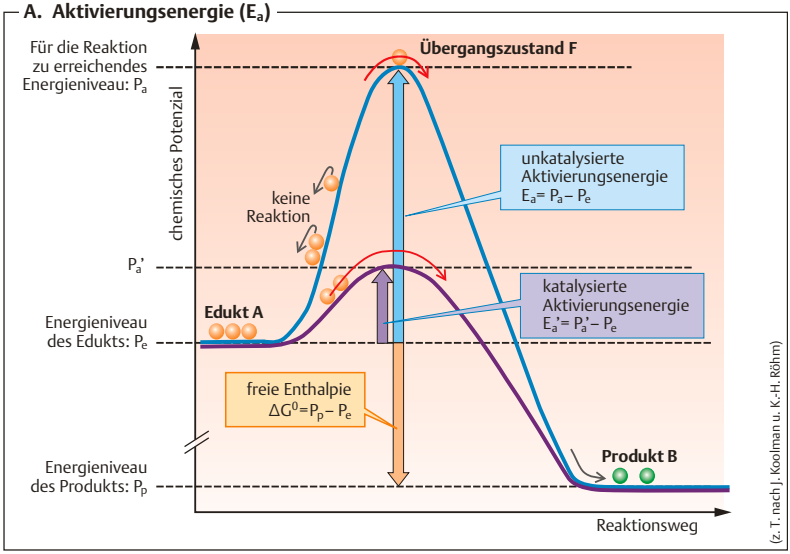
Wenn ΔS nahe null ist, sind ΔG und ΔH von ähnlicher Größe, sodass man z. B. die maximale chemische Arbeit der Glucose im Organismus aus dem Wärmeumsatz ΔH bei der Verbrennung von Glucose im Kalorimeter (Brennwert) ableiten kann (S. 254). Die Gl. (1.24) definiert auch die Bedingungen, unter denen z. B. eine spontane chemische Reaktion ablaufen kann. Wenn $\Delta G < 0$, wird die Reaktion *exergonisch* genannt und kann spontan ablaufen; wenn $\Delta G > 0$, ist die Reaktion *endergonisch* und kann nur dann ablaufen, wenn zusätzliche freie Energie zugeführt wird. Exergonisch ($\Delta G < 0$) kann eine Reaktion auch sein, obwohl sie endotherm ist ($\Delta H > 0$), nämlich dann, wenn die Ordnungsabnahme ΔS so groß (positiv) ist, dass ($\Delta H - \Delta S \cdot T$) < 0 wird, z. B. bei der endothermen Auflösung von kristallinem NaCl in Wasser.

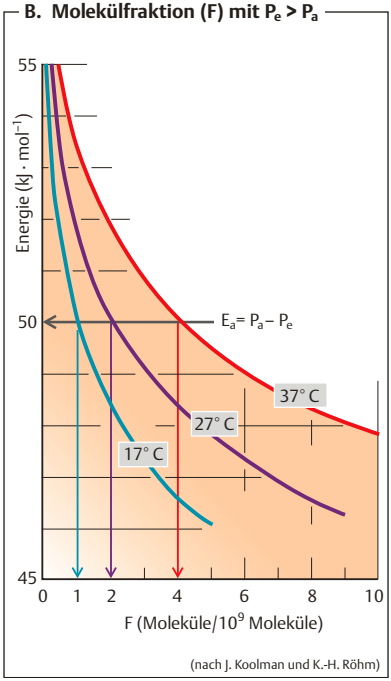
ΔG ist konzentrationsabhängig und lässt sich aus der *freien Standardenthalpie* ΔG^0 und den *aktuellen* Konzentrationen der beteiligten Stoffe errechnen. (Zur Ermittlung von ΔG^0 wird für alle Reaktionspartner eine Konzentration von 1 mol/l, ein pH von 7,0 sowie T = 298 K und p = 1013 hPa angenommen.) Lautet die Reaktion z. B.

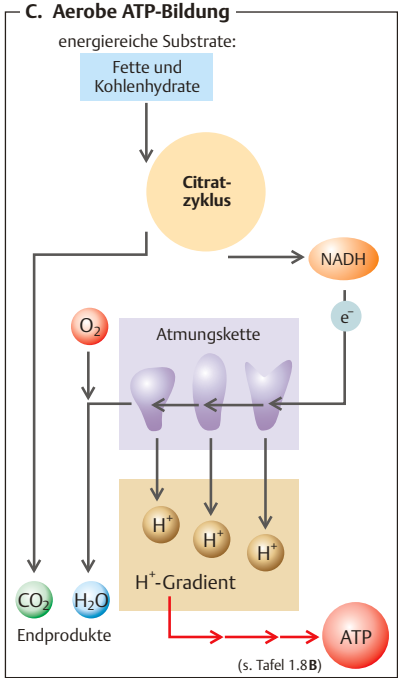
$$A \rightleftharpoons B + C \tag{1.25}$$

(wobei A = *Edukt* und B und C *Produkte der Reaktion* sind), so wird ΔG^0 in ΔG wie folgt umgewandelt:

$$\mathbf{\Delta G = \Delta G^0 + R \cdot T \cdot \ln \frac{[B] \cdot [C]}{[A]}} \tag{1.26}$$


A. Aktivierungsenergie (E_a)
Für die Reaktion zu erreichendes Energieniveau: P_a
chemisches Potenzial
Übergangszustand F
keine Reaktion
unkatalysierte Aktivierungsenergie $E_a = P_a - P_e$
P_a'
katalysierte Aktivierungsenergie $E_a' = P_a' - P_e$
Edukt A
Energieniveau des Edukts: P_e
freie Enthalpie $\Delta G^0 = P_p - P_e$
Produkt B
Energieniveau des Produkts: P_p
Reaktionsweg
(z. T. nach J. Koolman u. K.-H. Röhm)


B. Molekülfraktion (F) mit $P_e > P_a$
Energie (kJ · mol^{-1})
55
50
45
$E_a = P_a - P_e$
37° C
27° C
17° C
0
1
2
4
6
8
10
F (Moleküle/10^9 Moleküle)
(nach J. Koolman und K.-H. Röhm)


C. Aerobe ATP-Bildung
energiereiche Substrate:
Fette und Kohlenhydrate
Citrat-zyklus
NADH
e^-
O_2
Atmungskette
H^+
H^+
H^+
H^+-Gradient
CO_2
H_2O
Endprodukte
ATP
(s. Tafel 1.8B)

oder (bei 37 °C):

$$\Delta G = \Delta G^0 + 8,31 \cdot 310 \cdot 2,3 \cdot \log \frac{[B] \cdot [C]}{[A]} \quad [J \cdot mol^{-1}] \qquad (1.27)$$

Beträgt ΔG^0 einer Reaktion z. B. + 20 kJ · mol^{-1} (endergonisch), wird ΔG dann < 0 (exergonisch), wenn [B] · [C] beispielsweise 10^4 mal kleiner ist als [A]:

$$\Delta G = 20000 + 5925 \cdot \log 10^{-4} = -3,7 \text{ kJ} \cdot mol^{-1} \qquad (1.28)$$

In diesem Fall wird also A zu B und C umgewandelt, d. h. die Reaktion 1.25 läuft nach rechts.

Wenn für die gleiche Reaktion ([B] · [C])/[A] = 4,2 · 10^{-4} ist, wird $\Delta G = 0$ und die Reaktion kommt ins Gleichgewicht (keine Nettoreaktion). Dieses numerische Verhältnis wird daher die Gleichgewichtskonstante K_{eq} dieser Reaktion genannt. Benützt man die Gleichung (1.26), kann K_{eq} in ΔG^0 und umgekehrt umgewandelt werden:

$$0 = \Delta G^0 + R \cdot T \cdot \ln K_{eq}$$

oder

$$\Delta G^0 = -R \cdot T \cdot \ln K_{eq} \qquad (1.29)$$

oder

$$K_{eq} = e^{-\Delta G^0/(R \cdot T)} \qquad (1.30)$$

Ist schließlich ([B] · [C])/[A] > 4,2 · 10^{-4}, dann wird $\Delta G > 0$ und die Nettoreaktion läuft rückwärts ab, d. h. A wird aus B und C gebildet.

ΔG ist also ein Maß dafür, **in welche Richtung** die Reaktion läuft und *wie weit sie vom Gleichgewicht entfernt ist*. Aus der Konzentrationsabhängigkeit von ΔG folgt auch, dass ΔG in einem offenen System (s. u.) durch laufendes Entfernen der Reaktionsprodukte (z. B. durch eine anschließende Weiterreaktion entlang eines Stoffwechselweges) hoch-negativ ist und die Reaktion folglich am Laufen bleibt.

Die Höhe von ΔG^0, die die Differenz zwischen dem Energieniveau (= chemisches Potenzial) von Produkt (P_p) und Edukt (P_e) darstellt (**A**), sagt allerdings nichts über die **Geschwindigkeit der Reaktion** aus. Auch wenn $\Delta G^0 < 0$, ist es möglich, dass sie sehr langsam abläuft. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt nämlich auch vom Energieniveau ab, das *vorübergehend* für die Entstehung von Übergangszuständen mindestens erreicht werden muss (**A,** P_a) und das höher liegt als P_e. Die Energie, die hier zusätzlich benötigt wird (P_a – P_e), heißt **Aktivierungsenergie E_a**. Sie ist gewöhnlich so hoch (≈ 50 kJ · mol^{-1}), dass sie nur von jenem winzigen Bruchteil (F ≈ 10^{-9}!) der Eduktmoleküle aufgebracht wird (**A, B**), deren individuelles Energieniveau zufällig höher ist als P_e, das ja nur den Durchschnittswert für alle Eduktmoleküle darstellt. F ist *temperaturabhängig* (**B**). Ein Abfall/Anstieg um 10 °C senkt/erhöht F (und damit die Reaktionsgeschwindigkeit) gewöhnlich um den Faktor 2 – 4, d. h., der **Q_{10}-Wert** der Reaktion beträgt 2 – 4.

Wegen der hohen E_a-Werte vieler unkatalysierter Reaktionen war es in der Evolution entscheidend, dass sich die **Enzyme** entwickelten, biologische Katalysatoren also, die die Reaktionsgeschwindigkeit enorm dadurch beschleunigen, dass sie E_a erniedrigen (**A**). Nach *Arrhenius* ist die **Ratenkonstante k** [s^{-1}] einer unimolekularen Reaktion proportional $e^{-E_a/(R \cdot T)}$. Wird daher E_a einer unimolekularen Reaktion durch ein Enzym von z. B. 126 auf 63 kJ · mol^{-1} gesenkt, so steigt die Ratenkonstante bei 310 K (37 °C) um den Faktor $e^{-63\,000/(8,31 \cdot 310)}/e^{-126\,000/(8,31 \cdot 310)}$, d. h. um das $4 \cdot 10^{10}$-fache. In diesem Fall verkürzt also das Enzym die Zeit, nach der 50 % der Ausgangssubstanz metabolisiert sind ($t_{1/2}$;), von beispielsweise 10 Jahren auf 7 ms! Die Rate oder „Geschwindigkeit" der Hinreaktion [mol · $l^{-1} \cdot s^{-1}$] errechnet sich dabei aus dem Produkt (Ratenkonstante [s^{-1}] · Konzentration des Ausgangsstoffes [mol · l^{-1}]).

Das zweite Gesetz der Thermodynamik beinhaltet auch, dass in einem geschlossenen System durch Entropiezunahme ein ununterbrochener Verlust von freier Energie stattfindet, sodass es insgesamt gesehen einem Zustand wachsender Zufälligkeit oder Unordnung zustrebt. Der Organismus hingegen stellt ein **offenes System** dar und kann als solches energiereiche Nahrungsstoffe aufnehmen und Endprodukte seines Stoffwechsels abgeben. Obwohl dabei die Entropie des geschlossenen Systems [Organismus + Umgebung] ansteigt, hält das offene System Organismus nicht nur seine Entropie konstant, sondern kann sie durch den Aufwand freier Enthalpie sogar herabsetzen. Beispiele dafür sind der Aufbau von Ionengradienten oder von hydraulischen Druckunterschieden innerhalb des Körpers. Während also ein geschlossenes System dadurch charakterisiert ist, dass es ein Maximum an Entropie besitzt, dass es sich in einem echten Reaktionsgleichgewicht befindet und dass es nur einmal Arbeit leisten kann, ist der Körper als ein offenes System in der Lage, kontinuierlich Arbeit zu verrichten, wobei nur ein Mi-

nimum an Entropie erzeugt wird. Nur ganz wenige Prozesse innerhalb des Körpers erreichen ein echtes Gleichgewicht (z. B. die Reaktion $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$). In den meisten Fällen (Stoffwechselwege, Zellpotenzial u.v.a.) besteht nur ein **Fließgleichgewicht** (**steady state**). Solche Stoffwechselwege sind gewöhnlich *irreversibel* (z. B. wegen der Ausscheidung von Endprodukten). Diese Irreversibilität wird besonders deutlich, wenn man an die Umkehrung der „Reaktion" Keimzelle → Erwachsener denkt.

In einem Fließgleichgewicht ist die *Rate* (*Geschwindigkeit*) der Reaktion entscheidend und nicht ihr Gleichgewicht. Über die Einflussnahme auf die Reaktionsgeschwindigkeit wird daher auch eine *Regulation* der Körperfunktionen möglich.

Bestimmte Reaktionen sind so langsam, dass weder Enzyme noch die Konzentrationssenkung der Produkte ausreichen, einen genügenden Umsatz zu erzielen. Hier muss der Reaktion von außen Energie zugeführt werden, z. B. dadurch, dass das Edukt durch Anhängen einer energiereichen Phosphatgruppe „aktiviert", d. h. auf ein höheres P_e gebracht wird. Der fast universell einsetzbare Träger und Überträger freier Enthalpie im Organismus ist **Adenosintriphosphat**, abgekürzt **ATP**. Es ist ein Stoffwechselprodukt, das seine chemische Energie von den energiereichen Nahrungsstoffen übernimmt (**C**). ATP entsteht hauptsächlich bei der **Oxidation** biologischer Moleküle wie z. B. von Glucose. Oxidation bedeutet in diesem Fall *Entzug von Elektronen* von dem relativ elektronenreichen (= reduzierten) Kohlenhydrat. Die Endprodukte dieser Reaktion sind CO_2 und H_2O. Diese Oxidation (oder dieser Elektronenübergang) verläuft im Organismus in mehreren Stufen und ermöglicht es, dass ein Teil der bei der Oxidation freigesetzten Energie an die Bildung von ATP gekoppelt wird: **gekoppelte Reaktion** (**C** und ▶ Abb. 1.8B).

Die freie Standardenthalpie ΔG^0 der **ATP-Hydrolyse**

$$ATP \rightleftharpoons ADP + P_i \qquad (1.31)$$

beträgt $-30{,}5\,kJ \cdot mol^{-1}$. Wie die Gl. (1.27) zeigt, steigt ΔG der Reaktion (1.31), wenn das Verhältnis $([ADP] \cdot [P_i])/[ATP]$ unter die Gleichgewichtskonstante K_{eq} der ATP-Hydrolyse sinkt. Tatsächlich führt die hohe ATP-Konzentration in den Zellen zu einem ΔG von ungefähr -46 bis $-54\,kJ \cdot mol^{-1}$.

Substanzen mit einem deutlich höheren ΔG^0 für die Hydrolyse als ATP, z. B. *Kreatinphosphat* ($-43\,kJ \cdot mol^{-1}$), sind in der Lage, (aus ADP und P_i) ATP zu *bilden*. Die universell verwendbare chemische Energie des ATP kann andererseits für die Bildung anderer Verbindungen (z. B. UTP, GTP, Glucose-6-Phosphat etc.) benutzt werden, deren Energiegehalt zwar kleiner als der des ATP ist, aber immer noch relativ hoch liegt.

Die Energie, die bei der ATP-Hydrolyse freigesetzt wird, treibt Hunderte von Reaktionen im Organismus an, z. B. den aktiven Stofftransport durch Membranen, die Synthese von Proteinen und die Kontraktion von Muskeln. Mit diesem Energieaufwand entsteht bei all diesen Reaktionen, thermodynamisch gesehen, Ordnung in den Zellen und somit im ganzen Körper. Leben ist also durch eine dauernde Entropieverminderung gekennzeichnet, deren Preis der Anstieg der Entropie der Umwelt und letztendlich der des Universums ist.

Altern ist ein normaler, unvermeidlicher Prozess, der mit dem *Tod* endet. Die **mittlere Lebenserwartungvon Neugeborenen** ist weltweit sehr unterschiedlich (**A**), hat sich in den Industrieländern seit 100 Jahren (v. a. wegen verringerte Säuglingssterblichkeit und Beherrschung der meisten Infektionskrankheiten!) etwa verdoppelt (z. B. in Frankreich: **B**) und betrug 2009 in Deutschland 76,3 Jahre für Jungen und 82,4 Jahre für Mädchen.

Die mittlere Lebenserwartung steigt mit dem Alter, da die in jüngeren Jahren Verstorbenen ja nicht mehr mitzählen. Heute stehen die Krankheiten des höheren Alters an der Spitze der **Todesursachen**: ca. 50 % Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Männer > Frauen), ca. 25 % Tumoren.

Es sind also meist **Krankheiten**, die ein Erreichen der **maximalen Lebensspanne** verhindern, die heute gut 100 Jahre beträgt und offenbar nicht weiter ansteigt. So leben z. B. von den 98-jährigen nach 10 Jahren nur noch 0,005 % (**C**).

Altersbedingt kommt es zu einer **Reduktion vieler Körperfunktionen** (**E**). Für die meisten (ansonsten gesunden) ganz alten Menschen ist es die *Gebrechlichkeit*, die zum limitierenden Faktor wird. Diese „Altersschwäche" ist gekennzeichnet durch verminderte Muskelkraft, verlangsamte Reflexe, eingeschränkte Beweglichkeit sowie Gleichgewichtsstörungen und fehlende Ausdauer. Die Folgen sind Stürze, Frakturen und Verlust der Unabhängigkeit. Ursachen der Muskelschwäche sind nicht nur physiologische Alterungs- und Abnützungsprozesse (z. B. Gelenkschäden), sondern auch ein Bewegungsmangel.

Auch das **Immunsystems altert** (*Immunoseneszenz*). Die Immunantwort wird daher im Alter weniger rasch aktiviert, der Impfschutz ist weniger gut, die Anfälligkeit für Infektionskrankheiten (sowie für Tumore und Autoimmunkrankheiten) ist erhöht.

Der **Energiestoffwechsel** ist im Alter nicht mehr optimal geregelt (Ursachen s. **F**). Auch der Energieverbrauch ist geringer (weniger körperliche Betätigung, kleinerer Grundumsatz).

Eine **niedrigkalorische Ernährung** in jüngeren Jahren erhöht die Lebenserwartung, da sie die Nüchtern-Plasmaglucosekonzentration, die Plasma-Cholesterin-Werte, die Insulinresistenz und die viszerale Fettansammlung sowie die daraus freigesetzten Entzündungsmediatoren absenkt.

Ein Stoff, mit dem diese positiven Effekte simuliert werden können, ist das Polyphenol **Resveratrol** (u. a. im Rotwein). Es aktiviert das Gen, das für die Sirtuine (Sirt1–7, NAD-abhängige Deacetylasen) kodiert. Sirt1 steigert bei vielen Spezies die Resistenz gegen *oxidativen Stress* sowie die Lebenserwartung, wobei die Transkriptionsfaktoren der FoxO-Gruppe (Forkhead box O) einige dieser Sirtuin-Effekte vermitteln. Die Frage, ob dies auch für den Menschen gilt, ist allerdings noch nicht beantwortet.

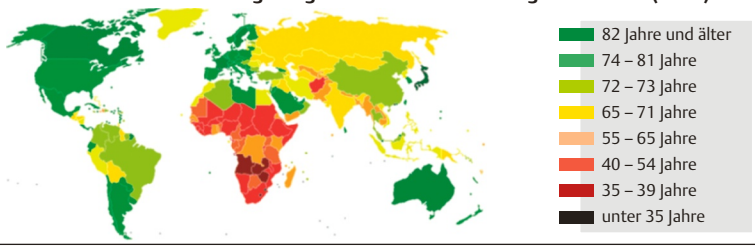
Im Laufe des Lebens werden die **Chromosomen** zunehmend geschädigt. Normalerweise wird dies durch das *Telomer* verhindert, ein spezialisierter Nucleoprotein-Komplex, der als schützende Kappe auf den Chromosomen sitzt.

In den somatischen Zellen wird das Telomer bei jeder Zellteilung etwas verkürzt. Geschieht dies über viele Zellgenerationen, kommt der Telomerschutz zum Erliegen und in der Zelle wird automatisch der DNA-Reparaturmechanismus angeworfen, wobei der *p53-Reaktionsweg* aktiviert und die weitere Zellteilung gestoppt wird: Ist dies altersbedingt, wird es **replikative Seneszenz** genannt (**G**). Misslingt auch die DNA-Reparatur, kommt es via **p53** zum Zelltod durch *Apoptose*.

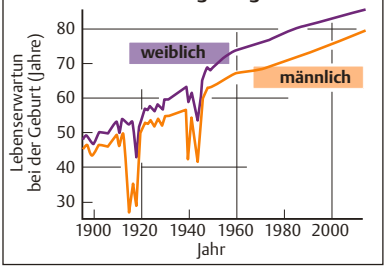
Auch **Mitochondrien** altern, insbesondere in nichtproliferativen Zellen (z. B. Herz, Gehirn). Dort häufen sich Mutationen in der mitochondrialen DNA an, was die Energieversorgung der Zelle gefährdet. Bei Mäusen mit Telomerdysfunktion entwickelt sich eine mitochondriale Dysfunktion, weil die Aktivität der Hauptregulatoren der Mitochondrien (PGC-1α u. -1β) vermindert ist. Dafür ist auch wieder p53 verantwortlich, das die PGC-1-Gene unterdrückt (**G**).

Die **Ursachen des Alterns** sind unklar. Schon kultivierte Zellen „altern", d. h., sie hören nach einer bestimmten Anzahl von Zyklen auf, sich zu teilen. Nur wenige Zellen sind „unsterblich" (= unlimitierte Proliferation, z. B. bei Keimzellen und hämopoetischen Stammzellen, aber auch Krebszellen).

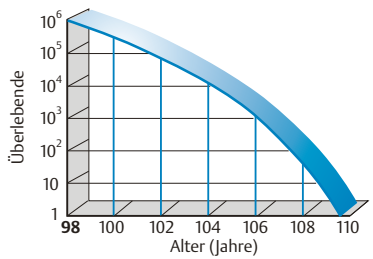
A. Mittlere Lebenserwartung Neugeborener in den UN-Mitgliedsstaaten (2006)



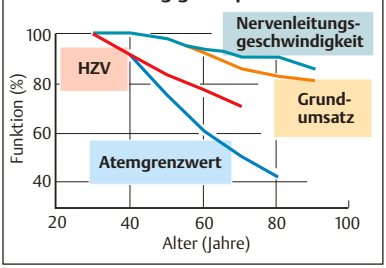
B. Lebenserwartung Neugeborener



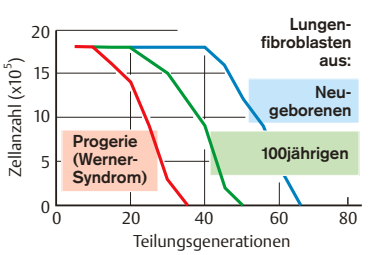
C. Lebenserwartung 98jähriger



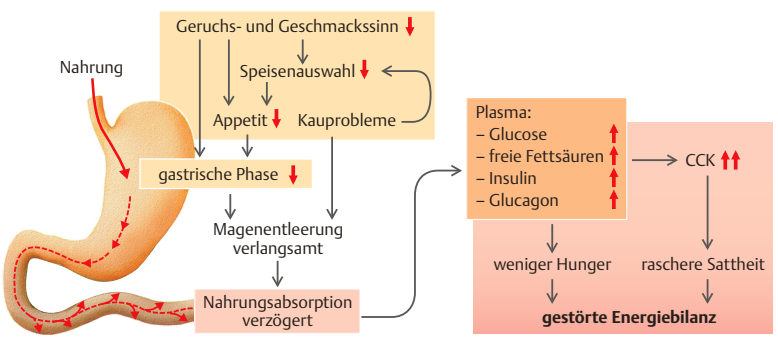
D. Altersabhängige Körperfunktionen



E. Teilung kultivierter Zellen



F. Beeinträchtigung des Energiehaushalts im Alter



Lebensspanne und Altern sind z. T. **genetisch mitbestimmt.** So gibt es Mutationen, die ein vorzeitiges Altern (**Progerie**) zur Folge haben. Die (sehr seltene) Mutation des LMNA-Gens auf dem Chromosom 1 z. B. führt zu Defekten des Proteins Lamin A (Progerin), das in der Zellkernmembran vorkommt. Die dadurch *destabilisierte Zellteilung* ist Ursache der *Progerie Typ I* (Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom, HGPS), bei dem Haut, Knochen und Blutgefäße schon ab dem ersten Lebensjahr altern und die Kinder kaum das Erwachsenen-Alter erreichen. Die Mutation des RECQL 1-Gens auf Chromosom 8, das für eine DNA-Helicase kodiert, führt zu *Störungen der DNA-Reparatur.* Hier kommt es bei Erwachsenen zur vorzeitigen Alterung (*Progeria adultorum = Morbus Werner = Progerie Typ II*) (**E**, rote Kurve).

Umgekehrt sind Genmutationen bekannt (u. a. age-1), die die Lebensspanne eines Nematoden vervielfachen können. Bei der ***age-1***-Mutation tritt u. a. eine erhöhte Resistenz gegen freie O_2-Radikale auf. Dafür, dass auch beim Menschen **oxidative Schäden** beim Altern eine Rolle spielen, spricht der Befund, dass sich durch O_2-Radikale (ROS) geschädigte Moleküle altersbedingt anhäufen und zugleich die Aktivität von Oxidationsschutz-Enzymen absinkt.

Das Gen ***Klotho*** (benannt nach der den Lebensfaden spinnenden Tochter von Zeuss und Themis) *hemmt* die Alterung. Wird es vermehrt exprimiert, wirkt es lebensverlängernd, fehlt es, ist die Lebensspanne verkürzt. Klotho kodiert für ein Membranprotein, das an den Rezeptor für den *fibroblast growth factor (FGF23)* bindet und die *Phosphat/Calcium-Homöostase* reguliert (S. 202).

Kann Altern verzögert werden?

Altern ist der größte Risikofaktor für die allermeisten Mortalitäts-Ursachen in entwickelten Ländern. In der Medizin werden gewöhnlich einzelne Organstörungen behandelt, vor allem solche, die auf die Morbidität und Mortalität einen großen Einfluss haben, also z. B. Herz-, Lungen-, Nieren-, Blut- und Infektionserkrankungen sowie Diabetes mellitus. Die altersbedingt erhöhte Mortalität bei diesen Krankheiten könnte nun dadurch gesenkt werden, dass der Prozess des Alterns insgesamt direkt beeinflussbar wäre. Dies ist zwar bisher kaum möglich, doch gibt es eine ganze Reihe von Erkenntnissen, die einen Weg dorthin eröffnen könnten:

Regelmäßiges *körperliches Training* dient nicht nur der Gesundheit, sondern erhöht auch die Lebensspanne. Das Problem ist, auch im Alter das Ausmaß und die Regelmäßigkeit der körperlichen Aktivität aufrechtzuerhalten. Wäre ihr Wirkmechanismus bekannt, könnte er im Alter evtl. pharmakologisch ausgelöst werden

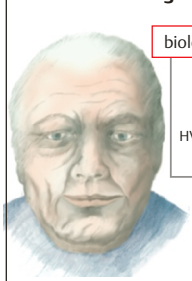
mTOR-Hemmer: Rapamycin (= Sirolimus), ein Streptomyceten-Produkt, verlängert die maximale Lebenserwartung bei 20 Monaten alten Mäusen (entspricht ca. 60 Jahre alten Menschen) um 9–14 % (D.E. Harrison et al.: Nature 460, S. 293, 2009). Hinderlich in seiner Anwendung am Menschen ist die starke Immunsuppression durch Rapamycin.

Metformin, das schon lange zur Therapie des Diabetes mellitus eingesetzt wird, erhöht die Lebensspanne von Mäusen. Menschliche Diabetiker, die nur Metformin einnehmen, leben etwas länger als Nicht-Diabetiker und noch länger als Diabetiker, die nur mit Sulfonylharnstoff behandelt werden (C.A. Bannister et al.: Diabetes Obes.Metab.16, S.1165, 2014).

Telomerase. Die altersabhängige Telomerverkürzung, führt zur Chromosomen-Schädigung (s. o.), was durch eine Aktivierung der Telomerase rückgängig gemacht wird, sodass so der Alterung entgegengewirkt werden könnte. Ein Hindernis ist hier, dass dabei die Krebsgefahr steigt.

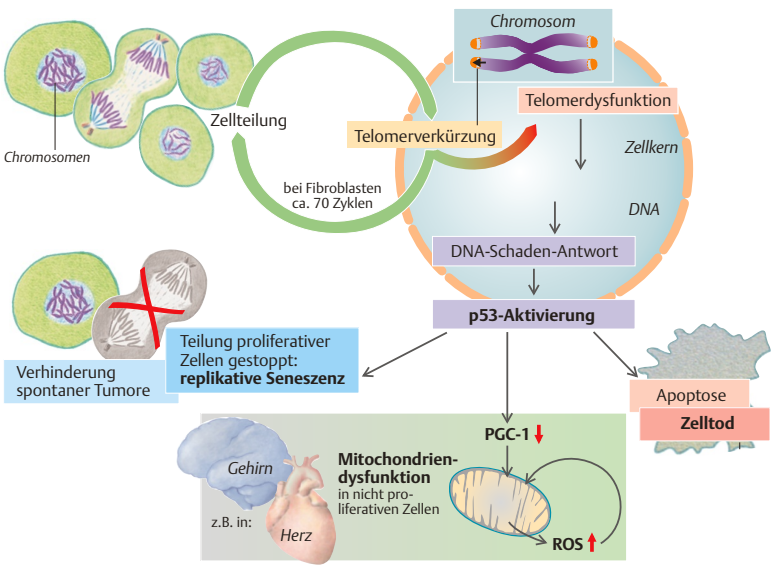
NAD^+(oxidiertes Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid). Adulte Stammzellen sind essentiell für Instandhaltung und Regenerierung der Gewebe, doch unterliegen sie selbst einem Alterungsprozess, der z. B. zur Folge hat, dass die Zahl der Muskelzellen verringert und deren Funktion verschlechtert ist. Gleichzeitig ist die zelluläre NAD^+-Konzentration, die für die Mitochondrienfunktion wichtig ist, in Muskelstammzellen alter Mäuse abgesunken. Eine Wiederanhebung der NAD^+-Konzentration von außen behebt diese Muskelseneszenz und erhöht außerdem die Lebensspanne der Mäuse (H. Zhang et al., SCIENCE 352, S. 1436, 2016).

G. Endokrinologie des Alterns



z.T. nach Lamberts u. Mitarb.

H. Fehlfunktion von Telomeren und Mitochondrien nach häufiger Zellteilung



Eine erregbare Zelle reagiert auf einen Reiz mit einer Änderung ihrer Membraneigenschaften (S. 44). Es gibt zweierlei Typen erregbarer Zellen, nämlich *Nervenzellen*, die Impulse übertragen und im Zellverband modifizieren können, und *Muskelzellen*, die sich auf diese Impulse hin oder autonom kontrahieren (▶ Abb. 2.10).

Das menschliche Nervensystem besteht aus mehr als 10^{10} Nervenzellen (Neuronen). Das **Neuron** (**A1**) ist *die strukturelle und funktionelle Einheit des Nervensystems*. Ein typisches (motorisches) Neuron hat einen Zellkörper (*Soma*) und besitzt, wie andere Zellen auch (S. 20) einen Zellkern, Mitochondrien (**A2**) etc. und zudem *Neurofibrillen* und *Neurotubuli*. Das Neuron hat zwei Arten von Fortsätzen, die *Dendriten* und das *Axon* (*Neurit*) (**A1**). Über die meist baumartig verzweigten **Dendriten** nimmt das Neuron (fördernde und hemmende) *afferente* Signale von anderen (oft von tausenden) Neuronen auf und bildet über die Zellmembran des Somas eine *Signalsumme*. Das **Axon**, das am *Axonhügel* des Somas entspringt, hat die Aufgabe, das *efferente* Nervensignal auf häufig weit entfernte *Effektoren* (Muskel- oder Drüsenzellen) sowie auf nachgeschaltete Neurone zu übertragen. Es gibt in seinem Verlauf oft Äste (*Kollateralen*) ab, die sich am Ende nochmals aufsplittern. Überschreitet die Signalsumme am Axonhügel einen Schwellenwert, wird im Axon ein **Aktionspotenzial** abgeschickt (S. 64), das an den *Endknöpfen* (**A1,3**) die nächste Synapse (s. u.) erreicht.

Vom Golgi-Komplex (▶ Abb. 1.6F) des Somas zu den Enden der Dendriten und des Axons hin findet ein *schneller* **axonaler Transport** (40 cm/d) von Vesikeln statt, die Proteine, Lipide, Zucker, Überträgersubstanz u. a. enthalten. Dieser *anterograde* Transport entlang der Neurotubuli läuft mit Hilfe des myosinähnlichen Proteins *Kinesin* unter ATP-Verbrauch ab. *Retrograd* (aus der Peripherie zum Soma; ca. 25 cm/d) transportiert werden u. a. NGF (nerve growth factor), aber auch Herpes- und Poliomyelitisviren, Tetanustoxin u. a. Der *langsame* axonale Transport (ca. 1 mm/d) spielt beim Nachwachsen von abgetrennten Neuriten eine Rolle.

Die Zellmembran des Somas setzt sich als Axolemma (**A1,2**) entlang des Axons fort, das im ZNS von **Oligodendrozyten** (S. 378) und im peripheren Nervensystem von **Schwann-Zellen** (**A1,2**) umgeben ist (Axon + Hülle = Nervenfaser). Bei einem Teil der Neuronen bilden die Schwann-Zellen viele konzentrische Phospholipid-Doppelschichten um das Axon herum, die sog. **Myelin-** oder **Markscheide** (**A1,2**). Sie wirkt als *Isolator* für Ionenströme und ist entlang des Axons ca. alle 1,5 mm an den sog. **Ranvier-Schnürringen** (**A1**) unterbrochen. Solche *markhaltigen (myelinisierten) Nervenfasern* haben eine sehr viel höhere **Leitungsgeschwindigkeit** als die *marklosen Nervenfasern*. Sie ist darüber hinaus umso höher, je größer der *Durchmesser* der Nervenfaser ist (▶ Abb. 2.4C).

Die **Synapse** (**A3**) ist die Kontaktstelle des Axons einer Nervenzelle mit den Effektoren oder einem anderen Neuron (S. 68). Bei den Säugern findet an der Synapse (mit wenigen Ausnahmen) keine elektrische, sondern eine **chemische Übertragung** statt. Dabei wird durch das elektrische Signal im Axon aus exozytotischen *Vesikeln* an der **präsynaptischen Membran** ein **Überträgerstoff** (**Neurotransmitter**) freigesetzt, der durch den *synaptischen Spalt* (10 – 40 nm) zur **postsynaptischen Membran** diffundiert und dort erneut elektrische Veränderungen bewirkt (**A3**). Je nach Art des Überträgerstoffes und je nach postsynaptischem Rezeptortyp wird die postsynaptische Membran erregt (z. B. Acetylcholin am Skelettmuskel) oder ihre Erregung gehemmt (z. B. Glycin im ZNS). Da die postsynaptische Membran (mit wenigen Ausnahmen (S. 380)) keine Neurotransmitter ausschüttet, lassen Synapsen das Signal nur in einer Richtung durch, d. h. sie haben *Ventilfunktion*, ohne die eine geordnete Informationsübertragung nicht möglich wäre. Synapsen sind außerdem der Ort, an dem die neuronale Signalübertragung durch andere (fördernde oder hemmende) Neurone *modifiziert* werden kann.

Eine erregbare Zelle reagiert auf einen Reiz mit einer Änderung ihrer Membraneigenschaften (S. 44). Es gibt zweierlei Typen erregbarer Zellen, nämlich *Nervenzellen*, die Impulse übertragen und im Zellverband modifizieren können, und *Muskelzellen*, die sich auf diese Impulse hin oder autonom kontrahieren (▶ Abb. 2.10).

Das menschliche Nervensystem besteht aus mehr als 10^{10} Nervenzellen (Neuronen). Das **Neuron** (**A1**) ist *die strukturelle und funktionelle Einheit des Nervensystems*. Ein typisches (motorisches) Neuron hat einen Zellkörper (*Soma*) und besitzt, wie andere Zellen auch (S. 20) einen Zellkern, Mitochondrien (**A2**) etc. und zudem *Neurofibrillen* und *Neurotubuli*. Das Neuron hat zwei Arten von Fortsätzen, die *Dendriten* und das *Axon* (*Neurit*) (**A1**). Über die meist baumartig verzweigten **Dendriten** nimmt das Neuron (fördernde und hemmende) *afferente* Signale von anderen (oft von tausenden) Neuronen auf und bildet über die Zellmembran des Somas eine *Signalsumme*. Das **Axon**, das am *Axonhügel* des Somas entspringt, hat die Aufgabe, das *efferente* Nervensignal auf häufig weit entfernte *Effektoren* (Muskel- oder Drüsenzellen) sowie auf nachgeschaltete Neurone zu übertragen. Es gibt in seinem Verlauf oft Äste (*Kollateralen*) ab, die sich am Ende nochmals aufsplittern. Überschreitet die Signalsumme am Axonhügel einen Schwellenwert, wird im Axon ein **Aktionspotenzial** abgeschickt (S. 64), das an den *Endknöpfen* (**A1,3**) die nächste Synapse (s. u.) erreicht.

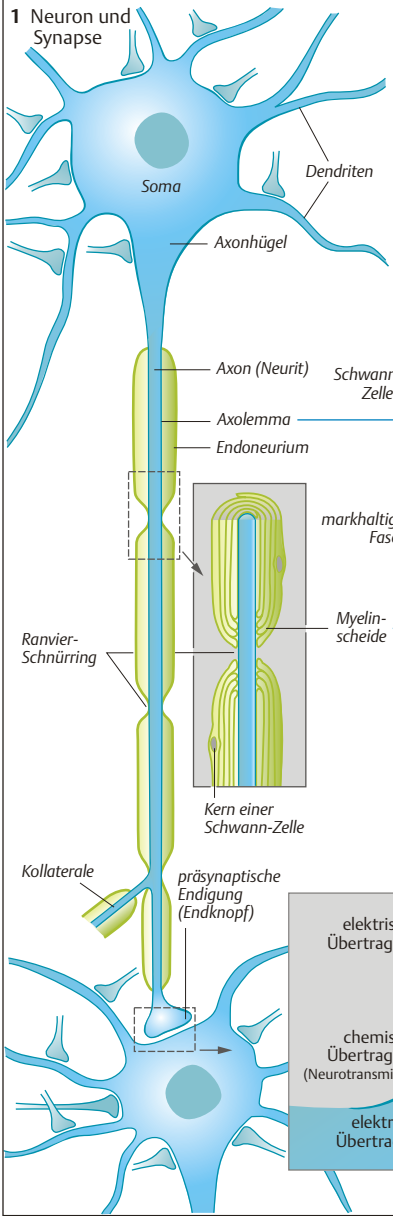
Vom Golgi-Komplex (▶ Abb. 1.6F) des Somas zu den Enden der Dendriten und des Axons hin findet ein *schneller* **axonaler Transport** (40 cm/d) von Vesikeln statt, die Proteine, Lipide, Zucker, Überträgersubstanz u. a. enthalten. Dieser *anterograde* Transport entlang der Neurotubuli läuft mit Hilfe des myosinähnlichen Proteins *Kinesin* unter ATP-Verbrauch ab. *Retrograd* (aus der Peripherie zum Soma; ca. 25 cm/d) transportiert werden u. a. NGF (nerve growth factor), aber auch Herpes- und Poliomyelitisviren, Tetanustoxin u. a. Der *langsame* axonale Transport (ca. 1 mm/d) spielt beim Nachwachsen von abgetrennten Neuriten eine Rolle.

Die Zellmembran des Somas setzt sich als Axolemma (**A1,2**) entlang des Axons fort, das im ZNS von **Oligodendrozyten** (S. 378) und im peripheren Nervensystem von **Schwann-Zellen** (**A1,2**) umgeben ist (Axon + Hülle = Nervenfaser). Bei einem Teil der Neuronen bilden die Schwann-Zellen viele konzentrische Phospholipid-Doppelschichten um das Axon herum, die sog. **Myelin-** oder **Markscheide** (**A1,2**). Sie wirkt als *Isolator* für Ionenströme und ist entlang des Axons ca. alle 1,5 mm an den sog. **Ranvier-Schnürringen** (**A1**) unterbrochen. Solche *markhaltigen (myelinisierten) Nervenfasern* haben eine sehr viel höhere **Leitungsgeschwindigkeit** als die *marklosen Nervenfasern*. Sie ist darüber hinaus umso höher, je größer der *Durchmesser* der Nervenfaser ist (▶ Abb. 2.4C).

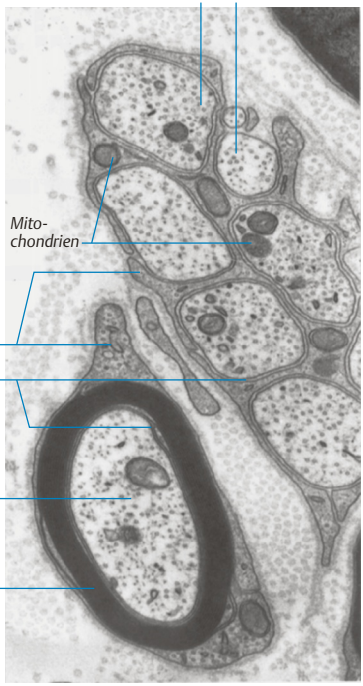
Die **Synapse** (**A3**) ist die Kontaktstelle des Axons einer Nervenzelle mit den Effektoren oder einem anderen Neuron (S. 68). Bei den Säugern findet an der Synapse (mit wenigen Ausnahmen) keine elektrische, sondern eine **chemische Übertragung** statt. Dabei wird durch das elektrische Signal im Axon aus exozytotischen *Vesikeln* an der **präsynaptischen Membran** ein **Überträgerstoff** (**Neurotransmitter**) freigesetzt, der durch den *synaptischen Spalt* (10 – 40 nm) zur **postsynaptischen Membran** diffundiert und dort erneut elektrische Veränderungen bewirkt (**A3**). Je nach Art des Überträgerstoffes und je nach postsynaptischem Rezeptortyp wird die postsynaptische Membran erregt (z. B. Acetylcholin am Skelettmuskel) oder ihre Erregung gehemmt (z. B. Glycin im ZNS). Da die postsynaptische Membran (mit wenigen Ausnahmen (S. 380)) keine Neurotransmitter ausschüttet, lassen Synapsen das Signal nur in einer Richtung durch, d. h. sie haben *Ventilfunktion*, ohne die eine geordnete Informationsübertragung nicht möglich wäre. Synapsen sind außerdem der Ort, an dem die neuronale Signalübertragung durch andere (fördernde oder hemmende) Neurone *modifiziert* werden kann.

A. Bau und Funktion der Nervenzelle

1 Neuron und Synapse

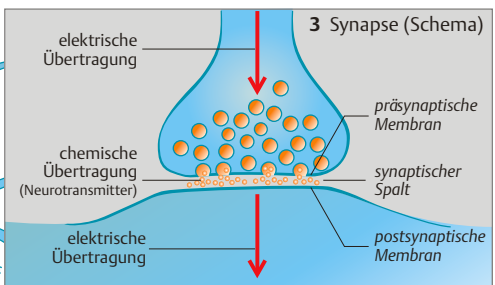


2 marklose und markhaltige Nervenfasern



elektronenmikroskopischer Schnitt,
Vergrößerung 1 : 22000
Aufnahme: Dr. Lauren A. Langford

3 Synapse (Schema)



An der Membran lebender Zellen besteht ein elektrisches Potenzial (eigentlich eine Potenzialdifferenz), E_m, das bei nichterregten Muskel- und Nervenzellen *Ruhe(membran)potenzial* heißt und je nach Zelltyp *– 50 bis – 100 mV* beträgt (*Zellinneres negativ*). Die Ursache des Ruhepotenzials ist eine *ungleiche Ionenverteilung* (**B**) zwischen der intrazellulären Flüssigkeit (IZF) und der extrazellulären Flüssigkeit (EZF). Folgende Phänomene tragen zum Ruhepotenzial bei (s. a. Membranpotenziale) (S. 44).

► **Aufrechterhaltung der ungleichen Ionenverteilung.** Durch die **Na^+-K^+-ATPase** (S. 38) wird laufend **Na^+** aus der Zelle und **K^+** in die Zelle „gepumpt" (**A2**), sodass im Zellinneren die K^+-Konzentration rund 35-mal höher, die Na^+-Konzentration hingegen ca. 20-mal niedriger ist als außen (**B**). Wie bei jedem aktiven Transport wird dabei Energie verbraucht, hier in Form von ATP. Bei Energiemangel oder Hemmung der Na^+-K^+-ATPase wird das Ionenkonzentrations-Gefälle flacher und das Membranpotenzial bricht zusammen.

Gibbs-Donnan-Verteilung. In geringem Ausmaß würden sich die diffusiblen Ionen auch schon rein passiv ungleich verteilen, weil die zytosolisch hochkonzentrierten anionischen Proteine und Phosphate die Zelle praktisch nicht verlassen können (**A1**), sodass aus Elektroneutralitätsgründen $[K^+ + Na^+]_i > [K^+ + Na^+]_a$ sowie $[Cl^-]_i < [Cl^-]_a$. Allerdings hat die Gibbs-Donnan-Verteilung für die Entstehung des Ruhepotenzials praktisch keine Bedeutung.

► **Geringe Ruhe-Na^+-Leitfähigkeit g_{Na}.** Unter Ruhebedingungen ist die Zellmembran für **Na^+**- (und Ca^{2+}-) Ionen *kaum durchlässig* (g_{Na} beträgt in Ruhe nur wenige % der Gesamtleitfähigkeit (S. 44), sodass der Na^+-Konzentrationsunterschied (**A3 – 5**) nicht gleich wieder durch passive Na^+-Rückdiffusion in die Zelle aufgehoben werden kann.

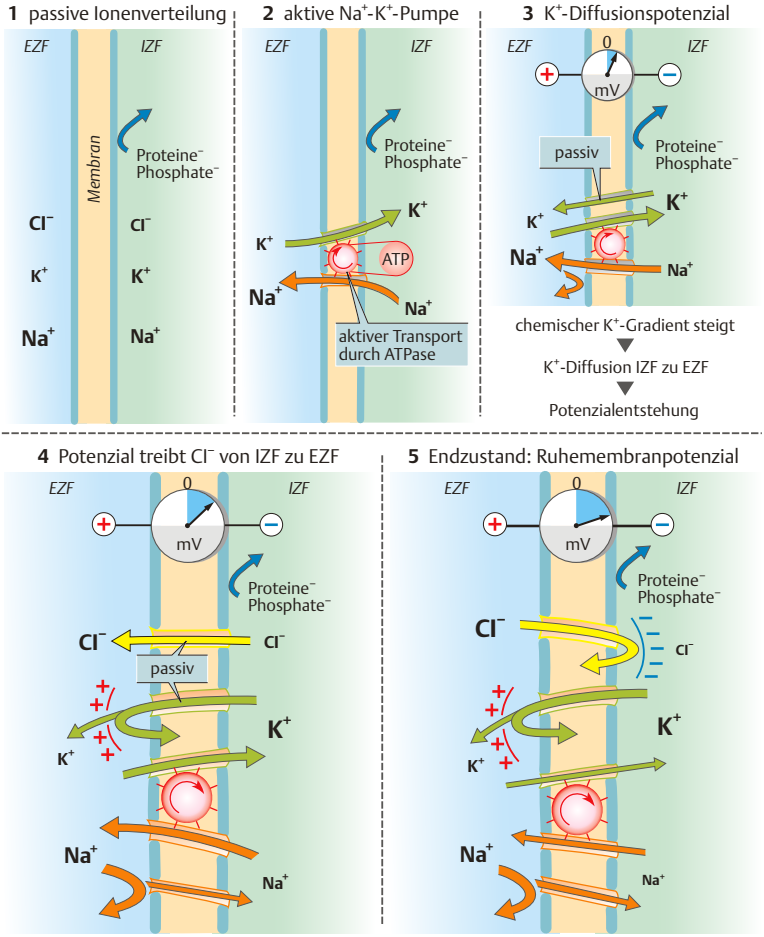
► **Hohe K^+-Leitfähigkeit g_K.** Die Membran der ruhenden Zelle ist für **K^+** relativ *gut durchlässig* (ca. 90 % der Gesamtleitfähigkeit. Wegen des hohen Konzentrationsunterschiedes (Punkt 1) diffundieren daher K^+-Ionen von der IZF zur EZF (**A3**). Schon die Diffusion weniger K^+-Ionen führt wegen ihrer positiven Ladung zu einer Ladungsverzerrung (**Diffusionspotenzial**) an der Membran. Dieses Diffusionspotenzial steigt so lange an, bis es den Konzentrationsgradienten als Triebkraft für den K^+-Ausstrom fast (s. u.) kompensiert (**A4**): Membranpotenzial $E_m \approx$ K^+-Gleichgewichtspotenzial E_K (S. 44).

► **Cl^--Verteilung.** Da die Zellmembran auch für **Cl^-** leitfähig ist (g_{Cl} in Muskelzellen > in Nervenzellen), treibt das Membranpotenzial (elektrische Trieb„kraft") Cl^--Ionen aus der Zelle hinaus (**A4**), und zwar so lange, bis das Cl^--Konzentrationsgefälle (chemische Trieb„kraft") diese genauso rasch zurück in die Zelle treibt, bis also im Zellinneren eine Cl^--Konzentration herrscht, bei der das Cl^--Gleichgewichtspotenzial $E_{Cl} = E_m$ (**A5**). Diese $[Cl^-]_i$ lässt sich nach der *Nernst-Gleichung* (S. 44) errechnen (Gl. (1.18) mit z = – 1). Eine solche, sog. *passive Cl^--Verteilung* (S. 46) zwischen IZR und EZR besteht aber nur, solange Cl^- nicht aktiv in die Zelle aufgenommen wird.

► **Warum ist E_m weniger negativ als E_K?** Trotz der in Ruhe sehr geringen Na^+- und Ca^{2+}-Leitfähigkeit diffundieren doch laufend Na^+-Ionen (und einige Ca^{2+}-Ionen) ins Zellinnere (**A4,5**), da beide Ionen ihr Gleichgewichtspotenzial weit im Positiven haben (**B**; hohe elektrische und hohe chemische Trieb„kraft"!) (S. 44). Dieser Kationen-Einstrom depolarisiert die Zelle, was außerdem zur Folge hat, dass für jede einströmende positive Ladung ein K^+-Ion die Zelle verlässt. $[Na^+]_i$ und $[Ca^{2+}]_i$ nähmen also laufend zu, $[K^+]_i$ nähme ab und E_K (und damit E_m) würden weniger negativ, wenn die Na^+-K^+-ATPase diese Gradienten nicht laufend wiederherstellen würde (bei Ca^{2+} meist indirekt über den 3 Na^+/Ca^{2+}-Austauscher) (S. 50).

Alle lebenden Zellen weisen ein (Ruhe-) Membranpotenzial auf, aber nur die erregbaren Zellen (Nerv, Muskel) haben die Fähigkeit, die Ionenleitfähigkeit ihrer Membran auf einen Reiz hin stark zu verändern: *Aktionspotenzial* (S. 64).

A. Ursachen und Folgen des Ruhemembranpotenzials



B. Typische „effektive" Konzentrationen und Gleichgewichtspotenziale wichtiger Ionen im Skelettmuskel (37 °C)

	„effektive" Konzentration (mmol/kg H_2O)		Gleichgewichts-potenzial
	Interstitium (EZF)	Zelle (IZF)	
K^+	4,5	160	– 95 mV
Na^+	144	7	+ 80 mV
Ca^{2+}	1,3	0,0001 – 0,00001	+125 bis +310 mV
H^+	$4 \cdot 10^{-5}$ (pH 7,4)	10^{-4} (pH 7,0)	– 24 mV
Cl^-	114	7	– 80 mV
HCO_3^-	28	10	– 27 mV

(nach Conway)

Das Aktionspotenzial ist das im *Axon* weitergeleitete Signal und löst am *Muskel* die Kontraktion aus.

Zur **Erregung** kommt es dadurch, dass sich das Membranpotenzial (E_m) z. B. am Axonhügel einer motorischen Nervenzelle (S. 60) oder an der motorischen Endplatte einer Muskelfaser von seinem Ruhewert (S. 62) in Richtung auf weniger negative Werte entfernt (relativ langsame *Vordepolarisation*, **A1**). Ursache der Erregung kann z. B. die Öffnung postsynaptischer Kationenkanäle durch Neurotransmitter (S. 68) oder eine aus der Umgebung weitergeleitete (elektrotonische) Erregung sein (S. 66). Nähert sich das E_m während der Erregung einem kritischen Wert, dem *Schwellenpotenzial* (**A1**), so werden (sog. schnelle) potenzialgesteuerte *Na^+-Kanäle* aktiviert (**B4** und **B1⇒B2**), d. h. die **Na^+-Leitfähigkeit g_{Na}** (S. 44) steigt an (**A2**) und Na^+ strömt ein. Wird das Schwellenpotenzial nicht erreicht, so bleibt es bei dieser „lokalen Antwort".

Überschreitet E_m das Schwellenpotenzial, so startet ein **Aktionspotenzial** (**AP, A1**), das normalerweise als **„Alles-oder-Nichts-Antwort"** abläuft, d. h. in der für diese Zellart typischen Weise ohne Rücksicht darauf, wie groß der auslösende Reiz war. Dabei werden anfänglich mehr und mehr Na^+-Kanäle aktiviert, was die Depolarisation beschleunigt, g_{Na} erhöht sich weiter usw. Dadurch bricht E_m sehr rasch zusammen (im Nerv in 0,1 ms: **Depolarisationsphase** oder „Aufstrich" des AP), und erreicht vorübergehend sogar *positive Werte* (*Overshoot*, + 20 bis + 30 mV). g_{Na} sinkt bereits *vor* Erreichen des Overshoots wieder ab (**A2**), weil die Na^+-Kanäle innerhalb von 0,1 ms schon wieder inaktiviert werden (**B2 ⇒ B3**). Es kommt deshalb zur Potenzialumkehr, und der Wiederaufbau des Ruhemembranpotenzials, die **Repolarisationsphase** des AP, beginnt. Durch die Depolarisation wurden potenzialgesteuerte *K^+-Kanäle* vermehrt geöffnet, d. h. die **K^+-Leitfähigkeit g_K** ist (relativ langsam) angestiegen (**A2**), was die Repolarisation beschleunigt.

Da g_K oft auch noch nach Erreichen des ursprünglichen Ruhepotenzials erhöht ist (**A2**) und daher E_m vorübergehend besonders nahe beim E_K liegt, kann es anschließend zu einer **Nachhyperpolarisation** kommen (**A1**). Auch eine erhöhte Pumprate der Na^+-K^+-ATPase (elektrogen (S. 38)) kann dazu beitragen.

Es können sehr viele APs rasch nacheinander ausgelöst werden (in manchen Nerven bis zu 1000/s!), da die Menge der dabei durch die Membran fließenden Ionen äußerst gering ist (nur ca. 1/100 000 der intrazellulären Ionenmenge!). Außerdem sorgt die Na^+-K^+-ATPase (S. 38) dauernd für die Wiederherstellung der ursprünglichen Ionenkonzentrationen.

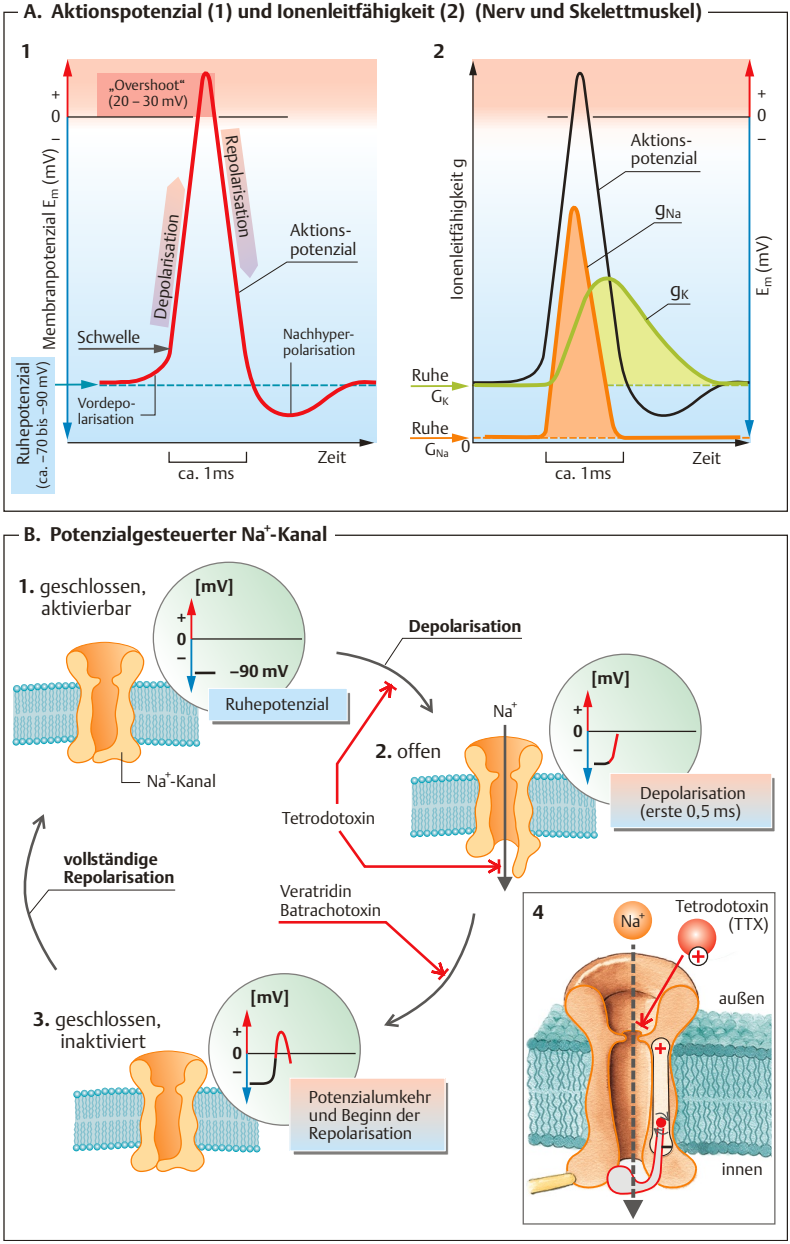
► **Refraktärphase.** Kurz nach Beginn eines AP kann auch durch extrem starke Reize kein weiteres AP ausgelöst werden, da die *Na^+-Kanäle in der depolarisierten Membran nicht aktivierbar* sind (**B3**): *absolute* Refraktärphase. Ihr schließt sich (gegen Ende der Repolarisationsphase) eine *relative* Refraktärphase an, in der auch mit starken Reizen nur ein AP geringerer Höhe und Anstiegssteilheit ausgelöst werden kann. Die Refraktärphase endet, wenn das Membranpotenzial wieder seinen Ruhewert erreicht hat (z. B. ► Abb. 2.10A).

Die **Aktivierbarkeit der Na^+-Kanäle** und damit der Na^+-Einstrom I_{Na} ist vom Potenzial *vor* der Erregung (*nicht* von der Depolarisationsdauer!) abhängig: Bei einem Ruhepotenzial von ca. – 100 mV ist die Aktivierbarkeit maximal, bei einem von – 60 mV ist sie um ca. 40 % kleiner, und ab ca. – 50 mV sind die Na^+-Kanäle in Säugetierzellen überhaupt nicht mehr aktivierbar (**B3**). Dies ist auch die Ursache der absoluten und relativen Refraktärität (s. o.) sowie der Unerregbarkeit bei Gabe von dauerdepolarisierenden Substanzen (z. B. Suxamethonium (S. 74)).

Eine erhöhte extrazelluläre **Ca^{2+}-Konzentration** macht die Zelle schwerer erregbar, weil das Schwellenpotenzial weniger negative Werte annimmt. Umgekehrt steigt die Erregbarkeit (erniedrigte Schwelle) bei Hypokalzämie (Muskelkrämpfe bei *Tetanie* (S. 320)).

Zu den *Besonderheiten der APs*: siehe *Herzmuskulatur* (S. 218), *glatte Muskulatur* (S. 88) und ► Abb. 2.10.

Abb. 2.3 Aktionspotenzial: Entstehung



Durch ein *Kabel* fließt ein Strom, wenn eine Spannung angelegt wird. Da der Metalldraht im Kabelinneren gut isoliert ist und einen sehr kleinen Widerstand hat (wenig Verluste), kann Strom darin kilometerweit fortgeleitet werden. Die *Nervenfaser* hat einen viel größeren *Innenlängswiderstand* R_i, und sie ist, besonders bei unmyelinisierten Fasern, gegenüber der Umgebung nicht sehr gut isoliert. Die kabelartige, sog. **elektrotonische Fortleitung** versiegt hier daher sehr bald. Bevor dies geschieht, muss der fortgeleitete Impuls daher immer wieder durch Neubildung eines **Aktionspotenzials** (**AP**) „aufgefrischt" werden.

► **Weiterleitung des APs.** Zu Beginn eines APs kommt es zu einem kurzzeitigen *Na^+-Einstrom* ins Innere der Faser (**A1a**). Die zuvor innen negativ geladene Zellmembran wird *umgeladen* (innen jetzt + 20 bis + 30 mV), sodass ein Ladungsunterschied zu den benachbarten, noch unerregten Abschnitten (innen – 70 bis – 90 mV) entsteht. Dies führt nun *längs der Faser* zu einem passiven, *elektrotonischen Ladungsabzug* aus der Nachbarschaft, was dort eine *Depolarisation* (S. 64) hervorruft. Wird dabei das Schwellenpotenzial erreicht, entsteht dort jetzt ein neues AP, während das im vorhergehenden Abschnitt bereits abklingt (**A1b**).

Wegen der *Kondensatoreigenschaften* der Membran stellt der geschilderte Ladungsabzug einen sog. *kapazitiven* (hier: depolarisierenden) *Strom* dar. Mit räumlicher Entfernung wird er kleiner und steigt weniger steil an, weil der relativ hohe R_i der Faser dazu führt, dass die ausgreifenden Stromschleifen die Membran schon relativ nahe der erregten Stelle kreuzen und so der Strom peripherwärts abnimmt. In größerem Abstand reicht die Depolarisierung daher nicht mehr aus, ein AP auszulösen. Weil sich das treibende Potenzial für den K^+-Ausstrom ($= E_m - E_K$ (S. 44)) erhöht hat, kommt es obendrein sogar zu einer K^+-getragenen Repolarisierung. Ein distal gelegenes AP kann also nur in der Entfernung ausgelöst werden, in der der kapazitive Strom die Membran ausreichend rasch bis zur Schwelle depolarisiert. Andernfalls sind die Na^+-Kanäle schon vor Erreichen der Schwelle wieder inaktiviert (S. 64).

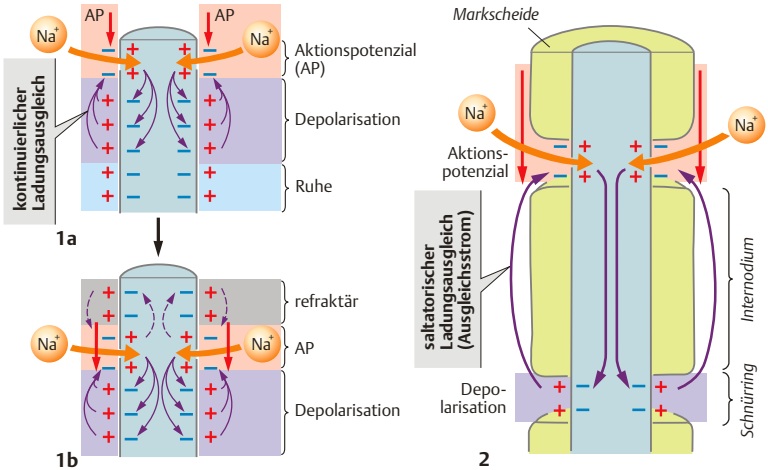
Normalerweise breitet sich das AP vorwärts (*anterodrom*) aus (**A1b**), da jeder Faserabschnitt kurz nach dem AP-Durchlauf refraktär ist (S. 64). Kommt es trotzdem zu einer rückwärts gerichteten (*antidromen*) Erregung (z. B. bei elektrischer Reizung der Nervenfaser von außen) (S. 68), endet sie spätestens an der nächsten Synapse (Ventilfunktion) (S. 60).

► **Leitungsgeschwindigkeit (θ).** Die fortlaufende Auslösung von Aktionspotenzialen im jeweils nächsten, eng benachbarten Faserabschnitt sorgt zwar immer wieder für ein aufgefrischtes Signal, ist aber relativ zeitraubend (**B1**): An den so leitenden *marklosen* Nervenfasern (**C**, Typ C) beträgt θ nur rund 1 m/s. Ein sehr viel höheres θ (Mensch: Bis 90 m/s = 350 km/h!) haben *markhaltige* Nervenfasern (**C**, Typ A u. B). Da sie im Bereich der *Internodien* durch die Myelinscheide (S. 60) gegenüber der Umgebung isoliert sind, kann eine zum AP führende Depolarisation weiter (ca. 1,5 mm) ausgreifen (**A2**) und löst erst wieder an den myelinfreien und Na^+-Kanal-reichen *Ranvier-Schnürringen* ein AP aus. Das AP wird hier also *sprunghaft* (**saltatorisch**) von Schnürring zu Schnürring weitergeleitet. Die Sprunglänge ist dadurch begrenzt, dass der Ausgleichsstrom (1 – 2 nA) mit wachsender Entfernung schwächer wird (**B2**). Bevor er unterschwellig wird, muss das Signal also (unter einem Zeitverlust von 0,1 ms) durch ein neues AP „aufgefrischt" werden.

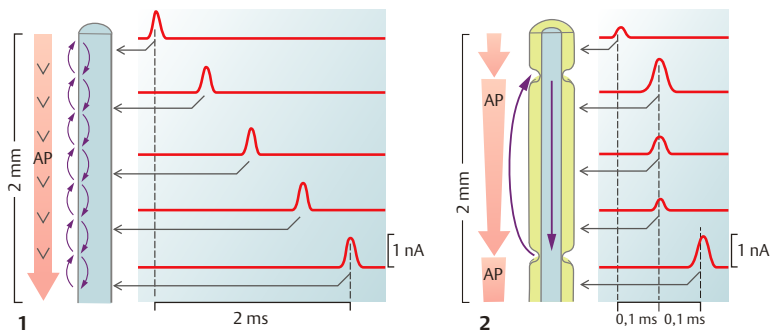
Da der R_i der Faser das Ausgreifen der Depolarisation begrenzt (s. o.), wird die Leitungsgeschwindigkeit θ auch durch den **Axondurchmesser** ($= 2r$) beeinflusst (**C**). R_i ist der Faserquerschnittsfläche (πr^2) proportional, d. h. $R_i \sim 1/r^2$. Dicke Fasern benötigen somit weniger AP-Neubildungen pro Faserlänge, was θ zugute kommt. Mit der Faserdicke steigt allerdings auch deren Umfang ($2\pi r$) und somit die *Membrankapazität* K ($K \sim r$). Dies vermindert θ, doch überwiegt wegen der quadratischen Beziehung der fördernde Effekt des kleineren R_i.

Abb. 2.4 Aktionspotenzial: Fortleitung

A. Kontinuierliche (1a, 1b) und saltatorische (2) Fortleitung des Aktionspotenzials



B. Impulsausbreitung (Aktionsströme) an marklosen u. markhaltigen Nervenfasern



C. Einteilung der Nervenfasern (Werte für den Menschen)

Fasertyp	Funktion (z. B.) I – IV: Fasertyp nach Lloyd und Hunt	Durchmesser (µm)	Leitungs-geschwindigkeit (m/s)
Aα	Skelettmuskelefferenz, Muskelspindel (Ia)- und Sehnenorgan (Ib)-Afferenzen	11 –16	60 – 80
Aβ	Mechanoafferenzen der Haut (II)	6 –11	30 – 60
Aγ	Muskelspindelefferenz	1 – 6	2 – 30
Aδ	Hautafferenzen (Temperatur und „schneller" Schmerz) (III)		
B	sympathisch präganglionär, viszerale Afferenzen	3	3 – 15
C	Hautafferenz („langsamer" Schmerz) (IV); sympathisch postganglionär	0,5 –1,5 (marklos)	0,25 – 1,5

(nach Erlanger und Gasser)

Wird eine Nervenzelle von außen elektrisch gereizt, fließt von der positiven Reizelektrode (*Anode*) ein Strom in das Innere des Neurons und tritt an der negativen Elektrode (*Kathode*) wieder aus. Unter der Kathode wird der Nerv dadurch *depolarisiert*, was dort bei Erreichen der Schwelle ein AP auslöst. Klinisch kann die **Nervenleitungsgeschwindigkeit** gemessen werden, indem mit Hautelektroden ein Nerv (viele Neurone!) gereizt wird und entlang des Nervs an zwei anderen Stellen (Distanz bekannt) der zeitliche Abstand der durchlaufenden Summenaktionspotenziale des Nervs registriert wird (Normal: 40 – 70, krankhaft < 40 $m \cdot s^{-1}$).

Stromunfälle. Kommt der Körper mit höherer elektrischer Spannung in Berührung, v. a. mit *niederfrequenter Wechselspannung* (z. B. Lichtnetz) und bei niedrigem Übergangswiderstand (bloße Füße, Badewanne), so ist v. a. die Herzerregung gefährdet (*Herzflimmern*) (S. 226).
Gleichstrom wirkt fast nur beim Ein- und Ausschalten als Reiz, während *hochfrequente Wechselströme* (> 15 kHz) überhaupt nicht mehr depolarisieren können; sie erwärmen aber das Gewebe, was therapeutisch bei der **Diathermie** ausgenützt wird.

Synaptische Übertragung

Nervenzellen sind untereinander (gilt auch für bestimmte Muskelzellen) sowie mit sensorischen (Sinneszellen) und effektorischen Zellen (Muskel, Drüsen) über *Synapsen* verknüpft.

Elektrische Synapsen sind direkte, ionenleitfähige Zell-Zell-Verbindungen durch Kanäle (Konnexone) im Bereich der Gap Junctions (S. 28). Sie sorgen z. B. für die Erregungsweiterleitung innerhalb von glattem Muskel, Herzmuskel und z. T. in Retina und ZNS sowie für die Koppelung von Epithelzellen und von Gliazellen.

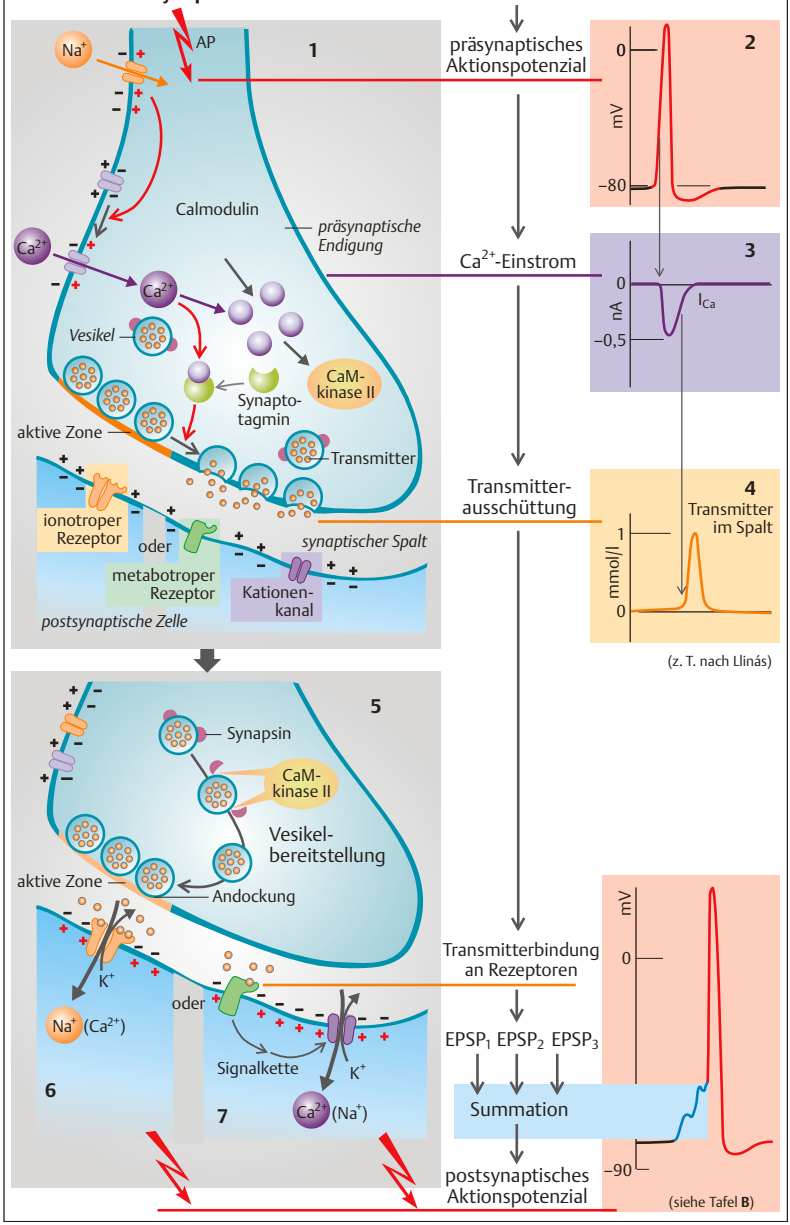
Chemische Synapsen, an denen die Informationsweitergabe durch eine Überträgersubstanz, einen (**Neuro-**)**Transmitter**, erfolgt, dienen nicht nur der einfachen 1:1-Verbindung, sondern sie sind auch die Schaltelemente des Nervensystems, an denen die Impulsübertragung gebahnt und gehemmt sowie mit anderen Informationen verrechnet werden kann. An der chemischen Synapse setzt das im Axon eintreffende Aktionspotenzial (AP) (S. 66) den Transmitter (u. U. auch mehr als einen) aus den *präsynaptischen Axonendigungen* frei (**A1**,**2**); er diffundiert dann durch den schmalen *synaptischen Spalt* (ca. 30 nm), um *postsynaptisch* an **Rezeptoren** der *subsynaptischen Membran* eines Neurons, einer Drüsen- oder einer Muskelzelle gebunden zu werden. Je nach Art von Transmitter und Rezeptortyp kann dadurch die *postsynaptische Membran erregt* oder deren Erregung *gehemmt* werden (s. u.).

Die **Transmitterfreisetzung** (**A1**) erfolgt durch *regulierte Exozytose* sog. *synaptischer Vesikel*. Jedes davon enthält ein sog. Transmitter-*Quantum*; im Falle der motorischen Endplatte z. B. (S. 74) sind dies ca. 7 000 Moleküle Acetylcholin. Ein Teil der Vesikel ist bereits an der Membran angedockt („aktive Zone") und steht zur Exozytose ihres Inhalts bereit. Signal für die Freisetzung ist ein eintreffendes AP (**A1**,**2**), und je höher die AP-Frequenz im Axon ist, desto mehr Vesikel setzen ihren Inhalt frei. Ein AP führt über häufigere Öffnung spannungsgesteuerter Ca^{2+}-Kanäle in der präsynaptischen Membran zu einem (u. U. oszillierenden (S. 50)) *Anstieg der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration*, $[Ca^{2+}]_i$ (**A1**,**3**). Extrazelluläres Mg^{2+} hemmt diesen Vorgang. Ca^{2+} bindet an *Synaptotagmin* (**A1**), was die Interaktion von *Syntaxin* und *SNAP-25* in der präsynaptischen Membran mit *Synaptobrevin* in der Vesikelmembran und somit die *Exozytose* (**A1**,**4**) bereits angedockter Vesikel (rund 100 pro AP) auslöst.

Vesikelbereitstellung. Außerdem aktiviert das Ca^{2+} die Calcium-Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaM-Kinase II) (S. 50), die in der präsynaptischen Endigung das Enzym *Synapsin* aktiviert, wodurch in der aktiven Zone erneut Vesikel angedockt werden (**A5**).

Synaptische Bahnung (= Potenzierung). Trifft an der präsynaptischen Endigung nach einem AP gleich noch ein weiteres ein (AP-Frequenz > ca. 30 Hz), so ist $[Ca^{2+}]_i$ noch nicht wieder ganz auf seinen Ruhewert abgesunken (sog. *Restcalcium*) und der neuerliche $[Ca^{2+}]_i$-Anstieg propft sich auf den vorigen auf. $[Ca^{2+}]_i$ steigt somit beim zweiten Reiz höher an als beim ersten und setzt daher mehr Transmitter frei; der erste Reiz hat also die Erregungsantwort auf den zweiten Reiz *gebahnt*. (Eine ähnliche Ursache hat die vermehrte Muskelkraft bei hohen Reizfrequenzen; ▶ Abb. 2.14A).

Erregende Transmitter sind z. B. *Acetylcholin* (Typ M1) und *Glutamat*. Sie werden oft zusammen mit *Co-Transmittern* ausgeschüttet, die die Erregungsübertragung häufig *modulieren* (Acetylcholin z. B. zusammen mit Substanz P, VIP oder Galanin; Glutamat mit Substanz P oder Enkephalin). Ist der Rezeptor des erregenden Transmitters selbst ein Ionenkanal (*iono-*

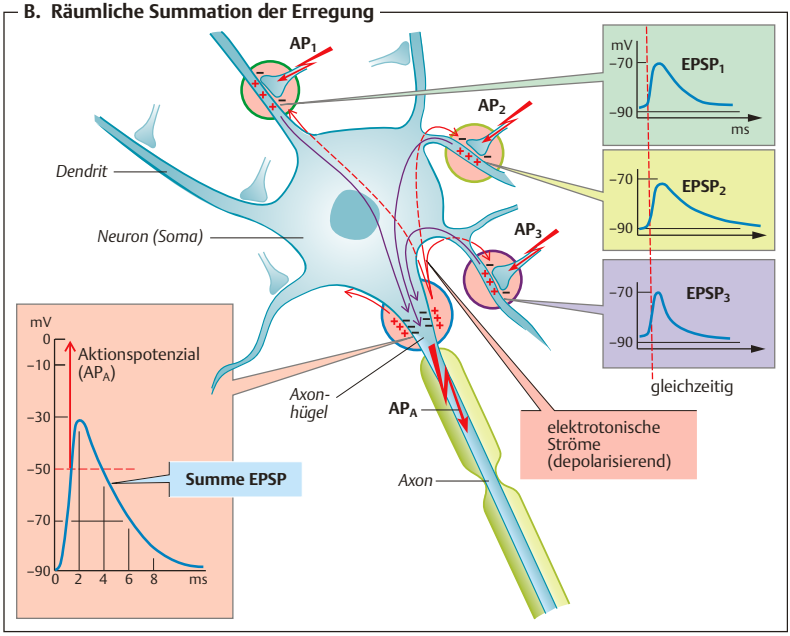

A. Chemische Synapse
Na+
AP
1
Calmodulin
präsynaptische Endigung
Ca2+
Ca2+
Vesikel
CaM-kinase II
Synapto-tagmin
aktive Zone
Transmitter
ionotroper Rezeptor
oder
metabotroper Rezeptor
synaptischer Spalt
Kationen-kanal
postsynaptische Zelle
präsynaptisches Aktionspotenzial
2
0
mV
–80
Ca2+-Einstrom
3
0
nA
–0,5
ICa
Transmitter-ausschüttung
4
Transmitter im Spalt
1
mmol/l
0
(z. T. nach Llinás)
5
Synapsin
CaM-kinase II
Vesikel-bereitstellung
aktive Zone
Andockung
K+
Na+ (Ca2+)
oder
Signalkette
K+
Ca2+ (Na+)
6
7
Transmitterbindung an Rezeptoren
EPSP1 EPSP2 EPSP3
Summation
postsynaptisches Aktionspotenzial
mV
0
–90
(siehe Tafel B)

troper Rezeptor bzw. *Liganden-gesteuerter Kanal,* **A6** u. **F**), z. B. Acetylcholinwirkung an N-cholinergen Synapsen (S. 74), so öffnet sich dieser häufiger und lässt vermehrt Kationen in die Zelle einströmen (Na^+, z. T. auch Ca^{2+}) bzw. aus der Zelle austreten (K^+). Andere, sog. *metabotrope Rezeptoren* beeinflussen den Kanal über *G-Proteine*, die selbst oder über Second Messenger den Kanal steuern (**A7** u. **F**). Wegen des hohen elektrochemischen Na^+-Gradienten (S. 44) ist der Na^+-Einstrom wesentlich stärker als der K^+-Ausstrom; zusätzlich kann Ca^{2+} einströmen, z. B. beim Glutamat-NMDA-Rezeptor (**F**). Der Kationeneinstrom führt zur Depolarisation: **exzitatorisches postsynaptisches Potenzial** (**EPSP**) (max. ca. 20 mV; **B**). Das EPSP beginnt erst ca. 0,5 ms nach Eintreffen des AP am präsynaptischen Endknopf. Diese *synaptische Verzögerung* (*Latenz*) wird durch die relativ langsame Freisetzung und Diffusion des Transmitters verursacht.

Ein einzelnes EPSP vermag gewöhnlich kein axonales AP (AP_A) auszulösen, sondern es bedarf dazu vieler gleichzeitig an den Dendriten ausgelöster *lokaler Depolarisationen*, die über das Soma elektrotonisch weitergeleitet (S. 66) und am Axonhügel *aufsummiert* werden: **Räumliche Summation** (**B**). Treffen die Einzelreize zeitlich getrennt (innerhalb von ca. 50 ms) ein, so ist die vorausgegangene Depolarisation noch nicht abgeklungen und die nächste propft sich darauf auf, sodass das Schwellenpotenzial leichter erreicht wird, d. h. die Erregbarkeit des postsynaptischen Neurons wird durch diese **zeitliche Summation** erhöht (**C**).

Hemmende Transmitter sind z. B. Glycin und GABA sowie Acetylcholin (M2- und M3-Rezeptor an M-cholinergen Synapsen) (S. 100). Sie erhöhen an der subsynaptischen Membran nur die *Leitfähigkeit* (*g*) *für* K^+ (z. B. der metabotrope $GABA_B$-Rezeptor) oder *für* Cl^- (z. B. die ionotropen Glycin- und $GABA_A$-Rezeptoren; **F**). Die Membran wird dadurch meist etwas *hyperpolarisiert*, bei erhöhter g_K deswegen, weil sich das E_m dem $E_K$nähert (S. 62). Dieses **inhibitorische postsynaptische Potenzial** (**IPSP**) (max. ca. 4 mV; **D**) wirkt aber weniger durch seine – der Depolarisation des EPSP entgegenlaufende – Hyperpolarisation (das IPSP kann sogar selbst leicht depolarisierend sein), sondern dadurch, dass die während des IPSPs erhöhte Membranleitfähigkeit die elektrotonischen Ströme der EPSPs *kurzschließt* (g_K oder g_{Cl} hoch!). Da sowohl E_K als auch E_{Cl} nahe dem Ruhepotenzial liegen (S. 62), wird dieses stabilisiert, d. h. die EPSPs werden durch hohe K^+- *und* Cl^-*-Kurzschluss-Ströme* unwirksam gemacht. Die Depolarisation der EPSPs ist daher kleiner und die Erregung des postsynaptischen Neurons somit gehemmt (**D**).

Die **Abschaltung der synaptischen Übertragung** (**E**) kann durch Inaktivierung der Kationenkanäle erfolgen (= Konformationsänderung des Kanals, ähnlich wie beim Aktionspotenzial) (S. 64). Dieser *Desensitisierung* genannte, sehr rasche Prozess funktioniert auch in Anwesenheit des Transmitters. Weitere Abschaltwege sind der rasche *enzymatische Abbau* des Transmitters noch im synaptischen Spalt (z. B. Acetylcholin), seine *Wiederaufnahme* in die präsynaptische Endigung (z. B. Noradrenalin), seine *Aufnahme in extraneuronale Zellen* (im ZNS z. B. in Gliazellen), die endozytotische *Internalisierung des Rezeptors* (S. 40) sowie die Bindung des Transmitters an einen Rezeptor der *prä*synaptischen Membran (*Autozeptor*). Letzteres kann dort g_K erhöhen und g_{Ca} senken und somit die *Transmitterfreisetzung hemmen*, z. B. GABA über $GABA_B$-Rezeptoren und Noradrenalin über α_2-Adrenozeptoren (**F**).


B. Räumliche Summation der Erregung
AP1
AP2
AP3
Dendrit
Neuron (Soma)
mV
−70
−90
ms
EPSP1
EPSP2
EPSP3
gleichzeitig
mV
0
−10
−30
−50
−70
−90
0 2 4 6 8 ms
Aktionspotenzial (APA)
Summe EPSP
Axon-hügel
APA
Axon
elektrotonische Ströme (depolarisierend)

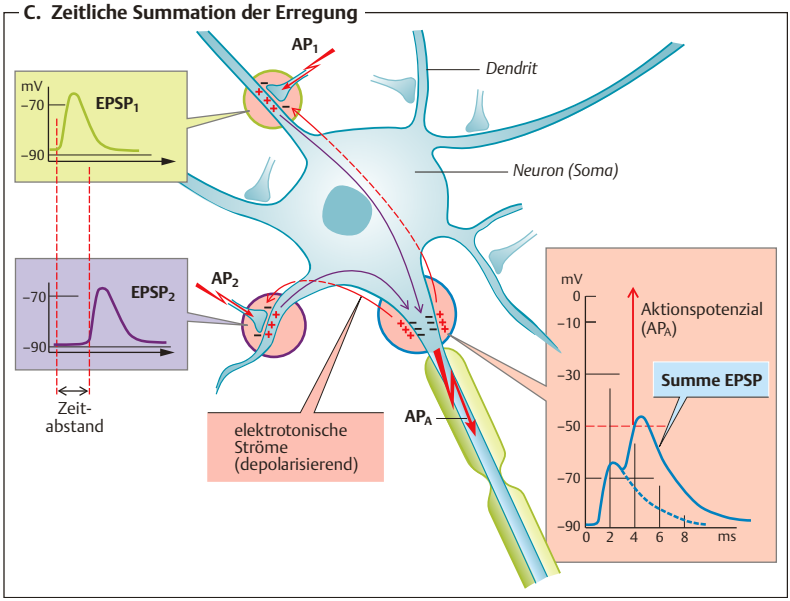
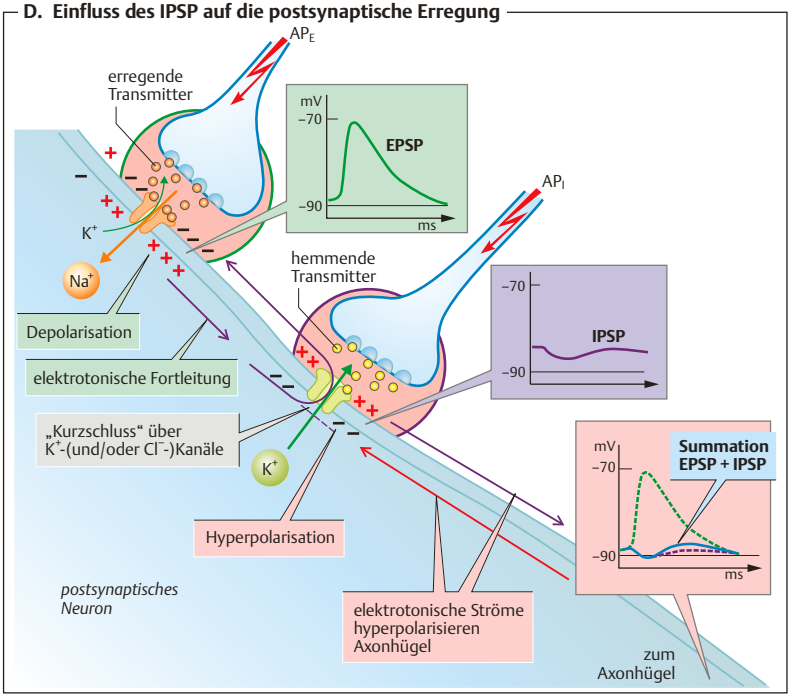

C. Zeitliche Summation der Erregung
AP1
Dendrit
Neuron (Soma)
mV
−70
−90
EPSP1
EPSP2
AP2
Zeit-abstand
elektrotonische Ströme (depolarisierend)
APA
mV
0
−10
−30
−50
−70
−90
0 2 4 6 8 ms
Aktionspotenzial (APA)
Summe EPSP

Abb. 2.7 Synaptische Übertragung III

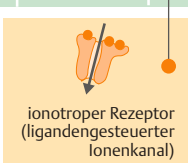


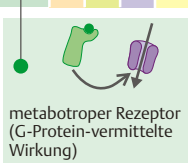
F. Neurotransmitter im Zentralnervensystem

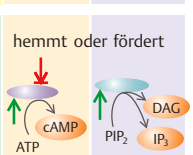
Transmitter	Rezeptor-subtypen	Rezeptor-art	Wirkung: Ionenleitfähigkeit Na^+	K^+	Ca^{2+}	Cl^-	Second Messenger: cAMP	IP_3/DAG
Acetylcholin	nikotinisch muskarinisch: M1, M2, M3	● ● ●	↑	↑ ↑	↑		 ↓	 ↑
ADH (= Vasopressin)	V1 V2	● ●					 ↑	↑
CCK (= Cholecystokinin)	CCK_{A-B}	●						↑
Dopamin	D1, D5 D2	● ●		 ↑	 ↓		↑ ↓	
GABA (= γ-Aminobutyric acid)	$GABA_A$, $GABA_C$ $GABA_B$	○ ●		 ↑	 ↓	↑	 ↓	
Glutamat (Aspartat)	AMPA Kainat NMDA m-GLU	○ ○ ○ ●	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	 ↑		 ↓	 ↑
Glycin	–	○				↑		
Histamin	H_1 H_2	● ●					 ↑	↑
Neurotensin	–	●					↓	↑
Noradrenalin, Adrenalin	$\alpha_{1\,(A-D)}$ $\alpha_{2\,(A-C)}$ $ß_{1-3}$	● ● ●		↑ ↑	 ↓		↓	↑
NPY (= Neuropeptid Y)	Y 1–2	●		↑	↓		↓	
Opioid-Peptide	μ, δ, κ	●		↑	↓		↓	
Oxytocin	–	●						↑
Purine: AMP, Adenosin	$P1A_{1,3}$ $P1A_{2a,2b}$	● ●		↑	↓		↓	
ATP	$P2X_{1-7}$	○	↑	↑	↑		 ↑	
ATP, ADP, UTP, UDP	$P2Y_{1-14}$	●						↑
Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin)	$5\text{-}HT_1$ $5\text{-}HT_2$ $5\text{-}HT_3$ $5\text{-}HT_{4-7}$	● ● ○ ●	 ↑	↓ ↑			↓ ↑	 ↑
Somatostatin (= SIH)	SRIF	●		↑	↓		↓	
Tachykinin	NK 1–3	●						↑

Aminosäuren
Catecholamine
Peptide
sonstige

(mod. nach F. E. Bloom)







Die Erregungsübertragung vom Motoaxon zur Muskelfaser geschieht an der motorischen Endplatte (**EP**; **A**), einer chemischen Synapse (S. 68). Transmitter ist **Acetylcholin** (**ACh**), s. a. cholinerge Übertragung (S. 100), das an die **N** (ikotinergen)-**Cholinozeptoren** der subsynaptischen Muskelzellmembran (= Sarkolemm) bindet (**A3**). Die N-Cholinozeptoren sind ionotrop, d. h. sie stellen gleichzeitig einen *Ionenkanal* dar (**A4**). Der N-Cholinozeptor der EP (Typ N_M) besteht aus 5 Untereinheiten, 2α und je 1 β, γ und δ, von denen jede einzelne 4 membranspannende α-Helices besitzt.

Wenn sich an die beiden α-Untereinheiten eines N-Cholinozeptors je ein ACh-Molekül bindet, so öffnet sich der Kanal kurz (**B1**), im Mittel für ca. 1 ms. Im Gegensatz zu spannungsgesteuerten Na^+-Kanälen wird die Offenwahrscheinlichkeit p_o des ACh-Rezeptors also nicht durch Depolarisation erhöht, sondern durch die ACh-Konzentration im Spalt bestimmt (S. 68).

Der Kanal ist *kationenspezifisch* (Na^+, K^+, Ca^{2+}), d. h. bei einem Ruhepotenzial von ca. – 90 mV (S. 62) kommt es v. a. zu einem *Na^+-Einstrom* und einem (wesentlich geringeren) *K^+-Ausstrom* (S. 44) und somit zur Depolarisation: **Endplattenpotenzial** (**EPP**).

Der *Einzelkanalstrom* von 2,7 pA (**B1**) summiert sich zum *Miniaturendplattenstrom* von einigen nA, wenn sich ein Vesikel spontan entleert (= 1 Quantum ACh) und Tausende von N-Cholinozeptoren aktiviert (**B2**). Dies reicht jedoch nicht aus, postsynaptisch ein Aktionspotenzial (AP) auszulösen. Dazu kommt es erst, wenn ein motoaxonales AP ca. hundert solcher Vesikel entleert und sich dadurch ca. 200 000 Kanäle gleichzeitig öffnen: **nerveninduzierter Endplattenstrom** (I_{EP}) von ca. 400 nA (**B3**).

Der **Endplattenstrom I_{EP}** hängt also ab:

- von der Anzahl offener Kanäle (= Kanalanzahl *n* mal Offenwahrscheinlichkeit p_o), wobei p_o wiederum bestimmt wird
- von der ACh-Konzentration im synaptischen Spalt (bis zu 1 mmol/l)
- von der Einzelkanalleitfähigkeit γ (ca. 30 pS) und
- ein wenig vom Membranpotenzial E_m, da die elektrische Triebkraft ($E_m - E_{Na,K}$) (S. 44) bei weniger negativem E_m kleiner wird.

$E_{Na,\,K}$ ist das „gemeinsame Gleichgewichtspotenzial" für Na^+ und K^+ und beträgt ca. 0 mV. Es wird auch **Umkehrpotenzial** genannt, da sich die Richtung von I_{EP} ($= I_{Na} + I_K$), der bei negativem E_m einwärts fließt (Na^+-Einstrom > K^+-Ausstrom), bei $E_m > 0$ umdreht (K^+-Ausstrom > Na^+-Einstrom). Damit ergibt sich:

$$I_{EP} = n \cdot p_0 \cdot \gamma (E_M - E_{Na,\,K}) \quad [A] \qquad (2.1)$$

Das nerveninduzierte **EPP am Skelettmuskel** ist sehr viel größer (Depolarisation um ca. 70 mV!) als das neuronale EPSP (wenige mV) (S. 70), sodass schon einzelne Motoaxon-APs überschwellig sind. Das EPP breitet sich hierbei *elektrotonisch* auf das benachbarte Sarkolemm aus, wo über *spannungsgesteuerte Na^+-Kanäle* Muskel-APs und in der Folge die Muskelzuckung ausgelöst werden.

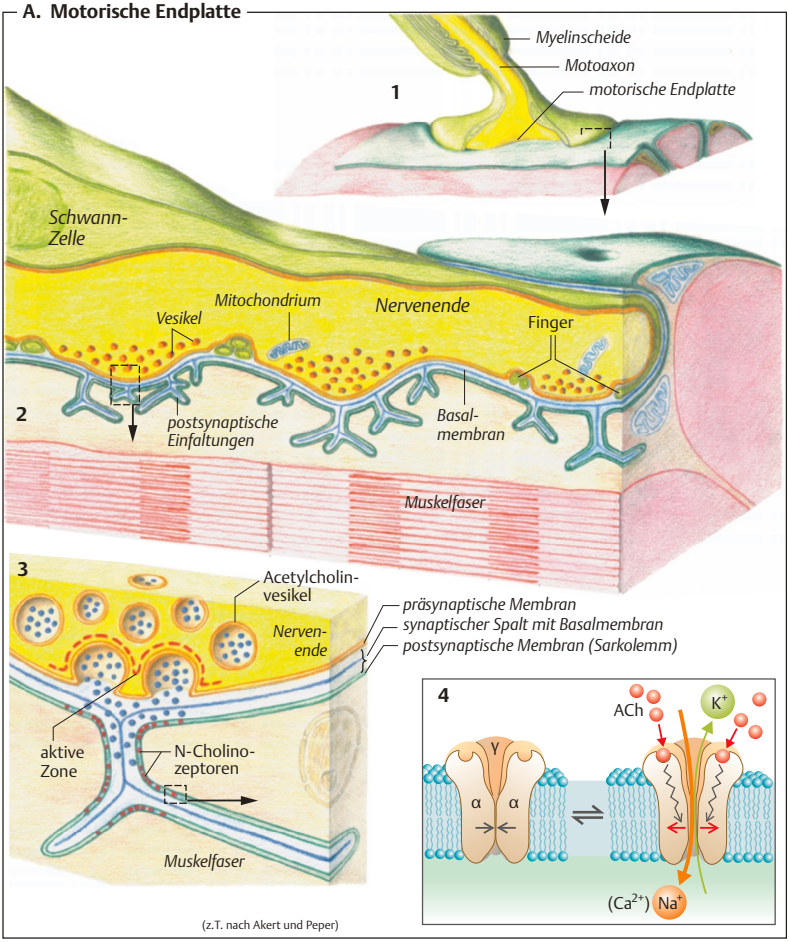
Die **Abschaltung** der synaptischen Übertragung auf den Skelettmuskel erfolgt dadurch, dass das ACh im synaptischen Spalt (1) durch die *Acetylcholinesterase* (S. 74) der subsynaptischen Basalmembran sehr schnell wieder gespalten wird und (2) aus dem Spalt *abdiffundiert*.

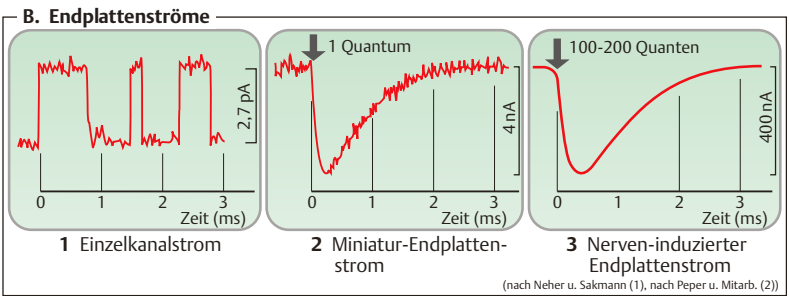
Die motorische Endspalte (EP) kann durch **Gifte** bzw. **Pharmaka** blockiert werden: *Muskelschwäche* und u. U. *Lähmung* sind die Folge. Botulinum-Neurotoxin z. B. hemmt die Vesikelentleerung, und das Kobragift α-Bungarotoxin blockiert die Kanalöffnung. Bei chirurgischen Operationen werden Curare-ähnliche Substanzen, z. B. (+)-Tubocurarin, zur **Muskelrelaxation** verwendet. Sie verdrängen ACh von seiner Bindungsstelle (*kompetitive Hemmung*), haben jedoch selbst *keinen depolarisierenden Effekt*. Aufgehoben werden kann diese Hemmung (Decurarisierung) durch *Cholinesterasehemmer*, z. B. Neostigmin. Sie erhöhen die ACh-Konzentration im Spalt, wodurch das Curare nun seinerseits wieder verdrängt wird. Gelangen Cholinesterasehemmer jedoch an eine intakte Synapse, bewirkt die dadurch permanent erhöhte ACh-Konzentration eine *Lähmung durch Dauerdepolarisation*. Dies ist auch der Effekt von ACh-ähnlichen Substanzen (z. B. Suxamethonium). Sie depolarisieren wie ACh, werden aber langsamer abgebaut. Die Lähmung beruht hierbei darauf, dass die Na^+-Kanäle des Sarkolemms im Umkreis der EP durch die Dauerdepolarisation dauer-inaktiviert sind (S. 64).

Motilität und Muskelarten

Aktive Motilität (Bewegungsvermögen) im Organismus beruht entweder auf der **Interaktion** von energieverbrauchenden *Motorproteinen* (mit ATPase-Aktivität), also von Myosinen, Kinesinen oder Dyneinen mit anderen Proteinen, z. B. mit Aktin, oder sie beruht auf der **Polymerisation** und Depolymerisation von *Aktin* und *Tubulin*. Zellteilung (Zytokinese), Zellmigration (S. 42), intrazellulärer Vesikeltransport und Zytose (S. 24), Spermienfortbewegung (S. 294), Eitransport (▶ Abb. 11.22, axona-

Abb. 2.9 Motorische Endplatte





1 Einzelkanalstrom

2 Miniatur-Endplatten-strom

3 Nerven-induzierter Endplattenstrom

(nach Neher u. Sakmann (1), nach Peper u. Mitarb. (2))

ler Transport (S. 406), Elektromotilität der äußeren Haarzellen (S. 406), Zilienbeweglichkeit (S. 48) u. a. sind Beispiele für Zell- und Organellenmotilität.

Die **Muskulatur** besteht aus Zellen, die sich auf einen Reiz hin verkürzen können. Die *Skelettmuskulatur* dient der Körperbeweglichkeit und -fortbewegung (Lokomotion) sowie der Konvektion der Atemgase, die *Herzmuskulatur* (S. 216) sorgt für die Blutzirkulation und die *glatte Muskulatur* (S. 88) ist der Motor der inneren Organe und der Blutgefäße. Diese Muskelarten unterscheiden sich in zahlreichen, funktionell wichtigen Charakteristika (**A**).

Motorische Einheit des Skelettmuskels

Im Gegensatz zu einem Teil der glatten Muskeln (Single-unit-Typ) (S. 88) und zum Herzmuskel, deren Fasern (= Muskelzellen) durch Gap Junctions (S. 28) (= Nexus) elektrisch miteinander gekoppelt sind (**A**), werden die (Zuckungs-)Fasern des **Skelettmuskels** nicht durch benachbarte Muskelzellen, sondern durch das zugehörige motorische Neuron (*Motoneuron*) erregt (Lähmung nach Nervendurchtrennung!).

Ein einzelnes Motoneuron bildet zusammen mit allen von ihm innervierten Muskelfasern eine sog. **motorische Einheit** (**ME**). Die Muskelfasern einer einzelnen ME können über größere Anteile (1 cm^2) des Muskelquerschnitts verteilt sein. Zu deren Versorgung spaltet sich das Motoneuron in Kollateralen und deren Endbäumchen auf (S. 60). Die Zahl der von einem Motoneuron versorgten Muskelfasern kann nur 25 (mimische Muskulatur) oder weit über 1000 (M. temporalis) betragen.

Drei verschiedene **Typen von Zuckungsfasern**, *langsam zuckende* (*Typ S* [slow] oder *1*) und *schnell zuckende* (*Typ F* [fast] oder *2*) mit den Untertypen *FR* (= *2 A*) und *FF* (= *2 B*) können dabei unterschieden werden. Da eine ME jeweils nur einen Typ enthält, bezieht sich diese Einteilung auch auf MEs. **Typ-S-Fasern** sind *wenig ermüdbar* und daher auf *Dauerleistung* ausgelegt. Ihre Kapillar- und Mitochondriendichte sowie ihr Gehalt an Fetttröpfchen (energiereiche Substratspeicher) und Myoglobin (O_2-Kurzspeicher) sind hoch (rote Farbe), und sie haben einen stark entwickelten oxidativen Stoffwechsel. **Typ-F-Fasern** dienen v. a. kurzzeitigen, *schnellen Kontraktionen*, sie sind *rasch ermüdbar* (FF > FR), enthalten viel Glykogen (FF > FR) und wenig Myoglobin (FF < < FR).

Die **Verteilung** der Typen ist je nach Muskel unterschiedlich: In „roten" Muskeln (z. B. M. soleus: Haltearbeit beim Stehen) überwiegen MEs vom Typ S, in „weißen" Muskeln (z. B. M. gastrocnemius: rasches Laufen) überwiegt der Typ F. Die Typen sind auch ineinander *umwandelbar*. Kommt es z. B. in Typ-F-Fasern wegen lang dauernder Aktivierung zu einem chronischen Anstieg der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration, werden diese zu Typ S umgebaut und umgekehrt.

Eine **Abstufung der Muskelaktivität** ist zum einen dadurch möglich, dass einmal mehr, einmal weniger motorische Einheiten erregt werden (unterschiedliche **Rekrutierung** von MEs). Je mehr MEs ein Muskel hat, desto *feiner* kann die Kontraktion abgestuft werden, in den äußeren Augenmuskeln (ca. 2000 MEs) z. B. viel feiner als im M. lumbricalis (ca. 100 MEs), und je mehr dieser MEs rekrutiert werden, umso *kraftvoller* ist die Kontraktion. Ob viele oder wenige, langsame oder schnelle MEs rekrutiert werden, hängt daher vom *Typ der Bewegung* ab (sachte oder grobe, intermittierende oder dauernde Kontraktion, Reflexaktivität, willkürliche Anstrengung etc.). Darüber hinaus kann die Kraft jeder ME dadurch gesteigert werden, dass sich die neuronale Impulsfrequenz erhöht (*Tetanisierbarkeit* des Skelettmuskels, ▶ Abb. 2.14A).

A. Aufbau und Funktion von Herz-, Skelett- und glattem Muskel

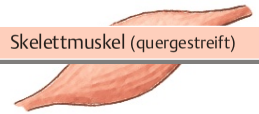
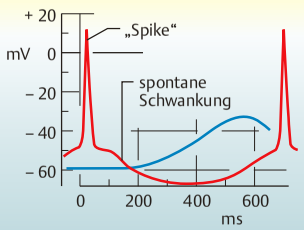
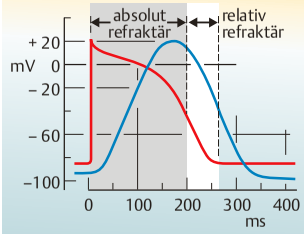
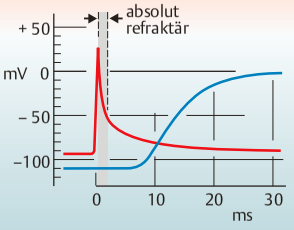
Aufbau und Funktion	glatter Muskel	Herzmuskel (quergestreift)	Skelettmuskel (quergestreift)
			
motorische Endplatte	keine	keine	ja
Fasern	fusiform, kurz (max. 0,2 mm)	verzweigt	zylindrisch, lang (max. 15 cm)
Mitochondrien	wenige	viele	wenige (abhängig v. Muskeltyp)
Zellkern/Faser	1	1	viele
Sarkomere	keine	ja, max. Länge 2,6 µm	ja, max. Länge 3,65 µm
elektr. Koppelung	zum Teil (Single-unit-Typ)	ja (funktionelles Synzytium)	nein
sarkoplasmat. Retikulum	wenig entwickelt	mäßig entwickelt	stark entwickelt
Ca^{2+}-„Schalter“	Calmodulin/Caldesmon	Troponin	Troponin
Schrittmacher	z.T. spontan rhythmisch aktiv ($1 s^{-1} – 1 h^{-1}$)	ja (Sinusknoten ca. $1 s^{-1}$)	nein (benötigt Nervenreiz)
Reizantwort	Änderung v. Tonus oder Rhythmusfrequenz	„Alles-oder-Nichts“	abgestuft
tetanisierbar	ja	nein	ja
Arbeitsbereich	Kraft/Längen-Kurve ist variabel	im Anstieg der Kraft/Längen-Kurve (siehe **2.15E**)	am Maximum der Kraft/Längen-Kurve (siehe **2.15E**)
Reizantwort			

Abb. 2.10 Muskelarten

Die **Skelettmuskelzelle** ist eine **Faser** (**A2**) von rund 10 – 100 µm Durchmesser und bis zu 15 cm Länge. (Die mit bloßem Auge erkennbaren Fleisch-„Fasern" sind eigentlich *Faserbündel* von ca. 100 – 1000 µm Durchmesser; **A1**). Die Zellmembran der Muskelfaser(-zelle) heißt *Sarkolemm* und umschließt das *Sarkoplasma* (Zytoplasma), mehrere Zellkerne, Mitochondrien (sog. *Sarkosomen*), Stoffe zur O_2- und *Energieversorgung* (S. 90) sowie einige hundert *Myofibrillen*.

Jede **Myofibrille** (**A3**) ist durch sog. *Z-Scheiben* in ca. 2 µm lange Fächer, sog. **Sarkomere**, unterteilt (**B**). Diese lassen bei (zweidimensionaler) mikroskopischer Beobachtung abwechselnd helle und dunkle *Bänder* und *Linien* erkennen (daher *quergestreifte* Muskulatur), die durch die Anordnung der (dicken) *Myosin-II-* und (dünnen) *Aktinfilamente* verursacht werden (**B**). Ein Sarkomer liegt zwischen zwei *Z-Scheiben* (plattenartige Proteine, **B**). Die ca. 2000 Aktinfilamente des Sarkomers sind in der Mitte an der Z-Scheibe fixiert, d. h. jeweils eine Kettenhälfte ragt in zwei benachbarte Sarkomere. In der Nähe der Z-Scheiben besteht das Sarkomer nur aus Aktinfilamenten: *I-Band* (**B**). Die Region, in der sich die Aktin- und Myosinfilamente überlappen, ist als *A-Band* sichtbar. Die *H-Zone* enthält nur Myosinfilamente (ca. 1000/Sarkomer); diese verdicken sich in der Mitte (Zentrum des Sarkomers) zu einer *M-Linie (-Scheibe)*.

Am Sarkolemm sind die Aktin-Filamente mit dem Protein **Dystrophin** verankert, das an *Sarkoglykane* gebunden ist, die ihrerseits über *Merosin* mit den Kollagenfibrillen der extrazellulären Matrix verbunden sind.

Mutationen an einem dieser drei Proteine führen zur **Muskeldystrophie** (Duchenne-, Gliedergürtel- bzw. kongenitale Dystrophie), d. h. zur Degeneration der Muskelfasern mit zunehmender Muskelschwäche.

Ein **Myosinfilament** (1,6 µm lang) besteht aus einem Bündel von ca. 300 dimeren **Myosin-II**-Molekülen (**C**). Jedes davon besitzt zwei globuläre *Köpfe*, die über ihre biegsamen *Halsstücke* (Kopf + Hals = Subfragment S 1 nach Proteolyse) mit dem fadenförmigen *Schwanz* des Moleküls (Subfragment S 2 = zwei miteinander verdrillte α-Helices) verbunden sind (**C**). Jeder der Köpfe hat eine *Motordomäne* mit *Nukleotid-Tasche* (ATP oder ADP + P_i) und *Aktinbindungsstelle*. An dieses schwere Molekül (220 kDa) sind je zwei leichte Proteinketten (*light chain*) angelagert, eine regulatorische (20 kDa) und eine sog. essenzielle Leichtkette (17 kDa). Konformationsänderungen des Kopf-Hals-Stückes ermöglichen ein „Kippen" des Kopfes bei der Interaktion mit dem Aktin (*Filamentgleiten*) (S. 80).

Aktin ist ein globuläres Proteinmolekül (G-Aktin), von dem jeweils 400 ein perlschnurartiges Polymer bilden, das F-Aktin. Jeweils zwei solcher miteinander verdrillter Protofilamente bilden das **Aktinfilament** (**B**), das (im Gegensatz zum Myosinfilament) an den Enden leicht depolymerisiert. Um dies zu verhindern, wird die Länge des Aktinfilaments von dem fadenförmigen **Nebulin** reguliert (1,15 – 1,3 µm lang) und dessen Enden werden von *Myopalladin* und *Tropomodulin* geschützt.

Jedes einzelne **Nebulinmolekül** (M_r = 600 – 800 kDa) überspannt der Länge nach das ganze Aktinfilament und ist am Carboxylende an der Z-Scheibe und am Amino-Ende an der Tropomodulinkappe verankert, die gleichzeitig an das Aktinfilament und an Tropomyosin gebunden ist. In Abwesenheit von Nebulin sind die Aktinfilamente wesentlich *verkürzt* (im Mittel auf 0,8 µm). Darüber hinaus trägt Nebulin zur regelmäßigen Anordnung der Myofibrillen bei und reguliert die *Ca^{2+}-Sensitivität* der Muskelkontraktion.

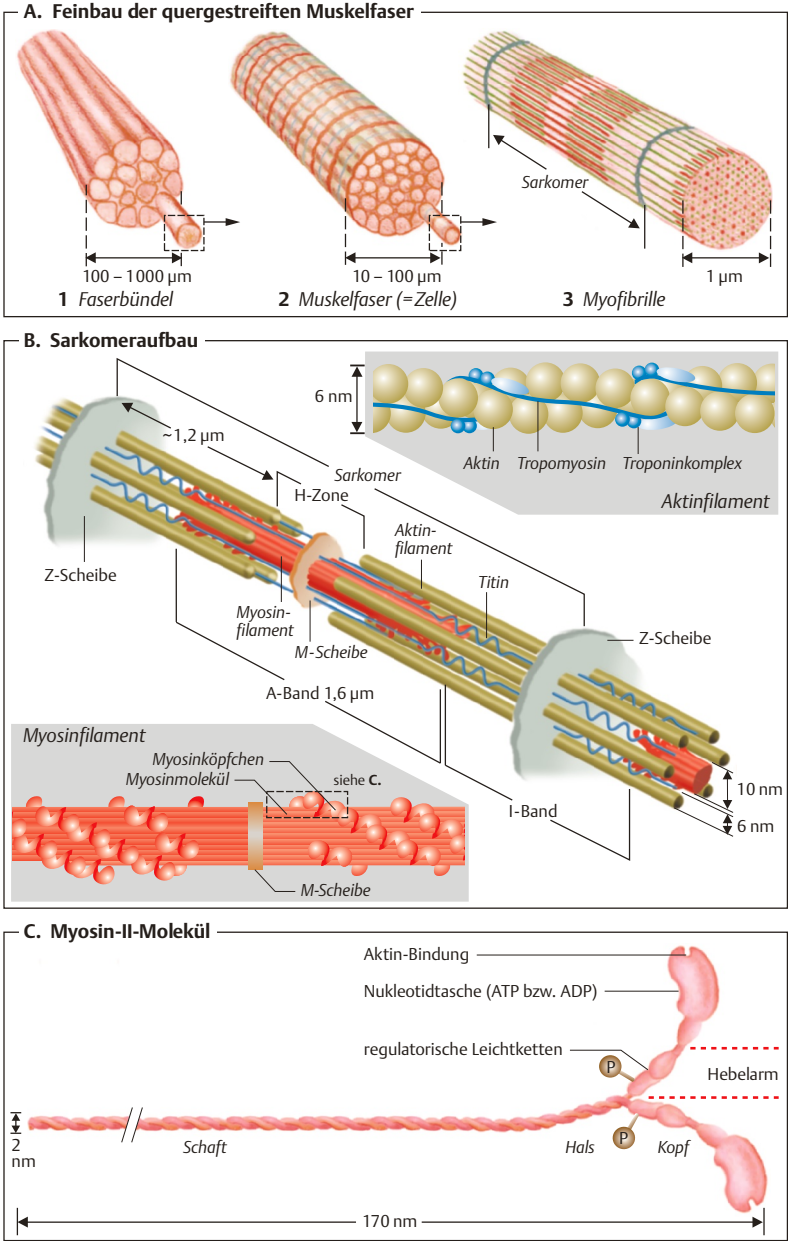
Bei der autosomal-rezessiven Nebulin-Genmutation fehlen diese drei Nebulin-Wirkungen, und die Patienten leiden unter starker Muskelschwäche (kongenitale **Nemalin-Myopathie**).

End-zu-End-verknüpfte **Tropomyosin**-Moleküle (à 40 nm) liegen dem Aktinfilament an, wobei ca. alle 40 nm ein Troponin-Molekül angeheftet ist (**B**). **Troponin** (**TN**) besteht aus drei Untereinheiten: (1) TN-C besitzt am Aminoende zwei regulatorische Bindungsstellen für Ca^{2+}; (2) TN-I verhindert in Ruhe das Filamentgleiten, (3) TN-T interagiert mit TN-C, TN-I und Aktin.

Das Sarkomer enthält noch ein weiteres Filamentsystem (**B**), das mehr als 1000 nm lange, fadenförmige Protein **Titin** (= Connectin). Es ist mit ca. 30 000 Aminosäuren (M_r > 3 000 kDa) die längste bekannte Polypeptidkette und macht 10 % der Muskelmasse aus. Titin (S. 84) ist mit seinem Carboxylende an der M-Scheibe und mit dem Aminoende an der Z-Scheibe verankert.

Tubuli. Das Sarkolemm ist an vielen Stellen senkrecht zu den Muskelfibrillen schlauchartig eingestülpt: **transversale Tubuli** oder **T-System** (▶ Abb. 2.12A). Auch das endoplasmatische Retikulum (S. 22) ist in der Muskelzelle besonders geformt und wird *sarkoplasmati-*

Abb. 2.11 Quergestreifte Muskelfaser



sches Retikulum (**SR**), genannt (▶ Abb. 2.12A). Es bildet geschlossene Kammern (ohne Verbindung zum Intra- oder Extrazellulärraum), die v. a. längs zu den Muskelfibrillen verlaufen: **longitudinale Tubuli** (▶ Abb. 2.12A). Sie sind beim Skelettmuskel stärker ausgebildet als im Myokard und stellen ein *Reservoir für Ca^{2+}-Ionen* dar. Das T-System läuft in sehr enger Nachbarschaft zwischen den Enden zweier benachbarter longitudinaler Tubuli hindurch (*Triaden*; ▶ Abb. 2.12A, B).

Kontraktion der quergestreiften Muskelfaser

Erregung der Muskelfaser. Wenn an der motorischen Endplatte Acetylcholin freigesetzt wird, fließt dort ein *Endplattenstrom*, dessen *elektrotonische Ausbreitung* spannungsgesteuerte, schnelle *Na^+-Kanäle* im Sarkolemm aktiviert (S. 74). Ein so ausgelöstes **Aktionspotenzial** (AP) breitet sich entlang des Sarkolemms über die ganze Muskelfaser aus (2 m/s) und dringt entlang des T-Systems überall rasch in die Tiefe der Faser ein (**A**).

Genetische Defekte dieser Na^+-Kanäle verzögern deren Inaktivierung (S. 64) und führen daher zur Übererregbarkeit mit länger anhaltenden Kontraktionen und verzögerter Erschlaffung (**Myotonie**). Die verlängerte Muskeltätigkeit wird von einem hohen K^+-Ausstrom aus den Muskelfasern begleitet. Es kommt zu einer Hyperkaliämie, die das Muskel-Ruhepotenzial so weit ansteigen lässt, dass die Na^+-Kanäle nicht mehr aktivierbar sind und der Muskel daher vorübergehend gelähmt wird: **familiäre hyperkaliämische periodische Paralyse.**

Die Umsetzung dieser elektrischen Erregung in die Kontraktion wird **elektromechanische Koppelung** genannt (**B**). Im **Skelettmuskel** beginnt sie damit, dass das AP im Bereich der Triaden die *spannungssensiblen Dihydropyridin-Rezeptoren* (DHPR) des Sarkolemms erregt. Die DHPR sind in Reihen angeordnet, und ihnen direkt gegenüber in der benachbarten Membran des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) sitzen ebenfalls Reihen von *Ca^{2+}-Kanälen*, sog. *Ryanodinrezeptoren* (Skelettmuskel: RYR1), von denen jeder zweite mit einem DHPR assoziiert ist (**B2**). Die RYR1 öffnen sich, wenn sie die AP-abhängige Konformationsänderung von DHPR direkt (mechanisch) „spüren". Im **Myokard** hingegen ist der DHPR Teil eines *spannungsgesteuerten Ca^{2+}-Kanals* (L-Typ) des Sarkolemms, der durch das AP geöffnet wird. So strömt ein wenig extrazelluläres Ca^{2+} ein, das anschließend die myokardialen RYR2 öffnet (sog. *Triggerwirkung des Ca^{2+}=* Ca^{2+}-„Funke", **B3**). Durch die geöffneten RYR1- bzw. RYR2-Kanäle strömt nun das im SR gespeicherte **Ca^{2+}** ins Zytosol ein, sodass sich dort die Ca^{2+}-Konzentration ($[Ca^{2+}]_i$) erhöht, von in Ruhe ca. 0,01 µmol/l auf über 1 µmol/l (**B1**). Im Skelettmuskel genügt die DHPR-Erregung an einer Stelle, um eine (durch mechanische Koppelung?) koordinierte Öffnung einer ganzen RYR1-Gruppe auszulösen. Dies erhöht die Übertragungssicherheit. Der Anstieg von $[Ca^{2+}]_i$ sättigt nun die Ca^{2+}-Bindungsstellen von **Troponin-C**. Dies hebt den Troponin-vermittelten Hemmeffekt des Tropomyosins auf das Filamentgleiten auf (**D1**), sodass jetzt eine starke (hochaffine) Bindung zwischen Aktin und Myosin II stattfinden kann.

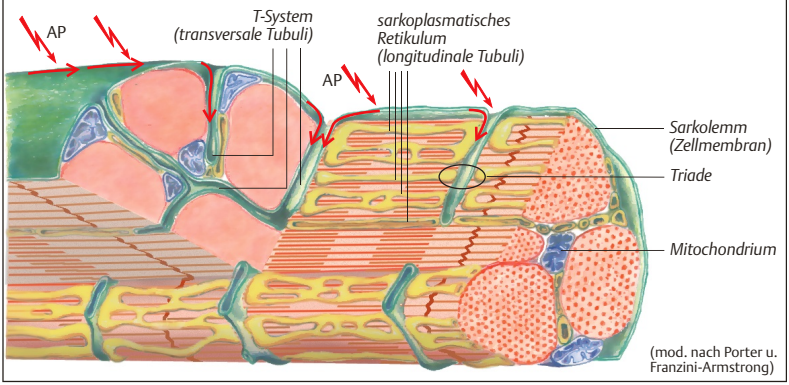
Bei Patienten mit **genetischen Defekten von RYR1** kann eine Allgemeinnarkose zu einer massiven Ca^{2+}-Freisetzung aus dem SR ins Zytosol führen, sodass es zu extrem starken Muskelkontraktionen mit einem raschen, lebensbedrohlichen Anstieg der Körpertemperatur kommt: **maligne Hyperthermie**.

▶ **Filamentgleiten.** Notwendig für das Filamentgleiten und damit für die Muskelkontraktion ist *ATP* (S. 90), wobei die *Myosinköpfe* (S. 78) mit ihrer *ATPase-Aktivität* die Motoren sind (Motorprotein). Die Myosin-II- und Aktinfilamente eines Sarkomers (S. 78) sind so angeordnet, dass sie ineinander gleiten können. Die Myosinköpfe verbinden sich dabei mit den Aktinfilamenten unter einem bestimmten Winkel. Durch eine im Bereich der Nukleotidbindungsstelle des Myosin-II (▶ Abb. 2.11C) ablaufende *Konformationsänderung*, deren räumliches Ausmaß durch Mitbewegung des Halsbereichs verstärkt wird, „knickt" der Kopf des Myosins „ab" und zieht dabei das dünne Filament in zwei Teilschritten über insgesamt 4 – 12 nm mit sich (*Kraftschlag*). (Evtl. bewegt der zweite Myosinkopf dabei ein benachbartes Aktinfilament.) Der Kopf löst sich dann, wird wieder „gespannt", um nach erneuter Bindung an Aktin den nächsten „Ruderschlag" zu machen.

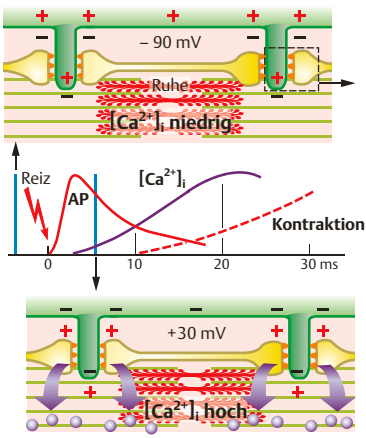
▶ **Dienstanteil (duty ratio).** Im Gegensatz zu einem anderen Motorprotein, Kinesin (S. 60), das sich mit seinen zwei Köpfen wie beim Seilziehen „Hand um Hand" (um je 8 nm) auf dem Mikrotubulus weiterbewegt (50 % der Zykluszeit ist „Arbeitszeit", d. h. der **„Dienst-**

Abb. 2.12 Quergestreifte Muskelfaser: Kontraktion I

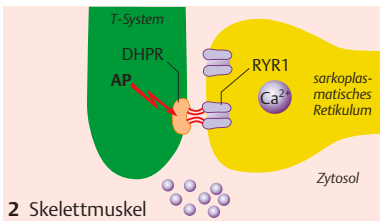
A. Das sarkotubuläre System der Muskelzelle (= Muskelfaser)



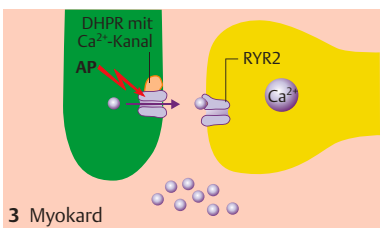
B. Ca^{2+} als Vermittler zwischen elektrischem Reiz und Kontraktion



1 Ca^{2+}-Ausschüttung

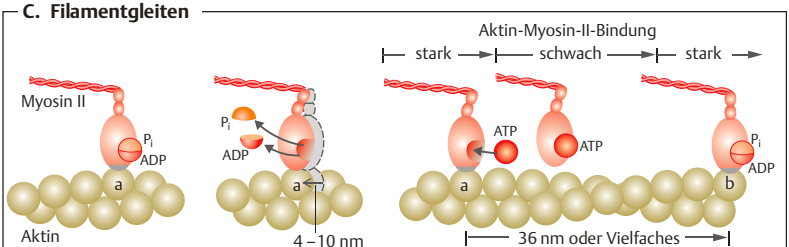


2 Skelettmuskel



3 Myokard

C. Filamentgleiten



1 ATP-Spaltung

2 Kraftschlag (ca. 10 % der Zeit)

3 Arbeitspause (ca. 90 % der Zeit; währenddessen sind andere Myosinköpfe aktiv)

anteil" = 0,5) und dies allein schaffen muss, greift das Myosin II des Skelettmuskels zwischen zwei Aktinbindungen 36 nm bis (bei raschen Zuckungen) 400 nm aus, um die nächste (bzw. die 10. oder 12.) „oben" liegende Aktinbindungsstelle zu erreichen (**C3b**). Während dieses „Sprungs" sind mindestens 10 – 100 Ruderschläge (à 4 – 12 nm) durch die anderen Myosinköpfe zu machen, die an diesem Aktinfilament arbeiten, d. h. der Dienstanteil eines Myosin-II-Kopfes ist 0,1 – 0,01. Diese „Arbeitsteilung" der Myosinköpfe stellt auch sicher, dass immer ein gewisser Teil davon für einen raschen Zuckungsbeginn bereit ist.

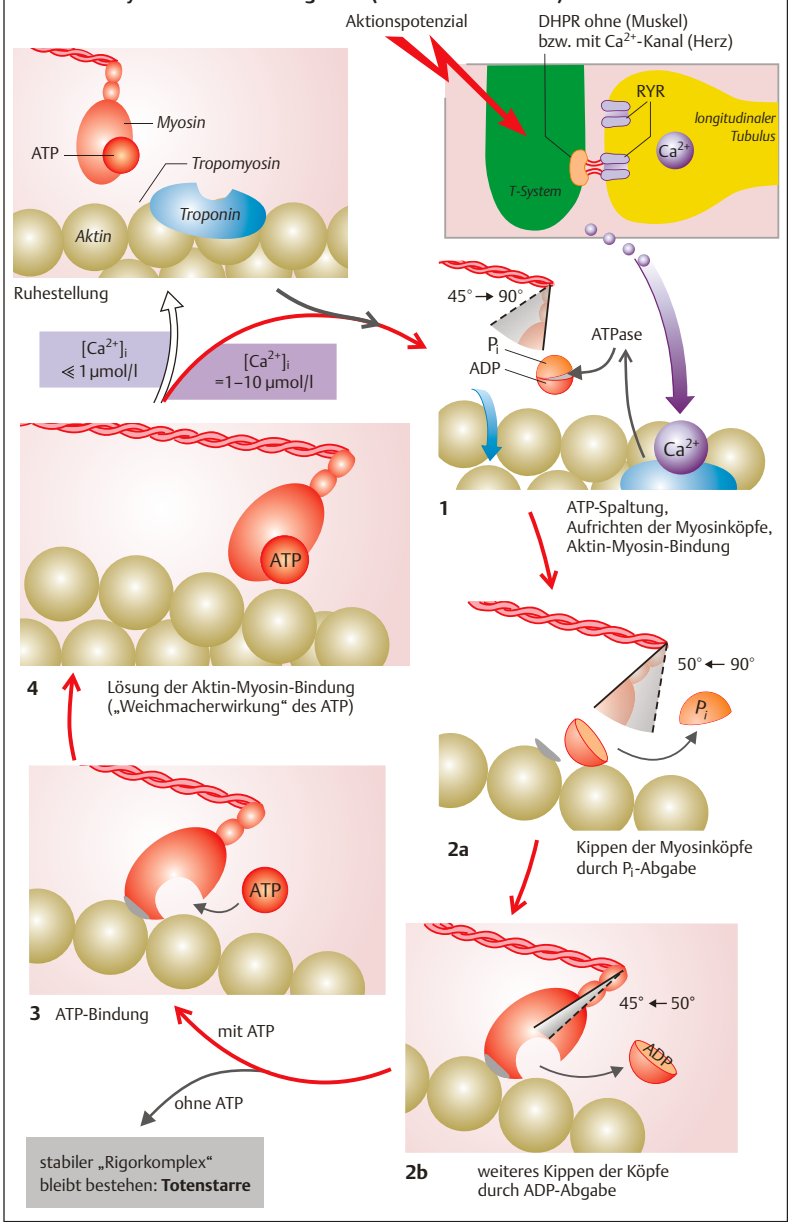
Während des Gleitens nähern sich die Z-Scheiben einander, und der Überlappungsbereich von dicken und dünnen Filamenten wächst. (Die Länge der Filamente bleibt gleich.) Das I-Band und die H-Zone (S. 78) werden dadurch kürzer. Wenn schließlich die Enden der dicken Filamente an der Z-Scheibe anstoßen, ist der Muskel maximal verkürzt, wobei die Enden der dünnen Filamente sich bereits überlappen (▶ Abb. 2.14C). Die Verkürzung des Sarkomers erfolgt also an beiden Enden der Myosinbündel, aber in entgegengesetzter Richtung.

▶ **Kontraktionszyklus (▶ Abb. 2.12C u. ▶ Abb. 2.13D).** Die beiden Myosinköpfe (M) eines Myosin-II-Moleküls binden (unter Mitwirkung von Mg^{2+}) je ein ATP in ihrer Nukleotidbindungstasche. Sie bilden in dieser Form (M-ATP-Komplex) mit dem Rest des Myosinfilaments (▶ Abb. 2.11C) einen Winkel von ca. 45 Grad. Zum Aktin besteht in diesem Zustand nur eine sehr schwache Bindung. Der Einfluss des Ca^{2+} auf den Troponin-Tropomyosin-Komplex bewirkt nun, dass *Aktin* (A) *die ATPase des Myosins aktiviert*, sodass das an Myosin gebundene *ATP gespalten* wird (ATP → ADP + P_i). Es entsteht also ein Komplex A-M-ADP-P_i, was dazu führt, dass sich die Myosin-II-Köpfe wieder aufrichten und in der Folge dieser Konformationsänderung sich die Aktin-Myosin-Assoziationskonstante um 4 Zehnerpotenzen erhöht (**C1, D1**). Jetzt löst sich P_i (anorganisches Phosphat) aus diesem Komplex, was die Myosinköpfe um ca. 40 Grad kippen lässt (**D2a**). Dies hat zur Folge, dass die Aktin- und Myosinfilamente aneinander vorbeigleiten (1. Teilschritt des *Kraftschlags*). Die nachfolgende Abgabe von ADP löst Teil 2 des Kraftschlags aus, der die Myosinköpfe in ihre Endstellung bringt (**D2b**). Der übrig gebliebene A-M-Komplex ist stabil (*Rigorkomplex*, **D3**) und kann nur durch erneute Bindung von ATP an die Myosinköpfe wieder in eine (sehr viel schwächere Bindung) übergeführt werden (*„Weichmacherwirkung" des ATP*, **D4**). Die leichte Dehnbarkeit des Muskels in Ruhe ist z. B. wichtig für die Füllung des Herzens (Lusitropie) (S. 220) oder für das Nachgeben der Streckmuskeln bei einer raschen Beugebewegung. Ist $[Ca^{2+}]_i$ weiterhin > 10^{-6} mol/l, was vor allem vom Eintreffen weiterer Aktionspotenziale abhängt, beginnt der Zyklus **D1 – D4** erneut. Dabei sind nicht alle an einem Aktinfilament ziehenden Myosinköpfe gleichzeitig im Einsatz (kleiner „Dienstanteil", s. o.), was auch eine ruckweise Kontraktion verhindert.

Das aus dem SR freigesetzte Ca^{2+} wird unter ATP-Verbrauch wieder laufend dorthin zurückgepumpt (aktiver Transport durch **Ca^{2+}-ATPasen**; ▶ Abb. 1.8A). Wenn die Ca^{2+}-Freisetzung durch die RYR sistiert, sinkt daher $[Ca^{2+}]_i$ rasch unter 10^{-6}mol/l, und das Filamentgleiten hört auf (*Ruhestellung*, **D oben links**).

Die Muskelrelaxation nach *kurzen* Zuckungen wird durch **Parvalbumin** beschleunigt. Dieses Protein kommt im Zytosol von Typ-F(2)-Muskelfasern (S. 76) vor; es bindet Ca^{2+} (im Austausch gegen Mg^{2+}) mit höherer Affinität als Troponin, aber mit niedrigerer als die Ca^{2+}-ATPase und wirkt dadurch als „langsamer" Ca^{2+}-Puffer.

Der Ablauf des Gleitzyklus gilt in der geschilderten Form vor allem für eine **isotone Zuckung**, d. h. für eine tatsächliche Verkürzung des Muskels. Bei einer streng **isometrischen Zuckung** (Erhöhung der Muskelspannung ohne äußere Verkürzung) kann das Kippen der Myosinköpfchen und daher das Filamentgleiten nicht stattfinden; die isometrische Haltekraft wird stattdessen durch eine Verformung der Myosinköpfe aufgebracht. Im Muskel des toten Organismus wird kein ATP mehr gebildet. Das heißt, dass weder Ca^{2+} in die longitudinalen Tubuli zurückgepumpt werden kann, noch ATP zur Lösung des stabilen A-M-Komplexes zur Verfügung steht: Es kommt zur **Totenstarre**; sie löst sich erst wieder bei der Zersetzung der Aktin- und Myosinmoleküle.


D. Arbeitszyklus beim Filamentgleiten (isotone Kontraktion)
Aktionspotenzial
DHPR ohne (Muskel)
bzw. mit Ca2+-Kanal (Herz)
RYR
longitudinaler Tubulus
Ca2+
T-System
Myosin
ATP
Tropomyosin
Troponin
Aktin
Ruhestellung
[Ca2+]i ≪ 1 µmol/l
[Ca2+]i =1–10 µmol/l
45° → 90°
Pi
ADP
ATPase
Ca2+
1
ATP-Spaltung, Aufrichten der Myosinköpfe, Aktin-Myosin-Bindung
50° ← 90°
Pi
2a
Kippen der Myosinköpfe durch Pi-Abgabe
45° ← 50°
ADP
2b
weiteres Kippen der Köpfe durch ADP-Abgabe
ATP
3
ATP-Bindung
mit ATP
ohne ATP
stabiler „Rigorkomplex“ bleibt bestehen: Totenstarre
ATP
4
Lösung der Aktin-Myosin-Bindung („Weichmacherwirkung“ des ATP)

Das am Muskel ausgelöste Aktionspotenzial (AP) erhöht die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration ($[Ca^{2+}]_i$) und löst so die Kontraktion aus. Siehe auch Skelettmuskel (S. 80) und Myokard (S. 220). Die **Abstufung der Kraft** des Skelettmuskels geschieht einerseits durch unterschiedliche *Rekrutierung* motorischer Einheiten (S. 76), andererseits durch Änderung der *Aktionspotenzialfrequenz*. Ein Einzelreiz führt immer zu einer maximalen Ca^{2+}-Freisetzung und damit auch stets zu einer maximalen Einzelzuckung der Skelettmuskelfaser (**Alles-oder-Nichts-Regel**). Trotzdem führt ein Einzelreiz nicht zur maximal möglichen Verkürzung der Muskelfaser, da er zu kurz andauert, um das Filamentgleiten bis zur Endstellung in Gang zu halten. Die Verkürzung geht nur weiter, wenn während dieser Einzelzuckung ein zweiter Reiz eintrifft. Solchermaßen wiederholte Reize führen zu einer stufenweisen mechanischen **Summation** (**Superposition**) von Einzelzuckungen (**A**). Wird die Reizfolge noch weiter erhöht (auf 20 Hz bei langsam zuckenden, auf 60 — 100 Hz bei schnell zuckenden Muskeln) (S. 76), kommt es zur *maximal möglichen Kontraktion* der motorischen Einheit: **Tetanus** (**A**). Gegenüber einer Einzelzuckung erhöht sich dadurch die Muskelkraft auf max. etwa das 4-fache. $[Ca^{2+}]_i$, die bei der Superposition zwischen den Reizen immer wieder absinkt, bleibt im Tetanus erhöht.

► **Kontraktur.** Vom Tetanus ist der Rigor (S. 82) sowie eine weitere Dauerverkürzung des Muskels, die Kontraktur, zu unterscheiden. Sie wird nicht durch APs verursacht, sondern entweder durch *lokale Dauerdepolarisation*, z. B. bei erhöhter extrazellulärer K^+-Konzentration (*K^+-Kontraktur*), oder durch pharmakologisch hervorgerufene *Ca^{2+}-Freisetzung im Zellinneren*, z. B. durch Coffein. Auch die Kontraktion sog. **Tonusfasern** (bestimmte Fasern der äußeren Augenmuskeln und der Muskelspindeln (S. 350) ist eine Kontraktur. Die Tonusfasern beantworten einen Reiz nicht mit einer Alles-oder-Nichts-Zuckung, sondern kontrahieren sich *nach Maßgabe der Depolarisation* (kein AP!). Hier wird das Ausmaß der Kontraktion durch Variierung von $[Ca^{2+}]_i$ geregelt.

Der allgemeine „Tonus“ (**Reflextonus**) der Skelettmuskulatur hingegen wird durch normale APs an einzelnen motorischen Einheiten verursacht. Dabei sind keine Einzelzuckungen sichtbar, da die motorischen Einheiten wechselweise (asynchron) erregt werden. Besonders die Haltemuskeln sind auch bei scheinbarer Ruhe in diesem *unwillkürlichen Spannungszustand*, der über Reflexe (S. 350) geregelt wird und z. B. bei erhöhter Aufmerksamkeit zunimmt.

► **Kontraktionsformen** (► **Abb. 2.14B**). Eine Muskelkontraktion kann *isometrisch* sein, d. h. die Länge des Muskels bleibt konstant, und die Kraft wechselt. (Beim Herzen heißt es *isovolumetrisch*, da die Muskellänge das Vorhof- bzw. Ventrikelvolumen bestimmt.) Andererseits kann die Kontraktion *isotonisch* sein (am Herz auch *isobarisch* genannt), d. h. die Länge ändert sich bei konstanter Kraft (Herz: bei konstantem Druck). Ändern sich beide Größen gleichzeitig, spricht man von einer *auxotonischen Kontraktion*, pfropft sich eine isometrische Zuckung einer isotonischen auf, von *Anschlagzuckung*, und bei umgekehrter Folge von *Unterstützungszuckung*.

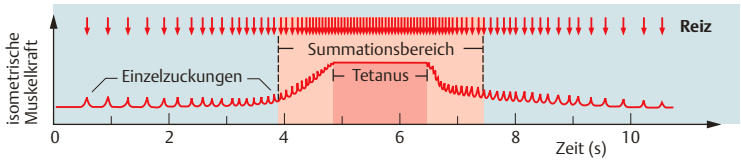
► **Muskeldehnbarkeit.** Ein ruhender, ATP-haltiger Muskel lässt sich wie ein Gummiband dehnen, wofür anfänglich nur ganz wenig Kraft notwendig ist (**D, E**, Ruhedehnungskraft), die allerdings bei sehr stark gedehntem Muskel exponentiell ansteigt: *Ruhedehnungskurve* (**D**). An diesem Dehnungswiderstand, der das Auseinanderfallen der in sich verschiebbaren Sarkomere verhindert, sind u. a. das Bindegewebe (Faszien) beteiligt; vor allem aber ist es das dehnbare, fadenförmigen Riesenmolekül **Titin** (= Connectin; 1000 nm lang, M_r = 3 – 3,7 MDa), das in das Sarkomer selbst eingebaut ist (6 Moleküle/Myosinfilament). Titin ist im A-Band-Bereich des Sarkomers (► Abb. 2.11B) an das Myosinfilament angelagert, wo es der *Positionierung des Myosinfilaments* im Sarkomerzentrum dient; im I-Band-Bereich ist es dehnbar und wirkt als *molekulares „Gummiband“*, das der passiven Dehnung des Muskels entgegenwirkt und die Verkürzungsgeschwindigkeit des Muskels wesentlich mitbestimmt.

Die **Dehnbarkeit des Titins** auf das ca. 10-fache (Skelettmuskel, im Herzmuskel weniger) beruht v. a. auf dem häufig wiederholten *PEVK-Motiv* (Ein-Buchstaben-Code für Prolin-Glutamat-Valin-Lysin). Bei sehr starker Muskeldehnung (steilster Teil der Ruhedehnungskurve; **D**) entfalten sich zusätzlich globuläre Kettenanteile (*Immunglobulin-C2-Domänen*), doch geschieht dies ruckartiger und umso zäher, je schneller die Dehnung geschieht („Stoßdämpfer“-Charakteristik).

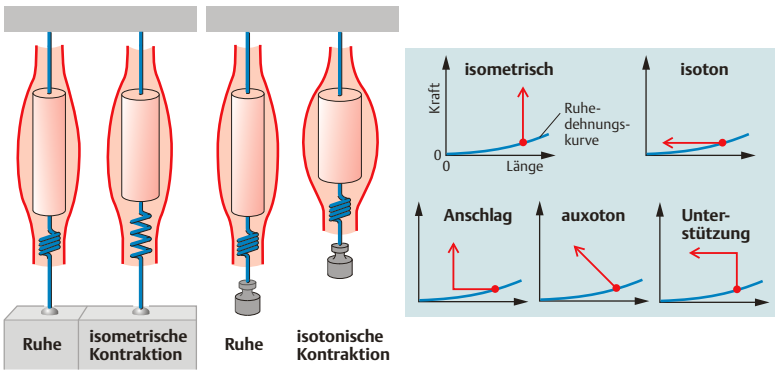
Zwischen der **Länge** (L) und der **Kraft** („Spannung“, K) eines Muskels bestehen enge Beziehungen (**C,E**). Die *Gesamtkraft* ist die Summe aus aktiver Kraft des Muskels und seiner Ruhedehnungskraft (s. o.). Die **aktive Kraft** wird

Abb. 2.14 Mechanik von Skelett- und Herzmuskel I

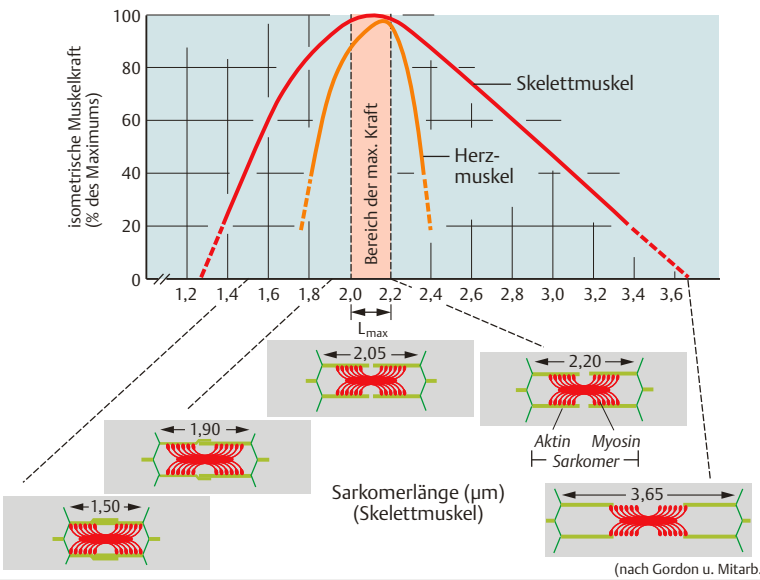
A. Skelettmuskelkraft bei ansteigender und abfallender Reizfrequenz



B. Kontraktionsformen



C. Isometrische Muskelkraft in Abhängigkeit von der Sarkomerlänge



(nach Gordon u. Mitarb.)

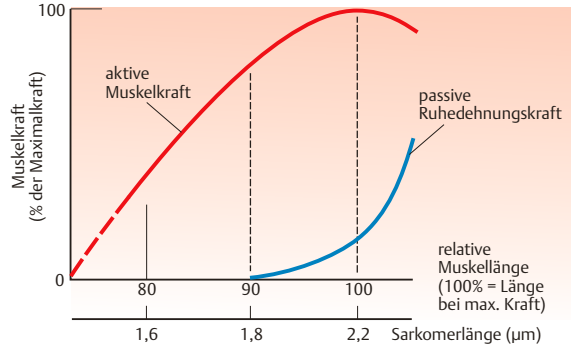
vom Gesamtausmaß der möglichen Aktin-Myosin-Interaktionen bestimmt und ändert sich daher mit der anfänglichen Sarkomerlänge (**C,D**). Die höchste aktive (isometrische) Kraft (K_0) kann der **Skelettmuskel** aus seiner *Ruhelänge* (L_{max}; Sarkomerlänge ca. 2 – 2,2 µm; **C**) entwickeln. Verkürzen sich die Sarkomere ($L < L_{max}$), so überlappen sich die dünnen Filamente schon teilweise, und es kann nur noch eine kleinere Kraft als K_0 entwickelt werden (**C**). Bei L = 70 % von L_{max} (Sarkomerlänge 1,65 µm) stoßen die dicken Filamente an die Z-Scheiben, sodass K noch weiter absinkt. Andererseits kann aus einer stark vorgedehnten Stellung ($L > L_{max}$) ebenfalls nur eine verminderte Kraft entwickelt werden, weil auch dabei die Zahl der möglichen Aktin-Myosin-Brücken abnimmt (**C**). Ab Dehnungslängen von 130 % von L_{max} wird die Ruhedehnungskraft wesentlicher Teil der Gesamtkraft (**E**). Der *Kraft/Längen-Kurve* entspricht am **Herzen** das *Druck/Volumen-Diagramm*: statt der Muskellänge wird das Füllvolumen des Ventrikels gemessen, statt der Kraft der Ventrikeldruck (S. 228). Die Druck/Volumen-Beziehung kann durch die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration modifiziert werden (Änderung der *Kontraktilität*; ▶ Abb. 8.9B2).

Weitere funktionelle **Unterschiede zwischen Herz- und Skelettmuskel** sind (s. auch ▶ Abb. 2.10A):

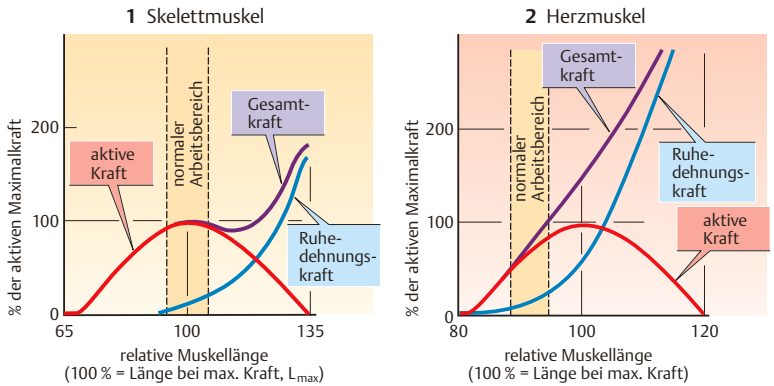
- Der Skelettmuskel (SM) ist dehnbarer als der Herzmuskel (HM), d. h., bei gleicher Dehnung ist die passive Ruhedehnungskraft des HM größer als beim SM (**E1,2**).
- Der SM arbeitet normalerweise im *Plateaubereich* der Kraft/Längen-Kurve, der HM hingegen im *ansteigenden Teil* (unterhalb L_{max}) seiner *plateaulosen* Kraft/Längen-Kurve (**C** u. **E1,2**), sodass das Herz, wenn es während der diastolischen Füllung vermehrt gedehnt wird, eine erhöhte Kraft entwickeln kann (*Frank-Starling-Mechanismus*) (S. 230). Beim HM beeinflusst die Dehnung via Nebulin (S. 78) zusätzlich die Ca^{2+}-Empfindlichkeit des Troponins (= steilere Kurve in **E2**).
- Der HM hat ein länger andauerndes AP als der SM (▶ Abb. 2.10A), weil im Anschluss an die rasche Inaktivierung der Na^+-Kanäle g_K vorübergehend abfällt und g_{Ca} für 200 – 500 ms erhöht ist. Der dadurch ausgelöste „langsame" Ca^{2+}-Einstrom bewirkt ein *Plateau im AP*, sodass die Refraktärperiode erst endet, wenn die Kontraktion schon fast abgeklungen ist (▶ Abb. 2.10A). Im Gegensatz zum SM ist der HM daher *nicht tetanisierbar*.
- Im HM gibt es keine motorischen Einheiten. Im Gegensatz zum SM breitet sich die Erregung über das *ganze* Myokard der Vorhöfe bzw. der Kammern aus: *Alles-oder-Nichts-Kontraktion*.
- Die *Kontraktionskraft* des HM kann durch die *Dauer des Aktionspotenzials* variiert werden, was durch einen *wechselnden Ca^{2+}-Einstrom* in die Zelle gesteuert wird.

Die **Geschwindigkeit** einer (isotonischen) Kontraktion ist umso kleiner, je größer die *Belastung* (Kraft) ist (Geschwindigkeit/Kraft-Diagramm; **F1**). Die *maximale Kraft* (+ wenig Wärme) wird entwickelt, wenn *keine* Verkürzung stattfindet. Die *maximale Geschwindigkeit* (Bizeps: Ca. 7 m/s) und viel Wärme wird bei *unbelastetem Muskel* entwickelt. Leichte Lasten können daher schneller gehoben werden als schwere (**F2**). Der gesamte Energieverbrauch für Arbeit + Wärme ist bei isotonischer Kontraktion größer als bei isometrischer. Die **Leistung** des Muskels ist Kraft · Verkürzungsgeschwindigkeit ($N \cdot m \cdot s^{-1} = W$) (**F1**, farbige Flächen).

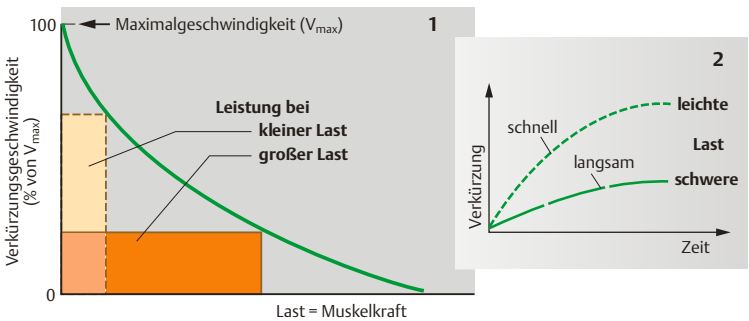
D. Aktive und passive Komponente der Muskelkraft (Skelettmuskel)



E. Kraft/Längen-Kurven von Skelett- und Herzmuskel



F. Muskelkraft (bzw. -belastung) und Verkürzungsgeschwindigkeit



Die glatte Muskulatur (GM) ist aus Schichten spindelförmiger Zellen aufgebaut. Sie beteiligt sich an der Funktion vieler Organe (Magen, Darm, Blase, Uterus, Bronchien, Auge etc.) und trägt an den Blutgefäßen wesentlich zur Kreislaufregulation bei. GM enthält die glattmuskulären Formen von F-Aktin-Tropomyosin- und Myosin-II-Filamenten (S. 78), doch fehlen Troponin, Myofibrillen, eine Einteilung in Sarkomere (keine Querstreifung, daher „glatt") und ein ausgeprägtes tubuläres System (weitere Unterschiede s. ▶ Abb. 2.10A). Die Filamente formen einen losen Kontraktionsapparat, der ungefähr in der Längsrichtung der Zelle angeordnet und an scheibenförmigen Anheftungsplaques befestigt ist, die gleichzeitig die GM-Zellen untereinander mechanisch verbinden. Die GM kann sich relativ viel stärker verkürzen als die quergestreifte Muskulatur (Modellvorstellung s. **B**).

Das **Membranpotenzial** der GM ist oft nicht stabil (z. B. im Darm), sondern ändert sich rhythmisch mit niedriger Frequenz (3 – 15 min^{-1}) und Amplitude (10 – 20 mV): *Langsame Wellen*. Überschreiten diese ein bestimmtes Schwellenpotenzial, so werden Salven von Aktionspotenzialen (*Spikes*) ausgelöst, deren Anzahl und Frequenz umso höher ist, je ausgeprägter die spontane langsame Depolarisierung ist. Etwa 150 ms nach einem Spike erfolgt eine relativ träge Kontraktion (▶ Abb. 2.10A, links). Schon bei relativ geringen Spike-Frequenzen kommt es zum *Tetanus* (S. 84). Glatte Muskulatur ist somit dauernd in einem Zustand mehr oder weniger starker Kontraktion: **Tonus**. Bei manchen glatten Muskeln zeigt das AP ein ähnliches Plateau wie beim AP des Herzens (▶ Abb. 2.10A, Mitte).

Single-Unit- und **Multi-Unit-Typ** der GM (**A**). GM-Zellen des Single-Unit-Typs sind untereinander elektrisch gekoppelt (*Gap Junctions*) (S. 68), d. h. die Erregung breitet sich von Zelle zu Zelle aus, z. B. in Magen, Darm, Harnblase, Ureter, Uterus und Blutgefäßen. Dabei entsteht die Erregung autonom innerhalb des GM-Zellverbandes (z. T. in Schrittmacherzellen), d. h. sie ist innervations*un*abhängig und oft spontan (*myogener Tonus*). Der zweite Typ der GM wird vorwiegend von vegetativen Nerven erregt (*neurogener Tonus*), z. B. in Arteriolen, Samenleiter, Iris, Ziliarkörper und Haarwurzelmuskeln. Hier fehlen die Gap Junctions weitgehend, sodass die Erregung lokalisiert bleibt, ähnlich wie bei der motorischen Einheit des Skelettmuskels: Multi-unit-Typ.

An der **Tonusregulation** sind der *Depolarisierungsgrad* (Depolarisierung z. B. durch Dehnung oder über Schrittmacherzellen), *Transmitter* (z. B. Acetylcholin, Noradrenalin) und zahlreiche *Hormone* beteiligt (z. B. im Uterus Östrogene, Progesteron und Oxytocin oder in der Gefäßmuskulatur Histamin, Angiotensin II, Adiuretin, Serotonin, Bradykinin).

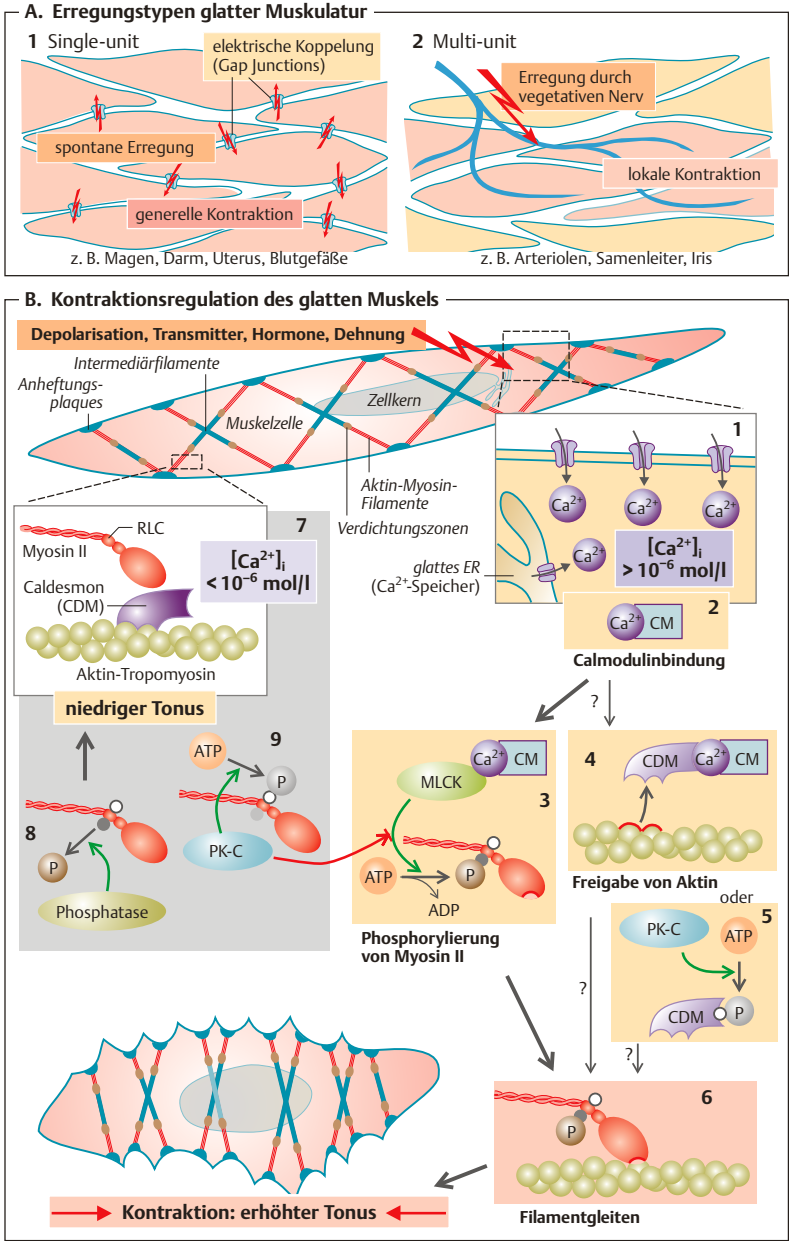
Tonuserhöhend sind diese Einflüsse, wenn sie direkt oder indirekt zu einem Anstieg der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration, ($[Ca^{2+}]_i$) auf > 10^{-6} mol/l führen. Das Ca^{2+} strömt v. a. von extrazellulär ein, zum kleinen Teil stammt es aus den intrazellulären Speichern (**B1**). Das Ca^{2+} bindet sich an *Calmodulin* (CM; **B2**) und **Ca^{2+}-CM** fördert die Kontraktion auf folgenden Wegen:

- Regulation **am Myosin II** (**B3**): Ca^{2+}-CM aktiviert die Myosin-Leichtketten[= light chain]-Kinase (MLCK), die daraufhin die regulatorische leichte Kette (RLC) des Myosins an einer bestimmten Stelle phosphoryliert und dadurch den Myosinkopf für die Interaktion mit Aktin aktiviert (**B6**).
- Regulation **am Aktin** (**B4**): Ca^{2+}-CM bindet auch an *Caldesmon* (CDM), das sich daraufhin vom Aktin-Tropomyosin-Komplex löst und ihn damit für das Filamentgleiten freigibt (**B6**). Letzteres kann auch dadurch geschehen, dass CDM durch Proteinkinase-C (PK-C) phosphoryliert wird (**B5**).

Tonusmindernd sind ein Absinken von $[Ca^{2+}]_i$ auf < 10^{-6}mol/l (**B7**), Phosphataseaktivität (**B8**) sowie auch wieder PK-C, wenn diese eine andere Stelle an der RLC phosphoryliert (**B9**).

Auch für die GM kann eine Längen/Kraft-Kurve aufgenommen werden, doch zeigt sich dabei, dass die Kraft bei unveränderter Länge laufend abnimmt. Diese Eigenschaft wird **Plastizität** genannt.

Abb. 2.16 Glatte Muskulatur



Die Muskelkontraktion wird direkt mit der chemischen Energie des **Adenosintriphosphats** (**ATP**) (S. 55) gespeist (**A**). Allerdings ist der ATP-Vorrat der Muskelzelle sehr begrenzt, ein 100 m-Läufer würde damit nur 10 – 20 m weit kommen. Verbrauchtes ATP wird daher laufend regeneriert, sodass die intrazelluläre ATP-Konzentration auch bei erhöhtem Verbrauch weitgehend konstant bleibt.

Für die **ATP-Regenerierung** (**B**) stehen zur Verfügung:

1. Spaltung von Kreatinphosphat (CrP),
2. anaerobe Glykolyse und
3. aerobe Oxidation von Glucose und Fettsäuren.

Die Prozesse 2 und 3 haben eine längere Anlaufzeit, sodass die chemische Energie des **CrP** in der Muskelzelle zur raschen Überbrückung genutzt wird: Das bei der ATP-Spaltung entstehende ADP wird von der mitochondrialen Kreatinkinase gleich wieder zu ATP (und Kreatin, Cr) umgewandelt (**B1**). Der *CrP-Vorrat* von ca. 25 µmol pro g Muskel erlaubt *kurzzeitige Höchstleistungen* (10 bis 20 s, z. B. 100 m-Lauf), bevor diese Reserve erschöpft ist.

Die **anaerobe Glykolyse** setzt gegenüber der CrP-Spaltung etwas verzögert ein (Maximum nach etwa 30 s). Dabei wird das im *Muskel* gespeicherte Glykogen über Glucose-6-Phosphat zu *Milchsäure* ($\rightleftharpoons$ *Lactat* + H^+) abgebaut (ergibt 3 ATP pro Glucoserest; **B2**). Bei *leichter Arbeit* wird das Lactat unter H^+-Verbrauch in Herz und Leber verstoffwechselt und diese wenig ergiebige anaerobe ATP-Regenerierung nach rund 1 min vom aeroben Glucose- und Fettsäureabbau abgelöst. Wenn dieser bei *schwerer Arbeit* aber nicht ausreicht, läuft die anaerobe Glykolyse daneben weiter (s. u.), wobei jetzt v. a. aus dem Blut aufgenommene Glucose (aus der *Leber*: Glykogenolyse u. Gluconeogenese) abgebaut wird (ergibt nur 2 ATP/Glucose, da 1 ATP zur 6-Phosporylierung der Glucose verbraucht wird).

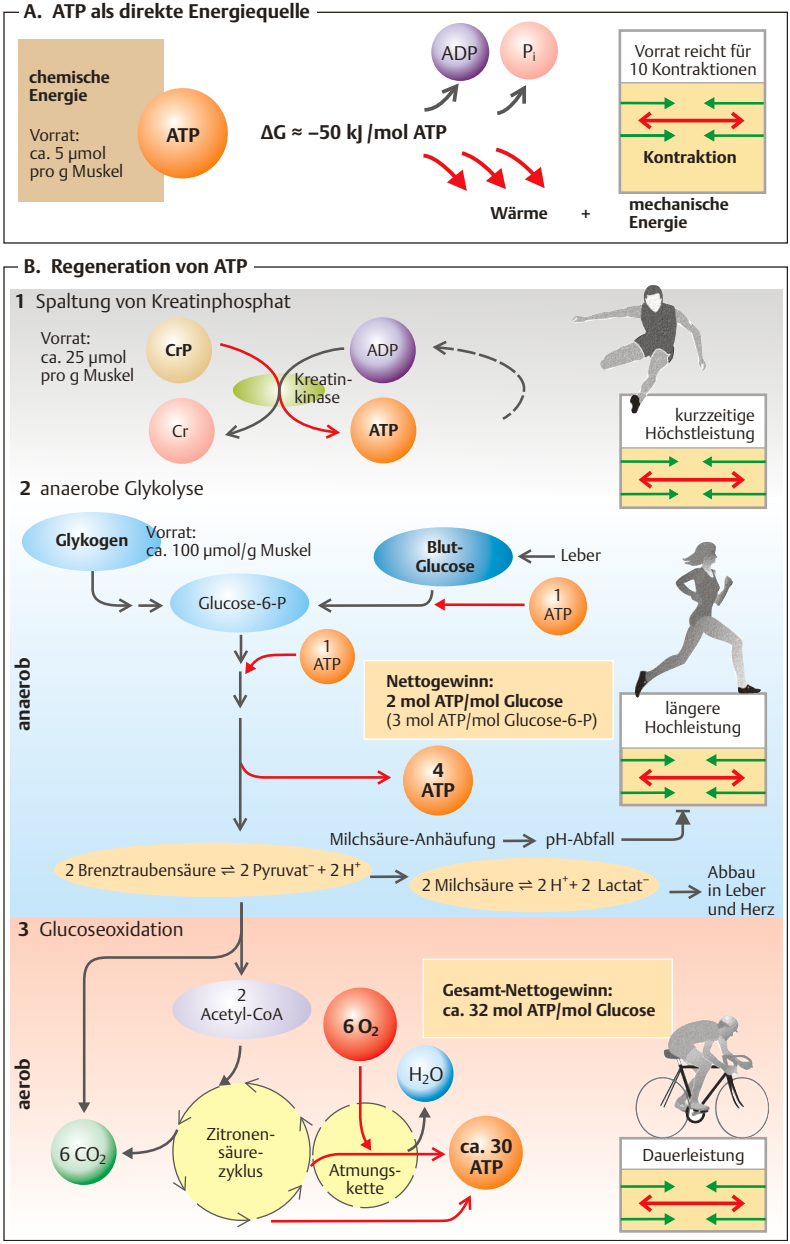
Dauerleistungen sind nur mit **aerober ATP-Regenerierung** aus Glucose (2 + ca. 30 ATP/Glucose!) und Fetten möglich (**B3**). Dazu müssen Herzzeitvolumen und Ventilation so lange erhöht werden, bis sie den Erfordernissen des Muskelstoffwechsels angepasst sind (Pulsfrequenz wird konstant; ▶ Abb. 2.18B). Bis dieses Gleichgewicht („*Steady state*“) erreicht ist, vergehen einige Minuten, die einerseits durch anaerobe Energiegewinnung (s. o.), andererseits durch eine *erhöhte O_2-Ausschöpfung* des Blutes und durch Inanspruchnahme der O_2-Kurzzeitspeicher des Muskels (*Myoglobin*) überbrückt werden, wobei der Übergang zwischen beiden Phasen oft als „*toter Punkt*“ empfunden wird.

Myoglobin hat eine höhere O_2-Affinität als Hämoglobin, aber eine niedrigere als die Atmungskettenenzyme, sodass Myoglobin normalerweise O_2-gesättigt ist und bei kurzzeitig zu geringer arterieller O_2-Zufuhr sein O_2 an die Mitochondrien abgeben kann.

Bei **Überschreiten der Dauerleistungsgrenze**, die bei Spitzensportlern ca. 370 W (= 0,5 PS) beträgt und v. a. von der Schnelligkeit der O_2-Zufuhr und des aeroben Glucose- und Fettabbaues abhängt, wird kein Steady state erreicht (die Pulsfrequenz z. B. steigt laufend an; ▶ Abb. 2.18B). Die Energielücke kann zwar vorübergehend gedeckt werden (s. o.), doch führt die hohe anaerobe ATP-Regenerierung dazu, dass der (H^+-verbrauchende) Lactatabbau nicht mehr Schritt halten kann. Dadurch häufen sich *H^+-Ionen* an, die bei der Dissoziation von Milchsäure zu *Lactat* entstehen (**B2**). Werden etwa 60 – 65 % der maximalen Leistungsfähigkeit (~ der maximalen O_2-Aufnahme) (S. 92) überschritten, steigt die **Lactat-Plasmakonzentration** steil an, um bei 4 mmol/l die sog. *anaerobe Schwelle* zu erreichen, ab der kein größerer Leistungszuwachs mehr zu erwarten ist. Der systemische **pH-Abfall** (*Laktazidose*) hemmt schließlich mehr und mehr die zur Muskelkontraktion notwendigen chemischen Reaktionen, es kommt zum ATP-Mangel mit rascher **Ermüdung** und schließlich zum Abbruch der Arbeit.

Bei der CrP-Spaltung und der anaeroben Glykolyse kann der Organismus für ca. 40 s die 3-fache Leistung wie bei aerober ATP-Regenerierung erbringen, nimmt dabei aber ein **O_2-Defizit** in Kauf, das in der anschließenden Ruhepause als **O_2-Schuld** wieder abgetragen werden muss. Dies dient v. a. der Speicherregenerierung und dem Lactatabbau in Leber und Herz. Nach sehr schwerer Arbeit ist die O_2-Schuld aus mehreren Gründen wesentlich größer (bis zu 20 l) als das O_2-Defizit.

Abb. 2.17 Energiequellen



Man unterscheidet
- *positiv-dynamische Arbeit*, bei der die Arbeit leistende Kontraktion und die Erschlaffung miteinander abwechseln (z. B. beim Bergansteigen),
- *negativ-dynamische Arbeit*, bei der gebremste Muskeldehnung (*Bremsarbeit*) mit lastloser Kontraktion alterniert (z. B. Bergabgehen) und
- *statische Haltearbeit* (z. B. ruhiges Stehen).

Oft sind zwei oder alle drei Arbeitstypen miteinander kombiniert. Bei der dynamischen Muskelarbeit wird mechanische Arbeit nach außen geleistet, bei reiner Haltearbeit jedoch nicht (*Kraft mal Weg* = 0!). Trotzdem verbraucht sie chemische Energie (vollständige Umwandlung in Wärme: *Erhaltungswärme*), für die das Produkt *Muskelkraft mal Haltezeit* ein Maß ist.

Bei harter Arbeit muss bis zu 500-mal **mehr O_2** zur Muskulatur gebracht werden als in Ruhe. Gleichzeitig müssen die vermehrt anfallenden Stoffwechselprodukte **H^+**, **CO_2** und **Lactat** (S. 90) abtransportiert werden. Muskelarbeit bedingt daher einschneidende Änderungen im Herz-Kreislauf-System und bei der Atmung.

Bei Arbeit steigt das **Herzzeitvolumen** (HZV) (S. 212) von 5 – 6 l/min in Ruhe bei Untrainierten (UT) auf *max. ca. 20 l/min* an (▶ Abb. 2.19C). Über die arbeitsbedingte **Aktivierung des Sympathikus** wird sowohl die *Herzfrequenz* (*f*; max. ca. 2,5-fach bei UT; **B**) als auch das *Schlagvolumen* (SV; max. ca. 1,2-fach bei UT) gesteigert. Bei leichter und mittlerer Arbeit erreicht *f* bald einen neuen, konstanten Wert (keine Ermüdung), während eine sehr *schwere Arbeit* bald abgebrochen werden muss, da das Herz die erforderliche Dauerleistung nicht aufbringen kann (**B**). Das erhöhte HZV kommt nicht nur der Muskeldurchblutung (**A**), sondern auch der der *Haut* (Wärmeabgabe) (S. 248) zugute, während die Durchblutung von *Niere* und *Darmtrakt* durch den Sympathikotonus unter den Ruhewert gesenkt wird (**A**). Der systolische **Blutdruck** (S. 232) steigt dabei an, der diastolische bleibt gleich, was eine erhöhte Blutdruckamplitude (um 20 – 50 mmHg), aber einen nur mäßig erhöhten Mitteldruck ergibt. Je weniger Muskelmasse eingesetzt ist, desto höher ist allerdings der Anstieg, bei Armarbeit (Heckenschneiden) also höher als bei Beinarbeit (Radfahren).

Armarbeit gefährdet Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Hirngefäßsklerose daher mehr als Beinarbeit (Gefahr von Herzinfarkt bzw. Gehirnblutung).

Muskeldurchblutung. Bei maximaler Arbeit steigt die Durchblutung von 1 kg tätiger Muskulatur bis auf 2,5 l/min (▶ Abb. 8.14A), das sind 10 % des max. HZV. Es können also nur < 10 kg Muskel ($^1/_3$ der Gesamtmuskelmasse) maximal tätig sein. Die zur Mehrdurchblutung notwendige Gefäßerweiterung wird v. a. *lokal-chemisch* (P_{CO_2} ↑, P_{O_2} ↓, pH ↓) oder über NO-Freisetzung (S. 238) erreicht. Bei reiner Haltearbeit wird diese Durchblutungserhöhung z. T. dadurch verhindert, dass der konstant angespannte Muskel seine eigenen Gefäße abdrückt; er *ermüdet* daher schneller als bei rhythmisch-dynamischer Arbeit.

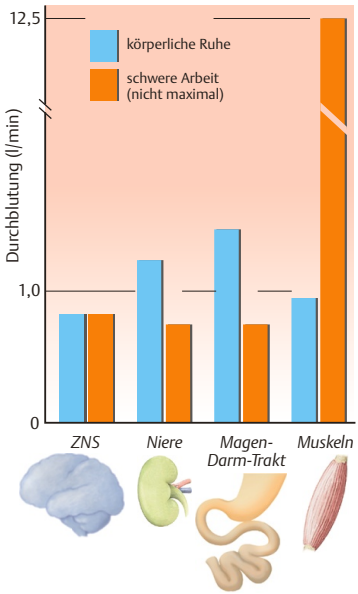
Das **Atemzeitvolumen $\dot{V}_E$** steigt bei körperlicher Belastung (**C1**) vom Ruhewert (ca. 7,5 l/min) auf max. 90 – 120 l/min an (**C3**). An dieser Steigerung sind sowohl die Atemfrequenz (max. 40 – 60 min^{-1}; **C2**) als auch das Atemzugvolumen (max. ca. 2 l) beteiligt. Durch diese hohe Ventilation, im Verein mit dem gesteigerten HZV, kann die **O_2-Aufnahme** (= O_2-Verbrauch) **$\dot{V}_{O_2}$** von ca. 0,3 l/min in Ruhe auf ca. 3 l/min bei UT ($\dot{V}_{O_2}$ max, s. u.) gesteigert werden (**C4**). Während für die Aufnahme von 1 l O_2 in Ruhe 25 l Luft geatmet werden müssen, das *Atemäquivalent* ($= \dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$) also 25 beträgt, steigt es jenseits der Dauerleistungsgrenze auf 40 – 50 an.

O_2-Verbrauch (= O_2-Aufnahme) **$\dot{V}_{O_2}$**. Die aerobe Energiegewinnung bei längeren Belastungen bedingt einen entsprechenden Anstieg des $\dot{V}_{O_2}$. Unterhalb der maximalen Belastungsgrenze ist dieser Anstieg linear und beträgt unabhängig vom Trainingszustand ca. 10 ml/W. Aus der maximalen Herzfrequenz (fmax), dem maximalen Schlagvolumen (SVmax) und der maximalen arterio(gemischt)-venösen O_2-Differenz ($avD_{O_2\,max}$) errechnet sich die **maximale O_2-Aufnahme $\dot{V}_{O_2}$ max**:

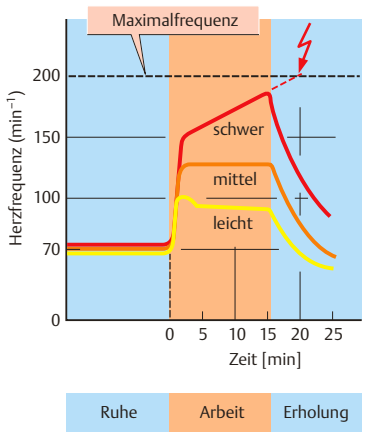
$$\dot{V}_{O_2}\,max = fmax \cdot SVmax \cdot avD_{O_2}\,max$$

$\dot{V}_{O_2}$ max, bezogen auf das Körpergewicht, gilt als ideales *Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit* (S. 94).

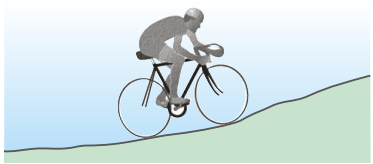
A. Organdurchblutung in Ruhe und bei körperlicher Arbeit

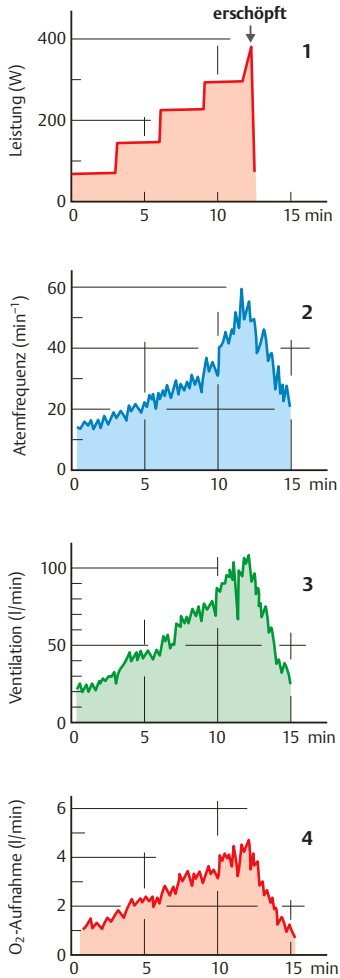


B. Herzfrequenz bei wechselnder körperlicher Arbeit



C. Atmung bei körperlicher Belastung





(nach J. Stegemann)

Zur **Messung** der körperlichen Leistungsfähigkeit, etwa bei Sportlern zur Trainingsüberwachung oder bei Patienten während der Rehabilitation, werden standardisierte Verfahren benützt, die für Proband und Tester leicht zu handhaben sind: **Ergometrie**. Dabei werden physiologische Parameter wie die O_2-Aufnahme ($\dot{V}_{O_2}$), die Atem- und Herzfrequenz (S. 92) und die Lactat-Plasmakonzentration (**A**) mit der jeweiligen physikalischen Leistung des Probanden (in W oder W/kg KG) in Beziehung gesetzt.

Bei der **Fahrradergometrie** wird die Wattzahl an der Bremse eingestellt; bei der Ergometrie mit einem „bergauf" geneigten **Laufband** (Winkel α) errechnet sich die Leistung (W) aus (Körpermasse KM [kg] · Erdbeschleunigung g [$m \cdot s^{-2}$] · Laufstrecke [m] · sin α · 1/Laufzeit[s^{-1}]). Beim **Stufentest** nach Margaria läuft der Proband so schnell wie möglich mit Anlauf eine Treppe hoch, wobei sich die Leistung aus KM [kg] · g [$m \cdot s^{-2}$] · Höhe/Zeit [$m \cdot s^{-1}$] errechnet. Daneben gibt es auch sportartspezifische Ergometriemethoden.

Mit *Kurzzeittests* (10 – 30 s) wird die Leistung gemessen, die anaerob mit den rasch verfügbaren Energiespeichern erbracht wird (Kreatinphosphat, Muskelglykogen), mit *Mittelzeittests* (30 – 180 s) die von der anaeroben Glykolyse abhängige Leistung (S. 90). Die länger andauernden, aeroben Leistungen (mit Oxidation von Glucose und freien Fettsäuren) werden dagegen mit der Bestimmung der **maximalen O_2-Aufnahme** $\dot{V}_{O_2}$max) erfasst (S. 92).

Schon beim initialen, anaeroben Stoffwechsel entsteht Milchsäure, die zu Lactat + H^+ dissoziiert. Bei sehr schwerer Arbeit (ab ca. $^2/_3$ der maximalen Leistungsfähigkeit) reicht die aerobe Energiegewinnung nicht aus, der anaerobe Stoffwechsel läuft daher parallel dazu weiter, es kommt zur (Lact-)*Azidose*, und die **Lactatkonzentration** im Plasma steigt steil an (**A**). Leistungen, die sie bis 2 mmol/l anwachsen lassen (sog. *aerobe Schwelle*), können lange toleriert werden, das Überschreiten von 4 mmol/l Lactat (sog. *anaerobe Schwelle*) ist ein Zeichen dafür, dass die *Leistungsgrenze* bald erreicht ist. Zum Abbruch der Arbeit zwingt aber nicht das Lactat selbst, sondern die zunehmende Azidose (S. 90). Der *Lactatabbau* findet v. a. in Leber und Herz statt, wo es unter H^+-Verbrauch zu CO_2 oxidiert oder für die Gluconeogenese verwendet wird.

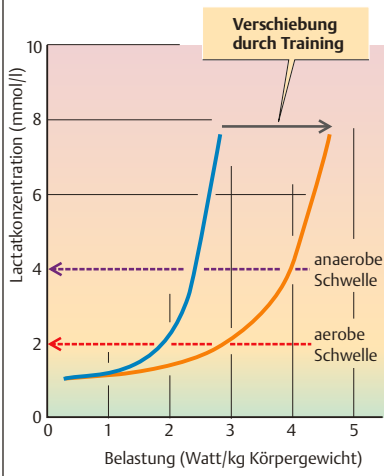
Training steigert und erhält die körperliche Leistungsfähigkeit. Man unterscheidet drei Kategorien, wobei meist zwei oder drei davon miteinander kombiniert sind:

- *Motorisches Lernen* dient der Verbesserung der neuromuskulären Koordination und der Motivation (z. B. Schreibmaschinenschreiben), also v. a. Dinge, die sich im *ZNS* abspielen.
- *Ausdauertraining*, d. h. submaximale, lang andauernde Leistungen (z. B. Marathonlauf), erhöht u. a. die oxidative Kapazität (z. B. erhöhte Mitochondriendichte) in langsam zuckenden motorischen Einheiten (S. 76), das Herzzeitvolumen und damit insgesamt $\dot{V}_{O_2}$max (**B, C**). Ein erhöhtes Herzgewicht erlaubt ein höheres Schlagvolumen (**C**), und auch das Atemzugvolumen steigt, was in Ruhe sehr niedrige Herz- und Atemfrequenzen zur Folge hat, aber bei Arbeit einen höheren Anstieg der Zeitvolumina von Herz und Atmung zulässt als beim Untrainierten (**C**). Begrenzend für $\dot{V}_{O_2}$max ist beim Gesunden die Leistung des Herz-Kreislauf-Systems, nicht die der Atmung. Beim Ausdauertrainierten steigt der Lactatspiegel während der Muskelarbeit auch geringer und später an als beim Untrainierten (**A**).
- *Krafttraining*, d. h. maximale, aber nur kurz andauernde Leistungen (z. B. Gewichtheben), führen v. a. zur Muskelhypertrophie (= Muskelzellvergrößerung) und zu einer erhöhten glykolytischen Kapazität in rasch zuckenden motorischen Einheiten (S. 76).

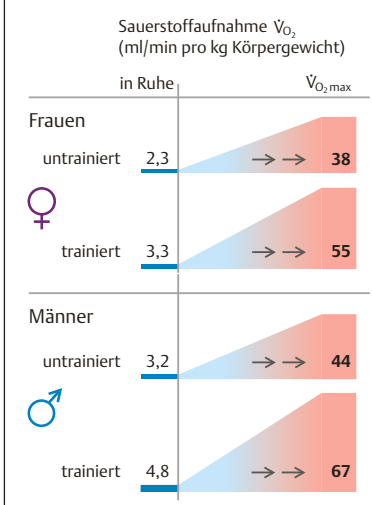
Ungewohnt hohe körperliche Leistungen führen zum **Muskelkater**. Was dabei wehtut, ist *nicht* etwa die Ansammlung von Milchsäure, sondern es sind Mikrotraumen, die zu Schwellung und Schmerz führen, also Zeichen einer (Mikro-)Entzündung zeigen (**D**).

Ermüdung kann *peripher* sein, was v. a. durch die Erschöpfung der Energievorräte und die Anhäufung von Stoffwechselprodukten in der tätigen Muskulatur zustande kommt und besonders rasch bei Haltearbeit eintritt (S. 84). Von *zentraler Ermüdung* spricht man, wenn z. B. arbeitsbedingte Schmerzen in Muskeln und Gelenken die Fortsetzung der Leistung bzw. die Motivation dazu beeinträchtigen.

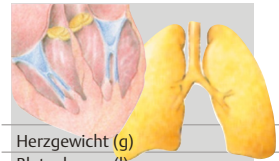
A. Lactatkonzentration bei Arbeit



B. Maximale O_2-Aufnahme



C. Vergleich Nichtsportler/Ausdauersportler



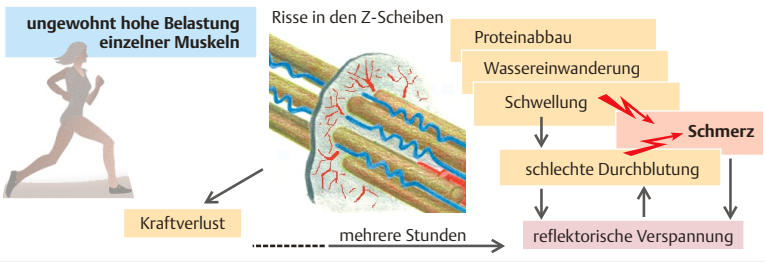




physiologische Parameter (2 Männer, 25 Jahre, 70 kg)	Nichtsportler in Ruhe	Nichtsportler maximal	Ausdauersportler in Ruhe	Ausdauersportler maximal
Herzgewicht (g)	300		500	
Blutvolumen (l)	5,6		5,9	
Herzfrequenz (min^{-1})	80	**180**	40	**180**
Schlagvolumen (ml)	70	**100**	140	**190**
Herzzeitvolumen (l/min)	5,6	**18**	5,6	**35**
Atemzeitvolumen (l/min)	8,0	**100**	8,0	**200**
O_2-Aufnahme (l/min)	0,3	**2,8**	0,3	**5,2**

(Daten z. T. von H.-J. Ulmer)

D. Muskelkater



Das *somatische Nervensystem* (Nerven der Skelettmuskeln, der Oberflächensensibilität, der Sinnesorgane usw.) reagiert auf Reize aus der Umwelt meist wieder mit einer *Antwort nach außen* (z. B. Fluchtreflex) (S. 362). Viele seiner Aktivitäten stehen unter *willkürlicher Kontrolle* und laufen *bewusst* ab. Das **vegetative Nervensystem** (**VNS**) hingegen besorgt v. a. die **Regelung der Funktionen innerer Organe** und des **Kreislaufs**, passt sie an die jeweiligen Bedürfnisse an (z. B. Orthostasereaktion, Startreaktion bei körperlicher Arbeit) und kontrolliert so auch das **innere Milieu** des Körpers (S. 14). Da diese Aktivitäten der willkürlichen Kontrolle weitgehend entzogen sind, wird das VNS auch *autonomes Nervensystem* genannt.

In der Peripherie des Körpers ist das vegetative Nervensystem vom somatischen anatomisch und funktionell weitgehend getrennt (**A**), während im Zentralnervensystem (S. 294) zwischen beiden enge Verknüpfungen bestehen. Das *periphere VNS ist efferent* (d. h. peripherwärts meldend), doch enthalten die Nerven, in denen es verläuft, meist auch afferente (d. h. zentralwärts meldende) Fasern. Sie kommen von Sensoren der inneren Organe (Ösophagus, Magen-Darm-Trakt, Leber, Lunge, Herz, Arterien, Uterus, Harnblase etc.) und werden daher *viszerale Afferenzen* genannt. Auch Benennungen nach dem Nerv, in dem sie verlaufen, sind üblich (z. B. vagale Afferenzen).

Funktionell basiert das vegetative Nervensystem meist auf dem **Reflexbogen** mit einem afferenten Schenkel (viszeral und/oder somatisch) und einem efferenten Schenkel (vegetativ und/oder somatisch). Afferente Fasern melden u. a. *Hautreize* (z. B. nozizeptive Reize) (S. 352) sowie Signale der *Mechano-* und *Chemosensoren* aus Lunge, Magen-Darm-Trakt, Harnblase, Gefäßsystem, Genitalorganen etc. Efferente Fasern steuern als Reflexantwort die *glatte Muskulatur* (S. 88) der verschiedenen Organe (Auge, Lunge, Verdauungstrakt, Blase etc.) und die Funktion von *Herz* (S. 220) und *Drüsen*. Beispiele für die *Einbeziehung des somatischen Nervensystems* sind Afferenzen aus der Haut oder von Sinnesorganen (z. B. Lichtreiz) und Efferenzen, die zum Husten oder Erbrechen führen.

Einfache Reflexe können *innerhalb des jeweiligen Organs* ablaufen (z. B. peristaltische Reflexe) (S. 272), komplexere werden hingegen von übergeordneten **vegetativen Zentren im ZNS** (Rückenmark, s. u.) gesteuert (**A**). Deren übergeordnetes Integrationszentrum ist der *Hypothalamus* (S. 364), der das VNS in die Ausführung seiner Programme einbezieht. Der *zerebrale Kortex* ist eine noch höhere Integrationsebene des VNS mit anderen Systemen.

Das **periphere VNS** besteht aus zwei weitgehend getrennten Anteilen (**A** u. ▶ Abb. 3.2), dem *Sympathikus* und dem *Parasympathikus*. Die dazugehörigen vegetativen Zentren liegen im Fall des Sympathikus im *Brust-* und *Lendenmark*, im Fall des Parasympathikus im *Hirnstamm* (für Auge, Drüsen und vom N. vagus versorgte Organe) und im *Sakralmark* (für Blase, Teile des Dickdarms, Genitalorgane) (**A**). Von diesen Zentren ziehen *präganglionäre Fasern* zur Peripherie, wo sie in den **Ganglien** synaptisch auf *postganglionäre Fasern* umgeschaltet werden.

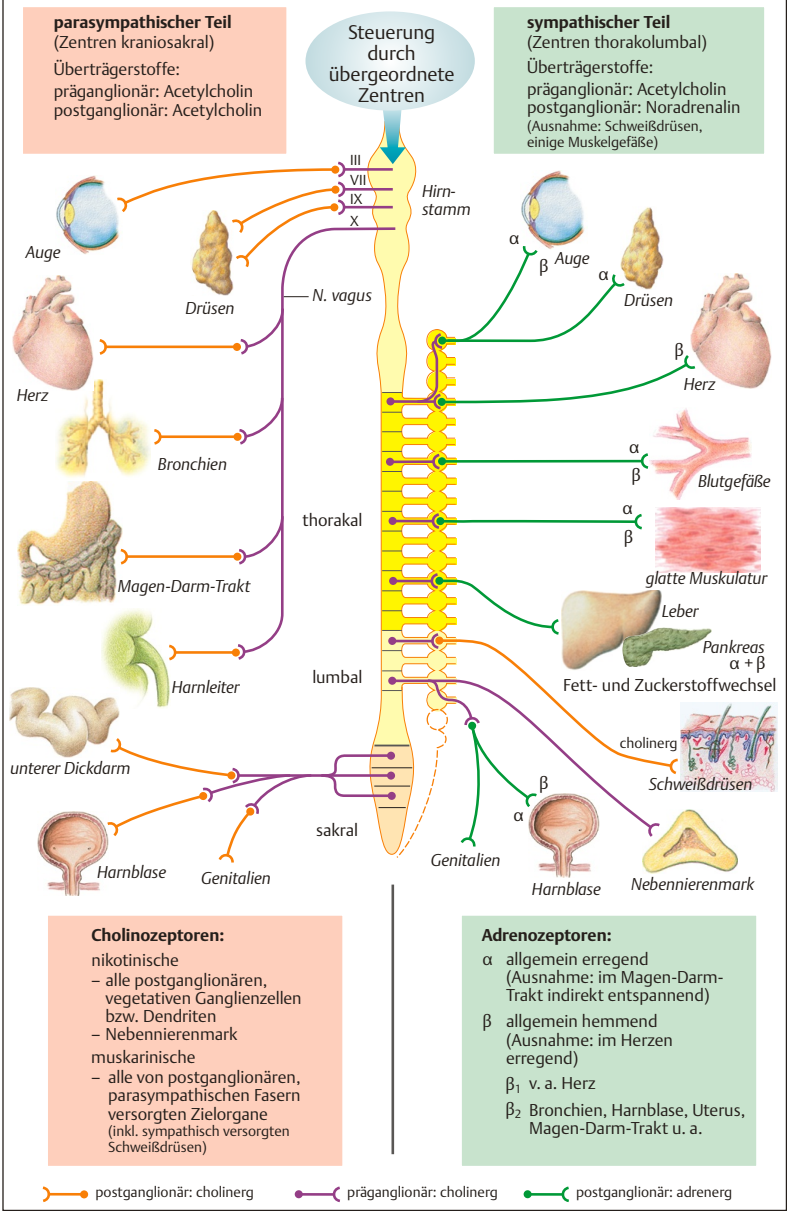
Die präganglionären Fasern des **Sympathikus** aus dem Rückenmark enden an den *Grenzstrangganglien*, an den *Hals-* und *Bauchganglien* oder an sog. terminalen Ganglien. Dort erfolgt die synaptische Übertragung *cholinerg* (Überträgerstoff: *Acetylcholin*) (S. 100) auf die postganglionären Fasern, die (außer an den Schweißdrüsen) das Endorgan dann aber *adrenerg* erregen (Überträgerstoff: *Noradrenalin*) (S. 102).

Die Ganglien des **Parasympathikus** liegen in der Nähe oder sogar innerhalb des Erfolgsorgans. Die synaptische Übertragung ist beim Parasympathikus sowohl im Ganglion als auch am Endorgan *cholinerg* (**A**).

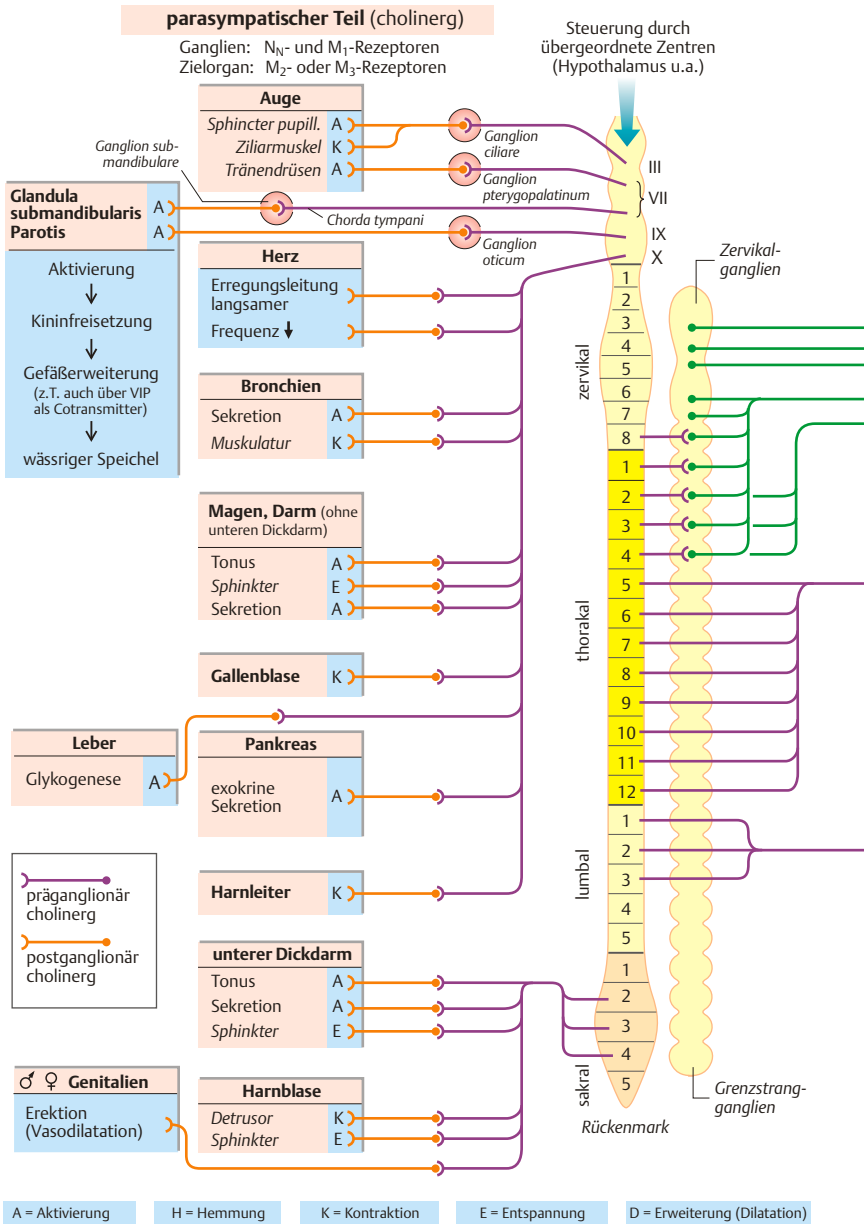
Die meisten Organe werden sowohl vom Sympathikus als auch vom Parasympathikus innerviert, wobei die Organantwort auf die beiden Systeme gegensätzlich (*antagonistisch*, z. B. am Herz) oder *ergänzend* (z. B. Sexualorgane) sein kann.

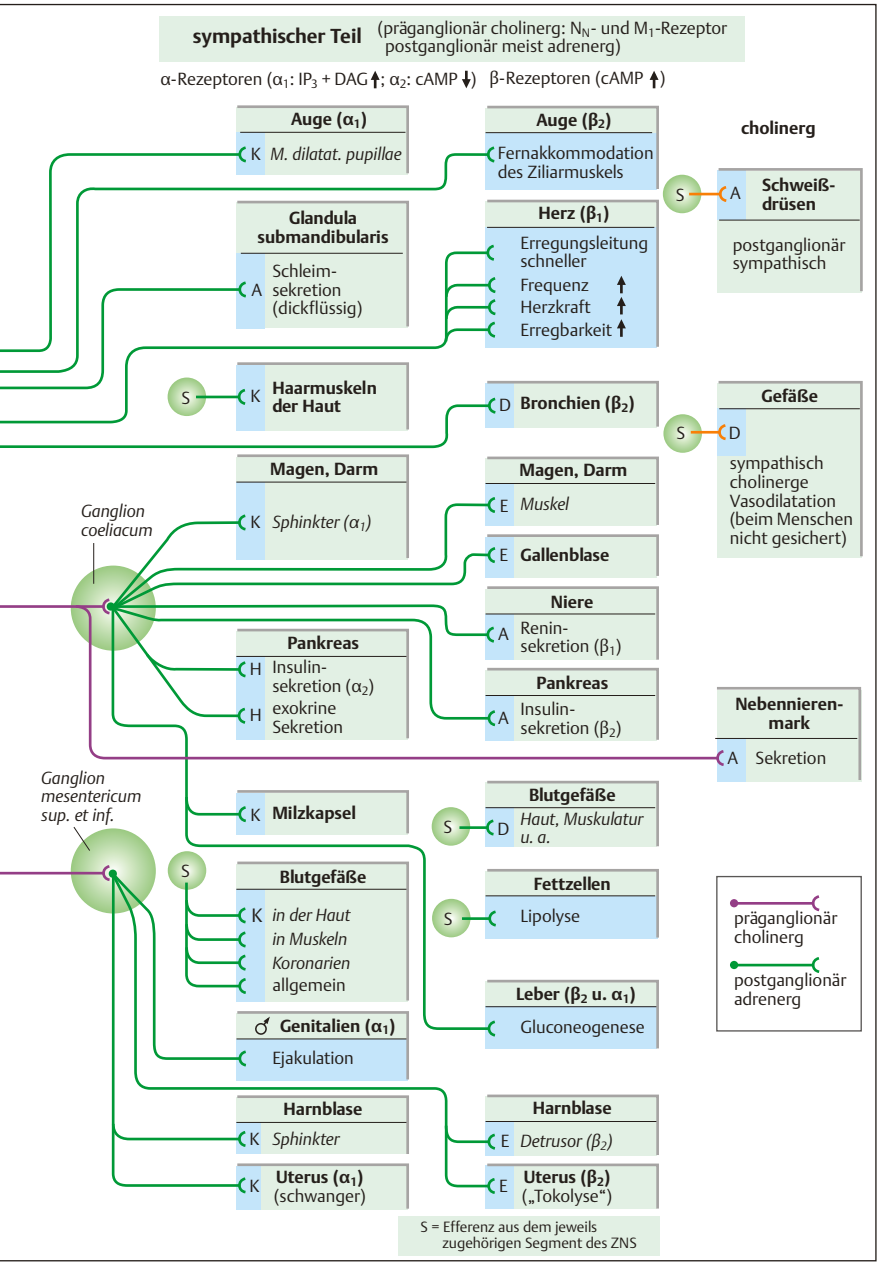
Das **Nebennierenmark** ist eine Art Mischung aus Ganglion und Hormondrüse: Präganglionäre Fasern des Sympathikus (cholinerg, s. o.) setzen hier *Adrenalin* und *Noradrenalin* in die *Blutbahn*frei (S. 104).

A. Vegetatives (autonomes) Nervensystem (schematische Übersicht)



A. Funktionen des vegetativen Nervensystems




sympathischer Teil (präganglionär cholinerg: N_N- und M_1-Rezeptor postganglionär meist adrenerg)
α-Rezeptoren (α_1: IP_3 + DAG ↑; α_2: cAMP ↓) β-Rezeptoren (cAMP ↑)
Auge (α_1)
K M. dilatat. pupillae
Auge (β_2)
Fernakkommodation des Ziliarmuskels
cholinerg
S A Schweißdrüsen
postganglionär sympathisch
Glandula submandibularis
A Schleimsekretion (dickflüssig)
Herz (β_1)
Erregungsleitung schneller
Frequenz ↑
Herzkraft ↑
Erregbarkeit ↑
S K Haarmuskeln der Haut
D Bronchien (β_2)
Gefäße
S D sympathisch cholinerge Vasodilatation (beim Menschen nicht gesichert)
Magen, Darm
K Sphinkter (α_1)
Magen, Darm
E Muskel
Ganglion coeliacum
E Gallenblase
Niere
A Reninsekretion (β_1)
Pankreas
H Insulinsekretion (α_2)
H exokrine Sekretion
Pankreas
A Insulinsekretion (β_2)
Nebennierenmark
A Sekretion
Ganglion mesentericum sup. et inf.
K Milzkapsel
Blutgefäße
S D Haut, Muskulatur u. a.
S
Blutgefäße
K in der Haut
in Muskeln
Koronarien
allgemein
Fettzellen
S Lipolyse
präganglionär cholinerg
postganglionär adrenerg
Leber (β_2 u. α_1)
Gluconeogenese
♂ Genitalien (α_1)
Ejakulation
Harnblase
K Sphinkter
Harnblase
E Detrusor (β_2)
Uterus (α_1) (schwanger)
Uterus (β_2) („Tokolyse“)
S = Efferenz aus dem jeweils zugehörigen Segment des ZNS

Acetylcholin (**ACh**) ist nicht nur der Transmitter an der motorischen Endplatte (S. 74) und im ZNS, sondern auch im **vegetativen Nervensystem** (*VNS*) (S. 96), und zwar an

- allen präganglionären,
- allen parasympathischen postganglionären und
- einigen sympathischen postganglionären Nervenendigungen.

Die **Synthese von ACh** erfolgt im Zytoplasma der Nervenendigungen. Acetyl-Coenzym A (AcCoA) wird in den Mitochondrien gebildet. Seine Acetylgruppe wird mit Hilfe des Enzyms *Cholinacetyltransferase* auf Cholin übertragen. Das Enzym wird im Soma der Nervenzelle gebildet und axoplasmatisch zur Nervenendigung transportiert (S. 60). Cholin muss über einen Carrier aus der Extrazellulärflüssigkeit aufgenommen werden; dies ist der geschwindigkeitsbegrenzende Schritt bei der ACh-Synthese.

Freisetzung von ACh. Die Vesikel der präsynaptischen Nervenendigung entleeren sich in den synaptischen Spalt (**A**), wenn aufgrund von eintreffenden Aktionspotenzialen (APs) die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration ansteigt (S. 68). Adrenalin und Noradrenalin können über präsynaptische α_2-Adrenozeptoren (S. 102) die Freisetzung von ACh hemmen. An postganglionären Parasympathikusfasern kann dies auch ACh selbst tun, indem es an präsynaptische Autorezeptoren (M-Cholinozeptoren, s. u.) bindet (in **B** als Beispiel gezeigt).

Postsynaptisch wird ACh an **Cholinozeptoren** gebunden, im VNS zum einen in den vegetativen Ganglien, zum anderen an den vom Parasympathikus innervierten Organen (z. B. Herz, glatte Muskulatur von Auge, Bronchien, Harnleiter und -blase, Genitalorganen, Blutgefäßen, Ösophagus-Magen-Darm-Trakt sowie Speichel-, Tränen- und [den sympathisch innervierten] Schweißdrüsen; ▶ Abb. 3.2). Für ACh gibt es zwei Haupttypen von Rezeptoren, die *N(ikotinischen)*- und die *M(uskarinischen)-Cholinozeptoren* (Erregung durch Nikotin bzw. das Fliegenpilzgift Muskarin).

Bei den **N-Cholinozeptoren** unterscheidet sich der **Nerventyp N_N** in den vegetativen Ganglien (**A**) vom **Muskeltyp N_M** an der motorische Endplatte (S. 74) dadurch, dass er aus anderen Untereinheiten aufgebaut ist. Beiden gemeinsam ist, dass sie zugleich Cholinozeptor und Kationenkanal, also *ionotrope Rezeptoren* sind. Postsynaptische Bindung von ACh erzeugt dort einen Na^+- und Ca^{2+}-Einstrom und damit ein *frühes* (rasches) *EPSP* (S. 68), das, sofern es überschwellig ist, postsynaptisch ein Aktionspotenzial auslöst (**A links**).

Die **M-Cholinozeptoren** (Typen M_1 – M_5) sind *metabotrope* Rezeptoren. Sie beeinflussen die synaptische Übertragung indirekt über G-Proteine:

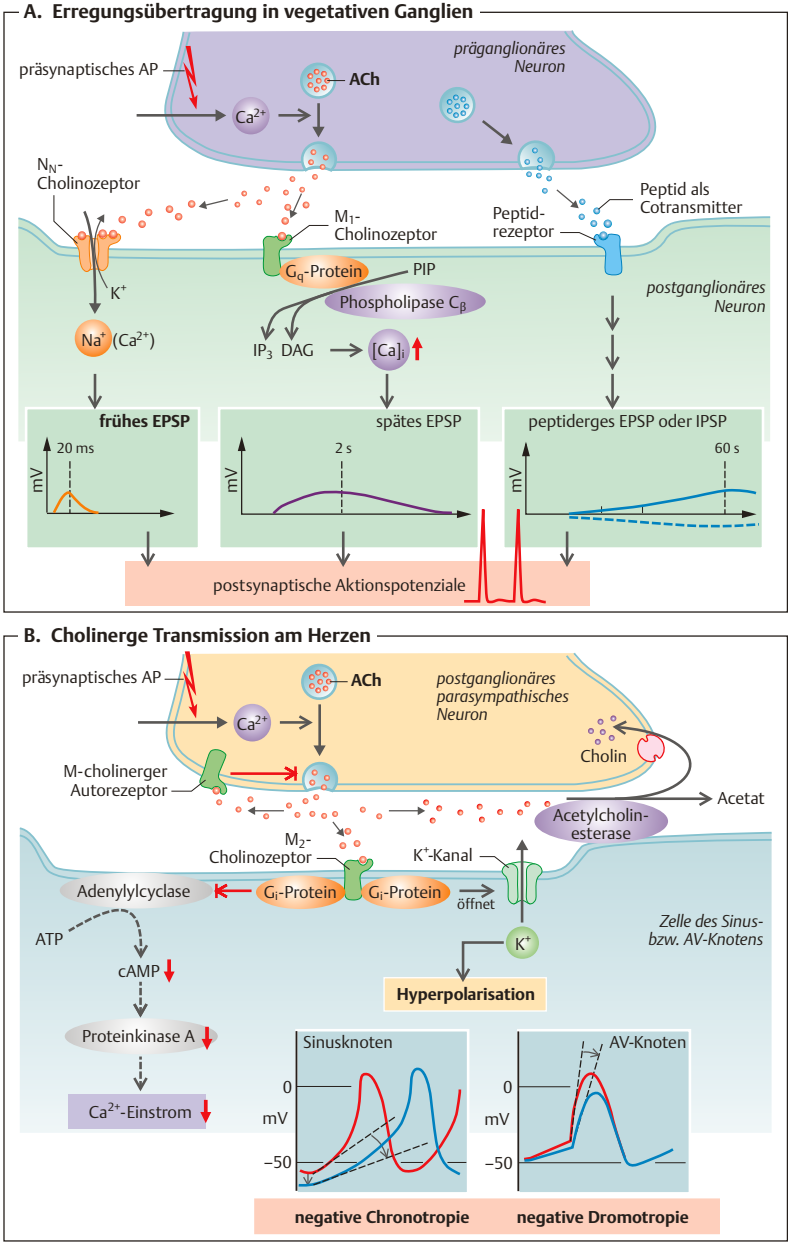
Der **M_1-Cholinozeptor**, der u. a. in *vegetativen Ganglien* (**A**), im *ZNS* und in *exokrinen Drüsenzellen* vorkommt, aktiviert über ein G_q-Protein die Phospholipase C_β (PLC_β). Daraufhin werden im postganglionären Neuron IP_3 (Inositoltrisphosphat) und DAG (Diacylglycerin) als Second Messengerfreigesetzt (S. 304), die einen Ca^{2+}-Einstrom und ein *spätes EPSP* bewirken (**A Mitte**). Dieses moduliert die synaptische Übertragung, ebenso wie ein u. U. durch Peptide als Cotransmitter ausgelöstes (Minuten andauerndes) *peptiderges EPSP* oder *IPSP* (**A rechts**).

Der **M_2-Cholinozeptor**, der im *Herz* vorkommt, wirkt über ein G_i-Protein (S. 302), das v. a. in Sinus- und AV-Knoten sowie im Vorhof bestimmte *K^+-Kanäle öffnet* und somit negativ chrono- und dromotrop auf die Herzerregung wirkt (**B**). Außerdem hemmt das G_i-Protein die *Adenylylcyclase*, sodass u. a. der Ca^{2+}-Einstrom ins Zytosol sinkt (**B**).

Der **M_3-Cholinozeptor** kommt v. a. an der *glatten Muskulatur* vor, wo ACh-Bindung über ähnliche Reaktionen wie beim Typ M_1 über einen Ca^{2+}-Einstrom zur Kontraktion führt (S. 88). Über die Ca^{2+}-abhängige NO-Synthase-Aktivierung (z. B. im Endothel) kann es durch NO aber auch zur Entspannung kommen (S. 306).

Beendet wird die ACh-Wirkung durch Spaltung mit Hilfe der *Acetylcholinesterase* (S. 74) im synaptischen Spalt. 50 % des so freiwerdenden Cholins werden wieder in die präsynaptische Nervenendigung aufgenommen (in **B** als Beispiel gezeigt).

Antagonist für alle M-Typ-Cholinozeptoren ist *Atropin*, für Typ M_1 *Pirenzepin*, für Typ N_M *Tubocurarin* (S. 74) und für Typ N_N *Trimetaphan*.


A. Erregungsübertragung in vegetativen Ganglien
präganglionäres Neuron
präsynaptisches AP
ACh
Ca2+
NN-Cholinozoptor
M1-Cholinozeptor
Peptid-rezeptor
Peptid als Cotransmitter
Gq-Protein
PIP
Phospholipase Cβ
K+
Na+ (Ca2+)
IP3 DAG
[Ca]i
postganglionäres Neuron
frühes EPSP
20 ms
mV
spätes EPSP
2 s
peptiderges EPSP oder IPSP
60 s
postsynaptische Aktionspotenziale
B. Cholinerge Transmission am Herzen
postganglionäres parasympathisches Neuron
präsynaptisches AP
ACh
Ca2+
Cholin
Acetat
M-cholinerger Autorezeptor
Acetylcholin-esterase
M2-Cholinozeptor
K+-Kanal
Adenylylcyclase
Gi-Protein
Gi-Protein
öffnet
ATP
cAMP
K+
Zelle des Sinus- bzw. AV-Knotens
Hyperpolarisation
Proteinkinase A
Ca2+-Einstrom
Sinusknoten
AV-Knoten
0
mV
−50
negative Chronotropie
negative Dromotropie

Bestimmte Neurone sind in der Lage, die Aminosäure *L-Tyrosin* enzymatisch zu *L-Dopa* (L-*D*ihydroxy-*P*henyl*a*lanin) umzuwandeln. L-Dopa ist die Muttersubstanz der drei natürlichen **Catecholamine** Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin, die in dieser Reihenfolge nacheinander enzymatisch gebildet werden. Ist nur das erste Enzym (*aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase*) vorhanden, endet die Synthese beim **Dopamin** (= **DA**), dem Transmitter der dopaminergen Bahnen im ZNS und in vegetativen Fasern, die zur Niere ziehen. Besitzt das Neuron auch das zweite Enzym (*Dopamin-β-Hydroxylase*), entsteht **Noradrenalin** (= **NA**). Es ist, zusammen mit den *Cotransmittern* ATP, SIH oder NPY (s. u.), der Überträgerstoff der meisten *sympathischen postganglionären Nervenendigungen* und der noradrenergen Fasern des ZNS (**A**). Im Nebennierenmark (s. u.) und in den adrenergen Neuronen der Medulla oblongata entsteht schließlich aus NA (mittels *Phenylethanolamin-N-Methyltransferase*) **Adrenalin** (= **A**).

Die marklosen, **sympathischen postganglionären Nervenfasern** sind entlang ihrer Enden *varikös* (perlschnurartig) *aufgetrieben* (**A**). Diese Anschwellungen stellen den (nicht immer sehr engen) synaptischen Kontakt zum Erfolgsorgan her und sind auch der Ort der **NA-Synthese** und NA-Speicherung. L-Tyrosin wird aktiv in die Nervenendigung aufgenommen (**A1**) und zu DA umgewandelt. Dieser Schritt wird bei adrenerger Stimulation (durch PKA-vermittelte Phosphorylierung des Enzyms, **A2**) beschleunigt (vermehrte DA-Nachlieferung). Das DA wird in *chromaffine Vesikel* hineintransportiert und dort zu NA umgewandelt (**A3**). Das Endprodukt NA hemmt die DA-Bildung (negative Rückkoppelung).

Die **Freisetzung von NA** (S. 68) in den synaptischen Spalt (**A5**) durch Exozytose erfolgt, wenn Aktionspotenziale die Nervenendigung erreichen und dort daraufhin Ca^{2+} einströmt (**A4**).

Adrenozeptoren (**AZ**; **A, B**). Vier Haupttypen (α_1-, α_2-, β_1-, β_2-AZ) können u. a. nach ihrer Empfindlichkeit für A, NA und zahlreiche Agonisten und Antagonisten unterschieden werden. Während A auf alle AZ wirkt, hat NA wenig Wirkung auf β_2-AZ. Isoprenalin z. B. aktiviert nur β-AZ, und Phentolamin hemmt nur α-AZ. Alle AZ wirken über *G-Proteine* (**F**).

Von den **α_1-Adrenozeptoren** (**B1**) finden sich Untertypen ($\alpha_{1A,B,D}$) u. a. im ZNS (Sympathikusaktivität ↑), in den Speicheldrüsen, in der Leber (Glykogenolyse ↑) und in der glatten Muskulatur (Kontraktion von Arteriolen, Uterus, Ductus deferens, Bronchiolen, Harnblasen- und Magen-Darm-Sphinkter, M. dilatator pupillae).

α_1-AZ-Aktivierung (**B1**) löst über *G_q-Proteine* und *Phospholipase C_β* (PLC_β) u. a. die Bildung der Second Messenger *Inositoltrisphosphat* (IP_3, erhöht die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration) und *Diacylglycerin* aus (DAG, aktiviert Proteinkinase C = PKC). Außerdem aktivieren α_1-AZ (ebenfalls über G_q) Ca^{2+}-abhängige *K^+-Kanäle*. Letzteres hyperpolarisiert z. B. die Magen-Darm-Muskulatur und lässt sie erschlaffen.

Von den **α_2-Adrenozeptoren** (**B2**) gibt es ebenfalls Untertypen ($\alpha_{2\ A,B,C}$) u. a. im ZNS (Sympathikusaktivität; z. B. Blutdrucksenkung durch den α_2-Agonisten Clonidin), in Speicheldrüsen (Sekretion), Pankreas (Insulinsekretion), an Fettzellen (Lipolyse), Thrombozyten (Aggregation) sowie präsynaptisch an Neuronen (Autorezeptoren, s. u.).

α_2-AZ-Aktivierung (**B2**) hemmt über *G_i-Proteine* (α_i-Untereinheit) die Adenylylcyclase (cAMP-Bildung ↓) und erhöht mit der $\beta\gamma_i$-Untereinheit des G_i-Proteins die Offenwahrscheinlichkeit spannungsgesteuerter K^+-Kanäle (Hyperpolarisation); über *G_o-Proteine* werden außerdem spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle gehemmt ($[Ca^{2+}]_i$ ↓).

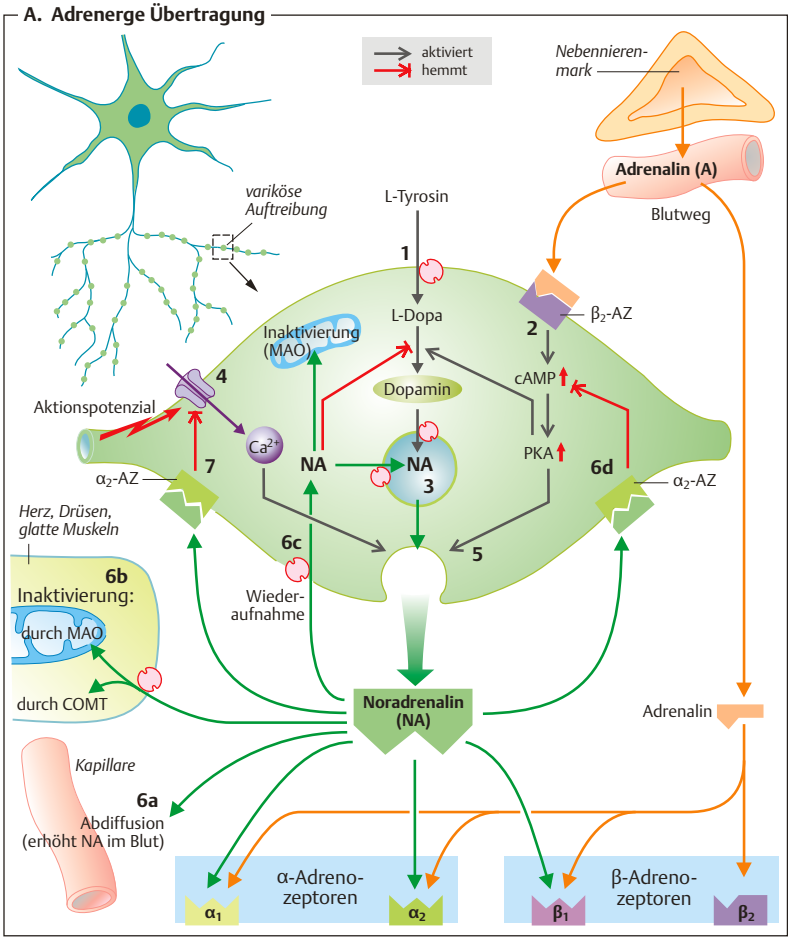
Die **β-Adrenozeptoren** sind alle an ein *G_s-Protein* gekoppelt, dessen α_s-Untereinheit über Aktivierung der Adenylylcyclase cAMP als Second Messenger freisetzt. cAMP aktiviert die *Proteinkinase A* (PKA), die, je nach Zielzelltyp, verschiedene Proteine phosphoryliert.

So bewirkt NA oder A über die **β_1-Adrenozeptoren** (**B3**) des *Herzens* via cAMP und PKA die Öffnung von L-Typ-Ca^{2+}-Kanälen der Zellmembran, was $[Ca^{2+}]_i$ erhöht und damit *positiv chrono-, dromo-, inotrop und lusitrop* wirkt. Am Herzen kann aktiviertes G_s-Protein auch direkt die Offenwahrscheinlichkeit spannungsgesteuerter Ca^{2+}-Kanäle erhöhen (**B3**). In der *Niere* wird über β_1-AZ die basale Reninfreisetzung erhöht.

Durch Adrenalin aktivierte **β_2-Adrenozeptoren** (**B4**) senken via cAMP-Anstieg (auf noch nicht ganz geklärte Weise) $[Ca^{2+}]_i$ und *dilatieren* so z. B. Muskelgefäße und Bronchiolen und *entspannen* die Uterus-, Ductus-deferens- und Magen-Darm-Muskulatur. Über β_2-AZ werden zudem die Insulinfreisetzung und die Glykogenolyse gesteigert (Leber und Muskel) sowie die Thrombozytenaggregation gehemmt. Über präsynaptische β_2-AZ steigert Adrenalin die NA-Ausschüttung noradrenerger Fasern (**A2, 5**).

Über die **β_3-Adrenozeptoren** der braunen Fettzellen wird deren Wärmeproduktion gesteigert (S. 248).

Abb. 3.5 Adrenerge Übertragung I



Die **Beendigung der NA-Wirkung**im synaptischen Spalt (**A6 a – d**) erfolgt durch

- *Abdiffusion* von NA ins Blut,
- *extraneuronale NA-Aufnahme* (in Herz, Drüsen, glatten Muskeln, Glia, Leber) und anschließenden intrazellulären Abbau durch die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) und die Monoaminooxidase (MAO), sowie
- aktive *Wiederaufnahme* des NA (70 %) in die präsynaptische Nervenendigung, wobei freies NA in der Zelle z. T. vesikulär aufgenommen (**A3**) und wiederverwendet und z. T. durch die MAO inaktiviert wird.
- Erregung der präsynaptischen α_2-AZ (*Autozeptoren*, **A6 d, 7**) mittels NA aus dem synaptischen Spalt, was die weitere *Freisetzung von NA hemmt*.

Präsynaptische α_2-Rezeptoren gibt es auch an cholinergen Nervenendigungen, z. B. im Magen-Darm-Trakt (Motilität) und im Herzvorhof (negativ dromotrop wirksam). Umgekehrt gibt es präsynaptische M-Cholinozeptoren an noradrenergen Endigungen. Diese gegenseitige Beeinflussung ermöglicht eine Art periphere Regulation des VNS.

▶ **Nebennierenmark (NNM).** In 95 % der Zellen des NNM setzen Nervenimpulse präganglionärer sympathischer Fasern (cholinerg, ▶ Abb. 3.2) per Exozytose das *endokrin* wirksame **Adrenalin (A)** und (in 5 % der NNM-Zellen) Noradrenalin (NA) ins Blut frei. Die NA-Synthese ähnelt der in noradrenergen Neuronen (s. o.), doch verlässt NA die Vesikel großteils wieder und wird im Zytoplasma enzymatisch in A umgewandelt (s. o.). A wird dann aktiv in Vesikeln (chromaffine Granula) akkumuliert und dort zusammen mit Cotransmittern (Enkephalin, NPY) für die Exozytose bereitgestellt.

In körperlichen oder psychisch-emotionalen **Alarmsituationen** erhöht sich die Ausschüttung der NNM-Catecholamine beträchtlich. So werden auch solche Zellen im Körper in die Alarmreaktion einbezogen, die nicht sympathisch innerviert sind. Außerdem wird die neuronale NA-Freisetzung über präsynaptische β_2-AZ verstärkt (**A2**). *Reize* für die (über erhöhte Sympathikusaktivität vermittelte) A-Freisetzung aus dem NNM sind z. B. **körperliche Arbeit**, *Kälte, Hitze, Angst* und Ärger (*„Stress“*), *Schmerzen*, O_2*-Mangel* und *Blutdruckabfall*. Bei starker *Hypoglykämie* (< 30 mg/dl) z. B. steigt die Plasmakonzentration von A auf das mehr als 20-fache und die von NA auf das 2,5-fache, d. h. auch das Verhältnis A : NA im Plasma nimmt zu.

Wesentliche **Aufgabe des Adrenalin** ist es, gespeicherte chemische Energie zu mobilisieren (*Lipolyse, Glykogenolyse*). Im Skelettmuskel fördert A die Glucoseaufnahme (▶ Abb. 11.8) und aktiviert Enzyme, die den Glykogenabbau und die Lactatbildung steigern (S. 90). Zur Durchblutung der tätigen Muskulatur werden das Herzzeitvolumen erhöht und gleichzeitig die Magen-Darm-Durchblutung und -Aktivität gedrosselt (▶ Abb. 2.18A). Schon während dieser Alarmreaktion regen die Catecholamine die Ausschüttung von Hormonen an, die die Wiederauffüllung der entleerten Energiespeicher in Gang setzen (z. B. ACTH; ▶ Abb. 11.16A).

Nicht-cholinerge, nicht-adrenerge Transmitter im VNS

In präganglionären Fasern des **Sympathikus** sind beim Menschen die Peptide GRP (gastrin-releasing peptide) und VIP (vasoactive intestinal peptide) sowie postganglionär NPY (Neuropeptid Y), SIH (Somatostatin) sowie das Purinnukleosid Adenosin als Cotransmitter gefunden worden. Postganglionäre Fasern des **Parasympathikus** benützen die Peptide Enkephalin, SP (Substanz P) und/oder NPY sowie ATP (Adenosintriphosphat) als Cotransmitter.

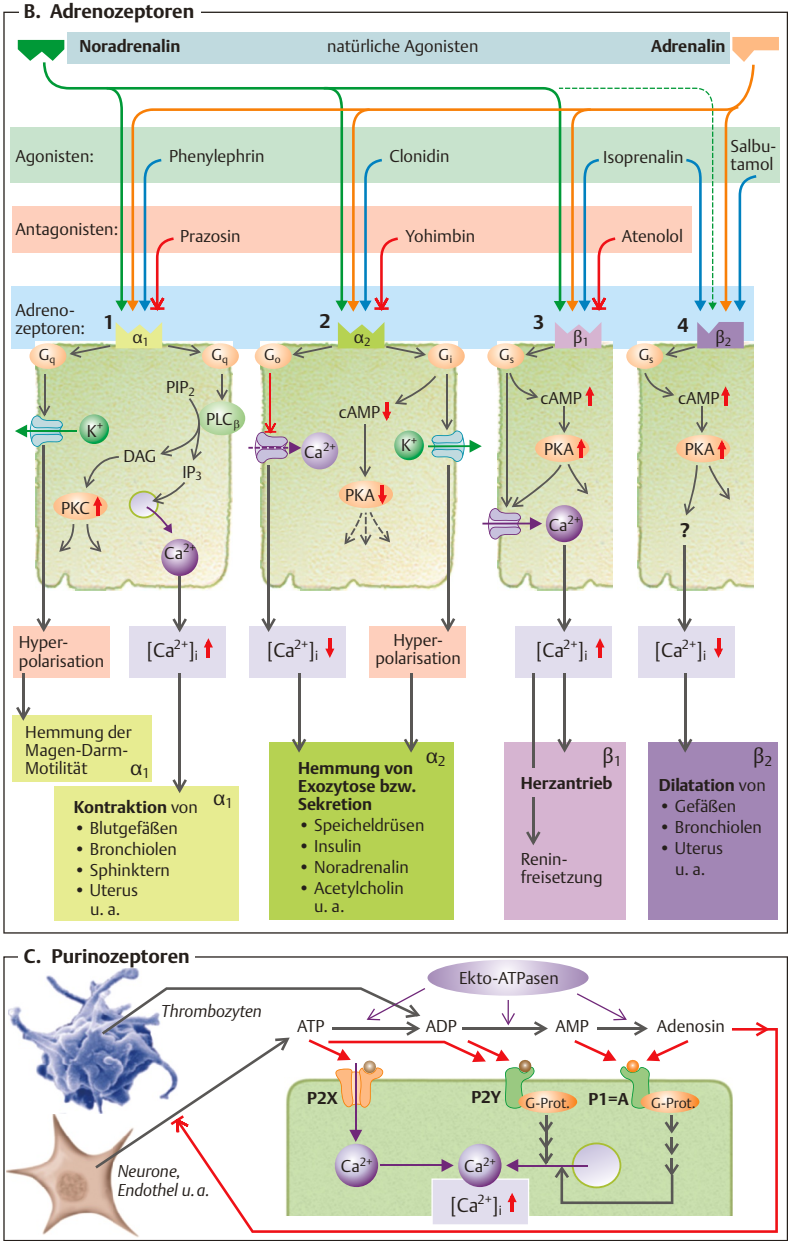
Die wichtigste **Funktion** der präganglionär ausgeschütteten Peptide scheint es zu sein, die Erregbarkeit des postsynaptischen Neurons zu *modulieren*. Eine eigenständige *Transmitterfunktion* im VNS ist für **ATP** (Adenosintriphosphat) sowie für die Peptide **NPY** und **VIP** weitgehend gesichert. VIP und Acetylcholin kommen häufig gemeinsam (aber in getrennten Vesikeln) in parasympathischen Fasern von Blutgefäßen, exokrinen und Schweißdrüsen vor. Im Magen-Darm-Trakt lässt VIP (zusammen mit NO, s. u.) Ringmuskulatur und Sphinkter erschlaffen und erhöht (mit den Cotransmittern Dynorphin und Galanin) die Darmsekretion.

ATP ist nicht nur der fast universelle Überträger freier Enthalpie (S. 55) innerhalb der Zelle, sondern dient zusammen mit seinen Abbauprodukten **ADP**, **AMP** und **Adenosin** extrazellulär als *purinerger Überträgerstoff* (**C**).

ATP bindet an Rezeptoren vom Typ *P2X* (ionotrop) und *P2Y* (metabotrop), was in der Zielzelle die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration durch Ca^{2+}-Einstrom von außen (P2X) bzw. durch Ca^{2+}-Freisetzung aus intrazellulären Speichern (P2Y) erhöht. *Ekto-ATPasen* bauen ATP auch zu ADP und weiter zu AMP und Adenosin ab. ADP bindet an P2Y, AMP und Adenosin an den G-Protein-gekoppelten *P1(=A)-Rezeptor* (Typen A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3). Adenosin hemmt u. a. die ATP-Sekretion (negative Rückkoppelung). ATP wird v. a. von *Neuronen* und vom *Endothel* freigesetzt. Thrombozyten schütten ADP aus (S. 120). ATP und seine Abbauprodukte habe zahlreiche Funktionen: Gefäßmotorik, Kommunikation von Neuronen und Glia, Nozizeption, Penis-Erektion u. a. m.

Therapie. Hemmer purinerger Rezeptoren werden auch therapeutisch genutzt, z. B. Clopidogrel, das die $P2Y_{12}$ –Bindung und damit die ADP-abhängige Thrombozyten-Aktivierung hemmt (*Thromboseschutz*).

In *nitrergen Neuronen* wird **NO** (**Stickstoffmonoxid**) freigesetzt (S. 306).


B. Adrenozeptoren
Noradrenalin
natürliche Agonisten
Adrenalin
Agonisten:
Phenylephrin
Clonidin
Isoprenalin
Salbu-tamol
Antagonisten:
Prazosin
Yohimbin
Atenolol
Adreno-zeptoren:
1 α1
2 α2
3 β1
4 β2
Gq
Go
Gi
Gs
PIP2
PLCβ
DAG
IP3
PKC
K+
Ca2+
cAMP
PKA
?
Hyper-polarisation
[Ca2+]i
Hemmung der Magen-Darm-Motilität α1
Kontraktion von
• Blutgefäßen
• Bronchiolen
• Sphinktern
• Uterus
u. a.
α1
Hemmung von Exozytose bzw. Sekretion
• Speicheldrüsen
• Insulin
• Noradrenalin
• Acetylcholin
u. a.
α2
β1
Herzantrieb
Renin-freisetzung
β2
Dilatation von
• Gefäßen
• Bronchiolen
• Uterus
u. a.
C. Purinozeptoren
Thrombozyten
Neurone, Endothel u. a.
Ekto-ATPasen
ATP
ADP
AMP
Adenosin
P2X
P2Y
P1=A
G-Prot.
Ca2+
[Ca2+]i

Das **Blutvolumen** des Erwachsenen korreliert mit dem (fettfreien) Körpergewicht (Tab.) und beträgt im Durchschnitt bei Frauen 4 – 4,5 l und bei Männern 4,5 – 5 l (70 kg KG). Zu den **Aufgaben des Blutes** gehören u. a. der *Transport* zahlreicher Stoffe (O_2, CO_2, Nahrungsstoffe, Stoffwechselprodukte, Vitamine, Elektrolyte usw.), der Transport von Wärme (Heizung, Kühlung), die *Signalübermittlung* (Hormone), die *Pufferung* und die *Abwehr* körperfremder Stoffe und Mikroorganismen. Daran sind zum einen die **Blutzellen** beteiligt (Tab.), wovon der ganz überwiegende Anteil, die *Erythrozyten* (*Erys*), für den O_2-Transport und einen Teil der pH-Pufferung sorgen. Von den *Leukozyten* sind die neutrophilen *Granulozyten* für die unspezifische Immunabwehr und die *Mono-* und *Lymphozyten* für spezifische Immunreaktionen verantwortlich. Die *Thrombozyten* haben wesentlichen Anteil an der Blutstillung. Das Verhältnis Blutzellvolumen/Gesamtblutvolumen wird **Hämatokrit** (**Hkt**) genannt (Tab. u. **C**).

Blutvolumen (l) (KG = Körpergewicht): ♂ 0,041 · kgKG + 1,53; ♀ 0,047 · kgKG + 0,86
Hämatokrit (l_{Zellen}/l_{Blut}): ♂ 0,40 – 0,54; ♀ 0,37 – 0,47
Erythrozytenzahl ($10^{12}/l_{Blut} = 10^6/\mu l_{Blut}$): ♂ 4,6 – 5,9; ♀ 4,2 – 5,4
Hämoglobinkonz. (g/l_{Blut}): ♂ 140 – 180; ♀ 120 – 160
MCH, MCV, MCHC (= **M**ean **C**orpuscular **H**b bzw. Volume bzw. **H**b-**C**oncentration) s. **C**
Leukozytenzahl ($10^9/l_{Blut} = 10^3/\mu l_{Blut}$): 3 – 11 (davon 63 % Granulozyten, 31 % Lymphozyten, 6 % Monozyten)
Thrombozytenzahl ($10^9/l_{Blut} = 10^3/\mu l_{Blut}$): ♂ 170 – 360; ♀ 180 – 400
Plasmaproteine (g/l Serum): 66 – 85 (davon 55 – 64 % Albumin)

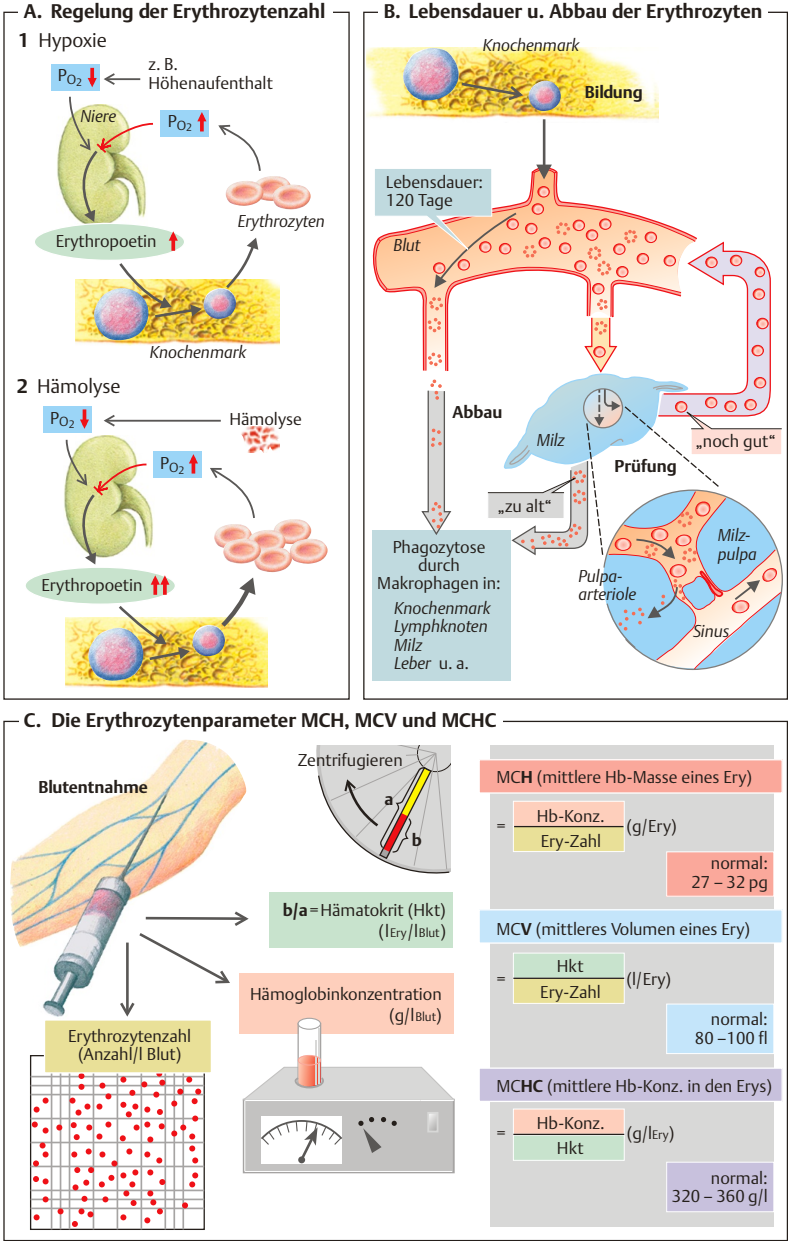
Im **Plasma** des Blutes sind Elektrolyte, Nährstoffe, Stoffwechselprodukte, Vitamine und Gase sowie Proteine gelöst. Zu den Aufgaben der **Plasmaproteine** (▶ Abb. 4.3) zählen u. a. die humorale Immunabwehr, die Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes, der für die Konstanz des Blutvolumens sorgt, sowie der Transport wasserunlöslicher Stoffe und der Schutz mancher Substanzen vor dem Abbau und vor der Nierenausscheidung (z. B. Häm). Eine Proteinbindung kleinerer Moleküle verringert auch ihre osmotische Wirksamkeit. Schließlich sind viele Plasmaproteine an Blutgerinnung und Fibrinolyse beteiligt. Gerinnt Blut, wird das Fibrinogen des Plasmas verbraucht, sodass aus diesem *Serum* entsteht.

Bildung der Blutzellen. Das hämopoetische Gewebe, also beim Erwachsenen das *rote Knochenmark* (platte Knochen) und beim Fetus *Milz und Leber*, enthalten *pluripotente Stammzellen*, die sich unter der Wirkung von hämopoetischen Wachstumsfaktoren (s. u.) zu myeloiden, erythroiden und lymphoiden Vorläuferzellen differenzieren. Diese Stammzellen reproduzieren sich selbst, sodass ihr Bestand lebenslang aufrechterhalten wird. Die von den lymphoiden Vorläuferzellen abstammenden Lymphozyten bedürfen noch einer Prägung (z. T. im Thymus, z. T. im Knochenmark) und werden später nicht nur im Knochenmark, sondern auch in Milz und Lymphknoten gebildet (*Lymphopoese*). Alle anderen Vorläuferzellen proliferieren (vermehren sich) und reifen bis zu ihrer Endstufe im Knochenmark heran (*Myelopoese*), um schließlich von dort ins Blut abgegeben zu werden. An der Myelopoese sind u. a. zwei *Hormone* beteiligt, nämlich *Erythropoetin* (aus der Niere; s. u.) und *Thrombopoetin* (aus der Leber), das die Proliferation und Reifung von Megakaryozyten bzw. Thrombozyten fördert. Daneben existieren viele weitere stimulierende und hemmende Faktoren, die die Blutzellbildung im Knochenmark*parakrin* steuern.

Erythropoetin (**EPO**), das beim Fetus in der Leber und postnatal zu ca. 90 % in der Niere gebildet wird, fördert die **Proliferation und Reifung der Erys**, hemmt die *Hepcidin-Expression* und steigert die intestinale *Fe-Absorption* durch Steigerung der DCT 1- und Ferroportin-Bildung. O_2-Mangel (z. B. Höhenaufenthalt oder Hämolyse, **A**) erhöht in einem Regelkreis EPO-Ausschüttung und Ery-Zahl im Blut, wobei der Anteil der *Retikulozyten* (= junge Erythrozyten) im Blut ansteigt.

Die **Ery-Lebensdauer** beträgt etwa 120 Tage. In der Pulpa der *Milz* verlassen die Erys regelmäßig die Arteriolen, um durch schmale Poren in die Milzsinus zu gelangen (**B**). Dort werden alte Erythrozyten ausgesondert und zerstört. Die Bruchstücke werden von den Makrophagen in Milz, Leber, Knochenmark u. a. phagozytiert und abgebaut. Das bei der *Hämolyse* freiwerdende *Häm* wird zu *Bilirubin* (S. 278) abgebaut, das Fe wird wiederverwendet (S. 108).

Abb. 4.1 Zusammensetzung und Aufgaben des Blutes



Vom **Eisen** (**Fe**)**-Bestand** des Körpers (ca. 2 g [Frau] – 5 g [Mann]) sind ca. $^2/_3$ an *Hämoglobin* (Hb) gebunden, $^1/_4$ ist *Speichereisen* (Ferritin, Hämosiderin), der Rest *Funktionseisen* (Myoglobin, Fe-haltige Enzyme). Die **Eisenverluste** betragen bei Männern ca. 1 mg/d, bei Frauen bis 2 mg/d (Menstruation, Schwangerschaft, Geburt). Die Fe-Absorption findet v. a. im Duodenum statt und ist *an den Bedarf angepasst.* Vom Nahrungs-Fe werden 3 – 15 % absorbiert (**A1**), bei Fe-Mangel bis über 25 % (s. u.). Die **tägliche Fe-Aufnahme** sollte daher mindestens 10 – 20 mg/d betragen (Frauen > Kinder > Männer).

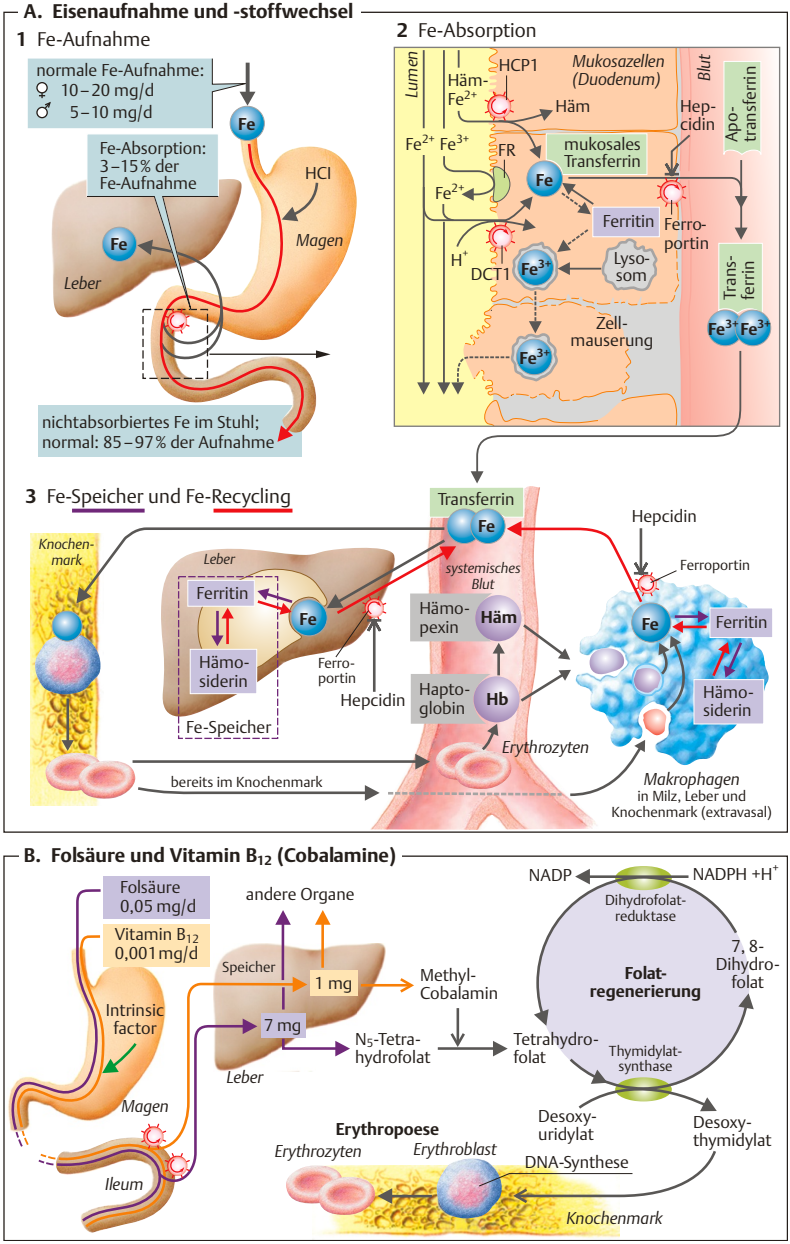
Fe-Absorption (**A2**). Fe kann mit der Nahrung als **Häm-Fe** oder als **Nicht-Häm-Fe** aufgenommen werden. Nicht-Häm-Fe kann nur als Fe^{2+} absorbiert werden. Nicht-Häm-Fe^{3+} muss daher zunächst von einer *Ferrireduktase* (FR, **A2**) und Ascorbat auf der luminalen Mukosazelloberfläche zu Fe^{2+} reduziert werden. Das Fe^{2+} wird im oberen Duodenum von einem elektrogenen Fe^{2+}-H^+-Symport-Carrier (DCT 1 = DMT = divalent cation [metal] transporter) sekundär-aktiv absorbiert (Kompetition mit Mn^{2+}, Co^{2+}, Cd^{2+} u. a.). Wichtig dafür ist ein *niedriger pH-Wert des Chymus*, da er (a) den H^+-Gradienten erhöht, der Fe^{2+} über DCT 1 in die Zelle treibt, und (b) Nahrungs-Fe aus Komplexen freisetzt. **Häm-Fe** (Hämoglobin, Myoglobin und Häm-haltige Enzyme v. a. in Fleisch und Fisch) kann nach Spaltung des Proteins relativ effizient durch *HCP1* (heme carrier protein 1) sowohl als **Häm-Fe^{2+}** als auch als **Häm-Fe^{3+}** absorbiert werden. In der Mukosazelle wird das Fe^{3+} durch *Hämoxigenase* freigesetzt und zu Fe^{2+} reduziert, welches durch *Mobilferrin* zur anderen Zellseite transportiert wird. Dort wird Fe^{2+}durch *Hephaestin* zu Fe^{3+} oxidiert, das entweder als Ferritin-Fe^{3+}-Komplex in der Mukosazelle verbleibt, um bei der Zellmauserung ins Darmlumen zurückzukehren, oder die Zelle via *Ferroportin 1 (= IREG 1)* verlässt. Im Blut wird Fe^{3+} an *Apotransferrin* gebunden, das für den **Fe-Transport im Plasma** sorgt (**A2, 3**). *Transferrin* (= Apotransferrin mit 2 Fe^{3+}beladen) wird über *Transferrin-Rezeptoren* endozytotisch in Erythroblasten sowie in Leber-, Plazenta- u. a. Zellen aufgenommen. Nach der Fe-Abgabe an die Zielzellen steht Apotransferrin erneut zur Fe-Aufnahme aus Darm und Makrophagen zur Verfügung (s. u.). Die **Fe-Aufnahme ins Blut** wird zweifach *geregelt*: (1) Bei Fe-Mangel bindet in der Mukosazelle die zytosolische Aconitase (= Fe-regulierendes Protein) an Ferritin-mRNA und hemmt so die mukosale Ferritin-Translation. Dadurch kann absorbiertes Fe^{2+} vermehrt ins Blut gelangen. (2) Die Dichte von Ferriportin in der Plasmamembran der Mukosazellen (wie auch in der der Hepatozyten und Makrophagen) wird durch das Leberhormon **Hepcidin** vermindert. Bei Eisenmangel sinkt der Hepcidinspiegel, sodass die Ferriportindichte und damit die Fe^{3+}-Aufnahme ins Blut steigt.

Eisenspeicher und -recycling (**A3**). *Ferritin* (in Darmmukosa, Leber, Knochenmark, Erys u. Plasma), das eine „Tasche" für 4500 Fe^{3+}-Ionen besitzt, ist eine rasch verfügbare Eisenreserve (ca. 600 mg), während das Fe aus *Hämosiderin* schwerer mobilisierbar ist (250 mg Fe in Makrophagen von Leber u. Knochenmark). Aus fehlgebildeten Erythroblasten (sog. ineffiziente Erythropoese) und hämolysierten Erys freigesetztes Hb-Fe und Häm-Fe wird an *Haptoglobin* bzw. *Hämopexin* gebunden, von den Makrophagen des Knochenmarks bzw. von denen in Leber und Milz per Endozytose aufgenommen und zu 97 % wiederverwertet (**A3**).

Eisenmangel hemmt die Hb-Synthese, sodass es zu einer *hypochrom-mikrozytären Anämie* kommt: MCH < 26 pg; MCV < 70 fl; Hb < 110 g/l. Die Transferrinsättigung sinkt dabei auf < 12 %. **Ursachen** dafür sind: (1) Blutverlust (häufigste Ursache; pro ml Blut gehen 0,5 mg Fe verloren); (2) Fe-Aufnahme oder Fe-Absorption zu gering; (3) erhöhter Fe-Bedarf (Wachstum, Schwangerschaft, Stillen); (4) Bei chronischen Infektionen steigern die Entzündungscytokine die Hepcidin-Synthese, was das Fe-Recycling aus Makrophagen vermindert; (5) Apotransferrin defekt (selten).
Bei einer **Fe-Überladung** des Körpers werden v. a. Leber, Pankreas und Myokard geschädigt (Hämochromatosen). Wird der Darm-Trakt bei der Fe-Zufuhr umgangen (Fe-Injektion), kann die Transferrinkapazität überschritten werden, wobei freies Fe zur **Eisenvergiftung** führt.

Auch die Vitamine **B_{12}** (**Cobalamine**) und **Folsäure** sind zur Erythropoese notwendig (**B**).

Ein **Mangel von B_{12} oder Folsäure** führt zu einer *hyperchromen Anämie* (Ery-Anzahl vermindert, MCH erhöht). Ursachen sind meist das Fehlen des „Intrinsic Factor" (zur Cobalamin-Resorption notwendig) bzw. eine verminderte Folsäure-Absorption bei Malabsorption (S. 288) oder eine sehr einseitige Ernährung. Eine verminderte Cobalamin-Absorption führt wegen der großen Speichermenge erst nach Jahren zu Mangelerscheinungen, während die Anämie bei ungenügender Folsäure-Zufuhr bereits nach wenigen Monaten auftritt.


A. Eisenaufnahme und -stoffwechsel
1 Fe-Aufnahme
normale Fe-Aufnahme:
♀ 10–20 mg/d
♂ 5–10 mg/d
Fe-Absorption:
3–15% der
Fe-Aufnahme
Fe
HCl
Magen
Leber
nichtabsorbiertes Fe im Stuhl;
normal: 85–97% der Aufnahme
2 Fe-Absorption
Lumen
Hämo-
Fe2+
HCP1
Mukosazellen
(Duodenum)
Blut
Häm
Hepcidin
Apo-
transferrin
Fe2+ Fe3+
FR
mukosales
Transferrin
Fe2+
Ferritin
Ferro-
portin
H+
DCT1
Fe3+
Lyso-
som
Trans-
ferrin
Zell-
mauserung
3 Fe-Speicher und Fe-Recycling
Transferrin
Hepcidin
Knochen-
mark
Leber
systemisches
Blut
Ferroportin
Ferritin
Hämo-
siderin
Fe-Speicher
Ferro-
portin
Hepcidin
Hämo-
pexin
Häm
Hapto-
globin
Hb
Erythrozyten
bereits im Knochenmark
Makrophagen
in Milz, Leber und
Knochenmark (extravasal)
B. Folsäure und Vitamin B12 (Cobalamine)
Folsäure
0,05 mg/d
Vitamin B12
0,001 mg/d
andere Organe
Speicher
1 mg
7 mg
Leber
Intrinsic
factor
Magen
Ileum
Methyl-
Cobalamin
N5-Tetra-
hydrofolat
NADP
NADPH +H+
Dihydrofolat-
reduktase
7, 8-
Dihydro-
folat
Folat-
regenerierung
Tetrahydro-
folat
Thymidylat-
synthase
Desoxy-
uridylat
Desoxy-
thymidylat
Erythropoese
Erythrozyten
Erythroblast
DNA-Synthese
Knochenmark

Die **Viskosität** η (= 1/Fluidität = Scherkraft τ/Scherung γ [Pa · s]) des Blutes ist im Vergleich zum Plasma durch den Gehalt an Erythrozyten (Erys) erhöht. Sie steigt mit wachsendem *Hämatokritwert* und sinkender *Strömungsgeschwindigkeit*. Die kernlosen Erys sind jedoch sehr leicht verformbar: Das niedrige η ihres Inhalts, die Flüssigkeitsfilm-ähnlichen Eigenschaften ihrer Membran und ihr hohes Oberflächen/Volumen-Verhältnis bewirken, dass sich Blut, besonders wenn es schnell fließt, weniger wie eine Zellsuspension als vielmehr wie eine *Emulsion* verhält. Die Viskosität des *fließenden* Blutes (η_{Blut}) in kleinen Arterien (⌀ 20 µm) ist daher mit ca. 4 relativen Einheiten (r.E.) nur etwa doppelt so hoch wie die des Plasmas (η_{Plasma} = 2 r.E.; Wasser: 1 r.E. = 0,7 mPa · s bei 37 °C).

Die Passage der Blutkapillaren und der Poren im Milzkreislauf (▶ Abb. 4.1B), deren Durchmesser (< 5 µm) kleiner ist als jener der frei schwimmenden Erys (7 µm), sind für normale Erys wegen ihrer guten *Verformbarkeit* kein Problem. Durch die in kleinen Gefäßen langsamere Strömung erhöht sich η_{Blut} zwar, doch schwimmen die Erys in den kleineren Gefäßen (⌀ < 300 µm) zentral im Blutstrom ($\eta_{Blut}\downarrow$; **Fåhraeus-Lindqvist-Effekt**; **A**). In den Arteriolen (⌀ ≈ 7 µm) ist η_{Blut} nur noch wenig größer als η_{Plasma}, in Kapillaren (⌀ ≈ 4 µm) steigt η_{Blut} jedoch wieder an.

η_{Blut} kann kritisch ansteigen, wenn (a) sich die Strömung zu sehr verlangsamt und/oder (b) sich die Fluidität der Erys durch Hyperosmolalität („Stechapfelform" der Erys), durch Zelleinschlüsse, durch Hämoglobinfehlbildungen (z. B. Sichelzellanämie), durch Veränderungen der Zellmembran (z. B. bei „alten" Erythrozyten) u. a. m. erniedrigt. Unter solchen Umständen erhält das Blut durch *Aggregation* („Geldrollenbildung") der Erys Eigenschaften einer *Suspension mit hoher Viskosität* (bis 1000 r.E.), was in kleinen Gefäßen schnell zum Stillstand der Blutströmung führen kann (S. 244).

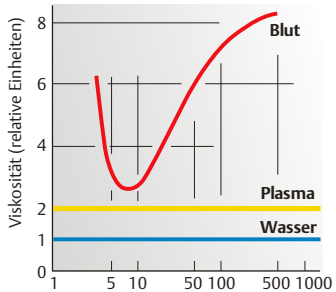
Blutplasma, Ionenverteilung

Plasma erhält man, wenn aus ungerinnbar gemachtem Blut die zellulären Elemente abzentrifugiert werden (▶ Abb. 4.1C). Plasma besteht aus Wasser, in dem hochmolekulare *Proteine* (**B**) sowie *ungeladene Stoffe* und *Ionen* mit niedriger relativer Molekularmasse gelöst sind (**C**). Die Konzentrationen dieser Teilchen addieren sich zur **Plasma-Osmolalität** (S. 186) von 290 mosm/kg H_2O. Hauptanteil daran haben bei den Kationen das Na^+, bei den Anionen Cl^- und HCO_3^-. Die Proteine tragen viele anionische (d. h. negative) Netto-Ladungen (**C**). Die osmotische Wirksamkeit der Proteine ist jedoch vergleichsweise geringer, weil dafür die Teilchen- und nicht die Ladungszahl bestimmend ist. Proteine können das Blutbett nur in geringem Umfang verlassen. Das Ausmaß schwankt je nach Organ. Die Kapillaren der Leber z. B. sind viel durchlässiger als die des Gehirns. Die Zusammensetzung der **interstitiellen Flüssigkeit** unterscheidet sich daher von der des Plasmas besonders durch den Proteingehalt (**C**). Ganz anders zusammengesetzt ist das **Zytosol,** wo K^+ das vorherrschende Kation ist und Phosphate, Proteine und sonstige organische Anionen den Hauptanteil der Anionen bilden (**C**; diese Anteile wechseln etwas von Zelltyp zu Zelltyp).

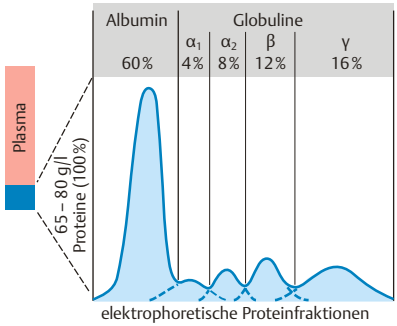
Die **Plasmaproteine** (**B**) bestehen zu 52 – 62 % aus *Albuminen* (35 – 46 g/l); diese besitzen für viele Substanzen im Blut Vehikelfunktion, sind die Hauptursache des kolloidosmotischen (= onkotischen) Druckes (S. 417) und können bei Eiweißmangel als Proteinreserve dienen. Die *α$_1$-, α$_2$- und β-Globuline* (**B**) dienen u. a. dem Transport von Lipiden (Apolipoproteine), Hämoglobin (Haptoglobin), Eisen (Apotransferrin), Cortisol (Transcortin) und Cobalaminen (Transcobalamin). Auch die meisten Plasmafaktoren der Gerinnung und der Fibrinolyse sind Proteine. Die *Immunglobuline* (Ig) (S. 112) gehören überwiegend zu den *γ-Globulinen*. Sie sind die Abwehrproteine des Plasmas (*Immun-Antikörper = IA*). IgG hat dabei die relativ höchste Plasmakonzentration (7 – 15 g/l) und wird durch die Plazentaschranke transportiert (Übertragung von Mutter zu Kind, **D**). Die Immunglobuline sind aus zwei jeweils gruppenspezifischen, schweren Proteinketten (IgG: γ, IgA: α, IgM: μ, IgD: δ, IgE: ε) und aus zwei leichten Proteinketten (λ oder κ) aufgebaut, die miteinander in charakteristischer Y-Form (▶ Abb. 4.4A) über Disulfidbrücken verknüpft sind. Neben diesen IA existieren auch sog. **Natürliche Antikörper (NA)**. Sie werden von B-Lymphozyten schon vor der Geburt gebildet und nicht erst nach einem Erregerkontakt. Sie sind auch weniger spezifisch als die IA und halten Erreger in Schach bis das spezifische Immunsystem (S. 114) greift. Eine weitere Aufgabe der NA scheint das Abräumen von Zelltrümmern zu sein, die von den täglich absterbenden 200 Milliarden Zellen des Körpers stammen.

Abb. 4.3 Fließeigenschaften und Zusammensetzung des Blutes

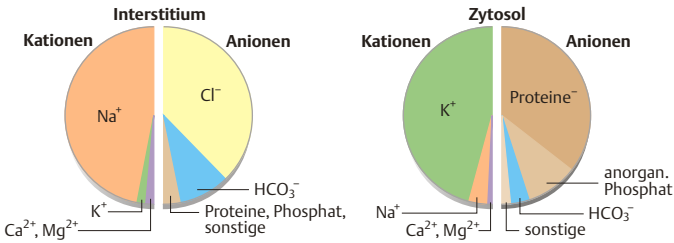
A. Fåhraeus-Lindqvist-Effekt



B. Plasmaproteine



C. Ionenzusammensetzung der Körperflüssigkeiten

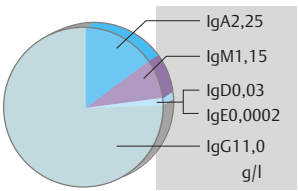


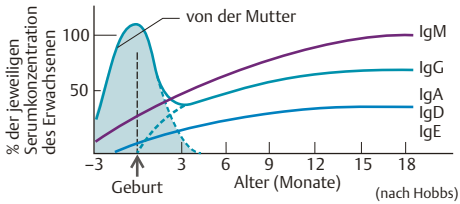
mval/l (mmol/l)

	Ion	Plasma	Plasmawasser	Interstitium	Zytosol
Kationen	Na^+	142	153	145	ca. 12
	K^+	4,3	4,6	4,4	ca. 140
	freies Ca^{2+}	2,6 (1,3*)	2,8 (1,3)	2,5 (1,5)	< 0,001
	freies Mg^{2+}	1,0 (0,5**)	1,0 (0,5)	0,9 (0,45)	1,6
	Summe	150	162	153	ca. 152
Anionen	Cl^-	104	112	117	ca. 3
	HCO_3^-	24	26	27	10
	anorgan. Phosphat	2	2,2	2,3	ca. 30
	Proteine	14	15	0,4	ca. 54
	sonstige	5,9	6,3	6,2	ca. 54
	Summe	150	162	153	ca. 152

*Gesamt-Ca im Plasma 2,5 mmol/l; **Gesamt-Mg im Plasma 0,9 mmol/l

D. Konzentrationen der Immunglobuline im Serum





► **Grundprinzipien.** „Der Körper besitzt eine *unspezifische, angeborene* (engl. *innate*) und eine (damit verzahnte) *spezifische, erworbene* oder *adaptive Immunabwehr* gegen Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) und gegen „fremde" Makromoleküle. Sie alle stellen **Antigene** (**AG**s) dar, auf die das spezifische Abwehrsystem mit der Aktivierung und Vermehrung (Proliferation) AG-spezifischer **T- und B-Lymphozyten** (kurz: T- bzw. B-Zellen) reagiert. B-Zellen differenzieren dabei zu *Plasmazellen*, die AG-spezifische **Antikörper** (**Immunglobuline, Ig**) produzieren (**C** u. ► Abb. 4.3D). *Aufgabe der Ig* ist es, (a) AGs zu neutralisieren, (b) AGs zu opsonisieren sowie (c) das Komplementsystem zu aktivieren (s. u.). Diese hochspezifischen Mechanismen dienen der *Erkennung* des jeweiligen AGs, wohingegen dessen Eliminierung dann relativ unspezifisch erfolgt. Außerdem wird das AG durch T- bzw. B-Gedächtniszellen „in Erinnerung" behalten: *immunologisches Gedächtnis*.

Aus den *lymphatischen Vorläuferzellen*, die noch keine AG-Rezeptoren besitzen, wird bei der **Prägung** im *Thymus* (T-Zellen) bzw. im *Knochenmark* (B-Zellen) ein Repertoire von 10^8 verschiedenen, jeweils gegen ein bestimmtes AG gerichteten (= monospezifischen) T- bzw. B-Zellen gebildet. Solche, noch „naiven" Lymphozyten kreisen durch den Organismus (Blut → peripheres lymphatisches Gewebe → Lymphe → Blut). Entdeckt eine Zelle dabei „ihr" AG (meist im lymphatischen Gewebe), vermehrt sie sich (**klonale Selektion** und **Proliferation**), und es entstehen zahlreiche, monospezifische Tochterzellen. Diese differenzieren sich zu Plasmazellen bzw. „bewaffneten" T-Zellen, die schließlich die Eliminierung des AGs einleiten.

Lymphozyten mit Rezeptoren gegen körpereigenes Gewebe werden nach der Erkennung „ihres" AGs frühzeitig im Thymus bzw. im Knochenmark eliminiert. Diese **klonale Deletion** bewirkt also eine (*zentrale*) **immunologische Toleranz**. Solcherart zwischen fremden und körpereigenen AGs zu unterscheiden, „lernt" das Immunsystem etwa zum Zeitpunkt der Geburt. Die Stoffe, mit denen es zu dieser Zeit Kontakt bekommt, erkennt es normalerweise lebenslang als körpereigen, alle später auftauchenden als „fremd".

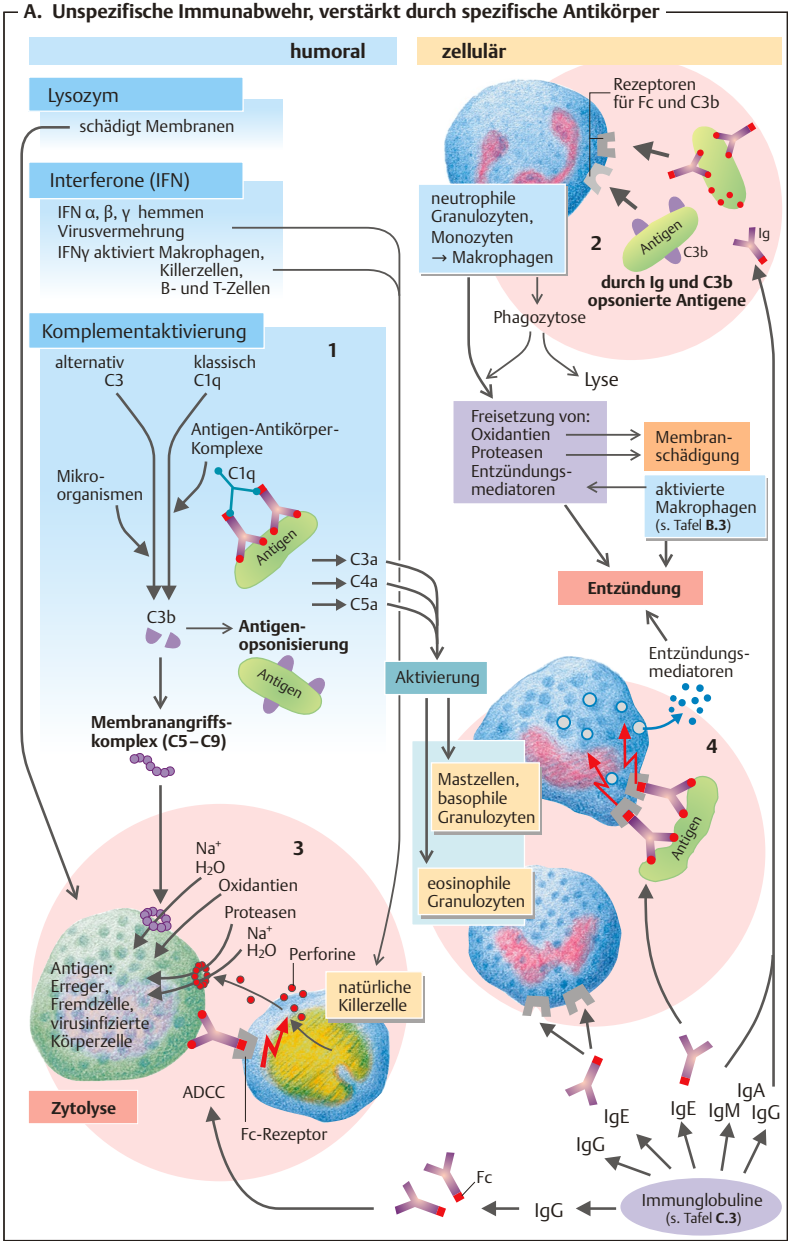
Versagt diese Unterscheidung, entstehen **Autoimmunerkrankungen**.

Immunisierung. Das unspezifische System alleine kann, z. B. bei einer erstmaligen Maserninfektion, kaum verhindern, dass sich die Viren im Körper vermehren und ausbreiten, d. h., es kommt zur Erkrankung. Die spezifische Immunabwehr mit T-Killerzellen (**B2**) und Immunglobulinen (zuerst IgM, dann IgG; **C3**) tritt nämlich nur langsam in Aktion (**Primärantwort** oder **Sensibilisierung**), schafft es aber dann doch, die Erreger unschädlich zu machen, d. h. die Masern heilen ab. Bei einer Zweitinfektion setzt die spezifische IgG-Produktion schlagartig ein (**Sekundärantwort**), die Viren werden gleich anfangs eliminiert, und eine erneute Erkrankung bleibt aus: **Immunität**. Sie kann auch durch *Impfung* mit Erreger-Antigen erreicht werden: *aktive Immunisierung*. Eine *passive Immunisierung* wird durch Injektion fertiger Immunglobuline („*Serum*") erzielt.

► **Unspezifische Abwehr.** Der unspezifischen Abwehr (**A**) dienen im Plasma gelöste Abwehrstoffe wie *Lysozym* und *Komplementfaktoren* (**A1**) sowie *natürliche Killerzellen* (NK-Zellen; s. u.), Phagozyten (v. a. *Makrophagen*, die im Gewebe aus eingewanderten Monozyten entstehen, und *neutrophile Granulozyten*; **A2**). Letztere werden, ebenso wie Monozyten und eosinophile Granulozyten, im Knochenmark gebildet und durchstreifen den Körper. Wo sich Erreger befinden, werden sie durch diverse *Chemokine* (z. B. IL-8) angelockt (*Chemotaxis*), für die sie Chemokin-Rezeptoren besitzen (für IL-8 z. B.: CXCR1 u. 2). Daraufhin verwandeln sie sich in migrierende, angriffsbereite Zellen. Nach Andockung am Endothel über Selektine (*Margination*) durchqueren sie dieses (*Diapedese*), phagozytieren den Erreger und schädigen ihn durch Lysozym (s. u.), durch *Oxidantien* wie Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Sauerstoffradikale (O_2^-, $OH\cdot$, $^1O_2$), durch *Stickstoffmonoxid*(NO) u. a. und „verdauen" ihn mit ihren lysosomalen Enzymen (*Lyse*). Ist das Antigen zu groß (z. B. Würmer), werden Abwehrstoffe (u. a. *Proteasen und zytotoxische Proteine*) auch exozytiert.

Normalerweise wird die Konzentration der **Oxidantien** durch reduzierende Enzyme wie Katalase und Superoxid-Dismutase niedrig gehalten. Besonders bei der Aktivierung der Makrophagen (s. u. und **B3**) wird diese „Zügelung" jedoch aufgegeben, um die bakterizide Wirkung der Oxidantien voll zu nutzen. Bei der so ausgelösten *Entzündung* (**A2,4**) werden auch die Abwehrzellen selbst und u. U. sogar andere körpereigene Zellen geschädigt.

Die **Phagozytose** wird verstärkt (und bei Bakterien mit Polysaccharidkapsel erst ermöglicht), wenn die Antigenoberfläche mit IgM, IgG oder der Komplementkomponente C3b „gespickt" ist (**Opsonisierung**, **A1,2**): Die Phagozyten besitzen *Rezeptoren* für den (antigen-


A. Unspezifische Immunabwehr, verstärkt durch spezifische Antikörper
humoral
zellulär
Lysozym
schädigt Membranen
Interferone (IFN)
IFN α, β, γ hemmen Virusvermehrung
IFNγ aktiviert Makrophagen, Killerzellen, B- und T-Zellen
Komplementaktivierung
1
alternativ C3
klassisch C1q
Antigen-Antikörper-Komplexe
Mikro-organismen
C1q
Antigen
C3a
C4a
C5a
C3b
Antigen-opsonisierung
Membranangriffs-komplex (C5–C9)
Rezeptoren für Fc und C3b
neutrophile Granulozyten, Monozyten → Makrophagen
2
Antigen
C3b
Ig
durch Ig und C3b opsonierte Antigene
Phagozytose
Lyse
Freisetzung von: Oxidantien Proteasen Entzündungs-mediatoren
Membran-schädigung
aktivierte Makrophagen (s. Tafel B.3)
Entzündung
Entzündungs-mediatoren
Aktivierung
Mastzellen, basophile Granulozyten
eosinophile Granulozyten
4
Antigen
3
Na+ H2O
Oxidantien
Proteasen
Na+ H2O
Perforine
Antigen: Erreger, Fremdzelle, virusinfizierte Körperzelle
natürliche Killerzelle
Zytolyse
ADCC
Fc-Rezeptor
IgE
IgG
IgE
IgM
IgA
IgG
Fc
IgG
Immunglobuline (s. Tafel C.3)

unabhängigen) *Fc*-Teil der Ig und für *C3b*, über die sie an das opsonisierte Antigen andocken können (wichtig v. a. bei TI-Antigenen; s. u.). Damit wird die an sich unspezifische Phagozytose in die spezifische Immunabwehr einbezogen. Auch das *Mannose-Bindungsprotein* (MBP), das an Mannan-Gruppen auf der Oberfläche von Bakterien und Viren bindet, wirkt als „unspezifischer Antikörper" opsonisierend.

Die **Komplementkaskade** wird durch Erreger ausgelöst, die mit Ig opsonisiert sind (sog. *klassischer Weg*), aber auch nichtopsonisierte Erreger (sog. *alternativer Weg*) sind dazu in der Lage (**A1**). Die Komponenten C3a, C4a und C5a aktivieren baso- und eosinophile Granulozyten (**A4**), und C5 –C9 bilden den *Membranangriffskomplex*, mit dem die Außenwand von (gramnegativen) Bakterien perforiert wird, was diese abtötet: **Zytolyse** (**A3**). Dazu trägt auch **Lysozym** (= Muramidase) bei, das in Granulozyten (s. o.) sowie in Plasma, Lymphe und Sekreten enthalten ist und die mureinhaltige Wand der Bakterien andaut.

Die **natürlichen Killerzellen** (**NK-Zellen**) sind auf die unspezifische Abwehr v. a. von Viren, Mykobakterien und Tumorzellen spezialisiert. NK-Zellen erkennen infizierte Zellen und Tumorzellen an der „fremden" Oberfläche und koppeln sich mit ihren Fc-Rezeptoren an IgG-opsonisierte Oberflächen-Antigene dieser Zellen an (ADCC = antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; **A3**). Die NK-Zellen exozytieren *Perforine*, von denen ca. 20 einen ringförmigen Verband in der Membran der Opferzelle bilden. Durch diese 20 nm große Pore entlässt die NK-Zelle zusätzlich Enzyme in die Opferzelle, die diese durch Apoptose absterben lässt (*Zytolyse*). Dies entzieht den Viren nicht nur ihre Vermehrungsmöglichkeit (Enzymapparat der Zelle!), sondern macht sie (und auch andere intrazellulär weiterlebende Erreger) für das übrige Abwehrsystem angreifbarer.

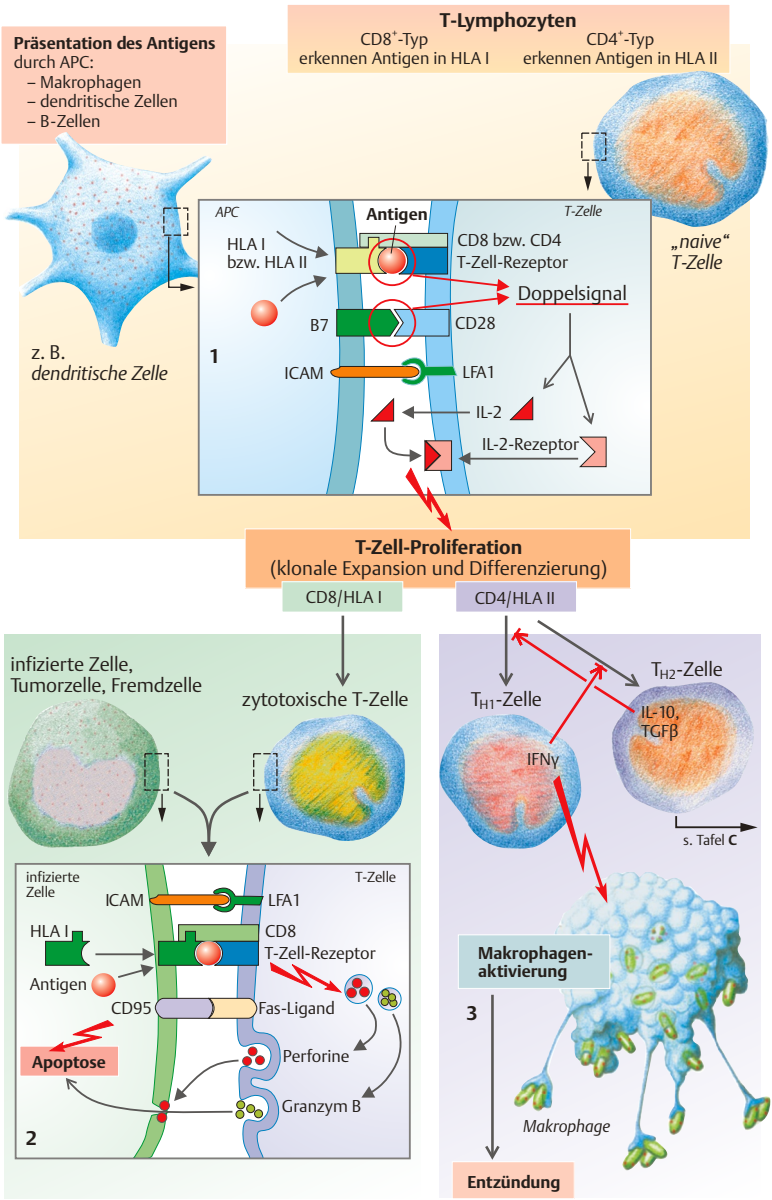
Aktiviert werden die NK-Zellen durch **Interferone** (**IFN**), nämlich durch IFNα und IFNβ, die u. a. von Leukozyten und Fibroblasten freigesetzt werden, sowie durch IFNγ, das von aktivierten T-Zellen und von den NK-Zellen selbst ausgeschüttet wird. IFNs, die besonders von infizierten Zellen freigesetzt werden, induzieren zudem in noch nicht infizierten Zellen eine erhöhte Virusresistenz. **Defensine** sind Peptide, die von Phagozyten freigesetzt werden und (u. a. durch Ionenkanalbildung in der Zielzellmembran) unspezifisch zytotoxisch auch auf solche Erreger wirken, die gegen NK-Zellen resistent sind.

Makrophagen entstehen aus eingewanderten Monozyten oder sind (mit lokaler Beweglichkeit) ortsständig, so etwa in den Lebersinus (*Kupffer-Sternzellen*), den Lungenalveolen, auf der Darmserosa, in den Milzsinus, den Lymphknoten, der Haut (die dendritischen *Langerhans-Zellen*), den Gelenkspalten (*synoviale A-Zellen*), im Gehirn (*Mikroglia*) und am Endothel (z. B. in den Nierenglomeruli). Man nennt sie zusammen auch *mononukleäres phagozytisches System* (*MPS*) (früher: *retikuloendotheliales System*, *RES*). Dendritische Zellen z. B. erkennen mit ihren sog. Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRRs) Lipopolysaccharid- und Lipoproteinkomponenten auf der Oberfläche bestimmter Bakterienstämme. Diese werden phagozytiert und zu Peptidfragmenten verarbeitet, was schließlich zur *AG-Präsentation* im spezifischen Immunsystem führt (**B**). Zu den transmembranalen PRRs gehören z. B. bestimmte *Toll-like receptors (TLR)*.

► **Spezifische zelluläre Abwehr.** Die spezifische zelluläre Immunabwehr durch **„bewaffnete" T-Effektorzellen** wird relativ langsam (Tage) aktiviert (sog. *verzögerte Immunantwort*) und setzt voraus, dass das aufbereitete AG (Peptidfragmente) den vorbeikommenden „naiven" T-Zellen durch „professionelle" *antigenpräsentierende Zellen* (**APC**) „vorgezeigt" wird: **Präsentation** (**B1**). Dabei wird das AG in eine molekulare „Tasche" der individuumspezifischen *MHC-Klasse-I-* und *-II-Proteine* eingebaut, beim Menschen auch **HLA-Klasse-I** bzw. **-II** (human leukocyte antigen) genannt. (MHC, major histocompatibility complex, ist der zugehörige Genort.) Als APC wirken v. a. virusinfizierte *dendritische Zellen*, die ihren Sitz vorwiegend im lymphatischen Gewebe haben. Zur Präsentation (**B1**) bindet ICAM (intercellular adhesion molecule) auf der APC-Oberfläche an LFA1 (lymphocyte function-associated antigen-1) auf der T-Zell-Membran. Wenn eine für das Antigen spezifische T-Zelle andockt, wird die Bindung verstärkt und die T-Zelle durch ein *Doppelsignal* aktiviert, das die Klonselektion auslöst (**B1**).

Das **Doppelsignal** besteht aus (1) der **Erkennung des Antigens** (HLA-I- oder -II-gebunden) durch den *T-Zell-Rezeptor* mit seinem *Corezeptor* (CD8 bei zytotoxischen T-Zellen bzw. CD4 bei T-Helferzellen, s. u.) sowie (2) dem **Costimulierungssignal**, d. h. der Bindung des B7-Proteins (auf der APC) an das CD28-Protein der T-Zelle (**B1**). Bei einer Antigenbindung ohne Costimulation (z. B. in der Leber, wo es gewöhnlich keine APCs gibt), wird der Lymphozyt sogar inaktiviert, d. h., er wird *anergisch*: **periphere Immuntoleranz**.

B. Spezifische Immunabwehr: T-Zell-Aktivierung



Die T-Zelle kann das APC-Doppelsignal auch von infizierten Makrophagen sowie von B-Zellen bekommen, die ihr AG mittels ihrer Rezeptoren aufgenommen haben (z. B. Insekten- oder Schlangengifte, Allergene). Das APC-Doppelsignal löst in der T-Zelle die Expression von *Interleukin-2* (**IL-2**) sowie den Einbau des zugehörigen *IL-2-Rezeptors* aus (**B1**). IL-2 ist das eigentliche (auto- und parakrin wirkende) *Signal für die klonale Expansion* dieser monospezifischen T-Zelle.

Dabei differenzieren sich die T-Zellen zu drei „bewaffneten" Typen, den **T-Killerzellen**, **T_{H1}-** und **T_{H2}-Zellen** (s. u.). Diese benötigen keine Costimulierung mehr und exprimieren neue Adhäsionsmoleküle (VLA-4 statt L-Selektine), sodass sie nun am Endothel von entzündeten Gewebeabschnitten andocken (statt im lymphatischen Gewebe wie ihre „naiven" Mutter-Zellen).

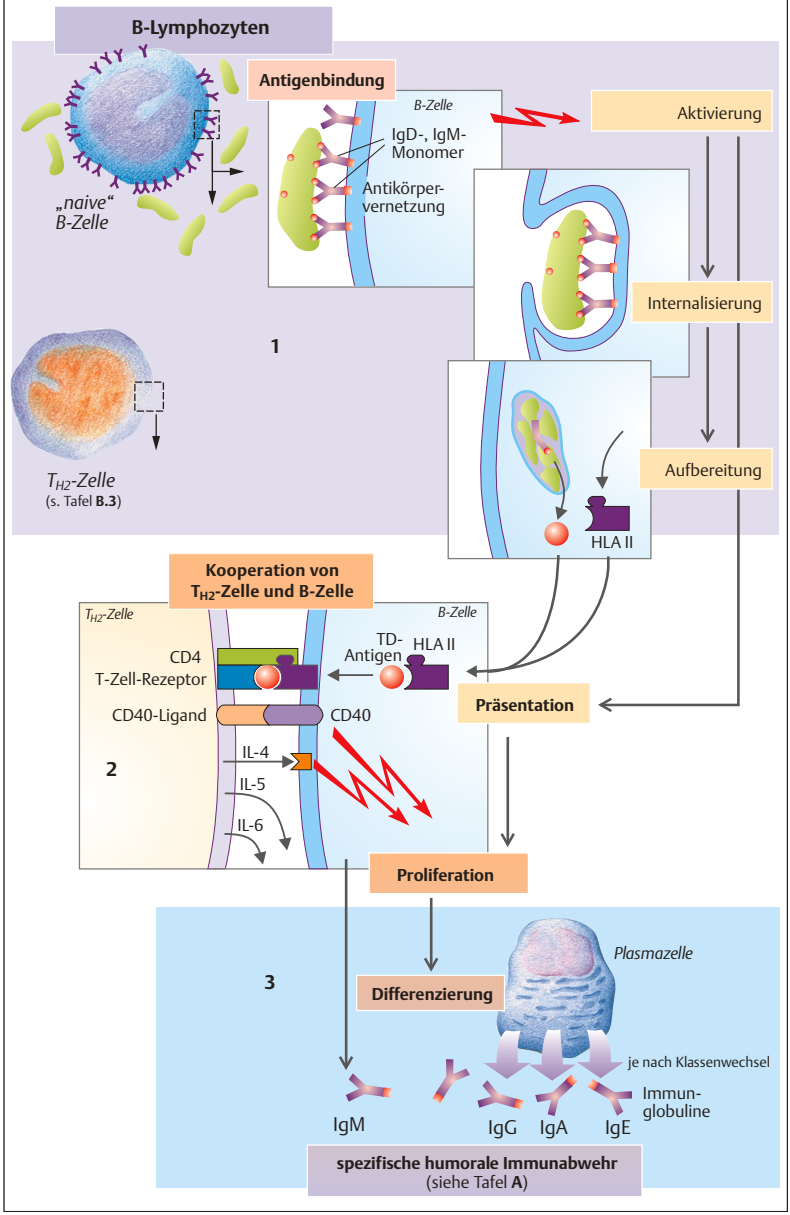
Mit IL-2-Hemmern wie *Cyclosporin A* kann eine hochwirksame **Immunsuppression** erzielt werden (z. B. bei der Organtransplantation).

Zytotoxische T-Zellen (**T-Killerzellen**) entstehen aus „naiven" **CD8-T-Zellen** nach HLA-I-assoziierter AG-Präsentation (**B2**), wobei HLA I sein Antigen meist aus dem Zytosol der APC aufgenommen hat (Viren, zytosolische Proteine: *endogene AG-Präsentation*). Die T-Killerzellen erkennen dann mit ihrem CD8-assoziierten T-Zell-Rezeptor das HLA-I-gebundene zugehörige AG auf (virus-)infizierten Körperzellen, auf Tumorzellen und auf Zellen transplantierter Organe wieder und treiben diese Zellen in den programmierten „Selbstmord", die **Apoptose,** oder in die **Nekrose**. Beteiligt daran sind die Ankoppelung des *Fas-Liganden* an CD 95 (= Fas) bzw. *Granzym B* (Protease), das durch exozytierte *Perforine* ins Innere der Opferzelle gelangt (**B2**).

Die „naiven" **CD4-T-Zellen** wandeln sich nach HLA-II-assoziierter Präsentation (**B1**) des AGs (aus intrazellulären Vesikeln, z. B. phagozytierte Bakterien oder Virushüllproteine: *exogene AG-Präsentation*) in unreife T-Effektorzellen um (T_{H0}). Aus diesen entstehen bei der Differenzierung **T-Helferzellen (T_H)**, und zwar entweder **inflammatorische** (= Typ-1) **T-Zellen** (T_{H1}), die Makrophagen mittels IFNγ aktivieren (Entzündungsauslösung, **B3**), oder **Typ2-T-Helferzellen** (T_{H2}), die für die B-Zell-Aktivierung notwendig sind (**C2**). T_{H1}- und T_{H2}-Zellen hemmen sich gegenseitig (*Suppression*), sodass, ist die Weiche einmal gestellt, nur einer der beiden Typen vorherrscht (**B3**).

► **Spezifische humorale Immunabwehr.** Sie nimmt ihren Ausgang von **B-Lymphozyten** (**C1**). Auf deren Oberfläche sind *IgD* und Monomere des *IgM* verankert (gelöstes IgM liegt dagegen als Pentamer vor), von denen mehrere an das zugehörige AG binden. Die dadurch ausgelöste *Antikörper(AK)-Vernetzung* löst in der B-Zelle die *Internalisierung und Aufarbeitung des AG-AK-Komplex*es aus. Zur anschließenden **Aktivierung der B-Zelle** ist aber noch ein *zweites Signal* notwendig. Das kann bei sog. thymus*un*abhängigen oder TI-AGs (thymus-independent) vom AG selbst herrühren (z. B. bakterielle Lipopolysaccharide); bei thymusabhängigen oder TD-AGs (thymus-dependent) stammt es von **T_{H2}-Zellen**, denen die B-Zellen das HLA-II-assoziierte TD-AG präsentieren (**C2**). Erkennt der *CD4-assoziierte T-Zell-Rezeptor* der T_{H2}-Zelle das AG, so exprimiert die T-Zelle auf der Oberfläche den *CD40-Liganden* (der an das CD40-Protein der B-Zelle bindet) und sezerniert außerdem **IL-4**. CD40-Ligand und IL-4 (später auch IL-5 und IL-6) lösen die **klonale Selektion** der B-Zelle, die *Sekretion von IgM* sowie die Differenzierung zu **Plasmazellen** aus (**C3**). Dabei kann durch unterschiedliches DNA-Splicing (S. 20) von der Expression des IgM (μ-Kette; s. a. ► Abb. 4.3) auf die von IgA (α), IgG (γ) oder IgE (ε) umgeschaltet werden (*Klassen-* oder *Isotypwechsel* der Fc-Region). Hierbei bleiben aber all diese Ig-Typen, die von einem B-Zell-Klon stammen, für das gleiche AG monospezifisch. Die nach dem Klassenwechsel ausdifferenzierten Plasmazellen produzieren dann jeweils nur einen Ig-Typ.

C. Spezifische Immunabwehr: B-Zell-Aktivierung



Allergie ist eine spezifische Überreaktion des Immunsystems auf eine körperfremde (ansonsten oft harmlose) Substanz, also auf ein Antigen (S. 112), das damit zum **Allergen** wird. Allergen wirksam können auch körpereigene Proteine sein, an die kleinmolekulare Fremdstoffe gebunden sind; letztere sind also „inkomplette" Antigene, sog. **Haptene**. Während die verstärkte Immun-(Sekundär-)reaktion bei wiederholtem Antigenkontakt normalerweise protektiv wirkt (Immunisierung) (S. 112), führt sie bei der Allergie zur *Zerstörung* von gesunden Zellen und intaktem Gewebe, d. h. der Primärkontakt hat hier eine *Allergisierung* ausgelöst. Dies kann krankhafterweise auch körpereigene Proteine betreffen, sodass *Autoantikörper* gebildet werden. Es sind v. a. *Entzündungsreaktionen*, die den Schaden anrichten.

Typen der Überempfindlichkeitsreaktionen: Häufig ist der **Typ I**. Beim Erstkontakt wird das von B-Zellen internalisierte Allergen T_{H2}-Zellen präsentiert, woraufhin sich die B-Zellen vermehren und zu Plasmazellen differenzieren (S. 116). Diese setzen *Immunglobulin*(*Ig*)-*E* frei, das sich mit seinem F_c-Ende an *Mastzellen* und *basophile Granulozyten* bindet. Beim Zweitkontakt binden die Allergene an die schon vorhandenen IgE-besetzten Mastzellen (**A**), und durch die rasche Freisetzung von z. T. gefäßaktiven Entzündungsmediatoren (Histamin, Leukotriene, PAF [platelet-activating factor] u. a.) aus diesen Zelltypen kommt es in Sekunden bis Minuten zur *Sofortreaktion* (*Anaphylaxis*). So lösen z. B. mit der Luft eingeatmete Allergene Heuschnupfen und Asthma aus. Die Vasodilatation bei einer generalisierten Typ-I-Reaktion kann zum *anaphylaktischen Schock* (S. 244) führen.

Beim **Typ II** werden v. a. antigen wirksame *Zellen* vom Immunsystem attackiert, sei es, dass Erythrozyten einer falschen Blutgruppe transfundiert werden (s. u.) oder dass sich *Haptene* (z. B. Medikamente) an körpereigene Zellen, z. B. an Thrombozyten binden, was eine Thrombozytopenie zur Folge haben kann.

Die **Typ-III**-Reaktion (**B**) wird durch AG-AK-(Immun-)Komplexe ausgelöst. Wenn das AG im Vergleich zum AK im Überschuss vorhanden ist, zirkulieren über längere Zeit *lösliche AG-AK-Komplexe* im Blut (**B**), die sich v. a. in Kapillaren ablagern. Die Kapillarwand wird nun v. a. vom Komplementsystem attackiert, und es treten u. a. Gelenkschmerzen und Fieber auf (sog. *Serumkrankheit*; **B**).

Die **Typ-IV**-Reaktion wird v. a. durch T_{H1}-Zellen, T-Killerzellen und Makrophagen getragen und erreicht ihr Maximum nach 2 – 4 Tagen („verzögerter" Reaktionstyp). Auslösend sind v. a. *Erreger*- und andere *Fremdproteine* sowie *Haptene* wie Medikamente oder Pflanzenbestandteile, z. B. solche des Gift-Sumachs. Auch die primäre *Abstoßung transplantierter Organe* ist eine Typ-IV-Reaktion. Auf der *Haut* rufen Haptene (z. B. Nickel in Schmuckstücken) häufig eine Typ-IV-Reaktion in Form einer *Kontaktdermatitis* hervor.

Blutgruppen

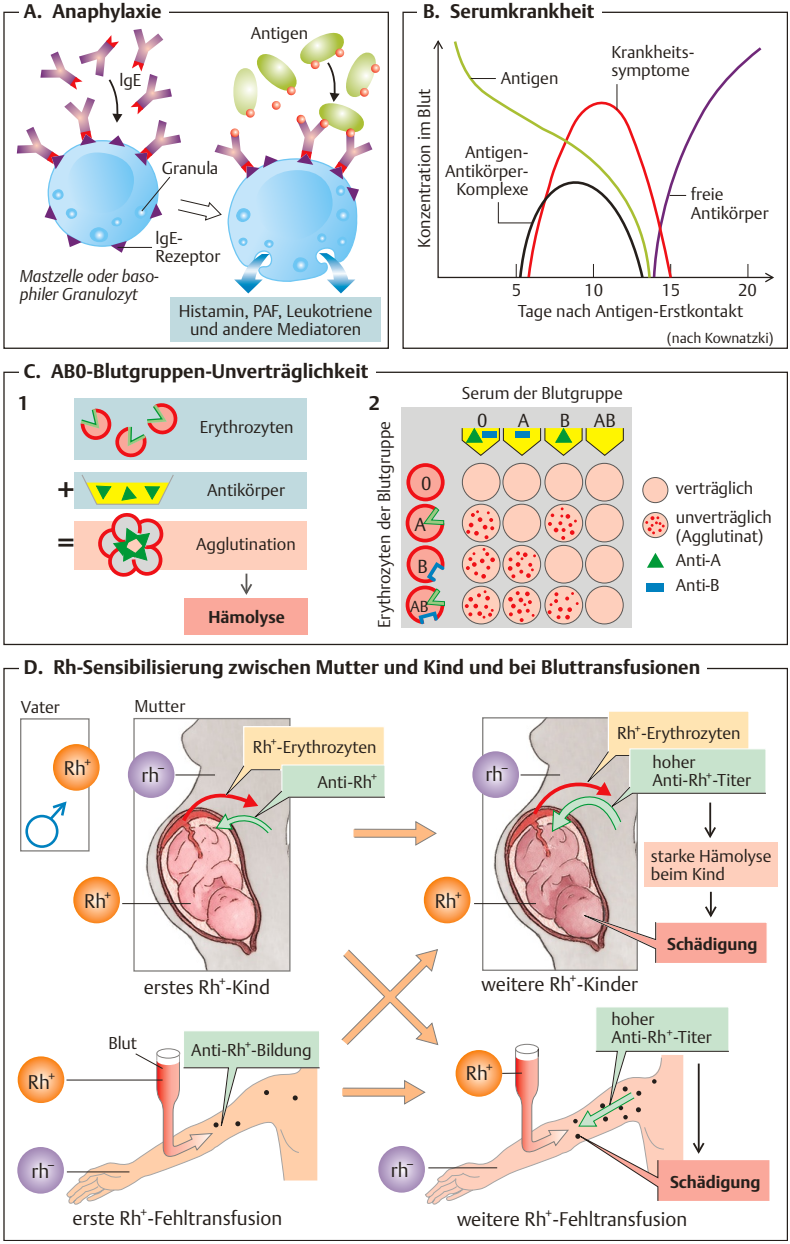
Bestimmte Glykolipide der Erythrozytenmembran wirken als AG, die sog. Blutgruppen. Im **AB0-System** sind dies ***A*** (am Erythrozyt Antigen A, im Serum Antikörper Anti-B), ***B*** (B, Anti-A), **0** (weder A noch B, aber Anti-A + Anti-B) oder ***AB*** (*A* + *B*, weder Anti-A noch Anti-B) (**C**). Die AB0-Antikörper gehören zur IgM-Klasse und überschreiten daher gewöhnlich nicht die Plazentaschranke.

Kommt z. B. bei einer **Bluttransfusion** fälschlicherweise A mit Anti-A oder B mit Anti-B in Berührung, verkleben die Erythrozyten über IgM miteinander (Agglutination) und platzen (Hämolyse; **C1**). Vor einer Transfusion muss daher die Blutgruppe von Spender und Empfänger bekannt sein und die Blutverträglichkeit getestet werden (*Kreuzprobe*; **C2**).

Die AB0-Antikörper gehören zur IgM-Klasse und überschreiten daher gewöhnlich nicht die Plazentaschranke.

Im Gegensatz zum AB0-System entstehen die Antikörper gegen die **Rhesuseigenschaften** (C, D, E) der Erythrozyten (D vorhanden: Rh^+, D nicht vorhanden: rh^-) nur nach vorheriger *Sensibilisierung*. Die Anti-D-Antikörper gehören zur IgG-Klasse und sind damit plazentagängig (▶ Abb. 4.3D).

Personen mit der Blutgruppe rh^- können gegen Rh^+-Erythrozyten Antikörper (Anti-Rh^+) bilden, z. B. bei Fehltransfusionen oder einer Schwangerschaft einer rh^--Mutter mit einem Rh^+-Fetus. Ein späterer derartiger Blutkontakt führt zu starker AG-AK-Reaktion, d. h. zu intravasaler Agglutination und Hämolyse (**D**).


A. Anaphylaxie
IgE
Antigen
Granula
IgE-Rezeptor
Mastzelle oder basophiler Granulozyt
Histamin, PAF, Leukotriene und andere Mediatoren
B. Serumkrankheit
Konzentration im Blut
Antigen
Krankheits-symptome
Antigen-Antikörper-Komplexe
freie Antikörper
5
10
15
20
Tage nach Antigen-Erstkontakt
(nach Kownatzki)
C. AB0-Blutgruppen-Unverträglichkeit
1
Erythrozyten
+
Antikörper
=
Agglutination
Hämolyse
2
Serum der Blutgruppe
0
A
B
AB
Erythrozyten der Blutgruppe
verträglich
unverträglich (Agglutinat)
Anti-A
Anti-B
D. Rh-Sensibilisierung zwischen Mutter und Kind und bei Bluttransfusionen
Vater
Mutter
Rh+
rh−
Rh+-Erythrozyten
Anti-Rh+
erstes Rh+-Kind
hoher Anti-Rh+-Titer
starke Hämolyse beim Kind
Schädigung
weitere Rh+-Kinder
Blut
Anti-Rh+-Bildung
erste Rh+-Fehltransfusion
weitere Rh+-Fehltransfusion

Das **hämostatische System** schützt vor Blutungen. Beteiligt sind *Thrombozyten, Plasmafaktoren* sowie die *Gefäßwand*. Deren Interaktionen gewährleisten lokal die Abdichtung des Gefäßlecks. Andererseits können Störungen in einem der drei beteiligten Systeme eine Blutungsneigung auslösen (**D**).

Wird ein Blutgefäß verletzt, verkleben die Thrombozyten das Leck in 2 – 4 min (= *Blutungszeit*), das Gefäß verengt sich, und anschließend bildet das plasmatische Gerinnungssystem einen festen Fibrinfilz, der sich nach der Gerinnung zusammenzieht (*Retraktion*), sodass ein stabiler Verschluss entsteht. Eine spätere Rekanalisation des Gefäßlumens kann durch *Fibrinolyse* erfolgen.

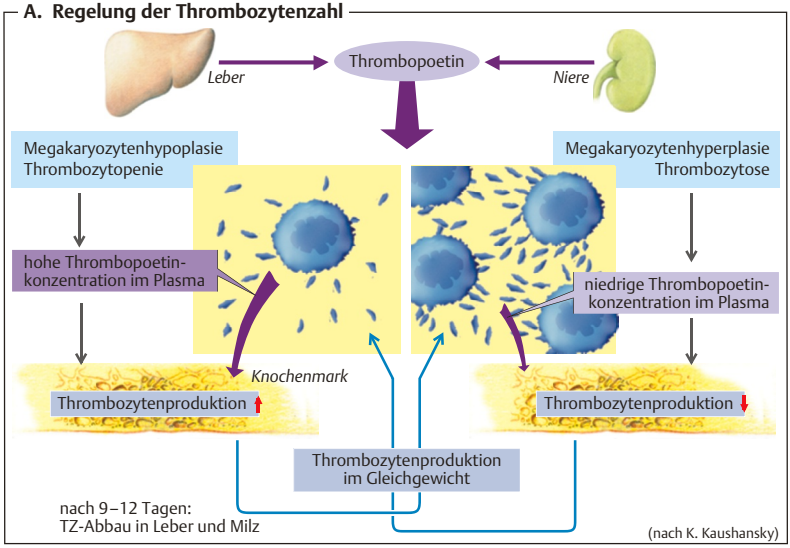
Thrombozyten (**TZ**, Blutplättchen; 170 – 400 · 10^3/µl Blut; Lebensspanne 9 – 12 d; Durchmesser 1,5 – 3 µm) sind Abschnürungen aus den ortsgebundenen *Megakaryozyten* (**MK**s) des Knochenmarks.

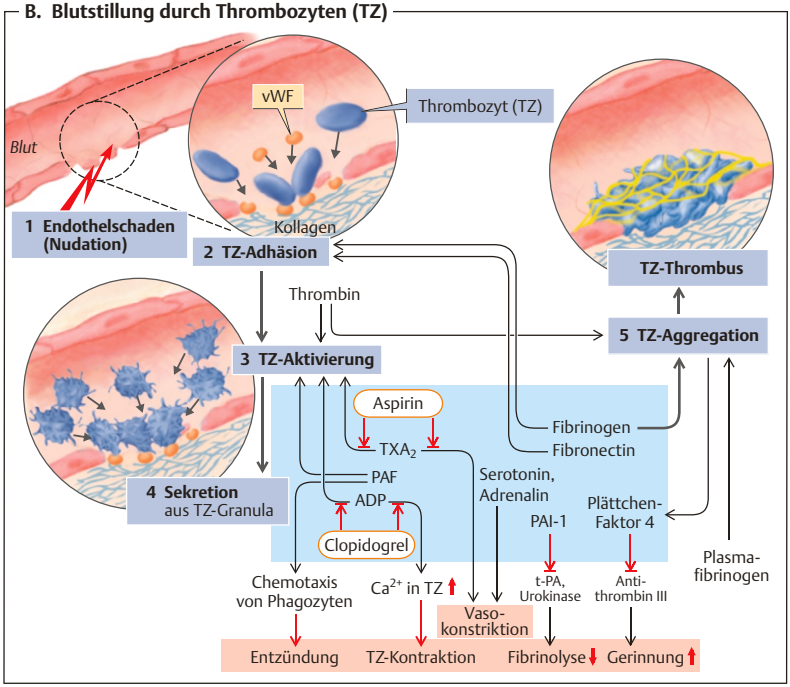
TZ-Bildung. Dazu treiben die MKs Pseudopodien mit > 100 µm langen Fortsätzen, die perlschnurartige Auftreibungen haben, in die Sinusoide des Knochenmarks. Dort werden Bruchstücke der Fortsätze, die TZ, von der Blutströmung ab- und mitgerissen. Ein MK kann rund tausend TZ ins Blut abgeben. Für die Reifung der MKs und die TZ-Bildung (*Thrombozytopoese*) ist, neben dem Steel-Faktor (= Stammzell-Faktor = SCF) und den Interleukinen 3, 6 und 11, das dem Erythropoetin verwandte Polypeptid-Hormon **Thrombopoetin** (**TPO**) notwendig. TPO enthält 353 Aminosäuren und bindet an den cMPL-Rezeptor der MKs und der TZ. TPO wird von *Leber* und *Niere* konstant gebildet und ins Blut abgegeben (**A**). Bei seiner Bindung an den Rezeptor wird es sozusagen verbraucht. Sind also wenig MKs (MK-Hypoplasie) und TZ (Thrombozytopenie) vorhanden, so steigt die TPO-Konzentration im Plasma, was die MK- und damit die TZ- Bildung stimuliert (**A**). Bei MK-Hyperplasie und Thrombozytose hingegen sinkt der TPO-Spiegel und die TZ-Zahl wird reduziert. Abgebaut wird TPO in Milz und Leber.

Die TZ besitzen keinen Zellkern, aber u. a. mRNA, ein raues ER (Ca^{2+}-Speicher), Mitochondrien, Mikrotubuli, Lysosomen, α-Granula (Ø ca. 200 – 400 nm) und die kleinere, sog. elektronendichte Granula. Diese **Granula** enthalten zahlreiche Stoffe (s. Tab.), die bei Aktivierung der TZ (s. u.) in das interne, nach außen offene Kanalsystem der TZ per Exozytose sezerniert werden.

Gefäßverletzungen (**B1**) legen subendotheliale Kollagenfasern frei (Endothel-Denudation), an die sich die TZ auch bei hohen Fließgeschwindigkeiten unter Vermittlung des (im Plasma zirkulierenden und subendothelial deponierten) von-Willebrand-Faktors (vWF) anheften (**TZ-Adhäsion**; **B2**). Der Glykoprotein (GP)-Komplex GP Ib/IX der TZ-Membran fungiert dabei als Rezeptor. Entzündungen (Ischämie mit Reperfusion), Endotoxin, Sichelzellanämie u. a. m. können allerdings auch ohne Denudation zur Adhäsion führen. Durch die Adhäsion, unterstützt von *Thrombin* und *ADP*, wird die **TZ-Aktivierung** ausgelöst (**B3**), die mit einem Anstieg der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration einhergeht: Die TZ *sezernieren* jetzt u. a. Stoffe (**B4**), die die Adhäsion weiterer TZ fördern (vWF), solche, die vasokonstriktorisch wirken (Serotonin, Adrenalin, Thromboxan A_2 = TXA_2) und somit den Blutstrom verlangsamen (erleichtert die Adhäsion), sowie Mediatoren, die die TZ-Aktivierung verstärken sowie weitere TZ „anlocken" und aktivieren (ADP, TXA_2, PAF = platelet-activating factor). Aktivierte TZ ändern auch stark ihre Form, aus Scheibchen werden Kugeln mit Pseusopodien, mittels derer sie sich ineinander verhaken.

Granula	Funktion
α-Granula	
Fibrinogen (= Faktor I)	TZ-Adhäsion u. -Aggregation über GP IIb/IIIa
Fibronectin, Thrombospondin	Adhäsionsvermittlung
v. Willebrand-F. (vWF)	TZ-Adhäsion über GP Ib, GP Ib-IX
Plättchen-Faktor 4	hemmt Antithrombin III → verstärkt Gerinnung
PAI-1	hemmt t-PA u. Urokinase → hemmt Fibrinolyse
PDGF (platelet-derived growth factor)	Wachstumsfaktor für Gewebereparatur
VEGF	Angiogenese (Endothel), Phagozytenmigration
PAF	TZ-Aktivierg.; Chemotaxis von Phagozyten → Entzündung
P-Selektin	Einbau in TZ-Membran: Adhäsion mit vWF u. Interaktion mit Endothel u. Leukozyten.
elektronendichte Granula (Typ γ)	
Serotonin, Adrenalin	Vasokonstriktion
ADP	aktiviert Thrombozyten, Ca^{2+}-Freisetzg. in TZ
Ca^{2+}	globul. Aktin → fibrill. Aktin: Thrombus-Kontraktion
Thromboxan A_2 (TXA_2)	Vasokonstriktion, Verstärkung der TZ-Aktivierung


A. Regelung der Thrombozytenzahl
Leber
Thrombopoetin
Niere
Megakaryozytenhypoplasie
Thrombozytopenie
Megakaryozytenhyperplasie
Thrombozytose
hohe Thrombopoetin-
konzentration im Plasma
niedrige Thrombopoetin-
konzentration im Plasma
Knochenmark
Thrombozytenproduktion
Thrombozytenproduktion
Thrombozytenproduktion
im Gleichgewicht
nach 9–12 Tagen:
TZ-Abbau in Leber und Milz
(nach K. Kaushansky)


B. Blutstillung durch Thrombozyten (TZ)
Blut
vWF
Thrombozyt (TZ)
1 Endothelschaden
(Nudation)
Kollagen
2 TZ-Adhäsion
TZ-Thrombus
Thrombin
5 TZ-Aggregation
3 TZ-Aktivierung
Aspirin
Fibrinogen
Fibronectin
TXA2
PAF
ADP
Serotonin,
Adrenalin
PAI-1
Plättchen-
Faktor 4
4 Sekretion
aus TZ-Granula
Clopidogrel
Plasma-
fibrinogen
Chemotaxis
von Phagozyten
Ca2+ in TZ
t-PA,
Urokinase
Anti-
thrombin III
Vaso-
konstriktion
Entzündung
TZ-Kontraktion
Fibrinolyse
Gerinnung

Diese **TZ-Aggregation** (**B5**) wird u. a. durch *Thrombin* gefördert und durch das *GPIIb/IIIa* stabilisiert, das bei der Formänderung auf der TZ-Oberfläche exponiert wird, dort Fibrinogen, vWF und Fibronectin bindet und so die TZ miteinander vernetzt. Durch GPIIb/IIIa wird auch die Adhäsion verstärkt, weil es die Anheftung der TZ an subendotheliales Fibronectin ermöglicht.

Um die primäre Gefäßabdichtung zu sichern, setzen aktivierte TZ auch PAI-1 (**F**) frei, was die Fibrinolyse hemmt (**B**), und sezernieren den Plättchenfaktor 4, der Antithrombin (**G**) hemmt (**B**).

Weitere TZ-Wirkungen. TZ lösen Entzündungen aus, aktivieren Immunzellen und attackieren sogar Erreger im Blut, die sie mit ihren TLRs (Toll-like receptors) erkennen. TZ dienen dem Stofftransport (z. B. Serotonin), schließen den Ductus arteriosus nach der Geburt, setzen sich auf Malaria-Erys und töten die Parasiten darin. Allerdings lösen TZ auch häufige Krankheiten wie Schlaganfall und Herzinfarkt aus und verschlimmern die Gelenkbeschwerden bei rheumatoider Arthritis.

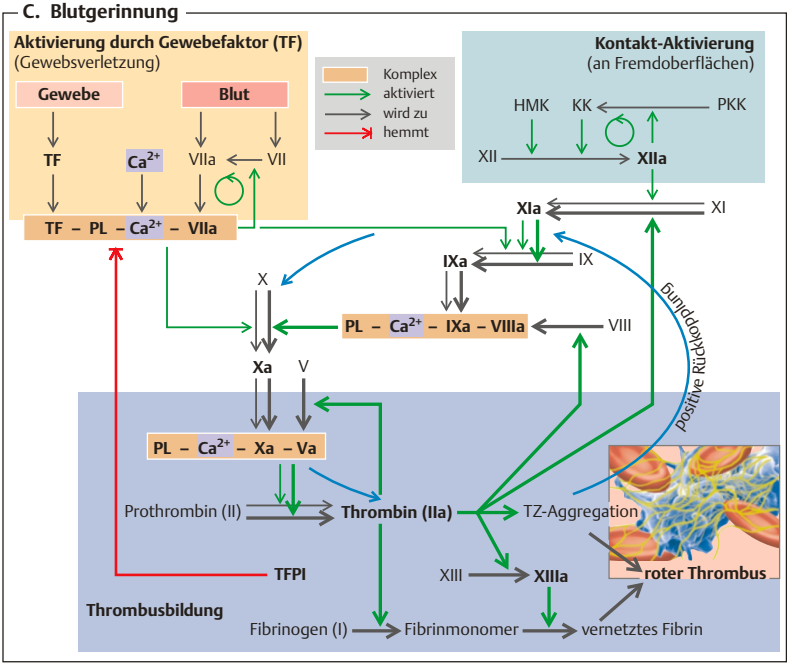
An der **Blutgerinnung** sind zahlreiche **Gerinnungsfaktoren** (= F.) beteiligt (**C** u. Tabelle: biologische Halbwertszeit in h). Außer Ca^{2+} sind dies Proteine, die in der *Leber* synthetisiert werden. Für die Bildung der mit ^{K} gekennzeichneten Faktoren ist **Vitamin K** erforderlich, das als Cofaktor an der posttranslationalen γ-Carboxylierung einer Reihe von Glutamatresten im N-Terminus der Faktoren mitwirkt. Diese γ-Carboxyglutamylgruppen sind starke Ca^{2+}-Chelatoren und werden zur Ca^{2+}-vermittelten Verankerung der Faktoren an Phospholipidflächen (PL) benötigt: *Komplexbildung* (s. u.). **Ca^{2+}-Ionen** sind für mehrere Schritte der Blutgerinnung notwendig (**C**). Setzt man Blut in vitro *Citrat-* oder *Oxalat-Ionen* oder *EDTA* zu, binden diese die Ca^{2+}-Ionen. Die Blutgerinnung wird damit verhindert – ein Effekt, der für viele Blutuntersuchungen erwünscht ist. Bei gestörter oder therapeutisch herabgesetzter Blutgerinnung (s. u.) dienen **Gerinnungstests** der genaueren Diagnose bzw. der Therapieüberwachung (**E**).

Gerinnungsaktivierung (**C** oben). Die meisten Gerinnungsfaktoren sind normalerweise nicht aktiv (= Zymogen). Ihre *Aktivierung* (Index *a*) läuft in *Kaskaden* und *positiven Rückkoppelungsschleifen* ab, die Aktivierungs- und Verstärkungswirkung haben. Die Gerinnung kann entweder „exogen" durch den Gewebefaktor (= tissue factor = TC) oder „endogen" durch Kontakt mit Fremdoberflächen gestartet werden. Bei der **Aktivierung** nach Gefäßverletzungen (**C** links oben) bildet der *Tissue-Faktor* (**TF** = Gewebsthrombokinase, ein integrales Membranprotein) auf anionischen Phospholipidoberflächen (**PL**) mit dem im Blut vorhandenen F. VIIa und Ca^{2+} einen *Komplex*. Dieser aktiviert F. VII, IX und X, was zur Bildung geringer Mengen von Thrombin führt (**Startreaktion, C**, dünne Pfeile). Dieses Thrombin reicht aber aus, die F. V, VIII, XI, IX und X zu aktivieren (**C**, dicke Pfeile) und in einer positiven Rückkoppelungsschleife dann genug Thrombin für die **Thrombusbildung** freizusetzen (s. u.). Die Wirkungen des TF-PL-Ca^{2+}-VIIa-Komplexes werden jetzt durch TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) gehemmt (**C**, links). Die „endogene" Aktivierung (**C** rechts oben) beginnt mit der **Kontaktaktivierung** von F. XII. Da Patienten mit einem Gendefekt von F. XII keine Blutungsneigung haben, wird neuerdings angenommen, dass dieser Aktivierungstyp nur auf externen (Reagenzglas) oder internen (Gefäßprothesen) Fremdoberflächen eine Rolle spielt.

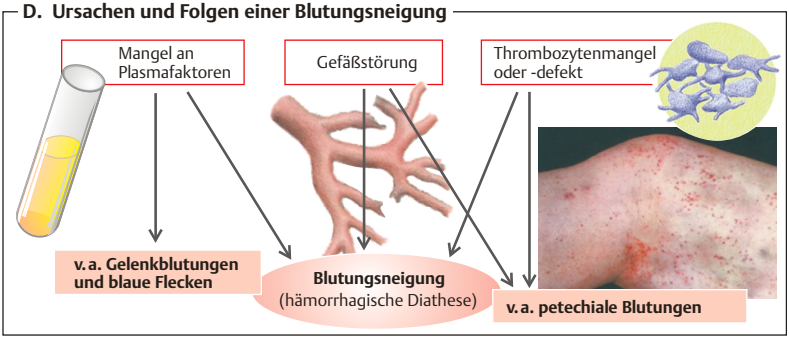
Fibrinbildung (**C** unten). Die F. Xa und F. Va bilden mit PL und Ca^{2+} einen weiteren Komplex, der Prothrombin (F. II) zu **Thrombin** umwandelt. Dabei (ebenso wie bei der obigen F. X-Aktivierung) dienen negativ geladene PL-Oberflächen der Ca^{2+}-vermittelten Assemblierung der jeweiligen Faktoren. Bei der TZ-Akti-

Faktor	Name	Halbwertszeit (h)
I	Fibrinogen	96
II^{K}	Prothrombin	72
III	Gewebethromboplastin	
IV	ionisiertes Ca^{2+}	
V	Akzeleratorglobulin	20
VII^{K}	Prokonvertin	5
VIII	Antihämophiles Globulin A	12
IX^{K}	Antihämophiles Globulin B (= PTC, Christmas-Faktor)	24
X^{K}	Stuart-Prower-Faktor	30
XI	PTA (plasma thromboplastin antecedent)	48
XII	Hageman-Faktor	50
XIII	Fibrin-stabilisierender Faktor (FSF)	250
–	Präkallikrein (PKK; Fletcher-Faktor)	
–	hochmolekulares Kininogen (HMK; Fitzgerald-Faktor)	

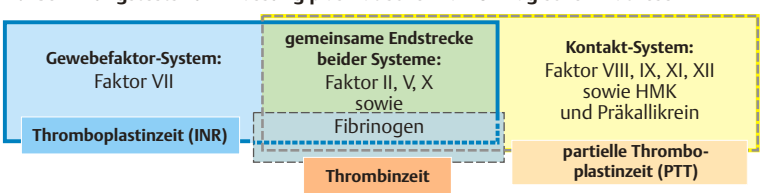
C. Blutgerinnung



D. Ursachen und Folgen einer Blutungsneigung



E. Gerinnungstests zur Erfassung plasmatischer hämorrhagischer Diathesen



vierung wird das anionische Phosphatidylserin von der Zytosolseite nach außen gebracht (Flipflop durch das Enzym Scramblase), was die Gerinnung zusätzlich fördert. Zur Thrombinbildung wird das über Ca^{2+} an PL fixierte, N-terminale Ende des Prothrombins abgespalten. Das so freigesetzte Thrombin aktiviert nicht nur die F. V, VIII, IX, X und XI (s. o.), sondern auch Fibrinogen zu **Fibrin** sowie den Fibrin-stabilisierenden F. XIII. Die einzelnen (monomeren) Fibrinfäden werden zu *Fibrin*$_S$ (soluble) vernetzt, das vom F. XIIIa schließlich zu *Fibrin*$_I$ (insoluble) stabilisiert wird. F. XIIIa verknüpft die Seitenketten der Fibrinfäden miteinander kovalent. Thrombin fördert auch die TZ-Aggregation, sodass das TZ-Aggregat (weißer Thrombus) und das vernetztes Fibrin einen sehr stabilen Abdichtungs-Filz bilden (roter Thrombus).

► **Fibrinolyse, Gerinnungshemmung.** Um eine überschießende Gerinnung (*Thromben*) mit der Folge des Verschlusses größerer Gefäße (*Thrombose*) und der Thrombenverschleppung (*Embolie*) zu vermeiden, können einerseits freie Fibringerinnsel wieder aufgelöst werden (Fibrinolyse), andererseits wird ein Ausufern der Hämostase durch z. T. rückgekoppelte *Hemmfaktoren* von vornherein verhindert.

Für die **Fibrinolyse** (**F**) sorgt das **Plasmin**. *Es entsteht aus Plasminogen*, das durch verschiedene Faktoren im *Blut* (Plasmakallikrein, via F. XIIa), im *Gewebe* (Gewebs[= tissue]plasminogen*a*ktivator = tPA, z. B. am Endothel) und im *Harn* (Urokinase) aktiviert werden kann. Um bei einer frischen Endothelverletzung die Fibrinolyse vorübergehend zu blockieren, setzen aktivierte TZ PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1) frei (**B**).

Therapeutisch werden tPA, Streptokinase oder Urokinase als Aktivatoren verwendet, wenn ein frischer Thrombus (z. B. in einer Koronararterie) wieder aufgelöst werden soll.

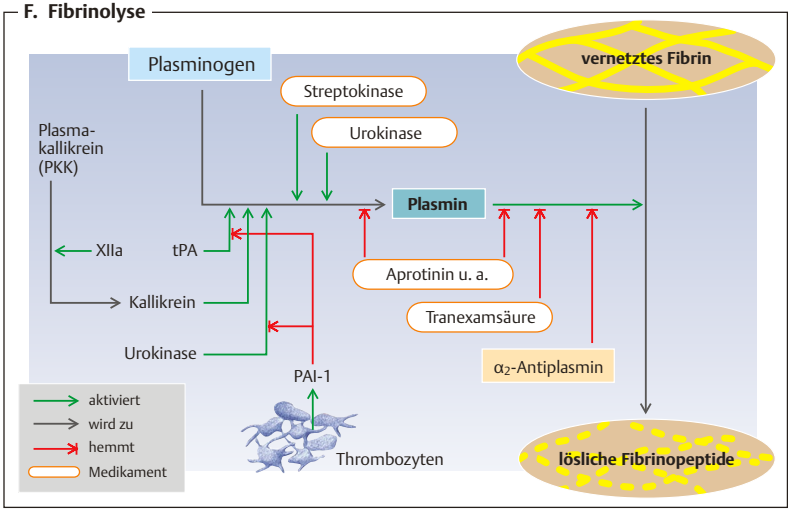
Fibrinspaltprodukte (*Fibrinopeptide*) hemmen die Thrombinbildung und die Fibrinpolymerisierung, sodass die Fibrinolyse nicht durch Bildung von weiteren Gerinnseln konterkariert wird. Einer überschießenden Fibrinolyse wirkt physiologischerweise α_2-Antiplasmin entgegen. Therapeutisch kann zu diesem Zweck z. B. Tranexamsäure verwendet werden.

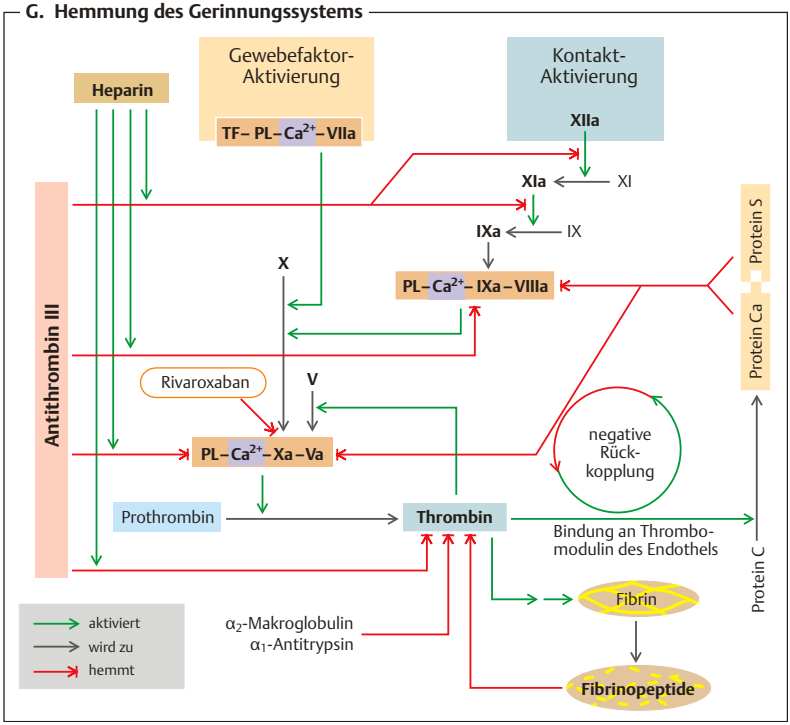
Thromboseschutz. Das wichtigste Thromboseschutzprotein des Blutplasmas ist das Serpin *Antithrombin III* (**G**). Es bildet mit Thrombin und den F. IXa, Xa, XIa und XIIa Komplexe und hemmt damit deren Protease-Aktivität. Wesentlich verstärkt wird diese Hemmung durch natürliches (aus Mastzellen und Granulozyten) oder injiziertes *Heparin* sowie durch heparinähnliche Glucosaminoglykane des Endothels. (Bei akuter Gefäßabdichtung hemmt Plättchenfaktor 4 vorübergehend das Antithrombin III, **B**.) Ein weiterer Thromboseschutz wird dadurch erreicht, dass Thrombin an das *Thrombomodulin* des Endothels bindet und in dieser Form nun antikoagulatorisch wirkt (negative Rückkoppelung; **G**): Es aktiviert *Protein C* zu Protein Ca, das, nach Koppelung an *Protein S*, die F. Va und VIIIa inaktiviert. (Die Bildung von Protein C und S ist Vitamin-K-abhängig.) Außerdem wird Thrombin von α_2-Makroglobulin und α_1-Antitrypsin gehemmt (**G**). Endothelial gebildet werden der *Tissue factor-Inhibitor* (TFPI; **C**), der die exogene Gerinnungsaktivierung hemmt, und *Prostacyclin*, das die Adhäsion von TZ an normales Endothel verhindert.

Bei **Thrombosegefahr** ist eine prophylaktische Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (**Antikoagulantientherapie**) entweder durch sofort wirksames *Heparin* oder durch oral verabreichte *Cumarin-Abkömmlinge* (Phenprocoumon, Warfarin, Acenocumarol) möglich, die die Vitamin-K-vermittelte γ-Carboxylierung (s. o.) in der Leber hemmen (*Vitamin-K-Antagonisten*) und deren Wirkung daher erst nach Absinken der Konzentrationen der im Blut noch vorhandenen Faktoren^K eintritt. *Rivaroxaban* beugt der Thrombosebildung durch Hemmung von F. Xa. vor. Cyclooxygenase-Hemmer wie *Acetylsalicylsäure* (Aspirin®) hemmen die Aggregation von Thrombozyten durch Blockierung von deren TXA_2-Synthese, während *Clopidogrel* die ADP-vermittelte TZ-Aktivierung hemmt.

Zu **Blutungsneigungen** (**D**) kann es u. a. kommen durch

- angeborenen Faktormangel (z. B. Faktor VIII; führt zur sog. *Hämophilie A*),
- erworbenen Faktormangel (*Leberschaden; Vitamin-K-Mangel*, z. B. bei Dezimierung der Darmflora, die Vit. K_2 produziert),
- erhöhten Faktorverbrauch (sog. Verbrauchskoagulopathie = *disseminierte intravasale Gerinnung*),
- Thrombozytenmangel oder -defekt (*Thrombozytopenie* bzw. *-pathie*),
- bestimmte Gefäßkrankheiten oder
- eine überschießende Fibrinolyse.


F. Fibrinolyse
Plasminogen
vernetztes Fibrin
Streptokinase
Urokinase
Plasma-
kallikrein
(PKK)
Plasmin
XIIa
tPA
Aprotinin u. a.
Kallikrein
Tranexamsäure
Urokinase
α2-Antiplasmin
PAI-1
aktiviert
wird zu
hemmt
Medikament
Thrombozyten
lösliche Fibrinopeptide


G. Hemmung des Gerinnungssystems
Heparin
Gewebefaktor-
Aktivierung
TF–PL–Ca2+–VIIa
Kontakt-
Aktivierung
XIIa
XIa
XI
IXa
IX
X
PL–Ca2+–IXa–VIIIa
Protein S
Protein Ca
Antithrombin III
Rivaroxaban
V
negative
Rück-
kopplung
PL–Ca2+–Xa–Va
Prothrombin
Thrombin
Bindung an Thrombo-
modulin des Endothels
Protein C
Fibrin
aktiviert
wird zu
hemmt
α2-Makroglobulin
α1-Antitrypsin
Fibrinopeptide

Neben ihrer Hauptaufgabe, der *Atmung,* erfüllt die Lunge *metabolische Aufgaben*. Sie wandelt z. B. Angiotensin I in Angiotensin II um (S. 210) und entfernt Stoffe, wie z. B. Serotonin, aus der Blutbahn. Der Lungenkreislauf dient außerdem als *Puffer für das Blutvolumen* (S. 230) und fängt kleine *Gerinnsel* aus dem venösen Körperkreislauf ab, bevor sie in der arteriellen Strombahn Schaden anrichten können (Herz, Gehirn!).

Atmung im engeren Sinn, also „äußere" Atmung, heißt **Gasaustausch** zwischen Organismus und Umwelt („innere Atmung" = Nahrungsstoffoxidation) (S. 254). Die langen Wege des Gasaustausches im vielzelligen Organismus müssen durch **Konvektion** (S. 36) überwunden werden, also mittels des Gasstroms im Respirationstrakt und des Blutstroms im Kreislaufsystem. Der Gastransport über die kurzen Strecken (µm-Bereich) von Zell- und Membranbarrieren findet hingegen durch **Diffusion** statt (S. 32). So gelangt O_2 konvektiv mit der Atemluft in die *Alveolen* der Lunge (*Ventilation = Belüftung*), diffundiert von dort über die *Alveolarwand* in den Blutkreislauf, wird darin konvektiv weiter zum Gewebe gebracht, wo es aus dem Blut schließlich zu den Mitochondrien im Inneren der zu versorgenden Zellen diffundiert. Das dort entstehende CO_2 geht den umgekehrten Weg.

In körperlicher Ruhe müssen ca. *0,3 l/min* O_2 von der Umgebungsluft in die Körperperipherie (**O_2-Verbrauch**, $\dot{V}_{O_2}$) und ca. *0,25 l/min* CO_2 von dort nach außen (**CO_2-Abgabe**, $\dot{V}_{CO_2}$) gebracht werden. Dazu ist ein **Atemzeitvolumen** ($\dot{V}_T$ oder, da meist exspiratorisch gemessen, $\dot{V}_E$) von rund *8 l/min* notwendig, d. h. für die Aufnahme von 1 l O_2 müssen ca. 26 l Atemluft ein- und ausgeatmet werden (*Atemäquivalent* = ca. 26). $\dot{V}_T$ ist das Produkt aus *Atemzugvolumen* (V_T, in Ruhe ca. 0,5 l) mal *Atemfrequenz* (*f*, in Ruhe ca. 16 min^{-1}). (Werte bei körperlicher Arbeit siehe dort) (S. 92). Zu beachten ist, dass von den 8 l/min des $\dot{V}_T$ (bei f = 16 min^{-1}) nur ca. 5,6 l/min in die Alveolen gelangen (= **Alveolarventilation** $\dot{V}_A$), der Rest ist die **Totraumventilation** (S. 134), $\dot{V}_D$.

Der Mensch besitzt etwa 300 Millionen **Alveolen**, dünnwandige Bläschen (Durchmesser etwa 0,3 mm), die an den Endaufzweigungen des Bronchialbaumes sitzen. Sie sind vom dichten Netz der **Lungenkapillaren** umsponnen. Die ca. 100 m^2 große Gesamtoberfläche der Alveolen und die kleine Luft/Blut-Diffusionsstrecke von wenigen µm (S. 34) ermöglichen selbst bei 10-fach erhöhtem O_2-Bedarf noch eine ausreichende **Diffusion** von O_2 aus den Alveolen ins Blut und von CO_2 in umgekehrter Richtung (S. 140). Damit wird das sauerstoffarme („venöse") Blut der A. pulmonalis wieder „arterialisiert" und gelangt über das linke Herz erneut in die Peripherie.

Das Herz pumpt in Ruhe rund *5,6 l Blut/min* (**Herzzeitvolumen, HZV**) durch Lunge und Körperkreislauf. Mit der *arteriovenösen O_2-Differenz avD_{O_2}) zwischen dem Blut der Aorta und dem gemischt-venösen des rechten Vorhofs von ca. 0,05 l O_2/l Blut* ergibt sich das von der Lunge in die Peripherie weitertransportierte O_2-Volumen von (6 · 0,05 =) wieder 0,3 l/min, d. h. $HZV \cdot avD_{O_2} = \dot{V}_{O_2}$). Umgekehrt kann zur *Bestimmung des HZV* die O_2-Aufnahme durch die Lunge, also $\dot{V}_{O_2}$ und avD_{O_2}, herangezogen werden (*Ficksches Prinzip*):

$$HZV = \dot{V}_{O_2} / avD_{O_2} \qquad (5.1)$$

Teilt man das Ergebnis noch durch die Herzfrequenz (Puls), ergibt sich das Schlagvolumen des Herzens.

Partialdrücke. In einem **Gasgemisch** addieren sich die Teil- oder Partialdrücke **P** der einzelnen Gase immer zum Gesamtdruck (P_{total}) der Gasmischung (*Dalton-Gesetz*). Dabei bestimmt der relative Volumenanteil, d. h. die **Fraktion F** (l/l) (S. 416) des einzelnen Gases am gesamten Gasvolumen den Partialdruck. So gilt z. B.: $P_{O_2} = F_{O_2} \cdot P_{total}$. Für Meereshöhe ($P_{total}$ = 101,3 kPa = 760 mmHg) errechnen sich aus F_{O_2} = 0,209, F_{CO_2} = 0,0004 und $F_{N_2+Edelgse}$ = 0,79 in *trockener Außenluft* die rechts oben in **A** angegebenen Partialdrücke.

Ist das Gasgemisch *feucht*, muss der **Wasserdampfpartialdruck P_{H_2O}** von P_{total} (gewöhnlich = Barometerdruck) abgezogen werden. Dadurch sinken die anderen Partialdrücke, da nun $P_X = F_X$ **($P_{total} - P_{H_2O}$)**. Bei der Passage durch die Luftwege (37 °C) z. B. wird die Einatmungsluft voll mit Wasser gesättigt, sodass P_{H_2O} auf 6,27 kPa ansteigt. Dadurch ist ihr P_{O_2} um 1,32 kPa kleiner als in trockener Außenluft (S. 132). Die Partialdrücke in Alveole, Arterie, Vene (gemischt-venös), Gewebe und Ausatmungsluft (alle „feucht") sind aus der Tafel **A** zu ersehen.

Neben ihrer Hauptaufgabe, der *Atmung,* erfüllt die Lunge *metabolische Aufgaben*. Sie wandelt z. B. Angiotensin I in Angiotensin II um (S. 210) und entfernt Stoffe, wie z. B. Serotonin, aus der Blutbahn. Der Lungenkreislauf dient außerdem als *Puffer für das Blutvolumen* (S. 230) und fängt kleine *Gerinnsel* aus dem venösen Körperkreislauf ab, bevor sie in der arteriellen Strombahn Schaden anrichten können (Herz, Gehirn!).

Atmung im engeren Sinn, also „äußere" Atmung, heißt **Gasaustausch** zwischen Organismus und Umwelt („innere Atmung" = Nahrungsstoffoxidation) (S. 254). Die langen Wege des Gasaustausches im vielzelligen Organismus müssen durch **Konvektion** (S. 36) überwunden werden, also mittels des Gasstroms im Respirationstrakt und des Blutstroms im Kreislaufsystem. Der Gastransport über die kurzen Strecken (µm-Bereich) von Zell- und Membranbarrieren findet hingegen durch **Diffusion** statt (S. 32). So gelangt O_2 konvektiv mit der Atemluft in die *Alveolen* der Lunge (*Ventilation = Belüftung*), diffundiert von dort über die *Alveolarwand* in den Blutkreislauf, wird darin konvektiv weiter zum Gewebe gebracht, wo es aus dem Blut schließlich zu den Mitochondrien im Inneren der zu versorgenden Zellen diffundiert. Das dort entstehende CO_2 geht den umgekehrten Weg.

In körperlicher Ruhe müssen ca. *0,3 l/min* O_2 von der Umgebungsluft in die Körperperipherie (**O_2-Verbrauch**, $\dot{V}_{O_2}$) und ca. *0,25 l/min* CO_2 von dort nach außen (**CO_2-Abgabe**, $\dot{V}_{CO_2}$) gebracht werden. Dazu ist ein **Atemzeitvolumen** ($\dot{V}_T$ oder, da meist exspiratorisch gemessen, $\dot{V}_E$) von rund *8 l/min* notwendig, d. h. für die Aufnahme von 1 l O_2 müssen ca. 26 l Atemluft ein- und ausgeatmet werden (*Atemäquivalent* = ca. 26). $\dot{V}_T$ ist das Produkt aus *Atemzugvolumen* (V_T, in Ruhe ca. 0,5 l) mal *Atemfrequenz* (*f*, in Ruhe ca. 16 min^{-1}). (Werte bei körperlicher Arbeit siehe dort) (S. 92). Zu beachten ist, dass von den 8 l/min des $\dot{V}_T$ (bei f = 16 min^{-1}) nur ca. 5,6 l/min in die Alveolen gelangen (= **Alveolarventilation** $\dot{V}_A$), der Rest ist die **Totraumventilation** (S. 134), $\dot{V}_D$.

Der Mensch besitzt etwa 300 Millionen **Alveolen**, dünnwandige Bläschen (Durchmesser etwa 0,3 mm), die an den Endaufzweigungen des Bronchialbaumes sitzen. Sie sind vom dichten Netz der **Lungenkapillaren** umsponnen. Die ca. 100 m^2 große Gesamtoberfläche der Alveolen und die kleine Luft/Blut-Diffusionsstrecke von wenigen µm (S. 34) ermöglichen selbst bei 10-fach erhöhtem O_2-Bedarf noch eine ausreichende **Diffusion** von O_2 aus den Alveolen ins Blut und von CO_2 in umgekehrter Richtung (S. 140). Damit wird das sauerstoffarme („venöse") Blut der A. pulmonalis wieder „arterialisiert" und gelangt über das linke Herz erneut in die Peripherie.

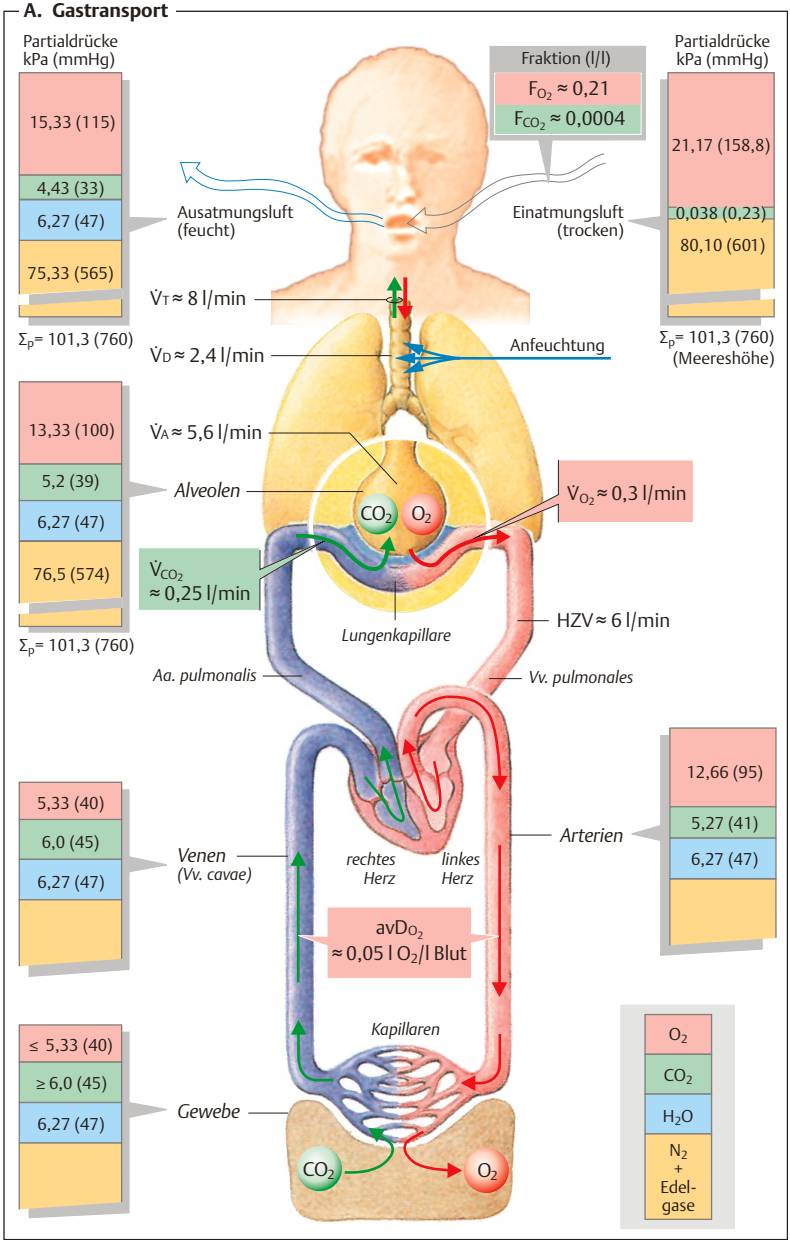
Das Herz pumpt in Ruhe rund *5,6 l Blut/min* (**Herzzeitvolumen, HZV**) durch Lunge und Körperkreislauf. Mit der *arteriovenösen O_2-Differenz avD_{O_2}) zwischen dem Blut der Aorta und dem gemischt-venösen des rechten Vorhofs von ca. 0,05 l O_2/l Blut* ergibt sich das von der Lunge in die Peripherie weitertransportierte O_2-Volumen von (6 · 0,05 =) wieder 0,3 l/min, d. h. $HZV \cdot avD_{O_2} = \dot{V}_{O_2}$). Umgekehrt kann zur *Bestimmung des HZV* die O_2-Aufnahme durch die Lunge, also $\dot{V}_{O_2}$ und avD_{O_2}, herangezogen werden (*Ficksches Prinzip*):

$$HZV = \dot{V}_{O_2} / avD_{O_2} \qquad (5.1)$$

Teilt man das Ergebnis noch durch die Herzfrequenz (Puls), ergibt sich das Schlagvolumen des Herzens.

Partialdrücke. In einem **Gasgemisch** addieren sich die Teil- oder Partialdrücke **P** der einzelnen Gase immer zum Gesamtdruck (P_{total}) der Gasmischung (*Dalton-Gesetz*). Dabei bestimmt der relative Volumenanteil, d. h. die **Fraktion F** (l/l) (S. 416) des einzelnen Gases am gesamten Gasvolumen den Partialdruck. So gilt z. B.: $P_{O_2} = F_{O_2} \cdot P_{total}$. Für Meereshöhe ($P_{total}$ = 101,3 kPa = 760 mmHg) errechnen sich aus F_{O_2} = 0,209, F_{CO_2} = 0,0004 und $F_{N_2+Edelgse}$ = 0,79 in *trockener Außenluft* die rechts oben in **A** angegebenen Partialdrücke.

Ist das Gasgemisch *feucht*, muss der **Wasserdampfpartialdruck P_{H_2O}** von P_{total} (gewöhnlich = Barometerdruck) abgezogen werden. Dadurch sinken die anderen Partialdrücke, da nun $P_X = F_X$ **($P_{total} - P_{H_2O}$)**. Bei der Passage durch die Luftwege (37 °C) z. B. wird die Einatmungsluft voll mit Wasser gesättigt, sodass P_{H_2O} auf 6,27 kPa ansteigt. Dadurch ist ihr P_{O_2} um 1,32 kPa kleiner als in trockener Außenluft (S. 132). Die Partialdrücke in Alveole, Arterie, Vene (gemischt-venös), Gewebe und Ausatmungsluft (alle „feucht") sind aus der Tafel **A** zu ersehen.


A. Gastransport
Partialdrücke kPa (mmHg)
15,33 (115)
4,43 (33)
6,27 (47)
75,33 (565)
Σp= 101,3 (760)
Ausatmungsluft (feucht)
Fraktion (l/l)
FO2 ≈ 0,21
FCO2 ≈ 0,0004
Einatmungsluft (trocken)
Partialdrücke kPa (mmHg)
21,17 (158,8)
0,038 (0,23)
80,10 (601)
Σp= 101,3 (760) (Meereshöhe)
V̇T ≈ 8 l/min
V̇D ≈ 2,4 l/min
Anfeuchtung
13,33 (100)
5,2 (39)
6,27 (47)
76,5 (574)
Σp= 101,3 (760)
V̇A ≈ 5,6 l/min
Alveolen
CO2
O2
V̇O2 ≈ 0,3 l/min
V̇CO2 ≈ 0,25 l/min
Lungenkapillare
HZV ≈ 6 l/min
Aa. pulmonalis
Vv. pulmonales
5,33 (40)
6,0 (45)
6,27 (47)
Venen (Vv. cavae)
rechtes Herz
linkes Herz
Arterien
12,66 (95)
5,27 (41)
6,27 (47)
avDO2 ≈ 0,05 l O2/l Blut
Kapillaren
≤ 5,33 (40)
≥ 6,0 (45)
6,27 (47)
Gewebe
CO2
O2
O2
CO2
H2O
N2 + Edel-gase

Die **treibende „Kraft"** für die Ventilation, also den Gasaustausch zwischen Alveolen und Umwelt, sind Druckunterschiede zwischen diesen beiden Bereichen. Zur Einatmung (*Inspiration*) muss der Druck in den Alveolen (**Alveolardruck, P_A =** intrapulmonaler Druck, **B**) auf Werte unterhalb des Barometer-Druckes P_{Bar} der Umweltluft gesenkt werden; zur Ausatmung (*Exspiration*) muss eine umgekehrte Druckdifferenz erzeugt werden. Setzt man P_{Bar} gleich null, ergeben sich für P_A während der Inspiration also negative, während der Exspiration positive Werte (**B**). Um diese Drücke herzustellen, muss das Lungenvolumen durch Bewegung von Zwerchfell und Brustkorb (Thorax) bei der Inspiration vergrößert, bei der Exspiration verkleinert werden (**A1,2**).

Inspiratorisch wirksam sind (a) Anspannung (= Abflachung) des *Zwerchfells*, (b) Hebung (= Vergrößerung) des Brustkorbs durch Anspannung der *Mm. scaleni* und (bei verstärkter Atmung) der *Mm. intercostales externi* und (c) sonstige, sog. *Atemhilfsmuskeln*, die den Brustkorb ebenfalls anheben und erweitern. **Exspiratorisch wirksam** sind (a) die Verkleinerung von Brustkorb und Lunge, *passiv* der Schwere und der Eigenelastizität folgend (S. 136), sowie, bei verstärkter Ausatmung, (b) die Muskeln der Bauchdecke (*Bauchpresse*), die das Zwerchfell nach oben drängen, und (c) die Anspannung der *Mm. intercostales interni*.

Zwischenrippenmuskeln. Sowohl die Mm. intercostales externi als auch die Mm. intercostales interni verbinden jeweils zwei übereinander liegende Rippen. Ihre trotzdem gegensinnige Wirksamkeit erklärt sich v. a. durch die unterschiedliche Hebellänge an der oberen bzw. unteren Rippe (**A3**): Der Abstand des Ansatzes der Mm. intercostales externi an der oberen Rippe (Y) von der Drehachse dieser Rippe (X) ist kleiner als der des Ansatzes dieser Muskeln an der unteren Rippe (Z') von deren Drehachse (X'). Letztere Hebellänge X'–Z' ist damit größer als die Hebellänge X–Y, womit es bei der Anspannung der Mm. intercostales externi bevorzugt zu einer Hebung der Rippen kommt. Die Mm. intercostales interni verlaufen gegensinnig, was bei ihrer Anspannung zu einer Senkung des Brustkorbes führt.

Um die Bewegung von Zwerchfell und Brustkorb für die Ventilation nutzbar zu machen, muss die Lunge diesen Bewegungen folgen können, ohne andererseits an Brustkorb und Zwerchfell vollständig fixiert zu sein. Dies ist dadurch erreicht, dass sich zwischen den beiden Blättern der **Pleura**, die einerseits die Lunge (*Pleura pulmonalis*), andererseits die umgebenden Organe überziehen (*Pleura parietalis*), eine dünne *Flüssigkeitsschicht* befindet.

Die Lunge hat das Bestreben, sich infolge ihrer Eigenelastizität und der Oberflächenspannung ihrer Alveolen (S. 138) zu verkleinern. Da die Flüssigkeit im Pleuraspalt aber nicht ausdehnbar ist, bleibt die Lunge an der Brustkorbinnenfläche haften, was dort zu einem Sog führt. Dieser gegenüber dem Atmosphärendruck negative **Pleuradruck P_{pl}** (= intrapleuraler Druck = intrathorakaler Druck) kann während des Atmens („dynamisch") mit einer *Sonde im Ösophagus* (≈ P_{pl}) gemessen werden. Erweitert sich der Brustkorb während der Inspiration, wird der Sog stärker, um bei der Exspiration wieder schwächer zu werden (**B**). Nur bei sehr forcierter Ausatmung unter Zuhilfenahme der Exspirationsmuskeln (s. o.) kann P_{pl} während der Ausatmung auch positiv werden.

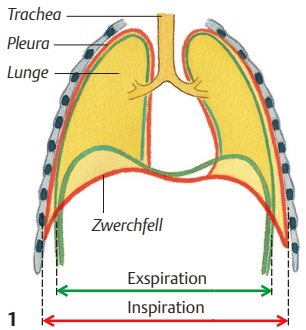
Aus P_A, P_{pl} (**B**) und dem Außendruck (P_{bar} = 0 gesetzt, s. o.) errechnen sich die **transmuralen Drücke** (T_{tm} = Innendruck − Außendruck) **im Atemapparat:**

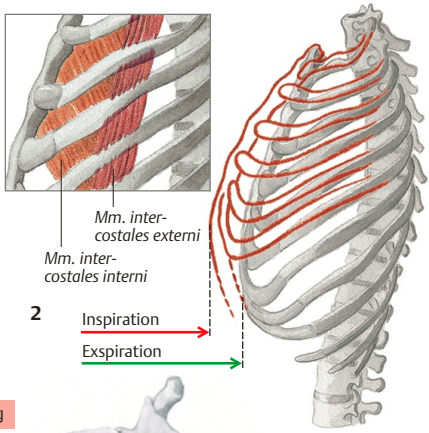
- T_{tm} der Lungen = $P_A - P_{pl}$ = transpulmonale Druckdifferenz (**B**, rechts unten)
- T_{tm} des Thorax (mit Zwerchfell) = P_{pl} – 0 = P_{pl} = transthorakale Druckdifferenz
- T_{tm} von Lunge + Thorax = P_A – 0 = P_A = transmurale Druckdifferenz des ganzen Atemapparats.

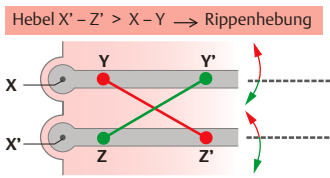
Trägt man letztere Druckdifferenz (P_A) gegen das Lungenvolumen auf, erhält man die Ruhedehnungskurve des Atemapparats (▶ Abb. 5.6A).

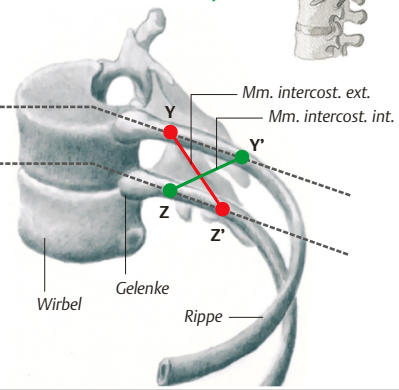
Begriffe zur Atemtätigkeit. Mit *Hyper-* und *Hypopnoe* wird u. a. die Tiefe, mit *Tachy-*, *Brady-* und *Apnoe* die Frequenz der Atmung beschrieben, ohne dass dabei die Anforderungen des Organismus oder die Effizienz berücksichtigt werden. *Hypo-* und *Hyperventilation* hingegen sind ausschließlich dadurch definiert, dass die CO_2-Abatmung kleiner bzw. größer als die CO_2-Produktion ist, sodass der arterielle CO_2-Partialdruck, $P_{a_{CO_2}}$, im Vergleich zu den Normwerten (S. 164) angestiegen bzw. abgesunken ist. *Dyspnoe* beschreibt die Empfindung der Kurzatmigkeit, und *Orthopnoe* ist eine schwere Dyspnoe, die eine aufrechte Thoraxstellung erzwingt.

A. Atemmuskulatur

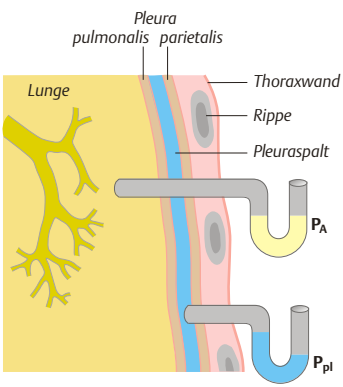


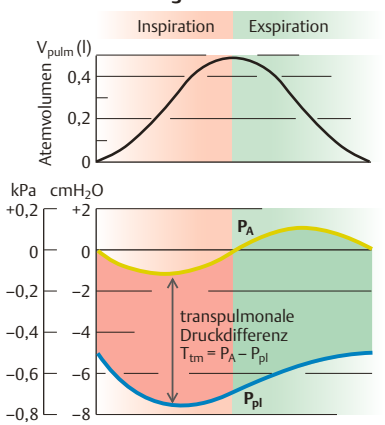






B. Alveolardruck P_A und Pleuradruck P_{pl} während der Atmung





Schmutzpartikel in der Einatmungsluft bleiben bereits am **Schleim** von Nasen- und Rachenhöhle, Trachea und Bronchialbaum hängen. Die Fremdkörper werden an Ort und Stelle von Makrophagen phagozytiert und/oder samt Schleim vom **Flimmerepithel** der Bronchien in Richtung Trachea zurückgetrieben. Die sekundären Zilien (S. 48) des Flimmerepithels schlagen 12 – 20-mal/s und bewegen den Schleim mit einer Geschwindigkeit von 1 cm/min auf einem vom Epithel sezernierten Flüssigkeitsfilm oralwärts, ein Prozess, der u. a. bei der Mukoviszidose (= zystische Fibrose) und bei starken Rauchern gestört ist. Die Schleimproduktion beträgt 10 – 100 ml/d, in Abhängigkeit von lokalen Reizen (z. B. Rauch) und der vagalen Stimulation. Der Schleim wird gewöhnlich verschluckt und die Flüssigkeit im Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Künstliche Beatmung

Die **Mund-zu-Mund-Beatmung** wird als Notfallmaßnahme bei plötzlichem Atemstillstand durchgeführt. Der Patient liegt dabei auf dem Rücken. Seine Nase wird zugehalten, und der Helfer bläst (von Mund zu Mund) Luft in den Patienten (**A3**). Dadurch erhöht sich beim Patienten der Alveolardruck (S. 128) gegenüber dem atmosphärischen Druck, der auf seinem Thorax lastet, und Lunge und Thorax erweitern sich (Inspiration). Wird der Mund des Patienten wieder freigegeben, strömt die eingeblasene Luft wegen der elastischen Rückstellkräfte von Lunge und Thorax wieder aus (Exspiration). Dies kann durch Druck auf den Thorax beschleunigt werden. Der Helfer beatmet so ca. 16-mal/min.

Der O_2-Gehalt der Ausatmungsluft des Helfers (▶ Abb. 5.1A) reicht aus, den Patienten ausreichend mit O_2 zu versorgen. Der *Erfolg* ist daran ersichtlich, dass die vorher bläuliche Hautfarbe (*Zyanose*) (S. 152) des Patienten rosafarben wird.

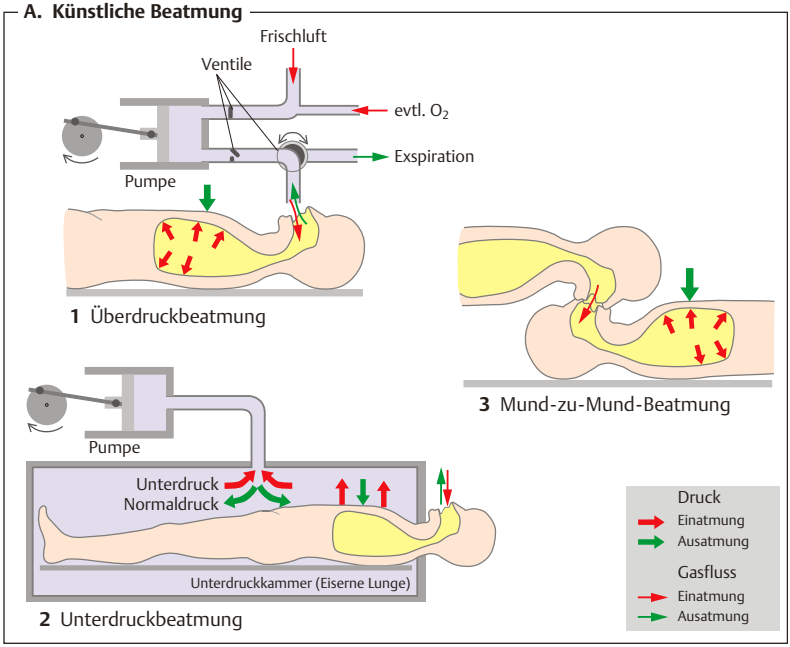
Maschinelle Beatmung. Die exspiratorisch *unterbrochene* **Überdruckbeatmung** (intermittent positive pressure ventilation, **IPPV**) arbeitet nach dem gleichen Prinzip. Sie wird z. B. bei einem unfallbedingten Atemstillstand oder während der intraoperativen Relaxation der Atemmuskeln angewandt. Dabei treibt eine Pumpe die Luft in die Lunge (Inspiration) (**A1**). Die Aus- und Einatmungswege müssen dabei (möglichst nah am Mund des Patienten) voneinander getrennt sein (Ventilsteuerung), da sich sonst der Totraum (S. 134) zu sehr vergrößert. Beatmungsfrequenz, Zugvolumen, die Dauer von In- und Exspiration u. a. m. können am Respirator vorgewählt werden. Zu beachten ist, dass eine Überdruckbeatmung denvenösen Rückstrom behindert (S. 230). Die heutige Standard-Beatmungstechnik ist die kontinuierliche Überdruckbeatmung (*continuous positive pressure ventilation*, **CPPV**), bei der, im Gegensatz zur IPPV, der endexspiratorische Druck positiv bleibt (positive endexpiratory pressure, PEEP). Auf jeden Fall muss der Beatmungserfolg laufend kontrolliert werden (Blutgaswerte etc.).

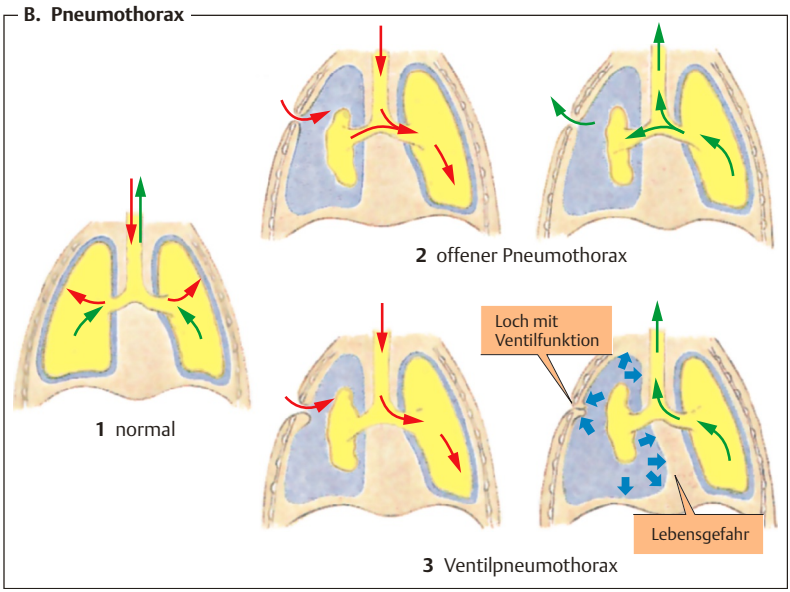
Nach einem anderen Prinzip arbeitet die **maschinelle Unterdruckbeatmung** (**A2**). Der Patient liegt dabei bis zum Hals in einer Kammer („Eiserne Lunge"). Für die Einatmung wird in dieser Kammer ein Druck hergestellt, der *kleiner* ist als der normale Außendruck und somit auch geringer als der Alveolardruck. Diese Differenz bewirkt eine Erweiterung des Thorax (Inspiration). Wird der Unterdruck in der Kammer beseitigt, kommt es wieder zur Exspiration. Diese Beatmungsmethode wird v. a. bei länger dauernden Atemlähmungen (z. B. bei Kinderlähmung) verwendet.

Pneumothorax

Von Pneumothorax spricht man, wenn Luft in den Pleuraspalt gelangt. Die betroffene Lunge fällt dabei infolge ihrer Eigenelastizität in sich zusammen und fällt für die Atmung aus (**B**). Auch die Funktion der anderen Lunge ist beeinträchtigt, da ein Teil der Atemluft zwischen gesunder und kollabierter Lunge hin und her pendelt und damit nicht zum Gasaustausch beiträgt. Beim *geschlossenen Pneumothorax* ist die Luft aus dem Alveolarraum in die Pleurahöhle gelangt, sei es spontan, z. B. nach Platzen einer Emphysemblase (*Spontanpneumothorax*), oder bei einer Lungenverletzung (z. B. durch forcierte Überdruckbeatmung oder Barotrauma) (S. 156). Ein *offener Pneumothorax* (**B2**) entsteht durch Brustkorbverletzungen (z. B. Durchspießen einer gebrochenen Rippe). Lebensgefährlich ist ein *Ventilpneumothorax* (**B3**), der dann auftritt, wenn die bei jeder Atembewegung in den Pleuraspalt eingedrungene Luft nicht mehr entweichen kann (ein Hautlappen an der Wunde z. B. wirkt dabei als Ventil): Es entsteht ein Überdruck im Pleuraraum der kranken Seite und sekundär auch im restlichen Thorax. Beschleunigt durch die hypoxiebedingte Erhöhung des Atemzeitvolumens, baut sich ein so hoher Druck (4 kPa) auf, dass es zunehmend zu einer Behinderung der Herzfüllung und zu einer Kompression der gesunden Lunge kommt. Langsames Ablassen dieses Überdrucks und Verhinderung einer weiteren Ventilwirkung sind die adäquate Hilfe.

Abb. 5.3 Künstliche Beatmung, Pneumothorax





Nach einer normalen Ausatmung befinden sich Lunge und Thorax in einer entspannten Mittelstellung, der sog. **Atemruhelage**. Bei einer normalen Einatmung (in Ruhe) werden ca. 0,5 l Luft, das *Atemzugvolumen* V_T, aufgenommen. Zusätzlich können mit maximaler Anstrengung weitere ca. 3 l eingeatmet werden (*inspiratorisches Reservevolumen, IRV*). Aus der Atemruhelage können andererseits noch weitere ca. 1,7 l ausgeatmet werden (*expiratorisches Reservevolumen, ERV*). Diese Reservevolumina werden in Anspruch genommen, wenn (z. B. bei körperlicher Anstrengung) das normale Atemzugvolumen nicht mehr für den nötigen Gasaustausch ausreicht. Auch bei maximaler Ausatmung verbleibt noch ein Gasvolumen von ca. 1,3 l in der Lunge, das sog. *Residualvolumen, RV*. Summen dieser einzelnen Lungenvolumina werden Kapazitäten genannt. Mit **Vitalkapazität**, **VK** meint man das Volumen von maximaler Ausatmungsstellung bis zur maximalen Einatmungsstellung, also die Summe von V_T + IRV + ERV (= ca. 5,3 l bei einem 20-jährigen Mann von 1,80 m Größe; s. u.). Die VK sinkt im Alter, und RV steigt (1,5 ⇒ 3 l). Die *totale Lungenkapazität* (6 – 7 l) enthält VK + RV, während mit *funktioneller Residualkapazität* (FRC) (S. 134) die Summe von ERV + RV gemeint ist (**A**). All diese Volumenangaben gelten für BTPS-Bedingungen (s. u.).

Mit Ausnahme von RV und der Kapazitäten, in denen RV enthalten ist, können die obigen Größen mit dem **Spirometer** (**A**) gemessen werden. Dieses Gerät besteht meist aus einem Topf, über den, durch Wasser abgedichtet, eine Glocke gestülpt ist. Der so abgeschlossene Gasraum hat einen Auslass, an den die Atemwege der Versuchsperson angeschlossen werden. Die Glocke ist mit einem Gegengewicht ausbalanciert. Der Gasinhalt des Spirometers wird durch die Glockenstellung angezeigt, die in Volumeneinheiten (Liter$_{ATPS}$, s. u.) geeicht ist. Atmet die Versuchsperson in den Spirometer (Exspiration), hebt sich die Glocke, wird inspiriert, senkt sich die Glocke (**A**).

Wird das Gerät mit einer fortlaufenden Schreibeinrichtung versehen, heißt es *Spirograph*. Damit kann z. B. das *Atemzeitvolumen* $\dot{V}_T$ gemessen werden (S. 126). Der Spirograph findet außerdem Verwendung bei der Messung der Compliance (S. 136) und des O_2-Verbrauchs sowie bei den dynamischen Atemtests (S. 138).

Es muss betont werden, dass die oben genannten Volumina und Kapazitäten von Mensch zu Mensch je nach Alter, Körpergröße, Konstitution, Geschlecht und Trainingszustand stark schwanken. So kann die Vitalkapazität ebenso gut 2,5 oder 7 l betragen, ohne dass diese Werte krankhaft sein müssen.

Um wenigstens einen Teil dieser Faktoren zu berücksichtigen, verwendet man empirische Formeln zur **Standardisierung**. Für die Normalwerte der Vitalkapazität (VK) von Europäern z. B. gilt:

Männer: VK $5{,}2 \cdot h - 0{,}022 \cdot a - 3{,}6$ ($\pm$ 0,58)

Frauen: VK $5 \cdot h - 0{,}018 \cdot a - 4{,}36$ ($\pm$ 0,42),

wobei *h* die Körpergröße (m), *a* das Alter (Jahre) und der Wert in Klammern die Standardabweichung darstellen. Selbst so können nur relativ große Abweichungen von der Norm erfasst werden. Eine höhere Aussagekraft haben Messungen der Lungenvolumina, wenn bei derselben Person öfter gemessen wird und so *Änderungen* erfasst werden (z. B. Verlaufskontrolle bei einer Lungenkrankheit).

Umrechnung von Gasvolumina. Nach der *idealen Gasgleichung* hängt das Volumen V [l] einer Gasmenge M [mol] von der absoluten Temperatur T [K] und dem Gesamtdruck P [Pa] ab:

$$V = M \cdot R \cdot T/P \qquad (5.2)$$

wobei P = Barometerdruck P_{Bar} minus Wasserdampfdruck (S. 126) P_{H_2O} und R = allg. Gaskonstante = $8{,}31\ J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$.

Man unterscheidet folgende Volumen-Bedingungen:

STPD: *S*tandard *T*emperature *P*ressure *D*ry
(273 K, 101 kPa, $P_{H_2O} = 0$)

ATPS: *A*mbient *T*emp. *P*ress. H_2O-*S*aturated
(T_{amb}, P_{Bar}, P_{H_2O} bei T_{amb})

BTPS: *B*ody *T*emp *P*ress. *S*at.
(310 K, P_{Bar}, P_{H_2O} = 6,25 kPa)

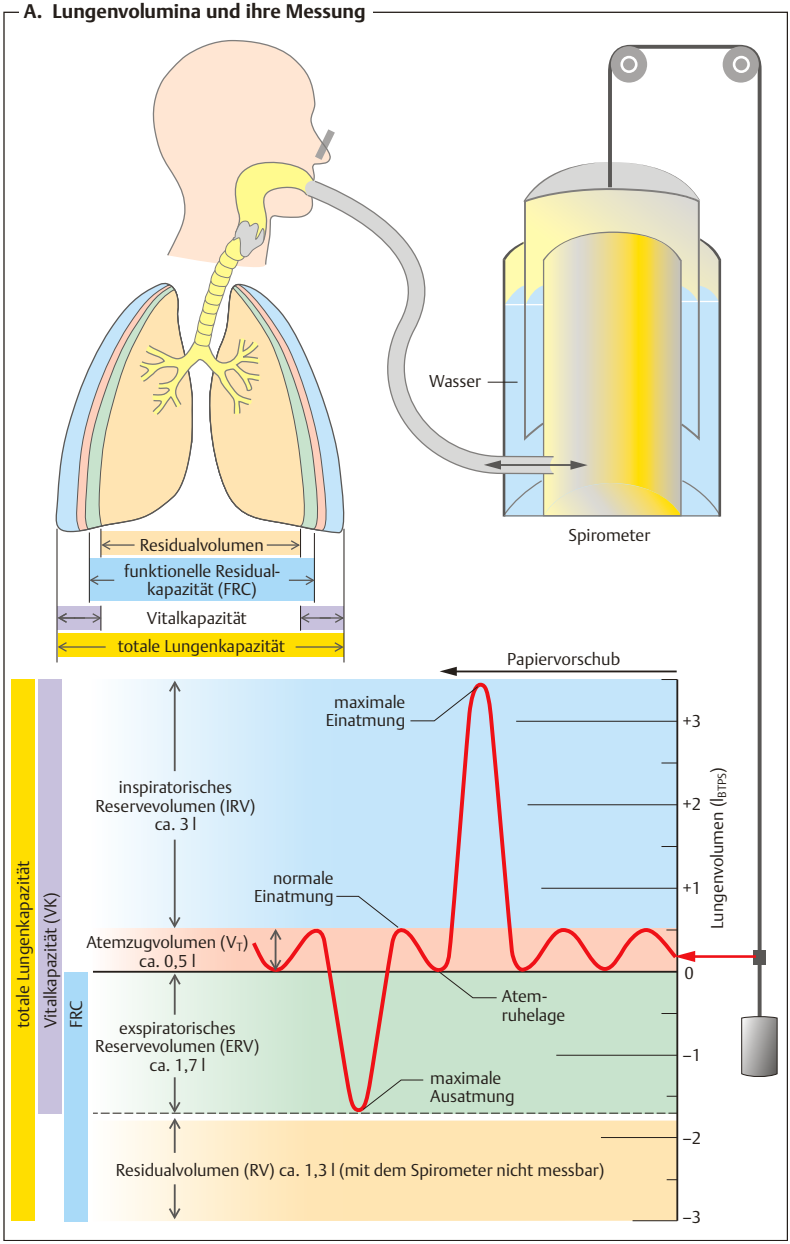
Daher gilt:

V_{STPD} $M \cdot R \cdot 273/101\,000$ [m^3]

V_{ATPS} $M \cdot R \cdot T_{amb}/(P_{Bar} - P_{H_2O})$ [m^3]

V_{BTPS} $M \cdot R \cdot 310/(P_{Bar} - 6\,250)$ [m^3].

Umrechnungsfaktoren ergeben sich aus den jeweiligen Quotienten ($M \cdot R$ kürzt sich), z. B. $V_{BTPS}/V_{STPD} = 1{,}17$. Aus einem bei Zimmertemperatur (T_{amb} = 20 °C; $P_{H_2O_{sätt}}$ = 2,3 kPa) und P_{Bar} = 101 kPa gemessenen Spirometervolumen V_{ATPS} errechnen sich: $V_{BTPS} \approx 1{,}1\ V_{ATPS}$ (s. o.) und $V_{STPD} \approx 0{,}9\ V_{ATPS}$.


A. Lungenvolumina und ihre Messung
Wasser
Spirometer
Residualvolumen
funktionelle Residual-kapazität (FRC)
Vitalkapazität
totale Lungenkapazität
Papiervorschub
maximale Einatmung
inspiratorisches Reservevolumen (IRV) ca. 3 l
normale Einatmung
Atemzugvolumen (V_T) ca. 0,5 l
Atem-ruhelage
exspiratorisches Reservevolumen (ERV) ca. 1,7 l
maximale Ausatmung
Residualvolumen (RV) ca. 1,3 l (mit dem Spirometer nicht messbar)
totale Lungenkapazität
Vitalkapazität (VK)
FRC
Lungenvolumen (l_{BTPS})
+3
+2
+1
0
–1
–2
–3

Der Gasaustausch im Respirationstrakt ist auf die Alveolen beschränkt. Dorthin gelangt aber nur ein Teil des Atemzugvolumens (V_T), der sog. alveoläre Anteil (V_A). Der Rest heißt Totraumvolumen (V_D), da er im **Totraum** verbleibt, d. h. in Hohlräumen, die zwar der Luftzuleitung dienen, jedoch nicht am Gasaustausch teilnehmen. Mund-, Nasen- und Rachenraum, Trachea und Bronchien werden zusammen als *anatomischer Totraum* bezeichnet (ca. 0,15 l). Sein Volumen stimmt normalerweise ungefähr mit dem sog. *funktionellen Totraum* überein. Dieser wird jedoch dann größer als der anatomische Totraum, wenn auch in einem Teil der Alveolen kein Gasaustausch stattfindet (S. 140). **Funktionen** des Totraums sind die *Zuleitung* der Einatmungsluft zu den Alveolen sowie *Säuberung* (S. 130), *Anfeuchtung* und *Erwärmung* der Luft. Außerdem stellt er einen Teil des *Stimmorgans* (S. 410) dar.

Die **Berechnung des Totraums** ist mit Hilfe der *Bohr-Formel* möglich (**A**).

Ableitung der Bohr-Formel. Das exspirierte Atemzugvolumen V_T (= V_E) setzt sich aus dem Volumen, das aus dem Totraum stammt (V_D) und dem, das mit den Alveolen in Berührung war (V_A), zusammen (**A oben**). Jedes dieser drei Volumina hat eine gewisse CO_2-Fraktion, $F_{E_{CO_2}}$ in V_T, $F_{A_{CO_2}}$ in V_A und der unverändert winzige (und daher vernachlässigbare) fraktionelle CO_2-Anteil der Außenluft ($F_{I_{CO_2}}$) in V_D. Das Produkt aus den jeweiligen Gesamtvolumina und der dazugehörigen CO_2-Fraktion ergibt das CO_2-Volumen. Das CO_2-Volumen im Exspirationsvolumen ($= V_T \cdot F_{E_{CO_2}}$) ist außerdem gleich der Summe der CO_2-Volumina in den beiden Einzelkomponenten (**A**).

Zur Berechnung von V_D müssen also drei Größen gemessen werden: V_T mit einer Gasuhr oder dem Spirometer, $F_{E_{CO_2}}$ und $F_{A_{CO_2}}$ z. B. mit der Bunte-Bürette oder einem Ultrarotabsorptionsspektrometer. Der fraktionelle Anteil $F_{A_{CO_2}}$ ist in der zuletzt ausgeatmeten Portion von V_T, also im *Alveolarlgas*, enthalten, das kontinuierlich z. B. mit Hilfe eines Rahn-Ventils gewonnen werden kann.

Die **funktionelle Residualkapazität** (**FRC**) bzw. das **Residualvolumen** (**RV**) ist das Gasvolumen, das sich nach normaler bzw. maximaler Ausatmung noch in der Lunge befindet. Pro Atemzug gelangt V_A (= ca. 0,35 l in Ruhe) in den Alveolarraum, d. h. von den 3 l FRC wird dabei nur ein Bruchteil erneuert (in Ruhe ca. 12 %), was die Gaszusammensetzung im Alveolarraum relativ konstant erhält.

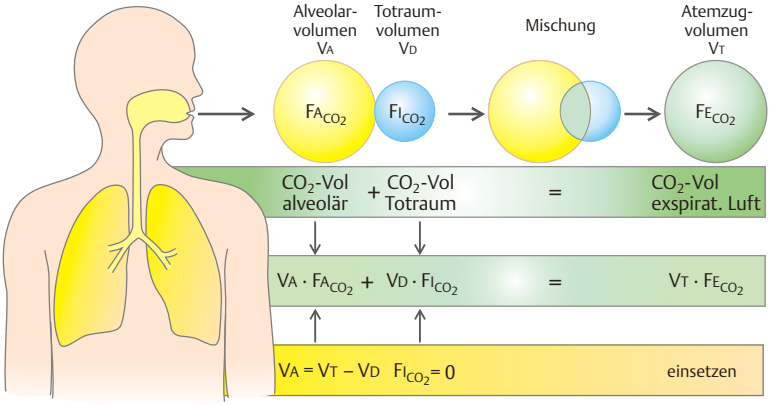
Messung. FRC und RV können nicht mit dem Spirometer gemessen werden, sondern müssen indirekt bestimmt werden. Eine Methode dafür ist die **Testgasverdünnung** (**B**). Als Testgas kann z. B. das schlecht lösliche und inerte Gas Helium (He) verwendet werden. Lässt man aus dem Spirometer ein abgemessenes Volumen (V_{Sp}) eines He-haltigen Gasgemisches (z. B. $F_{He0} = 0{,}1$) mehrmals ein- und ausatmen, verteilt sich He gleichmäßig in Lunge (V_L) und Spirometer (**B**) und wird verdünnt ($F_{Hex} < F_{He0}$). Da sich das Gesamt-He-Volumen nicht verändert hat, kann man das bekannte He-Volumen am Anfang des Versuches ($V_{Sp} \cdot F_{He0}$) mit dem He-Volumen am Ende, ($V_{Sp} + V_L$) F_{Hex} gleichsetzen. Nach Messung von F_{Hex} im Spirometerinhalt nach Ende des Versuches kann V_L dann errechnet werden (**B**). V_L ist gleich dem RV, wenn der Versuch von der extremen Exspirationslage aus begonnen wird, bzw. gleich der FRC, wenn sich der Thorax anfangs in Atemruhelage befand.

Mit der Testgasverdünnungsmethode werden nur *belüftete* Gasräume der Lunge erfasst, während bei der Bestimmung von RV bzw. FRC mit der **Ganzkörper-Plethysmografie** auch abgeschlossene Lufträume (z. B. Zysten) in der Lunge mitbestimmt werden. Dabei sitzt der Proband in einer luftdichten Kammer und atmet durch ein Gasstrommessgerät (Pneumotachograph). Gleichzeitig werden die atemabhängigen Luftdruckänderungen am Mund und in der Kammer fortlaufend registriert. Aus diesen Größen können sowohl FRC und RV als auch der Atemwegswiderstand (= *Resistance = treibende Druckdifferenz / Atemstromstärke*) errechnet werden.

Klinisch bedeutsam ist der Anteil von RV an der totalen Lungenkapazität (S. 132). Er beträgt normalerweise max. 0,25, in hohem Alter etwas mehr. Beim *Emphysem* z. B., einer krankhaften Vergrößerung der Alveolen, steigt dieser Wert bis über 0,55 an und kann damit als ein grobes Maß für den Schweregrad dieser Erkrankung betrachtet werden.

Abb. 5.5 Totraum und Residualvolumen

A. Totraumbestimmung



Bohr-Formel

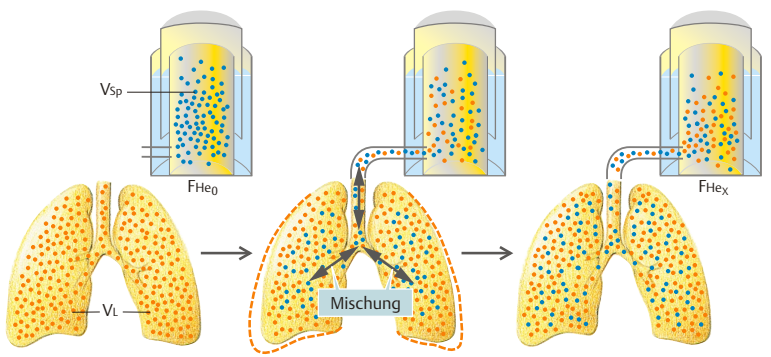
$$\textbf{Totraum } V_D = \frac{V_T\,(FA_{CO_2} - FE_{CO_2})}{FA_{CO_2}}$$

z. B. bei **Normalwerten**:

$$V_D = \frac{0{,}5\,(0{,}056 - 0{,}040)}{0{,}056}$$

Totraum V_D = 143 ml

B. Bestimmung von Residualvolumen bzw. funktioneller Residualkapazität



Helium-Volumen (nur im Spirometer) = Helium-Volumen (in Lunge und Spirometer)

$V_{Sp} \cdot FHe_0 = (V_{Sp} + V_L) \cdot FHe_X$

$$\textbf{V}_L = \textbf{V}_{Sp} \cdot \frac{\textbf{FHe}_0 - \textbf{FHe}_X}{\textbf{FHe}_X}$$

V_{Sp} und FHe_0 bekannt
FHe_X: Messung

In der **Atemruhelage** (**ARL**) befinden sich Lunge und Thorax nach einer normalen Ausatmung. Das zugehörige *Lungenvolumen* ist die funktionelle Residualkapazität (S. 132), die hier gleich 0 gesetzt wird ($V_{pulm} = 0$, **A1**). Die ARL ist eine stabile Mittelstellung, bei der sich zwei passive Kräfte gerade aufheben: Das Bestreben des Thorax, sich zu erweitern (Th), und das der Lunge, sich zusammenzuziehen (L). Bei der Einatmung aus der ARL wird L > Th, bei Exspiration wird Th > L. In beiden Fällen hat die Einheit *„Lunge + Thorax"* das Bestreben, in die ARL zurückzukehren (**A**, blaue Pfeile). Bei geschlossenen Atemwegen wird dadurch der **Alveolardruck** (P_A) positiv (**A2**) bzw. negativ (**A3**). Diese Beziehung zwischen V_{pulm} und P_A wird im Druck-Volumen-Diagramm von „Lunge und Thorax" grafisch erfasst (**A**): statische **Ruhedehnungskurve** (**A**, **B**, blaue Kurve).

Zur **Messung der Ruhedehnungskurve** werden, von der ARL ausgehend, jeweils bestimmte, abgemessene Volumina (*Spirometer*) eingeatmet ($V_{pulm} > 0$) bzw. ausgeatmet ($V_{pulm} < 0$); die Verbindung zum Spirometer wird dann geschlossen und nun der zum jeweiligen Volumen gehörende Druck in den Atemwegen (P_A) unter diesen *statischen Ruhebedingungen* gemessen („statisch" = Messung bei angehaltenem Atem; „Ruhe" = Atemmuskeln entspannt).

Die *Steilheit* der Ruhedehnungskurve, $\Delta V_{pulm}/\Delta P_A$, ist die (statische) **Compliance** (= Volumendehnbarkeit) von „Lunge + Thorax" (**B**). Der steilste Kurventeil, d. h. die *größte Compliance* (ca. 1 l/kPa beim Erwachsenen) liegt zwischen der ARL und $V_{pulm} = 1$ l, d. h. *im normalen Atembereich.* Hier müssen also die Atemmuskeln pro inspirierter Volumeneinheit die geringsten Gegenkräfte überwinden. Im Alter oder bei Lungenkrankheiten z. B. wird die Kurve flacher (kleinere Compliance), d. h. für das gleiche Atemzugvolumen ist eine größere Anstrengung nötig.

Die Compliance gilt für „Lunge + Thorax". Es kann auch die Compliance jeweils für *Thorax* ($\Delta V_A/\Delta P_{pl} = 2$ l/kPa) und *Lunge* ($\Delta V_A/\Delta[P_A - P_{pl}] = 2$ l/kPa) getrennt gemessen werden (P_{pl} = Pleuradruck).

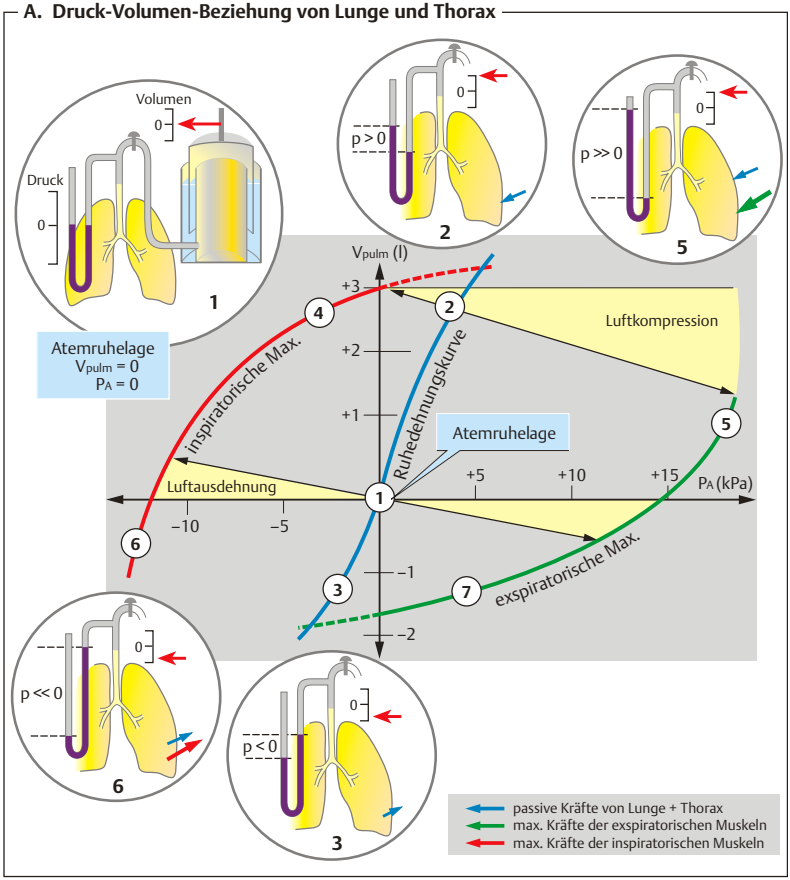
Ähnlich wie die Ruhedehnungskurve können Druck-Volumen-Paare auch bei *maximaler Anstrengung der Atemmuskulatur* (**A**, rote und grüne Kurven) aufgenommen werden: **exspiratorische** und **inspiratorische** (**Druck-**)**Maxima**. Während aus weitgehender Exspirationslage ($V_{pulm} << 0$) durch die Exspirationsmuskeln nur ein geringer Druck erzeugt werden kann (**A7**), beträgt das Druckmaximum bei $V_{pulm} >> 0$ ca. + 15 kPa (Pressversuch nach *Valsalva*; **A5**). Analog kann inspiratorisch der größte Sog (ca. – 10 kPa) aus maximaler Exspirationslage (**A6**) erzeugt werden (*Müller-Versuch*), nicht jedoch aus einer Inspirationslage (**A4**).

Misst man die Dehnungskurve von „Lunge + Thorax" *während* des Atmens (**dynamische Druck-Volumen-Kurve**, **C**), ergibt sich statt einer für Ein- und Ausatmung identischen Kurve (blau) eine *Schleife* (rot/grün). Sie entsteht v. a. dadurch, dass der (v. a. in den oberen und mittleren Atemwegen lokalisierte) *Atemwegs-(=Strömungs-)widerstand* R_L überwunden werden muss, und zwar bei Einatmung in die eine, bei Ausatmung in die andere Richtung. D. h., auch die dazu notwendigen *treibenden Druckdifferenzen* ΔP sind einander entgegengesetzt (inspiratorisch: $P_A < 0$, exspiratorisch: $P_A > 0$). Da, in Analogie zum *Ohm-Gesetz*, $\Delta P = R_L \cdot$ Atemstromstärke $\dot{V}$, muss ΔP ansteigen (**C**), wenn sich die Bronchen verengen und/oder sich $\dot{V}$ erhöht.

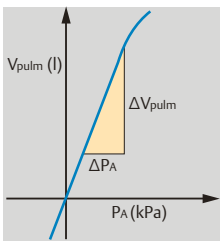
Dynamische Atemwegkompression. Bei Patienten mit **Asthma** ist der Radius (r) der Atemwege verringert, sodass für ein normales Atemzeitvolumen ein erhöhter ΔP nötig ist ($R_L \sim 1/r^4$!). Beim Ausatmen vermindert ein erhöhtes ΔP den transpulmonalen Druck (S. 128) und komprimiert deswegen die Luftwege ($R_L \uparrow\uparrow$). Der erhöhte Atemwegswiderstand R_L verstärkt nun während der Exspiration das Absinken des Drucks entlang der Atemwege ($P_{Atemweg}$) in Richtung Rachen, was die transpulmonale Druckdifferenz, die ja die Atemwege offenhält, mehr und mehr verringert. Unterschreitet $P_{Atemweg}$ den Pleuradruck P_{pl} (transmuraler Druck wird negativ), kollabieren die Atemwege. Diese dynamische Atemwegskompression mündet oft in einen lebensbedrohlichen Teufelskreis ein: $r\downarrow \Rightarrow \Delta P\uparrow \Rightarrow r\downarrow\downarrow \Rightarrow \Delta P\uparrow\uparrow$ ...

Atemarbeit. Die farbigen *Flächen* $A_{R_{insp}}$ und $A_{R_{exsp}}$ innerhalb der Schleife (**C**) sind ein Maß für diejenige in- bzw. exspiratorische Atemarbeit (Druck · Volumen), die *gegen den Strömungswiderstand* der Atemwege (+ Reibungswiderstände von Lunge und Thorax) geleistet wird. Die schraffierte Fläche (**C**) stellt die *Arbeit gegen die elastischen Kräfte von Lunge und Thorax* (A_{elast}) dar. Die *Inspirationsarbeit* entspricht also $A_{R_{insp}} + A_{elast}$, die *Exspirationsarbeit* $A_{R_{exsp}} - A_{elast}$, da bei der Einatmung mit den Inspirationsmuskeln *gegen* die elastischen Kräfte geatmet wird, während diese bei der Ausatmung ganz im Gegenteil die treibenden (passive) Kräfte sind (Vorzeichenumkehr bei A_{elast}). Wird bei *forcierter Atmung* $A_{R_{exsp}}$ größer als A_{elast}, verbraucht auch die Ausatmung (aktive) Muskelenergie.

Abb. 5.6 Druck-Volumen-Beziehungen, Atemarbeit

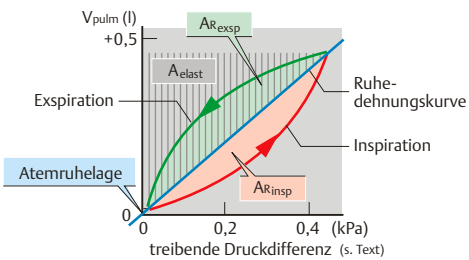


B. Statische Compliance



$\frac{\Delta V_{Pulm}}{\Delta P_A}$ = Compliance von Lunge und Thorax

C. Dynamisches Druck-Volumen-Diagramm



Atemarbeit	inspiratorisch:	$A_{R\,insp} + A_{elast}$
	exspiratorisch:	$A_{R\,exsp} - A_{elast}$

Die passive Dehnbarkeit von Lunge und Thorax (*Compliance*) (S. 136) hängt u. a. von der *Oberflächenspannung* ab. Diese entsteht an der Grenzfläche zwischen Gas und Flüssigkeit, in diesem Fall an der ca. 100 m^2 großen *Gasaustauschfläche der Alveolen*.

Man kann die Wirksamkeit dieser Kräfte gut demonstrieren, indem man eine isolierte, völlig kollabierte Lunge (a) mit Luft oder (b) mit Flüssigkeit füllt: Im Fall (a) setzt die Lunge besonders anfangs der Füllung einen viel höheren Widerstand entgegen („*Eröffnungsdruck*“), der bei Erreichen der totalen Lungenkapazität (▶ Abb. 5.4) den Alveolardruck (P_A) bis auf ca. 2 kPa erhöht. Im Fall (b) ist der Widerstand und damit P_A nur etwa $^1/_4$ so groß. Der erhöhte Druckbedarf im Fall (a) ist demnach zur Überwindung der Oberflächenspannung nötig.

Wird eine Gasblase (Radius r) von einer Flüssigkeit umgeben, so ruft die Oberflächenspannung γ ($N \cdot m^{-1}$) dieser Flüssigkeit im Blaseninneren einen Überdruck gegenüber außen hervor (transmuraler Druck $\Delta P > 0$). Nach dem *Gesetz von Laplace* (S. 214) gilt:

$$\Delta P = \frac{2\gamma}{r} \quad [Pa] \qquad (5.3)$$

Da γ für die jeweilige Flüssigkeit normalerweise konstant ist (Plasma z. B. $10^{-3}\ N \cdot m^{-1}$), ist ΔP umso größer, je kleiner r ist. Sitzt z. B. auf der Öffnung eines Zylinders eine flache Seifenblase, ist r relativ groß (**A1**) und ΔP klein. (Da hier 2 Luft-Flüssigkeits-Grenzen zu berücksichtigen sind, lautet die Gl. (5.3) für diesen Fall: $\Delta P = 4\gamma/r$.) Wird versucht, das Blasenvolumen zu vergrößern, muss sich vorerst r verkleinern (**A2**) und daher ΔP vergrößern: Es ist ein relativ hoher „*Eröffnungsdruck*“ notwendig. Bei weiterem Aufblähen vergrößert sich r wieder (**A3**), der Druckaufwand/Volumenvermehrung sinkt wieder. Die Alveole verhält sich prinzipiell ähnlich. So ist aus dem Blasenmodell auch zu ersehen, dass sich bei miteinander verbundenen Alveolen (**A4**) die kleinere (ΔP_2 hoch) zugunsten der größeren (ΔP_1 klein) durch Druckausgleich noch weiter verkleinern würde.

In der normalen Lunge wird dies v. a. durch einen **Surfactant**-Film (*surf*ace *act*ive *a*g*ent*) auf der Alveoleninnenfläche verhindert. Er senkt γ, und zwar bei kleinen Alveolen stärker als bei größeren. Surfactant ist ein Protein-Phospholipid-Gemisch, das Dipalmitoyl-Lecithin und die Surfactant-Proteine (SP-A, -B, -C und -D) enthält, und wird von spezialisierten Alveolarzellen (sog. Typ-II-Zellen) gebildet und exozytiert.

Bei manchen Neugeborenen wirkt dieser Faktor unzureichend, was zu ernsten Störungen des Gasaustausches in der Lunge führt (*Membransyndrom des Neugeborenen*, engl. Newborn Respiratory Distress Syndrome = NRDS). Auch die Lungenschädigung bei O_2-Vergiftung (S. 158) beruht z. T. auf einer oxidativen Zerstörung des Surfactant. Es sinkt die Compliance, Alveolen kollabieren (Atelektasen), und ein Lungenödem entwickelt sich.

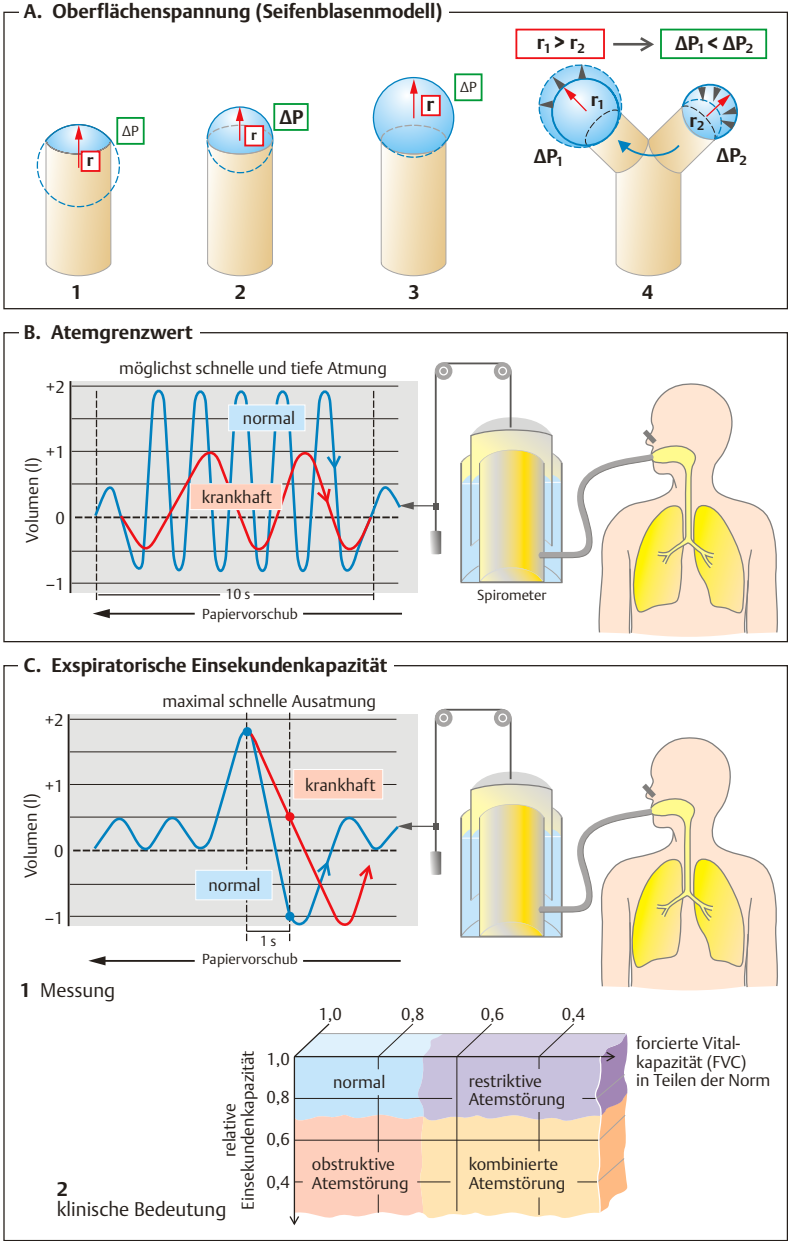
Dynamische Atemtests

Wird das Atemzeitvolumen durch willentliche Steigerung (für 10 s) von *Atemzugvolumen* und *Atemfrequenz* maximal erhöht (**B**), werden normalerweise 120 – 170 l/min erreicht. Dieser **Atemgrenzwert** hat z. B. als Verlaufskontrolle bei Erkrankungen der Atemmuskeln (z. B. Myasthenia gravis) eine gewisse klinische Bedeutung.

Beim sog. *Tiffeneau-Test* wird das in der ersten Sekunde maximal ausatembare Volumen (FEV_1, forcierte **exspiratorische Einsekundenkapazität**) bestimmt, das meist als Anteil der *forcierten Vitalkapazität* (FVC) angegeben wird (*relative Einsekundenkapazität*, normal > 0,7; **C**). (FVC ist das Volumen, das nach voller Inspiration so schnell und so kräftig wie möglich exspiriert werden kann; es ist oft etwas kleiner als VC) Die (mit einem Pneumotachographen ermittelte) **maximale exspiratorische Atemstromstärke** beträgt dabei ca. 10 l/s.

Mit diesen Tests können klinisch u. a. *restriktive Atemstörungen* (Verminderung des funktionstüchtigen Lungenvolumens, z. B. Lungenödem, -entzündung, oder Behinderung der Lungenausdehnung, z. B. Wirbelsäulenverkrümmung) von *obstruktiven Atemstörungen* (Einengung der Luftwege, z. B. Asthma, Bronchitis, Emphysem, Stimmbandlähmung) unterschieden werden (**C2**).

Ähnlich wie die Vitalkapazität (S. 132) wird auch die relative Sekundenkapazität dadurch normiert, dass Alter, Körpergröße und Geschlecht mit empirischen Formeln berücksichtigt werden.


A. Oberflächenspannung (Seifenblasenmodell)
r1 > r2
ΔP1 < ΔP2
ΔP
r
r1
r2
ΔP1
ΔP2
1
2
3
4
B. Atemgrenzwert
möglichst schnelle und tiefe Atmung
+2
+1
0
−1
Volumen (l)
normal
krankhaft
10 s
Papiervorschub
Spirometer
C. Exspiratorische Einsekundenkapazität
maximal schnelle Ausatmung
krankhaft
normal
1 s
Papiervorschub
1 Messung
1,0
0,8
0,6
0,4
relative Einsekundenkapazität
normal
restriktive Atemstörung
obstruktive Atemstörung
kombinierte Atemstörung
forcierte Vital-kapazität (FVC) in Teilen der Norm
2 klinische Bedeutung

Alveoläre Belüftung. Vom Atemzugvolumen (V_T) kommt nur der sog. alveoläre Anteil (V_A) mit den Alveolen in Berührung, der Rest (V_D) nur mit dem Totraum (S. 134). Es gilt also: $V_A = V_T - V_D$ [l]. Multipliziert mit der Atemfrequenz f (min^{-1}) ergibt sich: alveoläre Belüftung ($\dot{V}_A$) = Atemzeitvolumen ($\dot{V}_T$) – Totraumbelüftung ($\dot{V}_D$) [$l \cdot min^{-1}$].

Da V_D anatomisch vorgegeben ist, steigt $\dot{V}_D$ ($= V_D \cdot f$) mit der Atemfrequenz f. Wird daher für ein bestimmtes $\dot{V}_T$ ($= V_T \cdot f$) frequenter (f↑), aber weniger tief (V_T↓) geatmet (*„flache Atmung“*), so sinkt die für den Gasaustausch wichtige Größe $\dot{V}_A$ ab, weil $\dot{V}_D$ angestiegen ist.

Beispiel: Während bei einem $\dot{V}_T$ von $8 l \cdot min^{-1}$, einem V_D von 0,15 l und einer normalen Frequenz von $16 min^{-1}$ $\dot{V}_A$ $5{,}6 l \cdot min^{-1}$ beträgt (= 70 % von $\dot{V}_T$), sinkt dieser Wert bei einer Verdoppelung von f (und gleichzeitiger Halbierung von V_T) trotz unverändertem $\dot{V}_T$ auf $3{,}2 l \cdot min^{-1} = 40$ % von $\dot{V}_T$!

Eine flache oder Hechelatmung (z. B. bei schmerzhafter Rippenfraktur) kann also zu einer verminderten Gasauffrischung in den Alveolen führen. Das trifft auch zu, wenn der Totraum künstlich vergrößert wird (S. 156).

Der **Sauerstoffverbrauch** $\dot{V}_{O_2}$ lässt sich aus der Differenz von *eingeatmetem* O_2*-Volumen/Zeit* ($= \dot{V}_T \cdot F_{I_{O_2}}$) und *ausgeatmetem* O_2*-Volumen/Zeit* ($\dot{V}_T \cdot F_{E_{O_2}}$) errechnen, sodass $\dot{\mathbf{V}}_{\mathbf{O_2}} = \dot{\mathbf{V}}_{\mathbf{T}} \cdot (\mathbf{F}_{\mathbf{I_{O_2}}} - \mathbf{F}_{\mathbf{E_{O_2}}})$. (Ruhewert: $\dot{V}_{O_2}$ = ca. 8 $(0{,}21 - 0{,}17) = 0{,}32 l \cdot min^{-1}$.)

Die **CO_2-Abgabe**, $\dot{V}_{CO_2}$, ergibt sich aus $\dot{V}_T \cdot F_{E_{CO_2}}$ ($F_{I_{CO_2}} \approx 0$!), in Ruhe = ca. $0{,}26 l \cdot min^{-1}$. $\dot{V}_{O_2}$ und $\dot{V}_{CO_2}$ erhöhen sich bei schwerster Arbeit auf etwa das 10-fache (S. 92). Das Verhältnis $\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2}$ ist der sog. **respiratorische Quotient** (**RQ**) (S. 254), der je nach Nahrung 0,7 – 1,0 beträgt.

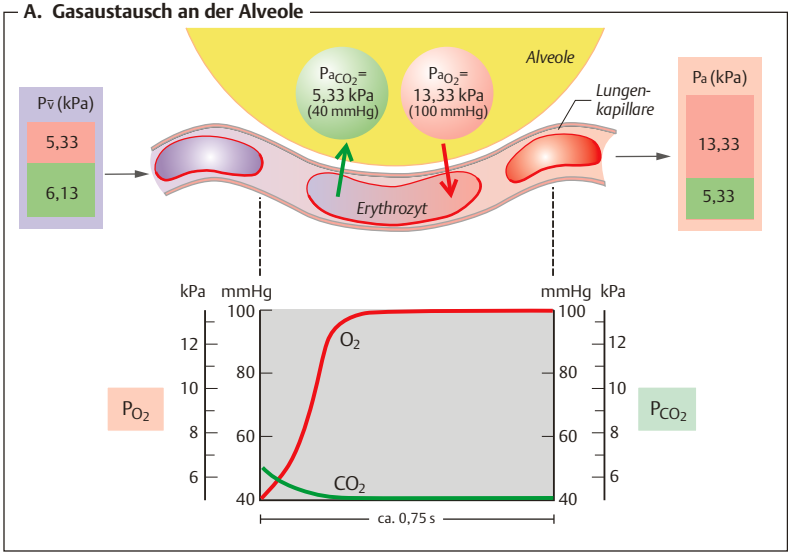
Der **Gasaustausch an der Alveole** erfolgt durch **Diffusion** nach dem Fickschen Diffusionsgesetz (S. 34), wobei die **Partialdruckunterschiede** zwischen Alveolarraum und den Erythrozyten des Lungenkapillarbluts die Triebkräfte (**A**) sind. Da die *mittleren alveolären Partialdrücke* für O_2 ($P_{A_{O_2}}$) ca. 13,3 kPa und für CO_2 ($P_{A_{CO_2}}$) ca. 5,3 kPa, die *Partialdrücke im „gemischt-venösen“* Blut der A. pulmonalis für O_2 ($P\bar{v}_{O_2}$ ca. 5,3 kPa und für CO_2 ($P\bar{v}_{CO_2}$) ca. 6,1 kPa betragen, besteht für O_2 von Alveole zu Kapillare ein *mittleres Partialdruckgefälle* von ca. 8 kPa, für CO_2 eines in der umgekehrten Richtung von ca. 0,8 kPa. Sinkt der $P_{A_{CO_2}}$ (z. B. bei Hyperventilation), so steigt $P_{A_{O_2}}$, und umgekehrt (Alveolargasgleichung) (S. 158).

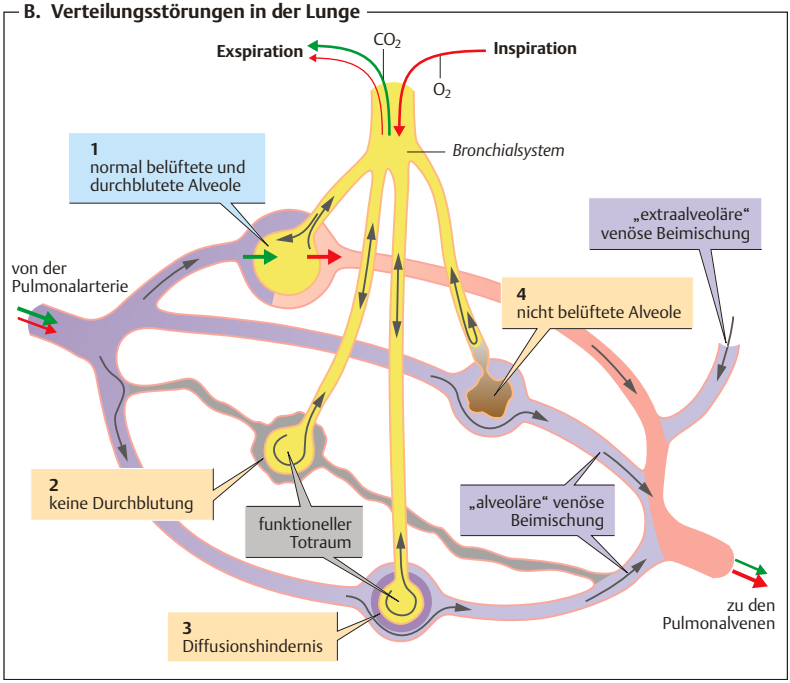
Der **Diffusionsweg** von der Alveole in die Erythrozyten beträgt 1 – 2 µm und ist kurz genug, um einen Partialdruckausgleich innerhalb der Zeit zu erreichen, die Erythrozyt und Alveole miteinander in Kontakt sind (*Kontaktzeit*, in Ruhe ca. 0,75 s; **A**). Im so arterialisierten Kapillarblut sind $P_{a_{O_2}}$ und $P_{a_{CO_2}}$ deshalb etwa gleich hoch wie die entsprechenden mittleren Werte in der Alveole. Allerdings gelangt anschließend venöses Blut aus arteriovenösen Kurzschlüssen (Shunts) in der Lunge, aus einem Teil der Bronchialvenen und aus den Thebesius-Venen des Herzens in das arterialisierte Blut: *extraalveoläre venöse Beimischungen* (**B**). Diese sowie die $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Inhomogenität (S. 142) sind die Ursachen dafür, dass der $P_{a_{O_2}}$ von 13,3 kPa (nach der Alveolenpassage) auf Werte von ca. 12,0 kPa in der Aorta absinkt (und der $P_{a_{CO_2}}$ etwas ansteigt) (**A**).

Für den CO_2-Austausch genügt der geringe Druckunterschied von ca. 0,8 kPa, da der *Krogh-Diffusionskoeffizient K* (S. 34) für CO_2 (K_{CO_2}) rund 23-mal größer ist als der für O_2 (Gewebe: $K_{O_2} \approx 2{,}5 \cdot 10^{-16} m^2 \cdot s^{-1} \cdot Pa^{-1}$) und daher CO_2 viel rascher diffundiert als O_2. Bei körperlicher Arbeit (hohes Herzzeitvolumen!) sinkt die Kontaktzeit bis herab auf $^1/_3$ des Ruhewertes. Besteht z. B. ein Diffusionshindernis (s. u.), wird der alveoläre O_2-Partialdruckausgleich also bei Belastung eher gefährdet als in Ruhe.

Störungen des Gasaustausches können folgende prinzipielle Gründe haben: Die Durchblutung der alveolären Blutkapillaren ist vermindert (z. B. beim Lungeninfarkt; **B2**); es besteht ein Diffusionshindernis (z. B. Alveolarwandverdickung beim Lungenödem **B3**); Alveolen werden nicht belüftet (z. B. wenn ein Fremdkörper eingeatmet wurde; **B4**). In den Fällen **B2** und **B3** erhöht sich der *funktionelle Totraum* (S. 134), in den Fällen **B3** und **B4** wird das Blut unzureichend arterialisiert: Sog. *alveoläre venöse Beimischung* zum arteriellen Blut. Graduelle „Störungen“ vom Typ **B2** und **B4** sind schon beim Gesunden zu beobachten (S. 142).

Abb. 5.8 Gasaustausch in der Lunge





Sieht man von der geringen Blutmenge ab, die die Lunge über die Bronchialarterien erreicht, so ist die mittlere **Lungenperfusion** ($\dot{Q}$) gleich dem Herzzeitvolumen (HZV ≈ 6 l · min^{-1}). Der **Blutdruck** in der A. pulmonalis beträgt systolisch ca. 25 mmHg, diastolisch ca. 8 mmHg und im Mittel ($\bar{P}$) ca. 15 mmHg. Bis zum Beginn der Lungenkapillaren (präkapillär) fällt $\bar{P}$ auf ca. 12 mmHg ab ($P_{präkap}$) und beträgt schließlich postkapillär nur noch ca. 8 mmHg ($P_{postkap}$). Diese Werte gelten für alle Lungenbezirke, die auf der Höhe der Pulmonalklappe liegen.

Inhomogenität der Lungenperfusion $\dot{Q}$. In Gefäßen *unterhalb* des Niveaus der Pulmonalklappen (Richtung Lungenbasis) erhöht sich $P_{präkap}$ in *aufrechter Thoraxstellung*, weil sich hier der hydrostatische Druck der Blutsäule (bis zu ca. 12 mmHg) hinzuaddiert, während $P_{präkap}$ in Bezirken *oberhalb* der Pulmonalklappe (Richtung Lungenspitze) vermindert ist (**A**, Zone 1). Hier kann $P_{präkap}$ sogar subatmosphärisch werden, sodass der im Mittel atmosphärische Alveolardruck (P_A) die Kapillaren weitgehend komprimiert ($P_A > P_{präkap} > P_{postkap}$; **A**); $\dot{Q}$ pro Lungenvolumeneinheit ist dort also sehr klein. In mittleren Lungenabschnitten (Zone 2, **A**) kann es am venösen Kapillarende zumindest zeitweise zu einer Lumeneinengung kommen ($P_{präkap} > P_A > P_{postkap}$), während die Lungenbasis (Zone 3, **A**) dauernd durchblutet wird ($P_{präkap} > P_{postkap} > P_A$). Demnach nimmt $\dot{Q}$ pro Lungenvolumeneinheit von der Spitze zur Basis zu (**A**,**B**, rote Linie).

Inhomogenität der Alveolarventilation. Ebenfalls aus Gründen der Schwerkraft steigt auch die Belüftung des Alveolarraums ($\dot{V}_A$) pro Lungenvolumeneinheit von der Spitze zur Basis an (**B**, orange Linie), allerdings weniger stark als $\dot{Q}$, sodass $\dot{V}_A/\dot{Q}$ von der Spitze zur Basis abnimmt (**B**, grüne Kurve u. obere Skala).

Das mittlere **Ventilations-Perfusions-Verhältnis** ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) für die ganze Lunge von ca. 0,93 (**C2**) errechnet sich aus der mittleren Alveolarventilation ($\dot{V}_A$) von ca. 5,6 l · min^{-1} und der Gesamtperfusion ($\dot{Q}$ = HZV) von ca. 6 l · min^{-1}. Wird, im Extremfall, eine Region überhaupt nicht belüftet, wird $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$ (**C1**). Bei fehlender Perfusion hingegen, als anderem Extrem ($\dot{V}_A/\dot{Q} \Rightarrow \infty$; **C3**), herrschen in den betroffenen Alveolen Frischluft-Bedingungen (funktioneller Totraum) (S. 140). $\dot{V}_A/\dot{Q}$ kann in der Lunge also regional stark variieren ($\dot{V}_A/\dot{Q}$-**Inhomogenität**), theoretisch zwischen 0 und ∞. Als Folge variiert in diesem Fall der $P_{A_{O_2}}$ zwischen dem gemischt-venösen Wert $P\bar{v}_{O_2}$ und dem $P_{I_{O_2}}$ der (angefeuchteten) Frischluft (**D**). In einer gesunden, aufrechten Lunge nimmt $\dot{V}_A/\dot{Q}$ in Ruhe von der Spitze zur Basis stark ab (von 3,3 auf 0,63; **B**, grüne Kurve), sodass $P_{A_{O_2}}$ bzw. $P_{A_{CO_2}}$ in der „hyperventilierten" Lungenspitze 17,6 bzw. 3,7 kPa, in der normoventilierten Mittelzone 13,3 bzw. 5,3 und in der „hypoventilierten" Lungenbasis 11,9 bzw. 5,6 kPa beträgt. Bei körperlicher Belastung sind diese Änderungen weniger ausgeprägt, weil durch den dabei erhöhten $P_{präkap}$ $\dot{Q}$ auch in Zone 1 steigt.

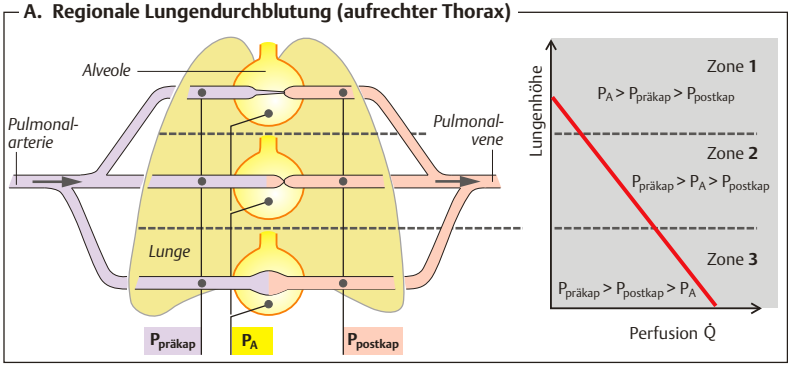
Folgen einer $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Inhomogenität: Sie macht die Lunge für den *Gasaustausch weniger effektiv*. Trotz des hohen $P_{A_{O_2}}$ in der Lungenspitze (ca. 17,6 kPa; **D** rechts) und des etwa normalen Gesamt-$P_{A_{O_2}}$ trägt der aus Zone 1 kommende, rel. kleine $\dot{Q}$-Anteil nur wenig zum Gesamt-$\dot{Q}$ der Vv. pulmonales bei. Folglich ist $P_{a_{O_2}} < P_{A_{O_2}}$, d. h. es entsteht eine *alveolär-arterielle O_2-Differenz* (AaD_{O_2}) von normalerweise maximal 4 kPa. Beim totalen arteriovenösen Shunt ($\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$) (S. 144) z. B. nützt den betroffenen Lungenanteilen sogar eine O_2-Beatmung nichts, da ja der angebotene O_2 dort nicht mit dem Kapillarbett in Kontakt kommt (Situation **C1**).

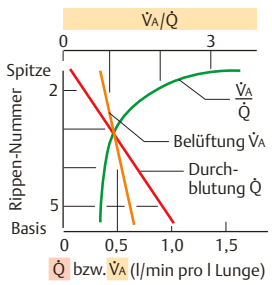
Bei vielen **Lungenkrankheiten** kann es zu einer sehr ausgeprägten $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Inhomogenität kommen. So beträgt z. B. bei der *Schocklunge* der Shunt bis zu 50 % von $\dot{Q}$. Ein gleichzeitiges Lungenödem, ein zusätzliches alveoläres Diffusionshindernis oder eine Störung des Surfactant (S. 138) führen dann sehr schnell zu einer bedrohlichen Ateminsuffizienz.

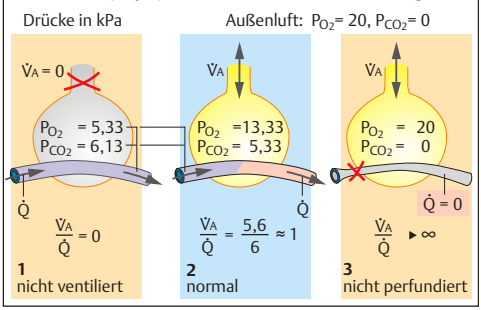
Um extreme Werte von $\dot{V}_A/\dot{Q}$ zu verhindern, existiert allerdings ein Mechanismus, der die Alveolardurchblutung reguliert, die sog. **hypoxische Vasokonstriktion** (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Sensoren in den Alveolen lösen bei stark erniedrigtem $P_{A_{O_2}}$ mit lokalen Signalen eine Konstriktion der zuführenden Blutgefäße aus. Damit werden Shunts in schlecht oder nicht belüfteten Lungenbezirken gedrosselt, womit „ertragreicheren" Regionen relativ mehr Blut für den Gasaustausch zur Verfügung gestellt wird.

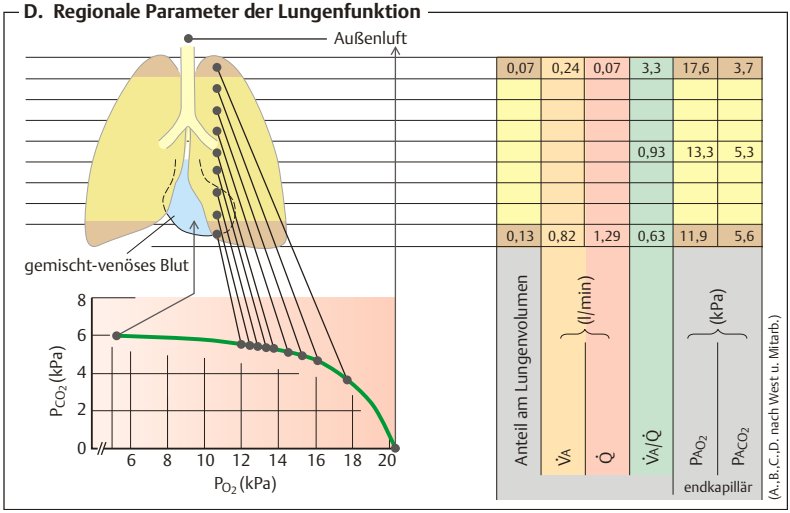
Bei einer länger andauernden **Höhenhypoxie** kann die hypoxische Vasokonstriktion aber Probleme bereiten. Da dabei ja alle Lungenbereiche von der Hypoxie betroffen sind, steigt der pulmonale Blutdruck (S. 232) an, was u. a. zum *Lungenödem* führen kann (Teil der *akuten Höhenkrankheit*). Eine chronische Höhenhypoxie hat wegen der begleitenden chronischen *pulmonalen Hypertonie* eine Dauerbelastung des rechten Herzens zur Folge. Da die Hypoxie auch eine vermehrten Hämoglobinbildung auslöst (S. 106), steigt der Hämatokrit und damit die Blut-Viskosität (S. 110), sodass sich der Gefäßwiderstand auch im großen Kreislauf erhöht, was jetzt auch das linke Herz belastet.

Abb. 5.9 Lungendurchblutung und -belüftung









In einer normalen Lunge wird der O_2-Partialdruck des Blutes an den alveolären O_2-Druck ($P_{A_{O_2}}$ = 13,3 kPa = 100 mmHg) angeglichen, sodass sich der arterielle O_2-Druck ($P_{a_{O_2}}$) und $P_{A_{O_2}}$ nur wenig voneinander unterscheiden. Eine kleine alveolär-arterielle O_2-Differenz (AaD_{O_2}) bleibt allerdings bestehen, sodass ($P_{A_{O_2}} - P_{a_{O_2}}$) = AaD_{O_2} je nach Alter, 2 bis 4 kPa beträgt. Die Hauptursache für diese Differenz (**A**) ist die *Inhomogenität des pulmonalen Ventilations-Perfusions-Quotienten* ($\dot{V}_A/\dot{Q}$; vgl. dazu weiter oben) (S. 142).

Entstehung von AaD_{O_2}. Werden zwei Alveolarbezirke betrachtet (**A1** bzw. **A2**), von denen im linken Bezirk 1 $\dot{V}_A/\dot{Q}$ hoch ist (hyperventiliert und/oder hypoperfundiert) und im rechten Bezirk 2 niedrig ist (hypoventiliert und/oder hyperperfundiert), ergibt sich Folgendes: In beiden Fällen gleicht sich der arterielle O_2-Druck der Kapillare (P_c) an den jeweiligen O_2-Druck in der Alveole an, d. h. $P_{C_1} = P_{A_1}$ und $P_{C_2} = P_{A_2}$. Das am Mund (am Ende einer Exspiration) sammelbare gemischt-alveoläre Gas setzt sich zusammen aus dem hohen Gasvolumen aus Bezirk 1 (mit hohem P_{A_1}) und dem niedrigen Volumen aus Bezirk 2 (mit niedrigem P_{A_2}). Der O_2-Druck des Gasgemischs P_A ist daher näher an P_{A_1} als an P_{A_2} (**A** links unten). Der gemischt-arterielle Druck P_a hingegen ist näher an P_{c2} als an P_{c1}, weil aus Bezirk 2 mehr Blut kommt als aus Bezirk 1. Da auch in gesunden Lungen eine gewisse $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Inhomogenität herrscht (S. 142), ergibt sich aus dieser Betrachtung, dass die Ungleichverteilung eine messbare AaD_{O_2} zur Folge hat.

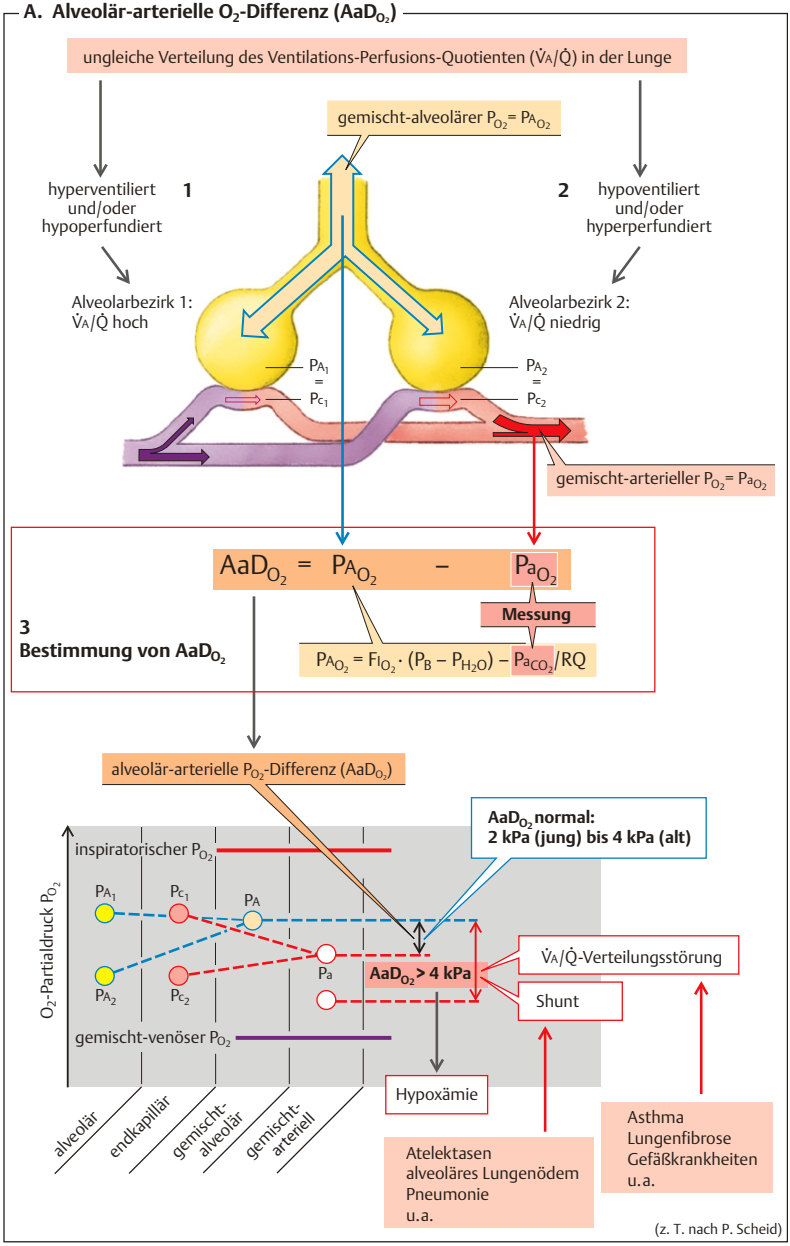
Viele Lungenstörungen vergrößern die $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Inhomogenität, was nach dem eben Gesagten einen Anstieg von AaD_{O_2} zur Folge hat und ein Absinken des arteriellen O_2-Drucks $P_{a_{O_2}}$ beinhaltet (Hypoxämie, s. u.).

Bestimmung von AaD_{O_2} (A3). Dafür müssen $P_{A_{O_2}}$ und $P_{a_{O_2}}$ bekannt sein (s. o.). Letzterer Wert wird im arteriellen Blut gemessen, während $P_{A_{O_2}}$ sich mittels der Alveolargasgleichung (S. 158) aus dem inspiratorischen O_2-Druck ($= F_{I_{O_2}} \cdot [P_B - P_{H_2O}]$), dem arteriellen CO_2-Partialdruck ($P_{a_{CO_2}}$, Messung im Blut) und dem Respiratorischen Quotienten (RQ) (S. 254) errechnet.

Hypoxämie

Der normale Wert von $P_{a_{O_2}}$ beträgt ca. 12,6 kPa (94 mmHg). Unterschreitet $P_{a_{O_2}}$ 10,7 kPa (80 mmHg), so spricht man von Hypoxämie (S. 152). Sie kann zahlreiche Ursachen haben, z. B. ein *Höhenaufenthalt* oder eine *Hypoventilation* (z. B. durch eine neuromuskuläre Erkrankung). In beiden Fällen ist (ursächlich) auch der $P_{A_{O_2}}$ erniedrigt, sodass AaD_{O_2} normal ist. Bei zwei weiteren Konstellationen ist der AaD_{O_2} hingegen erhöht: (a) bei einer $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *Verteilungsstörung* (s. o.) oder (b) bei einem *Shunt*, z. B. bei einem alveolären Lungenödem, bei dem die betroffenen Alveolen ja nicht beatmet sind (▶ Abb. 5.8B4). Der Fall (a) lässt sich von (b) dadurch unterscheiden, dass sich bei kurzzeitiger 100 %iger O_2-Beatmung im Fall (a) der $P_{a_{O_2}}$ erhöht, weil dabei P_{A_2} in den zuvor schlechter ventilierten Alveolen doch so hoch ansteigt, dass das Blut in den zugehörigen Kapillaren (P_{c2}) voll gesättigt wird. Im Fall (b) erreicht der Sauerstoff nicht die betroffenen Alveolen, sodass die O_2-Beatmung am zu niedrigen $P_{a_{O_2}}$ nichts ändert.

Abb. 5.10 Alveolär-arterielle O_2-Differenz (AaD_{O_2})



Kohlendioxid (CO_2) ist ein Endprodukt des Energiestoffwechsels (S. 254). Das in den Zellen des Körpers entstehende CO_2 wird **physikalisch gelöst** und diffundiert in die benachbarten Blutkapillaren. Im Blut bleibt CO_2 zum kleineren Teil physikalisch gelöst, zum größeren Teil wird es als *HCO_3^-* und *Carbamat* **chemisch gebunden** (**A** unten, blaue Pfeile; s. a. Tabelle: *arteriovenöse CO_2-Differenz im Blut*). Das so mit CO_2 beladene Blut gelangt im Blutkreislauf über das rechte Herz in die Lungenkapillaren. Hier wird CO_2 wieder aus seiner Bindung gelöst (**A**, rote Pfeile) und diffundiert in die Alveolen, von wo es ins Freie abgeatmet wird (S. 126).

Bei der Reaktion $HCO_3^- + H^+ \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$ in den Erythrozyten spielt die dortige **Carboanhydrase** (**A5, 7**) eine entscheidende Rolle: Mit diesem Enzym wird die ansonsten relativ träge Gleichgewichtseinstellung so stark beschleunigt, dass die kurze Kontaktzeit zwischen Erythrozyt und Alveole bzw. peripherem Gewebe (< 1 s) für die Umwandlung $CO_2 \rightleftharpoons HCO_3^-$ ausreicht.

Das aus den **Körperzellen** (**A** unten, „Gewebe“) diffundierte CO_2 erhöht den P_{CO_2} des arteriellen Blutes (ca. 5,33 kPa) auf den mittleren venösen Wert von ca. 6,27 kPa. Damit steigt auch das im Plasma physikalisch gelöste CO_2. Der Hauptteil des CO_2 diffundiert dann in die Erythrozyten, erhöht auch dort die Konzentration an physikalisch gelöstem CO_2 und wird außerdem dort chemisch gebunden. Es entsteht **HCO_3^-** (**A5, 2**) und, über eine *Carbaminoverbindung* mit dem *Hämoglobin* (Hb), **Hb-Carbamat** (**A3**). Getrieben durch die jetzt gegenüber dem Plasma erhöhte HCO_3^--Konzentration verlassen ca. $^3/_4$ des HCO_3^- den Erythrozyten gleich wieder über einen *HCO_3^-/Cl^--Antiporter* (**Anionenaustausch** [Hamburger-Shift]; **A4**).

Bei der chemischen Bindung von CO_2 in peripher zirkulierenden Erythrozyten werden **H^+-Ionen** frei:

Bicarbonatbildung:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+ \qquad (5.4)$$

Hb-Carbamat-Bildung:

$$Hb - NH_2 + CO_2 \rightleftharpoons Hb - NH - COO + H^+ \qquad (5.5)$$

Wesentlicher **Puffer** für diese H^+-Ionen ist das **Hämoglobin** (**A6**; s. a. Nicht-Bicarbonat-Puffer) (S. 162). Die Entfernung der H^+-Ionen aus den Reaktionen 5.4 und 5.5 verhindert die rasche Gleichgewichtseinstellung, sodass große Mengen von CO_2 in Form von HCO_3^- bzw. Carbamat gebunden werden können. Dabei kann das desoxigenierte Hämoglobin (**A**, Hb) mehr H^+-Ionen aufnehmen als das oxigenierte Hämoglobin (**A**, Oxi-Hb), weil letzteres die stärkere Säure ist. Diese Eigenschaft begünstigt die Aufnahme von CO_2 in die peripher zirkulierenden Erythrozyten (*Haldane-Effekt*), da dort ja gleichzeitig O_2 abgegeben wird, d. h. Oxi-Hb zu Hb desoxigeniert wird.

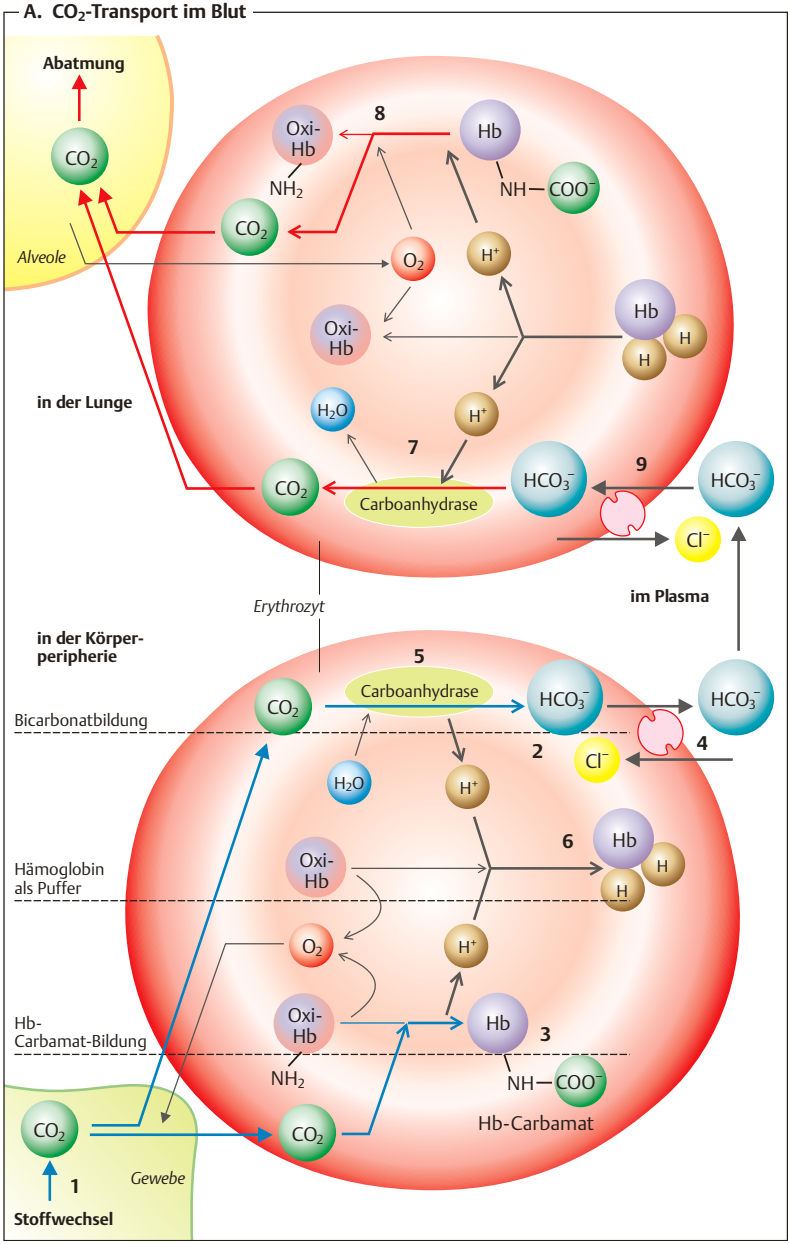
In den **Lungenkapillaren** verlaufen all diese Reaktionen in die Gegenrichtung (**A** oben, rote und schwarze Pfeile): Da in den Alveolen ein niedrigerer P_{CO_2} herrscht als im venösen Blut, diffundiert CO_2 in die Alveolen, die Reaktionen 5.4 und 5.5 laufen jetzt nach links, CO_2 wird unter H^+-Bindung aus HCO_3^- und Carbamat freigesetzt (**A7** bzw. **8**), und der HCO_3^-/Cl^--Austausch läuft rückwärts (**A9**). Die Reoxigenierung des Hb zu Oxi-Hb in der Lunge unterstützt diesen Vorgang durch vermehrte Freisetzung von H^+-Ionen (*Haldane-Effekt*).

CO_2-Verteilung im Blut (mmol/l *Blut*, 1 mmol = 22,26 ml CO_2)

	gelöst	HCO_3^-	$Carbamat^-$	gesamt
arteriell:				
Plasma*	0,7	13,2	0,1	14,0
Erythrozyten**	0,5	6,5	1,1	8,1
Blut	1,2	19,7	1,2	22,1
gemischt-venös:				
Plasma*	0,8	14,3	ca. 0,1	15,2
Erythrozyten**	0,6	7,2	1,4	9,2
Blut	1,4	21,5	1,5	24,4
arteriovenöse CO_2-Differenz im Blut (% der gesamten arteriovenösen Differenz)	0,2 (9 %)	1,8 (78 %)	0,3 (13 %)	2,3 (100 %)

* ca. 0,55 l Plasma/l Blut; ** ca. 0,45 l Erythrozyten/l Blut

Abb. 5.11 CO_2-Transport im Blut



Die **„Gesamt-CO_2"-Konzentration** (= chemisch gebundenes „CO_2" + physikalisch gelöstes CO_2) beträgt im gemischt-venösen Blut ca. 24 – 25 mmol/l, im arteriellen Blut ca. 22 – 23 mmol/l. Knapp 90 % davon sind HCO_3^- (**A** rechts u. Tabelle) (S. 146). Die Gesamt-CO_2-Konzentration ist v. a. vom *Partialdruck des CO_2* (P_{CO_2}) abhängig. Grafisch dargestellt ergibt diese Beziehung die sog. CO_2-Bindungskurve des Blutes (s. u.).

Die Konzentration des **physikalisch gelösten CO_2** im Plasma ist linear vom dort herrschenden P_{CO_2} abhängig und errechnet sich wie folgt:

$$[CO_2] = \alpha_{CO_2} \cdot P_{CO_2} \quad \text{(mmol/l Plasma)}$$
$$\text{bzw. (ml/l Plasma)}, \qquad (5.6)$$

wobei α_{CO_2} der (Bunsen-) *Löslichkeitskoeffizient* für CO_2 ist. Er beträgt im Plasma bei 37 °C:

$$\alpha_{CO_2} = 0{,}225 \text{ mmol} \cdot l^{-1} \cdot kPa^{-1},$$

bzw., umgerechnet auf das Volumen von CO_2 (ml = mmol · 22,26):

$$\alpha_{CO_2} = 5 \text{ ml} \cdot l^{-1} \cdot kPa^{-1}.$$

Als *Bindungskurve des physikalisch gelösten CO_2* ergibt sich daher eine Gerade (**A**, grüne Linie).

Im Gegensatz dazu nimmt das chemisch gebundene „CO_2" nicht linear mit erhöhtem P_{CO_2} zu, da u. a. die Pufferkapazität limitiert und nur eine begrenzte Anzahl von Carbaminobindungen am Hämoglobin möglich ist: Es ergibt sich für chemisch gebundenes „CO_2" eine gekrümmte Bindungskurve. Die *Bindungskurve für das „Gesamt-CO_2"* (**A**, rote bzw. violette Linie) errechnet sich aus der jeweiligen Summe des physikalisch gelösten und des chemisch gebundenen CO_2.

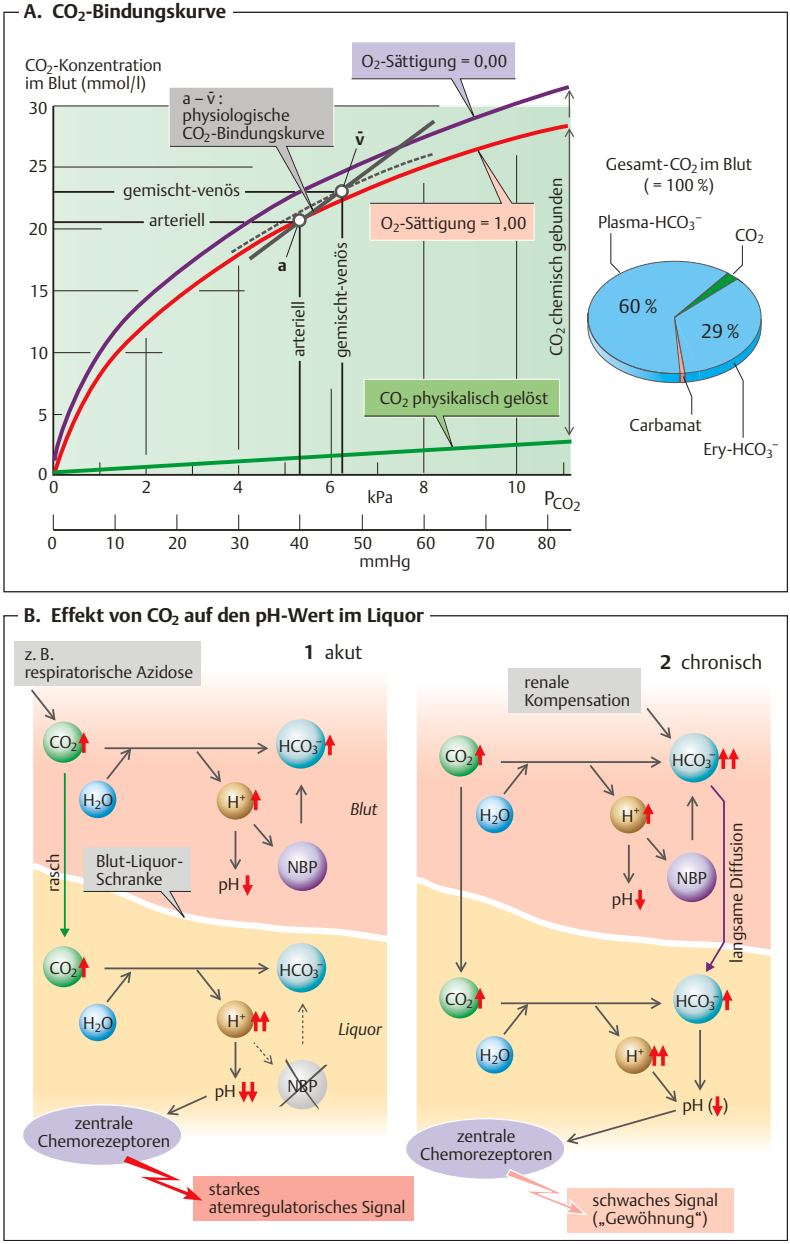
Der **Verlauf der CO_2-Bindungskurve** des Blutes ist von der **O_2-Sättigung** (S_{O_2}) des Hämoglobins (Hb) abhängig: Bei gleichem P_{CO_2} kann vollständig O_2-gesättigtes Blut weniger CO_2 binden als O_2-freies Blut (**A**, vgl. rote und violette Kurve). Wird z. B. das venöse Blut in der Lunge mit O_2 aufgeladen, vermindert sich gleichzeitig die Pufferkapazität des Hb und damit die chemische Bindung des CO_2 (*Haldane-Effekt*) (S. 146). Venöses Blut ist allerdings nie O_2-frei, sondern (je nach O_2-Ausschöpfung im betreffenden Organ) immer noch zu einem gewissen Anteil mit O_2 gesättigt; gemischt-venös beträgt S_{O_2} rund 0,75. Für diesen Wert liegt die (in **A** gestrichelte) Kurve zwischen den beiden Kurven für S_{O_2} = 0,00 und 1,00. Im arteriellen Blut herrscht ein P_{CO_2} von ca. 5,33 kPa, und S_{O_2} beträgt 0,97 (**A**, Punkt *a*). Im gemischt-venösen Blut beträgt der P_{CO_2} ca. 6,27 kPa und S_{O_2} rund 0,75 (**A**, Punkt $\bar{v}$). *Die Verbindung der Punkte a* und $\bar{v}$ wird **„physiologische CO_2-Bindungskurve"** genannt.

Das Verhältnis der HCO_3^--Konzentration zu der des physikalisch gelösten CO_2 ist in Plasma und Erythrozyt unterschiedlich (rund 20:1 bzw. 12:1). Diese Werte spiegeln auch den Unterschied des pH-Wertes im Plasma (7,40) zu dem im Erythrozyten (ca. 7,2) wider (S. 160).

CO_2 im Liquor

CO_2 diffundiert, im Gegensatz zu HCO_3^- und H^+, relativ leicht durch die Blut-Liquor-Schranke (S. 342), sodass sich der Liquor-P_{CO_2} rasch an **akute Änderungen des Blut-P_{CO_2}** anpasst (**B1**). Nun können aber CO_2-bedingte (sog. respiratorische) pH-Änderungen im Organismus nur von den sog. *Nicht-Bicarbonat-Puffern* (NBP) abgepuffert werden (S. 164). Da deren Konzentration im Liquor sehr niedrig ist, senkt dort also z. B. ein akuter P_{CO_2}-Anstieg (*respiratorische Azidose*) (S. 164) den pH-Wert relativ stark (**B1**, pH). Dies wird von den zentralen Chemosensoren (S. 154) registriert und mit einer Anpassung der Atemtätigkeit beantwortet. Im Gegensatz zum Liquor ist Blut reich an NBP (Hämoglobin!), sodass die durch den CO_2-Anstieg freiwerdenden H^+-Ionen im Blut effektvoll abgepuffert werden. Dadurch steigt die aktuelle HCO_3^--Konzentration im Blut (S. 168) auf höhere Werte als im Liquor an, sodass HCO_3^- (relativ langsam) in den Liquor diffundiert (**B2**); dies hat dort einen Wiederanstieg des pH-Wertes zur Folge (weil $[HCO_3^-]/[CO_2]$ steigt) (S. 162) und damit (via Chemosensoren) einen verringerten „Atemantrieb", ein Vorgang, der durch eine renale Kompensation (pH-Anstieg durch HCO_3^--Retention) (S. 164) verstärkt wird. Damit kommt es schließlich zu einer Art „Gewöhnung" an **chronische P_{CO_2}-Abweichungen** vom Normalwert (S. 156).

Abb. 5.12 CO_2 in Blut und Liquor



Das **Hämoglobin** (**Hb**, 64 500 Da) in den Erythrozyten dient v. a. als *O_2-Transportprotein*, es transportiert aber auch CO_2 und ist zudem ein wichtiger *Blutpuffer* (S. 162). Adultes Hb hat vier Untereinheiten (98 %: $2\alpha + 2\beta =$ **HbA_1**; 2 %: $2\alpha + 2\delta = HbA_2$) mit je einer **Häm**-Gruppe. Häm ist ein Komplex aus Porphyrin und **Fe(II)**. Jedes der vier Fe(II) bindet (zusammen mit je einem Histidinrest des Hb) reversibel ein O_2-Molekül: **Oxigenation** (nicht Oxidation) des Hb zu **Oxi-Hb**. Je höher der P_{O_2}, desto mehr O_2 wird gebunden: **O_2-Bindungskurve des Blutes** (**A**, rote Kurve). Diese Kurve ist S-förmig (sigmoid), weil die Bindung von O_2 zu Konformationsänderungen innerhalb des Hb-Tetramers führt, was wiederum dessen O_2-Affinität erhöht (*positive Kooperativität*).

Bei voller O_2-Sättigung bindet 1 mol tetrameres Hb 4 mol O_2 (d. h. 64 500 g Hb binden $4 \cdot 22{,}4$ l O_2). 1 g Hb kann daher theoretisch 1,39, in vivo ca. 1,35 ml O_2 transportieren (*Hüfner-Zahl*). Die mittlere Gesamt-Hb-Konzentration, $[Hb]_{total}$, beträgt rund 150 g/l Blut) (S. 106). Diesem $[Hb]_{total}$ entspricht daher eine *maximale O_2-Konzentration* des Blutes von 9,1 mmol/l Blut (oder eine max. O_2-Fraktion von 0,203 l O_2/l Blut): **O_2-Kapazität**. Diese ist also von $[Hb]_{total}$ abhängig (**A**, gelbe u. lila Kurve).

Die O_2-Konzentration des Blutes ist praktisch mit dem am Hb gebundenen O_2 gleichzusetzen, da (bei einem P_{O_2} von 13,3 kPa) nur 1,4 % des Blut-O_2 *physikalisch gelöst* sind (**A**, orange Kurve). Der Löslichkeitskoeffizient (S. 148) α_{CO_2} ist nämlich mit 10 µmol · (l Plasma)$^{-1}$ · kPa^{-1} 22,5-mal kleiner als α_{CO_2}.

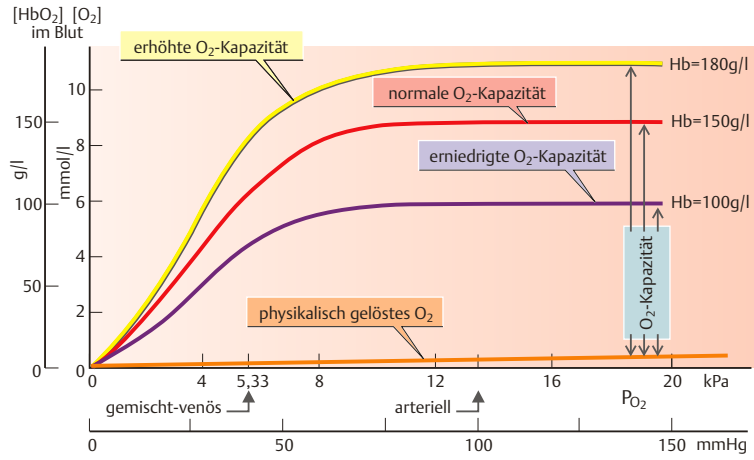
O_2-Sättigung (S_{O_2}) heißt der *Anteil des Oxi-Hb an $[Hb]_{total}$* oder, was auf das gleiche herauskommt, das Verhältnis von tatsächlicher O_2-Konzentration im Blut zur O_2-Kapazität. Bei normalem P_{O_2} im *arteriellen* Blut ($P_{a_{O_2}}$ = 12,6 kPa) erreicht S_{O_2} ca. *0,97* (Sättigungsplateau), im *gemischt-venösen* Blut ($P\bar{v}_{O_2}$ = 5,33 kPa) beträgt S_{O_2} immer noch ca. *0,73*. In den einzelnen Organen kann die venöse S_{O_2} aber sehr unterschiedlich sein (S. 152).

Trägt man (anders als in **A**) den P_{O_2} gegen S_{O_2} auf (**B**), so ist die O_2-Bindungskurve unabhängig von $[Hb]_{total}$, und *Affinitätsänderungen zwischen Hb und O_2* sind gut ablesbar: **Verschiebung der O_2-Bindungskurve** des Hb. Eine Rechtsverschiebung (R.-V.: Affinität ↓) oder Linksverschiebung (L.-V.: Affinität ↑) macht den Anfangsteil der Kurve flacher bzw. steiler. *Ursachen der L.-V.* sind eine *Senkung von P_{CO_2}*, *Temperatur* und *2,3-Bisphosphoglycerat-Konzentration* (2,3-BPG) sowie ein *erhöhter pH* (auch unabhängig von P_{CO_2} ↓). 2,3-BPG (normal 1 mol/mol Hb-Tetramer) stammt aus einem Nebenschritt der Glykolyse des Erythrozyten und ist zwischen den β-Ketten des Desoxi-Hb eingelagert. Zu einer *R.-V.* kommt es bei *pH-Absenkung* und einer *Erhöhung von P_{CO_2}*, *Temperatur* und *2,3-BPG* (**B**). Der sog. **O_2-Halbsättigungsdruck** (**$P_{0,5}$**, punktierter Pfeil in **B**) ist der P_{O_2}, bei dem $S_{O_2} = 0{,}5$. $P_{0,5}$ ist ein Maß für eine R.-V. ($P_{0,5}$ ↑) und L.-V. ($P_{0,5}$ ↓) und beträgt normalerweise 3,6 kPa.

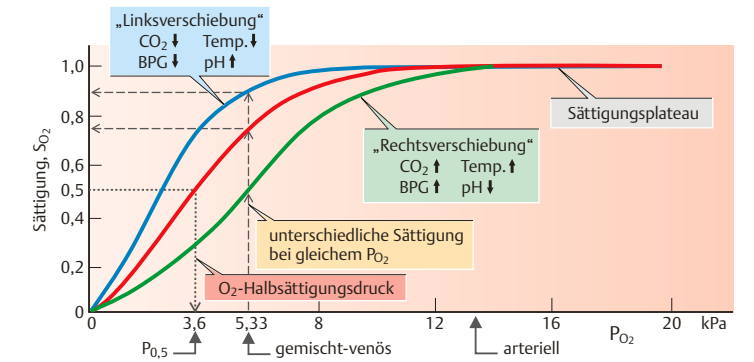
Eine R.-V. bedeutet funktionell, dass z. B. in der *Peripherie* (pH-Wert ↓, P_{CO_2} ↑) aus dem Blut *mehr O_2 abgegeben* werden kann (**Bohr-Effekt**), ohne dass dabei der P_{O_2} absinkt und somit auch die Trieb„kraft" der O_2-Abdiffusion nicht geschmälert wird (**B**, gestrichelte Pfeile). In den Lungenkapillaren (pH-Wert ↑, P_{CO_2} ↓) stellt sich dann wieder die höhere O_2-Affinität ein. Dies kommt besonders bei erniedrigtem $P_{A_{O_2}}$ (z. B. Höhenhypoxie) zum Tragen, da hierbei $P_{a_{O_2}}$ links des S_{O_2}-Plateaus liegt. Inwieweit Änderungen der 2,3-BPG-Konzentration der *Regelung* der O_2-Affinität dienen, ist nicht ganz geklärt.

Andere O_2-und CO-Bindungskurven (**C**). Das **Myoglobin** (= O_2-Kurzzeit-Speicher in den Muskeln) (S. 90) ist monomer und seine O_2-Bindungskurve daher bei niedrigem P_{O_2} viel steiler als die des HbA. Die des **fetalen Hb** ($2\alpha + 2\gamma =$ **HbF**) ist ebenfalls steiler, sodass im Nabelvenenblut trotz des dort niedrigen P_{O_2} (3 – 4 kPa) eine S_{O_2} von 45 – 70 % erreicht wird. (Das genügt, da fetales $[Hb]_{total}$ = 180 g/l.) **Kohlenmonoxid** (**CO**) hat eine extrem steile Bindungskurve mit Hb, d. h., schon bei geringfügigen CO-Beimischungen zur Atemluft wird O_2 vom Hb verdrängt (CO-*Vergiftung*). Wenn das Fe(II) im Hb zu Fe(III) oxidiert wird (spontan oder durch exogene Oxidantien), entsteht **Met-Hb** (normal 1 % des Hb), das nicht mehr in der Lage ist, O_2 zu binden. Mit der *MetHb-Reduktase* wird Hb-Fe(III) wieder zu Hb-Fe(II) reduziert (bei Säuglingen u. U. unzureichend).

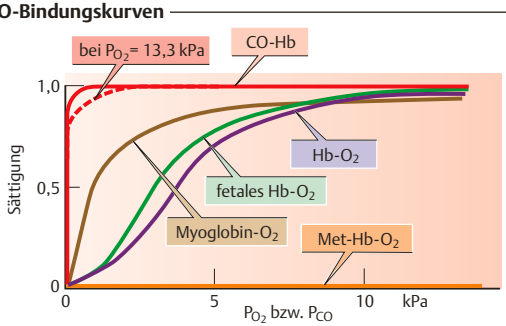
A. O_2-Bindungskurve: O_2-Kapazität



B. O_2-Bindungskurve: O_2-Sättigung



C. O_2- und CO-Bindungskurven



Die O_2-Aufnahme aus dem Blut ins periphere Gewebe findet, ebenso wie die CO_2-Abgabe, durch **Diffusion** statt (S. 126). Da CO_2 viel leichter als O_2 diffundiert, ist die O_2-Diffusion limitierend. Sie wird durch die hohe Kapillardichte ermöglicht, aus der sich eine große Austauschfläche (insgesamt ca. 1000 m^2) und kurze Diffusionswege (max. ca. 10 – 25 µm; **A, „R“**) ergeben. *Trieb„kraft“* ist die *O_2-Partialdruckdifferenz* (ΔP_{O_2}) zwischen dem Kapillarblut und den O_2 verbrauchenden Mitochondrien, an denen ein *kritischer* P_{O_2} von ca. 0,1 kPa nicht unterschritten werden darf. Da der P_{O_2} sowohl entlang der Kapillare als auch, senkrecht dazu, mit der Entfernung von der Kapillare sinkt, sind kapillarferne Zellen am venösen Ende am schlechtesten mit O_2 versorgt *(Krogh-Zylinder*, **A1**) und als erste von einem O_2-Mangel (**Hypoxie**, s. u.) bedroht (**A2**, „tödliche Ecke“).

Der **O_2-Verbrauch eines Organs**, $\dot{V}_{O_2}$ (l O_2/min), lässt sich nach dem Fickschen Prinzip (S. 126) aus der Differenz von **a**rteriell angebotenem ($\dot{Q} \cdot [O_2]_a$) und nicht in Anspruch genommenem, organ-**v**enösem O_2-Volumen/Zeit ($\dot{Q} \cdot [O_2]_v$) errechnen, wobei $\dot{Q}$ = Organdurchblutung (l/min) und $[O_2]$ = O_2-Fraktion (l O_2/l Blut):

$$\dot{\mathbf{V}}_{\mathbf{O_2}} = \dot{\mathbf{Q}}\left([\mathbf{O_2}]_{\mathbf{a}} - [\mathbf{O_2}]_{\mathbf{v}}\right) \qquad (5.7)$$

Bei vermehrtem O_2-Bedarf kann $\dot{Q}$ durch *Vasodilatation* im Organ erhöht und/oder die *O_2-Ausschöpfung* oder *-Extraktion* (E_{O2}) gesteigert werden. Mit E_{O2} bezeichnet man den Anteil des O_2-Verbrauchs des Organs (= $\dot{Q}$ ($[O_2]_a$ – $[O_2]_v$), s. Formel 5.7) am O_2-Angebot $\dot{Q} \cdot [O_2]_a$). Da sich $\dot{Q}$ kürzt, ergibt sich:

$$\mathbf{E_{O_2}} = ([\mathbf{O_2}]_{\mathbf{a}} - [\mathbf{O_2}]_{\mathbf{v}})/[\mathbf{O_2}]_{\mathbf{a}} \qquad (5.8)$$

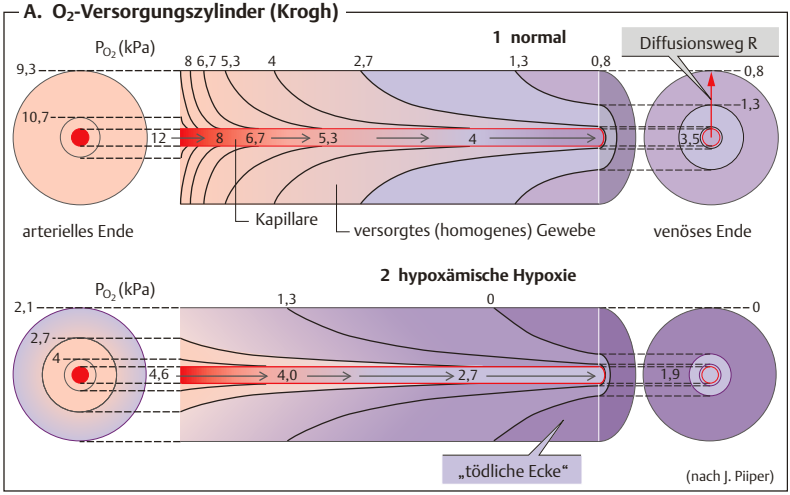
E_{O2} ist von Art und Tätigkeit des Organs abhängig: Haut 0,04 (= 4 %), Niere 0,07, Gehirn, Leber und ruhender Skelettmuskel ca. 0,3, Myokard 0,6 (alle Werte bei körperlicher Ruhe) und stark arbeitender Muskel bis zu 0,9. Ein **erhöhter O_2-Bedarf** des Skelettmuskels z. B. kann also (zusätzlich zum $\dot{Q}$-Anstieg) (S. 92) durch Steigerung von E_{O2} (0,3 ⇒ 0,9) gedeckt werden, während dies im Myokard sowie bei den drei u.g. Hypoxie-Typen (**B1 – 3**) nur eingeschränkt möglich ist.

Gewebehypoxien werden nach ihren Ursachen eingeteilt:

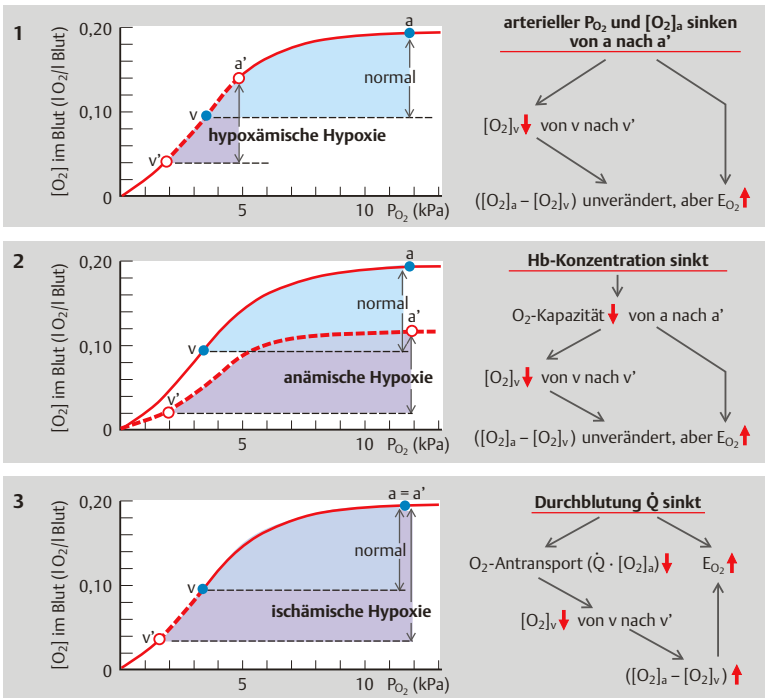
1. Eine *hypoxämische Hypoxie* (**A2, B1**) ist eine zu geringe O_2-Aufladung des Blutes, z. B. bei einem Höhenaufenthalt, bei verminderter alveolärer Ventilation, einem Shunt oder einer *$\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verteilungsstörung* (S. 142).
2. Bei einer *anämischen Hypoxie* (**B2**) ist der Hb-Gehalt und damit die O_2-Kapazität des Blutes zu klein, z. B. bei einer Eisenmangel-Anämie (S. 108).
3. Eine *ischämische Hypoxie* (**B3**) entsteht durch *verminderte Durchblutung* $\dot{Q}$, was systemische (z. B. Herzversagen) oder lokale Gründe (z. B. arteriosklerotischer oder embolischer Arterienverschluss) haben kann. Im Gegensatz zu (1) und (2) muss bei (3) zur Aufrechterhaltung von $\dot{V}_{O_2}$ (s. Gl. (5.7)) die $\dot{Q}$-Verminderung durch Anstieg von ($[O_2]_a$ – $[O_2]_v$) kompensiert werden. Bei (3) ist auch der *An- und Abtransport von Substraten bzw. Metaboliten behindert*, d. h. hier ist auch die anaerobe Glykolyse wenig hilfreich.
4. Eine *Hypoxie wegen zu langer Diffusionswege* entsteht dann, wenn es zu einer Vermehrung des Gewebes kommt, ohne dass sich dabei auch die Zahl der Blutkapillaren vermehrt, sodass nicht mehr alle Zellen innerhalb des O_2-Versorgungsradius des Krogh-Zylinders liegen (A, „R“).
5. Von *zytotoxischer Hypoxie* spricht man, wenn zwar genug O_2 in den Mitochondrien ankommt, die O_2-Verwertung aber vergiftet ist. Blausäure (HCN) z. B. blockiert den oxidativen Zellstoffwechsel durch Hemmung der Cytochromoxidase.

Die **Hypoxie-Empfindlichkeit** der verschiedenen Gewebe ist unterschiedlich. Das *Gehirn* ist besonders empfindlich. Das ist umso schwerwiegender, da eine einmal untergegangene Nervenzelle gewöhnlich nicht mehr ersetzt wird. Bei einer völligen Anoxie des Körpers (z. B. Herz- und/oder Atemstillstand) ist die Überlebenszeit des Gehirns daher der Wert, der nach der Anoxie eine Erholung des Organismus begrenzt. Schon nach 15 s Anoxie tritt Bewusstlosigkeit auf, nach mehr als ca. 3 min treten erste irreparable Schäden auf.

Eine **Zyanose**, also eine blau-violette Verfärbung von Lippen, Nagelbett etc., entsteht, wenn *arteriell* der Gehalt an Desoxi-Hb 50 g/l übersteigt. Bei normalem oder mäßig vermindertem Gesamt-Hb-Gehalt ist Zyanose ein *Hypoxiezeichen*. Bei sehr niedrigem Hb-Gehalt kann der O_2-Mangel (anämische Hypoxie) aber trotz fehlender Zyanose bereits lebensbedrohlich sein, während andererseits bei hohem Hb eine Zyanose auftreten kann, ohne dass eine wesentliche Hypoxie besteht.


A. O_2-Versorgungszylinder (Krogh)
1 normal
P_{O_2} (kPa)
Diffusionsweg R
9,3
8 6,7 5,3
4
2,7
1,3
0,8
0,8
10,7
12
8
6,7
5,3
4
1,3
5,5
arterielles Ende
Kapillare
versorgtes (homogenes) Gewebe
venöses Ende
2 hypoxämische Hypoxie
P_{O_2} (kPa)
2,1
1,3
0
0
2,7
4
4,6
4,0
2,7
1,9
„tödliche Ecke“
(nach J. Piiper)

B. Hypoxie


1
$[O_2]$ im Blut (l O_2/l Blut)
0,20
0,10
0
a
a’
v
v’
normal
hypoxämische Hypoxie
5
10
P_{O_2} (kPa)
arterieller P_{O_2} und $[O_2]_a$ sinken von a nach a’
$[O_2]_v$ von v nach v’
$([O_2]_a - [O_2]_v)$ unverändert, aber E_{O_2}
2
anämische Hypoxie
Hb-Konzentration sinkt
O_2-Kapazität von a nach a’
3
ischämische Hypoxie
a = a’
Durchblutung $\dot{Q}$ sinkt
O_2-Antransport ($\dot{Q} \cdot [O_2]_a$)
E_{O_2}

Die Atmung wird zentral gesteuert. Die Atemmuskeln (S. 128) werden von Nervenfasern aus dem Hals- und Brustmark versorgt (C4 – 8, Th 1 – 7). Zu den dortigen Motoneuronen laufen Bahnen aus der *Medulla oblongata* und dem *Halsmark* (C1, 2), wo sich, räumlich z. T. getrennt, aber miteinander verschaltet, *inspiratorisch* und *exspiratorisch wirksame Neurone* befinden (**A1,** rote bzw. grüne Felder), die zusammen den **Rhythmusgenerator** (= Atem„zentrum") bilden (**A1**). Diese Neuronengruppen sind abwechselnd tätig und hemmen sich z. T. gegenseitig, wodurch es alternierend zu In- und Exspiration kommt. *Tonisch*, d. h. rhythmusunabhängig werden sie durch die Formatio reticularis aktiviert, die wiederum modulierende Afferenzen (*Atemreize*) aus Peripherie und höheren Hirnteilen erhält (s. u.).

Diese **Atemreize** sind z. T. über Sensoren (= Rezeptoren) **rückgekoppelt**, wobei entweder die Gaspartialdrücke in Blut und Liquor über Chemosensoren (s. u.) oder die Tiefe des einzelnen Atemzuges (Lungendehnung) über *Mechanosensoren* geregelt werden (**A2**). So vermitteln die langsam adaptierenden *Lungendehnungssensoren* in der Wand von Trachea und Bronchien den *Hering-Breuer-Reflex*. Er scheint beim Menschen während erhöhter Atmung die Atemtiefe zu begrenzen. Weitere Rückmeldungen kommen von den *Muskelspindeln* (S. 350) der Atemmuskulatur, die deren Tätigkeit an den Atemwiderstand von Lunge und Thorax anpassen.

Chemische Atemreize. Das Ausmaß der unwillkürlichen Ventilation richtet sich in erster Linie nach den Partialdruckwerten von O_2 und CO_2 sowie nach dem pH-Wert in Blut und Liquor. Hierbei wird die Rückkoppelung durch Chemosensoren vermittelt. **Periphere Chemosensoren** an Aorta und A. carotis (*Glomera aortica* und *carotica*; **A3**) messen v. a. den P_{O_2} des arteriellen Blutes. Fällt er ab, wird über Bahnen im N. vagus und N. glossopharyngeus (N.X., N. IX) die Atmung verstärkt, sodass der P_{O_2} wieder ansteigt (z. B. Höhenatmung) (S. 158). Auch ein P_{CO_2}-Anstieg und ein pH-Abfall im Blut haben hier einen erregenden Einfluss. Die Impulsfrequenz der Sensoren steigt steil an, wenn ein P_{O_2} von 13 kPa unterschritten wird. Diese Abhängigkeit wird noch steiler, wenn gleichzeitig der P_{CO_2} und/oder die H^+-Konzentration erhöht ist. Auf einen CO_2-Anstieg (und einen pH-Abfall) im *Liquor* reagieren besonders die **zentralen Chemosensoren** an der Medulla oblongata (**A4**). Dieser Reiz erhöht die Ventilation, sodass der P_{CO_2} sinkt und der pH in Blut und Liquor wieder ansteigt. Dieser vorwiegend *zentrale Atemantrieb* ist akut sehr wirksam; so wird das Atemzeitvolumen etwa verzehnfacht, wenn der arterielle P_{CO_2} von 5 auf 9 kPa ansteigt (*CO_2-Antwortkurve*, **A6**).

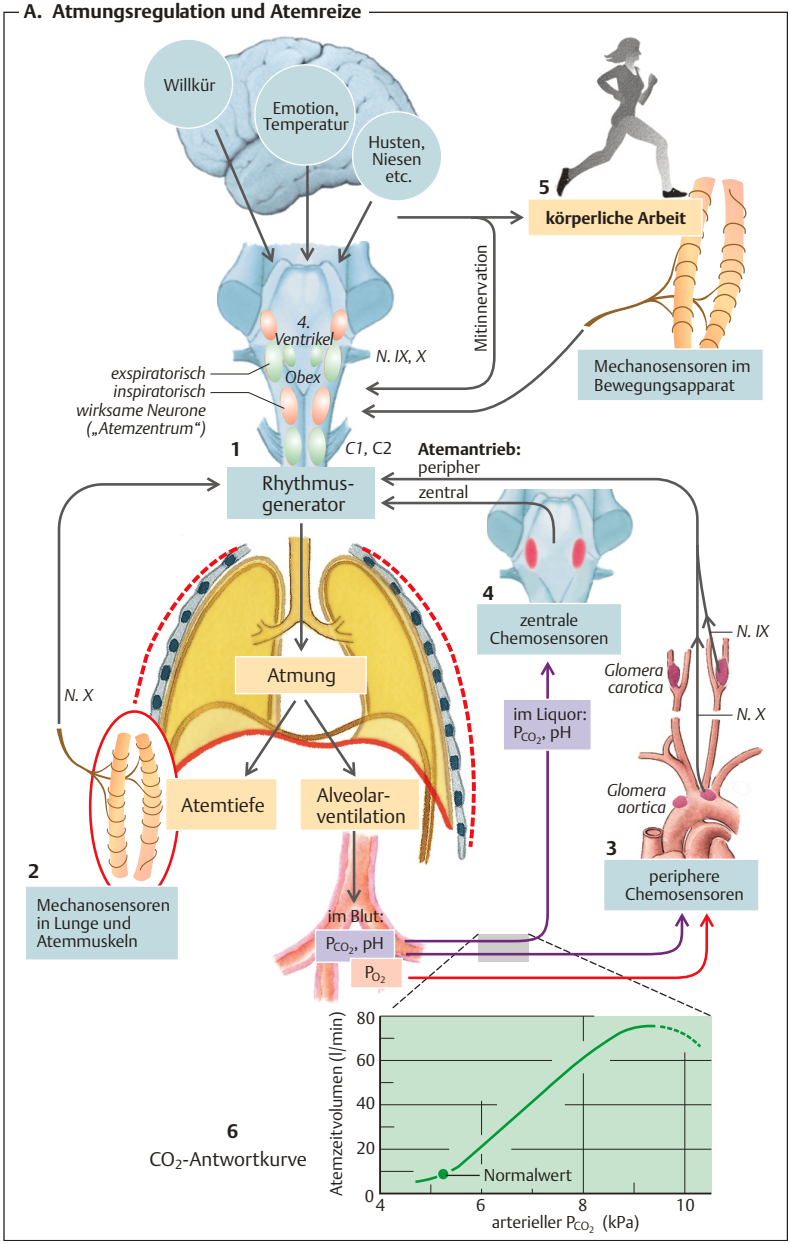
Bei einer *chronischen P_{CO_2}-Erhöhung* nimmt der zuvor erhöhte zentrale Atemantrieb wieder ab (S. 148). Wird dann den peripheren Chemosensoren durch künstliche O_2-Beatmung eine ausreichende Atmung vorgetäuscht, gerät auch der noch verbliebene *periphere Atemantrieb* in Gefahr.

Die Erhöhung des Atemzeitvolumens bei **körperlicher Arbeit** (**A5**) kommt (a) durch Mitinnervation des Rhythmusgenerators (Kollateralen kortikaler motorischer Efferenzen) sowie (b) durch Meldungen von Propriozeptoren des Bewegungsapparates zustande.

Weitere, **nicht rückgekoppelte Atemreize** haben wichtige *modulatorische Einflüsse* auf den Grundrhythmus der Atmung.

Dazu gehören **Afferenzen**

- von schnell-adaptierenden *Irritationsendigungen* in der Bronchialschleimhaut, die auf Volumenabnahme der Lunge (Atemfrequenz steigt; *Deflations-* oder Head-Reflex) sowie auf Staubpartikel und reizende Gase ansprechen (Auslösung des *Hustenreflexes*),
- von freien C-Faserendigungen (sog. *J-Sensoren*) in der Alveolar- und Bronchialwand, die u. a. beim Lungenödem erregt werden und u. a. Apnoe und Blutdrucksenkung auslösen,
- aus *höheren Zentren* des ZNS (Kortex, limbisches System, Hypothalamus, Pons), so bei *Emotionen* (z. B. Angst, Schmerz, Freude), bei *Reflexen* wie Niesen, Husten, Gähnen und Schlucken sowie bei *willkürlicher Beeinflussung* der Atmung beim Sprechen, Singen usw.,
- von den *Pressosensoren* (S. 240), durch die z. B. die Mehratmung bei Blutdruckabfall zustande kommt,
- von der Haut (*Warm- und Kaltreize*) und dem Thermoregulationszentrum. Sowohl Erhöhung (z. B. Fieber) als auch ein Absinken der *Körpertemperatur* führen zur Mehratmung.
- Auch Hormone beeinflussen die Atmung; so erhöht sie sich durch *Progesteron* in der 2. Hälfte des Menstruationszyklus und während der Schwangerschaft.


A. Atmungsregulation und Atemreize
Willkür
Emotion, Temperatur
Husten, Niesen etc.
5
körperliche Arbeit
Mitinnervation
4. Ventrikel
Obex
N. IX, X
exspiratorisch
inspiratorisch
wirksame Neurone („Atemzentrum")
Mechanosensoren im Bewegungsapparat
1
C1, C2
Atemantrieb:
peripher
zentral
Rhythmus-generator
4
zentrale Chemosensoren
N. IX
Glomera carotica
N. X
Atmung
N. X
im Liquor: P_{CO_2}, pH
Glomera aortica
Atemtiefe
Alveolar-ventilation
3
periphere Chemosensoren
2
Mechanosensoren in Lunge und Atemmuskeln
im Blut:
P_{CO_2}, pH
P_{O_2}
6
CO_2-Antwortkurve
Atemzeitvolumen (l/min)
80
60
40
20
0
Normalwert
4
6
8
10
arterieller P_{CO_2} (kPa)

Tauchen bereitet aus zwei Gründen Atmungsprobleme: Zum einen ist der normale Zugang zur Außenluft versperrt, zum anderen steigt der Umgebungsdruck des Körpers unter Wasser dadurch erheblich an, dass sich der Druck der Wassersäule (pro 10 m Wassertiefe 98 kPa = 735 mmHg = 1 at) zum Barometerdruck an der Wasseroberfläche hinzuaddiert.

Beim Tauchen knapp unter die Wasseroberfläche können die Atemwege über einen **Schnorchel** verlängert werden, sodass der Zugang zur Außenluft erhalten bleibt (**A**). Die Atmung ist dabei erschwert, da (a) der *Totraum* (S. 134) *vergrößert* wird und (b) der auf Brustkorb und Bauchdecke lastende *Wasserdruck* bei der Einatmung überwunden werden muss.

Die Tauchtiefe bei der Schnorchelatmung ist begrenzt, weil 1) bei starker Verlängerung des Schnorchels entweder der Totraum, oder, bei Wahl eines engeren Rohres, der Strömungswiderstand im Rohr zu sehr ansteigt und 2) der Wasserdruck zu hoch wird: Bei der Inspiration kann nämlich nur ein Maximalsog von ca. 11 kPa (112 cmH_2O) erzeugt werden (inspiratorische Maxima) (S. 136). Eine Einatmung ist ab ca. 112 cm Wassertiefe somit nicht mehr möglich (hypoxämische Anoxie; **A**).

Um beim Tauchen auch in größeren Tiefen (bis ca. 70 m) noch eine Atmung zu ermöglichen, werden **Tauchgeräte** verwendet. Sie stellen den Druck der Inspirationsluft (aus Druckflaschen) automatisch auf den umgebenden Wasserdruck ein, sodass der Taucher immer mit normalem Kraftaufwand atmen kann.

Durch den hohen Druck steigt aber u. a. der **Partialdruck von Stickstoff** (P_{N_2}; **B**), sodass mehr N_2 im Blut gelöst wird als an der Wasseroberfläche (in 60 m Tiefe ca. 7-mal mehr). Beim Auftauchen lässt der hohe Druck wieder nach, und der zusätzliche N_2 bleibt nicht in Lösung. Bei langsamem, stufenweisem Auftauchen diffundiert der vermehrte N_2 wieder zurück und wird abgeatmet. Bei zu raschem Auftauchen entstehen hingegen N_2-*Gasblasen im Gewebe* (Schmerzen!) und *im Blut*, wo sie zur Verlegung von kleinen Blutgefäßen (*Gasembolie*) führen (*Taucher- oder Caissonkrankheit*; **B**). Bei Tauchtiefen > 40 – 60 m kann es zum *Tiefenrausch* (N_2-„Narkose“?) kommen, ab 75 m zur *O_2-Vergiftung* (S. 158).

Taucht man ohne Hilfsmittel **mit angehaltener Luft**, steigt der CO_2-Partialdruck (P_{CO_2}) im Blut, da das im Körper produzierte CO_2 nicht abgeatmet wird. Ab einem bestimmten P_{CO_2} kommt es, via Chemosensoren, zum Gefühl der Atemnot, d. h. zum Signal „Auftauchen!“.

Um diesen Zeitpunkt hinauszuzögern, kann vor dem Tauchen der P_{CO_2} im Blut gesenkt werden (**Hyperventilation**). Geübte Taucher können sich dadurch mehr als eine Minute unter Wasser aufhalten. Der Verlauf der Partialdrücke in der Alveole und Ausmaß und Richtung des alveolären Gasaustausches sind für einen solchen Tauchversuch (10 m tief, 40 s Dauer) in **C** gezeigt: Die anfängliche Hyperventilation senkt den P_{CO_2} (**C**, grüne, ausgezogene Linie) und steigert etwas den P_{O_2} (**C**, rote Linie) in der Alveole (und im Blut). Das Tauchen in 10 m Wassertiefe verdoppelt den Druck auf den Thorax und dadurch auf die Alveolen, wodurch die Partialdrücke (P_{CO_2}, P_{O_2}, P_{N_2}) der Gase darin stark erhöht werden. Aus den Alveolen gelangt deshalb vermehrt O_2 ins Blut, und auch CO_2 fließt jetzt in dieser Richtung (**C unten**). Ist der P_{CO_2} im Blut weit genug angestiegen, kommt das Signal „Auftauchen!“ (s. o.). Wird es befolgt, sinkt der P_{O_2} in Blut und Alveole rapid ab (O_2-Verbrauch + Druckentlastung!) und der alveoläre O_2-Austausch hört auf.

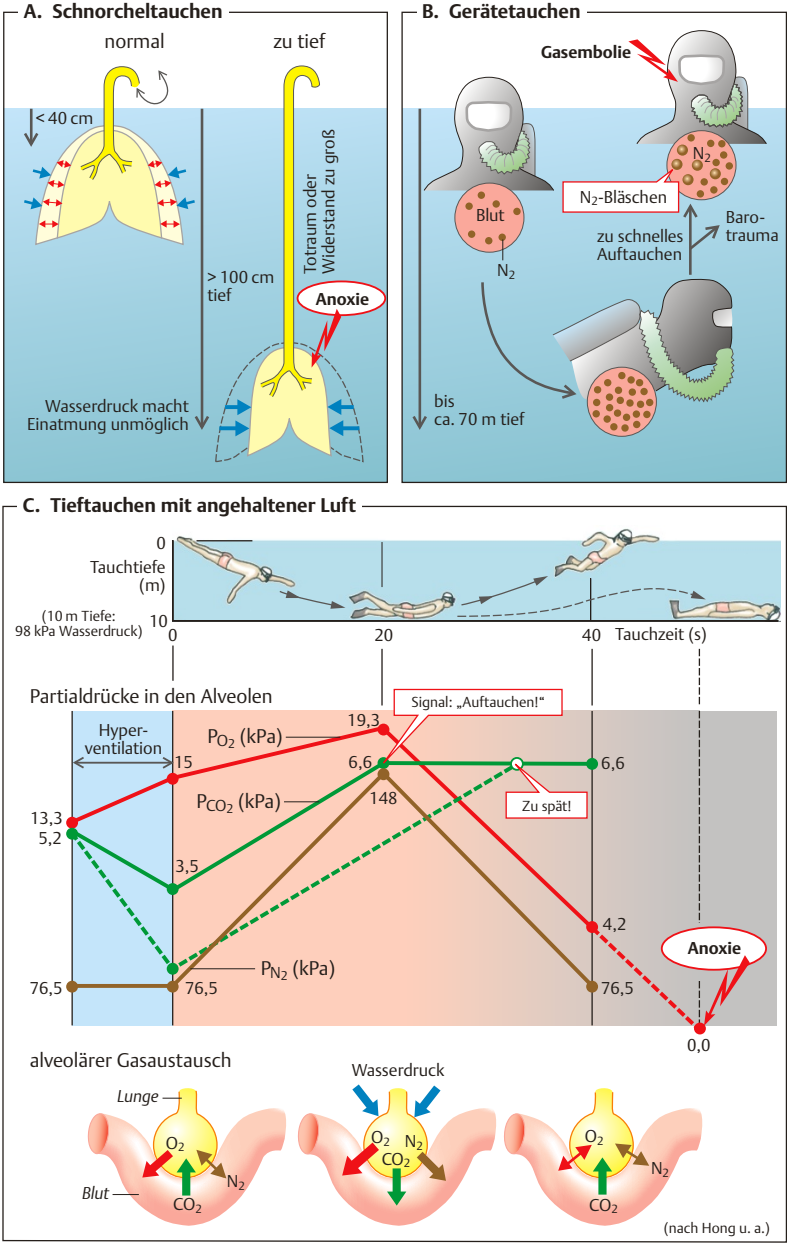
In Höhe der Wasseroberfläche erreicht der P_{O_2} so einen gerade noch tolerierbaren Wert. Wird hingegen vor dem Tauchen übermäßig hyperventiliert, dann kommt das Signal „Auftauchen!“, zu spät und der P_{O_2} sinkt vor Erreichen der Wasseroberfläche auf null ab (*Bewusstlosigkeit, Tod durch Ertrinken*; **C**, gestrichelte Linien).

Barotrauma. Beim Tauchen werden gasgefüllte Räume im Körper (Lunge, Mittelohr etc.) durch erhöhten Druck verkleinert (auf $^1/_2$ bei 10 m Tauchtiefe, auf $^1/_4$ bei 30 m).

Beim Gerätetauchen wird das fehlende Luftvolumen in der Lunge automatisch ersetzt. Die Verbindung des Mittelohres mit dem Rachen über die Eustachio-Röhre (Tuba auditiva) ist jedoch nur gelegentlich (beim Schlucken) oder gar nicht (z. B. bei Erkältung) geöffnet. Fehlt hier der Volumenausgleich während des Tauchens, wölbt der steigende Wasserdruck im äußeren Gehörgang das Trommelfell nach innen (Schmerz!) und kann es zum Platzen bringen. Kaltes Wasser dringt ein und reizt einseitig das Gleichgewichtsorgan, was zu Übelkeit, Schwindel und Orientierungsstörungen führt. Der Vorbeugung dient das gelegentlich aktive Einpressen von Luft aus der Lunge in das Mittelohr (Nase zuhalten, pressen!).

Beim Auftauchen dehnen sich die Gasräume aus. Wird zu schnell (> 18 m/min), d. h. ohne regelmäßiges Luftablassen, aufgetaucht, kommt es u. a. zu Rissen in der Lunge mit Pneumothorax (S. 130) und oft tödlichen Blutungen und Luftembolien.

Abb. 5.16 Atmung beim Tauchen



(nach Hong u. a.)

In Meereshöhe beträgt der Barometerdruck (P_{Bar}) durchschnittlich 101,3 kPa (760 mmHg). Aus der O_2-Fraktion der Luft ($= F_{I_{O_2}} = 0{,}209$) errechnet sich für diese Höhe somit ein O_2-Partialdruck der Inspirationsluft ($P_{I_{O_2}}$) von ca. 21,2 kPa. Mit zunehmender Höhe (h, in km) über dem Meeresspiegel nimmt P_{Bar} ab:

$$P_{Bar}(\text{auf Höhe h}) = P_{Bar}(\text{Seehöhe}) \cdot e^{-0.127 \cdot h} \qquad (5.9)$$

Bei $P_{Bar} \downarrow$ sinkt $P_{I_{O_2}}$ (**A**, Spalte 1) und in der Folge auch der O_2-Partialdruck in den Alveolen ($P_{A_{O_2}}$) ab, der in Meereshöhe rund 13,3 kPa beträgt (**A**, Spalte 2). Sinkt der für die O_2-Versorgung maßgebliche $P_{A_{O_2}}$ unter den kritischen Wert von ca. 4,7 kPa (35 mmHg), kommt es zu Störungen der Gehirnfunktion durch Hypoxie. Bei normaler Atmung würde dieser Wert in ca. 4 000 m Höhe erreicht werden (**A**, gestrichelte Kurve in Spalte 2). Durch den niedrigen P_{O_2} wird jedoch via Chemosensoren das Atemzeitvolumen ($\dot{V}_T$) erhöht (**O_2-Mangelatmung**) (**A**, Spalte 4). Dabei wird vermehrt CO_2 abgeatmet, sodass $P_{A_{CO_2}}$ und, in der Folge, $P_{a_{CO_2}}$ sinken (s. u.). Wie aus der *Alveolargasgleichung* zu ersehen,

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - P_{A_{CO_2}}/RQ \qquad (5.10)$$

(RQ = respiratorischer Quotient), hat diese $P_{A_{CO_2}}$-Senkung einen $P_{A_{O_2}}$-Anstieg zur Folge. Dadurch wird der kritische $P_{A_{O_2}}$ jetzt erst bei rund 7 000 m erreicht (sog. *Höhengewinn*; **A**).

Die maximale Mehratmung (ca. 3-fache Ruheatmung) bei O_2-Mangel ist relativ klein, wenn sie z. B. mit der über 10-fachen Atemsteigerung bei schwerer Arbeit in normalen Höhen verglichen wird (▶ Abb. 2.18, C3). Ursache dafür ist, dass durch die Mehratmung der arterielle P_{CO_2} ($P_{a_{CO_2}}$) im Blut absinkt (**Hyperventilation**) (S. 128), d. h. es entsteht eine **respiratorische Alkalose** (S. 164). Damit vermindert sich aber der Atemantrieb über die zentralen Chemosensoren, ein Effekt, der dem erhöhten Atemantrieb über die O_2-Chemosensoren entgegenwirkt. Die respiratorische Alkalose wird allerdings nach einiger Zeit durch eine renale HCO_3^--Mehrausscheidung kompensiert (S. 164). Dadurch nähert sich der pH-Wert des Blutes wieder der Norm, sodass der Atemantrieb durch O_2-Mangel nun doch zur Geltung kommen kann. Die Reizung der O_2-Chemosensoren in der Höhe bewirkt auch eine Erhöhung der Herzfrequenz; eine ausreichende O_2-Versorgung des Gewebes wird damit zusätzlich durch einen *Anstieg* des *Herzzeitvolumens* gewährleistet.

Auch die *Erythropoese* wird in der Höhe *angeregt*: Bei längerem Höhenaufenthalt steigt der Hämatokrit an. Dem sind jedoch durch die damit verbundene Erhöhung der Viskosität des Blutes Grenzen gesetzt.

Größere Höhen als ca. 7 000 m können bei **O_2-Atmung** (aus Druckflaschen) erreicht werden. $P_{I_{O_2}}$ ist dabei fast so groß wie der Barometerdruck P_{Bar} (**A**, Spalte 3). Ohne Mehratmung wird jetzt der kritische $P_{A_{O_2}}$ bei über 12 km erreicht, mit Erhöhung von $\dot{V}_T$ erst bei ca. 14 km. Moderne Langstreckenflugzeuge fliegen deshalb etwas unterhalb dieser Höhe, sodass bei einem Druckabfall in der Kabine ein Überleben mit Sauerstoffmasken möglich ist.

Der Aufenthalt in Höhen von mehr als 14 km ist auch bei O_2-Atmung nur mit Druckkabinen oder -anzügen möglich (Raumfahrt). Oberhalb von ca. 20 km würden ohne einen solchen Schutz die Körperflüssigkeiten bereits zu sieden beginnen (**A**), da dort der Barometerdruck (P_{Bar}) unter den Wasserdampfdruck bei 37 °C abgesunken ist.

O_2-Vergiftung

Ist der O_2-Partialdruck in der Inspirationsluft ($P_{I_{O_2}}$) höher als normal (> 22 kPa oder 165 mmHg), sei es durch eine erhöhte O_2-Fraktion (*O_2-Therapie*) oder durch einen erhöhten Gesamtdruck bei normaler O_2-Fraktion (Tauchen) (S. 156), kommt es zur *Hyperoxie*. Die *Toxizität des O_2* hängt vom $P_{I_{O_2}}$ (kritisch: > ca. 40 kPa oder 300 mmHg) und von der Dauer der Hyperoxie ab. Zu *Lungenstörungen* (Verminderung des Surfactants) (S. 138) kommt es, wenn der $P_{I_{O_2}}$ über mehrere Tage ca. 70 kPa (0,7 at) oder für 3 – 6 h ca. 200 kPa (2 at) beträgt. Erste Symptome sind Husten und Schmerzen beim Atmen. Bei $P_{I_{O_2}}$ > 220 kPa (2,2 at), was ca. 100 m Tauchtiefe mit Pressluftversorgung entspricht, kommt es zu *Krämpfen* und *Bewusstlosigkeit*.

Frühgeborene *erblinden* (Retinopathia praematurorum), wenn sie, z. B. im Brutkasten, für längere Zeit einem $P_{I_{O_2}}$ > > 40 kPa ausgesetzt werden, da sich unter diesen Umständen der Glaskörper trübt.

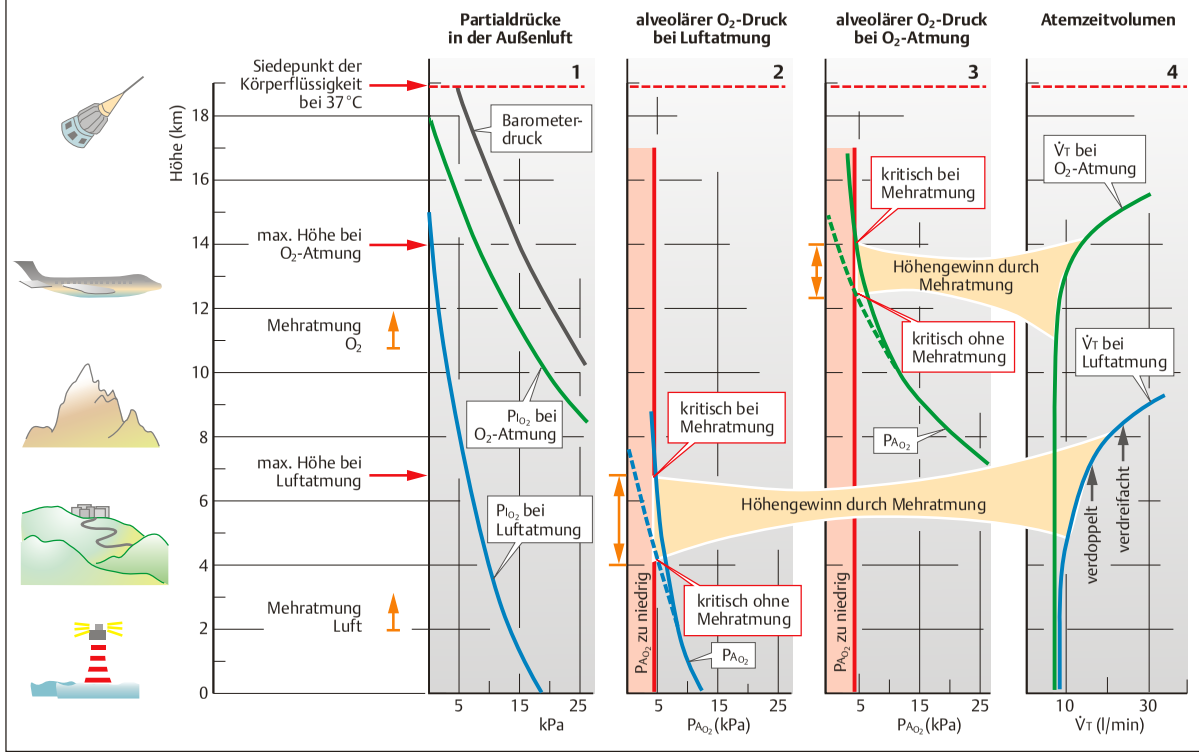


Abb. 5.17 Atmung in großen Höhen

Der **pH-Wert** ist ein Maß für die „effektive" H^+-Ionenkonzentration (= H^+-Ionenaktivität = $f_H \cdot [H^+]$) (S. 418), wobei

$$\mathbf{pH} = -\log(\mathbf{f_H} \cdot [\mathbf{H^+}]). \quad (6.1)$$

Der **pH-Wert des Blutes** beträgt im Mittel ca. **7,4** (Normalwerte) (S. 164), was einer H^+-Aktivität von ca. 40 nmol/l entspricht. Für den Organismus ist die Konstanthaltung des pH-Wertes besonders wichtig. Bei größeren Abweichungen von der Norm kommt es zu *Störungen des Stoffwechsels*, der *Durchlässigkeit von Membranen*, der *Elektrolytverteilung* u. v. a. Blut-pH-Werte unter 7,0 und über 7,8 sind mit dem Leben nicht mehr vereinbar.

Für die Konstanthaltung des pH-Wertes im Organismus sorgen verschiedene **pH-Puffer** (S. 419). Ein wichtiger Puffer des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten ist das System

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+. \quad (6.2)$$

Für einen bestimmten pH-Wert ist das herrschende *Verhältnis* der Konzentration der Puffer-„Base" (hier: $[HCO_3^-]$) zur dazugehörigen Puffer-„Säure" (hier: $[CO_2]$) durch den pK_a-Wert festgelegt (*Henderson-Hasselbalch-Gleichung*; **A**).

Die große **Bedeutung des CO_2/HCO_3^--Puffersystems** im Blut liegt darin, dass es nicht nur H^+-Ionen abpuffern kann, sondern zusätzlich darin, dass die Konzentrationen der beiden Pufferkomponenten weitgehend unabhängig voneinander *verändert* werden können: $[CO_2]$ durch die *Atmung*, $[HCO_3^-]$ durch *Leber* und *Niere* (**A**). Man nennt es daher ein *offenes Puffersystem* (S. 162).

Der wichtigste der übrigen Puffer im Blut (= *Nicht-Bicarbonat-Puffer*) ist das **Hämoglobin** in den Erythrozyten (320 g Hb/l Erythrozyten! siehe MCHC, ▶ Abb. 4.1C):

$$HbH \rightleftharpoons Hb^- + H^+; \quad (6.3)$$

$$Oxi\text{-}HbH \rightleftharpoons Oxi\text{-}Hb^- + H^+ \quad (6.4)$$

Das relativ saure Oxi-Hb^- bindet dabei weniger H^+-Ionen als das weniger saure, desoxigenierte Hb^- (S. 146). Wird daher in der Lunge Hb zu Oxi-Hb oxigeniert, werden H^+-Ionen frei. Die Reaktion 6.2 läuft deswegen vermehrt nach links, was die CO_2-Freisetzung aus der chemischen Bindung und somit die CO_2-Abatmung fördert.

Weitere Nicht-Bicarbonat-Puffer des Blutes sind die *Plasmaproteine* sowie anorganische ($H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$) und (im Erythrozyten) organische *Phosphate*. Auch die organischen und anorganischen Puffer im Zellinneren der verschiedenen Gewebe werden zur Pufferung herangezogen.

Entscheidend für die Pufferungsfähigkeit einer Lösung ist die **Pufferkapazität** ($mol \cdot l^{-1} \cdot [\Delta pH]^{-1}$). Sie ist die Menge an zugeführten H^+- bzw. OH^--Ionen pro Volumen, die den pH-Wert um eine Einheit verändert, d. h. die Pufferkapazität entspricht der Steilheit der Titrationskurve des Puffers (▶ Abb. 13.2). Die Pufferkapazität hängt (a) von der Pufferkonzentration und (b) vom pH-Wert ab. Je weiter dieser vom pK_a-Wert des Puffers entfernt ist, desto kleiner ist die Pufferkapazität (S. 419). Die Pufferkapazität des Blutes beträgt bei pH 7,4 und konstantem P_{CO_2} etwa $75\ mmol \cdot l^{-1} \cdot (\Delta pH)^{-1}$. Da die Pufferkapazität vom jeweiligen P_{CO_2} abhängig ist, wird klinisch als Maß für die Pufferungsfähigkeit des Blutes die **Pufferbasenkonzentration** (S. 164) des Blutes bevorzugt, die normalerweise rund 48 mval/l beträgt (S. 168). Es ist dies die Summe der Konzentrationen aller Pufferformen, die H^+-Ionen aufnehmen können, also HCO_3^-, Hb^-, Oxi-Hb^-, Bisphosphoglycerat$^-$, Plasmaprotein-Anionen, HPO_4^{2-} u. a. m.

Ursachen der **Änderung des Blut-pH-Wertes** sind (**A**):

- H^+-Ionen werden *direkt zugeführt*, etwa mit der Nahrung (Essig) oder aus dem Stoffwechsel, oder sie werden aus dem Blut *entfernt* (von der Niere) (S. 198).
- OH^--Ionen werden *zugeführt*, mit den (basischen) Salzen schwacher Säuren bei vorwiegend pflanzlicher Ernährung.
- Die CO_2-Konzentration kann verändert sein, durch Änderung der *CO_2-Produktion* im Stoffwechsel oder der *CO_2-Abatmung*. Fällt $[CO_2]$, steigt damit der pH-Wert an und umgekehrt (**A**: $[CO_2]$ steht im Nenner der Gleichung!).
- HCO_3^- kann direkt aus dem Blut *entfernt* werden (HCO_3^--Ausscheidung durch die Niere oder bei Durchfall), wobei ein Ansteigen bzw. Absinken von $[HCO_3^-]$ einen pH-Anstieg bzw. pH-Abfall zur Folge hat (**A**: $[HCO_3^-]$ steht im Zähler der Gleichung).

Siehe auch Azidosen und Alkalosen (S. 164).

Der **pH-Wert** ist ein Maß für die „effektive" H^+-Ionenkonzentration (= H^+-Ionenaktivität = $f_H \cdot [H^+]$) (S. 418), wobei

$$\mathbf{pH} = -\log(\mathbf{f_H} \cdot [\mathbf{H^+}]). \quad (6.1)$$

Der **pH-Wert des Blutes** beträgt im Mittel ca. **7,4** (Normalwerte) (S. 164), was einer H^+-Aktivität von ca. 40 nmol/l entspricht. Für den Organismus ist die Konstanthaltung des pH-Wertes besonders wichtig. Bei größeren Abweichungen von der Norm kommt es zu *Störungen des Stoffwechsels*, der *Durchlässigkeit von Membranen*, der *Elektrolytverteilung* u. v. a. Blut-pH-Werte unter 7,0 und über 7,8 sind mit dem Leben nicht mehr vereinbar.

Für die Konstanthaltung des pH-Wertes im Organismus sorgen verschiedene **pH-Puffer** (S. 419). Ein wichtiger Puffer des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten ist das System

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+. \quad (6.2)$$

Für einen bestimmten pH-Wert ist das herrschende *Verhältnis* der Konzentration der Puffer-„Base" (hier: $[HCO_3^-]$) zur dazugehörigen Puffer-„Säure" (hier: $[CO_2]$) durch den pK_a-Wert festgelegt (*Henderson-Hasselbalch-Gleichung*; **A**).

Die große **Bedeutung des CO_2/HCO_3^--Puffersystems** im Blut liegt darin, dass es nicht nur H^+-Ionen abpuffern kann, sondern zusätzlich darin, dass die Konzentrationen der beiden Pufferkomponenten weitgehend unabhängig voneinander *verändert* werden können: $[CO_2]$ durch die *Atmung*, $[HCO_3^-]$ durch *Leber* und *Niere* (**A**). Man nennt es daher ein *offenes Puffersystem* (S. 162).

Der wichtigste der übrigen Puffer im Blut (= *Nicht-Bicarbonat-Puffer*) ist das **Hämoglobin** in den Erythrozyten (320 g Hb/l Erythrozyten! siehe MCHC, ▶ Abb. 4.1C):

$$HbH \rightleftharpoons Hb^- + H^+; \quad (6.3)$$

$$Oxi\text{-}HbH \rightleftharpoons Oxi\text{-}Hb^- + H^+ \quad (6.4)$$

Das relativ saure Oxi-Hb^- bindet dabei weniger H^+-Ionen als das weniger saure, desoxigenierte Hb^- (S. 146). Wird daher in der Lunge Hb zu Oxi-Hb oxigeniert, werden H^+-Ionen frei. Die Reaktion 6.2 läuft deswegen vermehrt nach links, was die CO_2-Freisetzung aus der chemischen Bindung und somit die CO_2-Abatmung fördert.

Weitere Nicht-Bicarbonat-Puffer des Blutes sind die *Plasmaproteine* sowie anorganische ($H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$) und (im Erythrozyten) organische *Phosphate*. Auch die organischen und anorganischen Puffer im Zellinneren der verschiedenen Gewebe werden zur Pufferung herangezogen.

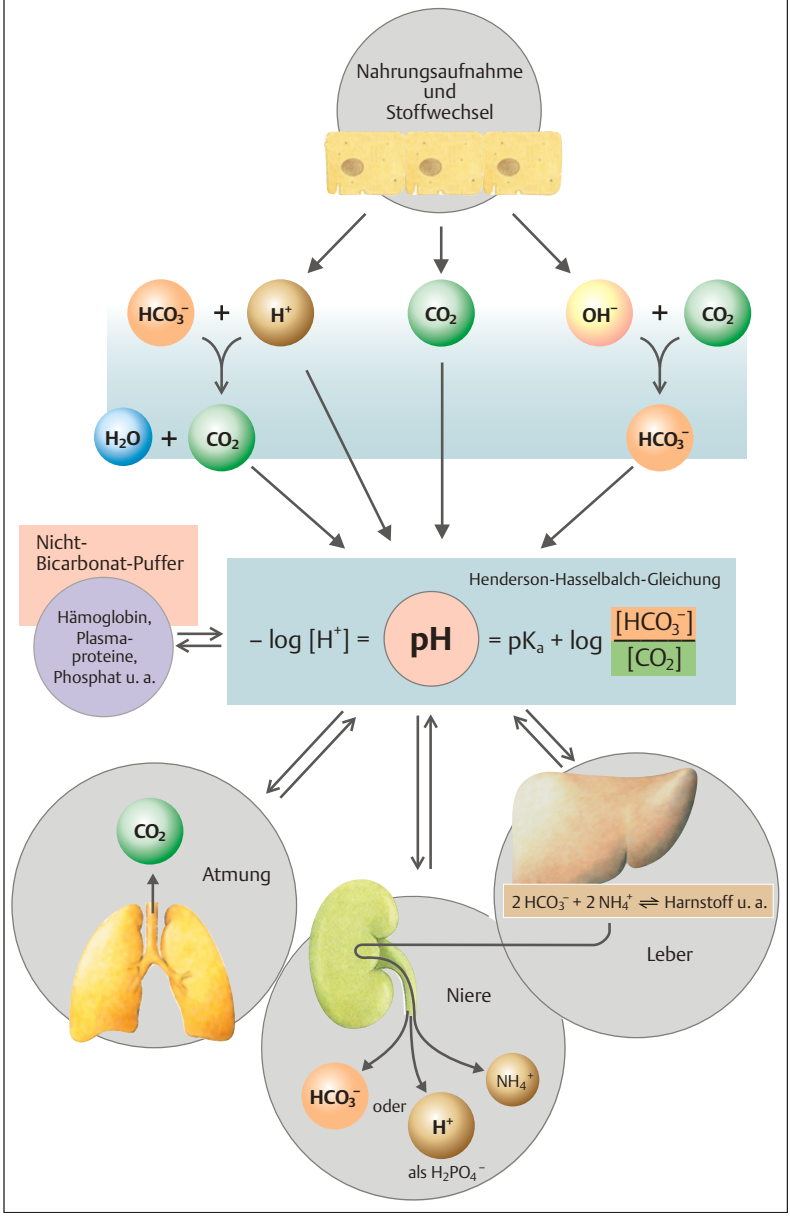
Entscheidend für die Pufferungsfähigkeit einer Lösung ist die **Pufferkapazität** ($mol \cdot l^{-1} \cdot [\Delta pH]^{-1}$). Sie ist die Menge an zugeführten H^+- bzw. OH^--Ionen pro Volumen, die den pH-Wert um eine Einheit verändert, d. h. die Pufferkapazität entspricht der Steilheit der Titrationskurve des Puffers (▶ Abb. 13.2). Die Pufferkapazität hängt (a) von der Pufferkonzentration und (b) vom pH-Wert ab. Je weiter dieser vom pK_a-Wert des Puffers entfernt ist, desto kleiner ist die Pufferkapazität (S. 419). Die Pufferkapazität des Blutes beträgt bei pH 7,4 und konstantem P_{CO_2} etwa $75\ mmol \cdot l^{-1} \cdot (\Delta pH)^{-1}$. Da die Pufferkapazität vom jeweiligen P_{CO_2} abhängig ist, wird klinisch als Maß für die Pufferungsfähigkeit des Blutes die **Pufferbasenkonzentration** (S. 164) des Blutes bevorzugt, die normalerweise rund 48 mval/l beträgt (S. 168). Es ist dies die Summe der Konzentrationen aller Pufferformen, die H^+-Ionen aufnehmen können, also HCO_3^-, Hb^-, Oxi-Hb^-, Bisphosphoglycerat$^-$, Plasmaprotein-Anionen, HPO_4^{2-} u. a. m.

Ursachen der **Änderung des Blut-pH-Wertes** sind (**A**):

- H^+-Ionen werden *direkt zugeführt*, etwa mit der Nahrung (Essig) oder aus dem Stoffwechsel, oder sie werden aus dem Blut *entfernt* (von der Niere) (S. 198).
- OH^--Ionen werden *zugeführt*, mit den (basischen) Salzen schwacher Säuren bei vorwiegend pflanzlicher Ernährung.
- Die CO_2-Konzentration kann verändert sein, durch Änderung der *CO_2-Produktion* im Stoffwechsel oder der *CO_2-Abatmung*. Fällt $[CO_2]$, steigt damit der pH-Wert an und umgekehrt (**A**: $[CO_2]$ steht im Nenner der Gleichung!).
- HCO_3^- kann direkt aus dem Blut *entfernt* werden (HCO_3^--Ausscheidung durch die Niere oder bei Durchfall), wobei ein Ansteigen bzw. Absinken von $[HCO_3^-]$ einen pH-Anstieg bzw. pH-Abfall zur Folge hat (**A**: $[HCO_3^-]$ steht im Zähler der Gleichung).

Siehe auch Azidosen und Alkalosen (S. 164).

Abb. 6.1 pH-Wert, Säure-Basen-Gleichgewicht



In jeder Pufferlösung ist der pH-Wert mit dem *Verhältnis* der Konzentrationen der Pufferpaare über den pK_a-Wert (S. 418) fest verknüpft. In einer Bicarbonatlösung bestimmt also das Verhältnis der Bicarbonatkonzentration, **[HCO_3^-]**, zur Konzentration des physikalisch gelösten Kohlendioxids, **[CO_2]**, den **pH-Wert** (**A1**, Henderson-Hasselbalch-Gleichung). Wenn $[HCO_3^-] = 24$ mmol/l und $[CO_2] = 1{,}2$ mmol/l, ergibt $[HCO_3^-]/[CO_2] = 24/1{,}2 = 20$. Werden log20 (= 1,3) und pK_a (= 6,1) in die Gleichung eingesetzt, ergibt sich ein pH-Wert von 7,4 (**A2**). Sinkt $[HCO_3^-]$ auf 10 und $[CO_2]$ auf 0,5 mmol/l, hat sich das *Verhältnis* der beiden Werte nicht geändert, also bleibt der pH-Wert gleich.

Einer gepufferten Lösung **zugegebene H^+-Ionen** werden an die Pufferbase (hier HCO_3^-) gebunden, aus der dadurch die Puffersäure entsteht: $HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O$. In einem **geschlossenen System** (aus dem CO_2 nicht entweichen kann; **A3**) bildet sich dabei genau soviel Puffersäure (CO_2) wie Pufferbase (HCO_3^-) verbraucht wird, das Umgekehrte gilt bei der Zugabe von OH^--Ionen. Die genannten Ausgangswerte 24/1,2 mmol/l für $[HCO_3^-]/[CO_2]$ (**A2**) ändern sich bei der Zugabe von 2 mmol/l H^+-Ionen in 22/3,2, wodurch der pH-Wert auf 6,93 absinkt (**A3**). D. h., die Pufferkapazität des HCO_3^-/CO_2-Puffers ist in einem geschlossenen System sehr gering, weil der pK_a-Wert von 6,1 sehr weit vom erstrebten pH-Wert (7,4) entfernt ist (S. 419).

Wird das zusätzlich entstehende CO_2 jedoch *aus der Lösung entfernt* (**offenes System**; **A4**), ändert sich bei der gleichen **H^+-Zugabe** (2 mmol/l) nur $[HCO_3^-]$. Das Verhältnis $[HCO_3^-]/[CO_2]$ (= 22/1,2) und damit auch der pH-Wert (7,36) sind in diesem Fall weit weniger weit abgesunken als bei der Pufferung im geschlossenen System. Im Organismus entsteht bei der Bicarbonatpufferung dadurch ein offenes System, dass der *CO_2-Partialdruck* (P_{CO_2}) und damit $[CO_2]$ im Plasma ($= \alpha \cdot P_{CO_2}$) durch die **Atmung** geregelt wird (**B**). Normalerweise wird in der Lunge soviel CO_2 abgeatmet wie aus dem Stoffwechsel anfällt (15 000 bis 20 000 mmol/Tag). Dabei herrscht in den Alveolen ein konstanter P_{CO_2}, an den sich der P_{CO_2} des (gemischt-venösen) Plasmas bei jeder Lungenpassage angleicht (S. 140), d. h., der P_{CO_2} im arteriellen Blut, $P_{a_{CO_2}}$, ist ebenfalls konstant. Eine periphere H^+-Zufuhr führt zu einem erhöhten P_{CO_2} im venösen Blut ($H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$) (**B1**). Dieses Mehrangebot von CO_2 wird in der Lunge sehr rasch abgeatmet, sodass sich der arterielle P_{CO_2} trotz der H^+-Zufuhr praktisch nicht ändert (offenes System).

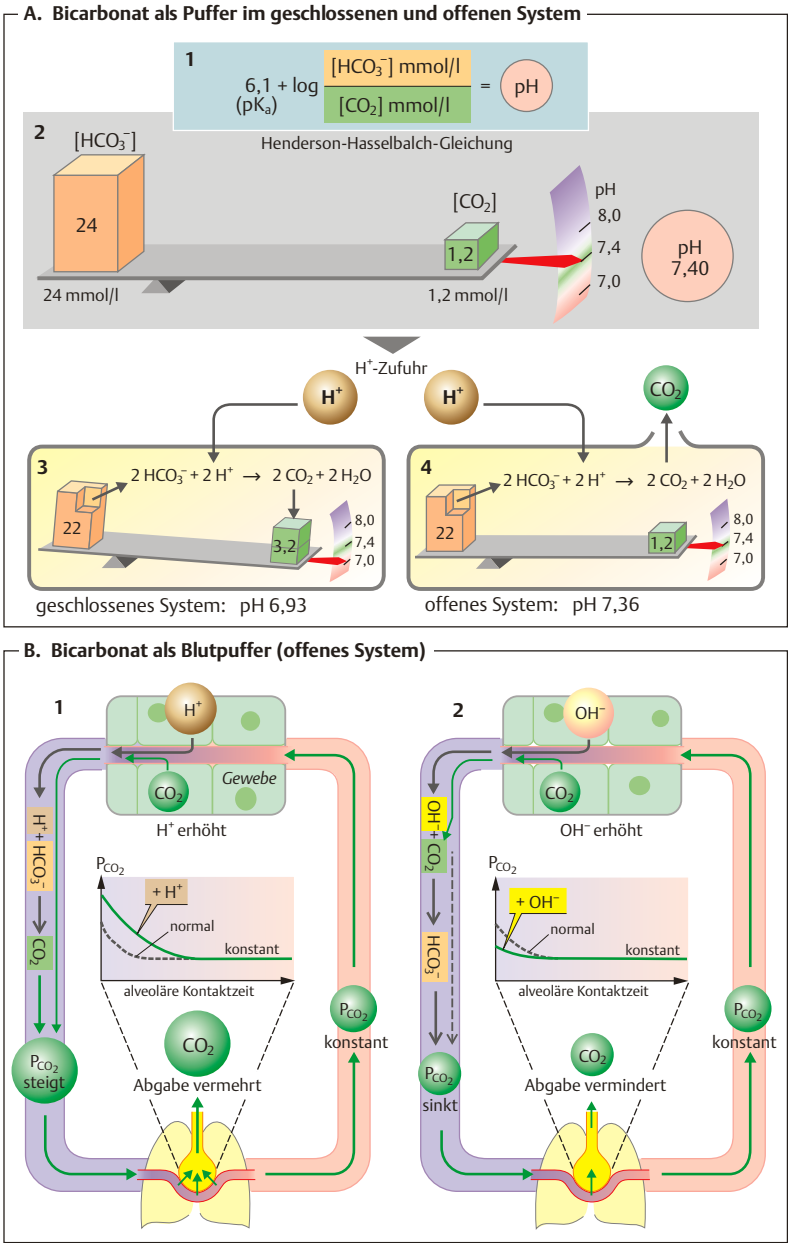
Dass eine solche Vermehrung der CO_2-Abatmung quantitativ kaum ins Gewicht fällt, zeigt folgende Rechnung: Verdoppelt sich der Anfall der H^+-Ionen im Organismus innerhalb eines Tages (normalerweise 60 mmol/Tag) entstehen dadurch (ohne Berücksichtigung der Nicht-Bicarbonat-Puffer) zusätzlich 60 mmol CO_2/Tag, was nur rund 0,3 % der normalen CO_2-Abgabe/Tag ausmacht.

Im Prinzip ähnlich wirkt sich eine periphere **OH^--Zufuhr** aus. Da $OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^-$, steigt $[HCO_3^-]$, und der P_{CO_2} im venösen Blut ist kleiner als normal. Wegen der dadurch verminderten CO_2-Abgabe ändert sich auch hier nichts am arteriellen P_{CO_2} (**B2**).

Bei pH 7,4 beteiligt sich das offene HCO_3^-/CO_2-Puffersystem (P_{CO_2} konstant 5,33 kPa) zu etwa $^2/_3$ an der Pufferkapazität des Blutes (S. 160). Der Rest wird von den überwiegend intrazellulär lokalisierten Nicht-Bicarbonat-Puffern bestritten.

Die **Nicht-Bicarbonat-Puffer** (**NBP**) puffern im **geschlossenen** System, d. h., ihre Gesamtkonzentration ([NBP-Base] + [NBP-Säure]) bleibt auch nach einer Pufferung konstant. Sie ändert sich jedoch merklich, wenn die Hämoglobinkonzentration im Blut verändert ist, da *Hämoglobin* der Hauptbestandteil der NBP ist. Bei nicht-respiratorischen Störungen (S. 164) ergänzen die NBP das HCO_3^-/CO_2-System, während sie bei respiratorischen Störungen (S. 164) die *einzigen* effektiven Puffer sind.

Abb. 6.2 Das HCO_3^-/CO_2-Puffersystem



Die Regulation des Säure-Basen-Haushalts hat zum primären Ziel, den pH-Wert im Blut (und damit auch im Körper) konstant zu halten. Die **normalen Säure-Basen-Parameter des Plasmas** (im arterialisierten Kapillarblut gemessen) sind in folgender Tabelle aufgeführt (Erythrozyten-P_{CO_2} u. -[HCO_3^-] s. auch Tabelle) (S. 146):

	Frauen	Männer
[H^+] (nmol/l)	39,8 ± 1,4	40,7 ± 1,4
pH	7,40 ± 0,015	7,39 ± 0,015
P_{CO_2} (kPa)	5,07 ± 0,3	5,47 ± 0,3
[HCO_3^-] (mmol/l)	24 ± 2,5	24 ± 2,5

Der Säure-Basen-Haushalt ist im Gleichgewicht, wenn im Organismus folgende **Bilanzen** ausgeglichen sind:

1. (H^+-Zufuhr plus H^+-Produktion) – (HCO_3^--Zufuhr plus HCO_3^--Produktion) = (H^+-Ausscheidung) – HCO_3^--Ausscheidung) ≈ 60 mmol/Tag (nahrungsabhängig),

2. (CO_2-Produktion) = (CO_2-Ausscheidung) ≈ 15 000 – 20 000 mmol/Tag.

Bei der 1. Bilanz spielen normalerweise die H^+-Produktion (HCl, H_2SO_4, Milchsäure, H_3PO_4 u. a.) und die adäquate H^+-Ausscheidung durch die Niere (S. 198) die Hauptrollen. Zu einer wesentlichen HCO_3^--Zufuhr kann es aber bei pflanzlicher Ernährung (S. 160) kommen (Stoffwechsel: $OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^-$). Dabei wird zum Ausgleich HCO_3^- im Urin ausgeschieden (der Harn eines Pflanzenfressers ist daher alkalisch).

Störungen. Steigt der Blut-pH-Wert über die obere Grenze des Normbereichs (s. Tab.), dann spricht man von *Alkalose*, fällt er unter die untere Grenze, von *Azidose*. Ist die Ursache eine primäre Änderung des Blut-P_{CO_2}, ist es eine *respiratorische Störung* (S. 164), während eine primäre Änderung von [HCO_3^-] zu einer *nichtrespiratorischen* (= „*metabolischen*") Störung führt. Diese Störungen können teilweise oder (fast) völlig *kompensiert* werden.

Nichtrespiratorische (metabolische) Störungen

Nichtrespiratorische Azidose. Sie kann folgende **Ursachen** haben: 1. Niereninsuffizienz oder isolierter tubulärer H^+-Sekretionsdefekt der Nieren, sodass die normal gebildete Menge an H^+-Ionen nicht ausgeschieden wird (*renale Azidose*); 2. Hyperkaliämie (S. 266); 3. vermehrt anfallende β-Hydroxybuttersäure und Acetessigsäure (*Diabetes mellitus, Hunger*); 4. vermehrter anaerober Abbau der Glucose zu Milchsäure ($Lactat^- + H^+$), bei schwerer körperlicher Arbeit (S. 92) oder Hypoxie; 5. vermehrter Anfall von HCl und H_2SO_4 im Stoffwechsel bei hoher Protein-Aufnahme; 6. HCO_3^--Verlust durch die Nieren (*proximale renal-tubuläre Azidose*, Einnahme von Carboanhydrase-Hemmern) und bei Durchfall.

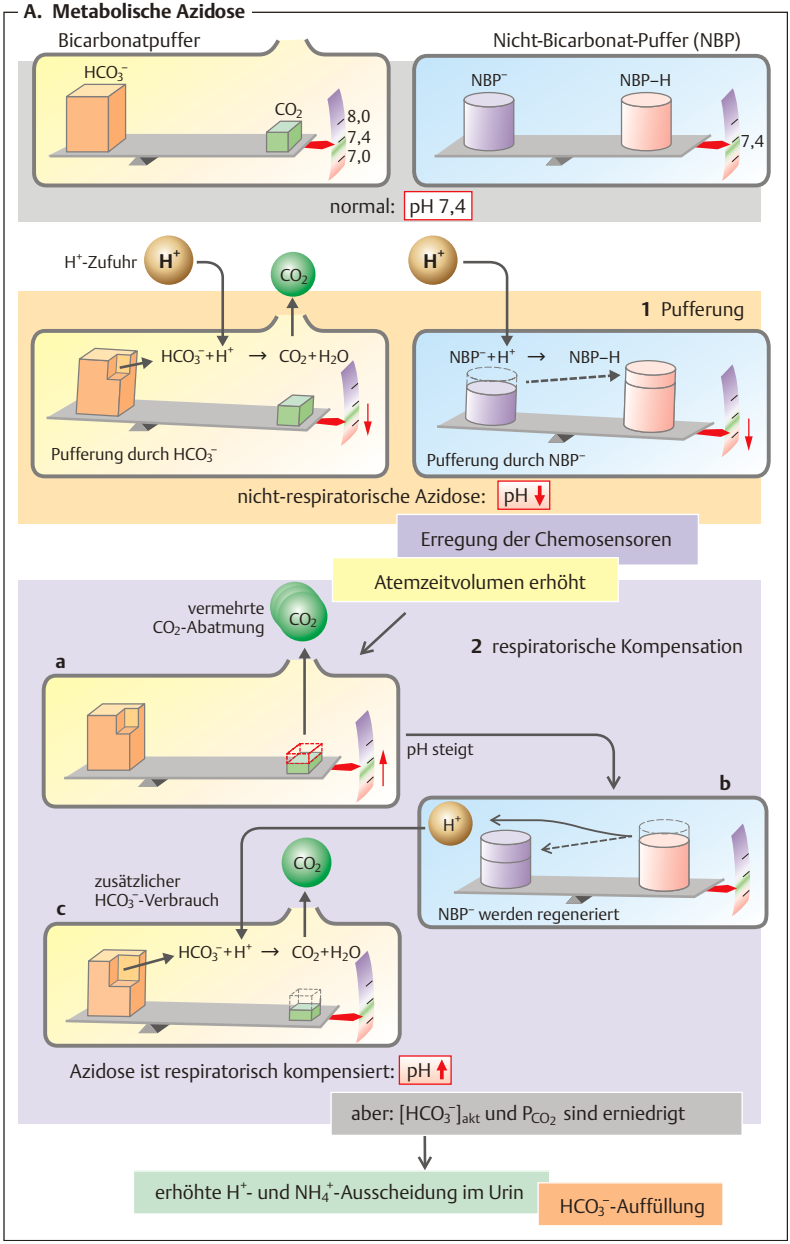
Für die Ursachendiagnose ist die Bestimmung der **Anionen-Lücke (AL)** im Plasma wertvoll, wobei AL = [Na^+] – [Cl^-] – [HCO_3^-] (mmol/l). Die AL beträgt normalerweise ca. 10 mmol/l an anderen Anionen und kann bei hohen Plasmakonzentrationen z. B. von Acetoacetat$^-$ oder Lactat$^-$ (s. o.) auf das 3–4-fache erhöht sein. Bei einer hyperchlorämischen Azidose ist die AL hingegen normal, da eine erhöhte Bildung von HCl die [HCO_3^-] um den gleichen Betrag senkt wie sie [Cl^-] steigert.

Bei all diesen Ereignissen kommt es zuerst zur **Pufferung (A1)** der überschüssigen H^+-Ionen (auch jeder HCO_3^--Verlust entspricht einem Zuwachs an H^+-Ionen). HCO_3^- und die Nicht-Bicarbonat-Pufferbasen (NBP^-) beteiligen sich etwa zu $^2/_3$ bzw. zu $^1/_3$ an dieser Pufferung, wobei das aus HCO_3^- entstehende CO_2 den Organismus über die Lunge verlässt (offenes System) (S. 162). Sowohl die *Standard-Bicarbonatkonzentration* $[HCO_3^-]_{St}$, die *aktuelle Bicarbonatkonzentration* $[HCO_3^-]_{akt}$ als auch die *Pufferbasenkonzentration* [PB^-] *sinken ab* (negativer Basenexzess) (S. 168).

Der zweite Schritt ist die **respiratorische Kompensation (A2)** der nichtrespiratorischen Azidose: Der erniedrigte pH-Wert führt (via zentrale Chemosensoren) zu einer Erhöhung des Atemzeitvolumens, die wiederum eine Senkung des alveolären und arteriellen P_{CO_2} zur Folge hat (*Hyperventilation;* **A2a**). Dabei wird nicht nur das Verhältnis $[HCO_3^-]/[CO_2]$ wieder der Norm (20:1) genähert, sondern (durch den steigenden pH-Wert) auch NBP-H wieder in NBP^- zurückverwandelt (**A2b**). Letzterer Vorgang verbraucht ebenfalls HCO_3^-, was zur Kompensation eine zusätzliche CO_2-Abatmung notwendig macht (**A2c**). Dauert die Ursache der Azidose an, reicht die respiratorische Kompensation nicht aus. Es muss dann eine *vermehrte H^+-Ausscheidung durch die Niere*stattfinden (S. 198).

Nichtrespiratorische Alkalose. Sie wird u. a. **hervorgerufen** durch: 1. die *Zufuhr von Basen* (HCO_3^--Infusion), 2. vermehrten Abbau organischer Anionen ($Lactat^-$, α-Ketoglutarat^{2-}), 3. den *Verlust von H^+-Ionen* durch Erbrechen (S. 266) oder bei Hypokaliämie und 4. Volumenmangel. Die **Pufferung** dieser Störung verläuft sinngemäß wie bei der metabolischen Azidose ($[HCO_3^-]_{St}$ steigt, positiver Basenexzess). Eine respiratorische **Kompensation** durch *Hypoventilation* ist allerdings

Abb. 6.3 Azidosen und Alkalosen I



wegen des dabei entstehenden O_2-Mangels nur sehr begrenzt möglich. Einer nichtrespiratorischen Alkalose kann durch eine *vermehrte HCO_3^--Ausscheidung im Urin* gegengesteuert werden.

Respiratorische Störungen

Wird mehr CO_2 abgeatmet als im Stoffwechsel entsteht (Hyperventilation), kommt es zu einem Absinken des P_{CO_2} im Plasma (Hypokapnie) und damit zu einer *respiratorischen Alkalose*. Wird umgekehrt relativ zu wenig CO_2 abgeatmet (Hypoventilation), steigt der P_{CO_2} im Plasma (Hyperkapnie), d. h., es entsteht eine *respiratorische Azidose* (**B**). Während bei der nichtrespiratorischen Azidose (S. 164) das HCO_3^- und die Nicht-Bicarbonat-Pufferbasen (NBP^-) den pH-Abfall parallel abpuffern, verhalten sich die beiden Puffersysteme bei der respiratorischen Azidose sehr *unterschiedlich* (**B1**). Der HCO_3^-/CO_2-Puffer ist nämlich in diesem Fall *nicht wirksam*, weil bei respiratorischen Störungen die Änderung des P_{CO_2} ja die *Ursache der Störung* ist und nicht die Folge (im Gegensatz zu den nichtrespiratorischen Störungen).

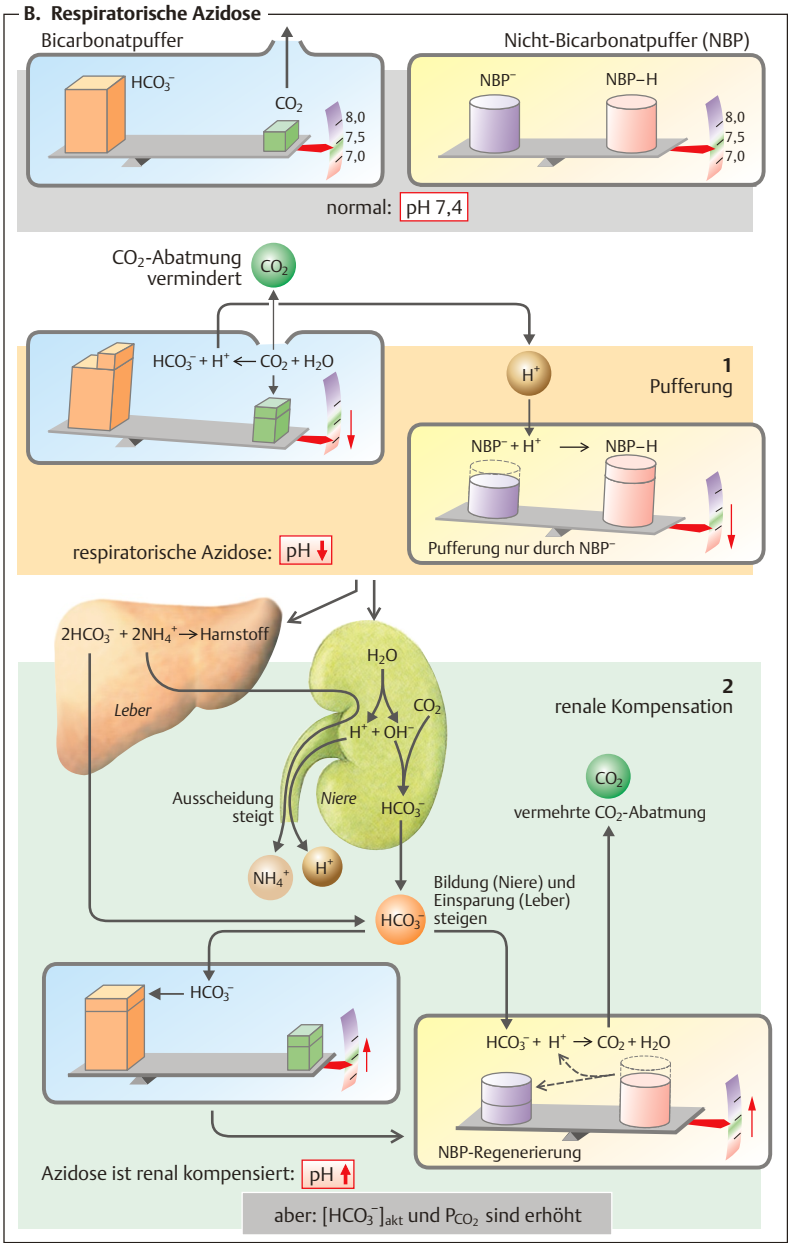
Respiratorische Azidose. Ursachen sind eine Verminderung des funktionstüchtigen Lungengewebes (Tuberkulose), eine Behinderung des alveolären Gasaustausches (beim Lungenödem), eine Lähmung der Atemmuskulatur (bei Kinderlähmung), ein unzureichender Atemantrieb (bei Schlafmittelvergiftung), eine Einschränkung der Brustkorbbeweglichkeit (bei Wirbelsäulenverkrümmung) u.v. a. Die Hyperkapnie bedeutet zugleich eine erhöhte CO_2-Konzentration im Plasma ($[CO_2] = \alpha \cdot P_{CO_2}$), was eine vermehrte Bildung von HCO_3^- und H^+ zur Folge hat (**B1 links**). Die H^+-Ionen werden von den NBP-Basen **gepuffert** ($NBP^- + H^+ \rightarrow$ NBP-H; **B1 rechts**), während sich *$[HCO_3^-]_{akt}$ erhöht*. Im Gegensatz zur nichtrespiratorischen Azidose bleibt, zumindest primär, sowohl *$[HCO_3^-]_{St}$ unverändert* (da es ja für einen normalen P_{CO_2} definiert ist) (S. 168) als auch *$[PB^-]$ gleich*, weil $[NBP^-]$ um den gleichen Betrag sinkt, um den $[HCO_3^-]_{akt}$ ansteigt. Da $[HCO_3^-]_{akt}$ prozentual viel weniger ansteigt als $[CO_2]$ erhöht ist, ist das Verhältnis $[HCO_3^-]/[CO_2]$ und damit der pH-Wert kleiner als normal (Azidose).

Bleibt die Erhöhung des P_{CO_2} bestehen, kommt die **renale Kompensation** (**B2**) der respiratorischen Störung in Gang: Nach einer Anlaufzeit von 1 – 2 Tagen werden von der Niere vermehrt NH_4^+-Ionen ausgeschieden, und auch die Ausscheidung von H^+-Ionen (als titrierbare Säure) steigt. Für jedes ausgeschiedene NH_4^+-Ion wird in der Leber ein HCO_3^--Ion eingespart, und für jedes ausgeschiedene H^+-Ion wird von der Tubuluszelle ein HCO_3^--Ion ins Blut abgegeben (S. 198). Das geht so lange, bis sich der pH-Wert trotz des erhöhten P_{CO_2} wieder einigermaßen normalisiert hat. Ein Teil des HCO_3^- wird dabei dazu benützt, diejenigen H^+-Ionen abzupuffern, die während des pH-Anstieges aus der Reaktion NBP-H $\rightarrow$ $NBP^- + H^+$ wieder frei werden (**B2 rechts**). Wegen der relativ langsam einsetzenden renalen Kompensation ist der pH-Wert bei *akuter respiratorischer Azidose* stärker erniedrigt als bei *chronischer*. Bei letzterer kann $[HCO_3^-]_{akt}$ um etwa 1 mmol pro 1,34 kPa P_{CO_2} Erhöhung steigen.

Respiratorische Alkalose. Ursachen sind Hyperventilation aus psychischen Gründen oder in größeren Höhen (O_2-Mangelatmung) (S. 158). Dabei ist der P_{CO_2} im Plasma erniedrigt. Dadurch sinkt auch $[HCO_3^-]_{akt}$ etwas, da sich ein Teil des HCO_3^- zu CO_2 umwandelt ($H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$) und für diese Reaktion von den NBP H^+-Ionen nachgeliefert werden (**Pufferung**: NBP-H $\rightarrow$ $NBP^- + H^+$). Aus dem gleichen Grund sinkt $[HCO_3^-]_{akt}$ auch bei der respiratorischen Kompensation einer nichtrespiratorischen Azidose weiter ab (▶ Abb. 6.3A unten). Zur Normalisierung des pH-Wertes (Kompensation) ist also auch ein weiteres Absinken von $[HCO_3^-]_{akt}$ nötig. Erreicht wird dies dadurch, dass die Niere (durch verminderte H^+-Sekretion der Tubuli) vermehrt HCO_3^- ausscheidet (**renale Kompensation**).

CO_2 tritt bei akuter respiratorischer Azidose oder Alkalose viel rascher als HCO_3^- und H^+ vom Blut in den **Liquor** über und löst wegen der dort geringen NBP-Konzentration relativ starke pH-Schwankungen im Liquor aus (S. 148). Sie sind der adäquate Reiz für die zentralen Chemosensoren (S. 148).

Abb. 6.4 Azidosen und Alkalosen II



Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung für das HCO_3^-/CO_2-Puffersystem lautet:

$$pH = pK_a + \log([HCO_3^-]/[CO_2]). \qquad (6.5)$$

Da $[CO_2] = \alpha \cdot P_{CO_2}$, enthält Gl. (6.5) zwei konstante Größen (Werte für Plasma bei 37 °C), nämlich den pK_a-Wert (= 6,1) und α (= 0,225 mmol · l^{-1} · kPa^{-1}). Außerdem enthält Gl. (6.5) *drei Veränderliche*, nämlich **pH**, $[\mathbf{HCO_3^-}]$ und $\mathbf{P_{CO_2}}$, d. h., bei Konstanthaltung einer Veränderlichen $[HCO_3^-]$ sind die beiden anderen (P_{CO_2} *und pH*) voneinander abhängig: Grafisch dargestellt ergibt diese Abhängigkeit dann eine *Gerade*, wenn der *Logarithmus* des P_{CO_2} gegen den **pH**-Wert aufgetragen wird (**A–C**).

In einer **HCO_3^--Lösung** ohne sonstige Puffer bleibt $[HCO_3^-]$ bei Variierung des P_{CO_2} *konstant*, während sich der *pH-Wert ändert* (**A**, durchgezogene Linie). Für andere Werte lassen sich ebenfalls solche $[HCO_3^-]$-Geraden zeichnen (**A** u. **B**, orange gestrichelte Linien), die alle zueinander parallel sind. Der Maßstab in **A–C** ist so gewählt, dass diese Geraden mit den Koordinaten einen Winkel von 45 Grad bilden. Im Nomogramm **C** (*Siggaard-Andersen*) sind nicht die ausgezogenen $[HCO_3^-]$-Geraden, sondern nur noch deren Schnittpunkte mit der Horizontalen beim normalen P_{CO_2} von 5,33 kPa eingezeichnet.

Im **Blut** sind als Puffer nicht nur $[HCO_3^-]/[CO_2]$ sondern auch die **Nicht-Bicarbonat-Puffer** (**NBP**) enthalten. Verändert sich daher der P_{CO_2}, so variiert der pH-Wert vergleichsweise weniger stark (S. 164), die Geraden im P_{CO_2}/pH-Nomogramm werden also *steiler* als 45 Grad (**B**, grüne und rote Linie). Das wiederum heißt, dass sich jetzt auch $[HCO_3^-]$ ändert, und zwar in der gleichen Richtung, in der der P_{CO_2} geändert wird (S. 164). Man unterscheidet daher bei jeder Blutprobe die tatsächliche, **aktuelle Bicarbonat**-Konzentration ($[HCO_3^-]_{akt}$) von der **Standard-Bicarbonatk**onzentration ($[HCO_3^-]_{St}$), die definitionsgemäß beim normalen P_{CO_2} = 5,33 kPa herrscht. $[HCO_3^-]_{St}$ erlaubt somit die Beurteilung von $[HCO_3^-]$ unabhängig von P_{CO_2}-Änderungen.

Ist die P_{CO_2}/pH-Gerade des Blutes bekannt (s. u.), erlaubt dies die **Bestimmung von $[\mathbf{HCO_3^-}]_{St}$** und $[\mathbf{HCO_3^-}]_{akt}$. Den Wert von $[HCO_3^-]_{St}$ gibt nämlich diejenige $[HCO_3^-]$-Gerade (**B**, orange) an, die von der P_{CO_2}/pH-Geraden des Blutes (**B**, **C**, grün bzw. rot) beim *normalen* P_{CO_2} von 5,33 kPa geschnitten wird (**B, C,** Punkt *D* bzw *d*). $[HCO_3^-]_{akt}$ dagegen wird an derjenigen $[HCO_3^-]$-Geraden abgelesen, die von der P_{CO_2}/pH-Geraden in der Höhe des *tatsächlichen* P_{CO_2} geschnitten wird. Da tatsächlicher und Norm-P_{CO_2} im Normalfall übereinstimmen, gilt normalerweise $[HCO_3^-]_{akt} = [HCO_3^-]_{St}$. Weicht der P_{CO_2} dagegen vom Normalwert ab (**B**, **C**, Punkt *c*), so wird $[HCO_3^-]_{akt}$ am Punkt *e* auf der $[HCO_3^-]$-Geraden abgelesen (**B**, **C**, gestrichelte 45-Grad-Linie), auf der der tatsächliche P_{CO_2} liegt (**B**, **C**, Punkt *c*).

Bestimmung der P_{CO_2}/pH-Geraden des Blutes: Mit der *Äquilibrierungsmethode* (*Astrup*) wird dreimal der pH-Wert gemessen: 1. in der unveränderten Blutprobe, 2. nach Äquilibrierung mit einem hohen P_{CO_2} (z. B. 10 kPa, **C**, Punkt *A* bzw. *a*), 3. nach Äquilibrierung mit einem niedrigen P_{CO_2} (2,7 kPa, **C**, Punkt *B* bzw. *b*). Auf der Geraden *A–B* bzw. *a–b* kann mit dem **pH-Wert** aus Messung 1 der ursprüngliche **P_{CO_2} der Blutprobe abgelesen werden. Im Normalfall** (**C**, Großbuchstaben) ist $[HCO_3^-]_{akt} = [HCO_3^-]_{St} = 24$ mmol/l (**C**, Punkte *E* und *D*).

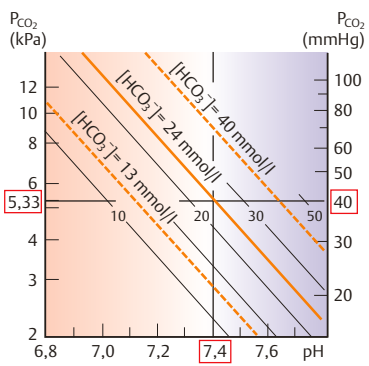
Das 2. Beispiel (**C**, Kleinbuchstaben, rot) zeigt eine **Störung des Säure-Basen-Haushaltes**: Der pH-Wert ist zu niedrig (7,2), und $[HCO_3^-]_{St}$ (**C**, Punkt *d*) ist auf 13 mmol/l abgesunken (nichtrespiratorische Azidose). Zur teilweisen respiratorischen Kompensation (S. 164) ist auch der P_{CO_2} abgesunken (auf 4 kPa), wodurch sich $[HCO_3^-]_{akt}$ auf 11 mmol/l erniedrigt hat (**C**, Punkt *e*).

Die **Gesamtpufferbase** (**PB**) und der **Basenexzess** (**BE**) (S. 164) sind in **C** ablesbar: Abgelesene PB (Punkt *G* bzw. *g*) abzüglich normale PB (Punkt *G*) ergibt BE (direkt bei Punkt *F* bzw. *f* ablesbar). Punkt *G* ist dabei vom Hb-Gehalt des Blutes abhängig (**C**, [Hb]/PB-Gegenüberstellung). Ähnlich wie bei $[HCO_3^-]_{St}$ erlaubt eine Abweichung des BE vom Normalwert (0 ± 2,5 mval/l) die Diagnose einer primär nichtrespiratorischen Störung.

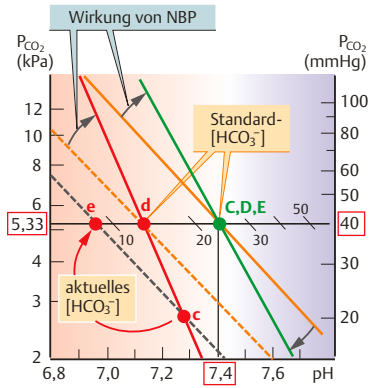
Die P_{CO_2}/pH-Gerade einer Blutprobe lässt sich auch dann in **C** ermitteln, wenn 1. der P_{CO_2} (ohne Äquilibrierung), 2. der pH-Wert und 3. die **Hämoglobinkonzentration** des Blutes bekannt sind. Mit 1. und 2. lässt sich ein Punkt der gesuchten Geraden zeichnen (**C**, Punkt *c*). Durch ihn muss die Gerade nun so gelegt werden, dass PB (Punkt *g*) – PB_{normal} (hängt vom Hb-Wert ab) = BE (Punkt *f*) ist.

Abb. 6.5 Messung der Säure-Basen-Verhältnisse

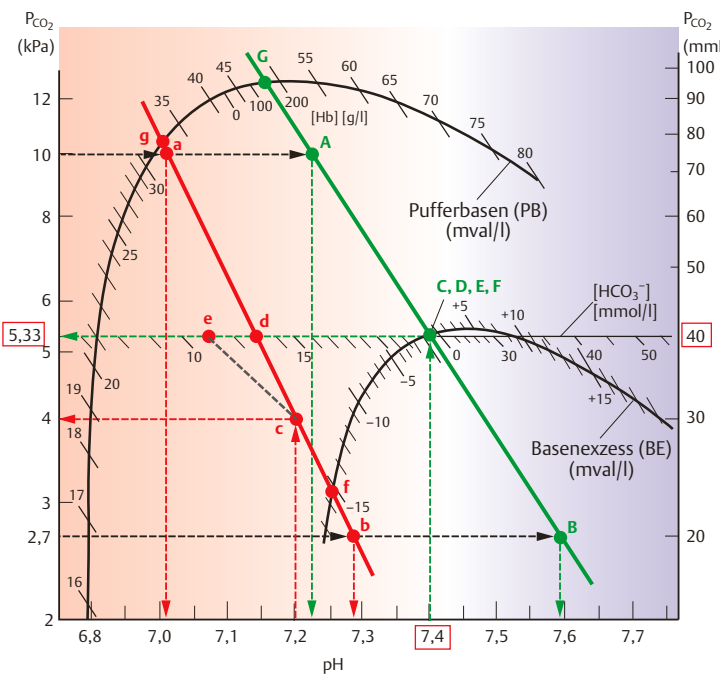
A. P_{CO_2}/pH-Nomogramm (ohne NBP)



B. P_{CO_2}/pH-Nomogramm (mit NBP)



C. Siggaard-Andersen-Nomogramm



Das **Funktionsprinzip der Nieren** besteht darin, dass (1) im *Glomerulus* aus dem Blut ein sehr großes Flüssigkeitsvolumen (**Glomerulusfiltrat = GFR**) in den Tubulus abfiltriert wird (*Primärharn*), das neben Wasser die kleinmolekularen Stoffe des Plasmas enthält, und (2) anschließend in *Tubulus* und *Sammelrohr* die Bestandteile des Primärharns (a) je nach Substanz in unterschiedlichem Ausmaß (z. B. Glucose > > Harnstoff) sowie (b) dieselbe Substanz je nach Bedarf (Regelung) in wechselnder Menge (z. B. Na^+ oder H_2O) wieder durch die Tubuluswand zurück ins Blut transportiert werden: **Re**(ab)**sorption**. Der Rest des Filtrats wird *mit dem Urin ausgeschieden* (**Exkretion**). Einige Stoffe werden von den Tubuluszellen in das Tubuluslumen transportiert: **Sekretion**.

Zu den **Aufgaben der Nieren** gehört es, durch bedarfsgerechte Resorption die *Salz- und Wasserausscheidung zu kontrollieren* und damit *Volumen und Osmolalität des Extrazellulärraumes konstant* zu halten. Durch die Angleichung der H^+- und HCO_3^--Ausscheidung an die in den Körper aufgenommene Menge dieser Ionen sowie an Atmung und Stoffwechsel beteiligten sich die Nieren auch an der *Regulation des Säure-Basen-Haushaltes*. Des Weiteren *eliminieren* sie *Endprodukte des Stoffwechsels und Fremdstoffe* (z. B. Harnstoff bzw. Medikamente), *konservieren* aber wertvolle Blutbestandteile (z. B. Glucose, Aminosäuren). Schließlich produzieren die Nieren *Hormone* (Erythropoetin, Calcitriol) und haben Servicefunktionen im *Stoffwechsel* des Körpers (z. B. Protein- und Peptidabbau, Gluconeogenese).

Bau des Nephrons.
Die (Malpighi-)**Nieren-Körperchen** liegen in der Nierenrinde (= Kortex; **A**) und bestehen aus der *Bowman-Kapsel* und dem *Glomerulus* (**B**), der in die Kapsel hineingestülpt ist, sodass diese ein parietales und ein viszerales Blatt besitzt. Zwischen beiden liegt der Kapselraum, in den der Primärharn filtriert wird (**B**). Eine Arteriole (*Vas afferens*) bringt das Blut zum Glomerulus und zweigt sich dort in Kapillaren auf, die sich wieder zum abführenden Gefäß (*Vas efferens*) vereinigen, aus dem dann das *peritubuläre Kapillarnetz* (S. 172) entspringt. Das *glomeruläre Filter* (**B**) besteht auf der Blutseite aus dem z. T. *gefensterten, z. T. perforierten Endothel* der Glomeruluskapillaren (Porengröße 50 – 100 nm); harnwärts schließen sich die *Basalmembran* und schließlich das viszerale Blatt der Bowman-Kapsel an, deren Zellen (*Podozyten*) hier ineinander verzahnte sog. Fußfortsätze haben. Die schlitzförmigen Räume dazwischen sind mit einer sog. *Schlitzmembran* bedeckt, die *Poren* von ca. 5 nm Durchmesser hat. Sie werden u. a. von dem Protein *Nephrin* gebildet, das am Zytoskelett der Podozyten verankert ist.

Der **proximale Tubulus** (**A**, dunkelgrün) als längster Teil (ca. 10 mm) des Nephrons ist anfangs gewunden (*proximales Konvolut*; **A3**) und geht dann in ein gerades Stück (*Pars recta*; **A4**) über.
Die **Henle-Schleife** hat einen dicken (ins Nierenmark = Medulla) absteigenden Teil (**A4** = Pars recta; s. o.), einen dünnen, absteigenden (**A5**), einen dünnen, aufsteigenden (nur bei langen Schleifen) und einen dicken, aufsteigenden Teil (**A6**). Dessen Fortsetzung besitzt eine Gruppe spezieller Zellen (*Macula densa*) (S. 210), die jeweils den Glomerulusgefäßen des *eigenen* Nephrons eng benachbart sind. Nur etwa 20 % der Schleifen (die der tiefen, sog. *juxtamedullären* Nephrone) sind lang und reichen bis zur inneren Markzone. Die *kortikalen* Nephrone (S. 172) haben kürzere Schleifen (**A**).
Der **distale Tubulus** (**A**, hellgrün) beginnt mit einem geraden Teil (= dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife, **A6**), dem ein gewundener Teil folgt (**A7**). Der distale Tubulus mündet via *Verbindungstubulus* (**A8**) in die **Sammelrohre** (**A9**), die einen *kortikalen* und einen anschließenden *medullären Abschnitt* besitzen. Sie münden an der *Nierenpapille* ins Nierenbecken. Im weiteren **Harntrakt** gelangt der Urin über die Harnleiter (*Ureter*) in die *Harnblase* und von dort über die Harnröhre (*Urethra*) ins Freie.

Harnableitung und Miktion. Der Harn wird durch *peristaltische Wellen* des *Ureters* in die Harnblase befördert. Die *Schrittmacherzellen* dafür sitzen an der Grenze zwischen Nieren- und Nierenbeckengewebe und besitzen, ähnlich wie der Sinusknoten des Herzens, sog. *HCN-Kanäle* (**h**yperpolarization-activated and **c**yclic **n**ucleotide-gated ion channels). Sie werden bei negativem Potenzial geöffnet und bei positiveren Werten geschlossen. Damit können sie nach der Repolarision einer zuvor erregten Zelle eine neuerliche Depolarisation starten.

Die Entleerung der **Harnblase** (Miktion) ist reflexgesteuert. Füllung aktiviert Dehnungssensoren in der Blasenwand, von wo aus afferente Fasern parasympathische Efferenzen (aus $S_2 – S_4$) aktivieren (S. 96), die die Kontraktion der Blasenwand (glatter M. detrusor) auslösen. Bei niedrigem Füllungsvolumina wird die Blasenwand über sympathische Fasern (aus $L_1 – L_2$; medial-pontine Steuerung) wieder entspannt und der innere Sphinkter kontrahiert. Bei Blasenvolumina > 0,3 l wird der Schwellendruck (ca. 1 kPa) überschritten, bei der der *Miktionsreflex* ausgelöst wird (positive Rückkoppelung): Kontraktion des M. detrusor Druck ↑ Kontraktion ↑ ↑ usw. bis der innere Sphinkter (glatter Muskel) parasympathisch und der externe (quergestreift) über den N. pudendus geöffnet werden.

Das **Funktionsprinzip der Nieren** besteht darin, dass (1) im *Glomerulus* aus dem Blut ein sehr großes Flüssigkeitsvolumen (**Glomerulusfiltrat = GFR**) in den Tubulus abfiltriert wird (*Primärharn*), das neben Wasser die kleinmolekularen Stoffe des Plasmas enthält, und (2) anschließend in *Tubulus* und *Sammelrohr* die Bestandteile des Primärharns (a) je nach Substanz in unterschiedlichem Ausmaß (z. B. Glucose > > Harnstoff) sowie (b) dieselbe Substanz je nach Bedarf (Regelung) in wechselnder Menge (z. B. Na^+ oder H_2O) wieder durch die Tubuluswand zurück ins Blut transportiert werden: **Re**(ab)**sorption**. Der Rest des Filtrats wird *mit dem Urin ausgeschieden* (**Exkretion**). Einige Stoffe werden von den Tubuluszellen in das Tubuluslumen transportiert: **Sekretion**.

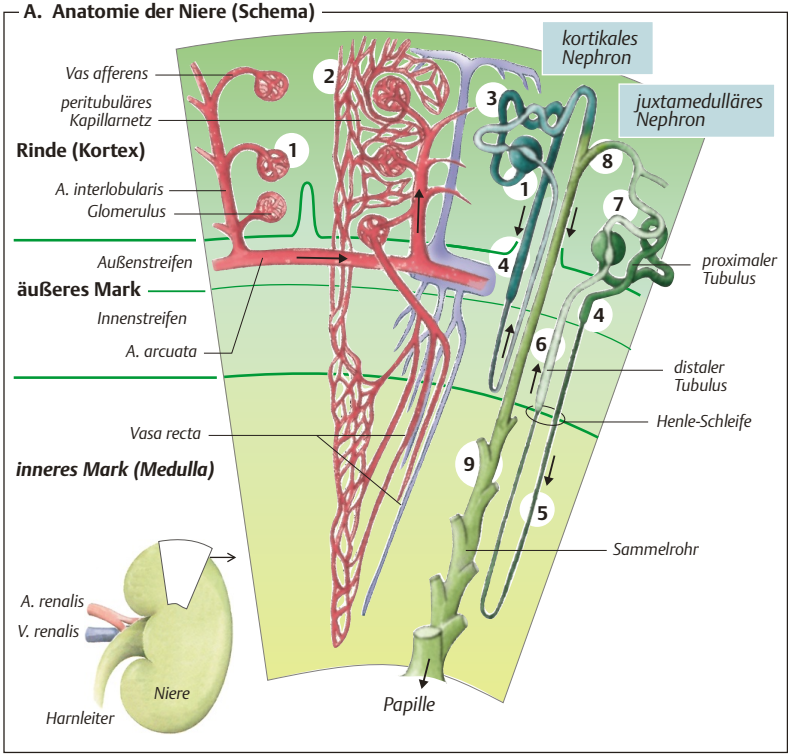
Zu den **Aufgaben der Nieren** gehört es, durch bedarfsgerechte Resorption die *Salz- und Wasserausscheidung zu kontrollieren* und damit *Volumen und Osmolalität des Extrazellulärraumes konstant* zu halten. Durch die Angleichung der H^+- und HCO_3^--Ausscheidung an die in den Körper aufgenommene Menge dieser Ionen sowie an Atmung und Stoffwechsel beteiligten sich die Nieren auch an der *Regulation des Säure-Basen-Haushaltes*. Des Weiteren *eliminieren* sie *Endprodukte des Stoffwechsels und Fremdstoffe* (z. B. Harnstoff bzw. Medikamente), *konservieren* aber wertvolle Blutbestandteile (z. B. Glucose, Aminosäuren). Schließlich produzieren die Nieren *Hormone* (Erythropoetin, Calcitriol) und haben Servicefunktionen im *Stoffwechsel* des Körpers (z. B. Protein- und Peptidabbau, Gluconeogenese).

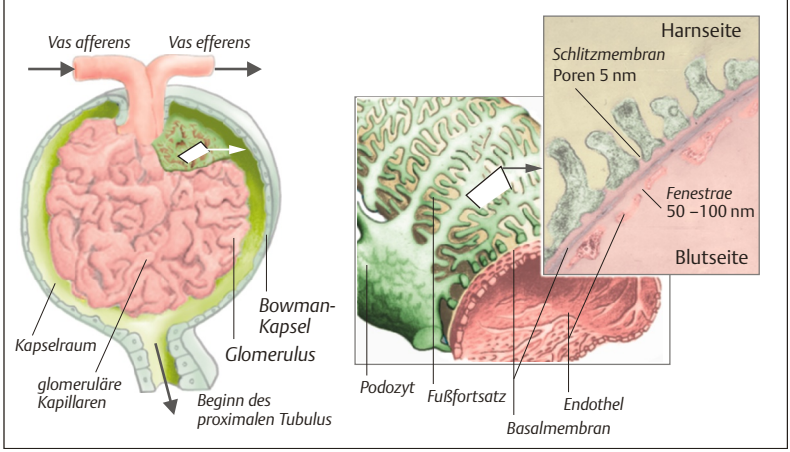
Bau des Nephrons.
Die (Malpighi-)**Nieren-Körperchen** liegen in der Nierenrinde (= Kortex; **A**) und bestehen aus der *Bowman-Kapsel* und dem *Glomerulus* (**B**), der in die Kapsel hineingestülpt ist, sodass diese ein parietales und ein viszerales Blatt besitzt. Zwischen beiden liegt der Kapselraum, in den der Primärharn filtriert wird (**B**). Eine Arteriole (*Vas afferens*) bringt das Blut zum Glomerulus und zweigt sich dort in Kapillaren auf, die sich wieder zum abführenden Gefäß (*Vas efferens*) vereinigen, aus dem dann das *peritubuläre Kapillarnetz* (S. 172) entspringt. Das *glomeruläre Filter* (**B**) besteht auf der Blutseite aus dem z. T. *gefensterten, z. T. perforierten Endothel* der Glomeruluskapillaren (Porengröße 50 – 100 nm); harnwärts schließen sich die *Basalmembran* und schließlich das viszerale Blatt der Bowman-Kapsel an, deren Zellen (*Podozyten*) hier ineinander verzahnte sog. Fußfortsätze haben. Die schlitzförmigen Räume dazwischen sind mit einer sog. *Schlitzmembran* bedeckt, die *Poren* von ca. 5 nm Durchmesser hat. Sie werden u. a. von dem Protein *Nephrin* gebildet, das am Zytoskelett der Podozyten verankert ist.

Der **proximale Tubulus** (**A**, dunkelgrün) als längster Teil (ca. 10 mm) des Nephrons ist anfangs gewunden (*proximales Konvolut*; **A3**) und geht dann in ein gerades Stück (*Pars recta*; **A4**) über.
Die **Henle-Schleife** hat einen dicken (ins Nierenmark = Medulla) absteigenden Teil (**A4** = Pars recta; s. o.), einen dünnen, absteigenden (**A5**), einen dünnen, aufsteigenden (nur bei langen Schleifen) und einen dicken, aufsteigenden Teil (**A6**). Dessen Fortsetzung besitzt eine Gruppe spezieller Zellen (*Macula densa*) (S. 210), die jeweils den Glomerulusgefäßen des *eigenen* Nephrons eng benachbart sind. Nur etwa 20 % der Schleifen (die der tiefen, sog. *juxtamedullären* Nephrone) sind lang und reichen bis zur inneren Markzone. Die *kortikalen* Nephrone (S. 172) haben kürzere Schleifen (**A**).
Der **distale Tubulus** (**A**, hellgrün) beginnt mit einem geraden Teil (= dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife, **A6**), dem ein gewundener Teil folgt (**A7**). Der distale Tubulus mündet via *Verbindungstubulus* (**A8**) in die **Sammelrohre** (**A9**), die einen *kortikalen* und einen anschließenden *medullären Abschnitt* besitzen. Sie münden an der *Nierenpapille* ins Nierenbecken. Im weiteren **Harntrakt** gelangt der Urin über die Harnleiter (*Ureter*) in die *Harnblase* und von dort über die Harnröhre (*Urethra*) ins Freie.

Harnableitung und Miktion. Der Harn wird durch *peristaltische Wellen* des *Ureters* in die Harnblase befördert. Die *Schrittmacherzellen* dafür sitzen an der Grenze zwischen Nieren- und Nierenbeckengewebe und besitzen, ähnlich wie der Sinusknoten des Herzens, sog. *HCN-Kanäle* (**h**yperpolarization-activated and **c**yclic **n**ucleotide-gated ion channels). Sie werden bei negativem Potenzial geöffnet und bei positiveren Werten geschlossen. Damit können sie nach der Repolarision einer zuvor erregten Zelle eine neuerliche Depolarisation starten.

Die Entleerung der **Harnblase** (Miktion) ist reflexgesteuert. Füllung aktiviert Dehnungssensoren in der Blasenwand, von wo aus afferente Fasern parasympathische Efferenzen (aus $S_2 – S_4$) aktivieren (S. 96), die die Kontraktion der Blasenwand (glatter M. detrusor) auslösen. Bei niedrigem Füllungsvolumina wird die Blasenwand über sympathische Fasern (aus $L_1 – L_2$; medial-pontine Steuerung) wieder entspannt und der innere Sphinkter kontrahiert. Bei Blasenvolumina > 0,3 l wird der Schwellendruck (ca. 1 kPa) überschritten, bei der der *Miktionsreflex* ausgelöst wird (positive Rückkoppelung): Kontraktion des M. detrusor Druck ↑ Kontraktion ↑ ↑ usw. bis der innere Sphinkter (glatter Muskel) parasympathisch und der externe (quergestreift) über den N. pudendus geöffnet werden.


A. Anatomie der Niere (Schema)
kortikales Nephron
juxtamedulläres Nephron
Vas afferens
peritubuläres Kapillarnetz
Rinde (Kortex)
A. interlobularis
Glomerulus
Außenstreifen
äußeres Mark
Innenstreifen
A. arcuata
Vasa recta
inneres Mark (Medulla)
proximaler Tubulus
distaler Tubulus
Henle-Schleife
Sammelrohr
A. renalis
V. renalis
Niere
Harnleiter
Papille
1
2
3
4
5
6
7
8
9


B. Glomerulus und Bowman-Kapsel
Vas afferens
Vas efferens
Kapselraum
glomeruläre Kapillaren
Bowman-Kapsel
Glomerulus
Beginn des proximalen Tubulus
Harnseite
Schlitzmembran
Poren 5 nm
Fenestrae
50 –100 nm
Blutseite
Podozyt
Fußfortsatz
Endothel
Basalmembran

Aus den *Aa. arcuatae* (**A1**), die zwischen Rinde (Kortex) und Mark (Medulla) verlaufen, gehen rindenwärts die *Aa. interlobulares* ab (**A2**), aus denen die *Vasa afferentia* entspringen (**A3**). Daran schließen sich *zwei* hintereinander geschaltete **Kapillarnetze** an (**A** u. **B**). Im ersten, den Glomeruluskapillaren, herrscht ein relativ *hoher Druck* (**B** u. ▶ Abb. 7.2B), der über die Weite des Vas afferens und des aus dem Glomerulus herausführenden Vas efferens (**A3,4**) geregelt wird. Das zweite Kapillarnetz umspinnt die kortikalen Tubuli (*peritubuläre Kapillaren*; **A**). Es dient der Versorgung der Tubuluszellen und tauscht außerdem mit dem Tubuluslumen Stoffe aus (Resorption, Sekretion).

Die hohe **Durchblutung** der Nieren (= **RBF** = renaler Blutfluss) von ca. **1,2 l/min** (20 – 25 % des Herzzeitvolumens!) wird primär für die Erzielung der hohen GFR (ca. 120 ml/min) benötigt, sodass die *arteriovenöse O_2-Differenz* (ca. 15 ml/l Blut) sehr gering ist. Der **O_2-Verbrauch** (ca. 18 ml/min) dient dem oxidativen **Stoffwechsel** der *Nierenrinde* (Fettsäuren u. a.). Sie benötigt viel ATP für aktive Transportprozesse. Im *Nierenmark* ist der Stoffwechsel überwiegend anaerob.

Vom RBF erhält die Rinde ca. 90 %, und pro g Gewebe fließen durch Rinde, äußeres und inneres Mark ca. 5, 1,75 bzw. 0,5 ml/min, wobei auch letzterer Wert noch höher ist als der in den meisten anderen Organen (▶ Abb. 8.14A).

Die Niere enthält zwei Typen von Nephronen, die sich u. a. durch das zweite Kapillarnetz unterscheiden (**A**).

- Die sog. **kortikalen Nephrone**, deren Tubuli vom peritubulären Kapillarnetz versorgt werden, besitzen nur *kurze* Henle-Schleifen.

- Aus den Vasa efferentia der juxtamedullären Nephrone (an der Mark-Rinden-Grenze) hingegen entspringen sehr lange (40 mm!), ins Nierenmark absteigende Gefäße, die Vasa recta. Sie begleiten die langen Henle-Schleifen der juxtamedullären Nephrone z. T. bis zur Papillenspitze. Die Vasa recta versorgen das Nierenmark. Ihr etwa haarnadelförmiger Verlauf ist wichtig für die Urinkonzentrierung (S. 186).

Eine *Änderung der Blutverteilung* zwischen den Gefäßgebieten dieser beiden Nephrontypen beeinflusst u. a. die NaCl-Ausscheidung. Außerdem wird die GFR des 2. Nephrontyps durch ADH gesteigert.

Als **Autoregulation des RBF** bezeichnet man die Tatsache, dass sich der renale Plasmafluss (RPF, s. u.) und, in der Folge, die GFR (auch an der denervierten Niere) nur wenig ändern, wenn der systemische Blutdruck zwischen ca. 80 und 180 mmHg variiert (**C**). Über noch nicht ganz geklärte Mechanismen wird dabei der Widerstand der den kortikalen Glomeruli vorgeschalteten Aa. interlobulares und Vasa afferentia automatisch dem herrschenden mittleren Blutdruck angepasst (**B,C**). Fällt dieser allerdings unter etwa 80 mmHg, sinkt die Durchblutung und die Filtration versiegt schließlich (**C**). RBF und GFR können auch *unabhängig voneinander* dadurch geregelt werden, dass die (in Serie geschalteten) Widerstände in Vas afferens und Vas efferens getrennt verändert werden (S. 174).

Die **Bestimmung des RBF** der Nieren kann über Messung des **renalen Plasmaflusses** (**RPF**, ca. **0,6 l/min**) erfolgen: Dazu wird die Mengenbilanz (*Ficksches Prinzip*) einer ins Blut infundierten *Testsubstanz* gezogen, die bei einer Nierenpassage fast vollständig ausgeschieden wird, z. B. *p*-Aminohippurat (= **PAH**). Es gilt: PAH-Menge/Zeit, die arteriell in die Nieren fließt, minus der, die venös die Nieren verlässt, ist gleich der ausgeschiedenen Menge/Zeit. Da

$$\frac{\textbf{Menge}}{\textbf{Zeit}} = \frac{\textbf{Volumen}}{\textbf{Zeit}} \cdot \textbf{Konzentration} \qquad (7.1)$$

ergibt sich folgende Beziehung, wobei P_{aPAH} = arterielle PAH-Konz.; P_{rvPAH} = renal-venöse PAH-Konz.; U_{PAH} = PAH-Konz. im Urin; $\dot{V}_U$ = Urinzeitvolumen:

$$(RPF \cdot P_{aPAH}) - (RPF \cdot P_{rvPAH}) = \dot{V}_U \cdot U_{PAH} \qquad (7.2)$$

oder

$$\textbf{RPF} = \dot{\textbf{V}}_{\textbf{U}} \cdot \textbf{U}_{\textbf{PAH}} / (\textbf{P}_{\textbf{aPAH}} - \textbf{P}_{\textbf{rvPAH}}) \qquad (7.3)$$

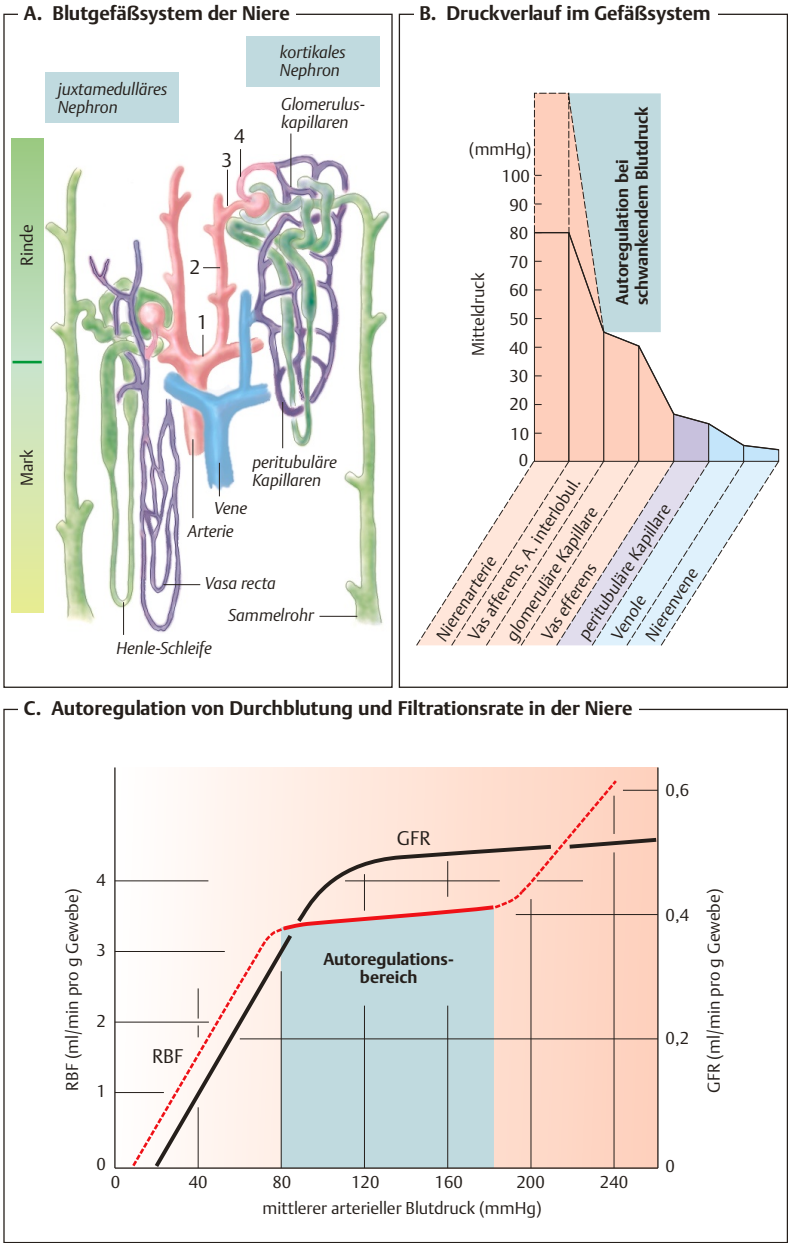
P_{rvPAH} beträgt nur ca. 10 % von P_{aPAH} und wird normalerweise nicht gemessen, sondern dadurch berücksichtigt, dass die **PAH-Clearance** ($= \dot{V}_U \cdot U_{PAH}/P_{aPAH}$) durch 0,9 geteilt wird, sodass

$$RPF = \dot{V}_U \cdot U_{PAH} / (0,9 \cdot P_{aPAH}) \qquad (7.4)$$

(Dabei darf aber P_{aPAH} nicht zu hoch sein, da die PAH-Sekretion sonst gesättigt und die PAH-Clearance viel kleiner als RPF wird; ▶ Abb. 7.7A).

Mit Hilfe des Hämatokrits (Hkt) (S. 106) errechnet sich schließlich RBF:

$$\textbf{RBF} = \textbf{RPF} / (\textbf{1} - \textbf{Hkt}) \qquad (7.5)$$


A. Blutgefäßsystem der Niere
kortikales Nephron
juxtamedulläres Nephron
Glomerulus-kapillaren
Rinde
Mark
4
3
2
1
peritubuläre Kapillaren
Vene
Arterie
Vasa recta
Sammelrohr
Henle-Schleife
B. Druckverlauf im Gefäßsystem
(mmHg)
Mitteldruck
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Autoregulation bei schwankendem Blutdruck
Nierenarterie
Vas afferens, A. interlobul.
glomeruläre Kapillare
Vas efferens
peritubuläre Kapillare
Venole
Nierenvene
C. Autoregulation von Durchblutung und Filtrationsrate in der Niere
RBF (ml/min pro g Gewebe)
GFR (ml/min pro g Gewebe)
GFR
RBF
Autoregulations-bereich
0
1
2
3
4
0,2
0,4
0,6
40
80
120
160
200
240
mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)

Das Flüssigkeitsvolumen, das von allen Glomeruli der beiden Nieren pro Zeit filtriert wird, ist die glomeruläre Filtrationsrate (**GFR**). Sie beträgt normalerweise rund **120 ml/min**/1,73 m^2 Körperoberfläche oder ca. 180 l/Tag. Die austauschbare Extrazellulärflüssigkeit von ca. 17 l passiert also mehr als 10-mal/Tag die Nierentubuli. Von den ca. 180 l GFR/Tag kehren durch tubuläre *Resorption* gewöhnlich rund 99 % in den Extrazellulärraum zurück, d. h. die *fraktionelle Ausscheidung von H_2O* beträgt im Mittel ca. 1 % der GFR, die absolute Ausscheidung ca. 1 – 2 l/Tag (= **Urinzeitvolumen** = $\dot{V}_U$). (Filtration gelöster Stoffe) (S. 176).

Die GFR beträgt etwa 1/5 des RPF (S. 172); dieser Anteil (GFR/RPF) wird **Filtrationsfraktion** (**FF**) genannt. FF kann z. B. durch ANP (Atriopeptin) erhöht werden, das den Widerstand im Vas efferens (R_e) erhöht und den im Vas afferens (R_a) gleichzeitig senkt. Dadurch steigt der effektive Filtrationsdruck in den Glomeruluskapillaren (s. u.), ohne dass sich der Gesamtwiderstand im Nierenkreislauf und damit RPF wesentlich verändert.

Treibende „Kraft" der Filtration ist der **effektive Filtrationsdruck** (P_{eff}). Er ergibt sich aus dem Blutdruck in den Glomeruluskapillaren, (P_{kap}, ca. 48 mmHg), abzüglich des Druckes in der Bowman-Kapsel (P_{Bow}, ca. 13 mmHg) und des onkotischen Druckes im Plasma (π_{kap}, 25 – 35 mmHg, s. u.):

$$\mathbf{P_{eff} = P_{kap} - P_{Bow} - \pi_{kap}} \qquad (7.6)$$

Am Anfang der Glomeruluskapillare ist P_{eff} = 48 – 13 – 25 = 10 mmHg. Wegen der hohen FF steigt die Plasmaproteinkonzentration und somit π_{kap} entlang der Kapillare an (S. 417) und P_{eff} sinkt ab. (Deswegen ist in Gl. (7.7) der *mittlere* effektive Filtrationsdruck, $\bar{P}_{eff}$, eingesetzt). Die Filtration sistiert dann (ca. am Ende der Kapillare), wenn π_{kap} auf ca. 35 mmHg angestiegen und damit P_{eff} auf Null abgesunken ist (*Filtrationsgleichgewicht*).

Die GFR ist das Produkt aus $\bar{P}_{eff}$ (hier auch über alle Glomeruli gemittelt), der glomerulären *Filtrationsfläche F* (die natürlich auch von der Anzahl der intakten Glomeruli abhängt) und der *Wasserdurchlässigkeit k* des glomerulären Filters. Zusammenfassung von $F \cdot k$ zum *Ultrafiltrationskoeffizienten* K_f ergibt

$$\mathbf{GFR = \bar{P}_{eff} \cdot K_f} \qquad (7.7)$$

Zur **Messung der GFR** muss das Blut eine *Indikatorsubstanz* mit folgenden Eigenschaften enthalten:

- Sie muss frei filtrierbar sein;
- ihre einmal filtrierte Menge im Tubulus darf sich weder durch Resorption noch durch Sekretion ändern;
- sie darf in der Niere nicht verstoffwechselt werden;
- sie darf die Nierenfunktion nicht ändern.

Diese Bedingungen erfüllt z. B. **Inulin,** das zur GFR-Messung infundiert werden muss. Mit gewissen Einschränkungen kann auch **endogenes** (d. h. normalerweise im Blut vorhandenes) **Kreatinin** herangezogen werden.

Die filtrierte Indikatormenge/Zeit errechnet sich (**A**) aus der Plasmakonzentration des Indikators (P_{In} [g/l]), mal GFR [l/min]. Die gleiche Indikator-Menge/Zeit erscheint im Urin (Bedingung 2 und 3; s. o.). Letztere errechnet sich aus $\dot{V}_U$ [ml/min] mal Indikatorkonzentration im Urin, U_{In} [g/l], d. h., $P_{In} \cdot GFR = U_{In} \cdot \dot{V}_U$ oder:

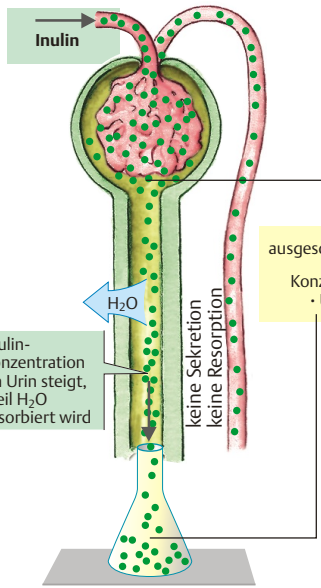
$$\mathbf{GFR} = \frac{\dot{\mathbf{V}}_\mathbf{U} \cdot \mathbf{U_{In}}}{\mathbf{P_{In}}} \quad [\mathbf{ml/min}] \qquad (7.8)$$

Der rechte Ausdruck der Gl. (7.8) wird, unabhängig von der betrachteten Substanz, **Clearance** genannt. Die *GFR* ist also gleich der *Clearance von Inulin* oder *Kreatinin*. (Obwohl die Plasmakonzentration von Kreatinin (P_{Kr}) bei fallender GFR steigt, ist P_{Kr} allein nur ein sehr *ungenauer* Indikator für die Höhe der GFR!)

Man kann sich die Clearance als das *pro Zeiteinheit von Indikatorsubstanz völlig befreite Plasmavolumen* denken. Der Quotient Clearance einer beliebigen Substanz X zur Inulin-Clearance ($\mathbf{C_X/C_{In}}$) ist gleichbedeutend mit der **fraktionellen Ausscheidung** (= **FE** = frakt. Exkretion) (S. 176) und gibt an, welcher Anteil der filtrierten Menge von X ausgeschieden wird. Wird eine Substanz aus dem Tubulus durch *Resorption* entfernt, ist FE kleiner als 1 (**B1**, z. B. Na^+, Cl^-, Glucose, Aminosäuren). Ist FE größer als 1, findet zusätzlich zur Filtration eine *Sekretion* in das Tubuluslumen statt (**B2**). Bei PAH (S. 172) ist diese Sekretion so stark, dass $FE_{PAH} \approx 5$ (= 500 %).

Die pro Zeit von den Nieren **resorbierte** bzw. **sezernierte absolute Menge** (mol/min) eines frei filtrierten Stoffes X errechnet sich aus der *Differenz* zwischen *filtrierter Menge/Zeit* ($GFR \cdot P_X$) und *ausgeschiedener Menge/Zeit* ($\dot{V}_U \cdot U_X$).

A. Inulinclearance = glomeruläre Filtrationsrate (GFR)



ausgeschiedene Menge/Zeit = Konzentration im Urin · Urinvolumen/Zeit

=

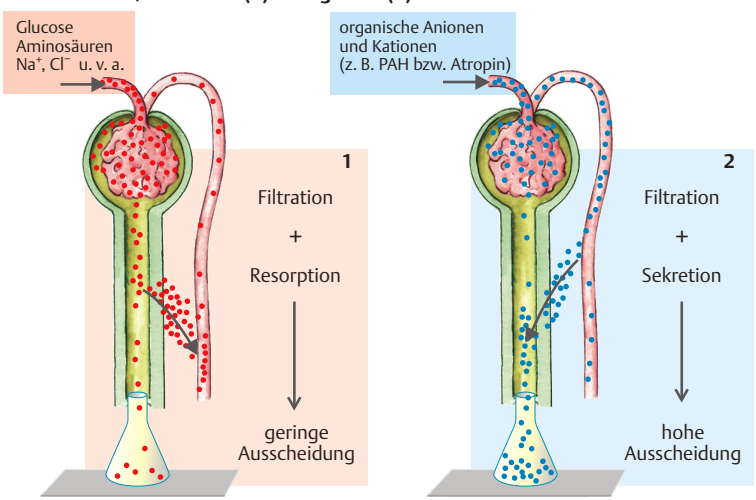
filtrierte Menge/Zeit = Konzentration im Plasma · filtriertes Volumen/Zeit

$U_{In}\ (g/l) \cdot \dot{V}_U\ (ml/min) = P_{In}\ (g/l) \cdot GFR\ (ml/min)$

$$GFR = \frac{U_{In}}{P_{In}} \cdot \dot{V}_U\ (ml/min)$$

GFR ≈ ca. 120 ml/min pro 1,73 m^2 Körperoberfläche

B. Clearances, die kleiner (1) oder größer (2) als die Inulin-Clearance sind



$$\frac{C_x}{C_{In}} = \frac{C_x}{GFR} = \text{fraktionelle Ausscheidung} = FE < 1{,}0$$

$$\frac{C_x}{C_{In}} = \frac{C_x}{GFR} = \text{fraktionelle Ausscheidung} = FE > 1{,}0$$

Filtration von Stoffen. Mit dem Glomerulusfiltrat (S. 174) werden auch die im Plasma gelösten kleinmolekularen Stoffe abfiltriert (*Ultrafiltrat*). Ein Maß für die **Durchlässigkeit** des glomerulären Filters ist der *Siebkoeffizient* s_G (= Konzentration im Filtrat/Konzentration im Plasmawasser). Das Filter lässt Stoffe mit einem Molekülradius r < 1,8 nm (Molekülmasse < ca. 10 000 Dalton) frei hindurch ($s_G \approx 1{,}0$). *Stoffe mit r > 4,4 nm (Molekülmasse > 80 000 Dalton, z. B. Globuline) sind normalerweise nicht filtrierbar* ($s_G = 0$). Moleküle mit 1,8 nm < r < 4,4 nm sind nur teilweise filtrierbar (s_G zwischen 1 und 0), wobei negativ geladene Teilchen schlechter (z. B. *Albumin*: r = 3,4 nm; $s_G \approx 0{,}0003$) durchgelassen werden als neutrale Stoffe mit gleichem r. Der Grund dafür sind negative Wandladungen im glomerulären Filter, die auf Anionen abstoßend wirken. Sind kleinmolekulare Stoffe z. T. an große Plasmaproteine gebunden (**Proteinbindung**), kann der gebundene Anteil praktisch nicht filtriert werden (S. 36).

Die **Reinigung des glomerulären Filters** von hängen gebliebenen Stoffen erfolgt wahrscheinlich mittels Phagozytose durch mesangiale Makrophagen und Podozyten des Glomerulus.

Tubulusepithel. Die Epithelzellen von Tubulus und Sammelrohr sind *polare Zellen*, d. h. ihre luminale Membran auf der Harnseite unterscheidet sich funktionell wesentlich von der basolateralen Membran auf der Blutseite. Die Zellen des proximalen Tubulus haben zur Vergrößerung ihrer Membranfläche lumenseitig einen (besonders frühproximal) hohen *Bürstensaum* (= Mikrovilli) und blutseitig an der basolateralen Zellseite tiefe Einfaltungen (*basales Labyrinth*). Letztere stehen im engen Kontakt mit den zahlreichen Mitochondrien, die das ATP für die in der basolateralen Membran (aller Epithelzellen) lokalisierte Na^+-K^+-ATPase (S. 38) liefern. Da die tubulär zu resorbierende Stoffmenge von proximal nach distal stark abnimmt, benötigen postproximale Tubuluszellen auch keinen Bürstensaum.

Während für den *transzellulären Transport* (Resorption, Sekretion) die Durchlässigkeit beider Membranen entscheidend ist, wird die Durchlässigkeit des Epithels beim *parazellulären Transport* v. a. durch die Dichtigkeit der Schlussleisten (*Tight Junctions*) bestimmt (S. 30). Die des proximalen Tubulus sind für Wasser und kleine Ionen *relativ „leck"*, was, zusammen mit seiner großen Membranfläche, dieses Epithel für den *Massentransport* besonders geeignet macht (**D**, Spalte 2). Auch die dünnen Teile der Henle-Schleife sind relativ „leck", während der dicke aufsteigende Teil und insbesondere der Rest des Tubulus und das Sammelrohr zu den *„mitteldichten"* Epithelien zählen, an denen wesentlich höhere transepitheliale chemische und elektrische *Gradienten* aufgebaut werden können als in „lecken" Epithelien.

Messung von Resorption/Sekretion und **Ausscheidung** eines Stoffes. Ob und in welchem Ausmaß eine glomerulär filtrierte Substanz in Tubulus und Sammelrohr resorbiert oder sezerniert wird, lässt sich nicht einfach an der Urinkonzentration ablesen, da diese ja schon allein wegen der **Wasserresorption** ansteigt. Ein Maß für die Wasserresorption ist das *Konzentrationsverhältnis von Inulin* (oder *Kreatinin*) *in Urin und Plasma*, $\mathbf{U_{In}/P_{In}}$. Weil diese Indikatorstoffe selbst weder resorbiert noch sezerniert werden (S. 174), ändert sich ihre Konzentration entlang des Tubulus ausschließlich wegen der H_2O-Resorption (**A**). Beträgt also z. B. $U_{In}/P_{In} = 200$, so ist das Filtrat auf dem Weg zum Endurin 200-fach konzentriert worden. (Das ist gleichbedeutend damit, dass die *fraktionelle Ausscheidung von* H_2O [FE_{H2O}] 1/200 oder 0,005 oder 0,5 % der GFR beträgt.) Misst man in den gleichen Plasma- bzw. Urinproben, in denen U_{In}/P_{In} bestimmt worden war, auch die Konzentration eines (frei filtrierten und evtl. zusätzlich sezernierten) Stoffes X, so ergibt sich $\mathbf{U_X/P_X}$. Unter Berücksichtigung von U_{In}/P_{In} errechnet sich nun die **fraktionelle Ausscheidung** (**FE**) von X (**A** u. **D**, Spalte 5, dort in %) aus:

$$\mathbf{FE_X} = (\mathbf{U_X/P_X})/(\mathbf{U_{In}/P_{In}}) \qquad (7.9)$$

(Gl. (7.9) ergibt sich übrigens auch aus C_X/C_{In}, wenn man dort $\dot{V}_U$ kürzt.) (S. 174)

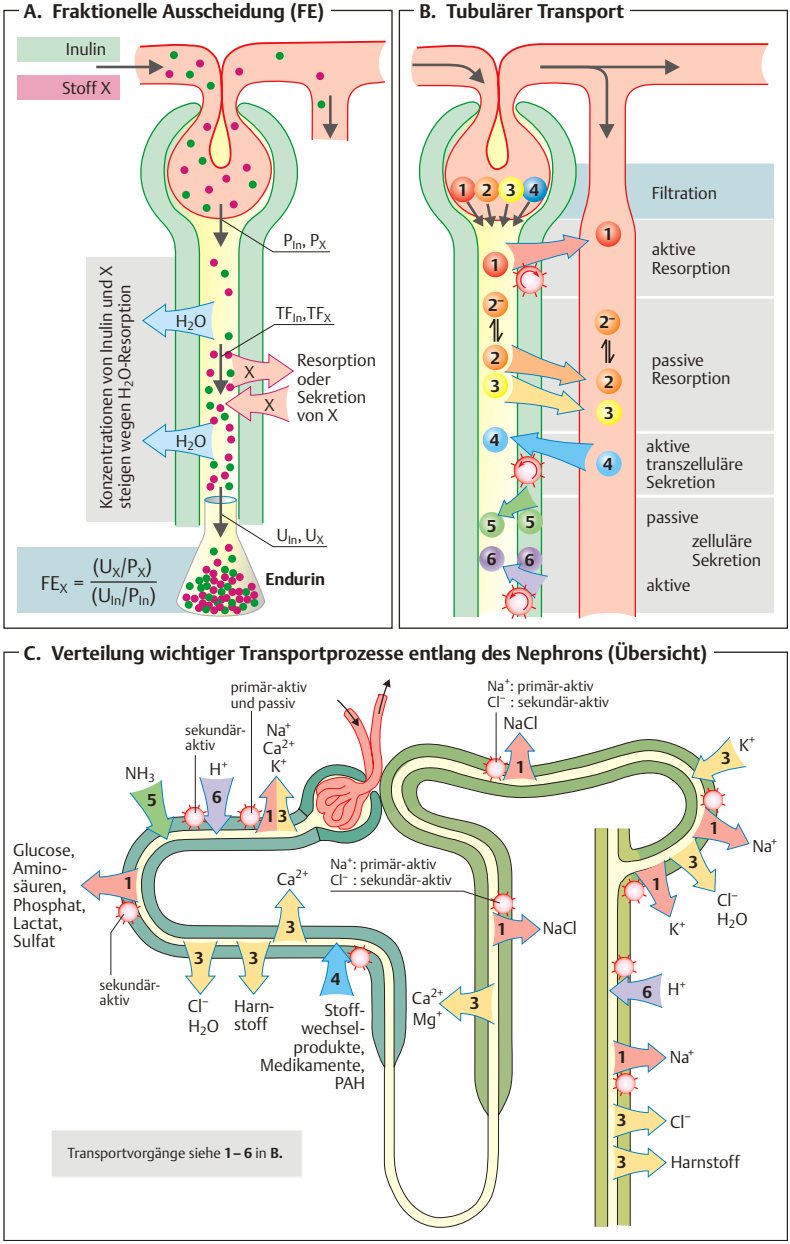
Die **fraktionelle Resorption** (**FR**) von X errechnet sich aus:

$$\mathbf{FR_X} = \mathbf{1} - \mathbf{FE_X} \qquad (7.10)$$

Resorption in den einzelnen Tubulusabschnitten. Stellt man durch Mikropunktion bestimmter Tubulusabschnitte die Konzentration von X und Inulin in der Tubulusflüssigkeit fest (= TF_X bzw. TF_{In}, **A**), so errechnet sich ganz analog die dort von der filtrierten Menge noch nicht resorbierte Fraktion (FD) aus $(TF_X/P_X)/(TF_{In}/P_{In})$, und folglich die bis dahin erfolgte FR aus 1 – FD (**D**, Spalte 2 und 3, dort in %). Der Quotient TF/P im proximalen Tubulus für die verschiedenen Stoffe ist in Klammern in Spalte 2 angegeben.

Resorption und Sekretion verschiedener Stoffe (Transportmechanismen siehe Kapitel Transport) (S. 28). Der tubulären **Resorption**

Abb. 7.4 Transportvorgänge am Nephron I



(**B1, 2, 3**) unterliegen neben H_2O sehr viele anorganische (Na^+, Cl^-, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} u. a.) und organische Substanzen (HCO_3^-, Glucose, Aminosäuren, Harnsäure, Harnstoff, Lactat, Vitamin C, Peptide, Proteine u.v. a.) (**C**, **D** u. „Resorption organischer Substanzen“) (S. 178). Durch **transzelluläre Sekretion** (**B4**) gelangen *körpereigene Stoffwechselprodukte*, z. B. Harnsäure, Glucuronide, Hippurat, Sulfate und *körperfremde Substanzen* (Penicillin, Diuretika sowie PAH) (S. 172) in den Tubulusurin (**C**). Manche Stoffe (z. B. *Ammoniak* [NH_3] und *H^+-Ionen*) werden erst im Stoffwechsel der Tubuluszelle gebildet und gelangen dann durch **zelluläre Sekretion** in das Tubululumen. Während NH_3 passiv in das Tubululumen diffundiert (**B5**), werden H^+-Ionen primär- und sekundär-aktiv sezerniert (**B6**).

Der **„Motor“ für die meisten dieser Transportprozesse** ist der **Na^+- und K^+-Transport** durch die *Na^+-K^+-ATPase* (S. 38) der basolateralen Tubulus- und Sammelrohrmembran. Die Na^+-K^+-ATPase pumpt Na^+*primär-aktiv* (d. h. unter direktem ATP-Verbrauch) aus dem Inneren der Zelle (Index *i*) nach außen ins Blut (Index *a*) und K^+ in der Gegenrichtung. Dadurch entstehen zwei entscheidende Triebkräfte für den Transport zahlreicher Stoffe (inkl. Na^+ und K^+ selbst), nämlich ein *chemischer Na^+-Gradient* ($[Na^+]_i < [Na^+]_a$) sowie (wegen $[K^+]_i > [K^+]_a$) ein *elektrischer Gradient*, d. h. das innen negative Membranpotenzial (S. 62).

Zu beachten ist, dass beim *transzellulären Transport* zwei Membranen überwunden werden müssen, in der Regel mit zwei verschiedenen Mechanismen. Sollen Stoffe aktiv (d. h. gegen einen elektrochemischen Gradienten) (S. 38) über die Epithelbarriere transportiert werden (z. B. Glucose oder PAH), muss zumindest einer der beiden seriellen Membrantransportschritte ebenfalls aktiv sein.

Interaktion von Transporten. Aktive und passive Transportvorgänge sind meist eng miteinander verbunden: H_2O z. B. wird passiv resorbiert, wenn durch die aktive Resorption eines gelösten Stoffes (z. B. Na^+ oder Glucose) ein *osmotisches Gefälle* (entstanden ist. Die H_2O-Resorption reißt einerseits gelöste Stoffe mit sich (*Solvent drag*) (S. 36);, andererseits führt sie zur *Konzentrierung* anderer gelöster Stoffe im Tubulus (s. o.), die dann entlang ihres eigenen Konzentrationsgefälles passiv ins Blut resorbiert werden können (z. B. Cl^-, Harnstoff). Bei Ionen- und ionengekoppelten Transporten kommen dazu die elektrischen Einflüsse des Membranpotenzials (s. o.) sowie eines evtl. *transepithelialen Potenzials*, das eine Triebkraft für den *parazellulären* Ionentransport darstellt.

Die nichtionisierte Form von schwachen Elektrolyten ist besser lipidlöslich und kann die Membran deshalb leichter passieren als die ionisierte Form (**nichtionische Diffusion**; **B2**). Der *pH-Wert* des Harns gewinnt damit Einfluss auf die passive Resorption. Auch die *Molekülgröße* spielt bei der Diffusion eine Rolle: Je kleiner das Molekül, desto besser diffundiert es (S. 32).

Resorption organischer Substanzen

Die **filtrierte Menge/Zeit** (**„Load“**) eines freifiltrierbaren Plasmabestandteils errechnet sich aus dem Produkt GFR mal Plasmakonzentration. Wegen der hohen GFR (ca. 180 l/d) gelangen enorme Stoffmengen in den Primärharn, täglich z. B. 160 g D-Glucose. Aufgabe der Resorptionssysteme des Nephrons ist es, solche für den Körper wertvollen Substanzen vor der Ausscheidung zu bewahren.

Die fraktionelle Ausscheidung (FE) (S. 176) der **D-Glucose** ist sehr gering (FE ≈ 0,4 %). Diese praktisch 100 %ige Resorption wird durch sekundär-aktiven Transport (*Na^+-Glucose-Symport*) an der luminalen Zellmembran erreicht (**B** u. ▶ Abb. 1.14B1) und findet zu ca. 95 % im proximalen Tubulus statt.

Glucose-Carrier. Verantwortlich für die Glucose-Resorption sind ein niedrig-affiner Transporter in der luminalen Zellmembran der Pars convoluta (sodium-glucose transporter Typ 2, SGLT 2) und ein hochaffiner (SGLT 1) in der Pars recta. Beide cotransportieren Glucose und Na^+, SGLT 2 im Verhältnis 1:1, SGLT 1 im Verhältnis 1:2. Die Energie für diese sekundär-aktive Glucose-Aufnahme entstammt dem in die Zelle gerichteten elektrochemischen Na^+-Gradienten, der bei SGLT 1 wegen der 2 Na^+ doppelt so groß ist wie bei SGLT 2. Die in der Zelle akkumulierte Glucose verlässt diese auf der Blutseite passiv über einen *Uniporter* (GLUT2 = Glucose-Transporter, Typ 2) mittels sog. *erleichterter Diffusion* (S. 34). **Galactose** benützt ebenfalls den SGLT 2-Carrier, während **Fructose** nur passiv in die Tubuluszelle aufgenommen wird (GLUT 5).

D. Resorption, Sekretion und fraktionelle Ausscheidung

	1	2	3	4	5	6
Stoff	Konzentration im Plasmawasser (P) [mmol/l]	fraktionelle Resorption (FR) [%]: % im proximalen Tubulus (TF/P-Wert)	fraktionelle Resorption (FR) [%]: % in der Henle-Schleife (TF/P-Wert)	fraktionelle Resorption (FR) [%]: % total	fraktionelle Ausscheidung (FE) [% der filtrierten Menge]	Einflüsse (P = Plasmakonzentration, TF = Konzentration im Tubulusharn; ↑ steigert FE, ↓ senkt FE)
H_2O	–	65 %	10 %	93 % – 99,5 %	0,5 % – 7 %	ADH: ↓
Na^+	153	65 % (1,0)	25 % (0,4)	95 % – 99,5 %	0,5 % – 5 %	Aldosteron: ↓ ADH: ↓ ANP: ↑
K^+	4,6	65 % (1,0)	10 % – 20 %	u. U. Sekretion	2 % – 150 %	Aldosteron: ↑
Ca^{2+}	frei: 1,6	60 % (1,1)	30 %	95 % – 99 %	1 % – 5 %	PTH: ↓ Azidose: ↑
Mg^{2+}	frei: 0,6	15 % (2,5)	ca. 70 %	80 % – 95 %	3 % – 8 %	P steigt: ↑
Cl^-	112	55 % (1,3)	ca. 20 %	95 % – 99,5 %	0,5 % – 5 %	–
HCO_3^-	24	93 % (0,2)		98 % – 99 %	1 % – 2 %	Alkalose: ↑
Phosphat	2,2	65 % (1,0)	15 %	80 % – 97 %	3 % – 20 %	P steigt: ↑ PTH: ↑ Ca^{2+} sinkt: ↑ Azidose: ↑
Glucose	5	96 % (0,1)	4 %	≈ 100 %	≈ 0 %	P steigt stark: ↑
Harnstoff	5	50 % (1,4)	Sekretion	ca. 60 %	ca. 40 %	Diurese: ↑
Kreatinin	0,1	0 % (2,9)	0 %	0 %	100 %	–
PAH (i. v.)	C_{Test}	Sekretion	Sekretion	Sekretion	≈ 500 %	P steigt stark: ↓

Überschreitet die Plasma-Glucose-Konzentration (normal ca. 5 mmol/l) 10 – 15 mmol/l (z. B. beim *Diabetes mellitus*), so steigt die Glucose-Konzentration im Harn zunehmend an: *Glukosurie* (**A**). Dies zeigt die *Sättigbarkeit* der Glucose-Resorption an, die der Michaelis-Menten-Kinetik gehorcht (S. 40). Neben dieser *prärenalen Glukosurie* gibt es auch *renale* Formen, bei denen z. B. SGLT 2 (familiäre renale Glukosurie) oder GLUT 2 (Fanconi-Bickel-Syndrom) defekt ist. Beim Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom (DTFS) ist der Energiestoffwechsel der Tubuluszelle gestört, sodass neben Glucose auch Aminosäuren, Phosphat und HCO_3^- vermindert resorbiert werden.

Von den mehr als 25 **Aminosäuren** (AS) des Plasmas werden ca. 70 g/d filtriert. Die meisten L-AS werden sehr ähnlich wie D-Glucose resorbiert, also durch sekundär-aktive, Na^+-gekoppelte Aufnahme in die proximalen Tubuluszellen (**B** u. ▶ Abb. 1.14B3). Die verschiedenen AS-Transporter im proximalen Tubulus überschneiden sich z. T. in ihrer Spezifität. Je nach AS und Carrier variieren J_{max} und K_M (S. 40) und damit Sättigbarkeit und Resorptionsrate. Für die meisten AS ist FE ≈ 1 % (0,1 % für L-Valin bis 6 % für L-Histidin).

Eine vermehrte AS-Ausscheidung (**Hyperaminoazidurie**) entsteht *prärenal* bei erhöhter Plasmakonzentration (Sättigung der Resorption, analog wie **A**) oder *renal* durch einen Transportdefekt, der unspezifisch (DTFS, s. o.) oder spezifisch sein kann. Bei der *Zystinurie* (Cystin, Lysin, Arginin) z. B. ist einer der beiden Untereinheiten (SLC 3A1 [= rBAT] oder SLC 7A9) des apikalen Carriers defekt, was zu Cystin-Steinen im Harn führt. Bei der Hartnup-Krankheit (Tryptophan u. a. neutrale AS) ist der SLC 6A19-Carrier betroffen.

Auch andere Substanzen, (z. B. *Sulfat* [NaS 1-Carrier], *Lactat* [SLC 5A8-Carrier], *Phosphat* (S. 202) sowie *Dicarboxylate und Citrat (NaDC 1-Carrier*), werden im proximalen Tubulus sekundär-aktiv per Na^+-Symport resorbiert, während *Harnstoff* passiv rückdiffundiert (S. 188).

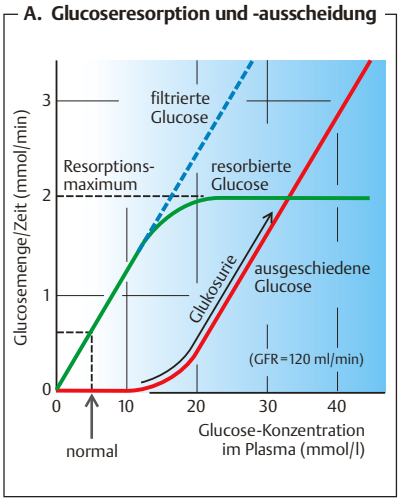
Harnsäure und **Oxalat** werden resorbiert und sezerniert. Bei der Harnsäure (Urat1-Carrier bzw. MRP4-Pumpe) überwiegt die Resorption (FE ≈ 0,1), bei Oxalat (Sat1-Carrier) die Sekretion (FE > 1). Steigt ihre Harnkonzentration, fallen sie wegen ihrer schlechten Löslichkeit aus (*Harnsteingefahr*).

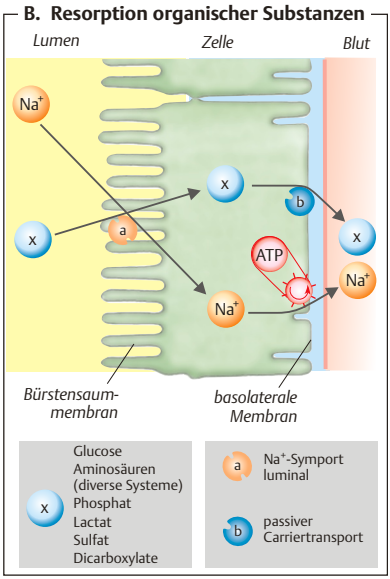
Oligopeptide (z. B. Glutathion, Angiotensin II) werden durch luminal aktive Peptidasen des Bürstensaums (γ-Glutamyltransferase, Aminopeptidasen, Endopeptidase) so rasch gespalten, dass sie in Form freier AS resorbiert werden können (**C1**). *Dipeptide*, die luminal nicht hydrolysierbar sind (z. B. Carnosin), können als intakte Moleküle über einen Symportcarrier (PepT 2) resorbiert werden, der durch den in die Zelle gerichteten H^+*-Gradienten* (S. 198) angetrieben wird („tertiär"-aktiver H^+-Symport, ▶ Abb. 1.14B5). Solche Dipeptide werden erst intrazellulär hydrolysiert (**C2**). Der PepT 2-Carrier wird auch von bestimmten Medikamenten und Toxinen benützt.

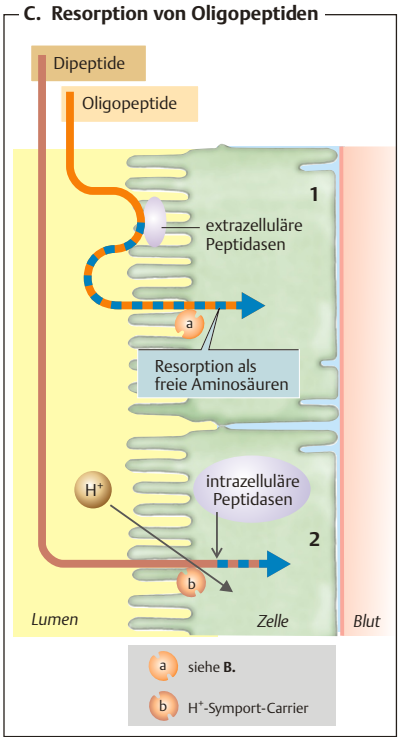
Proteine. Trotz des kleinen Siebkoeffizienten von *Albumin* (0,0003) (S. 176) gelangen davon bei einer Plasmakonzentration von 45 g/l noch ca. (180 l/d · 45 g/l · 0,0003 =) 2400 mg/d in den Primärharn, während im Endurin nur 2 – 35 mg/d erscheinen (FE ≈ 1 %). Albumin und viel andere Proteine (s. u.) werden im proximalen Tubulus durch *Rezeptor-vermittelte Endozytose* (S. 40) resorbiert und anschließend z. T. lysosomal „verdaut" (**D**) oder peritubulär aus der Zelle wieder ins Blut abgegeben (*Transzytose*). Die Resorption ist schon normalerweise gesättigt, sodass eine erhöhte Proteinkonzentration im Plasma oder ein vergrößerter Siebkoeffizient für Proteine (z. B. beim Nephrotischen Syndrom) zur *Proteinurie* führen kann.

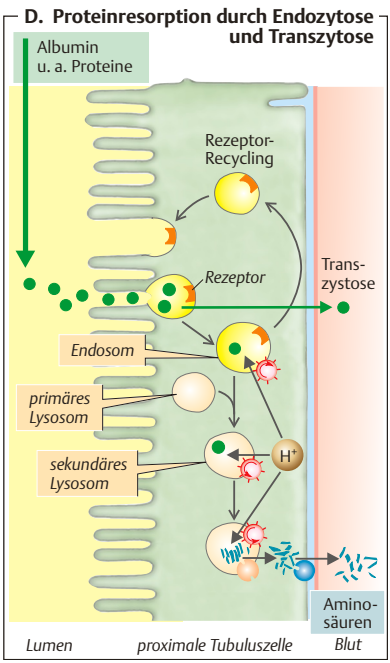
Die proximal-tubuläre Resorption von filtrierten Proteinen wird durch *zwei Rezeptoren* vermittelt, nämlich *Megalin* und *Cubilin*. Liganden dafür sind u. a.

- Albumin, Myoglobin, Hämoglobin, Sexualhormon-Bindungsproteine
- *Vitamin-Bindungsproteine*, z. B. Transcobalamin (gebunden an Vit. B12), Vit. D-Bindungsprotein (gebunden an Calcidiol), Retinol, Folat u. a.
- *Apolipoproteine* A_1, -B, -E, -H und -M, HDL
- *Hormone* wie PTH, Insulin, EGF, Prolactin, Thyroglobulin, Angiotensin II, Leptin u. a.
- *Enzyme* und *Enzym-Hemmer* wie Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren, Lipoproteinlipase, Plasminogen, Lysozym,
- *Immunproteine* wie α_1- und β_2-Mikroglobulin und Ig-Leichtketten
- *Gerinnungsfaktoren* VII und VIII


A. Glucoseresorption und -ausscheidung
Glucosemenge/Zeit (mmol/min)
3
2
1
0
filtrierte Glucose
Resorptions-maximum
resorbierte Glucose
Glukosurie
ausgeschiedene Glucose
(GFR=120 ml/min)
0
10
20
30
40
normal
Glucose-Konzentration im Plasma (mmol/l)


B. Resorption organischer Substanzen
Lumen
Zelle
Blut
Na+
x
a
b
ATP
Bürstensaum-membran
basolaterale Membran
Glucose
Aminosäuren (diverse Systeme)
Phosphat
Lactat
Sulfat
Dicarboxylate
Na+-Symport luminal
passiver Carriertransport


C. Resorption von Oligopeptiden
Dipeptide
Oligopeptide
1
extrazelluläre Peptidasen
Resorption als freie Aminosäuren
H+
intrazelluläre Peptidasen
2
Lumen
Zelle
Blut
siehe B.
H+-Symport-Carrier


D. Proteinresorption durch Endozytose und Transzytose
Albumin u. a. Proteine
Rezeptor-Recycling
Rezeptor
Trans-zystose
Endosom
primäres Lysosom
sekundäres Lysosom
H+
Amino-säuren
Lumen
proximale Tubuluszelle
Blut

Mit der Nahrung werden auch unnütze oder schädliche Substanzen aufgenommen. Der Organismus kann diese meist schon bei ihrer **Aufnahme** in den Körper aussortieren, sei es anhand ihres Geruchs und Geschmacks oder durch die Spezifität der Verdauungsenzyme und Absorptionsmechanismen des Darmtraktes (z. B. Absorption von L-, aber nicht von D-Aminosäuren). Eine ähnliche Unterscheidung wird bei der **Ausscheidung** durch die **Leber** (⇒ *Galle* ⇒ *Stuhl*) getroffen: Die nützlichen Gallensalze werden durch spezifische Carrier praktisch vollständig wieder aus dem Darm resorbiert, Abfallstoffe wie Bilirubin hingegen größtenteils mit dem Stuhl ausgeschieden. Ganz ähnlich werden in der **Niere** unbrauchbare und schädliche Stoffe kaum resorbiert. Das gilt z. B. für Endprodukte wie Harnstoff oder Kreatinin. Wertvolle Substanzen (z. B. D-Glucose, L-Aminosäuren) hingegen werden durch spezifische Transporter resorbiert und damit vor der Ausscheidung geschützt (S. 178).

Leber und Niere sind außerdem in der Lage, körpereigene Abfallprodukte oder Fremdstoffe (Xenobiotika) so zu modifizieren, dass sie, so sie toxisch sind, „*entgiftet*" werden und darüber hinaus besonders rasch ausscheidbar werden. In unveränderter Form oder nach dem enzymatischen Anfügen einer OH- oder COOH-Gruppe werden solche Stoffe z. B. mit *Glucuronsäure, Sulfat, Acetat* oder *Glutathion* gekoppelt. Die so entstehenden **Konjugate** werden z. T. in die Galle, z. T. in das Lumen des proximalen Tubulus (u. U. nach weiterer Verstoffwechselung) sezerniert.

► **Tubuläre Sekretion.** Der proximale Tubulus besitzt **aktive Transportmechanismen** für die Sekretion zahlreicher Abfall- und Fremdstoffe. Verantwortlich dafür sind Carrier für *organische Anionen* (**OA⁻**) und solche für *organische Kationen* (**OK⁺**). Die Sekretion solcher Stoffe ermöglicht es, ihre Clearance über die des Inulins und somit ihre fraktionelle Ausscheidung (FE) über 1,0 (100 %) anzuheben, (d. h. sie besonders effektiv auszuscheiden (**A**, vgl. rote mit blauer Kurve). Die Sekretion ist Carrier-vermittelt (s. u.) und damit *sättigbar*. Im Gegensatz zu resorbierten Stoffen wie z. B. D-Glucose (▶ Abb. 7.6A) *sinkt* bei OA^- und OK^+ die FE, wenn ihre Plasmakonzentrationen erhöht werden (**A**: Plateau der PAH-Sekretion u. Flacherwerden der PAH-Ausscheidung). Manche OA^- (z. B. Urat, Oxalat) und OK^+ (z. B. Cholin) werden zugleich sezerniert und resorbiert (*bidirektionaler Transport*), was sich zu einer Netto-Resorption (Urat, Cholin) oder Netto-Sekretion (Oxalat) summiert.

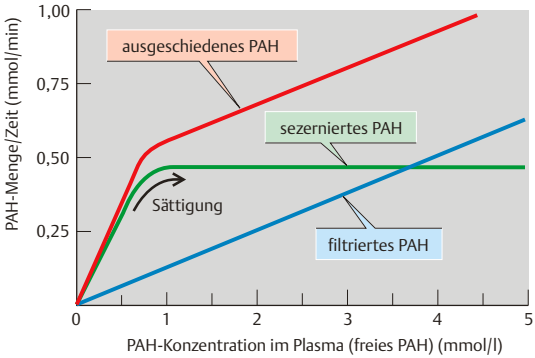
Zu den sezernierten **organischen Anionen** (**OA⁻**) gehören neben den Indikatorstoffen *PAH* (*p-Aminohippurat*) (S. 172) und *Phenolrot* z. B. körpereigene Stoffe wie *Oxalat, Urat* und *Hippurat*, Medikamente wie *Penicillin G, Barbiturate* und zahlreiche *Diuretika* (S. 196) sowie Konjugate (s. o.) mit *Glucuronat, Sulfat* und *Glutathion*. Wegen seiner hohen Affinität zum Transportsystem ist *Probenecid* ein starker Hemmer der OA^--Sekretion.

Der *aktive Schritt* der **OA^--Sekretion** (**B**) erfolgt über die basolaterale Membran der proximalen Tubuluszelle (intrazelluläre OA^--Anreicherung trotz des innen negativen Membranpotenzials!). Hier sitzt ein Carrier (OAT1 = organischer Anionen-Transporter, Typ 1) mit breiter Spezifität, der OA^- vom Blut in die Tubuluszelle aufnimmt, und zwar im *Austausch* mit Dicarboxylaten wie z. B. Succinat^{2-} und 2-Oxoglutarat^{2-} (= α-Ketoglutarat^{2-}; **B1**) Letzteres stammt aus dem Glutamin-Stoffwechsel der Zelle (▶ Abb. 7.16 D2) oder wird vom hNaDC-1-Carrier (human Na^+-dicarboxylate transporter) *sekundär-aktiv* (zusammen mit 3 Na^+) in die Zelle aufgenommen (**B2**). Man spricht daher auch vom „tertiär-aktiven" Transport der OA^-. Der OA^--Ausstrom ins Lumen ist passiv („erleichterte Diffusion"; **B3**). Für die Sekretion von amphiphilen Konjugaten (z. B. Glutathion-gekoppelte lipophile Toxine) existiert in der luminalen Membran zusätzlich eine ATP-abhängige *Konjugatpumpe* (*MRP2* = *M*ulti-drug-*r*esistance *p*rotein, Typ 2, **B4**).

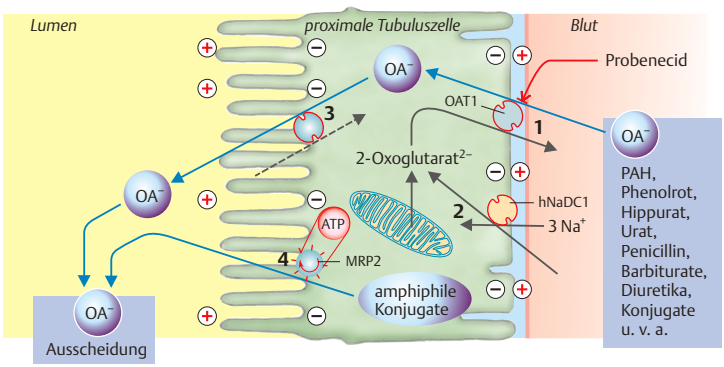
Zu den sezernierten **organischen Kationen** (**OK^+**) gehören körpereigene Stoffe wie *Adrenalin, Cholin, Histamin* und *Serotonin* sowie Medikamente wie *Atropin*, *Chinin und Morphin*.

Im Gegensatz zur OA^--Sekretion erfolgt der *aktive Schritt* der **OK^+-Sekretion** (**C**) über die luminale Membran der proximalen Tubuluszelle (luminale Anreicherung mit Überwindung des innen negativen Membranpotenzials!). Hier sitzen (a) direkt *ATP-getriebene Carrier für OK^+* (MDR1; primär-aktiver OK^+-Transport, **C1**) sowie (b) ein polyspezifischer *OK^+/ H^+-Austauschcarrier* („tertiär-aktiver" Transport, **C2**). Der OK^+-Einstrom vom Blut in die Zelle erfolgt passiv über einen polyspezifischen Carrier (OCT; **C3**).

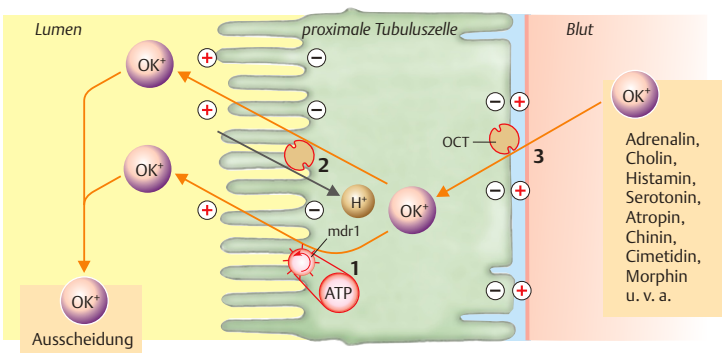
A. Sekretion und Ausscheidung von p-Aminohippurat (PAH)



B. Sekretion organischer Anionen (OA^-)



C. Sekretion organischer Kationen (OK^+)



Von der *filtrierten* Na^+*-Menge* (ca. 27 000 mmol/d) werden im Mittel über 99 % resorbiert, d. h., die fraktionelle Na^+-Ausscheidung $\mathbf{FE_{Na}} \approx 1\,\%$. Das genaue Ausmaß von FE_{Na} (= 0,5 – 5 %) wird durch *Aldosteron* und andere Hormone *geregelt* (S. 192).

Resorptionsorte für Na^+ sind sämtliche Tubulus- und Sammelrohrabschnitte. Ca. 65 % des filtrierten Na^+ werden im proximalen Tubulus resorbiert (die luminale Na^+-Konzentration bleibt dabei unverändert) (S. 186), weitere ca. 25 % in der Henle-Schleife (die luminale Na^+-Konzentration sinkt hier stark ab; ▶ Abb. 7.5D, Spalten 2 u. 3). Auch das distale Konvolut und das Sammelrohr resorbieren Na^+; letzteres ist der Ort der hormonellen *Feineinstellung* der Na^+-Ausscheidung.

Mechanismen der Na^+-Resorption. Die **Na^+-K^+-ATPase** (S. 38) pumpt Na^+ aus der Zelle und K^+ in die Zelle (**A**). Dadurch entsteht ein chemischer Na^+-Gradient (**A2**) und, wegen der K^+-Rückdiffusion (**A3**), ein elektrisches Potenzial (**A4**). Beides summiert sich zu einem hohen *elektrochemischen* Na^+*-Gradienten*. Er ist die Trieb„kraft" für einen **passiven Na^+-Einstrom** in die Zellen, der in den einzelnen Nephronabschnitten aber unterschiedlich abläuft (**B**):

- Im **proximalen Tubulus** strömt Na^+ passiv vom Tubuluslumen in die Zelle (a) über den *Na^+/H^+-Antiportcarrier* (NHE3 = Na^+/H^+ exchanger, Typ 3), der Na^+ elektroneutral gegen H^+ austauscht (**B1**; sekundär-aktive H^+-Sekretion) sowie (b) über die diversen *Na^+-Symportcarrier* für die sekundär-aktive Resorption von Glucose und anderen Substraten (**B2**). Da diese Symporter großteils elektrogen sind, wird die luminale Zellmembran depolarisiert, sodass *frühproximal* ein lumen*negatives* transepitheliales Potenzial (LNTP) entsteht.
- Im aufsteigenden dicken Teil der **Henle-Schleife** wird Na^+ durch einen *Na^+-2 Cl^--K^+-Symportcarrier* (BSC = Bumetanid-sensitiver Cotransporter) resorbiert (**B6**). Der BSC ist zwar primär elektroneutral, doch rezirkuliert das dabei aufgenommene K^+ über K^+-Kanäle (Typ ROMK) zurück ins Lumen und hyperpolarisiert so die luminale Membran, d. h. es entsteht ein lumen*positives* transepitheliales Potenzial (LPTP).
- Im *frühen* **distalen Konvolut** (DCT 1) wird Na^+ über einen elektroneutralen *Na^+-Cl^--Symportcarrier* in die Zelle aufgenommen (TSC = Thiazid-sensitiver Cotransporter = NCC = Na^+-Cl^--Cotransporter; **B8**). Basolateral rezirkuliert das von der Na^+-K^+-ATPase in die Zelle gepumpte K^+z. T.über einen basolateralen K^+-Kanal (Typ KCNJ10) zurück ins Interstitium, sodass das Na^+ kontinuierlich die Zelle verlassen kann.
- In den Hauptzellen von *spätem* **distalen Tubulus** (DCT 2), **Verbindungstubulus** (CNT) und **Sammelrohr** verlässt Na^+ das Lumen über *Na^+-Kanäle* (Typ ENaC; **B9**), die durch Aldosteron und ADH aktivierbar sowie durch ANP und Prostaglandine hemmbar sind. Eine durch Genmutation erhöhte Expression von ENaC führt zum *Liddle-Syndrom* (= Pseudohyperaldosteronismus).

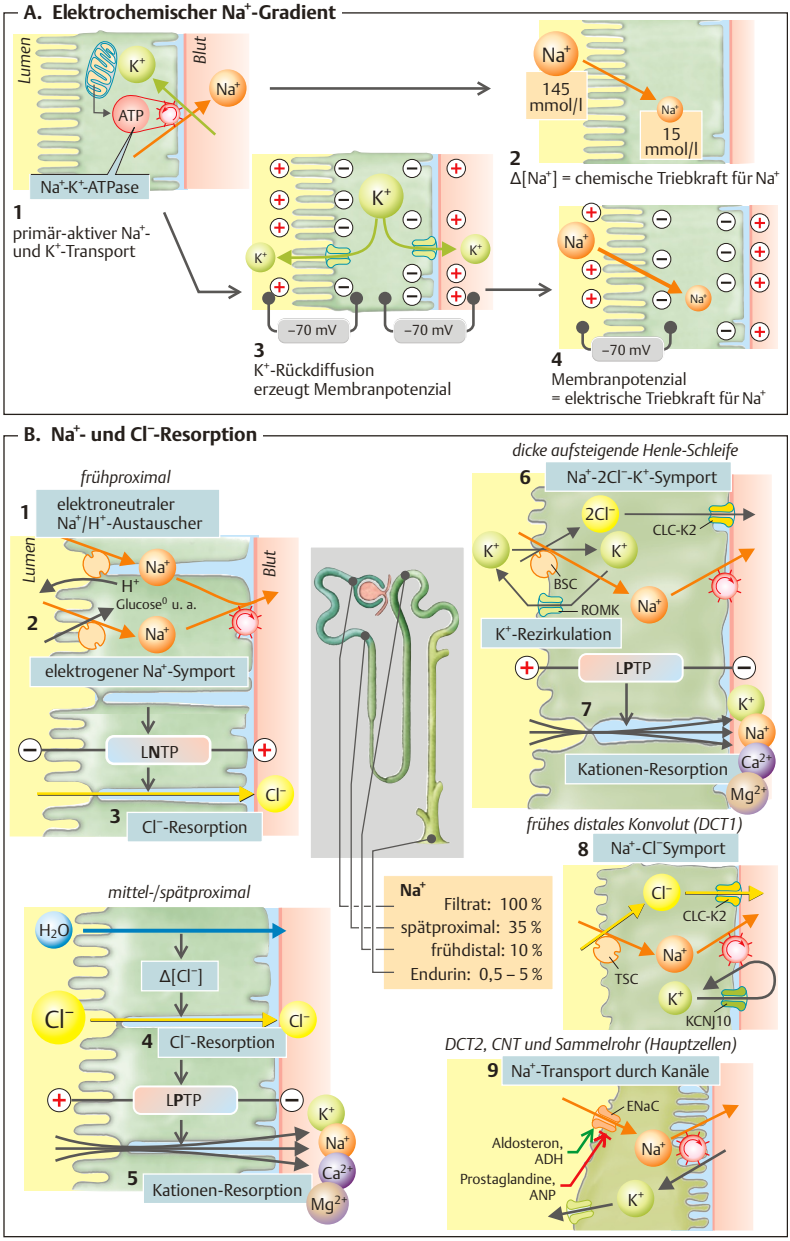
Da diese 4 passiven Na^+-Transportschritte der luminalen Membran mit dem aktiven Na^+-Transport in der basolateralen Membran (Na^+-K^+-ATPase) in Serie geschaltet sind, ist in diesen Fällen auch die **transepitheliale Na^+-Resorption** *aktiv*. Sie macht ca. ⅓ der Na^+-Resorption im proximalen Tubulus aus, wobei für 3 Na^+-Ionen 1 ATP verbraucht wird. Weitere ⅔ der *proximalen* Na^+-Resorption erfolgen *passiv*, und zwar **parazellulär**.

Zwei **Trieb„kräfte"** sind dafür verantwortlich: (a) die LPTPs im mittleren und späten proximalen Tubulus (**B5**, s. u.) und in der Henle-Schleife (**B7**), die Na^+ u. a. Kationen aus elektrischen Gründen auf die Blutseite des Epithels treiben. (b) Das allen resorbierten Substanzen (inkl. Na^+) aus osmotischen Gründen nachfolgende *Wasser* „reißt" alle gelösten Stoffe (inkl. Na^+) „mit sich", deren Reflexionskoeffizient < 1: „*Solvent Drag*" (S. 36). Da (a) und (b) eine indirekte Folge der Na^+-K^+-ATPase-Aktivität sind, verbessert sich die **Energiebilanz** im proximalen Tubulus auf ca. 9 Na^+/ATP (für die ganze Niere: ca. 5 Na^+/ATP).

Na^+ verlässt die proximale Tubuluszelle auf der basolateralen Seite nicht nur über die Na^+-K^+-ATPase, sondern auch über einen *Na^+-3 HCO_3^--Symportcarrier* (S. 198). Hier wird Na^+ also „tertiär-aktiv" *aus* der Zelle geschafft.

Cl^--Resorption ($\mathbf{FE_{Cl}} = 0{,}5 – 5\,\%$) Sie findet zu gut 50 % im *proximalen Tubulus* statt: Das *frühproximale LNTP* (s. o.) treibt Cl^-*parazellulär* aus dem Lumen (**B3**). Die Resorption von Cl^- hinkt allerdings der von Na^+ und H_2O hinterher, sodass die luminale Cl^--Konzentration die Plasmakonzentration übersteigt. Mittel- und spätproximal diffundiert Cl^- daraufhin parazellulär entlang dieses chemischen Gradienten aus dem Lumen (**B4**) und *erzeugt* jetzt ein *LP*TP (Potenzialumkehr, **B5**). Im dicken aufsteigenden Teil der *Henle-Schleife* und im *distalen Konvolut* tritt Cl^- sekundär-aktiv in die Zelle über und verlässt sie passiv über basolaterale Cl^--Kanäle (Typ ClC-Kb = ClC-K2), die durch ADH aktivierbar sind (**B6, 8**).

Abb. 7.8 Resorption von Na^+ und Cl^-



In den Glomeruli der Nieren werden ca. 180 l/Tag Plasmawasser abfiltriert (GFR) (S. 174). Das **Harnzeitvolumen** ($\dot{V}_U$) beträgt hingegen normalerweise nur **0,5 bis 2 l/d**. Bei Werten im unteren Normalbereich spricht man von *Antidiurese*, bei solchen im oberen Bereich von *Diurese* (S. 196). Übernormale Werte werden *Polyurie*, unternormale Werte *Oligurie* (< 0,5 l/d) bzw. *Anurie* (< 0,1 l/d) genannt. Die **Osmolalität** (S. 416) von Plasma und Filtrat (*Primärharn*) beträgt ca. 290 mosm/kg H_2O (= P_{osm}), die des Endurins (U_{osm}) kann je nach Wasseraufnahme und -ausscheidung zwischen ca. 50 (hypotoner Harn bei extremer Wasserdiurese) und ca. 1200 mosm/kg H_2O (hypertoner Harn bei maximaler Harnkonzentrierung) variieren. Die Wasserdiurese macht die Ausscheidung großer Wassermengen möglich, ohne dass dabei gleichzeitig NaCl oder andere Stoffe vermehrt mitausgeschieden werden. Man spricht hier von der **Ausscheidung „freien Wassers"** (= „Freiwasser"-Clearance = C_{H_2O}), mit der die Nieren z. B. eine erniedrigte Plasmaosmolalität normalisieren können. Mit C_{H_2O} ist dasjenige Wasservolumen/Zeit gemeint, das einem Urinzeitvolumen entzogen werden könnte, bis der Urin die gleiche Osmolalität wie das Plasma hat. Es errechnet sich aus

$$C_{H_2O} = \dot{V}_U \cdot (1 - [U_{osm}/P_{osm}]) \qquad (7.11)$$

Gegenstromsysteme

Ein **einfaches Austauschsystem** (**A1**) besteht z. B. aus 2 Röhren, in denen parallel kaltes (0 °C) bzw. heißes (100 °C) Wasser fließen möge. Durch den Wärmeaustausch zwischen den beiden Röhren wird an beiden Enden schließlich Wasser von etwa 50 °C herauskommen, d. h. der anfänglich hohe Temperaturgradient von 100 °C ist aufgehoben.

Beim **Gegenstromaustauschsystem** (**A2**) ist die Flussrichtung in den zwei Röhren entgegengesetzt. Da nun überall ein Temperaturgradient besteht, kann über die ganze Länge Wärme ausgetauscht werden. Statt Wärme können auch *Stoffe* ausgetauscht werden, sofern die Wand dafür permeabel ist und für sie ein Konzentrationsgradient besteht.

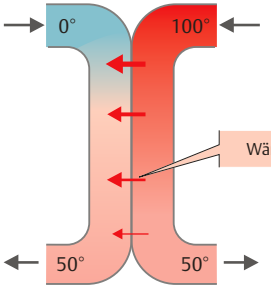
Steht beim **Gegenstromaustausch** in einer haarnadelförmigen **Schleife** der Schleifenscheitel mit einer Umgebung in Kontakt, deren Temperatur vom Röhreninnern abweicht (Eis, **A3**), so ist die aus der Schleife kommende Flüssigkeit nur wenig kälter als die eintretende, weil Wärme überall vom wärmeren zum kälteren Schleifenschenkel übertritt.

Im *Nierenmark* kommt es in den **Vasa recta** (**A6**) zu einem *Gegenstromaustausch von Wasser*. Vorbedingungen dafür sind ein papillenwärts zunehmend hypertones Nierenmark (s. u.) und die Wasserdurchlässigkeit der Vasa recta. Via Osmose tritt dann ein Teil des Wassers vom ab- in den aufsteigenden Teil der Vasa recta über und fließt daher „am Nierenmark vorbei" (**A4**). Durch den Wasserabzug werden alle sonstigen Blutkomponenten papillenwärts zunehmend konzentriert. So gleicht sich z. B. die *Osmolalität* des Vasa-recta-Plasmas laufend an die papillenwärts steigende Osmolalität des umgebenden Interstitiums an, und auch der Hämatokrit ist im Nierenmark erhöht. Umgekehrt diffundieren die Stoffe, die im Nierenmark ins Blut eingetreten sind, von den aufsteigenden in die absteigenden Vasa recta (z. B. *Harnstoff*; **C**). Der Gegenstromaustausch in den Vasa recta erlaubt also die notwendige Blutversorgung des Nierenmarks, ohne dass die hohe Osmolalität im Nierenmark und damit die Konzentrierungsfähigkeit der Niere (s. u.) wesentlich gestört wird.

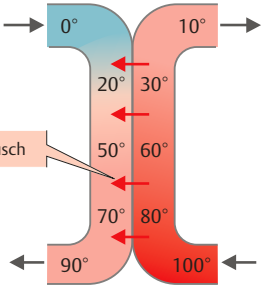
In einem sog. **Gegenstrommultiplikationssystem**, wie es an der *Henle-Schleife* verwirklicht ist (s. u.), wird durch Aufwand von **Energie** dauernd ein Konzentrationsgradient zwischen den beiden Röhren geschaffen (**A5**). Durch den Gegenstrom wird dieser an jeder Stelle erzeugte Gradient zwischen den Röhren (*Einzelschritt*) zu einem hohen *Gradienten entlang der Schleifenschenkel* verstärkt. Letzterer ist also umso größer, je länger die Schleife und je größer der Einzelschritt-Gradient ist, und außerdem ist er umgekehrt proportional (dem Quadrat) der *Stromstärke* in der Schleife.

► **H_2O-Resorption.** Im **proximalen Tubulus** werden ca. 65 % der GFR resorbiert **B** u. ► Abb. 7.5D). *Trieb„kraft"* dafür ist die dort ablaufende Resorption von osmotisch wirksamen Teilchen, also v. a. von Na^+ und Cl^-. Dadurch wird der Tubulusharn eine Spur verdünnt, doch folgt H_2O diesem kleinen osmotischen Gradienten sofort nach, da der proximale Tubulus „leck" ist (S. 176). H_2O kann hier sowohl parazellulär als auch über die *Wasserkanäle* der beiden Zellmembranen (= *Aquaporin Typ 1 = AQP1*) transzellulär resorbiert werden. Der Tubulusharn bleibt daher entlang dieses Tubulussegments unverändert *isoton*. Eine zusätzliche Triebkraft für die H_2O-Resorption ist der onkotische Druck (S. 417) in den peritubulären Kapillaren. Er ist umso höher, je mehr H_2O am Glomerulus filtriert wurde. Dadurch wird eine gewisse Anpassung der H_2O-Resorption an die GFR erreicht: *glomerulotubuläre Balance*.

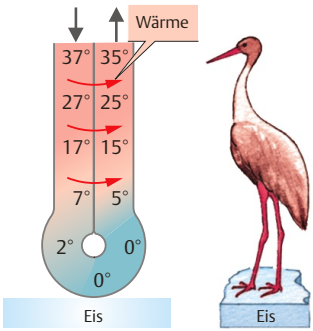
A. Gegenstromsysteme



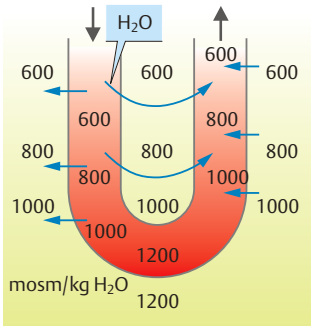
1 gleichlaufendes Austauschsystem



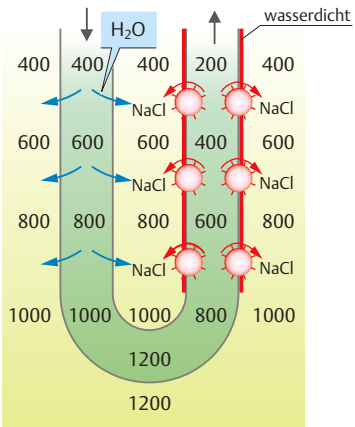
2 Gegenstromaustauscher



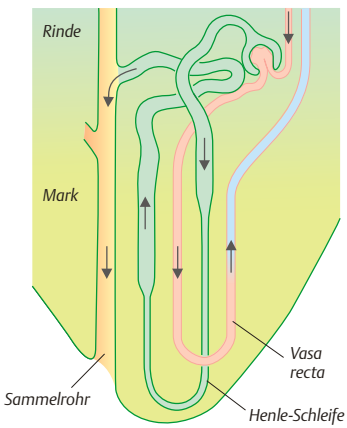
3 Gegenstromaustausch mit Schleife (Wärme)



4 Gegenstromaustausch mit Schleife (Wasser, z. B. Vasa recta)



5 Gegenstrommultiplikation (Henle-Schleife)



6 Gegenstromsysteme des Nierenmarks

Der Harn im *absteigenden* Schenkel der **Henle-Schleife** steht wegen dessen H_2O-Durchlässigkeit (*AQP1*) mit dem papillenwärts zunehmend hypertonen Interstitium weitgehend in einem osmotischen Gleichgewicht (**A5**), sodass der Harn in Stromrichtung zunehmend konzentriert wird. Im *dünnen* absteigenden Teil, der wenig NaCl-permeabel ist, betrifft dies v. a. auch NaCl. Das dabei ins Interstitium abgezogene Wasser wird großteils durch die Vasa recta abtransportiert (**B**). Der dünne und der dicke *aufsteigende* Schenkel der Henle-Schleife sind hingegen weitgehend *wasserdicht*, NaCl wird aber passiv (dünner Teil) und aktiv (dicker Teil) ins Interstitium resorbiert (**B**). Da Wasser nicht nachfolgen kann, ist der Harn am Ende der Henle-Schleife *hypoton*.

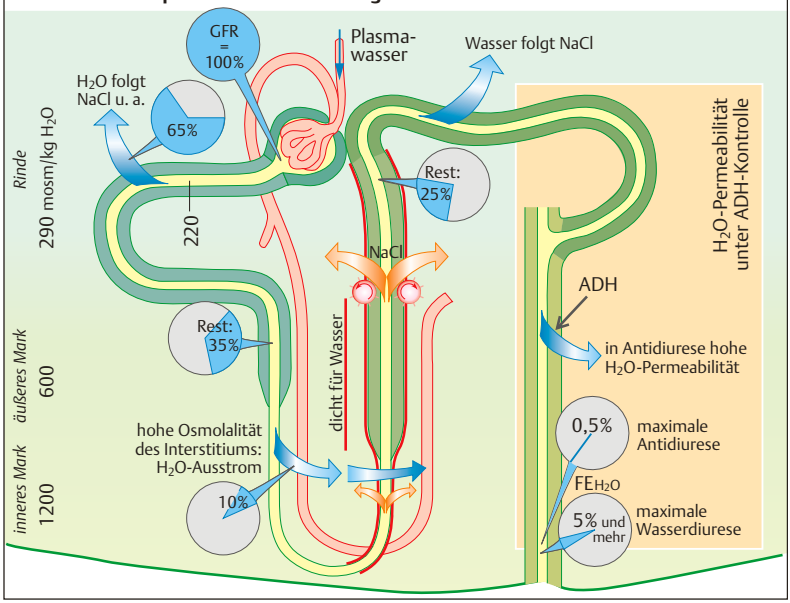
Der *aktive NaCl-Transport* im **dicken aufsteigenden Teil** (S. 184) erzeugt einen Einzelschrittgradienten (s. o.; ca. 200 mosm/kg H_2O, **A5**) zwischen dem aufsteigenden Schleifenschenkel einerseits und dem absteigenden Schenkel sowie dem Interstitium des Nierenmarks andererseits. Da es die hohe Osmolalität des medullären Interstitiums ist, die den Wasserentzug aus dem Sammelrohr bewirkt (s. u.), ist dieser aktive NaCl-Transport der ATP-verbrauchende **„Motor" für den Konzentrierungsmechanismus** der Niere. Er wird durch längerfristig erhöhtes ADH hochreguliert.

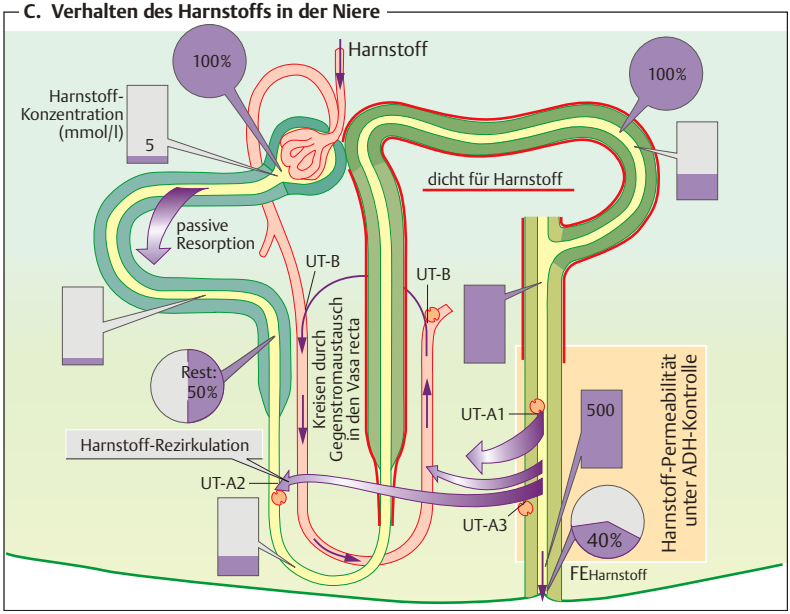
Entlang des **distalen Konvoluts** und spätestens im **Verbindungstubulus** (besitzt Aquaporine und V_2-Rezeptoren, s. u.) wird die tubuläre Flüssigkeit dann wieder isoton (osmotischer Ausgleich mit dem isotonischen Interstitium der Nierenrinde), wenn *Adiuretin* (*ADH*) anwesend ist (S. 184), d. h. in *Antidiurese*. Hier wird auch weiter Na^+ und Cl^- resorbiert; trotzdem ändert sich dadurch die Osmolalität nicht wesentlich, da aus osmotischen Gründen auch H_2O ins Interstitium ausströmt (ca. 5 % der GFR) und der *Harnstoff* zunehmend die Osmolalität der Tubulusflüssigkeit mitbestimmt (s. u.).

Im **Sammelrohr** findet die endgültige Einstellung des auszuscheidenden Urinvolumens statt. Unter **ADH-Einfluss** (basolaterale V_2-Rezeptoren) steigen dort in der Folge **PGE_2** (Prostaglandin E_2 am **EP4-Rezeptor**) und dann Prorenin (**Prorenin-Rezeptor = PRR**), was bewirkt, dass in die (ansonsten wasserdichte) luminale Zellmembran der Hauptzellen *Aquaporine* (**AQP2**) eingesetzt werden, sodass dem Urin bei seiner Passage durch das zunehmend hypertone Nierenmark so viel Wasser entzogen werden kann, bis sich U_{osm} gegenüber P_{osm} etwa vervierfacht, d. h. $U_{osm}/P_{osm} \approx 4$ (max. Antidiurese). In *Abwesenheit von ADH* kommt es zur Wasserdiurese, wobei U_{osm}/P_{osm} auf < 0,3 absinken kann. U_{osm} sinkt dabei sogar unter die Osmolalität im frühdistalen Tubulus (s. o.), da der NaCl-Transport im distalen Konvolut und im Sammelrohr weiterläuft (S. 184), Wasser aber kaum nachfolgen kann.

Auch der **Harnstoff** (HSt) spielt bei der Harnkonzentrierung eine wichtige Rolle. Eine proteinreiche Ernährung, bei der vermehrt HSt gebildet wird, erhöht z. B. die Konzentrierungsfähigkeit der Niere. Ca. 50 % der filtrierten HSt-Menge verlassen den proximalen Tubulus durch Diffusion (**C**). Der aufsteigende Teil der Henle-Schleife, das distale Konvolut und die Anfangsteile des Sammelrohrs sind kaum durchlässig für HSt, sodass die HSt-Konzentration in diesen Nephronteilen stromabwärts laufend ansteigt (**C**). Das papillennahe Sammelrohr kann bei Säugern für HSt dadurch permeabel gemacht werden, dass **ADH** (über V_2-Rezeptoren) *Harnstoff*(= Urea)-Transporter (UT) vom Typ 1 UT-A1 in die luminale und UT-A3 in die basolaterale Membran einsetzt. Durch diese diffundiert HSt z. T. zurück ins Interstitium (wo HSt etwa die Hälfte zu der dort hohen Osmolalität beiträgt) und gelangt über UT-A2-Carrier wieder in den absteigenden Schenkel der Henle-Schleife: *Harnstoff-Rezirkulation* (**C**). Der nichtresorbierte HSt-Anteil wird *ausgeschieden*: **$FE_{HSt} \approx 40\,\%$**. Eine Wasserdiurese erhöht die HSt-Ausscheidung, Wassermangel senkt sie. Für Letzteres scheint z. T. eine Hochregulation der UT 2-Carrier verantwortlich zu sein.

Störungen der Urinkonzentrierung treten auf bei (a) einer zu hohen Markdurchblutung (Auswaschung von NaCl und HSt), (b) osmotischer Diurese und (c) Gabe von Schleifendiuretika (S. 196). Ein weiterer Grund sind ADH-Mangel oder fehlende ADH-Wirksamkeit (zentraler bzw. peripherer *Diabetes insipidus*).


B. Wasserresorption und -ausscheidung
GFR = 100%
Plasma-wasser
Wasser folgt NaCl
H2O folgt NaCl u. a.
65%
Rest: 25%
Rinde
290 mosm/kg H2O
220
äußeres Mark
600
inneres Mark
1200
NaCl
ADH
H2O-Permeabilität unter ADH-Kontrolle
Rest: 35%
dicht für Wasser
in Antidiurese hohe H2O-Permeabilität
hohe Osmolalität des Interstitiums: H2O-Ausstrom
10%
0,5%
maximale Antidiurese
FEH2O
5% und mehr
maximale Wasserdiurese


C. Verhalten des Harnstoffs in der Niere
100%
Harnstoff
Harnstoff-Konzentration (mmol/l)
5
100%
dicht für Harnstoff
passive Resorption
UT-B
UT-B
Kreisen durch Gegenstromaustausch in den Vasa recta
Rest: 50%
Harnstoff-Rezirkulation
UT-A1
500
UT-A2
UT-A3
40%
Harnstoff-Permeabilität unter ADH-Kontrolle
FEHarnstoff

Wasser ist Ausgangs- und Endprodukt unzähliger biochemischer Reaktionen, es ist Lösungsmittel, Transportvehikel, Wärmepuffer, Kühlmittel u.v.a. Es ist nicht nur *in den Zellen* enthalten, sondern umspült diese auch als *extrazelluläre Flüssigkeit*.

Der weitgehend konstante Wassergehalt des Körpers ist das Ergebnis einer ausgeglichenen **Wasserbilanz** (**A**). Die durchschnittliche **Wasserzufuhr** (ca. 2,5 l/Tag) setzt sich zusammen aus: (a) *Getränken*, (b) Wasser in der festen *Nahrung* und (c) dem im Stoffwechsel entstehenden *Oxidationswasser* (▶ Abb. 10.2C). Dem steht eine gleich hohe **Wasserabgabe** gegenüber, die sich zusammensetzt aus: (a) dem *Urin*, (b) dem Wasser, das mit der *Atemluft* und (c) von der *Haut* (▶ Abb. 9.1B3) abgegeben wird sowie (d) dem im *Stuhl* enthaltenen Wasser. Der auf das Körpergewicht (KG) bezogene tägliche *Wasserumsatz* beträgt beim Erwachsenen im Mittel etwa 1/30 (2,5 l/70 kg KG), beim Säugling hingegen 1/10 (0,7 l/7 kg KG), was Letzteren für Störungen der Wasserbilanz empfindlicher macht.

Es kann zu einer erheblichen **Steigerung des Wasserumsatzes** kommen, doch muss immer wieder eine ausgeglichene Bilanz erreicht werden (Regelung). Die Hyperventilation bei einem Höhenaufenthalt z. B. vermehrt die Wasserabgabe durch die *Atmung*, (ein Marsch bei hohen Außentemperaturen oder das Arbeiten in einer Eisengießerei können zu enormen Wasserverlusten durch *Schwitzen* führen (viele Liter/Stunde!), was durch Aufnahme gleichgroßer Wasser- (und Salz-)mengen wieder ausgeglichen werden muss. Umgekehrt muss eine relativ zu *hohe Flüssigkeitsaufnahme* durch eine gesteigerte Harnausscheidung bilanziert werden.

Wassergehalt des Körpers (**B**). Am Körpergewicht (KG = 1,0) ist Wasser je nach Alter und Geschlecht mit **0,46** (46 %) **bis 0,75** beteiligt (**B**). Während der *Säugling* noch einen Wasseranteil von 0,75 hat, fällt er beim *jungen* Mann auf 0,64 (Frau: 0,53), *im Alter* beim Mann auf 0,53 (Frau: 0,46). Diese Geschlechtsunterschiede (und auch individuelle Unterschiede) beruhen hauptsächlich auf dem *unterschiedlichen Fettanteil* am Körpergewicht: Während die meisten Gewebe (beim jungen Erwachsenen) einen Wassergehalt von durchschnittlich 0,73 haben, beträgt er im Fett nur ca. 0,2.

Flüssigkeitsräume des Körpers (**C**). Bei einem mittleren Gesamtwassergehalt des Körpers von etwa 0,6 befinden sich ca. 3/5 dieses Wassers (= 0,35 vom KG) im *Intrazellulärraum* (**IZR**) und ca. 2/5 (0,25 des KG) im *Extrazellulärraum* (**EZR**), wobei IZR und EZR durch die Plasmamembran der Zellen voneinander getrennt sind. Der EZR besteht aus Zwischenzellraum (*Interstitium,* 0,19 vom KG), *Plasmawasser* (0,045 vom KG) und Räumen (0,015 vom KG), die sog. *transzelluläre Flüssigkeiten* enthalten (Pleura-, Peritoneal-, Perikard-, Liquorraum, Augenkammern sowie Lumina von Darm, Nierentubuli und Drüsengängen; **C**). Das Blutplasma ist vom Interstitium durch das *Endothel* getrennt, *Epithelien* bilden die Barriere zwischen Interstitium und transzellulären Flüssigkeitsräumen. Das Plasma unterscheidet sich von der Interstitialflüssigkeit v. a. durch den *Proteingehalt*, während der IZR auch eine wesentlich andere *Ionenzusammensetzung* als der EZR aufweist (▶ Abb. 4.3C). Da sich das Na^+ des Körpers ganz überwiegend im EZR befindet, wird dessen Volumen im Wesentlichen vom Na^+-Bestand des Körpers bestimmt.

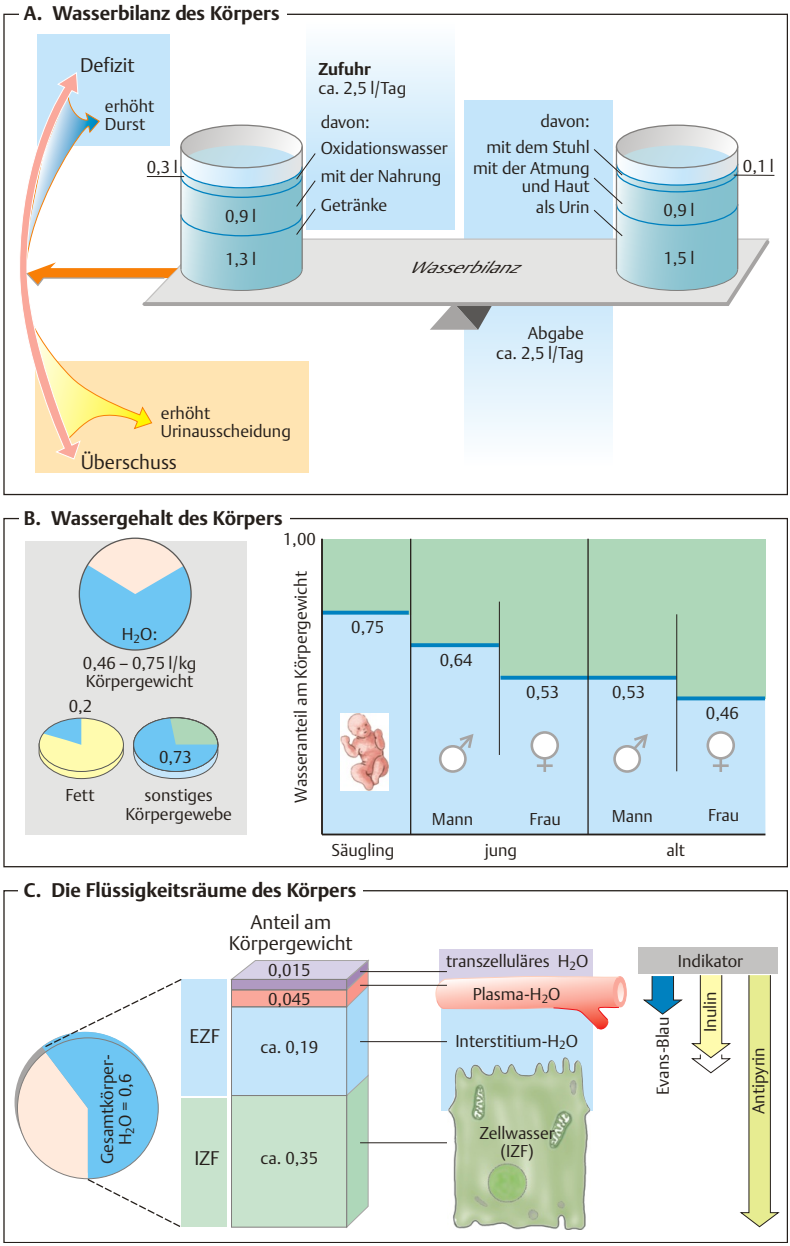
Die **Messung der Flüssigkeitsräume** des Körpers erfolgt meist nach dem *Prinzip der Indikatorverdünnung*. Vorausgesetzt, die jeweilige Indikatorsubstanz S (die in die Blutbahn injiziert wird) verteilt sich nur in dem zu messenden Raum (**C**), so gilt:

$$\text{Flüssigkeitsraum (l)} = \frac{\text{injizierte Indikatormenge S(g)}}{C_S\ (\text{g/l})} \qquad (7.12)$$

wobei C_S = Konzentration von S nach erfolgter Verteilung im jeweiligen Raum (Messung im abgenommenen Blut).

Indikatoren. Inulin oder Natriumbromid sind Indikatoren für den größten Teil des *EZR*, **Antipyrin**, *schweres (D_2O) oder radioaktiv markiertes H_2O für das gesamte Körperwasser*. Der *IZR* ist daher knapp so groß wie Antipyrinraum minus Inulinraum. Indikatoren für das *Plasmavolumen* sind z. B. radioaktiv markiertes Albumin oder **Evans-Blau**, das völlig an Plasmaproteine gebunden wird. Das *interstitielle Volumen* errechnet sich dann aus EZR – Plasmavolumen und das *Blutvolumen* aus Plasmavolumen/(1 – Hämatokrit). (Da beim Zentrifugieren ca. 1/10 des Plasmas zwischen den Erythrozyten verbleibt, wird diese Formel genauer, wenn die 1 durch 0,91 ersetzt wird.) Das Blutvolumen kann auch durch Injektion von ^{51}Cr-markierten Erythrozyten bestimmt werden, sodass sich das Plasmavolumen dann aus Blutvolumen mal (0,91 – Hkt) errechnet.

Abb. 7.11 Wasserhaushalt des Körpers



Osmoregulation. Die Körperflüssigkeiten haben – mit wenigen Ausnahmen – eine Osmolalität von ca. 290 mosm/kg H_2O (S. 416), sodass Intra- (IZR) und Extrazellulärraum (EZR) gewöhnlich im osmotischen Gleichgewicht stehen. Steigt die Osmolalität im Extrazellulärraum (EZR) z. B. durch NaCl-Aufnahme oder Wasserverlust an, ist ein Wasserausstrom aus dem Intrazellulärraum (IZR) die Folge (**Zellschrumpfung, A1** u. ▶ Abb. 7.14A2 u. 6). Sinkt hingegen die extrazelluläre Osmolalität, z. B. durch Trinken oder Infundieren größerer Wassermengen oder durch Na^+-Verlust (z. B. bei Aldosteronmangel), so strömt Wasser vom EZR in die Zellen ein, es kommt zur **Zellschwellung** (**A2** u. ▶ Abb. 7.14A3 u. 5). Beide Veränderungen des Zellvolumens gefährden die Zellfunktion, doch kann sich die Zelle dagegen wehren.

Regulation des Zellvolumens. Dazu besitzt die Zelle u. a. **Mechanosensoren** in der Plasmamembran, die ausgleichende, von Wasser begleitete **Ionenströme** in Gang setzen, z. B. K^+- und Cl-Ausstrom bei Zellschwellung bzw. Na^+-, K^+- und Cl^--Einstrom bei Zellschrumpfung. Mit solchen Mechanismen gleicht die Zelle auch einen Volumenanstieg aus, der z. B. durch eine erhöhte Absorption von Na^+ + Glucose in Darmmukosazellen oder durch eine momentane Hypoxie einer Zelle (mit nachlassender Aktivität der Na^+-K^+-ATPase) verursacht ist.

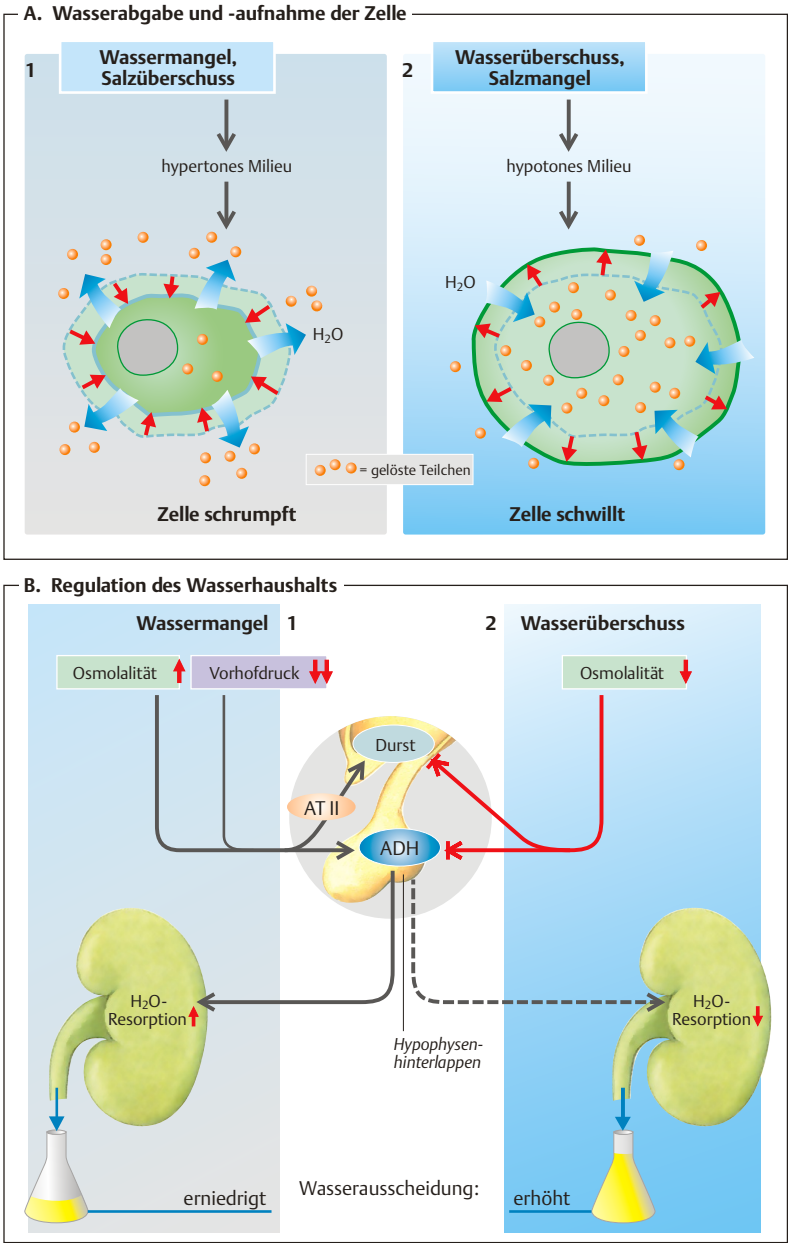
Organische Osmolyte. Zellen, die physiologischerweise größeren Osmolalitätsschwankungen ausgesetzt sind (z. B. im Nierenmark), sind zudem in der Lage, ihre intrazelluläre Osmolalität durch Bildung oder Aufnahme bzw. Abbau oder Abgabe kleinmolekularer Stoffe, sog. organischer Osmolyte (z. B. Betain, Taurin, *myo*-Inositol, Sorbitol) an die Umgebungsosmolalität anzupassen.

Eine strenge **Regelung der Osmolalität im gesamten EZR** ist notwendig, um die Zellen generell vor großen Volumenschwankungen zu schützen. Gemessen wird sie von *zentralen Osmosensoren* v. a. in zirkumventrikulären Organen (SFO und OVLT, s. u.). H_2O-Verschiebungen im Magen-Darm-Trakt werden von *peripheren Osmosensoren* im Pfortadergebiet gemessen und über vagale Afferenzen dem Hypothalamus gemeldet.

H_2O-Mangel (**B1**). Wenn H_2O-Verluste des Körpers (z. B. mit dem Schweiß) nicht oder ungenügend ersetzt werden, wird der *EZR hyperton*: Schon ein **Anstieg der Osmolalität** um nur 1 – 2 % (= 3 – 6 mosm/kg H_2O) genügt, um die Ausschüttung von **ADH** (= antidiuretisches Hormon = Vasopressin) (S. 308) zu erhöhen (**C1**). ADH senkt die renale H_2O-Ausscheidung. Daneben muss aber auch Wasser von außen zugeführt werden. Dazu stimuliert der ebenfalls hypertone Liquor über die Osmosensoren in OVLT (organum vasculosum laminae terminalis) und SFO (Subfornikalorgan) die Sekretion von (zentralem) *Angiotensin II* (**AT II**), das *hyperosmotischen* **Durst** auslöst (**C**). Auch ein **isotoner Volumenmangel**, z. B. nach Blutverlust oder sekundär nach Salzmangel (**D1**), löst Durst aus (*hypovolämischer Durst,* **C**), doch müssen die prozentualen Defizite des EZR dafür größer sein (> 10 %) als der prozentuale Osmolalitätsanstieg beim hyperosmotischen Durst (1 – 2 %). Sensoren für den Volumenmangel sind v. a. die atrialen Volumensensoren (S. 240), deren afferente Bahnen via Nucl. tractus solitarii (NTS) sowohl im SFO die Sekretion von zentralem AT II auslösen (**C, D1**) als auch via Sympathikus und β_1-Adrenozeptoren in der Niere das periphere Renin-AT-II-System (**RAS**) aktivieren (**A4**). Fällt der mittlere Blutdruck unter ca. 85 mmHg ab, löst dies direkt in der Niere eine sehr hohe Reninausschüttung aus (S. 210). Wie das zentrale AT II, kann also auch das periphere AT II zur Durstauslösung und zu vermehrtem Na^+-Appetit beitragen, weil SFO und OVLT außerhalb der Blut-Hirnschranke liegen.

Relaxin, ein Peptidhormon aus dem Corpus luteum von Schwangeren, bindet an Rezeptoren in SFO und OVLT. Es löst so Durst aus und stimuliert die ADH-Ausschüttung. Trotz der während der Schwangerschaft verminderten Plasmaosmolalität, die ja Durst und ADH-Sekretion hemmen würde, sorgt Relaxin also offenbar für eine normale oder sogar erhöhte Flüssigkeitszufuhr während der Schwangerschaft.

Durst ist eine subjektive Wahrnehmung und motiviert, nach Flüssigkeit zu suchen und sie zu trinken. Zum sog. *primären* **Trinken** führt der Durst, der als homöostatische Antwort auf Hyperosmolalität oder Volumenmangel (> 0,5 % des Körpergewichts: *Durstschwelle*) ausgelöst wird (**C**). Trinken löscht den Durst, bevor Osmolalität bzw. Volumenmangel ganz normalisiert sind. Diese *präresorptive Durststillung* arbeitet bei der Abschätzung der Trinkmenge erstaunlich genau, was auf afferente Signale von Volumen- und Osmosensoren in Rachen, Magen-Darm-Trakt und Leber zurückzuführen ist. Primäres Trinken ist allerdings unter normalen Umständen und bei ausreichender Verfügbarkeit von Getränken eher die Ausnahme. Meist trinkt der Mensch, weil er einen trockenen Mund hat oder gerade beim Essen sitzt, aber auch aus Gewohnheit, weil es Brauch oder ein soziales Ritual ist. Diese alltägliche Form des Trinkens wird *sekundäres Trinken* genannt.


A. Wasserabgabe und -aufnahme der Zelle
1
Wassermangel, Salzüberschuss
hypertones Milieu
H_2O
= gelöste Teilchen
Zelle schrumpft
2
Wasserüberschuss, Salzmangel
hypotones Milieu
H_2O
Zelle schwillt
B. Regulation des Wasserhaushalts
Wassermangel
1
Osmolalität
Vorhofdruck
2
Wasserüberschuss
Osmolalität
Durst
AT II
ADH
H_2O-Resorption
Hypophysen-hinterlappen
H_2O-Resorption
Wasserausscheidung:
erniedrigt
erhöht

Im **Alter** lässt der Durst zunehmend nach, sodass 30 % der 65 – 74-Jährigen und 50 % der über 80-Jährigen zu wenig Flüssigkeit aufnehmen. Da im Alter auch die Harnkonzentrierungsfähigkeit sowie die ADH- und Aldosteronsekretion abnehmen, entsteht häufig ein erhebliches **Wasserdefizit**, das Verwirrtheit und Vergesslichkeit hervorruft. Folglich sinkt die Trinkmenge weiter ab, sodass ein Teufelskreis entsteht. Außerdem versuchen manche ältere Menschen mit weniger Trinken gegen ihre Nykturie und Polakisurie anzukämpfen, was die Dehydratation des Körpers weiter verschlimmert.

H_2O-Überschuss (**B2**): Die Aufnahme hypotoner Flüssigkeit wie auch z. B. Magenspülungen oder die Infusion von Glucoselösungen (deren Glucose rasch zu CO_2 und Wasser verstoffwechselt wird) vermindern die Osmolalität im EZR. Dieses Signal hemmt die Ausschüttung von ADH, und eine Wasserdiurese ist die Folge (S. 188), wodurch sich die Plasmaosmolalität in < 1 h wieder normalisiert.

Wird *zu viel H_2O* zu *schnell* aufgenommen, kann es zu einer **Wasserintoxikation** (Übelkeit, Erbrechen, Schock) kommen. Ursache dafür ist, dass die Osmolalität im Plasma durch das Trinken schon stark abgesunken ist, bevor die Hemmung der ADH-Ausschüttung wirksam werden konnte.

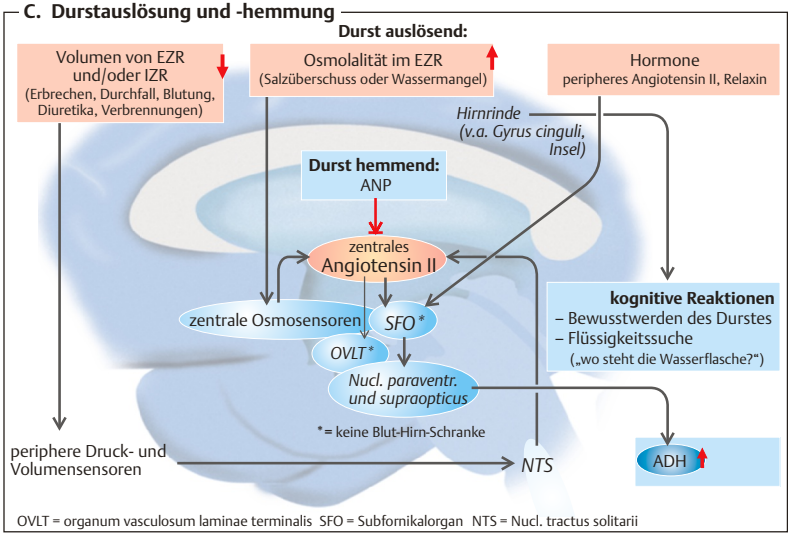
Volumenregulation. Die *NaCl-Aufnahme* beträgt etwa 8 – 15 g/d. Die gleiche Menge/Zeit muss renal wieder ausgeschieden werden, damit der *Na^+-Bestand* und, davon abhängig, der **EZR** konstant bleiben. An dieser EZR-Regulation, die also primär über Na^+ erfolgt (die Cl^--Balance wird sekundär eingestellt), sind u. a. beteiligt:

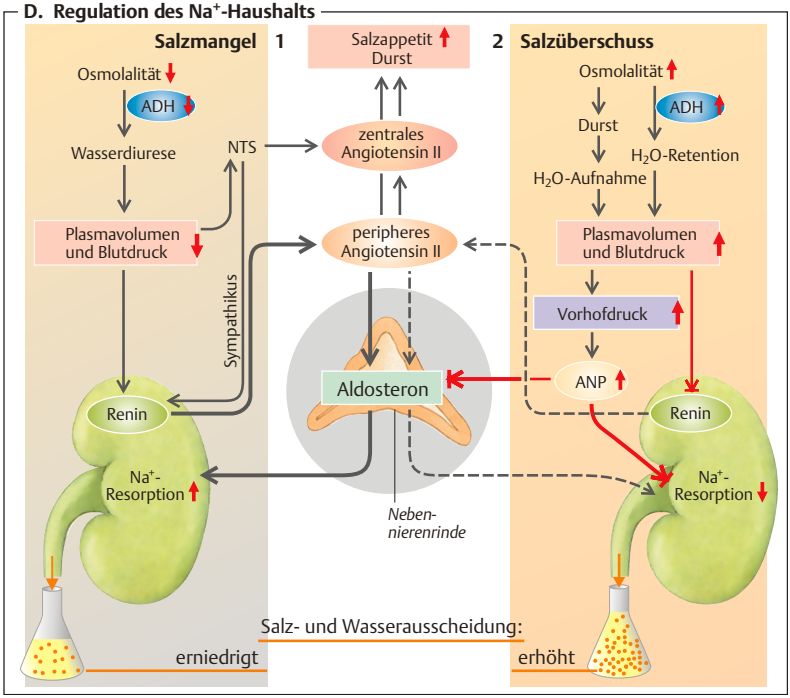
- **RAS**. **Angiotensin** (AT) **II** löst nicht nur *Durst* und *Salzappetit* aus, sondern senkt auch die GFR und fördert die Sekretion von ADH und **Aldosteron**, das die Na^+-Ausscheidung hemmt (**D2** u. ▶ Abb. 7.8 B9) und (trotz bereits erfolgter Wasseraufnahme) den Salzappetit weiter aufrechterhält.
- **Oxytocin**, das als Transmitter im Hypothalamus ausgeschüttet wird, hemmt die Neurone, die den fortdauernden Salzappetit aufrecht erhalten, und vermittelt auf neuronalem Weg eine erhöhte NaCl-Ausscheidung.
- **ANP** (= atriales natriuretisches Peptid = Atriopeptin) und **BNP** = brain natriuretic peptide) werden aus dem Vorhofmyokard dann sezerniert, wenn die dortigen Dehnungs-(Volumen-)Sensoren eine *Hypervolämie* melden. ANP und BNP hemmen den Durst und senken die ADH- und Endothelin-Sekretion. Außerdem führen sie zu einer Vasodilatation und erhöhen die renale Na^+-Ausscheidung dadurch, dass sie (a) die Reninausschüttung aus dem juxtaglomerulären Apparat, (b) die Na^+-Resorption aus dem Sammelrohr (▶ Abb. 7.8B9) und (c) die Aldosteronausschüttung in der Nebenniere hemmen (**D**). BNP im Plasma ist bei Herzinsuffizienz erhöht und wird zu deren Verlaufskontrolle bestimmt.
- ANP und BNP werden als inaktive Prohormone (Präpropeptide) gebildet. Eine Peptidase trennt davon das Propeptid (Pro-ANP) ab, von dem durch die membranständige Konvertase Corin das wirksame ANP abgespalten wird, was in geringem Ausmaß auch für Pro-BNP gilt.
- **ADH**. Die ADH-Sekretion wird stimuliert (a) durch erhöhte Osmolalität (s. o.), (b) wenn eine (mehr als 10 %ige) *Senkung des EZR* (~ Vorhofdruck) an den Hypothalamus gemeldet wird (*Gauer-Henry-Reflex*), wobei ATII der wesentliche Mittler ist.
- **Druckdiurese** (S. 196). Hier werden vermehrt Na^+ und Wasser ausgeschieden. Sie wird dadurch ausgelöst, dass sich bei vergrößertem EZR der Blutdruck im Nierenmark erhöht (S. 242).

Salzmangel (**D1**). Eine Hyponatriämie (z. B. bei Aldosteronmangel) bei primär normalem H_2O-Bestand vermindert über die herabgesetzte Blutosmolalität die ADH-Sekretion, sodass die H_2O-Ausscheidung ansteigt (s. o.). Das mildert zwar die Hypoosmolalität, doch werden *EZR* und somit auch Plasmavolumen und *Blutdruck* reduziert (**D1**). Dies aktiviert das RAS, das nun über ATII *hypovolämischen Durst* auslöst und über Aldosteron *Na^+ retiniert*. Durch die Salzretention wird schließlich (via ADH-Anstieg) H_2O zurückgehalten, und außerdem wird H_2O getrunken (Durst), sodass sich der EZR wieder normalisiert.

Salzüberschuss (**D2**), z. B. nach Trinken von Salzwasser, erhöht die Plasmaosmolalität (Durst ⇒ Trinken) sowie die ADH-Ausschüttung (H_2O-Retention). Dadurch wächst der EZR und, das RAS wird gebremst. Außerdem wird über ANP und evtl. über ein (länger als ANP wirkendes) *natriuretisches Hormon* (Ouabain?) vermehrt NaCl und in der Folge H_2O ausgeschieden.

Eine **unausgeglichene Salz- und Wasserbilanz** (Ursachen: **E**) bei *normaler Osmolalität* verändert nur den EZR (**E1, 4**). Bei *Hyper- oder Hypoosmolalität* im EZR kommt es hingegen zu *H_2O-Umverteilungen* zwischen EZR und IZR (**E2, 3, 5, 6**). Die


C. Durstauslösung und -hemmung
Durst auslösend:
Volumen von EZR und/oder IZR
(Erbrechen, Durchfall, Blutung, Diuretika, Verbrennungen)
Osmolalität im EZR
(Salzüberschuss oder Wassermangel)
Hormone
peripheres Angiotensin II, Relaxin
Hirnrinde
(v.a. Gyrus cinguli, Insel)
Durst hemmend:
ANP
zentrales
Angiotensin II
zentrale Osmosensoren
SFO *
OVLT *
Nucl. paraventr. und supraopticus
*= keine Blut-Hirn-Schranke
kognitive Reaktionen
– Bewusstwerden des Durstes
– Flüssigkeitssuche
(„wo steht die Wasserflasche?“)
periphere Druck- und Volumensensoren
NTS
ADH
OVLT = organum vasculosum laminae terminalis SFO = Subfornikalorgan NTS = Nucl. tractus solitarii


D. Regulation des Na+-Haushalts
Salzmangel
1
Salzappetit
Durst
2
Salzüberschuss
Osmolalität
ADH
Wasserdiurese
NTS
zentrales Angiotensin II
Plasmavolumen und Blutdruck
peripheres Angiotensin II
Sympathikus
Renin
Aldosteron
Na+-Resorption
Neben-nierenrinde
Osmolalität
ADH
Durst
H2O-Retention
H2O-Aufnahme
Plasmavolumen und Blutdruck
Vorhofdruck
ANP
Renin
Na+-Resorption
Salz- und Wasserausscheidung:
erniedrigt
erhöht

Folgen von Störung 1, aber auch von 2 und 3, sind eine *Hypovolämie*, die von 3 und 5 ein *intrazelluläres Ödem* (u. a. Hirnschwellung) und die von 4, 5 und 6 ein *extrazelluläres Ödem* (Lungenödem!).

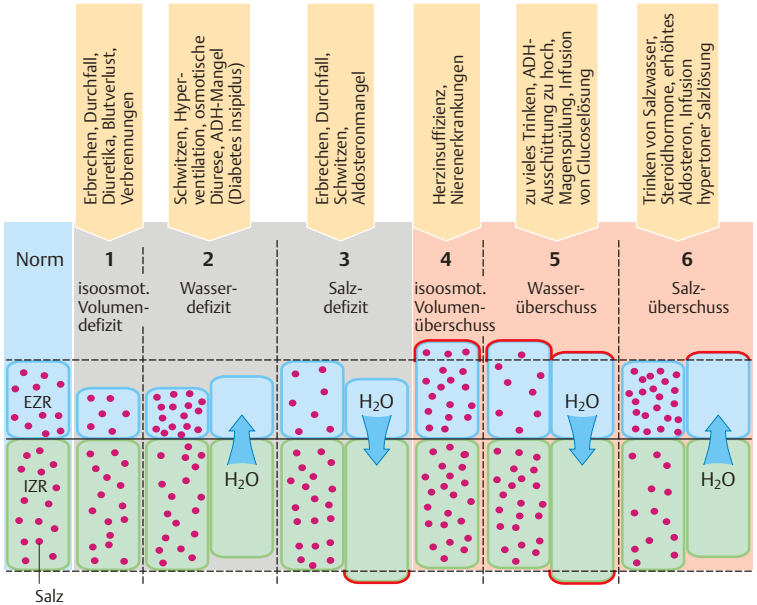
Diurese und Diuretika

Diurese bedeutet eine erhöhte Urinausscheidung (> ca. 1 ml/min) und kann folgende **Ursachen** haben:

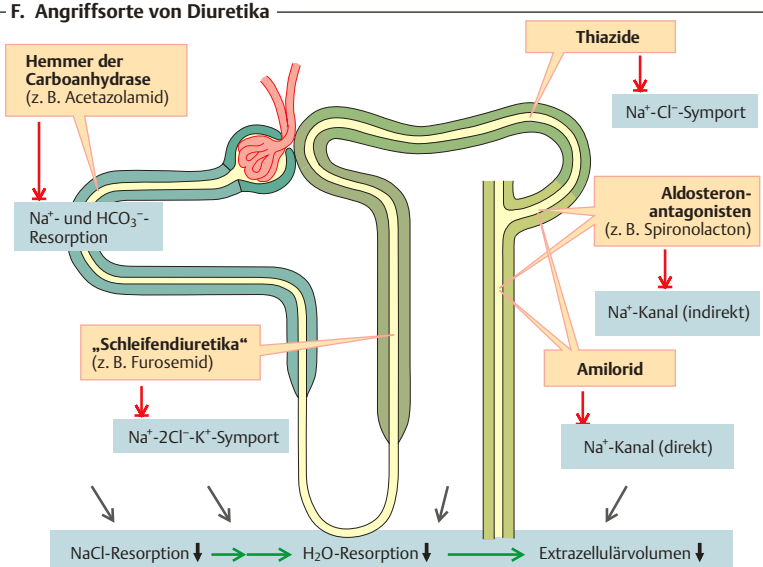
- **Wasserdiurese.** Eine verminderte Plasmaosmolalität und/oder ein erhöhtes Blutvolumen senken den ADH-Spiegel und führen dadurch zur Ausscheidung von sog. *freiem Wasser* (S. 186).
- Zu einer **osmotischen Diurese** kommt es, wenn vermehrt *nichtresorbierbare Substanzen* in den Tubulus filtriert werden (therapeutisch z. B. *Mannitol*). Sie halten aus osmotischen Gründen H_2O fest, das dann mit ausgeschieden wird. Dies betrifft auch an sich resorbierbare Substanzen, z. B. Glucose, wenn infolge sehr hoher Plasmakonzentrationen (Hyperglykämie) ihre tubuläre Resorptionskapazität überschritten wird. Die Glukosurie beim *Diabetes mellitus* ist daher von einer Diurese und, sekundär, von vermehrtem Durst begleitet. Das gilt z. B. auch für eine Bikarbonaturie (S. 200).
- Eine **Druckdiurese** entsteht durch Auswaschung der hohen Nierenmarkosmolalität bei vermehrter Nierenmarkdurchblutung, was meist Folge eines erhöhten Blutdrucks ist.
- **Diuretika** (**F**) sind Medikamente, die eine Diurese auslösen. Sie wirken (mit Ausnahme der *osmotischen Diuretika*, s. o.) über eine **Hemmung der NaCl-Resorption** (*Saluretika*), was sekundär auch die H_2O-Resorption vermindert. Das therapeutische Ziel, z. B. bei Ödem- und Hochdruckpatienten, ist eine *Reduzierung des Extrazellulärvolumens* (EZV).

Obwohl die Diuretika prinzipiell NaCl-Transportprozesse im ganzen Körper hemmen, entsteht ihre weitgehende *Nieren„spezifität"* dadurch, dass sie vom Tubuluslumen aus wirken, wo sie durch **tubuläre Sekretion** (S. 182) und die tubuläre Wasserresorption hoch konzentriert werden. Deswegen genügt eine Dosierung, bei der keine unerwünschten systemischen Wirkungen auftreten.
Hemmer der Carboanhydrase (z. B. Acetazolamid) vermindern im *proximalen Tubulus* den Na^+/H^+-Austausch und die HCO_3^--Resorption (S. 198). Die erzielte Diurese ist insgesamt gering, weil distalere Tubulusabschnitte jetzt vermehrt NaCl resorbieren und über die tubuloglomeruläre Rückkoppelung (TGF) (S. 210), die GFR gesenkt wird. Außerdem verursacht die erhöhte HCO_3^--Ausscheidung eine nichtrespiratorische *Azidose*. Klinisch werden solche Diuretika daher nur noch dann eingesetzt, wenn gleichzeitig eine Alkalose bekämpft werden soll.
Hochwirksam sind sog. **Schleifendiuretika** (z. B. Furosemid, Bumetanid), die im dicken aufsteigenden Teil der *Henle-Schleife* den Na^+-2 Cl^--K^+-Symportcarrier (BSC, Bumetanid-sensitiver Cotransporter, ▶ Abb. 7.8B6) hemmen, was dort nicht nur die NaCl-Resorption vermindert, sondern gleichzeitig auch den „Motor" des Konzentrierungsmechanismus lahm legt. Da dabei das LPTP (▶ Abb. 7.8B7) sinkt, wird auch die parazelluläre Resorption von Ca^{2+} und Mg^{2+} behindert. Weil das nichtresorbierte Na^+ jetzt vermehrt im Sammelrohr ankommt und dort auch resorbiert wird (▶ Abb. 7.19B3), steigt die daran gekoppelte K^+-Sekretion und es kommt zu *K^+-Verlust* und, wegen des gleichzeitigen *H^+-Verlusts*, zu einer hypokaliämischen *Alkalose*.
Die Hemmung des BSC an der *Macula densa* durch Schleifendiuretika täuscht dem juxtaglomerulären Apparat (JGA) ein NaCl-leeres Tubuluslumen vor, sodass über den TGF (S. 210) auch die GFR gesteigert und damit die Diurese begünstigt wird.
Thiazide hemmen die NaCl-Resorption v. a. im *distalen Tubulus* (TSC, ▶ Abb. 7.8B8) und führen, ähnlich wie Schleifendiuretika, wegen der daraus resultierenden Na^+-Mehrresorption stromabwärts zu *K^+- und H^+-Verlust*.
Amilorid blockiert die Na^+-Kanäle in den Hauptzellen von *Verbindungstubulus* und *Sammelrohr*, was eine Senkung der K^+-Ausscheidung bewirkt, d. h. es ist ein *„Kalium-sparendes" Diuretikum*. Das gilt auch für **Aldosteron-Antagonisten** (z. B. Spironolacton, Eplerenon), die den zytoplasmatischen Aldosteronrezeptor besetzen.

E. Störungen des Salz- und Wasserhaushalts



F. Angriffsorte von Diuretika



Die renale **H^+-Sekretion** (**A**) dient v. a.:
- der Resorption des filtrierten Bicarbonats (**B**),
- der Ausscheidung von H^+-Ionen in Form titrierbarer Säure (**C**),
- dem nichtionischen Transport (NH_3) von NH_4^+ (**D1, 2**) und
- der „tertiär"-aktiven Resorption von Oligopeptiden und einigen Aminosäuren.

Die renale H^+-Sekretion findet v. a. an zwei Orten statt (**A**):

1. In das Lumen des **proximalen Tubulus** (**A1**) werden sehr viele H^+-Ionen sezerniert, und zwar (a) primär-aktiv über eine *H^+-ATPase* und (b) sekundär-aktiv über einen elektroneutralen *Na^+/H^+-Antiporter* (NHE3 = SLC 9 A3) (S. 184). Der *luminale pH-Wert* sinkt dabei von 7,4 (Filtrat) auf ca. 6,6 ab. Für jedes sezernierte H^+-Ion bleibt in der Zelle ein OH^--Ion zurück, das mit CO_2 zu HCO_3^- reagiert (beschleunigt durch CA^{II}, s. u.). HCO_3^- verlässt die Zelle in Richtung Blut (kNBC 1- = SLC 4A4-Carrier, s. u.), dem es ein H^+-Ion entzieht. Für jedes luminal sezernierte (und ausgeschiedene) H^+-Ion verschwindet also ein ebensolches aus dem Körper, es sei denn, dass das sezernierte H^+ von einem sezernierten NH_3 begleitet ist.

2. In **Verbindungstubulus** und **Sammelrohr** (**A2**) werden von den *Typ-A-Schaltzellen* H^+-Ionen via *H^+/ K^+-ATPase* und *H^+-ATPase* sezerniert, sodass hier der luminale pH sogar bis auf 4,5 sinken kann. Das in der Zelle zurückbleibende OH^- reagiert zu HCO_3^-, das über den *Anionenaustauscher AE1* (= SLC 4 A1) nach basolateral abgegeben wird. Das gilt auch für HCO_3^-, das apikal über den elektroneutralen *Na^+-Bicarbonat-Cotransporter* NBC 3 (= SLC 4 A7) resorbiert wird (**A2**). Bei alkalotischer Stoffwechsellage können *Typ B-Schaltzellen* via *Pendrin* (= SLC 26 A4) auch *HCO_3^- sezernieren* (**A3**).

Das Enzym **Carboanhydrase** (**CA**) ist überall dort wichtig, wo H^+-Ionen die eine Zellseite und/oder HCO_3^- die andere verlassen, also in Niere (CA^{II} im Zytosol, CA^{IV} an der luminalen Membran; **A,B,D**), Magen, Dünndarm, Pankreasgang, Erythrozyten u. a. CA katalysiert die Bruttoreaktion

$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^- \qquad (7.13)$$

Hinter dieser Bruttoreaktion stecken die beiden Reaktionen $H_2O \rightleftharpoons OH^- + H^+$ und $OH^- + CO_2 \rightleftharpoons HCO_3^-$.

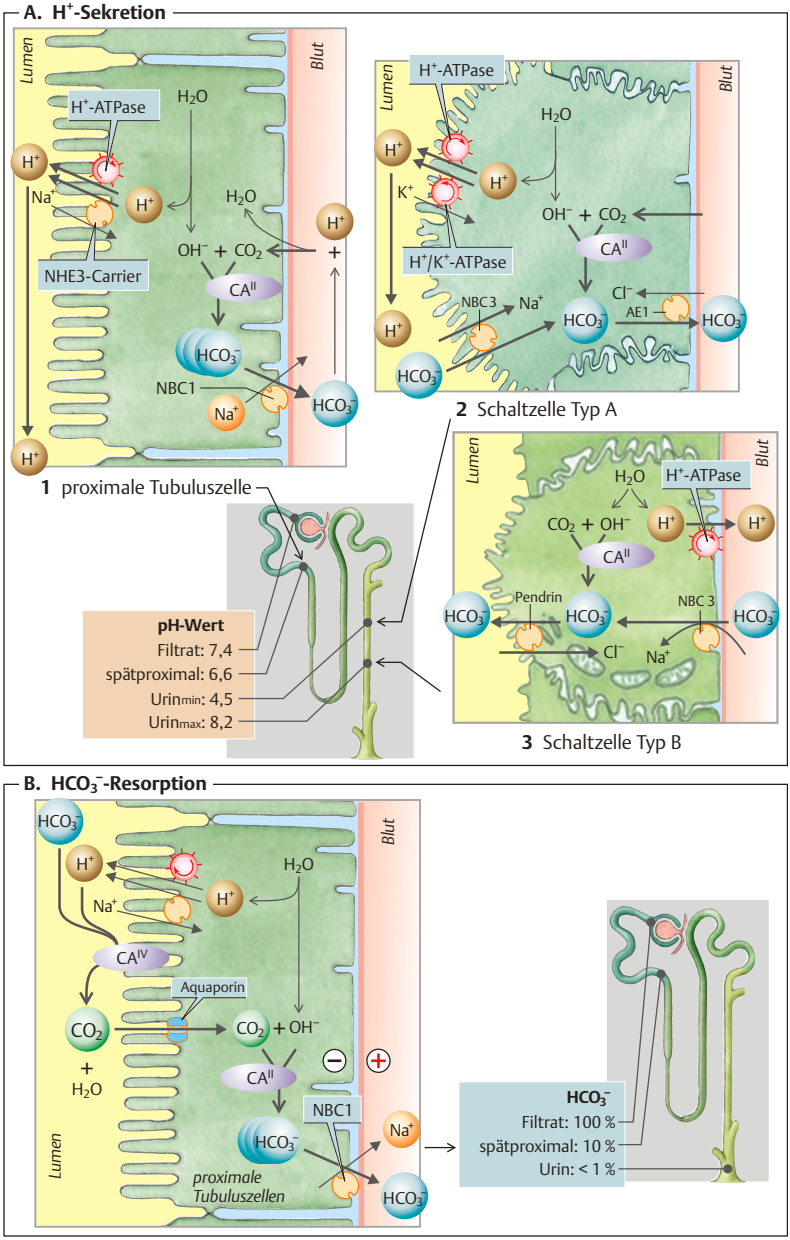
Resorption von Bicarbonat (HCO_3^-; **B**). Pro Tag wird rund 40-mal soviel HCO_3^- filtriert wie im Blut enthalten ist. Im Interesse des Säure-Basen-Gleichgewichts (S. 160) muss HCO_3^- daher tubulär resorbiert werden. Die in das Lumen des proximalen Konvoluts sezernierten H^+-Ionen (s. o.) reagieren dort mit ca. 90 % des filtrierten HCO_3^- zu CO_2 und H_2O (**B**), was durch die membranverankerte CA^{IV} beschleunigt wird. CO_2 kann leicht in die Zelle diffundieren, wozu es Wasserkanäle benützt (AQP1, **B**). Intrazellulär entstehen, beschleunigt durch die zytoplasmatische CA^{II}, wieder H^+ und HCO_3^- (**B**). Die H^+-Ionen werden erneut sezerniert, während HCO_3^- die Zelle basolateral über einen *elektrogenen Na^+-Bicarbonat-Cotransporter* verlässt (kNBC1 = SLC 4 A4; **B**); dieser cotransportiert 1 Na^+ mit 3 HCO_3^- (und/oder mit 1 HCO_3^- + 1 CO_3^{2-}?). Durch die luminale Zellmembran wird HCO_3^- also in Form von CO_2 transportiert (Triebkraft: ΔP_{CO_2}), während es die Zelle als HCO_3^- verlässt (Trieb„kraft": v. a. Membranpotenzial).

Eine **Hypokaliämie** erhöht das Membranpotenzial (Nernst-Gl.) (S. 44), sodass der HCO_3^--Transport steigt, was zu vermehrter H^+-Sekretion führt und damit zu einer **hypokaliämischen Alkalose**.

Säureausscheidung im Harn. Bei einer Proteinaufnahme von ca. 70 g/d fallen im Körper pro Tag ca. 190 mmol H^+-Ionen an. HCl (aus Arginin, Lysin und Histidin), H_2SO_4 (aus Methionin und Cystin), H_3PO_4 und Milchsäure sind die Hauptquellen (= „fixe" Säuren, die im Gegensatz zu CO_2 nicht abgeatmet werden können). Ca. 130 mmol/d H^+ werden beim Abbau organischer Anionen ($Glutamat^-$, $Aspartat^-$, $Lactat^-$ u. v. a.) verbraucht, sodass die **Netto-H^+-Produktion** ca. **60** (40 – 80) **mmol/d** beträgt. Obwohl diese H^+-Ionen natürlich schon am Entstehungsort abgepuffert werden, müssen sie zur Regeneration der Puffer ausgeschieden werden.

Der **Urin-pH-Wert** kann im Extremfall auf ca. pH 8 ansteigen (bei hoher HCO_3^--Ausscheidung), aber auch bis auf ca. 4,5 absinken, d. h. seine max. H^+-Konzentration beträgt 0,03 mmol/l. Bei 1,5 l täglichem Urin können also max. nur < 1 % der anfallenden H^+-Ionen in freier Form ausgeschieden werden.

Die sog. **titrierbare Säure** (80 % Phosphat, 20 % Harnsäure, Zitronensäure u. a.) ist eine ins Gewicht fallende (10 – 30 mmol/d) Ausscheidungsform von H^+-Ionen (**C1**). *Titrierbar* heißt sie, weil durch Rücktitrieren des Urins mit NaOH bis zum Plasma-pH-Wert (normal 7,4) die Menge der in dieser Form ausgeschiedenen H^+-Ionen bestimmt werden kann (**C2**). **Phosphat** ($pK_a = 6{,}8$) liegt im Blut (pH 7,4) zu 80 % als HPO_4^{2-} vor, im sauren Urin fast ausschließ-


A. H+-Sekretion
Lumen
Blut
H+-ATPase
H2O
H+
Na+
NHE3-Carrier
OH− + CO2
CAII
HCO3−
NBC1
Na+
1 proximale Tubuluszelle
K+
H+/K+-ATPase
NBC3
Cl−
AE1
2 Schaltzelle Typ A
Pendrin
NBC 3
3 Schaltzelle Typ B
pH-Wert
Filtrat: 7,4
spätproximal: 6,6
Urinmin: 4,5
Urinmax: 8,2
B. HCO3−-Resorption
CAIV
Aquaporin
CO2
+ H2O
CO2 + OH−
proximale Tubuluszellen
HCO3−
Filtrat: 100 %
spätproximal: 10 %
Urin: < 1 %

lich als $H_2PO_4^-$, d. h., sezernierte H^+-Ionen werden vom filtrierten HPO_4^{2-} abgepuffert. Nichtresorbiertes Phosphat (= 5 – 20 % der filtrierten Menge) (S. 202) wird also mit H^+ beladen, und zwar zu etwa der Hälfte im proximalen Tubulus (pH 7,4 ⇒ ca. 6,6), der Rest im Sammelrohr (pH 6,6 ⇒ 4,5; **C1**). Bei einer *Azidose* wird vermehrt Phosphat aus dem Knochen mobilisiert und ausgeschieden. Die so erreichte Mehrausscheidung von H^+-Ionen geht der bei Azidose erhöhten NH_4^+-Bildung (s. u.) voran.

Die Ausscheidung von **Ammoniumionen** (NH_4^+; **D**), die bei normaler Kost ca. 25 – 50 mmol/d beträgt, ist ein *indirektes* Maß (s. u.) für eine weitere, wichtige Form der H^+-Ausscheidung, doch ist NH_4^+ in vivo *keine* titrierbare Säure, da der pK_a-Wert von $NH_3 + H^+ \rightleftharpoons NH_4^+$ mit ca. 9,2 zu hoch ist. Bei normaler Proteinaufnahme werden im Aminosäuren-Stoffwechsel etwa äquimolare Mengen von HCO_3^- und NH_4^+ gebildet (ca. 700 – 1000 mmol/d). Der Hauptteil dieser beiden Produkte wird für die *Bildung von Harnstoff* in der **Leber** verwendet (**D1**):

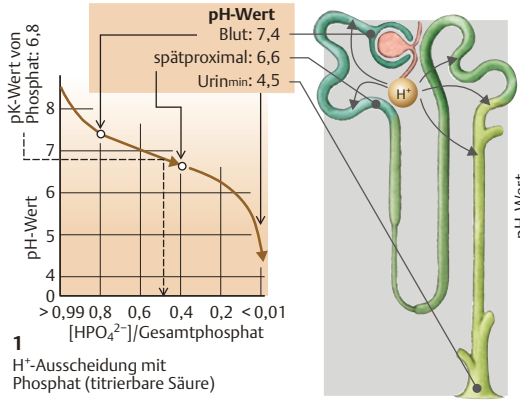
$$2\ HCO_3^- + 2\ NH_4^+ \rightleftharpoons H_2N{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}NH_2 + CO_2 + 3\ H_2O \qquad (7.14)$$

Deswegen wird für jedes NH_4^+, das von der Leber zur Niere gelangt und den Körper mit dem Urin verlässt, ein HCO_3^- weniger verbraucht. Da dieses eingesparte HCO_3^- ein H^+ abpuffern kann, wird hier von „indirekter H^+-Ausscheidung" gesprochen (**D1**). Für den Export von NH_4^+ zur Niere baut die Leber dieses großteils in **Glutamin** ein, und nur ein kleiner Teil erreicht die Niere als freies NH_4^+. ($NH_3 \rightleftharpoons NH_4^+$ ist in erhöhter Plasmakonzentration toxisch.)

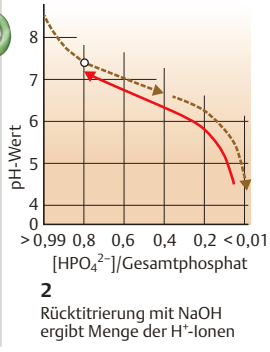
In der **Niere** wird Glutamin über Na^+-Symport in die *proximalen Tubuluszellen* aufgenommen und durch die mitochondriale *Glutaminase* zu NH_4^+ und Glutamat$^-$ (= Glu^-) gespalten. Glu^- wird durch *Glutamat-Dehydrogenase* weiter zu 2-Oxoglutarat^{2-} (= α-Ketoglutarat^{2-}) metabolisiert, wobei ein zweites NH_4^+ entsteht (**D2**). Das so gebildete NH_4^+ kann auf zwei Wegen ins Lumen gelangen: 1. Es dissoziiert in der Zelle geringgradig zu NH_3 und H^+, und NH_3 diffundiert („nichtionisch") ins Lumen, wo es wieder mit den getrennt sezernierten H^+-Ionen zusammentritt. 2. NH_4^+ wird vom NHE3-Carrier (statt H^+) als Ion sezerniert. Im dicken aufsteigenden Teil der *Henle-Schleife* angekommen (**D4**), wird NH_4^+ als Ion vom BSC-Carrier (statt K^+) wieder resorbiert, sodass es im *Nierenmark* verbleibt und sich dort durch Rezirkulation über die Henle-Schleife papillenwärts eine sehr hohe Konzentration von $NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$ aufbaut (**D3**). NH_3 und NH_4^+ diffundieren über die *Transportproteine* Rhcg bzw. Rhbg aus dem medullären Interstitium in die Sammelrohrzellen. Dort dissoziiert der NH_4^+-Anteil, NH_3 diffundiert via Rhcg durch die apikale Membran ins Lumen des Sammelrohrs, und die H^+-Ionen werden aktiv (H^+-ATPasen) dorthin gepumpt (**A2, D4, D5**). In diesem sauren Urin wird also fast nur NH_4^+ und kaum NH_3 ausgeschieden.

Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (s. a. Azidosen und Alkalosen) (S. 164). Bei chronischer **nichtrespiratorischer Azidose** nichtrenaler Ursache steigt die NH_4^+-Ausscheidung in 1 – 2 Tagen bis auf das ca. 3-fache der Norm. Dies beruht auf einem parallelen Anstieg der Glutaminbildung in der Leber (auf Kosten der Harnstoffbildung, s. o.) und der Glutaminaseaktivität in der Niere. Bei einer **nichtrespiratorischen Alkalose** sinken nur die renale NH_4^+-Bildung und die H^+-Sekretion; gleichzeitig steigt die filtrierte HCO_3^--Menge (erhöhte Plasmakonzentration (S. 164)!), sodass die Ausscheidung von HCO_3^- stark ansteigt, was mit osmotischer Diurese verbunden ist. Für die **Kompensation respiratorischer Störungen** (S. 164) ist wichtig, dass ein erhöhter (bzw. erniedrigter) P_{CO_2} im Plasma zu einer Erhöhung (bzw. Absenkung) der H^+-Sekretion und damit auch der HCO_3^--Resorption führt. Sensoren für CO_2 und HCO_3^- auf der basolateralen Zellseite vermitteln diese Regelung.
Schließlich kann die Störung primär in der Niere lokalisiert sein (**renale Azidose**), sei es allgemein bei einer *Niereninsuffizienz*, die wegen verminderter H^+-Ausscheidung zu einer Azidose führt, oder als isolierter Defekt: Ist die proximale H^+-Sekretion gestört (z. B. Defekt des NBC 1-Gens), entgehen große Anteile der filtrierten HCO_3^--Menge der Resorption (*proximale renal-tubuläre Azidose*). Ist die H^+-Sekretion im Sammelrohr gestört (z. B. Gendefekt der AE1-Funktion), so kann der Urin nicht mehr ausreichend angesäuert werden (pH > 6 trotz Azidose), was die Ausscheidung von titrierbarer Säure und von NH_4^+ beeinträchtigt (*distale renal-tubuläre Azidose*).

C. Ausscheidung titrierbarer Säure

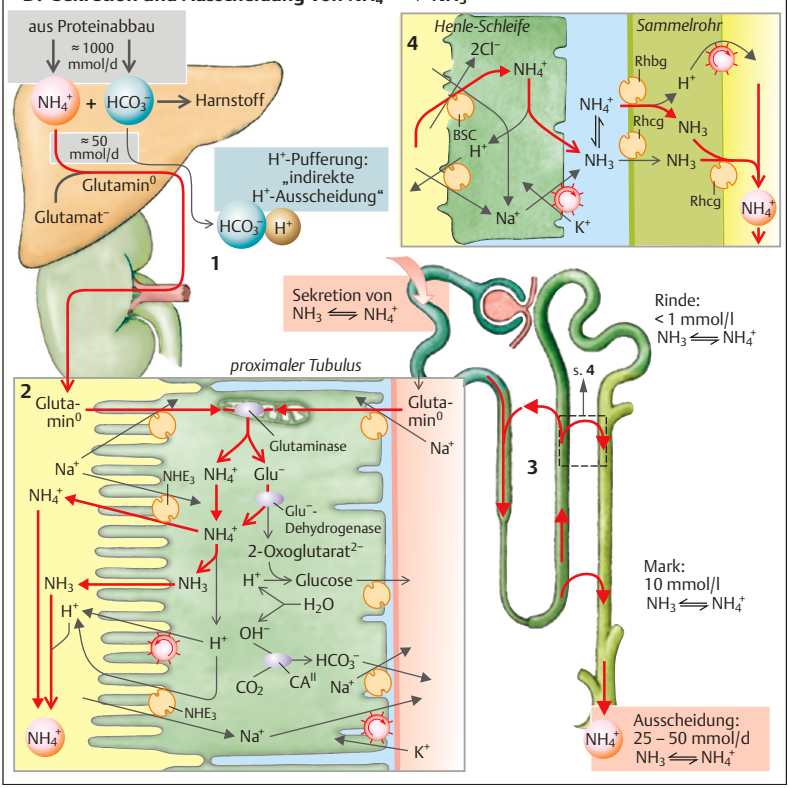


1 H⁺-Ausscheidung mit Phosphat (titrierbare Säure)



2 Rücktitrierung mit NaOH ergibt Menge der H⁺-Ionen

D. Sekretion und Ausscheidung von $NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3$



Phosphat. Bei der normalen Plasmakonzentration von 0,8 – 1,4 mmol/l werden ca. 150 – 250 mmol/d anorganisches Phosphat, P_i ($HPO_4^{2-} \rightleftharpoons H_2PO_4^-$), filtriert und der Großteil davon resorbiert. Die zwischen 5 und 20 % schwankende *fraktionelle Ausscheidung* (**A1**) dient der Bilanzierung von (1) P_i selbst, (2) H^+-Ionen und (3) Ca^{2+}. Ein *P_i-Überfluss* (P_i im Plasma erhöht) steigert die P_i-Ausscheidung, ein P_i-Mangel bremst sie. Eine *Azidose* wirkt ebenfalls phosphaturisch und erhöht so die H^+-Ausscheidung („titrierbare" Säure) (S. 198). Dies gilt auch bei einer Phosphaturie anderer Ursache (**B**). Weiterhin steigern eine *Hypokalzämie* und Parathyrin (*PTH*) (S. 318) die P_i-Ausscheidung (**A3**).

Resorptionsort von P_i ist der *proximale Tubulus* (**A3**,**B**). Dort sitzen luminal *Na^+-P_i-Symportcarrier* (Typ NaPi-IIa u. NaPi-IIc), die das divalente HPO_4^{2-} bevorzugen und Na^+ mit P_i im Verhältnis 3:1 (NaPi-IIa) bzw. 2:1 (NaPi-IIc) sekundär-aktiv (S. 38) resorbieren. D. h., die Resorption von P_i- durch NaPi-IIa ist elektrogen, durch NaPi-IIc elektroneutral (S. 38). Ein weiterer Carriertyp (PiT-2) im proximalen Tubulus bevorzugt das monovalente $H_2PO_4^-$ (**B**).

Steuerung der P_i-Resorption: P_i-Mangel, Alkalose, Hyperkalzämie und niedrige PTH-Spiegel werden durch vermehrten Einbau von Na-Pi-II-Transportern beantwortet (P_i-Resorption erhöht), während P_i-Überfluss, nichtrespiratorische Azidose, Glucocorticoide, ANP, Hypokalzämie, erhöhte PTH-Sekretion, Dopamin, Phosphatonine (s. u.) eine Internalisierung (Down-Regulation) und anschließend den lysosomalen Abbau von NaPi-II auslösen (**B**).

Eine Reihe von **Krankheiten** (Tumor-induzierte Osteomalazie sowie diverse Typen von Rachitis) ist durch eine *Phosphaturie* und Störungen im Knochenstoffwechsel gekennzeichnet. Dabei wurden neue Faktoren, sog. *Phosphatonine* (FGF-7 u. FGF-23 = Fibroblast growth factor-7 bzw. -23; sFRP-4 = secreted frizzled related protein-4; MEPE = matrix extracellular phosphoglycoprotein) entdeckt, die diese Phosphaturie verursachen. *Klotho* (▶ Abb. 1.21) wird im distalen Tubulus gebildet und aktiviert auf endo- und parakrinem Weg nicht nur den FGF-23-Rezeptor, sondern senkt auch direkt die NaPi-Carrierdichte (**C**).

Calcium (s. a. Zellregulation) (S. 50). 99 % des Körper-Calciums befinden sich im Knochen, das restliche 1 % in anderen Geweben und den Körperflüssigkeiten. Der Ca^{2+}-Haushalt wird (im Gegensatz zum Na^+-Haushalt) v. a. über die Ca^{2+}-Aufnahme im Darm reguliert (S. 318), aber auch die Niere ist als Ausscheidungsorgan wesentlich beteiligt. Die *Gesamt-Plasmakonzentration* (= gebundenes Calcium + ionisiertes Ca^{2+}) beträgt im Mittel 2,5 mmol/l. Rund 1,1 – 1,3 mmol/l davon sind ionisiertes Ca^{2+} (= 2,2 – 2,6 mval/l), 0,2 mmol/l sind komplex gebunden (an Phosphat, Citrat u. a.), der Rest von ca. 1 mmol/l ist an Plasmaproteine gebunden und somit nicht glomerulär filtrierbar (S. 176). Die *fraktionelle Ca^{2+}-Ausscheidung* (FE_{Ca}) im Harn beträgt 0,5 – 3 % (**A1**).

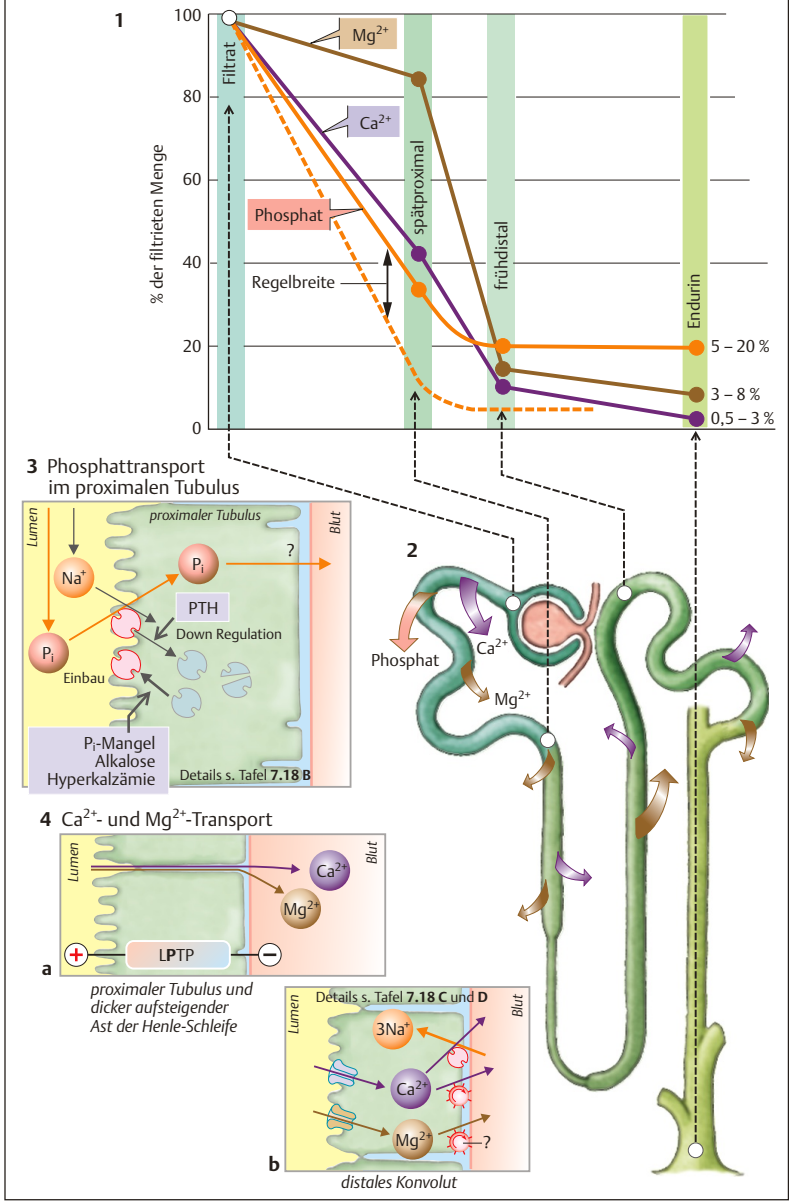
Der *Resorptionsort* von Ca^{2+} ist fast das ganze Nephron (**A**). Gut 60 % der filtrierten Menge werden im *proximalen Tubulus*, weitere 20 – 25 % im dicken, aufsteigenden Teil der *Henle-Schleife* (TAL) parazellulär, also passiv, unter Mitwirkung des Tight-Junction-Proteins Claudin 16 resorbiert. Die Haupttrieb-„kraft" dafür ist das lumenpositive, transepitheliale Potenzial (**L**PTP; ▶ Abb. 7.8, B5 bzw. B7). Da dieses im TAL von der NaCl-Resorption abhängt, hemmen *Schleifendiuretika* (S. 196) dort die Ca^{2+}-Resorption.

Im späten distalen Konvolut (DCT 2) und im Verbindungstubulus (CNT) wird Ca^{2+} in drei Schritten *transzellulär aktiv resorbiert*; (**C**): (1) passiver Einstrom in die Zelle durch die luminalen Ca^{2+}-Kanäle TRPV5 (= transient receptor potential vanilloid 5), (2) intrazellulärer Transport durch das Protein Calbindin-D_{28K} und (3) aktiver Ausstrom (3a) über die Ca^{2+}-ATPase PMCA1b (= primär-aktiver Ca^{2+}-Transport) und (3b) über den 3 Na^+/1 Ca^{2+}-Antiportcarrier NCX1 (= sekundär-aktiver Ca^{2+}-Transport).

Steuerung des tubulären Ca^{2+}-Transports: Die Expression von TRPV5, Calbindin und NCX1 wird u. a. durch Calcitriol und Östrogene (→ Calciurie bei Vitamin-D-Mangel bzw. in der Menopause!) gesteigert, und die Dichte von TRPV5 wird durch PTH erhöht. Luminales und zytosolisches Mg^{2+} sowie zytosolisches Ca^{2+} (negative Rückkoppelung!) senken die TRPV5-Aktivität, während diese vom Lumen aus durch Klotho (**C**) und einen hohen pH-Wert gesteigert wird. Eine *Azidose* hemmt daher die die Ca^{2+}-Resorption.

Die häufigsten **Harnsteine** bestehen aus *Calciumphosphat* oder *Calciumoxalat*. Sind Ca^{2+}, P_i oder Oxalat im Harn erhöht, wird zwar u. U. das Löslichkeitsprodukt überschritten, doch lassen Calciumkomplexbildner (z. B. Citrat) und Kristallisationsinhibitoren (z. B. Nephrocalcin) normalerweise eine Übersättigung des Harns bis zu einem gewissen Grade zu. Mangelt es an ihnen, oder sind Ca^{2+}, P_i und Oxalat im Harn extrem hoch konzentriert (trifft bei starker Antidiurese für alle drei

A. Resorption von Phosphat, Ca^{2+} und Mg^{2+}



zu!), so kann es dort zur Steinbildung (Urolithiasis) kommen.

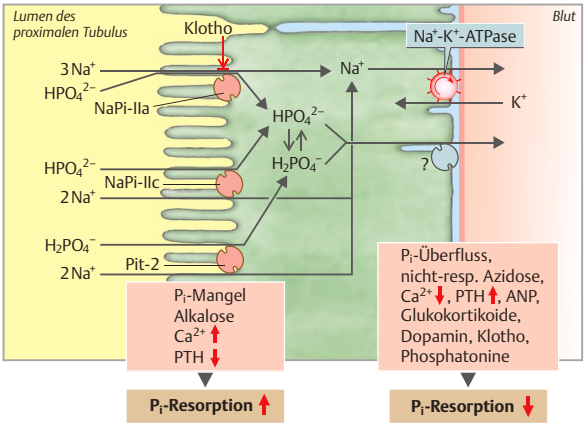
Magnesium im Plasma (0,7 – 1,2 mmol/l) ist z. T. proteingebunden, die Mg^{2+}-Konzentration im Filtrat beträgt daher nur 80 % der Plasmakonzentration (0,4 – 0,6 mmol/l). Die *fraktionelle Mg^{2+}-Ausscheidung* FE_{Mg} erreicht 3 – 8 % (**A1**). Im Gegensatz zu Ca^{2+} (s. o.) werden im *proximalen Tubulus* (PT) nur ca. 15 % der filtrierten Mg^{2+}-Menge resorbiert und erst im dicken aufsteigenden Schenkel der *Henle-Scheife* weitere 70 % (▶ Abb. 7.8, B5 bzw. B7). Dieser *parazelluläre Transport* wird durch das Tight-Junction protein *Paracellin-1* vermittelt. Wie beim Ca^{2+} (s. o.) ist das lumenpositive, transepitheliale Potenzial (LPTP) die Haupttrieb „kraft". Erst im distalen Konvolut (DCT) wird Mg^{2+} transzellulär, aktiv resorbiert (**D**), der luminale Rest wird ausgeschieden. Im DCT 1 (> DCT 2) gibt es apikal einen epithelialen Mg^{2+}-Kanal (TRPM6 = transient receptor potential melastatin), doch ist noch unklar, wie Mg^{2+} durch die Zelle geschleust wird (Mg^{2+}-Bindungsprotein?). Auf der Blutseite verlässt Mg^{2+} die Zelle über den **Mg^{2+}-Na^{+}-Austauscher, NCX1**, und die **Mg^{2+}-ATPase, PMCA1b.**

Steuerung des tubulären Mg^{2+}-Transports. Östrogene, ein Mg^{2+}-Mangel und eine Alkalose erhöhen die *Synthese* von TRPM6. Die *Aktivität* von TRPM6 wird durch *EGF* (epidermal growth factor) erhöht und u. a. durch extra- und intrazelluläres Mg^{2+}sowie durch extrazelluläres Ca^{2+} vermindert. *PTH* u. a. Hormone hemmen die Mg^{2+}-Ausscheidung.

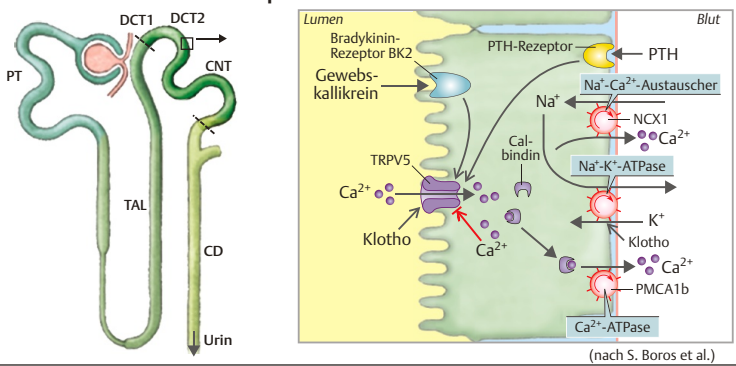
Hypermagnesiämie, Hyperkalzämie, Hypervolämie und Schleifendiuretika erhöhen die Mg^{2+}-Ausscheidung, während Mg^{2+}-, Ca^{2+}- und Volumenmangel die Mg^{2+}-Ausscheidung hemmen.
Genetische Defekte: Bei Patienten mit Hypomagnesiämie und sekundärer Hypocalciämie (HSH) wurden Mutationen des TRPM6-Kanals als Ursache entdeckt. Auch Mutationen des NaCl-Symporters (TSC) und des basolateralen K^{+}-Rezirkulationskanals (KCNJ10) im DCT (▶ Abb. 7.8B8) führen zu einer erhöhten Mg^{2+}-Ausscheidung mit Hypomagnesiämie als Folge.

Ca^{2+}-, Mg^{2+}-Sensoren. Für diese divalenten Kationen besitzen Schilddrüse und Nebenschilddrüse sowie der Nierentubulus Sensoren, CaSR (= Ca-sensing receptors) (S. 50). Die renalen CaSR sind wichtige Komponenten der lokalen Regulation der Ca^{2+}-, Mg^{2+}- und Phosphatresorption. Im *proximalen Tubulus (PT)* sitzt CaSR luminal, und seine Expression wird moduliert durch Calcitriol, PTH sowie die Phosphataufnahme. Hier steuert CaSR die PTH-abhängige Phosphatresorption und kann die dortige Calcitriolsynthese verändern. Der Hauptteil der Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Resorption im PT und TAL ist passiv und findet parazellulär statt. Claudin 16 und -19 bilden dort kationenpermeable Kanäle. Im TAL erzeugen der Na^{+}-2Cl-K^{+}-Cotranporter (NKCC 2) zusammen mit dem dortigen K^{+}-Kanal (ROMK) ein lumen-*positives* transepitheliales Potenzial, das die Triebkraft für die Resorption von Ca^{2+}- und Mg^{+} darstellt. Bei einer Hypercalzämie werden durch CaSR (hier basolateral) NKCC 2 und ROMK gehemmt und somit die Resorption von Ca^{2+}undMg^{2+} vermindert.

B. Tubuläre Resorption von Phosphat

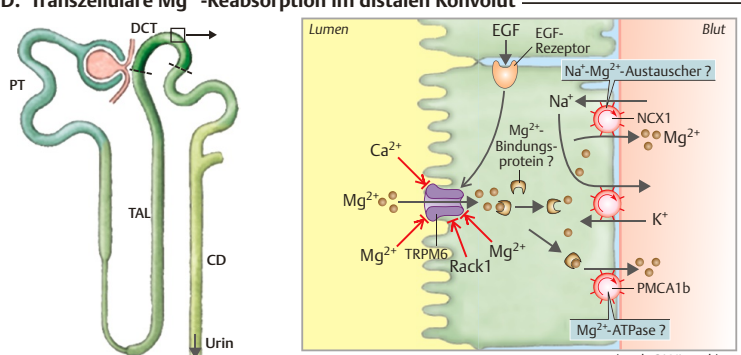


C. Transzelluläre Ca^{2+}-Reabsorption im distalen Konvolut



(nach S. Boros et al.)

D. Transzelluläre Mg^{2+}-Reabsorption im distalen Konvolut



(nach Qi Xi et al.)

Pro Tag werden ca. 100 mmol K^+ (*Mindestbedarf* 25 mmol/d) aufgenommen, wovon ca. *90 % mit dem Harn* und 10 % mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Die Plasma-K^+-Konzentration beträgt 3,5 – 4,8 mmol/l, während in den Zellen (durch die Tätigkeit der Na^+-K^+-ATPase) die mehr als 30-fache K^+-Konzentration herrscht (**A**); somit befinden sich von den ca. 3 000 mmol K^+-Ionen des Körpers ca. 98 % in den Zellen. Obwohl das extrazelluläre K^+ also nur ca. 2 % des Gesamtbestandes ausmacht, ist es u. a. deshalb so bedeutsam, da (a) darüber der K^+-Haushalt geregelt wird und (b) relativ geringe Änderungen des Zell-K^+ (Aus- oder Einstrom) enorme Schwankungen der K^+-Plasmakonzentration hervorrufen können (u. a. Gefahr der Herzrhythmusstörungen!). Die Regelung der K^+-Homöostase muss daher sowohl die *Verteilung zwischen Intrazellulärraum (IZR) und Extrazellulärraum (EZR)* als auch die *Angleichung der K^+-Ausscheidung an die K^+-Aufnahme* beinhalten.

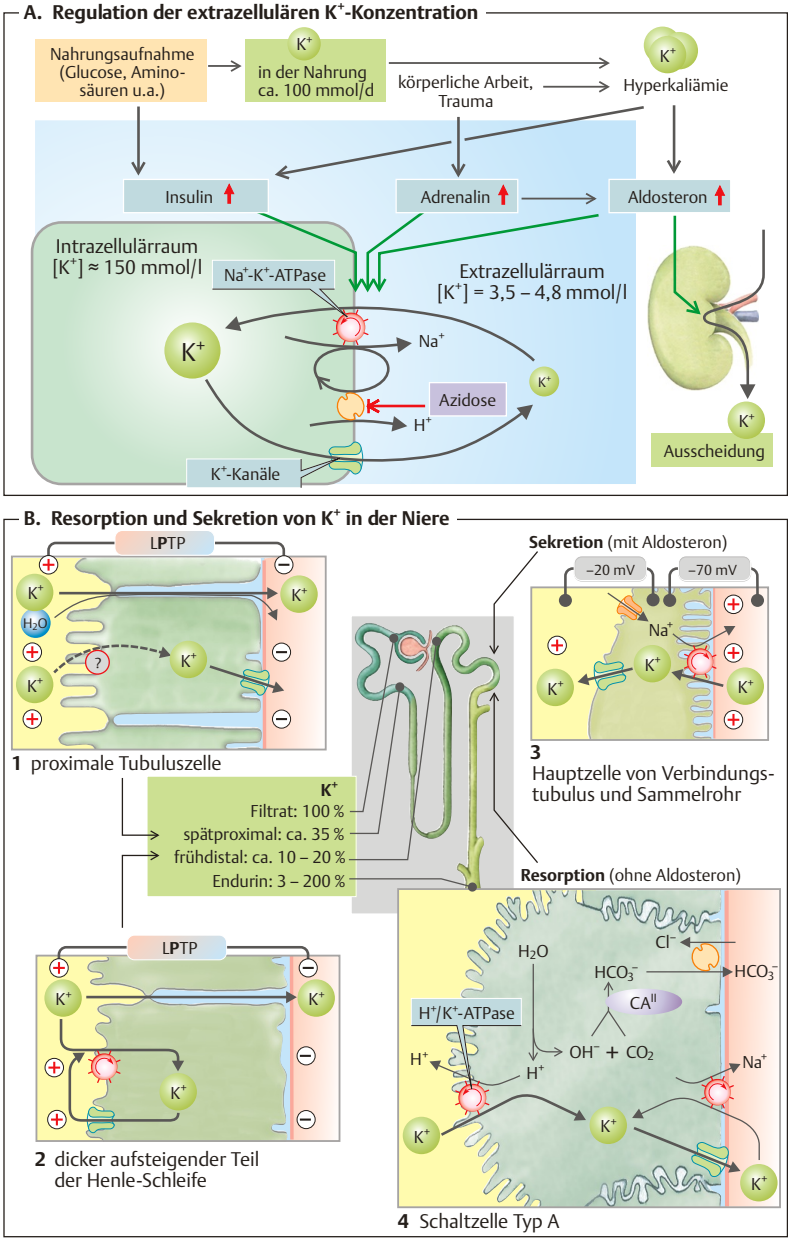
Die **akute Regulation** der extrazellulären K^+-Konzentration geschieht durch körperinterne **Verschiebung von K^+** zwischen EZR und IZR (**A**). Dieser relativ rasche Vorgang verhindert oder mildert z. B. dann einen gefährlichen K^+-Anstieg (Hyperkaliämie) in der EZF, wenn größere K^+-Mengen von außen (Nahrung) zugeführt oder intern freigesetzt werden (z. B. bei einer plötzlichen Hämolyse). Diese K^+-Verschiebung wird v. a. *hormonal gesteuert*. So stimuliert das nach dem Essen sezernierte **Insulin** die Na^+-K^+-ATPase und verteilt damit das (mit den Tier- und Pflanzenzellen der Nahrung) aufgenommene K^+ auf die Körperzellen. Das gilt auch für nahrungsunabhängige Hyperkaliämien, die per se die Insulinsekretion stimulieren. In ähnlicher Weise erhöht **Adrenalin** die zelluläre K^+-Aufnahme (**A**), was besonders bei Muskelarbeit und Trauma bedeutsam ist, bei denen K^+ vermehrt ins Plasma gerät. Der in beiden Fällen erhöhte Adrenalinspiegel sorgt für eine Wiederaufnahme des K^+ in diese und andere Zellen. Auch *Aldosteron* erhöht die intrazelluläre K^+-Konzentration (s. u.).

pH-Veränderungen beeinflussen die K^+-Verteilung zwischen Plasma und Zellen (**A**), weil u. a. der ubiquitäre Na^+/H^+-Antiporter bei Alkalose schneller, bei Azidose langsamer läuft (**A**). Bei Azidose sinkt daher der Na^+-Einstrom, die Na^+-K^+-ATPase läuft langsamer und die extrazelluläre K^+-Konzentration steigt (besonders stark bei nichtrespiratorischen Azidosen, nämlich um 0,6 mmol/l pro Änderung des pH-Wertes um 0,1 Einheit). Bei Alkalosen entsteht eine Hypokaliämie.

Für die **chronische Regulation der K^+-Bilanz** des Körpers nach außen sorgt vor allem die **Niere** (**B**). K^+ wird glomerulär frei filtriert und normalerweise großteils wieder resorbiert (Netto-*Resorption*); u. U. kann die ausgeschiedene Menge die filtrierte Menge überschreiten (Netto-*Sekretion*, s. u.). Bis zum Ende des *proximalen Tubulus* werden, unabhängig von der K^+-Zufuhr, etwa 65 % der filtrierten K^+-Menge resorbiert, also der gleiche Prozentsatz wie bei Na^+ und H_2O (**B1** u. ▶ Abb. 7.5, Spalte 2). Dieser Transport ist zumindest größtenteils parazellulär und daher *passiv*. Solvent drag (S. 36) und das in mittel- und spätproximalen Tubulusabschnitten lumenpositive transepitheliale Potenzial (S. 184) sind die Trieb„kräfte“ dafür (LPTP, **B1**). In der *Henle-Schleife* verlassen weitere 15 % der filtrierten K^+-Menge trans- und parazellulär das Tubuluslumen (**B2**). Wie viel K^+ ausgeschieden wird, entscheidet sich in *Verbindungstubulus* und *Sammelrohr*: Je nach Erfordernis kann K^+ hier weiter resorbiert oder aber sezerniert werden. Bei *hoher K^+-Zufuhr* kann die fraktionelle Ausscheidung von K^+ (FE_K) im Extremfall weit mehr als 100 % betragen, bei *K^+-Mangel* hingegen sinkt FE_K minimal auf ca. 3 – 5 % (**B**).

Zelluläre Mechanismen. Verbindungstubulus und Sammelrohr besitzen **Hauptzellen** (**B3**), die Na^+ resorbieren und K^+ sezernieren können. Durch *K^+-Kanäle* auf beiden Zellseiten kann das (durch die Na^+-K^+-ATPase) intrazellulär akkumulierte K^+ die Zelle verlassen, wobei für den K^+-Ausstrom der elektrochemische K^+-Gradient über die jeweilige Membran entscheidend ist. Luminal besitzt die Hauptzelle außerdem *Na^+-Kanäle*, durch die Na^+ aus dem Lumen in die Zelle einströmt (S. 184). Dies depolarisiert die luminale Membran auf bis zu ca. –20 mV, während die basolaterale Membran ihr normales Potenzial von ca. – 70 mV beibehält (**B3**). Damit steht auf der luminalen Seite eine höhere Triebkraft ($E_m - E_K$) (S. 44) für den K^+-Ausstrom zur Verfügung als auf der Gegenseite, sodass K^+ die Zelle bevorzugt in Richtung Lumen verlässt (Sekretion). Dies ist die Hauptursache der **Koppelung der K^+-Sekretion an die Na^+-Resorption**: Je mehr Na^+ von der Hauptzelle so resorbiert wird, desto mehr K^+ wird sezerniert.

Eine weitere Ursache scheint zu sein, dass der resorptionsbedingte Anstieg der Na^+-Konzentration in der Zelle die Triebkraft für den 3 Na^+/Ca^{2+}-Austausch an der basolateralen Zellmembran mindert, sodass die **zytosolische Ca^{2+}-Konzentration** steigt. Dies ist ein Signal für eine häufigere Öffnung der luminalen K^+-Kanäle.


A. Regulation der extrazellulären K⁺-Konzentration
Nahrungsaufnahme (Glucose, Aminosäuren u.a.)
K⁺
in der Nahrung ca. 100 mmol/d
körperliche Arbeit, Trauma
K⁺
Hyperkaliämie
Insulin
Adrenalin
Aldosteron
Intrazellulärraum [K⁺] ≈ 150 mmol/l
Na⁺-K⁺-ATPase
Extrazellulärraum [K⁺] = 3,5 – 4,8 mmol/l
K⁺
Na⁺
K⁺
Azidose
H⁺
K⁺-Kanäle
K⁺
Ausscheidung
B. Resorption und Sekretion von K⁺ in der Niere
LPTP
K⁺
H₂O
?
K⁺
K⁺
K⁺
1 proximale Tubuluszelle
K⁺
Filtrat: 100 %
spätproximal: ca. 35 %
frühdistal: ca. 10 – 20 %
Endurin: 3 – 200 %
Sekretion (mit Aldosteron)
–20 mV
–70 mV
Na⁺
K⁺
K⁺
K⁺
3
Hauptzelle von Verbindungstubulus und Sammelrohr
Resorption (ohne Aldosteron)
LPTP
K⁺
K⁺
K⁺
2 dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife
H₂O
Cl⁻
HCO₃⁻
HCO₃⁻
CAII
H⁺/K⁺-ATPase
OH⁻ + CO₂
H⁺
H⁺
Na⁺
K⁺
K⁺
K⁺
4 Schaltzelle Typ A

Die **Schaltzellen** vom Typ A (**B4**) können nicht nur H^+-Ionen sezernieren, sondern K^+ auch aktiv resorbieren. Dazu besitzen sie in der luminalen Membran, ähnlich wie die Belegzellen des Magens, eine *H^+/K^+-ATPase*.

Einflüsse auf die K^+-Ausscheidung (**C**):

1. Eine erhöhte **K^+-Aufnahme** steigert die K^+-Konzentration in Plasma und Zelle, wodurch u. a. die chemische Triebkraft für die K^+-Sekretion erhöht wird.

Das **Einbringen von K^+ in den Magen** oder in die Pfortader steigert die renale K^+-Ausscheidung auch *ohne* dass sich dabei die Plasmakonzentrationen von K^+, Aldosteron, Glucose und Insulin sowie der Säure-Basen-Status und die GFR verändern (Epstein M. et al. Kidney Int. Suppl. 2016). Der Mechanismus dieses Feedforward-Effekts ist noch unklar (abdominaler K^+-Sensor?).

2. **Blut-pH**: Eine Alkalose erhöht, eine akute Azidose senkt die intrazelluläre K^+-Konzentration (s. o.) auch in den Nierenzellen und damit zugleich die K^+-Ausscheidung

Diese steigt bei **chronischer Azidose** wieder an, weil (a) die azidosebedingte Hemmung der Na^+-K^+-ATPase die proximale Na^+-Resorption vermindert und sich so der distale Harnstrom erhöht (s. Punkt 3) und (b) die entstehende Hyperkaliämie eine Aldosteron-Ausschüttung bewirkt (s. Punkt 4).

3. Steigt die **Harnströmungsgeschwindigkeit** in Verbindungstubulus und Sammelrohr, z. B. bei hoher Na^+-Aufnahme, bei osmotischer Diurese oder bei einer sonstigen Hemmung der Na^+-Resorption stromaufwärts, wird mehr K^+ ausgeschieden (s. z. B. K^+-verlierender Effekt bestimmter Diuretika; ▶ Abb. 7.14). Ursache ist wohl, dass die K^+-Sekretion durch eine bestimmte luminale K^+-Konzentration limitiert ist. D. h., mehr Volumen/Zeit kann hier mehr K^+/Zeit mitnehmen.

4. **Aldosteron** führt zu einer *Retention von Na^+* mit *Anstieg des Extrazellulärvolumens* (S. 210), zu einer moderat *erhöhten H^+-Sekretion* (Zell-pH steigt) und zu einer *Mehrausscheidung von K^+*. Aldosteron vermehrt in den Zielzellen zudem die Anzahl der Na^+-K^+-ATPase-Moleküle und führt chronisch, z. B. bei der K^+-Adaptation (s. u.), zur Erhöhung der Mitochondriendichte.

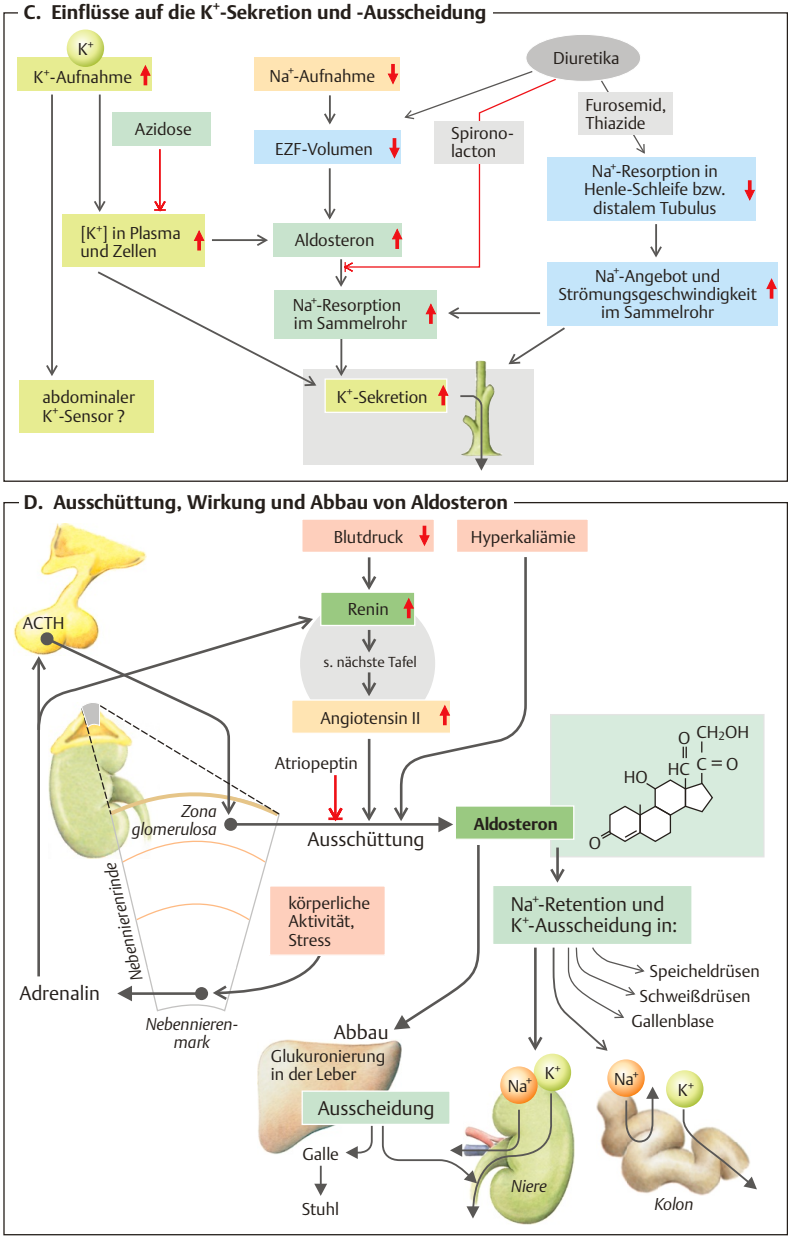
Zelluläre Mechanismen. Die erhöhte Na^+-Resorption wird durch vermehrte Synthese von Transportproteinen (Aldosteron-induzierte Proteine, AIPs) erreicht (= *genomvermittelte Wirkung*; Beginn ca. $^1/_2$ bis 1 Stunde nach der Applikation bzw. Ausschüttung, Maximalwirkung nach mehreren Stunden). Aldosteron steigert die Na^+-Resorption, depolarisiert dadurch die luminale Zellmembran (**B3**) und verstärkt somit die Trieb„kraft" für die K^+-Sekretion; gleichzeitig steigert es über den erhöhten Zell-pH die K^+-Leitfähigkeit. Beides führt zu einer verstärkten K^+-Sekretion. Darüber hinaus gibt es eine sehr rasche (s bis min) *nicht-genomische Aldosteronwirkung* an der Zellmembran mit ungeklärter physiologischer Bedeutung.

Bei einer langfristig erhöhten K^+-Zufuhr nimmt die Leistungsfähigkeit der K^+-Ausscheidungsmechanismen zu (**K^+-Adaptation**). Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion sorgt diese Adaptation des restlichen, noch funktionierenden Tubulusapparates für eine weitgehend ausgeglichene K^+-Bilanz. Außerdem kann unter diesen Umständen mehr als $^1/_3$ der K^+-Ausscheidung vom Kolon übernommen werden.

Aldosteron gehört zu den **Mineralcortico(stero)iden** und wird in der *Zona glomerulosa der Nebennierenrinde* (*NNR*) gebildet (S. 324). Seine wesentliche Aufgabe ist es, in Niere, Darm und anderen Organen (**D**) den Na^+- und K^+-Transport zu steuern (s. o.). Die **Aldosteron-Ausschüttung** steigt durch (a) eine *Verminderung von Blutvolumen und Blutdruck* (vermittelt über *Angiotensin II*) (S. 210) und (b) durch eine *Hyperkaliämie* (**D**). ACTH stimuliert die Aldosteron-Synthese (▶ Abb. 11.16A), während ANP (Atriopeptin) die Ausschüttung hemmt (▶ Abb. 7.13D2).

Normale Konzentrationen des Glucocorticoids **Cortisol** sind am Aldosteron-Rezeptor nur deshalb nicht wirksam, weil es in den Aldosteron-Zielzellen durch eine *11β-Hydroxysteroid-Oxidoreduktase* zu Cortison umgebaut wird.

Hyperaldosteronismus kann *primär sein* (NNR-Tumoren, die Aldosteron produzieren: *Conn-Syndrom*) oder *sekundär* entstehen (bei Volumenmangel) (S. 210). Na^+-Retention mit erhöhtem Extrazellulärvolumen und Bluthochdruck bei gleichzeitigem K^+-Verlust und hypokaliämischer Alkalose sind die Folge. Bei einer **Nebeninsuffizienz** (*Addison-Krankheit*) führt der Mangel an Aldosteron zu einer stark vermehrten Na^+-Ausscheidung mit K^+-Retention, was zusammen mit dem Fehlen der Glucocorticoide lebensbedrohlich ist.


C. Einflüsse auf die K⁺-Sekretion und -Ausscheidung
K⁺
K⁺-Aufnahme
Azidose
[K⁺] in Plasma und Zellen
abdominaler K⁺-Sensor ?
Na⁺-Aufnahme
EZF-Volumen
Aldosteron
Na⁺-Resorption im Sammelrohr
K⁺-Sekretion
Diuretika
Spirono-lacton
Furosemid, Thiazide
Na⁺-Resorption in Henle-Schleife bzw. distalem Tubulus
Na⁺-Angebot und Strömungsgeschwindigkeit im Sammelrohr
D. Ausschüttung, Wirkung und Abbau von Aldosteron
Blutdruck
Hyperkaliämie
Renin
s. nächste Tafel
Angiotensin II
ACTH
Atriopeptin
Zona glomerulosa
Nebennierenrinde
Ausschüttung
Aldosteron
körperliche Aktivität, Stress
Adrenalin
Nebennieren-mark
Na⁺-Retention und K⁺-Ausscheidung in:
Speicheldrüsen
Schweißdrüsen
Gallenblase
Abbau
Glukuronierung in der Leber
Ausscheidung
Galle
Stuhl
Niere
Kolon

Der **juxtaglomeruläre Apparat** (**JGA**; **A**) beinhaltet anatomisch (a) die glomerulusnahen Teile des *Vas afferens* (mit Renin-haltigen und sympathisch innervierten sog. granulierten Zellen) sowie des *Vas efferens*, (b) die *sog. Macula-densa-Zellen* des dicken aufsteigenden Teils der Henle-Schleife *desselben* Nephrons und (c) die extraglomerulären Mesangiumzellen (*Polkissen*; **A**).

Der JGA vermittelt 1. lokal am Einzelnephron über Angiotensin II (ATII) die *tubuloglomeruläre Rückkoppelung [feedback]*, **TGF**, und 2. die systemische Bildung von ATII: *Renin-Angiotensin-System* (**RAS**).

TGF. Da die tägliche GFR rund 10-mal so groß ist wie das ganze Extrazellulärvolumen (EZV) muss die Ausscheidung von Salz und Wasser präzise auf die Aufnahme abgestimmt sein. Aus zahlreichen Gründen kann sich nun die *Einzelnephron-GFR* (EGFR) und damit die dort pro Zeit filtrierte NaCl-Menge **akut ändern**. Ist sie zu groß, besteht die Gefahr, dass die distal gelegenen NaCl-Resorptionsmechanismen überfordert werden und zu viel NaCl und H_2O mit dem Harn verloren gehen; ist sie zu klein, werden beide ungewollt retiniert. Das Ausmaß der NaCl- und H_2O-Resorption im proximalen Tubulus bestimmt, wie schnell der Tubulusharn durch die Henle-Schleife fließt. Je weniger stromaufwärts resorbiert worden ist, desto schneller fließt er durch den dicken aufsteigenden Schleifenschenkel, desto weniger wird der Harn dort verdünnt und desto höher ist die NaCl-Konzentration an der Macula densa, $[NaCl]_{MD}$. Steigt $[NaCl]_{MD}$ zu hoch an, wird die GFR *dieses* Nephrons innerhalb von 10 s durch Konstriktion des Vas afferens gedrosselt und umgekehrt (negative Rückkoppelung). Die Signaltransduktion von $[NaCl]_{MD}$ auf die Konstriktion ist unklar, doch sind *ATII-Rezeptoren* (Typ $AT_{1\,A}$) dazu essenziell.

RAS. Renin wird aus der Vorstufe *Prorenin* gebildet, dessen Plasmakonzentration 100-mal höher ist als die von Renin. Renin ist eine Peptidase, die vom Reninsubstrat *Angiotensinogen* (aus der Leber) das *Angiotensin I (ATI)* abspaltet. Das sog. *Angiotensin-Converting-Enzym* (=*ACE*), das u. a. in der Lunge vorkommt, spaltet vom ATI zwei Aminosäuren ab, wodurch das **ATII** entsteht (**B**). Bei Bluthochdruck, chronischer Herzinsuffizienz u. a. Indikationen wird das *Renin-Angiotensin-System (RAS)* häufig therapeutisch gehemmt, so durch ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril) oder durch AT_1-Rezeptorantagonisten (z. B. Losartan oder Valsartan).

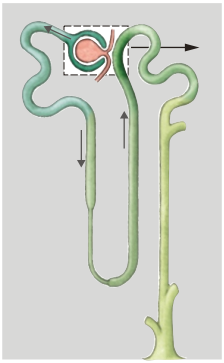
Steuerung des RAS (**B**). Sinkt der mittlere renale Blutdruck akut unter ca. 90 mmHg, wird (wahrscheinlich über direkte mechanische Beeinflussung der Reninzellen) die Reninausschüttung und damit die systemische *Plasma-Reninkonzentration* erhöht. Physiologisch und klinisch bedeutsam ist auch, dass die basale Reninsekretion über β_1-Adrenozeptoren erhöht wird, also z. B. bei einem erhöhten Sympathikotonus. Die zwei *Haupteffektoren des RAS* sind **ATII** sowie **Aldosteron**, dessen Sekretion in der Nebennierenrinde durch AT II stimuliert wird (s. u.). Beide Hormone erhöhen direkt (schnell, s. u.) oder indirekt (langsamer, s. u.) den Wiederanstieg des Blutdrucks (**B**), was in der Folge die Reninausschüttung normalisiert. Zudem *hemmen* AT II und Aldosteron indirekt die Reninausschüttung (negative Rückkoppelung).

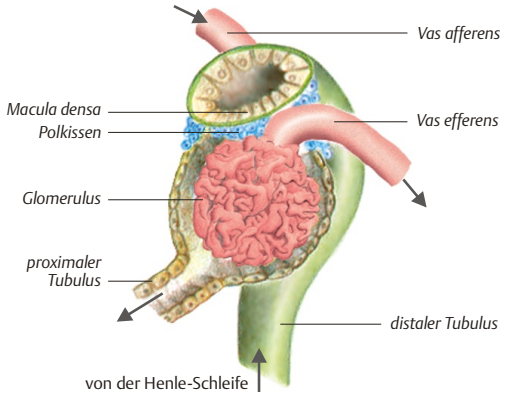
Renaler Hochdruck. Ist der mittlere Blutdruck nur in *einer* Niere erniedrigt (z. B. bei einer Stenose der betreffenden Nierenarterie), setzt diese Niere ebenfalls vermehrt Renin frei, was in diesem Fall im restlichen Kreislauf zum Hochdruck führt.

Neben den **Wirkungen von ATII** auf die *Struktur* von Myokard und Gefäßen (v. a. über AT_2-Rezeptoren) kann man (AT_1-vermittelte) *schnelle* und *langsame Wirkungen* (s.W. bzw. l.W.) unterscheiden (**B**):

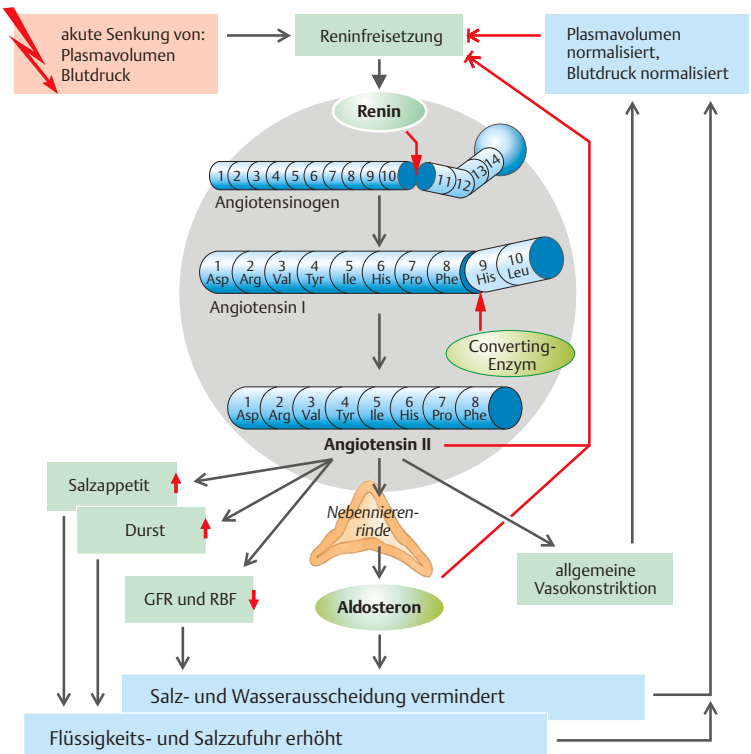
- *Gefäße*: ATII ist eine sehr stark *vasokonstriktorische* und damit *blutdrucksteigernde* Substanz und wirkt (via Endothelin) an den Arteriolen (s.W).
- *ZNS*: ATII beeinflusst auch den Hypothalamus, was via Kreislauf-„Zentrum“ eine Vasokonstriktion bewirkt (s.W). Außerdem löst ATII im Hypothalamus eine vermehrte ADH-Sekretion und Durst aus und fördert den NaCl-Appetit (l.W.).
- *Niere*: Eine ATII-vermittelte Vasokonstriktion in Vas afferens und/oder Vas efferens trägt wesentlich zur *Autoregulation* von Nierendurchblutung und GFR bei (l.W.) (S. 172). Außerdem fördert ATII direkt die Na^+-Resorption im proximalen Tubulus (l.W.).
- *Nebenniere*: In der *Rinde* stimuliert ATII die Synthese von Aldosteron (l.W.) (S. 208), im *Mark* setzt es Adrenalin frei (s. W.).

A. Juxtaglomerulärer Apparat





B. Renin-Angiotensin-System



Das Herz pumpt mit seiner linken Kammer das Blut durch die arteriellen Blutgefäße des *großen* (*systemischen*) *Kreislaufs* zu den Blutkapillaren der Körperperipherie. Über die Venen gelangt es zurück zum Herzen und wird nun im *kleinen* (*Lungen-*)*Kreislauf* von der rechten Herzkammer durch die Lunge gepumpt und wieder dem linken Herz zugeleitet (**A**).

Das gesamte **Blutvolumen** beträgt rund 4 – 5 l (ca. 7 % der fettfreien Körpermasse); s. a. Tabelle) (S. 106) und befindet sich zu ca. 80 % im sog. *Niederdrucksystem*, also in den Venen, im rechten Herzen und in den Gefäßen des kleinen Kreislaufs (**A**, links). Seiner *hohen Dehnbarkeit* und *großen Kapazität* wegen dient das Niederdrucksystem als *Blutspeicher*, der durch Konstriktion der Venen in Anspruch genommen werden kann. Wird das normale Blutvolumen (z. B. durch eine Bluttransfusion) erhöht, so finden sich mehr als 99 % des transfundierten Volumens im Niederdrucksystem wieder und weniger als 1 % im arteriellen *Hochdrucksystem*. Umgekehrt ist bei einem zu geringen Blutvolumen auch fast ausschließlich das Niederdrucksystem verkleinert. Bei normaler Herz- und Lungenfunktion ist daher der **zentrale Venendruck** (normal 4 – 12 cmH_2O) ein gutes Maß für das Blutvolumen.

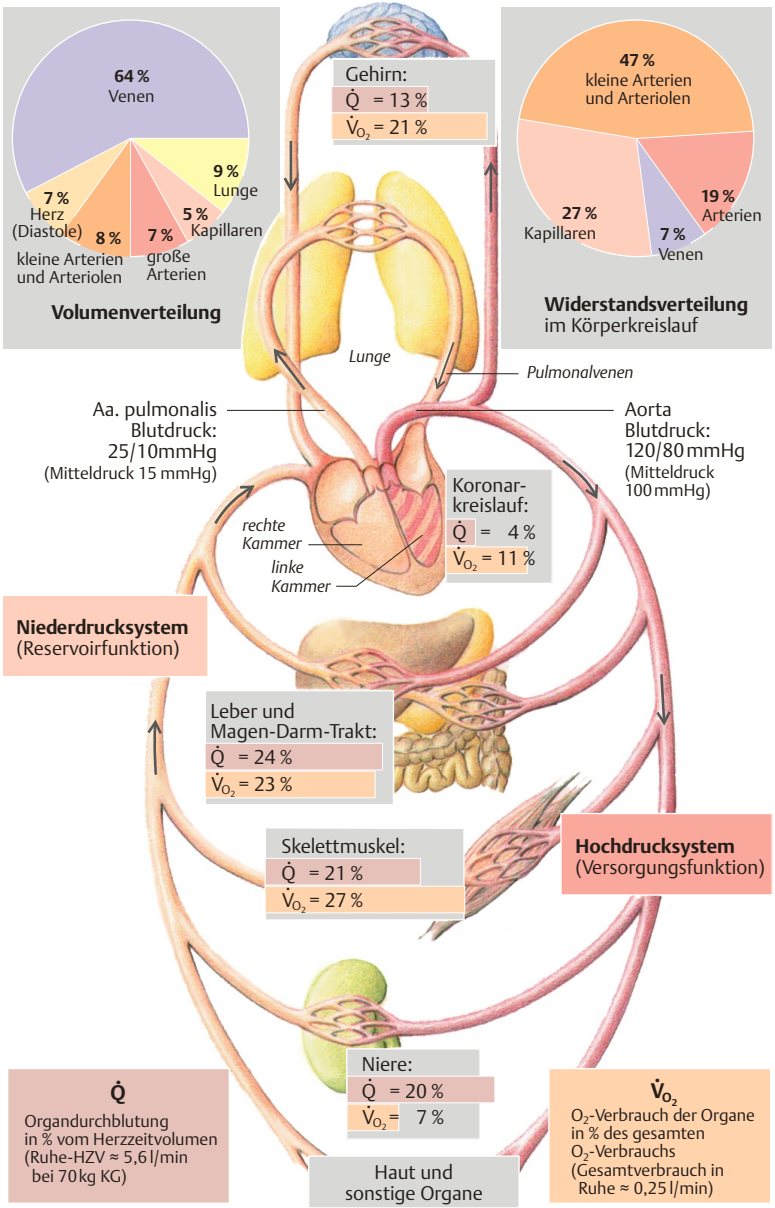
Das **Herzzeitvolumen** (**HZV**) errechnet sich aus *Herzfrequenz mal Schlagvolumen* und beträgt in Ruhe ca. 70 $[min^{-1}] \cdot 0{,}08$ [l], also ca. **5,6 l/min** (genauer [sog. *Herzindex*]: im Mittel 3,4 l/min pro m^2 Körperoberfläche). Eine Steigerung der Frequenz und/oder des Schlagvolumens kann das HZV auf ein Vielfaches erhöhen.

Das HZV verteilt sich auf die im **systemischen Kreislauf** parallel geschalteten **Organe** (**A**, Q̇-Werte) einerseits nach ihrer *Lebenswichtigkeit*, andererseits nach dem *momentanen Bedarf* (▶ Abb. 8.14A). Vorrangig wird eine ausreichende Durchblutung des *Gehirns* (ca. 13 % des Ruhe-HZV) aufrechterhalten, da es nicht nur ein lebenswichtiges Organ ist, sondern auch auf einen O_2-Mangel besonders empfindlich reagiert und einmal zerstörte Nervenzellen gewöhnlich nicht mehr ersetzt werden können. Auch die Durchblutung der Koronararterien des *Herzmuskels* (in Ruhe ca. 4 % des HZV) darf nicht abfallen, da die daraus resultierende Störung der Pumpfunktion den gesamten Kreislauf in Mitleidenschaft ziehen würde. Die *Nieren* erhalten rund 20 – 25 % des HZV. Diese im Verhältnis zu ihrem Gewicht (nur 0,5 % des Körpergewichts!) sehr hohe Durchblutung dient zum allergrößten Teil der *Kontroll-* und *Ausscheidungsfunktion* dieses Organs. Beim drohenden Schock (S. 244) kann daher u. a. die Nierendurchblutung vorübergehend zugunsten von Herz und Gehirn gedrosselt werden. Durch die *Skelettmuskulatur* fließt bei starker körperlicher Arbeit bis ca. $^3/_4$ des (dann erhöhten) HZV. Während der Verdauung bekommt der *Magen-Darm-Trakt* ebenfalls einen relativ hohen Anteil am HZV. Es ist daher einleuchtend, dass diese beiden Organgruppen nicht gleichzeitig maximal durchblutet werden können. Die Durchblutung der *Haut* (in Ruhe ca. 10 % des HZV) dient in erster Linie der *Wärmeabgabe*. Sie ist daher bei erhöhter Wärmeproduktion (körperliche Arbeit) und/oder bei hohen Außentemperaturen gesteigert, kann andererseits aber auch zugunsten der lebenswichtigen Organe gedrosselt werden (Blässe, z. B. im Schock).

Durch den **Lungenkreislauf** fließt das *gesamte* HZV, da er zum systemischen Kreislauf in Serie geschaltet ist (**A**). Über den Truncus pulmonalis und die beiden *Pulmonalarterien* gelangt sauerstoffarmes („venöses") Blut in die Lunge, das dort mit O_2 angereichert („arterialisiert") wird. Zusätzlich wird über die *Bronchialarterien* eine relativ kleine Menge arterialisierten Blutes aus dem systemischen Kreislauf herangeführt, das der Versorgung des Lungengewebes selbst dient. Der Abfluss erfolgt gemeinsam in den *Pulmonalvenen*.

Der **Strömungswiderstand** im kleinen Kreislauf beträgt nur einen Bruchteil des *totalen peripheren Widerstandes* (*TPR*) im großen Kreislauf, sodass die rechte Kammer einen wesentlich geringeren Mitteldruck (ca. 15 mmHg = 2 kPa) aufbringen muss als die linke Kammer (100 mmHg = 13,3 kPa). Den Hauptwiderstand im großen Kreislauf bieten die kleinen Arterien und die Arteriolen (**A**, rechts oben), die daher *Widerstandsgefäße* genannt werden.

A. Herz-Kreislauf-System



Im **Körperkreislauf** wird das Blut vom linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfen und gelangt über die *Vv. cavae* wieder zum rechten Vorhof zurück (**A**). Dabei fällt der **mittlere Blutdruck** (S. 232) von ca. 100 mmHg in der Aorta auf ca. 2 – 4 mmHg in den Vv. cavae ab (**A2**), sodass die *arteriovenöse Druckdifferenz* (ΔP) ca. 97 mmHg beträgt. Analog dem **Ohm-Gesetz** gilt

$$\Delta \mathbf{P} = \dot{\mathbf{Q}} \cdot \mathbf{R}(\mathbf{mmHg}) \qquad (8.1)$$

wobei $\dot{Q}$ = *Stromstärke* des Blutes ($l \cdot min^{-1}$) und R = Strömungswiderstand ($mmHg \cdot min \cdot l^{-1}$). Gl. (8.1) gilt ebenso für die Durchblutung eines Organs (R = Organwiderstand) wie für den gesamten großen Kreislauf, bei dem $\dot{Q}$ das *Herzzeitvolumen* (HZV) und R der *totale periphere Strömungswiderstand* ist (TPR; in Ruhe ca. $18 mmHg \cdot min \cdot l^{-1}$). Zum Lungenkreislauf siehe dort (S. 142).

Aorta und **große Arterien** *verteilen* das Blut auf die Peripherie und haben *Windkesselfunktion*: D. h., Ihre Wand wird während der Auswurfphase des Herzens (S. 216) durch den systolisch hohen Druck gedehnt, sodass ein Teil des ausgeworfenen Volumens im derart vergrößerten Lumen „gespeichert" wird. Nach Schluss der Aortenklappe entdehnt sich die Wand wieder und hält so das Blut auch während der Diastole am Strömen. Aorta und Arterien wandeln also durch ihre (mit dem Alter abnehmende) Volumendehnbarkeit (*Compliance* = $\Delta V/\Delta P_{tm}$; s. u.) die an der Aortenwurzel noch stoßweise Blutströmung in eine kontinuierlichere Strömung um.

Strömungsgeschwindigkeit $\dot{V}$ und Stromstärke $\dot{Q}$. Bei einer Querschnittsfläche der Aorta von 5,3 cm^2 und einem Gesamtquerschnitt aller nachgeschalteten Arterien von 20 cm^2 (**A5**) errechnet sich aus dem Ruhe-HZV von 5,6 l/min (= 93 cm^3/s) eine (über Systole und Diastole) *gemittelte Strömungsgeschwindigkeit* $\dot{V}$ von in Ruhe 18 (Aorta) bzw. 5 cm/s (Arterien, **A3**). Da die Aorta aber nur während der Auswurfphase des linken Ventrikels mit Blut beschickt wird, sind $\dot{V}$ und $\dot{Q}$ an der Aortenwurzel während dieser Phase sehr viel höher (Maximalwerte in Ruhe: $\dot{V}$ = 95 cm/s, $\dot{Q}$ = 500 cm^3/s).

Nach dem **Hagen-Poiseuille-Gesetz**

$$\mathbf{R} = \mathbf{8} \cdot \mathbf{l} \cdot \boldsymbol{\eta} / (\boldsymbol{\pi} \cdot \mathbf{r^4}) \qquad (8.2)$$

hängt der *Strömungswiderstand* (R) in Röhren der *Röhrenlänge* l von der *Viskosität* η der Flüssigkeit (S. 110) und von der *vierten Potenz des inneren Röhrenradius* (r^4) ab. Es genügt also z. B. eine Radiusabnahme von nur 16 %, um den Widerstand zu verdoppeln!

Die **kleinen Arterien** und die **Arteriolen** sind in ihrer Gesamtheit zu fast 50 % am TPR beteiligt (*Widerstandsgefäße;* **A1** u. Übersicht; ▶ Abb. 8.1), weil der TPR durch ihren kleinen Einzelradius wesentlich stärker beeinflusst wird ($R \sim 1/r^4$) als durch ihre hohe Gesamtquerschnittsfläche ($R \sim r^2$). Der *Blutdruck* fällt hier entsprechend stark ab und jede Änderung des Arteri(ol)enradius wirkt sich stark auf den TPR aus. Die Arteriolenweite und v. a. die der **präkapillären Sphinkter** bestimmen auch die *Blutverteilung* auf die kapillären Austauschflächen.

Die **Kapillaren** haben zwar einen noch kleineren Radius (und damit einzeln einen viel höheren R als Arteriolen), doch ist ihre Gesamtzahl so hoch, dass ihr Anteil am TPR nur ca. 27 % beträgt (**A1** u. Übersicht (▶ Abb. 8.1). An den Kapillaren und **postkapillären Venolen** findet der Stoff- und Flüssigkeitsaustausch statt; dazu eignen sich diese Gefäße besonders, weil dort (wegen des hohen Gesamtquerschnitts) $\dot{V}$ sehr klein ist (0,02 – 0,1 cm/s; **A3**) und sie eine enorme *Gesamtoberfläche* (ca. 1000 m^2) sowie eine sehr *dünne Wand* besitzen. Letzteres wird v. a. durch den geringen Innenradius dieser Gefäße ermöglicht (*Laplace*, s. u.).

Der **transmurale Druck P_{tm}** [N/m^2], also die Druckdifferenz über die Wand eines Hohlkörpers (= Druck im Hohlkörper minus Umgebungsdruck) erzeugt eine Wanddehnung, der das Wandmaterial standhalten muss. Die entstehende tangentiale *Wandspannung* T [N/m] wird vom *Innenradius* r [m] bestimmt: **Laplace-Beziehung.** Für *zylindrische* (bzw. kugelförmige) Hohlorgane lautet sie

$$\mathbf{P_{tm} = T/r} \quad (\mathbf{bzw.}\ \ \mathbf{P_{tm} = 2\,T/r}) \qquad (8.3a/b)$$

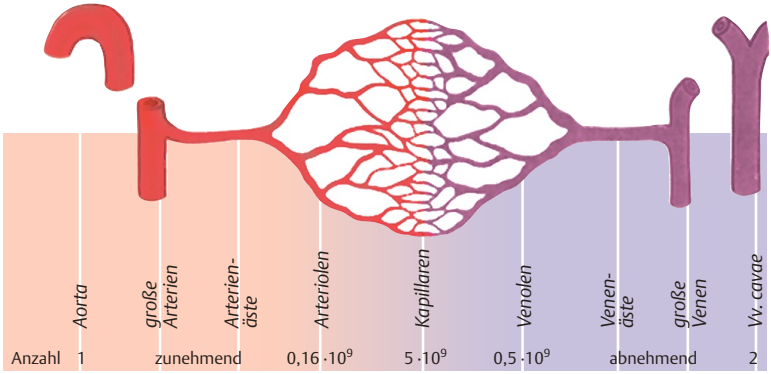
T bedeutet hier die **gesamte Wandspannung**, ganz gleich, wie dick die Wand ist. Eine dicke Wand trotzt aber einem gegebenen P_{tm} natürlich leichter als eine dünne. Um die auf die Wandquerschnittsfläche bezogene Spannung S (d. h. die Materialbeanspruchung in N/m^2) zu bestimmen, muss die *Wanddicke w* eingeführt werden, sodass Gl. (8.3) dann lautet:

$$P_{tm} = S \cdot w/r \quad (\text{bzw. } P_{tm} = 2\,S \cdot w/r) \qquad (8.4a/b)$$

Die **Venen** sammeln das Blut wieder. Als Teil des Niederdrucksystems spielen sie mit ihrem großen Fassungsvolumen (**A6**) außerdem als **Blutreservoir** eine wichtige Rolle: *Kapazitätsgefäße*.

Abb. 8.2 Blutgefäßsystem und Blutströmung

A. Eigenschaften der Gefäßabschnitte



1 Anteil am TPR

19 % | 47 % | 27 % | 7 %

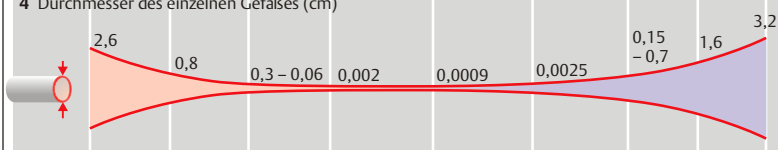
2 mittlerer Blutdruck $\bar{P}$ (mmHg)

100 | 40 | 25 | 20 | 2 – 4

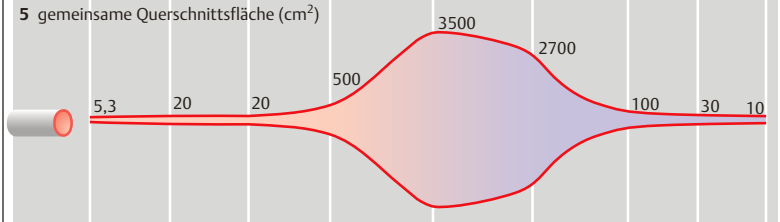
3 mittlere Strömungsgeschwindigkeit $\bar{V}$ (cm · s^{-1})

18 | 5 | 1,5 | 0,02 – 0,1 | 1,0 | 6

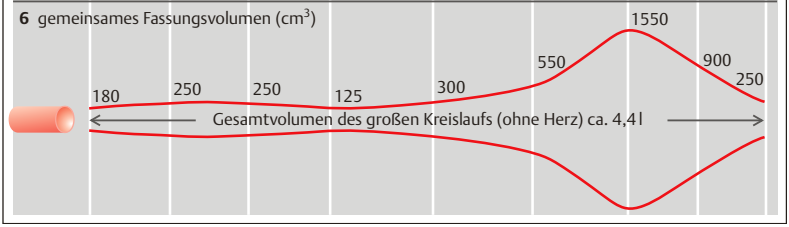
4 Durchmesser des einzelnen Gefäßes (cm)



5 gemeinsame Querschnittsfläche (cm^2)



6 gemeinsames Fassungsvolumen (cm^3)



Die Herzfrequenz beträgt in Ruhe ca. 60 – 80/min. Die **vier Aktionsphasen** der Herzkammern (Ventrikel) laufen also in ca. 1 s ab (**A**), nämlich die Anspannungs- (I) und Auswurfphase (II) der *Systole* und die Entspannungs- (III) und Füllungsphase (IV) der *Diastole*, an deren Ende sich die Vorhöfe kontrahieren. Diesen mechanischen Phasen der Herzaktion geht die elektrische Erregung der Vorhöfe und der Kammern voraus.

Die **Herzklappen** bestimmen die Strömungsrichtung im Herzen, nämlich von den Vorhöfen in die Kammern (Phase IV) und von diesen in die Aorta bzw. die Pulmonalarterie (Phase II). Während der Phasen I und III sind alle Klappen geschlossen (**A**, oben). Das Öffnen und Schließen der Klappen wird von den Drücken beidseits der Klappe bestimmt.

Herzzyklus. Am Ende der Kammerdiastole (Phase IVc) entlädt sich der Sinusknoten (Beginn der P-Welle im EKG; **A1**, Phase IVc), die Vorhöfe kontrahieren sich (**A4**, Phase IVc), und anschließend werden die Kammern erregt (QRS-Komplex im EKG). Der Kammerdruck beginnt zu steigen (**A2**, blau) und übertrifft rasch den der Vorhöfe, sodass die Segelklappen (Mitral- und Trikuspidalklappe) kurz nacheinander zuschlagen (Teile des I. Herztons). Hier endet die Diastole, wobei das *enddiastolische Volumen* (EDV) in der Kammer unter Ruhebedingungen im Mittel ca. 120 ml beträgt (**A4**), genauer 70 ml/m^2 Körperoberfläche (= KO).

Jetzt beginnt die **Anspannungsphase** (Phase I, ca. 50 ms), während der sich die Kammern kontrahieren (alle Klappen geschlossen: *isovolumetrische Kontraktion*, **A6**), sodass der Kammerdruck sehr rasch weiter ansteigt. Im linken Ventrikel (**A2**, blau) übersteigt er bei rund 80 mmHg den Druck in der Aorta (bzw. im rechten Ventrikel bei ca. 10 mmHg den im Truncus pulmonalis), wodurch sich die Taschenklappen (Aorten- bzw. Pulmonalklappe) öffnen (**A2**).

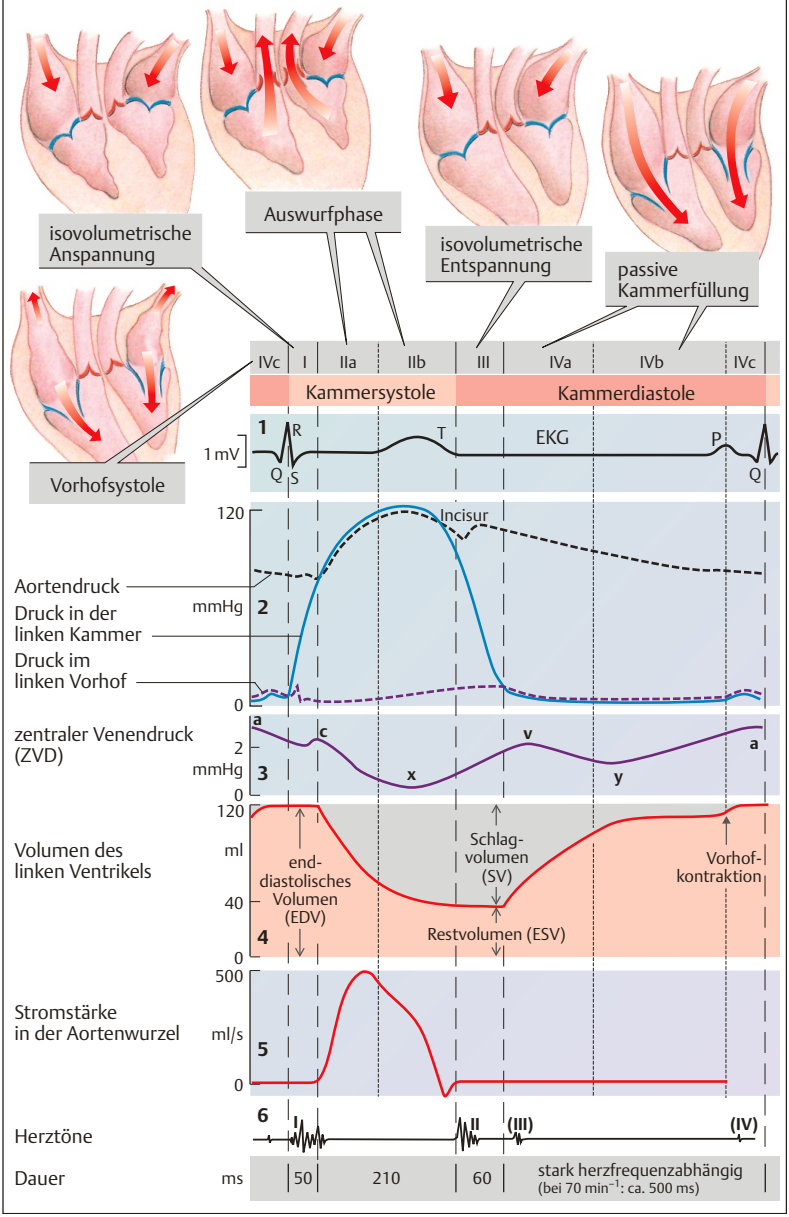
Damit beginnt die **Austreibungsphase** (Phase II, in Ruhe ca. 210 ms), in der die Drücke im linken Ventrikel und in der Aorta ein Maximum von ca. 120 mmHg erreichen (= systolischer Blutdruck). In dieser frühen Phase (IIa) wird rasch der größte Teil des Schlagvolumens (SV) ausgeworfen (**A4**), die Stromstärke in der Aortenwurzel steigt auf ein Maximum (**A5**). Danach geht die Erregung des Myokards zurück (T-Welle im EKG, **A1**) und der Kammerdruck beginnt zu sinken (der Rest des SV wird langsamer ausgeworfen, Phase IIb), um schließlich unter den Druck in Aorta bzw. Truncus pulmonalis abzufallen, sodass (kurz danach) die Taschenklappen zuschlagen (*II. Herzton*, **A6**). In Ruhe beträgt das SV im Mittel 80 ml (genauer: 47 ml/m^2 KO), sodass die *Ejektionsfraktion* (= SV/EDV) in Ruhe rund 0,67 beträgt. In der Kammer verbleibt demnach ein *endsystolisches* (= *Rest-*)*Volumen* (ESV) von ca. 40 ml (**A4**).

Jetzt beginnt die **Diastole** mit ihrer isovolumetrischen **Entspannungsphase** (Phase III, 60 ms). Inzwischen haben sich die Vorhöfe wieder gefüllt, wozu die durch das *Senken der Klappenebene* verursachte Saugwirkung während der Austreibungsphase am meisten beigetragen hat (Druckabfall des *zentralen Venendrucks* [ZVD] von *c* nach *x*; **A3**). Der Ventrikeldruck fällt steil ab (**A2,** blau), und der Vorhofdruck ist inzwischen angestiegen (*v*-Welle des ZVD; **A3**), sodass sich die Segelklappen wieder öffnen:

Die **Füllungsphase** (Phase IV, in Ruhe ca. 500 ms) beginnt. Das Blut fließt jetzt aus den Vorhöfen so rasch in die Kammern ab (Druckabfall *y* des ZVD, **A3**), dass diese (bei normaler Herzfrequenz) bereits nach nur einem Viertel der Diastolendauer zu 80 % gefüllt sind (rasche Füllungsphase [IVa]; **A4**). Die Füllung verlangsamt sich (IVb), und schließlich kontrahieren sich die Vorhöfe (Phase IVc und *a*-Welle des ZVD; **A2, 3**). Die Vorhofkontraktion trägt bei normaler Herzfrequenz ca. 15 % zur Ventrikelfüllung bei. Bei erhöhter Herzfrequenz ist der Herzzyklus v. a. auf Kosten der Diastole verkürzt, sodass die Vorhofkontraktion dann für die Ventrikelfüllung quantitativ bedeutsamer wird.

Die stoßweise Herzaktion ruft eine **Druckpulswelle** hervor, die sich entlang der arteriellen Strombahn mit *Pulswellengeschwindigkeit* (PWG) ausbreitet (Aorta: 3 – 5 m/s, A. radialis 5 – 12 m/s). Die PWG ist wesentlich höher als die Strömungsgeschwindigkeit $\dot{V}$ (die in der Aorta max. 1 m/s beträgt) und umso größer, je weniger nachgiebig die Gefäßwand ist.

A. Aktionsphasen des Herzens (Herzzyklus)



Das Herz besitzt Muskelzellen(-fasern), die Erregungsimpulse bilden und weiterleiten (*Reizbildungs- und -leitungssystem*), sowie solche, die Impulse mit einer Kontraktion beantworten (*Arbeitsmyokard)*. Im Gegensatz zum Skelettmuskel geschieht die Erregungsbildung also innerhalb des Organs: Autorhythmie oder **Autonomie** des Herzens. Vorhof- und Ventrikelmyokard sind funktionell (nicht anatomisch) jeweils ein Synzytium, d. h., die Zellen sind nicht gegeneinander isoliert, sondern durch *Gap Junctions* (S. 28) miteinander verbunden. Ein Reiz, der irgendwo in den Ventrikeln bzw. Vorhöfen entsteht, führt daher immer zur vollständigen Kontraktion beider Kammern bzw. beider Vorhöfe (sog. *Alles-oder-Nichts-Kontraktion*).

Erregt wird das Herz normalerweise durch den *Sinusknoten*, er ist also der **Schrittmacher** des Herzens. Die **Erregungsausbreitung** (**A**) verläuft von dort über die beiden Vorhöfe zum *Atrioventrikularknoten (AV-Knoten)* und gelangt dann über das *His-Bündel* mit seinen beiden (Tawara-)Schenkeln zu den *Purkinje-Fasern,* die die Erregung auf das Kammermyokard übertragen. In ihm breitet sich der Reiz von innen nach außen und von der Spitze zur Basis aus, was mithilfe des EKG (S. 222) auch am intakten Organismus verfolgt werden kann (**C**).

Das Zellpotenzial im Sinusknoten ist ein **Schrittmacherpotenzial** (**B1**, oben). Es beinhaltet *kein* konstantes Ruhepotenzial, sondern steigt nach jeder Repolarisation, deren negativster Wert *maximales diastolisches Potenzial* (MDP, ca. – 70 mV) genannt wird, gleich wieder so lange stetig an (*Präpotenzial*, PP), bis das *Schwellenpotenzial* (SP, ca. – 40 mV) erneut erreicht ist und wieder ein *Aktionspotenzial* (AP) ausgelöst wird.

Dem liegen folgende Änderungen der *Ionenleitfähigkeiten* (g) der Plasmamembran und damit der **Ionenströme** (I) (S. 44) zugrunde (**B1**, unten): Beginnend mit dem MDP erhöht sich eine nichtselektive Leitfähigkeit (Öffnen von HCN-Kanälen) (S. 170), und ein Einstrom (I_f, wobei f für „funny“ steht) von Kationen in die Zelle führt zur langsamen Depolarisation (PP). Ist das SP erreicht, erhöht sich g_{Ca} nun relativ rasch, das Potenzial steigt steiler an, d. h. ein verstärkter Ca^{2+}-Einstrom (I_{Ca}) ist die Ursache für den Aufstrich. Während des Überschießens des Potenzials auf positive Werte steigt g_K stark an, sodass es zum Auswärtsstrom I_K kommt, der die Schrittmacherzelle wieder auf das MDP repolarisiert. Die HCN-Kanäle besitzen eine intrazelluläre Bindungsstelle für cAMP. Steigt die cAMP-Konzentration (z. B. Sympathikus), wird PP steiler (**B3a**).

Jedes Aktionspotenzial im Sinusknoten löst normalerweise einen Herzschlag aus, d. h., die **Impulsfrequenz** dieses Schrittmachers bestimmt die Schlagfrequenz des Herzens. Die Frequenz wird höher, wenn

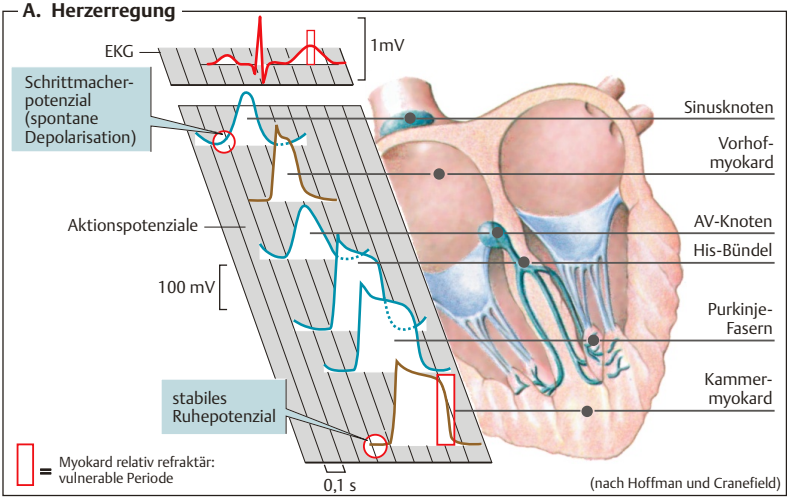
- die *Anstiegsteilheit des PP* zunimmt (**B3a**),
- das *SP* negativer wird (**B3b**),
- das *MDP* weniger negative Werte erreicht, sodass die spontane Depolarisation „höher“ beginnt (**B3c**) oder
- die *Repolarisation* nach einem Aktionspotenzial steiler verläuft.

Den ersten drei Vorgängen ist gemeinsam, dass die Schwelle früher erreicht wird.

Alle Anteile des Erregungsleitungssystems besitzen die Fähigkeit zur spontanen Depolarisation, doch spielt der Sinusknoten bei der normalen Herzerregung die führende Rolle (Sinusrhythmus: ca. 60 – 100/min). Grund dafür ist, dass die anderen Teile des Erregungsleitungssystems eine langsamere Eigenfrequenz als der Sinusknoten aufweisen (Tabelle in **C**; Ursachen: PP sowie Repolarisation flacher, s. o.). Die vom Sinusknoten ausgehende Erregung trifft daher weiter „unten“ bereits ein, bevor dort die spontane Depolarisation das eigene Schwellenpotenzial erreicht hat. Ist die Weiterleitung des Sinusimpulses jedoch unterbrochen, so kommt die Eigenfrequenz distalerer Teile des Erregungsleitungssystems zum Tragen: Das Herz schlägt dann im AV-Rhythmus (40 – 55/min) oder u. U. in der noch niedrigeren Frequenz sog. tertiärer (ventrikulärer) Schrittmacher (25 – 40/min).

Arbeitsmyokard-Erregung. Im Gegensatz zu Sinus- und AV-Knoten mit ihrem relativ flachen, v. a. vom Ca^{2+}-Einstrom getragenen AP-Anstieg (**A**) gibt es im Arbeitsmyokard der Vorhöfe und Ventrikel sog. rasche, spannungsgesteuerte *Na^+-Kanäle*, was zu Beginn des APs kurzzeitig einen schnellen Na^+-Einstrom und damit (im Vergleich zum Schrittmacherpotenzial) einen relativ raschen Aufstrich des AP bewirkt (**A**). Zwischen den APs herrscht ein Ruhepotenzial, d. h., im Arbeitsmyokard gibt es normalerweise kein PP und daher auch keine Spontanerregung. Die relativ lange Dauer des Myokard-AP in Form eines *Plateaus* (▶ Abb. 2.10A) hat eine wichtige Funktion. Die zuerst erregten Myokardteile sind dadurch nämlich noch refraktär, wenn die Erregung die letzten Myokardteile erreicht, sodass ein Kreisen der Erregung im Myokard (*Reentry*) verhindert wird. Dies gilt auch für sehr hohe und sehr niedrige Herzfrequenzen, da sich die *AP-Dauer der Herzfrequenz anpasst* (**B2**).

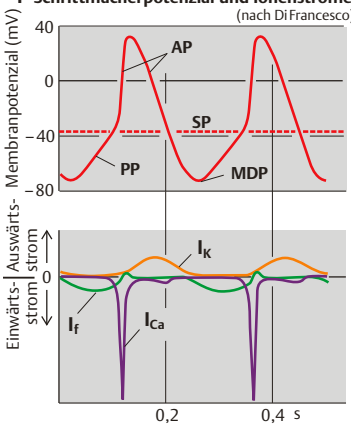
A. Herzerregung



B. Schrittmacherpotenzial und Erregungsfrequenz am Herzen

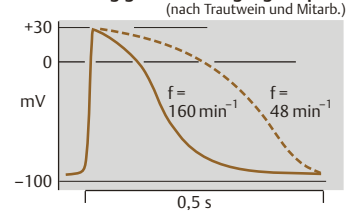
1 Schrittmacherpotenzial und Ionenströme

(nach Di Francesco)

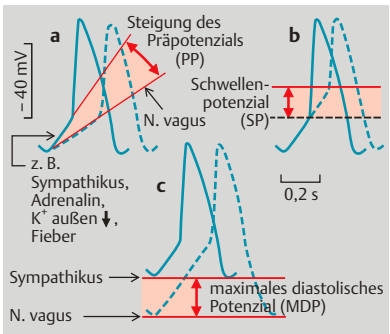


2 Aktionspotenzialdauer des Myokards ist abhängig von der Erregungsfrequenz

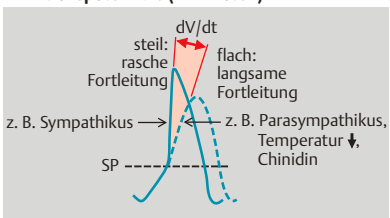
(nach Trautwein und Mitarb.)



3 Herzfrequenzänderungen durch Änderungen (a – c) am Potenzial des Schrittmachers



4 Einflüsse auf die Fortleitung der Aktionspotenziale (AV-Knoten)



Rolle des Ca^{2+}. Das AP öffnet *potenzialgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle* (assoziiert mit sog. Dihydropyridinrezeptoren) der Myokardzellmembran, sodass **Ca^{2+}** aus dem Extrazellulärraum einströmt (▶ Abb. 2.12B3). Dadurch steigt lokal die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration (Ca^{2+}-„Funke"), woraufhin sich nun, als sog. *Triggereffekt*, ligandengesteuerte, sog. Ryanodin-sensitive Ca^{2+}-Kanäle des als Ca^{2+}-Speicher fungierenden sarkoplasmatischen Retikulums öffnen. Das aus diesem ins Zytosol ausströmende Ca^{2+} bewirkt schließlich die elektromechanische Koppelung (S. 80) der Herzkontraktion. Die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration wird außerdem vom aktiven Ca^{2+}-Rücktransport in die Ca^{2+}-Speicher (via Ca^{2+}-ATPase = SERCA) sowie in den Extrazellulärraum bestimmt. Letzteres besorgt sowohl eine Ca^{2+}-ATPase als auch ein 3 Na^+/Ca^{2+}-Austauschcarrier, der vom elektrochemischen Na^+-Gradienten über die Zellmembran, indirekt also von der Na^+-K^+-ATPase, angetrieben wird.

Das Herz schlägt zwar autonom, doch ist eine **Anpassung der Herztätigkeit** an den wechselnden Bedarf großteils an die efferenten *Herznerven* gebunden. Folgende Qualitäten der Herztätigkeit können nerval (sowie durch Adrenalin im Plasma) modifiziert werden:

- die *Frequenz* der Impulsbildung des Schrittmachers und damit die Schlagfrequenz des Herzens (*Chronotropie*),
- die *Geschwindigkeit der Erregungsleitung*, v. a. im AV-Knoten (*Dromotropie*),
- die Kraft der Herzmuskelzuckung bei gegebener Vordehnung, d. h. die *Kontraktilität* des Herzens (*Inotropie*).
- die *Relaxationsgeschwindigkeit* durch Änderung der SERCA-Aktivität (*Lusitropie*): SERCA wird gehemmt durch das Peptid *Phospholamban* (= PLN = PLB). Wird PLN phosphoryliert, entfällt die Hemmung (positiv-lusitrope Wirkung). Auch das Peptid DWORF (*D*warf *O*pen *R*eading *F*rame) hebt die SERCA-Hemmung auf (PLN-Verdrängung).

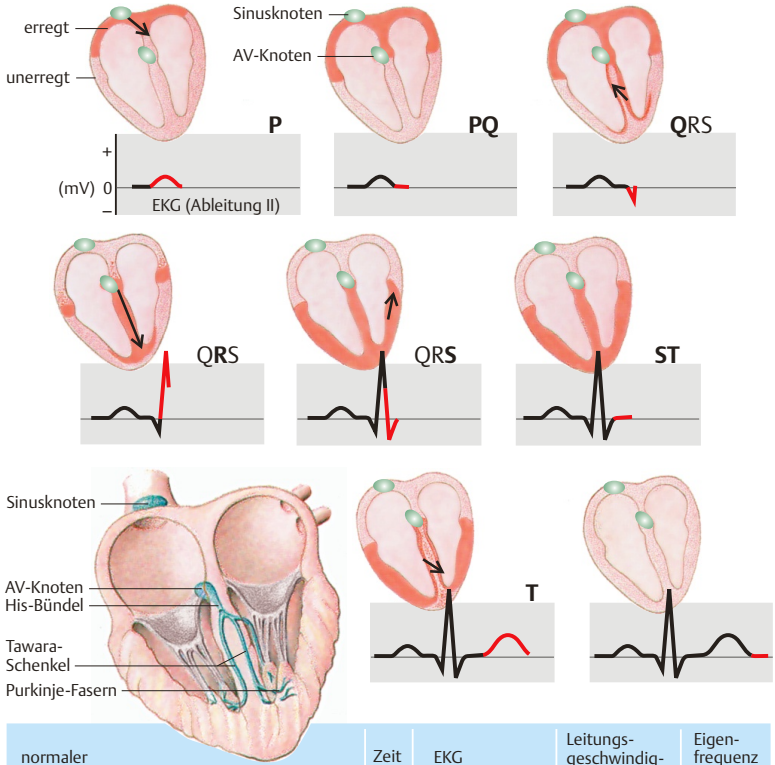
Ausgelöst werden diese Änderungen der Herztätigkeit durch Acetylcholin (ACh) aus parasympathische Fasern des N. vagus (bindet an M_2-Cholinozeptoren der Schrittmacherzellen) sowie durch Noradrenalin (NA) aus Herzsympathikusfasern und Adrenalin (A) aus dem Plasma (binden an β_1-Adrenozeptoren) (S. 102). Dabei erhöhen NA und A am Sinusknoten die **Schlagfrequenz** (positiv-chronotrope Wirkung) und ACh vermindert sie (negativ-chronotrope Wirkung). Hierbei werden die PP-Steigung und das MDP im Sinusknoten verändert (**B3a** bzw. **3c**). Die Abflachung des PP und das negativere MDP unter ACh-Einwirkung beruhen auf einer erhöhten g_K, das Steilerwerden des PP unter Sympathikus- bzw. Adrenalineinfluss auf der Aktivierung der HCN-Kanäle (s. o.). In nachgeordneten Anteilen des Erregungsleitungssystems sind nur NA und A chronotrop wirksam, was ihnen einen entscheidenden Einfluss bei einer eventuellen Übernahme der Schrittmacherfunktion durch AV-Knoten oder tertiäre Schrittmacher sichert (s. o.).

ACh (linker Vagus-Ast) verzögert, NA und A beschleunigen die **Reizüberleitung im AV-Knoten**: negativ bzw. positiv dromotrope Wirkung. Beeinflusst werden dabei v. a. die Amplitude und die Anstiegssteilheit des AP (**B3c** bzw. **B4**). Auch hier spielen Änderungen von g_K und g_{Ca} eine wichtige Rolle.

Im Gegensatz zur Chrono- und Dromotropie wirken NA und A bei der positiven Inotropie direkt auf das Arbeitsmyokard ein. Die *Erhöhung* der **Kontraktilität** (bei unveränderter Vordehnung) beruht dabei auf einer β_1-adrenerg ausgelösten *Erhöhung des Ca^{2+}-Einstroms* von extrazellulär, der die Ca^{2+}-Konzentration im Zytosol der Myokardzelle ansteigen lässt. Dieser Ca^{2+}-Einstrom ist pharmakologisch durch Blocker der Ca^{2+}-Kanäle (sog. *Ca^{2+}-Antagonisten*) hemmbar. Die Kontraktilität ist außerdem erhöht bei *verlängertem AP* (und damit protrahiertem Ca^{2+}-Einstrom) sowie bei Hemmung der Na^+-K^+-ATPase, z. B. durch die *Herzglykoside* Digitalis und Strophantin (⇒ flacherer Na^+-Gradient über der Zellmembran ⇒ geringere Trieb„kraft" für den 3 Na^+/Ca^{2+}-Austauscher ⇒ verringerter Ca^{2+}-Ausstrom ⇒ erhöhte zytosolische Ca^{2+}-Konzentration).

Bei niedriger Herzfrequenz ist der Ca^{2+}-Einstrom/Zeit gering (wenige APs), sodass zwischen den APs relativ viel Zeit für den Ca^{2+}-Ausstrom bleibt. Damit wird die mittlere zytosolische Ca^{2+}-Konzentration niedrig und folglich die Kontraktilität relativ gering gehalten. Über diesen Mechanismus kann auch der Parasympathikus, allerdings indirekt, negativ-inotrop wirken (*Frequenzinotropie*). Umgekehrtes gilt für den Sympathikus.

C. Erregungsausbreitung im Herzen



normaler Erregungsablauf		Zeit (ms)	EKG	Leitungsgeschwindigkeit ($m \cdot s^{-1}$)	Eigenfrequenz (min^{-1})
Sinusknoten					60–100
Impulsbildung		0	P-Welle	0,05	
Impulsankunft in entfernten Vorhofteilen	rechter Vorhof	50		0,8–1,0 im Vorhof	
	linker Vorhof	85			
AV-Knoten			P-Q-Strecke (Weiterleitung verzögert)		40–55
Impulsankunft		50		0,05	
Impulsweiterleitung		125			
His-Bündel aktiviert		130		1,0–1,5	25–40
Schenkelenden aktiviert		145		1,0–1,5	
Purkinje-Fasern aktiviert		150		3,0–3,5	
Myokardinnenseite vollständig aktiviert	rechter Ventrikel	175	QRS-Komplex	1,0 im Myokard	keine
	linker Ventrikel	190			
Myokardaußenseite vollständig aktiviert	rechter Ventrikel	205			
	linker Ventrikel	225			

Mit dem EKG werden die **Potenzialdifferenzen** (wenige **mV**) aufgezeichnet, die von der Herzerregung herrühren. Es kann Auskunft geben über Herzlage, Herzfrequenz, Erregungsrhythmus und -ursprung sowie Impulsausbreitung, Erregungsrückbildung und deren Störungen, jedoch *nicht* über Kontraktion und Pumpleistung des Herzens.

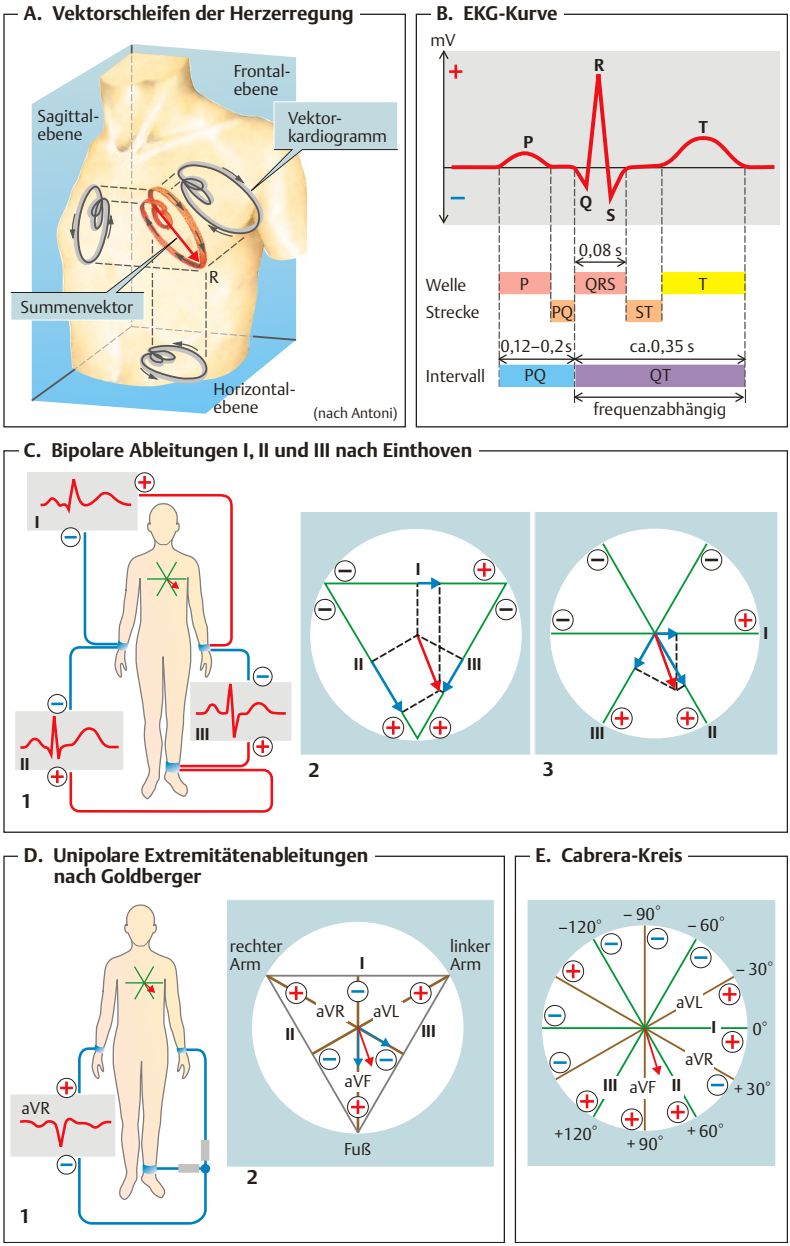
Die EKG-Potenziale entstehen an der Grenze zwischen erregten und unerregten Teilen des Myokards. Ein unerregtes oder ein völlig erregtes Myokard liefert *kein* im EKG sichtbares Potenzial. Während der **Wanderung der Erregungsfront** durch den Herzmuskel entstehen dort vielfältige Potenziale, die sich in Größe und Richtung unterscheiden. Solche *Vektoren* sind als Pfeile darstellbar, wobei die Pfeillänge Ausdruck der Potenzialhöhe, die Pfeilrichtung Ausdruck der Potenzialrichtung ist (Pfeilspitze: +). Die vielen Einzelvektoren summieren sich (wie in einem Kräfteparallelogramm) zu einem **Summen-** oder **Integralvektor** (**A**, roter Pfeil). Er ändert sich während der Herzerregung in Größe und Richtung, d. h., die Pfeilspitze des Summenvektors beschreibt schleifenförmige Bahnen (**A**), die im *Vektorkardiogramm* oszillografisch sichtbar gemacht werden können.

Mit den **Extremitäten- und Brustwandableitungen** des EKG lässt sich der zeitliche Verlauf des Summenvektors, projiziert auf die jeweilige Ableitungsebene, sichtbar machen. Eine Ableitung parallel zum Summenvektor zeigt den vollen Ausschlag (R-Zacke ca. 1 – 2 mV), eine senkrecht dazu keinen Ausschlag. Die *Einthoven-Ableitungen I, II und III* (**C**) sind bipolar und liegen in der Frontalebene. Bei den unipolaren *Goldberger-Ableitungen* (*aVL, aVR* und *aVF,* **D**) wird, im Gegensatz zu den Ableitungen I – III, jeweils eine Extremität (z. B. der rechte Arm bei aVR) gegen den Zusammenschluss der beiden anderen Elektroden abgeleitet. Dies vergrößert (**a**VR = **a**ugmented) den Ausschlag der Zacken. aVL, aVR und aVF liegen ebenfalls in der Frontalebene. Die unipolaren *Brustwandableitungen $V_1 – V_6$ (Wilson;* **F**) liegen etwa in der Horizontalebene. Sie erlauben zusammen mit den oben beschriebenen Ableitungen in der Frontalebene eine *dreidimensionale* Betrachtung des Summenvektors. $V_1 – V_6$ werden von der linken Brustkorbseite abgeleitet, wobei die Ableitungspunkte ungefähr in der *Horizontalebene* liegen (**F**). Als indifferente Elektroden dienen dabei die drei über Widerstände (5 kΩ) zusammengeschalteten Extremitätenableitungen. Mit den Brustwandableitungen werden insbesondere zum Rücken hin gerichtete Vektoren erfasst, die in der Frontalebene nur kleine oder gar keine Potenziale erzeugen. Da der mittlere QRS-Vektor (s. u.) meist nach links unten und hinten zeigt, ist der QRS-Vektor in $V_1 – V_3$ meist negativ, in V_5 und V_6 positiv.

Für spezielle Fälle kann zusätzlich im Ösophagus, von der rechten Brustkorbseite ($V_{r3} – V_{r6}$) und vom linken Rücken ($V_7 – V_9$) abgeleitet werden (**F2**).

Eine **EKG-Kurve** (**B** und ▸ Abb. 8.5C) weist *Zacken* (= *Wellen*), deren Ausschlag nach oben +, nach unten – ist, dazwischenliegende *Strecken* (= Segmente) sowie *Intervalle* auf. Die *P-Welle* (< 0,3 mV, < 0,1 s) ist Ausdruck der *Depolarisation der Vorhöfe.* Deren Repolarisationswelle ist nicht sichtbar, da sie normalerweise in den folgenden Zacken untergeht. Die *Q-Zacke* (mV $^1/_4$ von R, < 0,04 s), die *R-* und die *S-Zacke* (R + S > 0,6 mV) werden zusammen *QRS-Komplex* (< 0,1 s) genannt (auch dann, wenn eine der drei Komponenten fehlt). Das Potenzial des mittleren QRS-Vektors errechnet sich (unter Beachtung des Vorzeichens) aus der Höhensumme der Q-, R- und S-Zacke. (Definitionsgemäß ist die erste positive Zacke des QRS-Komplexes die R-Zacke, was bedeutet, dass die R-Zacken u. U. nicht in allen Ableitungen synchron sind.) Der QRS-Komplex gibt die *Depolarisation der Kammern* wieder, die *T-Welle* deren *Repolarisation.* Obwohl beides gegenteilige Vorgänge sind, zeigt die T-Welle normalerweise in die gleiche Richtung wie die R-Zacke (in den meisten Ableitungen +), d. h., Erregungsausbreitung und -rückbildung durchlaufen das Myokard nicht in gleicher Richtung (Q**R**S und **T** auf ▸ Abb. 8.5C: Gleichgerichtete Vektorpfeile trotz umgekehrter Polung beim Rückgang der Erregung). Die *PQ-Strecke* (völlig erregte Vorhöfe) und die *ST-Strecke* (völlig erregte Kammern) liegen etwa in der 0-mV-Linie. Das *PQ-Intervall* (Beginn P bis Beginn Q; < 0,2 s; **B**) entspricht der *atrioventrikulären Überleitungszeit.* Das *QT-Intervall* (Beginn Q bis *Ende* T), also die gesamte Zeitdauer der De- und Repolarisation der Ventrikel, ist von der Herzfrequenz abhängig und beträgt bei 75/min 0,35 – 0,40 s.

Die sechs frontalen Ableitungen (Einthoven und Goldberger) sind mit ihrer Polung im *Cabrera-Kreis* eingezeichnet (**E**). Aus mindestens zwei (besser drei; **G**) synchronen Ableitungen des Cabrera-Kreises kann der gleichzeitige Summenvektor in der Frontalebene, z. B. der **mittlere QRS-Vektor**, bestimmt werden (**C3** u. **G**, rote Pfeile), dessen Lage bei normaler Erregungsausbreitung etwa der anatomischen Längsachse des Herzens entspricht („*elektrische Herzachse*“).


A. Vektorschleifen der Herzerregung
Frontal-ebene
Sagittal-ebene
Vektor-kardiogramm
R
Summenvektor
Horizontal-ebene
(nach Antoni)
B. EKG-Kurve
mV
+
–
R
P
T
Q
S
0,08 s
Welle
Strecke
Intervall
P
QRS
T
PQ
ST
0,12–0,2 s
ca.0,35 s
PQ
QT
frequenzabhängig
C. Bipolare Ableitungen I, II und III nach Einthoven
I
II
III
1
2
3
D. Unipolare Extremitätenableitungen nach Goldberger
aVR
1
rechter Arm
linker Arm
I
aVR
aVL
II
III
aVF
Fuß
2
E. Cabrera-Kreis
–120°
– 90°
– 60°
– 30°
aVL
I
0°
aVR
III
aVF
II
+ 30°
+120°
+ 90°
+ 60°

Die normalen **Lagetypen** der „elektrischen Herzachse“ erstrecken sich beim Erwachsenen von etwa + 90 Grad bis ca. – 30 Grad (**G, H**). Man unterscheidet den *Rechtstyp* mit α = + 120 bis + 90 Grad (häufig bei Kindern; kann bei Erwachsenen schon krankhaft sein), den *Steiltyp* (α = + 90 Grad bis + 60 Grad; **G1**), den *Indifferenztyp* (α = + 60 Grad bis + 30 Grad; **G2**) und den *Linkstyp* (α = + 30 bis – 30 Grad; **G3**).

Krankhafte Lagetypen sind der sog. *überdrehte Rechtstyp* (> + 120 Grad), z. B. bei Hypertrophie der rechten Kammer, und der *überdrehte Linkstyp* (negativer als – 30 Grad), z. B. bei Hypertrophie der linken Kammer.

Auch ein ausgedehnter **Myokardinfarkt** kann die elektrische Herzachse drehen. Hervorstechendes Merkmal eines *transmuralen Infarkts* (d. h. eines, der durch die ganze Ventrikelwand reicht) ist eine *pathologische Q-Zacke* (**I1**), d. h. eine, die > 0,04 s dauert und deren Höhe > 25 % der gesamten QRS-Höhe beträgt. Sie tritt innerhalb etwa eines Tages auf und entsteht dadurch, dass das abgestorbene Myokard keine elektrischen Signale liefert, sodass zu der Zeit, zu der dieser Myokardteil eigentlich depolarisiert werden sollte (erste 0,04 s), der Erregungsvektor in der gegenüberliegenden, gesunden Herzseite überwiegt. Der „0,04“-Vektor zeigt daher „vom Infarkt weg“, was z. B. bei einem Vorderseitenwandinfarkt vor allem in den Ableitungen V_5, V_6, I, und aVL als stark negative Q-Zacke (und verkleinertes R) zum Ausdruck kommt. Pathologische Q-Zacken sind auch noch nach Jahren zu sehen (**I2,3**), d. h. sie sind für einen *akuten* Infarkt nicht beweisend. Eine *Hebung der ST-Strecke* im EKG ist Zeichen für ischämische, aber (noch) nicht abgestorbene Myokardteile. Sie ist 1. während einer Myokardischämie (Angina pectoris), 2. ganz zu Beginn eines transmuralen Infarkts, 3. bei einem nichttransmuralen Infarkt, sowie 4. in den Randbezirken eines Stunden bis Tage alten transmuralen Infarkts (**I4**) zu beobachten. 1 – 2 Tage nach einem Infarkt normalisiert sich die ST-Strecke, doch dreht sich jetzt die *T-Welle* für einige Wochen um (**I5** und **2**).

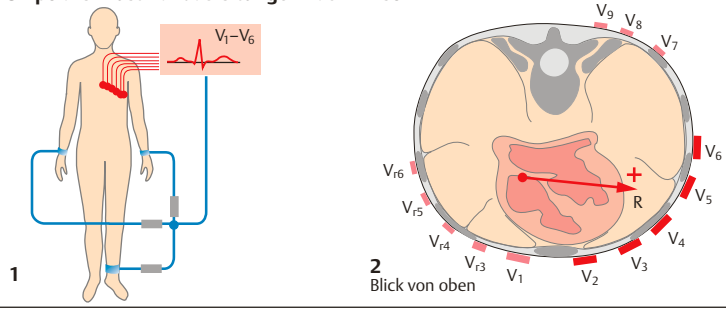
Herzerregung bei Elektrolytstörungen

Eine geringgradige **Hyperkaliämie** hebt u. a. im Sinusknoten das MDP an und wirkt daher u. U. positiv-chronotrop. Bei *starker* Hyperkaliämie führt das positivere MDP zur Inaktivierung der Na^+-Kanäle (S. 64), d. h., Anstiegssteilheit und Amplitude des AP im AV-Knoten sind vermindert (negativ dromotroper Effekt). Außerdem erhöht sich g_K, sodass das Präpotenzial flacher wird (negativ-chronotrope Wirkung; ▶ Abb. 8.4, B3a) und die Repolarisation im Myokard beschleunigt ist, womit das Ca^{2+} in der Zelle absinkt. Im Extremfall erlischt auch die Schrittmachertätigkeit (*Herzlähmung*). Eine (mäßige) **Hypokaliämie** wirkt positiv-chronotrop und -inotrop (▶ Abb. 8.4, B3a). Eine **Hyperkalzämie** erhöht wahrscheinlich g_K und verkürzt deshalb das AP des Myokards.

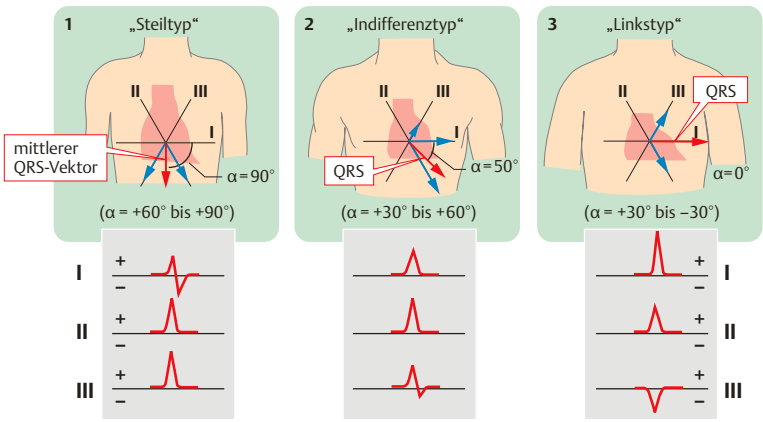
EKG. Veränderungen der K^+- und Ca^{2+}- Konzentration im Serum führen zu Änderungen der Myokarderregung, die im EKG sichtbar werden können:

- Bei einer *Hyperkaliämie* (> 6,5 mmol/l) kommt es zu einem erhöhten, spitzen T und zu Leitungsstörungen mit Verlängerung des PQ-Intervalls und QRS-Verbreiterung und, im Extremfall, zum Herzstillstand.
- Bei einer *Hypokaliämie* (< 2,5 mmol/l) beobachtet man eine Senkung der ST-Strecke, ein biphasisches T (erst + , dann -) und eine zusätzliche positive *U-Welle* (zeitlich nach T).
- Bei einer Hyperkalzämie (> 2,75 mmol/l Gesamtcalcium) ist das QT-Intervall auf Kosten der ST-Strecke verkürzt,
- bei einer Hypokalzämie (< 2,25 mmol/l Gesamtcalcium) ist das QT-Intervall verlängert.

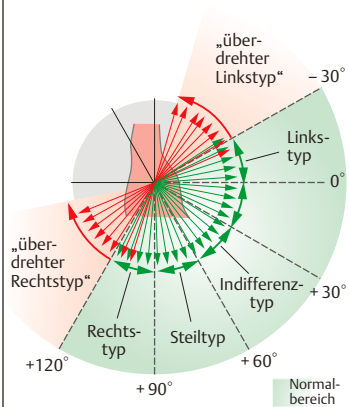
F. Unipolare Brustwandableitungen nach Wilson



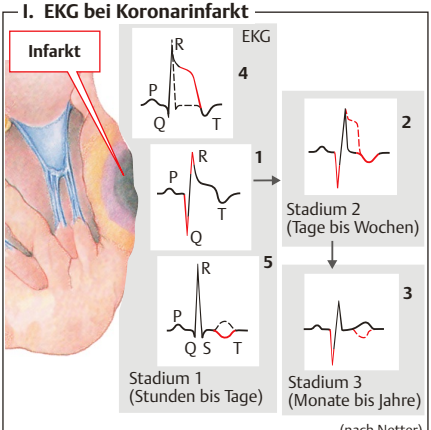
G. Bestimmung des mittleren QRS-Vektors aus EKG-Ableitungen I – III



H. Lagetypen des Herzens



I. EKG bei Koronarinfarkt



Rhythmusstörungen (**Arrhythmien**), also Veränderungen der *Erregungsbildung* oder *-überleitung*, sind im EKG sichtbar.

Störungen der Erregungsbildung ändern den Sinusrhythmus. Steigt die Sinusfrequenz über 100/min, z. B. bei körperlicher Anstrengung, Aufregung, Fieber (Anstieg um ca. 10 min^{-1} pro 1 °C), oder Hyperthyreose, so handelt es sich um eine *Sinustachykardie* (**A2**), fällt sie unter 60/min (z. B. bei Hypothyreose), um eine *Sinusbradykardie*. Beidesmal ist der Rhythmus regelmäßig, während bei der *Sinusarrhythmie* die Frequenz schwankt. Physiologischerweise tritt eine Sinusarrhythmie bei Jugendlichen auf und ist atmungsabhängig: Inspiration beschleunigt, Exspiration verlangsamt die Frequenz.

Ektope Reizbildung. Auch bei (nomotoper) Reizbildung im Sinusknoten (**A**) können von einem Fokus (Herd) im Vorhof (*atrial*), im AV-Knoten (*nodal*) oder im Ventrikel (*ventrikulär*) abnorme *ektope* (= *heterotope*) Erregungen starten. Eine hochfrequente atriale Fokusentladung löst eine **Vorhoftachykardie** aus (sägezahnförmige „Grundlinie" statt P-Welle), welcher der Ventrikel bis zu einer Frequenz von ca. 200/min folgt. Darüber hinaus wird nur jede 2. oder 3. Erregung weitergeleitet, weil die Impulse dazwischen in die Refraktärphase der Reizleitungsanteile mit dem längsten Aktionspotenzial (AP) fallen (meist Purkinje-Fasern), die somit als *Frequenzfilter* wirken. Bei Vorhoffrequenzen bis 350/min spricht man von **Vorhofflattern**, darüber von **Vorhofflimmern** (bis zu 500/min). Die Ventrikelerregung ist dann völlig unregelmäßig (**absolute Arrhythmie**). Die **Kammertachykardie** ist eine rasche Folge ventrikulärer (ektoper) Reizbildungen, die mit einer Extrasystole (ES, s. u.) beginnt (**B3**; zweite ES). Füllung und Auswurf des Herzens nehmen ab, und es kann zu **Kammerflimmern** kommen, einem hochfrequenten, unkoordinierten Zucken des Myokards (**B4**). Ohne Gegenmaßnahmen ist es wegen der fehlenden Blutförderung genau so tödlich wie ein Herzstillstand.

Kammerflimmern tritt bevorzugt auf, wenn die Extrasystole in die **vulnerable** („verletzbare") **Phase** des vorhergehenden APs fällt (relative Refraktärphase, synchron mit der T-Welle im EKG, ▶ Abb. 8.4A). Die in dieser Phase ausgelösten APs haben nämlich (a) eine geringere Anstiegssteilheit und werden daher langsamer fortgeleitet und sind (b) von kürzerer Dauer. Beides trägt dazu bei, dass die Erregung im Myokard immer wieder auf schon wieder erregbare Bezirke trifft (Kreisen der Erregung = *Reentry*). Kammerflimmern kann u. a. durch einen Stromunfall ausgelöst werden, ist aber meist auch durch einen rechtzeitigen dosierten Stromstoß (*Defibrillator*) wieder zu beseitigen.

Extrasystolen (ES). Werden Impulse von einem atrialen oder nodalen (= supraventrikulären) ektopen Fokus zu den Ventrikeln weitergeleitet, können diese aus ihrem Sinusrhythmus kommen: Supraventrikuläre Arrhythmie. Bei der **Vorhof-ES** ist im EKG die P-Zacke verformt, der QRS-Komplex aber normal. Bei der **nodalen ES** werden die Vorhöfe rückläufig erregt; die P-Welle wird daher negativ und ist im QRS-Komplex verborgen oder erscheint kurz nach ihm (**B1** rechts). Da bei der supraventrikulären ES oft auch der Sinusknoten mitentladen wird, vergrößert sich das Intervall zwischen der R-Zacke der ES (= R_{ES}) und der nächsten, normalen R-Zacke um die Laufzeit, die der Reiz vom Fokus zum Sinusknoten braucht: *Postextrasystolische Pause*. Für die RR-Intervalle gilt dabei: $R_{ES}R > RR$ und ($RR_{ES} + R_{ES}R$) < 2 RR (**B1**). Bei einer **Kammer-ES** (**B2, 3**) ist der QRS-Komplex der ES verformt. Bei niedriger Sinusfrequenz wird die nächste Sinuserregung ungestört zu den Ventrikeln weitergeleitet: Interponierte ES (**B2**). Bei höherer Sinusfrequenz trifft der nächste Sinusreiz aber schon ein, wenn die Kammer noch refraktär ist, sodass erst der übernächste Sinusimpuls wirksam wird: Kompensatorische Pause. Dabei ist $RR_{ES} + R_{ES}R = 2$ RR.

Störungen der Erregungsüberleitung: **AV-Block.** Mit *AV-Block I. Grades* wird eine abnorm verlangsamte AV-Überleitung (PQ-Intervall > 0,2 s), mit *AV-Block II. Grades* eine Überleitung nur jedes 2. oder 3. Mal und mit *AV-Block III. Grades* ein totaler Block bezeichnet. Bei Letzterem steht vorübergehend das Herz still (*Adam-Stokes-Anfall*), doch übernehmen dann ventrikuläre Schrittmacher die Kammererregung (ventrikuläre Bradykardie bei normaler Vorhoferregungsfrequenz). Eine teilweise oder totale Unabhängigkeit des QRS-Komplexes von der P-Welle sind die Folge (**B5**). Die Herzfrequenz sinkt auf 40 – 55/min, wenn der AV-Knoten die Schrittmacherrolle übernimmt (**B5**) und auf nur 25 – 40/min bei sog. tertiären (ventrikulären) Schrittmachern. Ein *künstlicher Schrittmacher* leistet hier gute Dienste.

Ein **Schenkelblock** (Überleitungsstörung in den Tawara-Schenkeln) führt zu starken Verformungen des QRS-Komplexes, da die betroffene Myokardseite über abnorme Wege von der gesunden Seite her erregt wird.

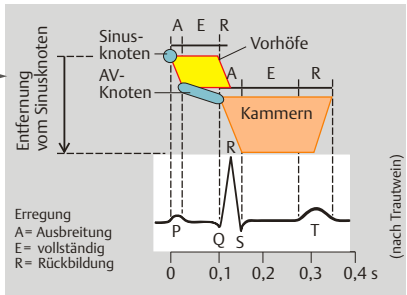
A. Nomotope Reizbildung mit normaler Überleitung



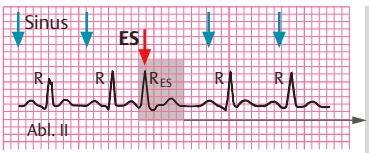
1 normaler Sinusrhythmus



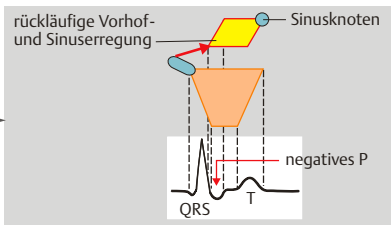
2 Sinustachykardie

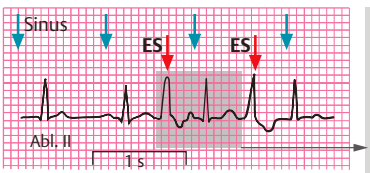


B. Heterotope Reizbildung (1–5) und Überleitungsstörung (5)

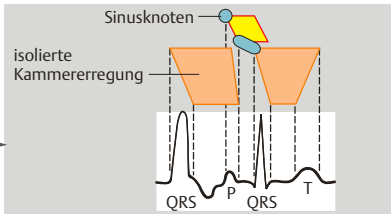


1 nodale (AV-) Extrasystole mit postextrasystolischer Pause

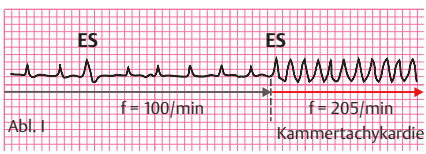




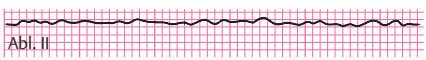
2 interponierte Kammerextrasystole



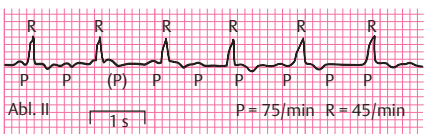
3 Kammertachykardie nach Extrasystole



4 Kammerflimmern



5 totaler AV-Block mit ventrikulärem Ersatzrhythmus



(z. T. nach Riecker)

Der Abhängigkeit zwischen der *Länge* und der *Kraft* eines Muskels (S. 84) entspricht am Herzen die Beziehung zwischen *Ventrikelvolumen* (Muskellänge) und *Ventrikeldruck* (Kraft). Trägt man die Veränderungen von Volumen und Druck während einer vollständigen Herzaktion in ein **Druck/Volumen-Diagramm** ein, erhält man das **Arbeitsdiagramm** des Herzens (*Frank* 1895) (**A1**, Punkte A-D-S-V-A für den linken Ventrikel).

Zur **Konstruktion des Arbeitsdiagramms** werden folgende Druck/Volumen-Kurven benötigt:

- Die **Ruhedehnungskurve**. Sie gibt die Drücke an, die passiv (ohne Myokardkontraktion) bei verschiedenen Füllungsvolumina des Ventrikels entstehen (**A1** u. **A2**, blaue Kurve).

- Die Kurve der **isovolumetrischen Maxima** (**A1** u. **A2**, grüne Kurve). Sie wird (experimentell) dadurch gewonnen, dass – ausgehend von verschiedenen Füllungsvolumina – die maximale Druckentfaltung des Ventrikels bei konstantem Ventrikelvolumen (isovolumetrisch, d. h. ohne Volumenauswurf) gemessen wird (**A2**, senkrechte Pfeile).

- Die Kurve der **isotonischen (isobaren) Maxima** (**A1** u. **A2**, violette Kurve). Dabei wird – wieder ausgehend von verschiedenen Füllmengen – der Auswurf (experimentell) so gesteuert, dass während der Volumenverminderung der Druck konstant bleibt (Isotonie; **A2**, waagrechte Pfeile).

- Die Kurve der **Unterstützungsmaxima** (*U-Kurve*; **A1** u. **A2**, orange Kurven). Die Systole enthält eine isovolumetrische Anspannungsphase (**A1**, A – D), die von der auxotonischen Austreibungsphase (Volumenabnahme bei weiterem Druckanstieg) gefolgt ist (**A1**, D – S). Eine solche gemischte Kontraktionsform wird *Unterstützungszuckung* genannt (s. a. ▶ Abb. 2.14B). Bei gegebenem Füllungsdruck (**A1**, Punkt A) ändert sich deren Maximum (**A1**, Punkt S) in Abhängigkeit vom enddiastolischen Aortendruck (**A1**, Punkt D), doch liegen all diese Maxima auf der U-Kurve. Sie ist die (fast) lineare Verbindung zwischen dem zu jedem Füllungsdruck (Punkt A) gehörenden isovolumetrischen und isotonischen Maximum (**A1**, Punkt T bzw. M).

Trägt man die Druck- und Volumenwerte z. B. des linken Ventrikels während des Herzzyklus als **Arbeitsdiagramm** in das Druck/Volumen-Diagramm ein, ergibt sich folgender Zyklus (**A1**): Das *enddiastolische Volumen* (EDV) betrage z. B. 125 ml (**A1**, Punkt A). Während der *Anspannungsphase* steigt der Ventrikeldruck so lange isovolumetrisch an (alle Klappen sind zu!), bis der diastolische Aortendruck (hier z. B. 80 mm Hg) erreicht ist (**A1**, Punkt D). Jetzt öffnet sich die Aortenklappe. Während der *Austreibungsphase* wird das Ventrikelvolumen um das Schlagvolumen (SV) verringert, während der Druck anfänglich noch weiter wächst (S. 214) (*Laplace*, Gl. (8.3): $P_{tm} \uparrow$, weil $r \downarrow$ und $w \uparrow$). Nach Erreichen des maximalen (= systolischen) Druckes (**A1**, Punkt S) ändert sich das Volumen praktisch nicht mehr, der Druck aber sinkt etwas, bis er den Aortendruck unterschreitet, sodass die Aortenklappe zuschlägt (**A1**, Punkt K). In der *Entspannungsphase* fällt der Druck (bei konstantem Volumen) rasch auf (fast) 0 ab (**A1**, Punkt V). Im Ventrikel befindet sich jetzt noch das *endsystolische Volumen* [ESV]; im Beispiel: 60 ml). Während der *Füllungsphase* steigt der Ventrikeldruck (entlang der Ruhedehnungskurve) wieder leicht an.

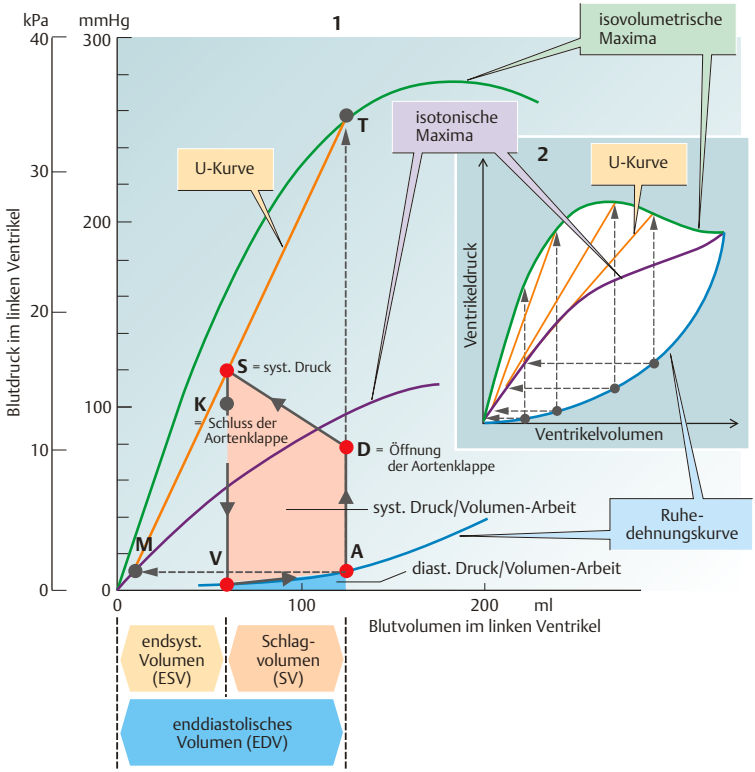
Herzarbeit und Herzleistung

Da Arbeit [J = N · m] = Druck [N · m^{-2} = Pa] · Volumen [m^3], entspricht die während des Herzzyklus umschriebene Fläche im Druck/Volumen-Diagramm (**A1**, rosa Fläche) der **Druck/Volumen-Arbeit** oder kurz P-V-Arbeit, die die linke Kammer während der Systole leistet (13 333 Pa · 0,00 008 m^3 = 1,07 J; rechte Kammer: 0,16 J). Den weitaus größten Teil dieser systolischen P-V-Arbeit leistet das Myokard direkt durch seine aktive Kontraktion, ein kleiner Teil wird durch die passiven, elastischen Rückstellkräfte des bei der Füllung gedehnten Ventrikels geleistet. Diese diastolische Füllungsarbeit (**A1**, blaue Fläche unterhalb der blauen Kurve) wird teilweise (indirekt) vom Ventrikelmyokard, teilweise aber auch vom Vorhofmyokard, von der Atemmuskulatur und von der Skelettmuskulatur geleistet (venöser Rückstrom) (S. 230).

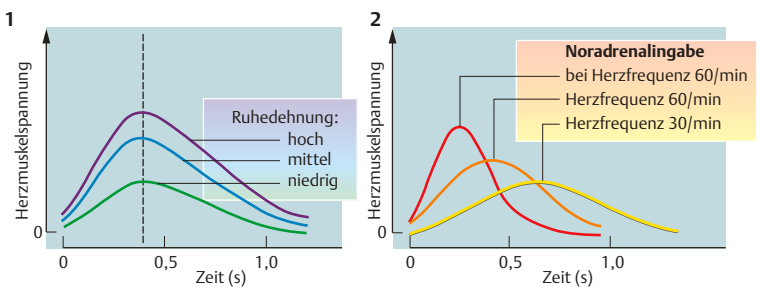
Gesamtarbeit. Zusätzlich zur systolischen P-V-Arbeit beider Kammern (in Ruhe ca. 1,2 J) müssen vom Herzen noch weitere 20 % (0,24 J) **Arbeit für die Pulswelle** (Ausdehnung der Gefäßwände, Windkessel) (S. 214) geleistet werden. Die Arbeit, die zur *Beschleunigung des Blutstroms* benötigt wird, ist in Ruhe sehr klein (1 % der P-V-Arbeit), steigt jedoch bei hohen Herzfrequenzen an. Die **Leistung** des ganzen Herzens in Ruhe (f = 70/min = 1,17/s) beträgt somit ca. (1,45 J · 1,17 s^{-1} =) 1,70 Watt.

Abb. 8.9 Druck-Volumen-Beziehung, Herzarbeit

A. Arbeitsdiagramm des Herzens (linker Ventrikel)



B. Einflüsse von Ruhedehnung (1) sowie Herzfrequenz und Sympathikus (2) auf die Spannung und Kontraktionsgeschwindigkeit des Herzmuskels



Text siehe nächste Seite

(nach Sonnenblick)

Die Reaktion auf wechselnde Kammerfüllung (Körperlage, Atmung) oder Aortendrücke erfolgt *autonom*, indem die *Vordehnung* des Myokards (Ruhedehnung) das Schlagvolumen (SV) bestimmt: **Frank-Starling-Mechanismus**. Er sorgt auch dafür, dass die Schlagvolumina der beiden Herzkammern nicht voneinander abweichen, sodass es weder im Lungen- noch im Körperkreislauf zu einem Stau kommt.

Erhöht sich die **Füllung** (Vorlast, engl. preload; **A1**), so verschiebt sich der Beginn der Anspannungsphase auf der Ruhedehnungskurve nach rechts (**A1**, Punkt A_1). Dadurch erhöht sich das enddiastolische Volumen (EDV), das SV und die Herzarbeit; auch das endsystolische Volumen (ESV) steigt an.

Erhöht sich der **Aortendruck** (Nachlast, engl. afterload; **A2**), so öffnet sich die Aortenklappe erst bei einem entsprechend erhöhten Druck im linken Ventrikel (**A2**, Punkt $D_{ü}$). In einer kurzen Übergangsphase wird dadurch das Schlagvolumen vermindert ($SV_{ü}$). ESV erhöht sich dadurch auf $ESV_{ü}$. Die folgende diastolische Füllung schiebt daher den Beginn der Anspannungsphase auf der Ruhedehnungskurve nach rechts (**A2**, Punkt A_2). Das Schlagvolumen normalisiert sich so (SV_2) trotz des erhöhten Aortendrucks (D_2). Das ESV ist dabei relativ stark angestiegen (ESV_2).

Bei einer Vor- und Nachlast-*un*abhängigen Veränderung der Herzkraft spricht man von veränderter **Kontraktilität** oder **Inotropie**. So nimmt diese durch Noradrenalin oder Adrenalin sowie durch Steigerung der Herzfrequenz zu (β_1-adrenerg vermittelte, positiv-inotrope Wirkung bzw. Frequenzinotropie) (S. 220). Dabei erhöhen sich u. a. die isovolumetrischen Maxima (**A3**, grüne Kurve), sodass das Herz gegen einen erhöhten Druck (**A3**, Punkt D_3) arbeiten und/oder (auf Kosten des ESV) ein vergrößertes SV (**A3**, SV_4) auswerfen kann.

Während eine unterschiedliche Vordehnung nur die **Kraft** der Ventrikelkontraktion beeinflusst (▶ Abb. 8.9, B1), steigern positiv-inotrope Einflüsse auch die **Geschwindigkeit** der Myokardkontraktion (▶ Abb. 8.9, B2). Der *max. isovolumetrische Druckanstieg* (max. dP/dt) wird daher klinisch auch als Maß für die Kontraktilität benützt.

Venöser Rückstrom

Das von den Kapillaren kommende Blut wird über die Venen gesammelt und zum Herzen zurückgeführt. Die **treibenden Kräfte** dieses venösen Rückstroms (**B**) sind (a) der nach der Passage der Kapillaren noch verbleibende *Blutdruck* (*vis a tergo*; ca. 15 mmHg), (b) der Sog, der in der Systole durch die *Senkung der Ventilebene des Herzens* entsteht, (c) der Druck, den die sich kontrahierende Skelettmuskulatur auf die Venen ausübt (*Muskelpumpe*), wobei die *Venenklappen* eine Blutaustreibung in die falsche Richtung verhindern, (d) der durch *Inspiration* bedingte *Überdruck im Bauchraum* bei gleichzeitig erhöhtem *Unterdruck im Brustraum* (intrathorakaler Druck, P_{pl}) (S. 128), der zur Venenausweitung im Thorax und damit zu einem Sog führt (S. 232).

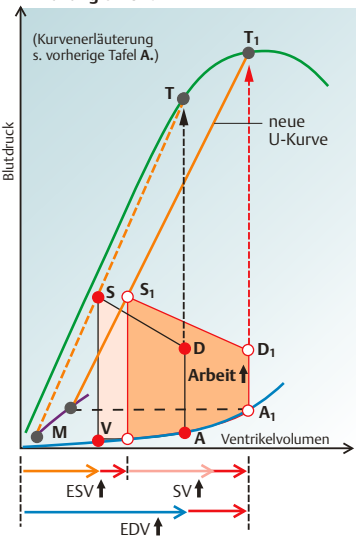
Beim *Lagewechsel* vom Liegen zum Stehen (**Orthostase**) werden die Beingefäße mit einer Blutsäule, d. h. mit einem zusätzlichen *hydrostatischen Druck*, belastet. Er führt in den (im Vergleich zu den Arterien) besonders leicht dehnbaren Venen zu deren *Ausweitung*, d. h., ca. 0,4 l Blut „versacken“ so. Dieses Blut wird dem sog. *zentralen Blutvolumen* (d. h. v. a. dem Lungenkreislauf) entnommen. Dadurch sinken der venöse Rückstrom zum linken Herzen und damit Schlagvolumen und Herzzeitvolumen ab. Um einen zu starken Blutdruckabfall (u. U. *orthostatischen Kollaps*!) zu verhindern, werden reflektorisch die Herzfrequenz und der periphere Widerstand erhöht (*orthostatischer Reflex*, ▶ Abb. 1.3). Das „Versacken“ des Blutes ist beim Stehen ausgeprägter als beim Gehen (Muskelpumpe!). Umgekehrt herrscht beim Stehen in den Kopfvenen ein Unterdruck. Etwas unterhalb des Zwerchfells verändert sich der Venendruck bei Lagewechsel nicht: *Indifferenzpunkt*.

Der sog. **zentrale Venendruck** (Druck im rechten Vorhof, normal: 0 – 12 cmH_2O [0 – 9 mmHg]) ist in erster Linie *vom Blutvolumen abhängig*. Seine Messung wird daher klinisch zur Überwachung des Blutvolumens (z. B. bei Infusionen) verwendet. Ein erhöhter zentraler Venendruck (> ca. 20 cmH_2O [15 mmHg]) findet sich u. a. aber auch bei einer Herzinsuffizienz, d. h. bei einer zu geringen Pumpwirkung des Herzens und, physiologischerweise, während einer Schwangerschaft.

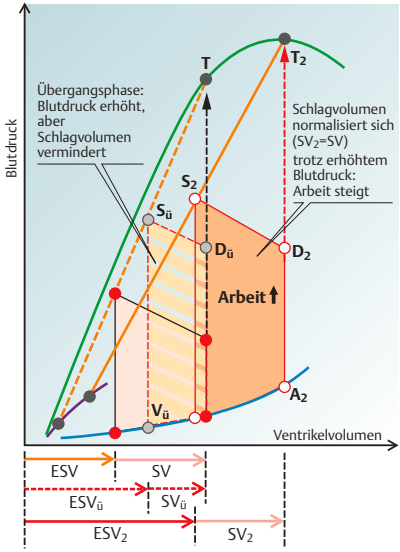
Abb. 8.10 Regulation des Schlagvolumens, venöser Rückstrom

A. Einflüsse auf die Herzaktion

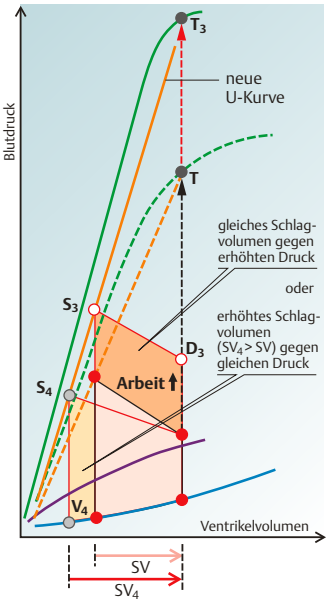
1 Füllung erhöht



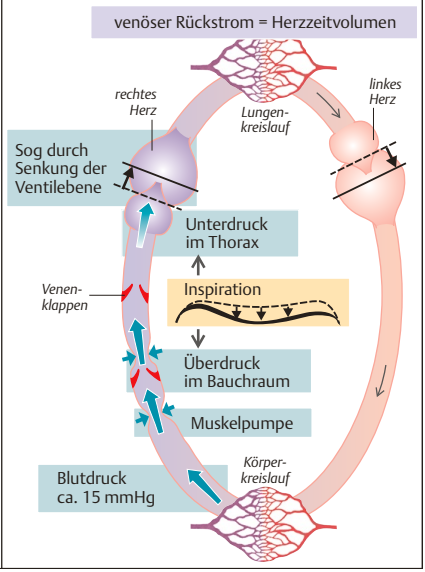
2 Blutdruck erhöht



3 Kontraktilität erhöht



B. Venöser Rückstrom



Unter Blutdruck schlechthin ist der arterielle Blutdruck *im Körperkreislauf* gemeint. In der Aorta steigt er während der systolischen Auswurfphase bis zu einem Maximum, dem **systolischen Druck** (P_S), um während der systolischen Anspannungsphase (Aortenklappe noch geschlossen!) einem Minimum zuzustreben, dem **diastolischen Druck** (P_D) (**A1** u. ▶ Abb. 8.3, A2). Die Differenz $P_S - P_D$ ist die **Blutdruckamplitude** (engl.: pulse pressure). Sie ist eine Funktion des Schlagvolumens (SV) und der Compliance (Volumendehnbarkeit = dV/dP) (S. 214) der Arterien. Bei gegebenem SV und verminderter Compliance der Gefäße steigt P_S mehr als P_D, d. h., die Amplitude wird größer (häufig im Alter, s. u.). Dasselbe gilt, wenn bei gegebener Compliance das SV steigt.

Wenn der **totale periphere Widerstand** (TPR) (S. 214) **steigt** und SV so rasch wie zuvor ausgeworfen wird, steigen P_S und P_D um den gleichen Betrag (Amplitude unverändert). Meist wird jedoch der SV-Auswurf durch den erhöhten TPR verzögert und das Verhältnis arterieller Volumenanstieg/peripherer Abfluss während der Auswurfphase sinkt. P_S steigt daher weniger als P_D, d. h. die *Amplitude wird kleiner.*

Normale und **erhöhte Blutdruckwerte** (gelten für alle Altersgruppen). In Ruhe (Sitzen, Liegen) ist ein Blutdruck (P_S/P_D in mmHg) von < 120/< 80 *optimal*, 120 – 129/80 – 84 *normal*, 130 – 139/85 – 89 *hoch–normal*. Bei Werten > 140/> 90 spricht man von **Hochdruck** (= **Hypertonie** = [engl.] Hypertension). Bei Werten von ca. < 105/< 65 liegt ein *zu niedriger* Blutdruck vor: **Hypotonie**.

Ein optimal regulierter Blutdruck (S. 238) ist für die Versorgung der Gewebe unerlässlich. Ein zu geringer Blutdruck (**Hypotonie**) kann zu Schock (S. 244), Anoxie (S. 152) und Gewebeuntergang führen. Auch ein chronisch erhöhter Blutdruck (**Hypertonie**) (S. 242) schadet, da die Gefäße (besonders von Herz, Gehirn, Niere und Netzhaut) dadurch in Mitleidenschaft gezogen werden.

Für die periphere Durchblutung ist der **mittlere** (= über die Zeit gemittelte) **Blutdruck $\bar{P}$** entscheidend (S. 214).

Man kann $\bar{P}$ aus einer blutig gemessenen Blutdruckkurve (z. B. Arterienkatheter) grafisch ermitteln (**A**) oder schon beim Schreiben einer solchen Kurve die Oszillationen so weit *dämpfen*, dass nur noch dieser Mittelwert aufgezeichnet wird. Näherungsweise errechnet er sich aus:

$$\bar{P} = 1/3(2P_D + P_S)$$

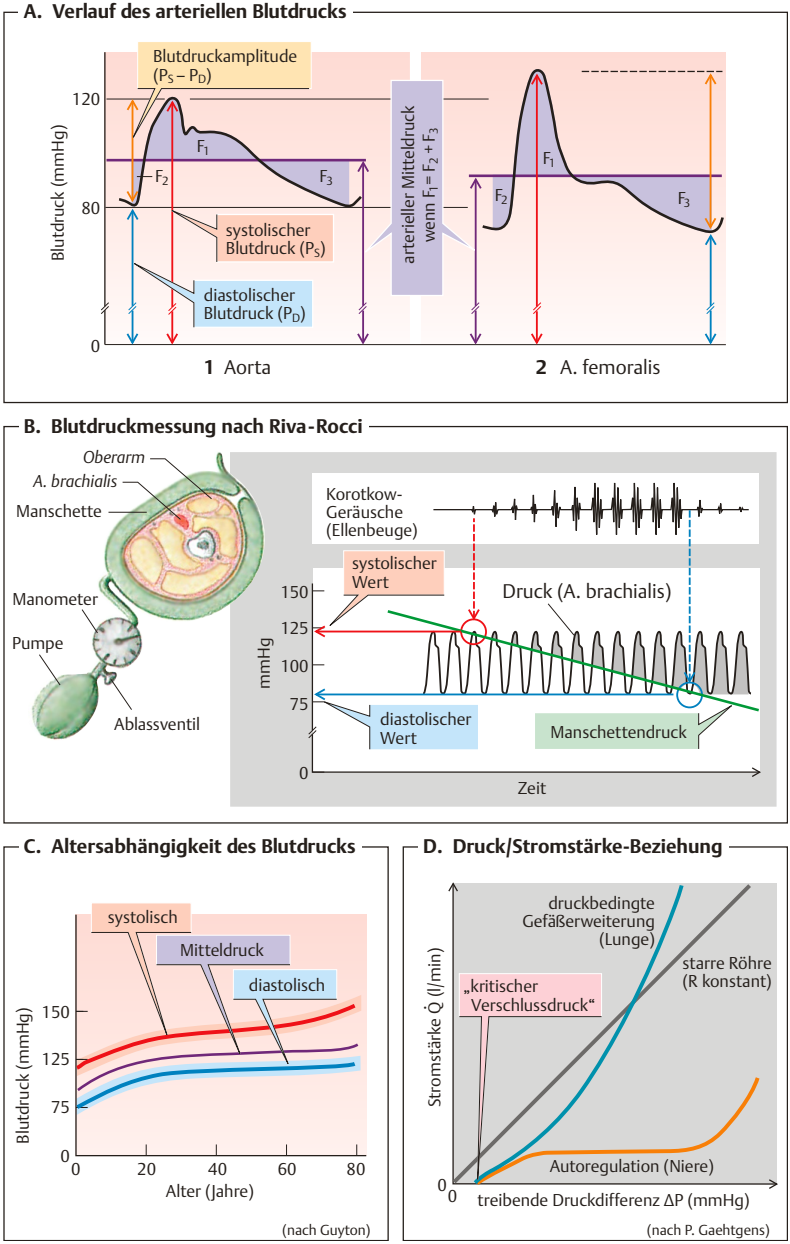
Obwohl der Mitteldruck von der Aorta zu den großen Arterien hin abfällt, ist P_S in großen Arterien (z. B. A. femoralis) gewöhnlich höher als in der Aorta (vgl. **A1** mit **A2**). Der Grund dafür ist ihre (im Vergleich zur Aorta) verminderte Compliance (s. a. Pulswellengeschwindigkeit) (S. 216).

Die **Blutdruckmessung** kann *direkt* über eine im Blutstrom liegende Nadel erfolgen. Im Vergleich zur Aorta ist die Blutdruckkurve in herzfernen Arterien durch die Laufzeit der Druckpulswelle (3 – 10 m/s) (S. 216) zeitlich versetzt, und auch die Form der Kurve hat sich geändert (**A1, 2**; geschriebene Blutdruckkurven). Routinemäßig wird der Blutdruck (in Herzhöhe) aber unblutig nach *Riva-Rocci* gemessen (**B**).

Eine aufblasbare Manschette wird dazu straff um den Oberarm gelegt und ein Stethoskop wird auf die Ellenbeuge aufgesetzt. Unter Manometerkontrolle wird die Manschette weit über den Druckwert hinaus aufgepumpt, der für P_S etwa zu erwarten ist (Verschwinden des Radialis-Pulses!). Dann lässt man den Manschettendruck langsam ab (2 – 4 mmHg/s). Das Auftauchen erster pulssynchroner *(Korotkow-) Geräusche* zeigt die Unterschreitung von P_S an (ablesen!). Dieses Geräusch wird zuerst lauter, um plötzlich, bei Unterschreiten des P_D, leiser und dumpfer zu werden (2. Ablesung).

Fehlerquellen der Blutdruckmessung. Wird die Messung wiederholt, muss der Manschettendruck davor für 1 – 2 min ganz abgelassen werden, da der venöse Stau sonst einen erhöhten P_D vortäuscht. Auch sollte die Manschette mindestens 20 % breiter sein als der Armdurchmesser; eine zu lockere oder relativ zu schmale Manschette (Arm bei Übergewicht oder bei Athleten; Messung am Oberschenkel) täuscht ebenfalls einen erhöhten P_D vor.

Der **Blutdruck in der Pulmonalarterie** ist wesentlich niedriger ($P_S \approx 22$, $P_D \approx 8$ mmHg) als in der Aorta. Eine weitere Besonderheit des Lungenkreislaufs sind die relativ dünnen Gefäßwände sowie die hohe Nachgiebigkeit ihrer Umgebung (luftgefülltes Lungengewebe!). Ein erhöhtes Herzzeitvolumen (HZV) des rechten Ventrikels führt deswegen zu einer Ausdehnung der Lungengefäße, d. h. ihr Widerstand sinkt (**D**). Das verhindert bei einer z. B. arbeitsbedingten Steigerung des HZV, dass der Druck in der Pulmonalarterie zu stark ansteigt. Gleichzeitig haben die Lungengefäße eine Art Pufferfunktion für kurzzeitige Blutvolumenschwankungen (S. 230).


A. Verlauf des arteriellen Blutdrucks
Blutdruckamplitude ($P_S - P_D$)
Blutdruck (mmHg)
120
80
0
F_1
F_2
F_3
systolischer Blutdruck (P_S)
diastolischer Blutdruck (P_D)
arterieller Mitteldruck wenn $F_1 = F_2 + F_3$
1 Aorta
2 A. femoralis
B. Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
Oberarm
A. brachialis
Manschette
Manometer
Pumpe
Ablassventil
Korotkow-Geräusche (Ellenbeuge)
systolischer Wert
Druck (A. brachialis)
mmHg
150
125
100
75
0
diastolischer Wert
Manschettendruck
Zeit
C. Altersabhängigkeit des Blutdrucks
systolisch
Mitteldruck
diastolisch
Blutdruck (mmHg)
150
125
75
0
0
20
40
60
80
Alter (Jahre)
(nach Guyton)
D. Druck/Stromstärke-Beziehung
druckbedingte Gefäßerweiterung (Lunge)
starre Röhre (R konstant)
„kritischer Verschlussdruck“
Stromstärke $\dot{Q}$ (l/min)
Autoregulation (Niere)
0
0
treibende Druckdifferenz ΔP (mmHg)
(nach P. Gaehtgens)

Die Ver- und Entsorgung der Zellen erfolgt über die Blutkapillaren und die postkapillären Venolen (*Austauschgefäße*) (S. 214). Ihr Endothel kann kleine (ca. 2 – 5 nm) und (v. a. in Niere und Leber) große (20 – 80 nm) *„funktionelle Poren"* besitzen, die lecken Interzellularspalten bzw. einer Fenestrierung des Endothels entsprechen. Je nach Organ ist das Endothel sehr unterschiedlich permeabel. Während Wasser und anorganische Ionen praktisch überall durchkommen, ist das Endothel für Blutzellen und große Eiweißkörper weitgehend dicht. Transzytose und Carrier (S. 38) ermöglichen jedoch auch den Durchtritt bestimmter größerer Moleküle.

Filtration und **Resorption.** Aus allen Austauschgefäßen des Körpers (ohne Nieren) werden pro Tag rund 20 l Flüssigkeit in das Interstitium abfiltriert. Dem steht eine Resorption, d. h. eine Rückkehr der Flüssigkeit in die Kapillaren und Venolen, von rund 18 l/Tag gegenüber (s. u.). Die restlichen ca. 2 l/Tag erreichen die Blutbahn erst wieder über den Umweg der **Lymphe** (**A**).

Die Filtrations- bzw. Resorptionsrate Q_f wird vom **Filtrationskoeffizienten** K_f (= Wasserdurchlässigkeit *k* mal Austauschfläche F) des Endothels sowie vom **effektiven Filtrationsdruck** P_{eff} bestimmt ($Q_f = P_{eff} \cdot K_f$). P_{eff} ist die Differenz von *hydrostatischem Druckunterschied* ΔP und *onkotischem* (= *kolloidosmotischem*) *Druckunterschied* Δπ (S. 417) über die Kapillarwand (*Starling-Beziehung*; **A**), wobei ΔP = Blutdruck in der Kapillare (P_{kap}) minus Druck im Interstitium (P_{int}, normalerweise ≈ 0 mmHg). ΔP beträgt auf Herzhöhe am arteriellen Ende systemischer Kapillaren rund 30 mmHg und fällt zum venösen Ende auf rund 22 mmHg ab. Δπ ($= \pi_{kap} - \pi_{int}$) ≈ 24 mmHg; **A**) wirkt ΔP entgegen, sodass die anfänglich hohe **Filtration** ($P_{eff} = +6$ mmHg) entlang der Kapillare absinkt und bei $P_{eff} = 0$ ganz versiegt (Filtrationsgleichgewicht). Zu einer **Resorption** zurück ins Lumen von Kapillare und Venole führt nur ein kurzzeitiges (< 1 min) Absinken von P_{eff} unter Null. Man nimmt an, dass dies durch die **Vasomotion** (**A**), also die spontan oszillierende präkapilläre Vasokonstriktion ($1 - 20\ min^{-1}$), erreicht wird, die den P_{kap} (und damit ΔP) rhythmisch kurz auf Werte absenkt, die kleiner als Δπ sind, sodass P_{eff} negativ wird. In der **Lunge** beträgt ΔP nur ca. 10 mmHg, sodass dort P_{eff} von vornherein negativ ist und daher normalerweise keine Filtration stattfindet.

Unterhalb der Herzebene addiert sich der **hydrostatische Druck** der Blutsäule zum Druck im Kapillarlumen (Füße: ca. + 90 mmHg!). Vor allem beim ruhigen Stehen kommt es dort zu hohen Filtrationsraten, die *„selbstregulatorisch"* dadurch kompensiert werden, dass (a) wegen des Wasserausstroms auch die Proteinkonzentration und damit $\Delta\pi_{int}$ entlang der Kapillare ansteigt (= Normalfall an den Glomeruluskapillare (S. 174)) und (b) bei vermehrter Filtration P_{int} ansteigt und damit ΔP kleiner wird.

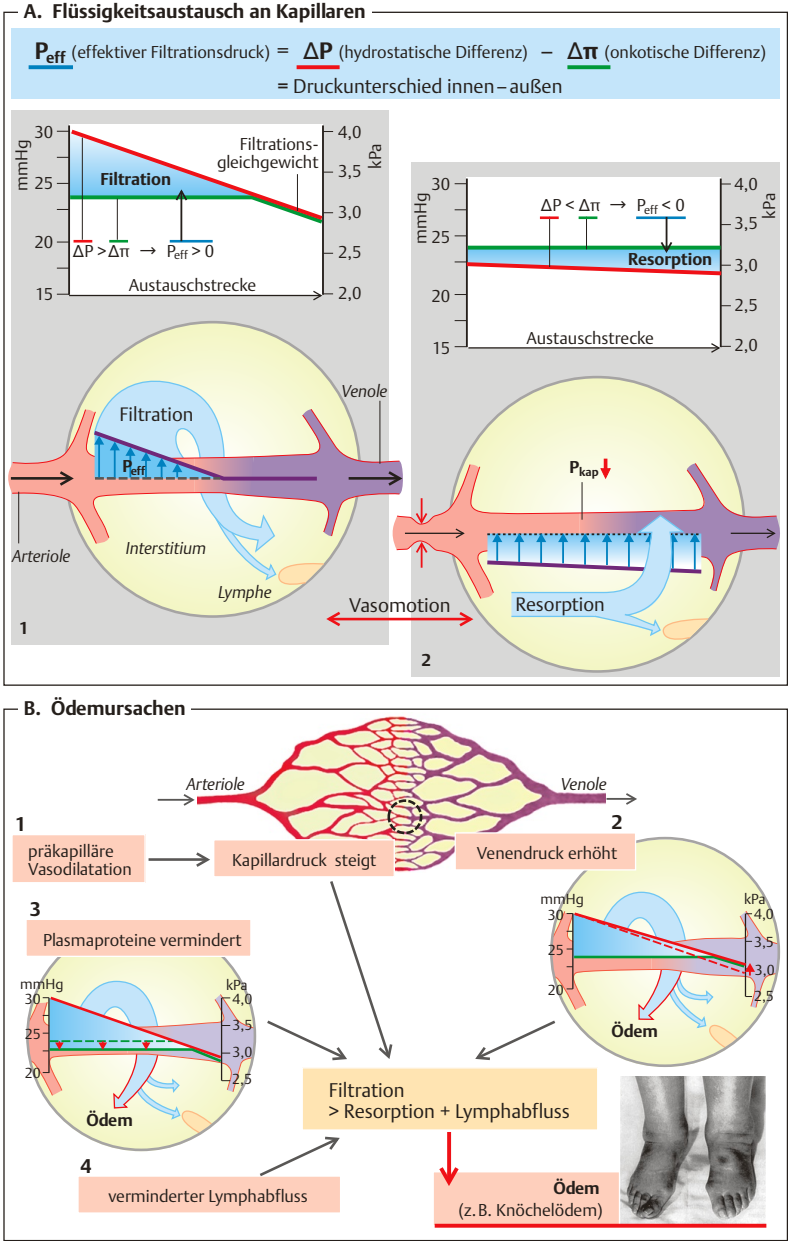
Übersteigt die Filtratmenge die Summe von resorbiertem Volumen plus Lymphabfluss, entstehen **Ödeme**, im Pfortaderbereich ein *Aszites*, im kleinen Kreislauf ein *Lungenödem*.

Als **Ödemursachen** kommen in Frage (**B**):

- Blutdruckanstieg am arteriellen Ende der Kapillare (**B1**) durch präkapilläre Vasodilatation (P_{kap} ↑), v. a. bei gleichzeitiger Permeabilitätssteigerung für Proteine (σ_{Prot} und damit Δπ ↓), z. B. bei Entzündungen oder Anaphylaxie (Histamin, Bradykinin u. a.).
- Anstieg des venösen Druckes (P_{kap} ↑ am Ende der Kapillare, **B2**), was z. B. lokal durch eine Venenthrombose oder systemisch durch Herzinsuffizienz verursacht sein kann (*kardiale Ödeme*). Ein Pfortaderstau führt zum *Aszites*.
- Eine verminderte Plasmakonzentration von Proteinen, v. a. von Albumin, lässt Δπ überproportional sinken (**B3** u. ▶ Abb. 13.1, A), was daran liegen kann, dass Proteine renal verloren gehen (Proteinurie), dass die Leber zu wenig Plasmaproteine synthetisiert (z. B. Leberzirrhose) oder dass bei Eiweißmangel die Plasmaproteine zur Deckung des Energiebedarfs vermehrt abgebaut werden (*Hungerödeme*).
- Auch ein verminderter Lymphabfluss (**B4**) kann zu lokalen Ödemen führen, sei es durch Kompression (Tumoren), Durchtrennung (Operationen), Verödung (Strahlentherapie) oder Verlegung (Bilharziose) der Lymphwege.
- Die Ödembildung wird begünstigt durch den erhöhten hydrostatischen Druck in abhängigen Körperpartien (Knöchelödeme; **B**, Foto).

Diffusion. Bei der Filtration und Resorption von H_2O durch die Kapillarwand werden zwar auch gelöste Teilchen mitgerissen („Solvent Drag") (S. 36), doch spielt der *Stoffaustausch durch Diffusion* (S. 32) quantitativ die weit größere Rolle. Besteht für den Stoff ein Konzentrationsunterschied zwischen Plasma und Interstitium, kommt es zur Nettodiffusion dieses Stoffes (z. B. O_2, CO_2).

Abb. 8.12 Austauschvorgänge am Endothel



Das Myokard wird von den beiden Koronararterien versorgt, die aus der Aortenwurzel entspringen. Die rechte Koronararterie (ca. $^1/_7$ des Blutes) versorgt in der Regel den Großteil des rechten Ventrikels, die linke ($^6/_7$ des Blutes) den des linken Ventrikels (**A**). Der Beitrag der beiden Arterien zur Versorgung von Septum und Hinterwand des linken Ventrikels ist variabel.

Die **Koronardurchblutung** ($\dot{Q}_{Kor}$) ist **phasisch**: Während des Herzzyklus schwankt $\dot{Q}_{Kor}$ sehr stark aufgrund des hohen extravasalen Gewebedrucks während der Systole (**B, C**). Während die epikardnahe $\dot{Q}_{Kor}$ und die epikardial gelegenen Hauptstämme der Koronararterien davon weitgehend unberührt bleiben, werden endokardnahe Gefäße der *linken Kammer* systolisch komprimiert, da zu dieser Zeit dort der extravasale Druck (≈ Druck in der linken Kammer, P_{LK}) den Druck im Arterienlumen übersteigt (**C**). Die Blutversorgung des linken Ventrikels ist somit weitgehend auf die Diastole beschränkt (**B** Mitte). Dies ist in der *rechten Kammer* wegen des geringeren Ventrikeldrucks (P_{RK}) wesentlich weniger ausgeprägt (**B, C**).

Der **O_2-Verbrauch** ($\dot{V}_{O2}$) des Myokards errechnet sich aus $\dot{Q}_{Kor}$ mal *arteriovenöse O_2-Konzentrationsdifferenz*, $(Ca - Cv)_{O2}$. Bei erhöhtem O_2-Bedarf (**D**, rechts) kann ein Anstieg des myokardialen $\dot{V}_{O2}$ im Wesentlichen nur durch eine Steigerung von $\dot{Q}_{Kor}$, d. h. durch eine Vasodilatation erreicht werden, weil am Herzen $(Ca - Cv)_{O2}$ (0,12 l/l Blut) relativ hoch und daher die O_2-Ausschöpfung $(Ca - Cv)_{O2}/Ca_{O2} = 0{,}12/\ 0{,}21$) bereits in körperlicher Ruhe mit fast 60 % nur noch wenig steigerbar ist.

Die **Anpassung des O_2-Angebots an den O_2-Bedarf** im Myokard erfolgt also in erster Linie durch *Änderung des Gefäßwiderstandes* (**D**, links). Normalerweise ist eine Senkung des Widerstandes der (distalen) Koronargefäße bis auf ca. ¼ des Ruhewertes möglich (*Koronarreserve*). Damit kann $\dot{Q}_{Kor}$ (in Ruhe ca. 250 ml/min) maximal auf das 4 – 5-fache gesteigert werden, also den ca. 4 – 5f-ach höheren O_2-Bedarf des Herzens bei maximaler Arbeit decken.

Ist das Lumen großer Koronarterien durch **Arteriosklerose** verengt, so sinkt poststenotisch der Blutdruck, was autoregulatorisch (s. u.) mit Dilatation distaler Gefäße beantwortet wird. Damit wird aber, je nach Ausmaß der Stenose, bereits in Ruhe ein Teil der Koronarreserve in Anspruch genommen, sodass ein erhöhter O_2-Bedarf (**D**, rechts) nicht mehr im gleichen Umfang mit einem erhöhten O_2-Angebot beantwortet werden kann (**D**, links): **Koronarinsuffizienz**.

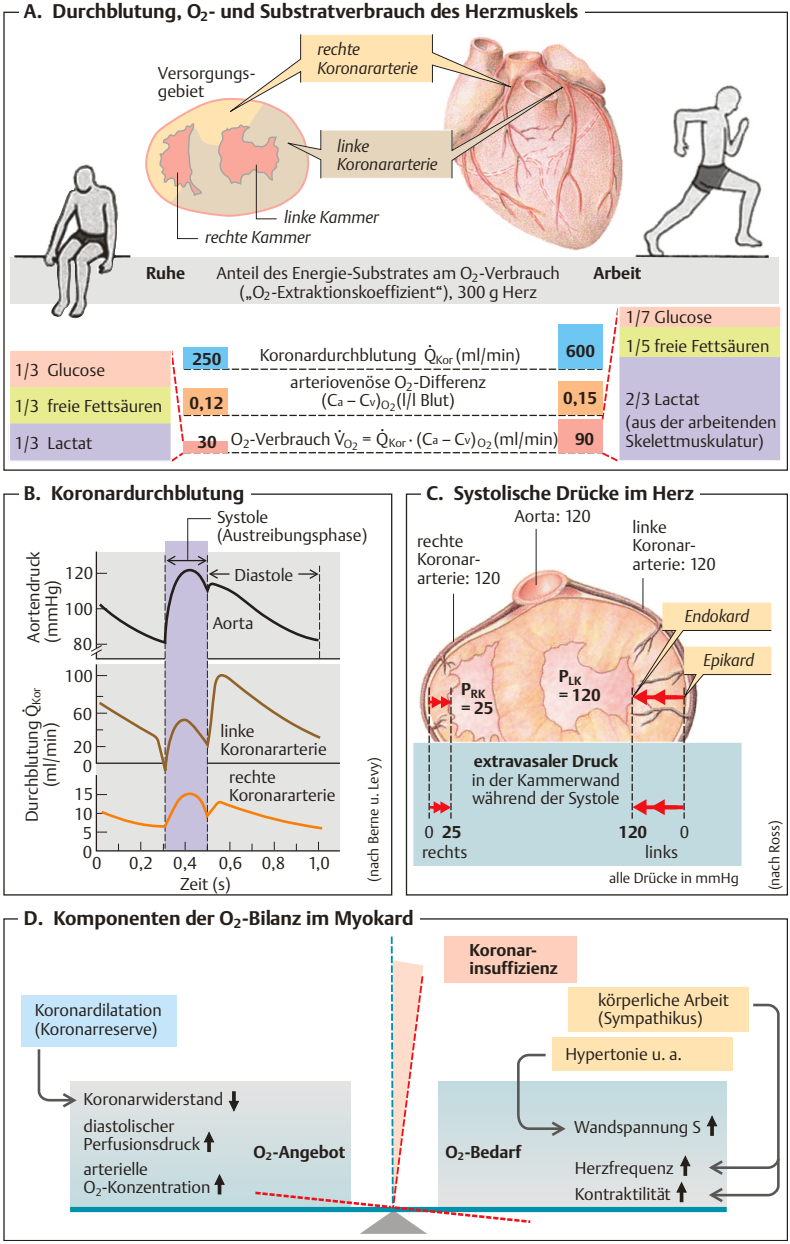
Der **O_2-Bedarf** des Myokards **steigt** einerseits mit der Herzleistung (erhöhte Druck-Volumen-Arbeit/Zeit) (S. 228), also bei erhöhter Herzfrequenz und/oder gesteigerter Kontraktilität, z. B. bei **körperlicher Arbeit** (**D**, rechts), andererseits mit dem Produkt aus *Wandspannung* (S_{Ventr}) mal Systolendauer (sog. *Tension-Time-Index*). Da $S_{Ventr} = P_{Ventr} \cdot r_{Ventr}/2w$ (Gl (8.3), Laplace) (S. 214), ist V_{O2} trotz gleicher Arbeit ($P \cdot V$) bei hohem Ventrikeldruck (P_{Ventr}) und kleinem Schlagvolumen größer als bei niedrigem P_{Ventr} und hohem Schlagvolumen. Im ersten Fall ist also der Wirkungsgrad des Herzens vermindert, d.h ein erhöhter P_{Ventr}, z. B. bei einer *Hypertonie*, verbraucht für die gleiche Arbeit mehr O_2 (**D**, rechts).

Da das Myokard aerob arbeitet, muss ein erhöhter O_2-Bedarf rasch mit einer Vasodilatation beantwortet werden. An dieser **Regulation der Koronargefäßweite** sind beteiligt:

- *Metabolische Faktoren.* Vasodilatierend wirken: (a) ein *O_2-Mangel*, weil O_2 als Vasokonstriktor wirkt. (b) Adenosin; AMP kann bei O_2-Mangel nicht mehr ausreichend zu ATP regeneriert werden, sodass sich das AMP-Abbauprodukt Adenosin anhäuft. Dieses dilatiert über A_{2A}-Purinozeptoren die Gefäße (und führt über A_1-Rezeptoren gleichzeitig zu negativer Chrono- und Inotropie). (c) Die Ansammlung von *Lactat* und *H^+-Ionen* (aus dem anaeroben Myokard-Stoffwechsel) sowie (d) *Prostaglandin I_2*.
- *Endothel-vermittelte Faktoren:* ATP (z. B. aus Thrombozyten), Bradykinin, Histamin und Acetylcholin sind Vasodilatoren. Sie setzen aus dem Endothel *Stickstoffmonoxid* (NO) frei, das in die Gefäßmuskelzellen diffundiert und die Vasodilatation auslöst (▶ Abb. 11.6E).
- *Neurohumorale Faktoren: Adrenalin* oder aus sympathischen Nervenendigungen freigesetztes *Noradrenalin* wirken vasodilatatorisch an den β_2-Adrenozeptoren der distalen Koronargefäße.

Als **Energie-Substrate** kann das Myokard je nach Angebot *Glucose, freie Fettsäuren, Lactat* u. a. zur ATP-Gewinnung heranziehen. Aufgeteilt nach dem jeweils dazu verwendeten Anteil am O_2-Verbrauch („*O_2-Extraktionskoeffizient*"), werden die drei genannten Substrate *in Ruhe* meist etwa zu je $^1/_3$ herangezogen. Bei körperlicher *Arbeit* wird vom Myokard vermehrt das aus der Skelettmuskulatur stammende **Lactat** verbrannt (**A**). Siehe auch Muskelkontraktion (S. 90).

Abb. 8.13 Versorgung des Myokards



Die **Aufgaben der Kreislaufregulation** bestehen darin, die Blutversorgung auch unter *wechselnden Umgebungs- und Belastungsbedingungen* sicherzustellen (S. 92). Dabei müssen (a) Herzaktion und Blutdruck einer optimalen Regelung unterliegen (*Homöostase*), muss (b) eine *Mindestdurchblutung für alle Organe* gesichert sein und (c) eine *Umverteilung* des Blutstroms zu den jeweils aktiven Organsystemen (z. B. Muskel) auf Kosten ruhender Organe (im Beispiel: Magen-Darm-Trakt) stattfinden, da eine gleichzeitige Maximaldurchblutung aller Organe die Herzleistung überfordern würde (**A**).

Die **Steuerung der Organdurchblutung** geschieht in erster Linie über eine Änderung der **Gefäßweite**. Der Spannungszustand (*Tonus*) der Gefäßmuskulatur kann dabei 1. durch *lokale Einwirkungen* (**B2a/b**), 2. durch *hormonale Signale* (**B3a/b**) und 3. durch *neuronale Signale* (**B1a/b**) beeinflusst werden. In Ruhe haben die meisten Gefäße einen mittleren Tonus (*Ruhetonus*). Nach Denervierung dilatieren viele Gefäße, es stellt sich ein *Basistonus* ein. Er ist die Folge spontaner Depolarisationen in der glatten Muskulatur der Gefäße (S. 88).

► **Lokale Kreislaufsteuerung (Autoregulation).** Sie hat zwei **Funktionen**:

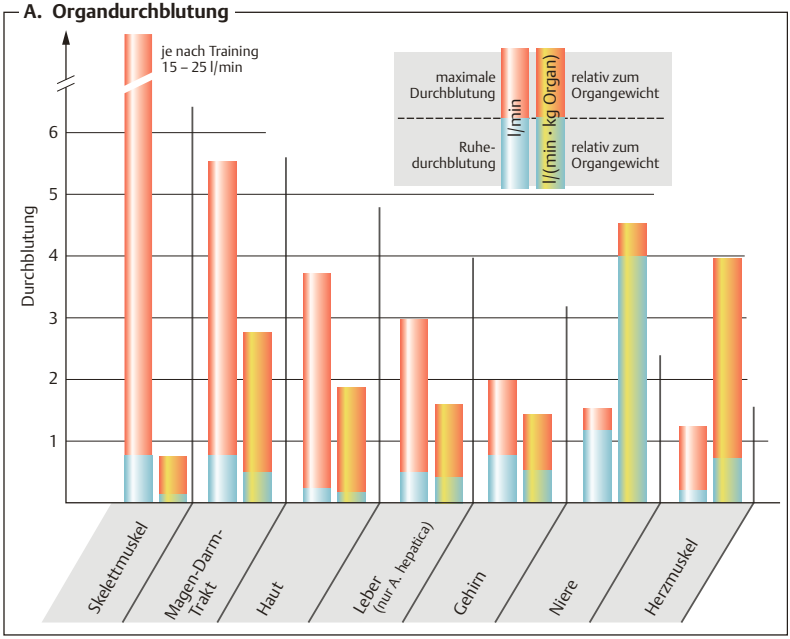
- In manchen Organen dient die Autoregulation dazu, *bei wechselndem Blutdruck die Organdurchblutung konstant zu halten* (z. B. Gefäßkontraktion bei Blutdrucksteigerung in der Niere) (S. 172).
- Die zweite Aufgabe der Autoregulation ist es, die Durchblutung den Aktivitäts-, d. h. den Stoffwechseländerungen des Organs anzupassen (*metabolische Autoregulation*), wobei die Durchblutung (z. B. in Herz- und Skelettmuskel; **A**) auf ein Vielfaches des Ruhewertes ansteigen kann (S. 236).

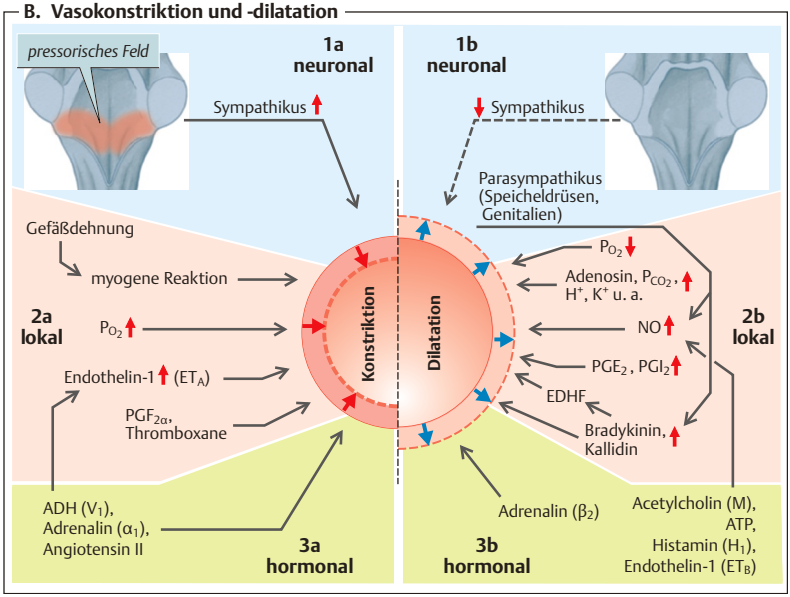
Mechanismen der Autoregulation:

- Myogene (von der Gefäßmuskulatur ausgehende) **Effekte** (*Bayliss*), die darin bestehen, dass eine blutdruckbedingte Wanddehnung kleiner Arterien und Arteriolen von einer Kontraktion ihrer Gefäßmuskulatur beantwortet wird (**B2a**), z. B. in Niere, Magen-Darm-Trakt und Gehirn, nicht aber in Haut und Lunge.
- O_2-Mangel wirkt allgemein *gefäßerweiternd*, die Durchblutung und damit der O_2-Antransport steigen also bei wachsendem O_2-Verbrauch. In der *Lunge* hingegen löst ein niedriger P_{O_2} der Gefäßumgebung eine Kontraktion aus (*hypoxische Vasokonstriktion*) (S. 142).
- **Lokal-metabolisch** (-chemisch) wirkt eine Erhöhung der lokalen Konzentration von *Stoffwechselprodukten* wie CO_2, H^+-*Ionen*, *ADP, AMP, Adenosin* sowie von K^+-*Ionen* im Interstitium vasodilatierend v. a. auf die präkapillären Arteriolen. Dies steigert die Durchblutung, was nicht nur die Substrat- und O_2-Versorgung verbessert, sondern auch den Abtransport dieser Stoffwechselprodukte beschleunigt. Die Durchblutung von *Gehirn* und *Myokard* (S. 236) steht fast ausschließlich unter lokal-metabolischer Kontrolle. Sowohl lokal-metabolische Wirkungen als auch der O_2-Mangel bewirken, dass nach Drosselung der Blutzufuhr die Durchblutung der betroffenen Region bis zu 5-fach ansteigt (*reaktive Hyperämie*).
- An der Autoregulation sind auch verschiedene der unten genannten *gefäßaktiven Substanzen* beteiligt, z. B. Prostaglandine.

► **Hormonale Kreislaufsteuerung.** Gefäßaktive Hormone wirken entweder selbst an der Gefäßmuskulatur (z. B. Adrenalin) oder setzen lokal sog. **gefäßaktive Substanzen** (z. B. NO, Endothelin) frei, die dann vor Ort parakrin wirksam sind (**B**).

- Stickstoffmonoxid (**NO**) wirkt *vasodilatatorisch*. NO wird u. a. dann aus dem *Endothel* freigesetzt, wenn an die Endothelzelle *Acetylcholin* (M-Rezeptoren), *ATP, Endothelin-1* (ET_B-Rez.) oder *Histamin* (H_1-Rez.) bindet (S. 306). NO diffundiert in die benachbarten Gefäßmuskelzellen und dilatiert diese.
- Endothelin-1 kann einerseits über ET_B-Rezeptoren des Endothels NO freisetzen (*Vasodilatation*, s. o.), andererseits wirkt es über ET_A-Rezeptoren der Gefäßmuskulatur *vasokonstriktorisch*. Werden z. B. *Angiotensin II* oder *ADH* (= Vasopressin; V_1-Rez.) an die Membran der Endothelzelle gebunden, schüttet diese Endothelin-1 aus, das zur benachbarten Gefäßmuskulatur diffundiert und diese über ET_A-Rezeptoren konstringiert.
- **Adrenalin** aus dem Nebennierenmark (S. 104) wirkt an den Gefäßen in hoher Konzentration *vasokonstriktorisch* (α_1-Adrenozeptoren), in niedriger Konzentration über *β_2-Adrenozeptoren* in Skelettmuskel, Myokard und Leber *vasodilatatorisch* (**C**). Physiologischerweise hängt die Wirkung aber vor allem vom jeweiligen Überwiegen des einen oder anderen Adrenozeptortyps ab. In den Gefäßen von *Niere* und *Haut* z. B. finden sich vorwiegend α_1-Adrenozeptoren.


A. Organdurchblutung
je nach Training
15 – 25 l/min
maximale Durchblutung
Ruhe-durchblutung
l/min
l/(min · kg Organ)
relativ zum Organgewicht
relativ zum Organgewicht
Durchblutung
6
5
4
3
2
1
Skelettmuskel
Magen-Darm-Trakt
Haut
Leber (nur A. hepatica)
Gehirn
Niere
Herzmuskel


B. Vasokonstriktion und -dilatation
pressorisches Feld
1a neuronal
Sympathikus
1b neuronal
Sympathikus
Parasympathikus (Speicheldrüsen, Genitalien)
Gefäßdehnung
myogene Reaktion
2a lokal
P_{O_2}
Endothelin-1 (ET_A)
$PGF_{2\alpha}$, Thromboxane
Konstriktion
Dilatation
P_{O_2}
Adenosin, P_{CO_2}, H^+, K^+ u. a.
NO
PGE_2, PGI_2
EDHF
Bradykinin, Kallidin
2b lokal
ADH (V_1), Adrenalin (α_1), Angiotensin II
3a hormonal
Adrenalin (β_2)
3b hormonal
Acetylcholin (M), ATP, Histamin (H_1), Endothelin-1 (ET_B)

- **Eicosanoide** (= Arachidonsäuremetaboliten) (S. 297): *Prostaglandin* (*PG*)$F_{2\alpha}$ und die *Thromboxane* A_2 *und* B_2 wirken *vasokonstriktorisch,* während PGE_2 und PGI_2 *gefäßerweiternd* sind. Ein weiterer, z. B. durch Bradykinin (s. u.) aus dem Endothel freigesetzter arterieller Vasodilatator öffnet an den Gefäßmuskelzellen K^+-Kanäle und hyperpolarisiert diese dadurch, was ihre zytosolische Ca^{2+}-Konzentration senkt: *EDHF* (endothelium-derived hyperpolarizing factor). Er ist als 11,12-Epoxyeicosatrienat (11,12-EET) identifiziert worden.
- **Bradykinin** und **Kallidin**, die durch das Enzym *Kallikrein* aus den Kininogenen des Blutplasmas abgespalten werden, sowie **Histamin** wirken *vasodilatatorisch*. Alle drei Substanzen beeinflussen auch die Gefäßpermeabilität (z. B. bei Entzündungen) sowie die Gerinnung.

► **Neuronale Kreislaufsteuerung.** Die neuronale Kontrolle der Durchblutung (**B1a/b**) setzt v. a. an den kleinen *Arterien* und den größeren *Arteriolen an* (S. 214), die Regelung des venösen Rückstroms zum Herzen (S. 230) hingegen an den *Venen* (Änderung ihrer Blutspeicherkapazität). Beides läuft meist über den **Sympathikus** (**B1a**), wobei der postganglionäre Transmitter (mit Ausnahme der Schweißdrüsen) das **Noradrenalin** ist. Es bindet an die α_1-Adrenozeptoren der Gefäße und wirkt damit *vasokonstriktorisch* (**B**). Eine *Vasodilatation* wird durch Nachlassen des Sympathikotonus erreicht (**B1b**). Ausnahmen sind die Gefäße der Speicheldrüsen (erhöhte Sekretion) und der Genitalien (Erektion), die auf *Parasympathikusreize* dilatieren, wobei gefäßaktive Substanzen (Bradykinin bzw. NO) die Mittler sind (s. o.). Manche Neurone setzten den starken Vasodilatator *CGRP* (**c**alcitonin **g**ene-**r**elated **p**eptide) frei.

Die **neuronale Koordination der Organdurchblutung** erfolgt hauptsächlich auf zwei Wegen: (a) über eine *zentrale Mitinnervation* (z. B. geht bei einer Aktivierung einer Muskelgruppe von der Hirnrinde gleichzeitig ein Impuls zu den Kreislaufzentren), oder (b) über eine *neuronale Rückmeldung* von den Organen, deren Aktivität und Stoffwechsel sich geändert haben. Stehen neuronale und lokal-metabolische Einflüsse im Widerstreit, z. B. bei der Sympathikuserregung während der *Skelettmuskelarbeit*, überwiegen die metabolischen Einflüsse, sodass es im tätigen Muskel zur Vasodilatation kommt, während in der restlichen **Muskulatur** der Sympathikus die Durchblutung drosselt. Die Durchblutung der **Haut** wird vorwiegend neuronal reguliert und steht einerseits im Dienste der Temperaturregulation (S. 250), andererseits werden die Hautgefäße bei Volumenmangel stark verengt, um die Versorgung lebenswichtiger Organe wie Herz und ZNS zu erhöhen (Blässe bei Kreislaufzentralisation) (S. 244).

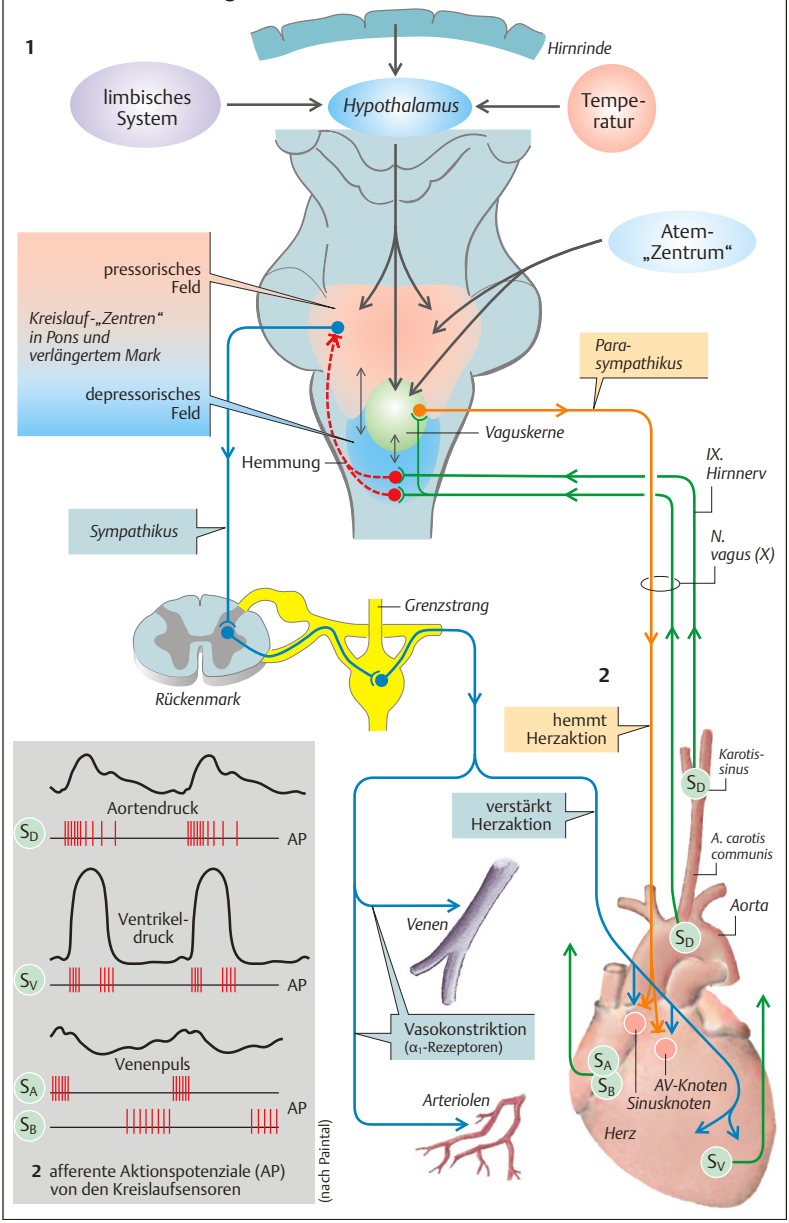
Bei starker Kälte wird die thermisch bedingte Vasokonstriktion der Haut periodisch unterbrochen (**Lewis-Reaktion**), um Gewebeschäden zu vermeiden. Bei Reizung nozizeptiver Fasern der Haut können aus deren Axonkollateralen Neuropeptide (Substanz P, CGRP) freigesetzt werden, die in der Umgebung eine Vasodilatation mit Hautrötung bewirken (sog. **Axon„reflex“**).

Die **zentrale Kreislaufsteuerung** (**C**) obliegt ZNS-Bezirken im verlängerten Mark und im Pons. Sie erhalten die Informationen von den **Kreislaufsensoren** (= -rezeptoren). Dazu gehören die Sensoren (S) im Hochdrucksystem (*Dehnungs- oder Pressosensoren* in der Aorta und in der A. carotis; S_D in **C**), im Niederdrucksystem (*Dehnungssensoren* in der *V. cava* und in den *Vorhöfen*; S_A und S_B in **C**) und im linken Ventrikel (S_V in **C**). Diese Sensoren messen den arteriellen *Blutdruck*, die *Pulsfrequenz* (S_D und S_V) und den *Füllungsdruck* im Niederdrucksystem (und damit indirekt das *Blutvolumen*), wobei die A-Sensoren (S_A) hauptsächlich auf die Vorhofkontraktion und die B-Sensoren (S_B) auf die passive Füllung reagieren (**C2**). Weichen diese Größen vom Sollwert ab, so greifen die Kreislauf regulierenden Areale des ZNS (*Kreislauf-„Zentren“*) mit efferenten Impulsen zu Herz und Gefäßen regelnd ein (**D** u. ► Abb. 1.2C2).

Seitlich im **Kreislauf-„Zentrum“** liegt ein *„pressorisches“ Gebiet* (**C**, rot), dessen Neurone (blaue Bahnen) kontinuierlich sympathische Impulse an Herz und Gefäße schicken, also *Herz antreibend* (Frequenz, Kraft) und (überwiegend) *vasokonstriktorisch* wirksam sind (*Ruhetonus*). Die „pressorischen“ Gebiete stehen in enger Verbindung mit mehr medial gelegenen Neuronen (*„depressorisches“ Feld*; **C**, blau); beide Felder wiederum sind mit den *Vaguskernen* (**C**, grün) verbunden, deren Erregung zur Verminderung von Frequenz und Überleitungsgeschwindigkeit im Herzen führt (**C**, orange Bahnen).

Über die Bahnen, die von den Pressosensoren in Aorta und Karotissinus zentralwärts ziehen (**C**, grüne Bahnen), laufen die afferenten Impulse der sog. homöostatischen **Kreislaufreflexe** (**D3a/b**), die in erster Linie den *arteriellen Blutdruck* stabilisieren (Blutdruck-„Zügelung“):

C. Zentrale Kreislaufregulation



Ein *akut zu hoher Blutdruck* erhöht die afferente Impulsrate und aktiviert das depressorische Feld, von wo als (depressorische) Reflexantwort über den N. vagus das Herzzeitvolumen (HZV) vermindert wird sowie über eine Hemmung der sympathischen Gefäßinnervation eine Gefäßerweiterung und damit eine Verminderung des peripheren Widerstandes (TPR) erfolgt (**D4a/b**). Beides führt zur Senkung des erhöhten Blutdrucks. Umgekehrt führt ein *akuter Blutdruckabfall* zur Aktivierung pressorischer Felder, was eine Erhöhung von HZV und TPR zur Folge hat, sodass der Blutdruck wieder angehoben wird.

Da die Pressosensoren auch Differenzialeigenschaften (S. 346) haben, bezieht sich diese Regulation des Blutdrucks auf **akute Druckänderungen**, d. h. sie dämpft akute Blutdruckschwankungen: Bei *Lageänderung des Körpers* z. B. (Liegen/Stehen), kommt es zu einer Umverteilung des Blutes. Der dadurch geänderte venöse Rückstrom würde ohne die homöostatischen Kreislaufreflexe (*orthostatische Reaktion*, ▶ Abb. 1.3) zu starke Schwankungen des arteriellen Blutdrucks auslösen (S. 230). Auch ein **Absinken des P_{O_2}** bzw. ein Anstieg des P_{CO_2} (*Querverbindungen vom Atemzentrum*) im Blut führt zu einer pressorischen Reaktion, d. h. zu der auch in diesen Fällen erwünschten Blutdruckerhöhung.

Auch ein momentan *zu hoher venöser Rückstrom* (z. B. nach intravenöser Flüssigkeitsinfusion) führt zu einer Beschleunigung der Herzaktion (**D**, rechts). Die physiologische Bedeutung dieses sog. *Bainbridge-Reflexes* ist nicht ganz klar. Evtl. ergänzt er den Frank-Starling-Mechanismus (S. 230).

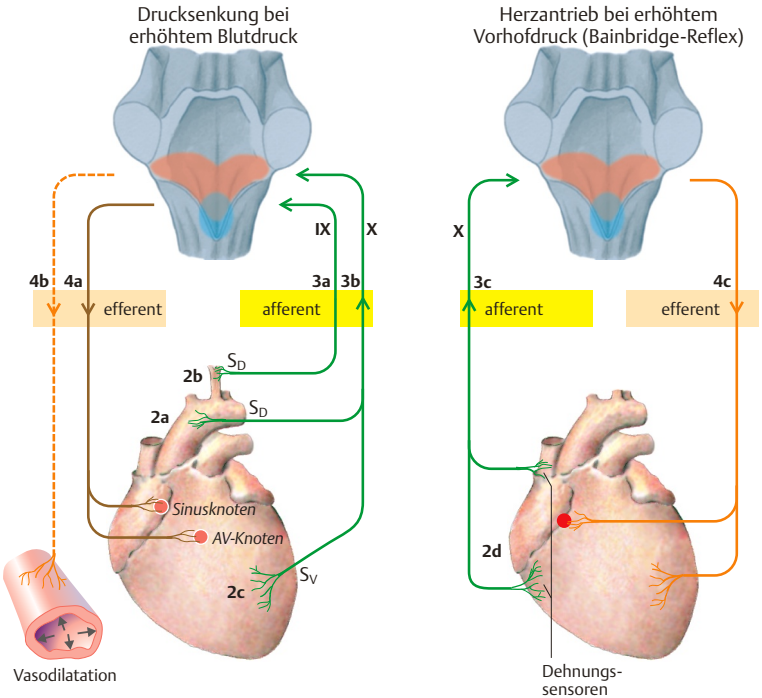
Hochdruck. Als Hochdruck(= Hypertonie = Hypertension) wird eine chronische Erhöhung des systemischen arteriellen Blutdrucks bezeichnet. Gewöhnlich stellt ein wiederholt in Ruhe gemessener diastolischer Blutdruck von über 85 – 90 mmHg das entscheidende Kriterium dar (S. 232). Ein nicht oder unzureichend behandelter Hochdruck belastet den linken Ventrikel, der daraufhin zwar kompensatorisch hypertrophiert, doch entsteht auf die Dauer eine *Linksherzinsuffizienz*. Außerdem ist ein Hochdruck ein Risikofaktor für eine *Arteriosklerose* mit ihren Folgen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Nierenschädigung etc.) und verkürzt daher bei einem großen Teil der Bevölkerung die Lebenserwartung erheblich.

Prinzipiell kann ein Hochdruck (a) durch ein erhöhtes Extrazellulärvolumen (EZV) mit einem vermehrtem venösen Rückstrom und daher gesteigerten Herzzeitvolumen (**Volumenhochdruck**) oder (b) durch einen erhöhten peripheren Widerstand (**Widerstandshochdruck**) verursacht sein. Da jeder Hochdruck zu Gefäßveränderungen führt, die den Gefäßwiderstand steigern, geht Typ a nach einiger Zeit in Typ b über, der, wie auch immer entstanden, in einen Teufelskreis mündet.

Das EZV wird erhöht, wenn die Aufnahme von NaCl (und Wasser) höher ist als die Ausscheidung. Für die weitaus häufigste Hochdruckform, den sog. **essenziellen** oder **primären Hochdruck**, kann daher die weithin übliche *hohe NaCl-Aufnahme* mit der Nahrung mitverantwortlich gemacht werden, zumindest bei sog. salzsensitiven Patienten. Ein Volumenhochdruck entsteht auch dann, wenn z. B. wegen einer Niereninsuffizienz selbst eine relativ niedrige NaCl-Aufnahme nicht mehr bilanziert werden kann oder wenn ein Nebennierenrindentumor unkontrolliert Aldosteron produziert und dadurch eine Na^+-Retention verursacht.

Weitere wichtige Hochdruckursachen sind das **Phäochromozytom**, ein Tumor, der Adrenalin und Noradrenalin sezerniert, sodass sowohl das HZV als auch der TPR erhöht sind, sowie der **renale Hochdruck** (bei Nierenarterienstenose und Nierenerkrankungen). Dabei ist die Renin-Sekretion erhöht und über den RAS-Aldosteron-Mechanismus (S. 210) erhöht sich der Blutdruck.

D. Kreislaufreflexe



arterieller Blutdruck steigt	**1. Reiz**	**venöser Rückstrom steigt Vorhofdruck steigt**
Pressosensoren in: a) Aorta b) A. carotis c) linker Ventrikel	**2. Sensor**	d) Vorhof- und Venen-dehnungssensoren
a) N. glossopharyngeus (IX) b) N. vagus (X)	**3. Afferenz**	c) N. vagus (X)
a) Erregung des Parasympathikus b) Hemmung des Sympathikus	**4. Efferenz**	c) Erregung des Sympathikus
Bradykardie → Herzzeitvolumen sinkt Vasodilatation → peripherer Widerstand sinkt	**5. Antwort**	Tachykardie, Herzkraft steigt
arterieller Blutdruck sinkt	**6. Erfolg**	**Herzzeitvolumen steigt**

Unter (Kreislauf-)Schock versteht man ein akut oder subakut einsetzendes, fortschreitendes *generalisiertes Kreislaufversagen* mit Störung der Mikrozirkulation und *Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe*. Die Ursache des Schocks ist meist ein **reduziertes Herzzeitvolumen** (HZV), was folgende Gründe haben kann:

- Bei Hypovolämie (**hypovolämischer Schock**) ist der zentrale Venendruck erniedrigt und damit der *venöse Rückstrom vermindert*; folglich sinkt das Schlagvolumen (Frank-Starling-Mechanismus). Ursache des Volumenmangels kann eine Blutung (*hämorrhagischer Schock*) oder ein sonstiger *Flüssigkeitsverlust nach außen* sein, etwa über den Gastrointestinaltrakt (z. B. Blutung, starkes Erbrechen, anhaltender Durchfall), über die Nieren (z. B. Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, hochdosierte Diuretika) oder über die Haut (Verbrennungen, starkes Schwitzen ohne Wasserzufuhr). Auch ein Flüssigkeitsverlust *nach innen* kann ein Grund sein, etwa innere Blutungen.
- **Kardiogener Schock:** Ein *Herzversagen* kann u. a. verursacht sein durch einen akuten Myokardinfarkt, durch akut dekompensierende Herzinsuffizienz oder durch Behinderung der Herzfüllung. Im Gegensatz zum hypovolämischen Schock ist dabei der *zentrale Venendruck erhöht* (sog. Stauungsschock).
- Zu den **hormonellen Ursachen** eines Schocks gehören u. a. eine Nebenniereninsuffizienz, ein Koma bei Diabetes mellitus oder ein hypoglykämischer Schock (z. B. bei Insulinüberdosierung).
- Ein verringertes HZV kann seine Ursache auch in einer *peripheren Gefäßerweiterung* (keine Blässe) mit einem „Versacken" des Blutes haben, etwa beim **anaphylaktischen Schock** (Nahrungsmittel- oder Medikamentallergie; Insektenstich), bei dem gefäßaktive Substanzen (Histamin u. a.) freigesetzt werden.

Symptome. Der hypovolämische und der kardiogene Schock sind u. a. begleitet von einem *erniedrigten Blutdruck* (weicher Puls), einer *erhöhten Herzfrequenz*, *Blässe* mit kaltem Schweiß (nicht beim Schock durch Gefäßerweiterung), einer verminderten Urinausscheidung (*Oligurie*) und starkem *Durst*.

Mit dem sog. **Schockindex**, also dem Quotienten Pulszahl (min^{-1})/systolischer Blutdruck (mmHg), lässt sich das Volumendefizit grob abschätzen: bis 0,5 = normal bzw. Blutverlust < 10 %; bis 1,0 = Blutverlust < 20 – 30 %: drohender Schock; bis 1,5 = Blutverlust > 30 – 50 %: manifester Schock.

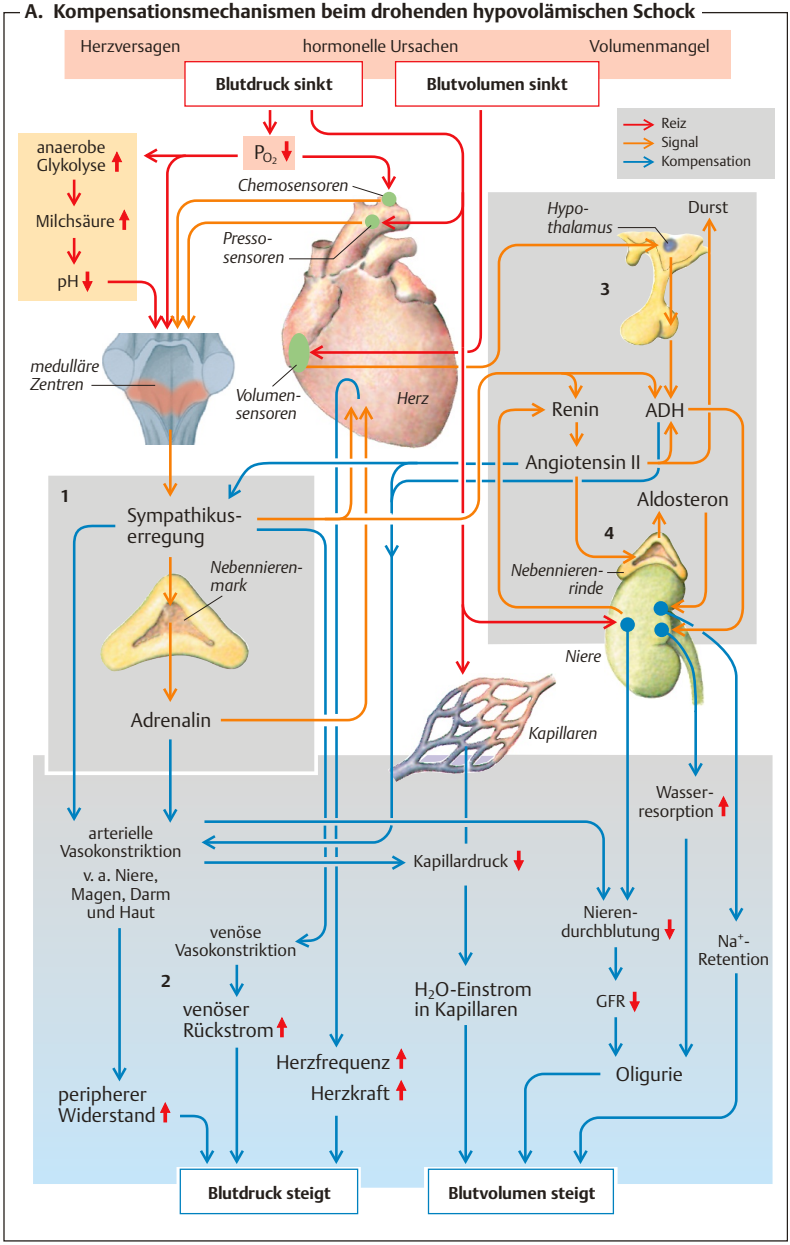
Die meisten der genannten Symptome sind Ausdruck **gegenregulatorischer Maßnahmen** des Organismus gegen den drohenden Schock (**A**). Dabei ergänzen sich rasche Mechanismen, die den *abgefallenen Blutdruck wieder erhöhen*, und langsamere, die dem *Volumenmangel entgegenwirken:*

Blutdruckkompensation (**A** links): Der Blutdruckabfall erhöht den *Sympathikotonus*(**A1**). *Arterielle Vasokonstriktion* (nicht beim Schock durch Gefäßerweiterung) leitet das verminderte HZV von Haut (Blässe), Bauchorganen und Niere (Oligurie) um zu den lebenswichtigen Organen (Koronararterien, Gehirn): **Zentralisation des Kreislaufs** (**A2**). Die sympathikusbedingte *Vasokonstriktion der venösen Kapazitätsgefäße* (erhöht die Herzfüllung), die *Tachykardie* und die *positive Inotropie* heben das zuvor verminderte HZV wieder etwas an.

Volumenkompensation (**A** rechts): Der Blutdruckabfall und die periphere Vasokonstriktion beim drohenden Schock *verringern den kapillären Filtrationsdruck*, sodass interstitielle Flüssigkeit in die Blutbahn einströmt. Außerdem registrieren atriale Volumensensoren den Volumenmangel (*verminderter Vorhofdruck*), was die Sekretion von Atriopeptin (= ANP) aus der Vorhofwand unterbindet und reflektorisch eine *ADH-Sekretion* auslöst (Gauer-Henry-Reflex) (S. 194). ADH wirkt vasokonstriktorisch (V_1-Rez.) und wasserretinierend (V_2-Rez.). Der renale Blutdruckabfall und die Sympathikuserregung erhöhen die Ausschüttung von *Renin*, sodass der RAS-Aldosteron-Mechanismus (S. 210) in Gang gesetzt wird. Umgekehrt erhöht Ang II die sympathische Noradrenalinfreisetzung. Kann der drohende Schock abgewendet werden, so werden später die verlorenen Erythrozyten ersetzt (erhöhte renale *Erythropoetinbildung*) (S. 106) und die Plasmaproteine durch vermehrte Synthese in der Leber aufgefüllt.

Wenn der Organismus *ohne Hilfe von außen* (Infusion u. a.) nicht in der Lage ist, den drohenden Schock mit den genannten homöostatischen Kompensationsmechanismen abzuwenden, entwickelt sich ein **manifester Schock**. Bleibt der systolische Blutdruck längerfristig < 90 mmHg bzw. der Mitteldruck < 60 mmHg (was auch trotz Volumenauffüllung vorkommt: *Protrahierter Schock*), entwickeln sich als Folgen der Hypoxie *Organschäden*, die zum extrem kritischen **Multiorganversagen** kulminieren können.

Abb. 8.17 Kreislaufschock



Die mütterliche **Plazenta** dient dem Fetus als „Darm" (*Nährstoffaufnahme*, z. T. durch aktiven Transport), als „Niere" (*Abgabe von Abbauprodukten*) und als „Lunge", d. h. zur *O_2-Aufnahme* und zur *CO_2-Abgabe*. Trotz der (gegenüber dem Erwachsenen) *nach links verschobenen O_2-Bindungskurve* des fetalen Hämoglobins (▶ Abb. 5.12, C) wird dieses in der Plazenta nur zu 60 % mit O_2 gesättigt (**A**, „0,6").

Beim Fetus werden noch nicht oder wenig in Anspruch genommene Organe wie die *Lunge* im Wesentlichen umgangen. Das **fetale Herzzeitvolumen** (aus beiden Ventrikeln gemeinsam) beträgt ca. 0,2 l/min pro kg Körpergewicht, die **Herzfrequenz** steigt von anfangs 65/min (5. Woche) auf später 130 bis 160/min. Ca. 50 % des vom Herzen ausgeworfenen Blutes fließen durch die Plazenta, die andere Hälfte versorgt den Körper (35 %) und die Lungen (15 %) des Fetus. Zu dieser Leistung sind das linke und das rechte Herz überwiegend *parallel geschaltet*, was sich erst nach der Geburt ändert (s. u.). Das fetale Blut nimmt folgenden **Weg** (**A**): Nach *Arterialisierung in der Plazenta* gelangt das Blut über die *Nabelvene* in den Fetus und umgeht anschließend im **Ductus venosus** z. T. die Leber. Bei der Einmündung in die untere Hohlvene kommt es zur *Mischung mit dem venösen Blut aus der unteren Körperhälfte*. Gelenkt durch spezielle Falten der Hohlvene, gelangt dieses Mischblut vom rechten Vorhof durch ein Loch in der Vorhofscheidewand (**Foramen ovale**) direkt in den linken Vorhof und von dort in die linke Kammer. Dabei findet im rechten Vorhof ein *Kreuzen* (nur geringe Vermischung) *mit dem venösen Blut aus der oberen Hohlvene* statt, das in die rechte Kammer aufgenommen wird. Dieses letztere Blut gelangt aber nur zu ca. $^1/_3$ in die Lunge (**C**; hoher Strömungswiderstand, da nicht entfaltet und hypoxische Vasokonstriktion) (S. 142); $^2/_3$ treten durch den **Ductus arteriosus** in die Aorta über (Rechts-links-Shunt), in der, wegen des *geringen peripheren Widerstandes* (Plazenta), ein relativ niedriger **Blutdruck** herrscht, am Ende der Schwangerschaft ca. 65 mmHg.

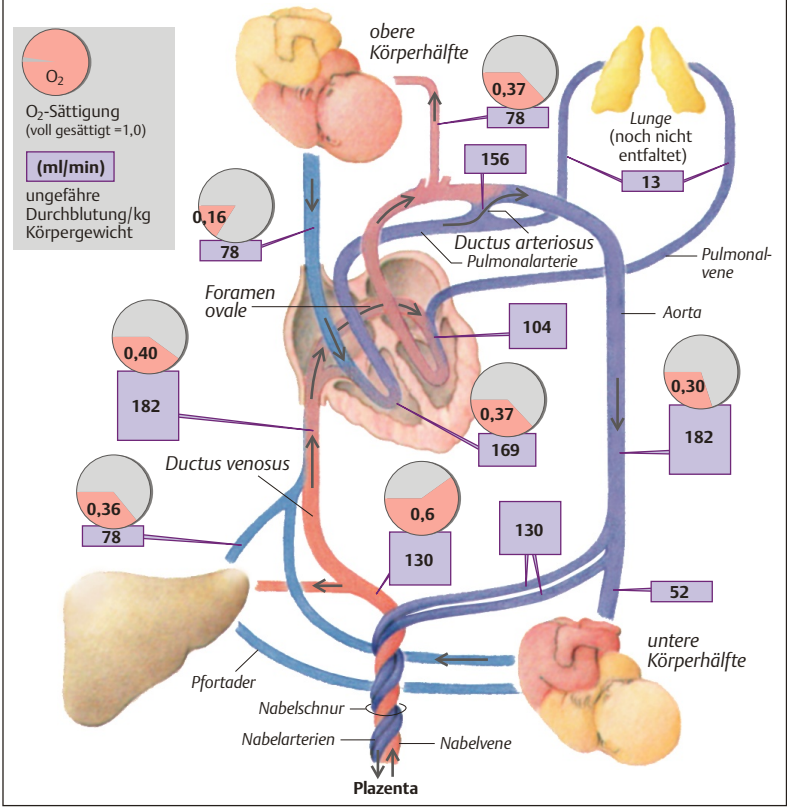
Mit dem teilarterialisierten Blut aus dem linken Ventrikel werden die *Arterien von Kopf* (Gehirn ist sehr O_2-Mangel-empfindlich!) und *Oberkörper* versorgt (**A**). Erst nach deren Abgang aus der Aorta mündet das venöse Blut des Ductus arteriosus ein. Für den unteren Teil des Körpers steht somit nur ein relativ O_2-armes Blut zur Verfügung (Sättigung = 0,3; **A**). Der Großteil davon gelangt über die **Nabelarterien** wieder zur Plazenta zurück, wo es erneut mit O_2 beladen wird.

Bei der **Geburt** hört die Ent- und Versorgung durch die Plazenta schlagartig auf. Der *Blut-P_{CO_2} steigt* dadurch an, was (über die Chemosensoren) (S. 154) einen sehr starken Atemantrieb darstellt. Die so ausgelöste *Inspirationsbewegung* erzeugt einen Unterdruck im Thoraxraum. Dadurch werden einerseits Plazenta und Nabelvene leergesaugt (*Plazenta-Transfusion*), andererseits wird die Lunge entfaltet. Die Lungenentfaltung und der Anstieg des alveolären P_{O_2} senken den Widerstand im Lungenkreislauf (Durchblutung steigt, Druck fällt; **B1, 2**), während der Widerstand im Körperkreislauf wegen der sich selbst verengenden bzw. abgebundenen Nabelschnur ansteigt. Es kommt dadurch zur Änderung der Flussrichtung im **Ductus arteriosus** (jetzt: Links-rechts-Shunt). Der Lungenkreislauf erhält so noch einige Tage nach der Geburt Aortenblut. Die Füllung des rechten Vorhofs wird vermindert (Plazentablut fehlt), die des linken Vorhofs steigt (Lungendurchblutung steigt). Durch das so entstehende Druckgefälle vom linken zum rechten Vorhof sowie durch ein Absinken vasodilatierender Prostaglandine schließt sich das **Foramen ovale** nach der Geburt. Dies gilt auch für Ductus arteriosus und Ductus venosus. Damit sind Körper- und Lungenkreislauf in Serie geschaltet.

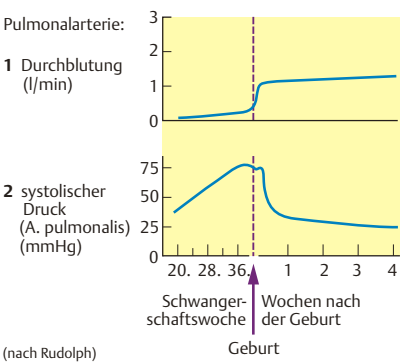
Das Schließen des Ductus arteriosus wird ausgelöst durch den dortigen *Anstieg des Blut-P_{O_2}* (ein mitochondrialer O_2-Sensor bildet H_2O_2 → Hemmung von K^+-Kanälen → Depolarisation → Öffnung von L-Typ-Ca^{2+}-Kanälen → Vasokonstriktion). Auch die *Thrombozyten* sind daran beteiligt.

Bleiben das Foramen ovale oder der Ductus arteriosus weit offen, kommt es zu herzbelastenden Kurzschlusskreisläufen (**Shunts**). Beim **offenen Foramen ovale** (Vorhofseptumdefekt) besteht ein Kreislauf: Linker Vorhof → rechter Vorhof (= Links-rechts-Shunt) → rechte Kammer (Volumenbelastung!) → Lunge → linker Vorhof; Kreislauf beim **offenen Ductus arteriosus**: Aorta → A. pulmonalis (= Links-rechts-Shunt) → Lunge (*Druckbelastung*!) → Aorta.

A. Fetalkreislauf

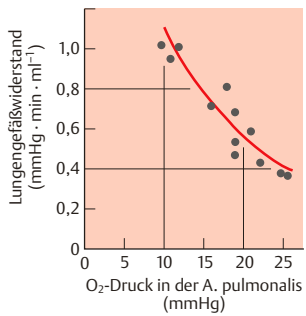


B. Lungenkreislauf vor und nach der Geburt



(nach Rudolph)

C. Hypoxische Vasokonstriktion im Fetus



(nach Levine) (Messung am Lammfetus)

Der Mensch gehört zu den **homoiothermen** (gleichwarmen) Lebewesen, deren Temperatur auch bei wechselnder Umgebungstemperatur konstant gehalten wird. Dies betrifft jedoch nur die *Körperhöhlen* (**Kerntemperatur ≈ 37°C**). Gliedmaßen und Haut (Körper„schale“) verhalten sich quasi *poikilotherm* (wechselwarm, ▶ Abb. 9.2, A). Eine Konstanthaltung der Kerntemperatur ist nur möglich, indem *Wärmeproduktion* plus *Wärmeaufnahme* mit der *Wärmeabgabe* im Gleichgewicht gehalten werden: Thermoregulation (S. 250).

Die **Wärmeproduktion** hängt vom *Energieumsatz ab* (S. 254). *In Ruhe* sind an der Wärmebildung zu ca. 56 % die inneren Organe beteiligt und zu ca. 18 % Muskulatur und Haut (**A2a**). *Bei körperlicher Arbeit* nimmt die Wärmebildung um ein Mehrfaches zu, wobei der Anteil der Muskulatur auf ca. 90 % der Wärmebildung im Körper anwachsen kann (**A2b**). Zur Warmhaltung des Körpers kann es notwendig werden, durch Körperbewegungen und Muskelzittern die Wärmeproduktion zu erhöhen sowie (v. a. beim Säugling) „zitterfrei“ zusätzlich Wärme im *braunen Fettgewebe* zu bilden (▶ Abb. 9.2). Letzteres findet auch im beigen Fettgewebe des Erwachsenen statt (s. u.). Ein Kältereiz setzt reflektorisch Noradrenalin im Fettgewebe frei (β_3-Adrenozeptoren), was dort 1. die Lipolyse stimuliert sowie 2. die Expression der Lipoproteinlipase (LPL, erhöht das Fettsäureangebot) (S. 282) und des *Thermogenins* (= UCP1) (S. 258) fördert. Letzteres ist ein H^+-Uniporter in der inneren Mitochondrienmembran, der den H^+-Gradienten über die innere Mitochondrienmembran (▶ Abb. 1.8, B2) kurzschließt und somit die (Wärme produzierende) Atmungskette von der ATP-Produktion entkoppelt. Muskelarbeit erhöht nicht nur die Wärmebildung im Muskel, sondern setzt aus dem tätigen Muskel auch das Hormon *Irisin* (S. 256) frei, das durch UCP1-Einbau weißes in sog. *beiges Fettgewebe* umwandelt. Dabei spielt auch das als adrenerger Cotransmitter ausgeschüttete *Adenosin* eine Rolle, das an den A-(= P1)Purinozeptor, Untertyp A_{2A} bindet.

Die im Körper gebildete Wärme wird vom Blutstrom aufgenommen und zur Körperoberfläche transportiert. Dieser **innere Wärmestrom** ist nur möglich, wenn die Temperatur der Haut geringer ist als die des Körperkerns. Entscheidend für den Wärmetransport zur Haut ist vor allem die *Hautdurchblutung* (S. 250).

An der **Wärmeabgabe** (**äußerer Wärmestrom**) sind beteiligt (**B**):

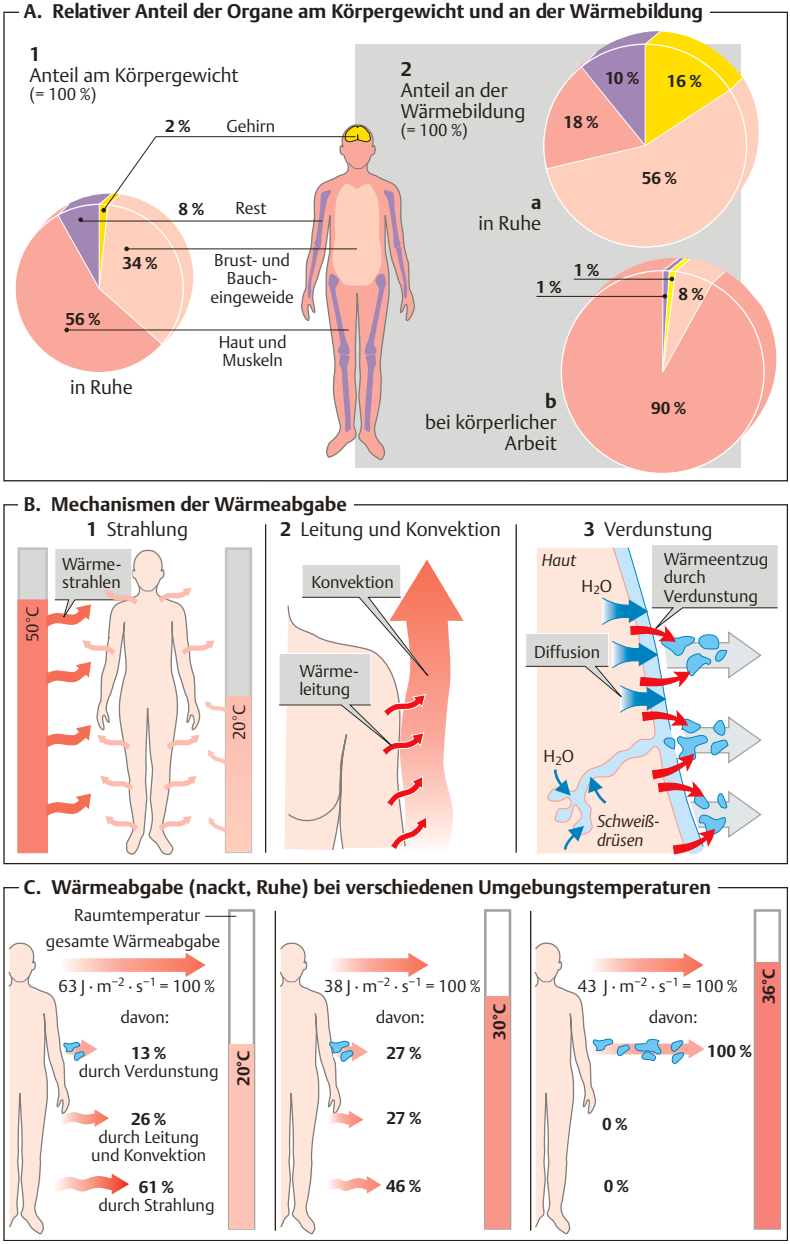
1. Wärmestrahlung (**B1, C**). Die durch Strahlung abgegebene Wärmemenge ist u. a. von (der vierten Potenz) der Temperatur des Strahlers abhängig. Das gilt einerseits für die Hautoberfläche, andererseits aber auch für Menschen oder Gegenstände der Umgebung. Sind diese heißer als die Haut, nimmt der Körper von dort Strahlungswärme auf, sind sie kälter (oder ist kein strahlender Körper da, z. B. wolkenfreier Nachthimmel), kann die Haut in diese Richtung Strahlungswärme abgeben.

Strahlung benötigt kein Vehikel zur Wärmeübertragung und wird außerdem durch die Temperatur der Luft (Luft selbst ist ein schlechter Strahler!) kaum beeinflusst: So kann z. B. trotz dazwischen befindlicher, warmer Luft an eine kalte Zimmerwand Wärme abgegeben und andererseits von der Sonne (trotz luftleerem Weltraum) oder von einem Infrarotstrahler (trotz kalter Luft) ausgesandte Strahlung aufgenommen werden.

2. Wärmeleitung von der Haut an die umgebende *Luft*. Dazu muss die Luft kühler als die Haut sein. Stark gefördert wird diese Art der Wärmeabgabe, wenn die jeweils erwärmte Luftschicht von der Haut wegbewegt wird, sei es durch Aufsteigen der erwärmten Luft oder durch Wind (**Konvektion**; **B2, C**). Das kann z. B. bedeuten, dass bei –25 °C Lufttemperatur eine Windgeschwindigkeit von 60 km/h viel rascher zu Erfrierungen führt als bei Windstille. Das empirische Maß für diesen Windeffekt ist die *Windchill-Temperatur* (WCT), die bei –25 °C/ 60 km/h ca. –43 °C beträgt.

3. Die Mechanismen 1 und 2 sind bei hohen Außentemperaturen und bei starker körperlicher Arbeit nicht wirksam genug, sodass die Wärme jetzt durch **Verdunstung** abgegeben werden muss (**B3**, **C**). Das dazu nötige Wasser gelangt auf die Hautoberfläche einerseits durch *Diffusion* (*Perspiratio insensibilis*), andererseits über die neuronal aktivierbaren **Schweißdrüsen** (**B3**, ▶ Abb. 9.2, D). Dem Körper werden pro Liter *verdunsteter* (also nicht etwa abtropfender) Flüssigkeit 2428 kJ an Wärme entzogen. Bei Umgebungstemperaturen über ca. 36°C (**C**, rechts) erfolgt die Wärmeabgabe *nur* noch durch Verdunstung. Bei noch höheren Außentemperaturen kommt es durch Strahlung und Leitung (+ Konvektion) sogar zur *Wärmeaufnahme*. Zum Ausgleich muss die Wärmeabgabe durch Verdunstung dann noch mehr erhöht werden. Voraussetzung für eine Wärmeabgabe durch Verdunstung ist, dass die Umgebungsluft relativ trocken ist (Wüste, Sauna). Bei sehr hoher Luftfeuchtigkeit (z. B. tropischer Urwald) können daher selbst in körperlicher Ruhe nur Außentemperaturen bis ca. 33 °C toleriert werden.

Abb. 9.1 Wärmehaushalt



Aufgabe der Thermoregulation ist es, die Kerntemperatur (**A**) trotz der Schwankungen von Wärmeaufnahme, -bildung und -abgabe (S. 248) auf einem **Sollwert** konstant zu halten. Dieser beträgt im Mittel rund **37 °C** und unterliegt *Tagesschwankungen* von etwa 0,6 °C (Minimum ca. 3 Uhr, Maximum ca. 18 Uhr; ▶ Abb. 13.3, C). Diese **Sollwertverstellung** wird durch eine „*innere Uhr*" gesteuert (S. 370). Eine längerfristige Sollwertverstellung wird im Menstruationszyklus (▶ Abb. 11.17, A3) und bei Fieber (s. u.) beobachtet.

Der Hypothalamus (S. 364) ist das Zentrum der Thermoregulation. Hier sitzen zentrale Thermosensoren, die die Kerntemperatur registrieren. Zusätzliche Informationen kommen vom Rückenmark sowie von den peripheren Thermosensoren der Haut (S. 348). Im Hypothalamus wird die tatsächliche Kerntemperatur (Istwert) mit dem Sollwert verglichen (**D**), und bei Abweichungen wird gegenreguliert (S. 16):

Steigt die Kerntemperatur über den Sollwert (z. B. bei körperlicher Arbeit), so wird der innere Wärmestrom (S. 248) durch *Dilatation der Hautgefäße* erhöht; v. a. in den Fingern öffnen sich auch *arteriovenöse Anastomosen*. Dabei transportiert mehr Blutvolumen/Zeit nicht nur mehr Wärme/Zeit, sondern vermindert auch den *Gegenstromaustausch* von Wärme zwischen Arterien und begleitenden Venen (**B**). Außerdem wird der venöse Rückstrom aus den Extremitäten von den tiefen Begleitvenen zu den oberflächlichen Venen umgeleitet. Zum anderen wird die **Schweißsekretion** vermehrt, was die Hautoberfläche kühlt und somit das für den inneren Wärmestrom nötige Kern-Haut-Temperaturgefälle schafft. Das Signal zur Schweißsekretion kommt von den *zentralen* Wärmesensoren. (Die Sensoren der Haut melden in diesem Fall keine Erwärmung, da ihre Umgebung ja sogar gekühlt wird.). Die efferenten Fasern zu den Schweißdrüsen sind sympathisch-cholinerg (**D**).

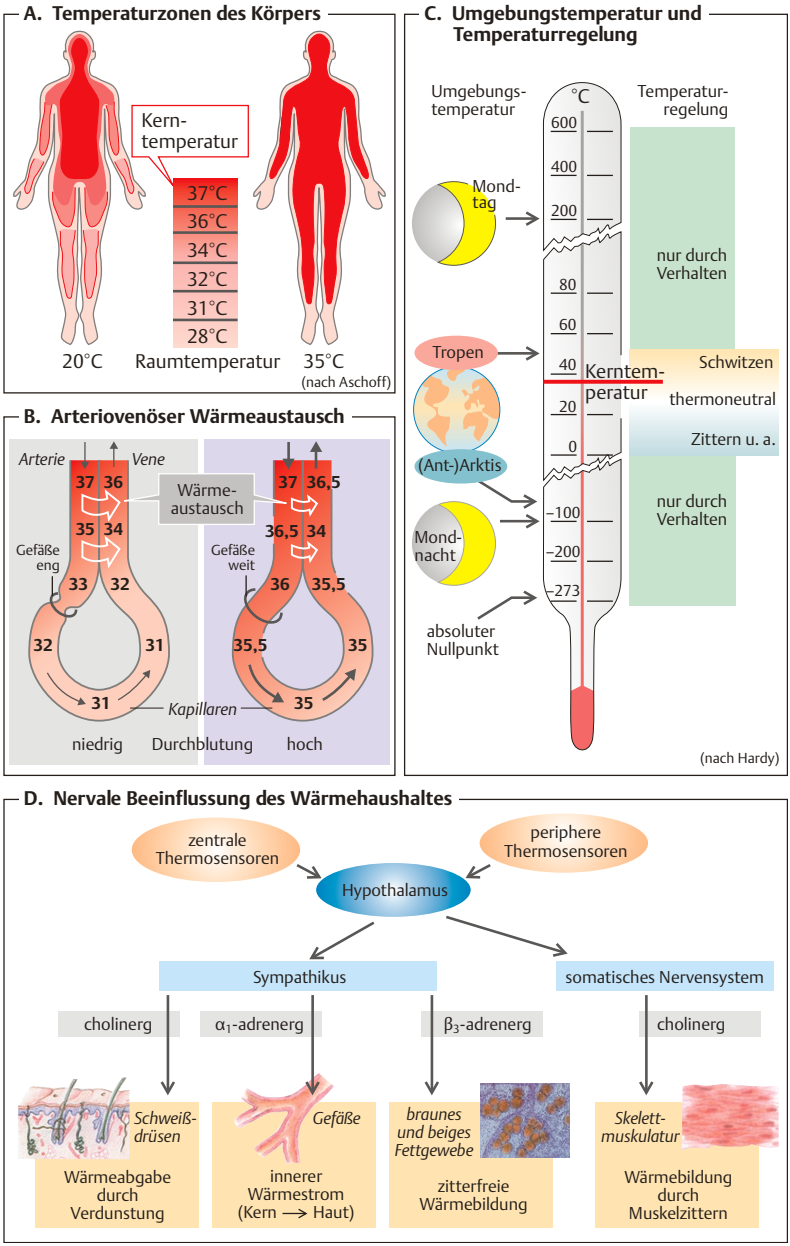
Eine **Akklimatisation** an dauernd erhöhte Umgebungstemperaturen (Tropen) dauert oft Jahre. Charakteristisch dabei ist, dass 1. die Schweißsekretionsrate steigt, 2. der Salzgehalt im Schweiß sinkt und 3. der Durst (S. 192) und damit die H_2O-Zufuhr steigen.

Sinkt die Körpertemperatur unter den Sollwert, wird nicht nur die Wärmeabgabe gedrosselt (*Vasokonstriktion in der Körperschale*, **A**, links), sondern auch die Wärmeproduktion durch *willkürliche Muskelbewegungen* und *Muskelzittern* erhöht (**D**). Besonders Säuglinge kühlen durch ihr hohes Oberflächen/Volumen-Verhältnis sehr leicht aus. Sog. *zitterfreie Wärmebildung* (S. 248) ist hier eine zusätzliche Regulationsmöglichkeit, die es wohl auch bei Erwachsenen gibt. Bei Abkühlung der Umgebung kommen alle drei Maßnahmen über die *Kaltsensoren der Haut* (S. 348) in Gang, *bevor* die Kerntemperatur abfällt.

Zwischen der Umgebungstemperatur, die mit Schwitzen, und jener, die mit Zittern beantwortet wird, liegt eine schmale, sog. **thermoneutrale Zone**, die beim ruhig sitzenden, fast unbekleideten Probanden ca. 27 – 32 °C umfasst. Innerhalb dieses Bereichs wird thermoregulatorisch nur die Hautdurchblutung variiert. Die Schmalheit dieser Temperaturzone zeigt, wie wichtig das **Verhalten** für die Thermoregulation ist, also Kleidung, Aufsuchen von Schatten, Heizen von Räumen usw. Bei extremen Temperaturen wird Verhalten das ausschlaggebende Instrument (**C**).

Subjektiv wird die thermoneutrale Zone als behaglich empfunden. Das trifft z. B. für 95 % der Menschen mit normaler Bürobekleidung und -tätigkeit zu, wenn ein **Raumklima** herrscht, bei dem die Luft- und Strahlungs-(Wand-)Temperatur ca. 23 °C, die Windgeschwindigkeit < 0,1 m/s und die relative Luftfeuchtigkeit ca. 50 % beträgt. Die **Behaglichkeitstemperatur** hängt also von all diesen Parametern ab. In Ruhe steigt sie ohne Bekleidung auf 28 °C und im *Wasser*, je nach Dicke der subkutanen Fettschicht (Wärmeisolator), auf 31 °C (dick) bis 36 °C (dünn).

Fieber wird durch *exogene* (z. B. Bakterienbestandteile) und *endogene Pyrogene* (div. Interleukine und andere Zytokine aus Makrophagen) ausgelöst, die im Hypothalamus mittels des Prostaglandins PGE_2 die Fieberreaktion auslösen. Bei Fieber findet eine Thermoregulation auf erhöhtem Temperaturniveau statt, d. h. der *Sollwert ist bei Fieber nach oben verstellt*. Relativ dazu ist der Körper dabei anfangs zu kalt (es kommt u. a. zu Muskelzittern: *Schüttelfrost*); beim Fieberabfall zum normalen Sollwert ist der Körper relativ zu warm; es kommt zur Gefäßerweiterung und zum Schweißausbruch.


A. Temperaturzonen des Körpers
Kern-temperatur
37°C
36°C
34°C
32°C
31°C
28°C
20°C
Raumtemperatur
35°C
(nach Aschoff)
B. Arteriovenöser Wärmeaustausch
Arterie
Vene
Wärme-austausch
Gefäße eng
Gefäße weit
37
36
35
34
33
32
31
36,5
Kapillaren
niedrig
Durchblutung
hoch
C. Umgebungstemperatur und Temperaturregelung
Umgebungs-temperatur
Temperatur-regelung
°C
600
400
200
80
60
40
20
0
−100
−200
−273
Mond-tag
Tropen
(Ant-)Arktis
Mond-nacht
absoluter Nullpunkt
Kerntem-peratur
nur durch Verhalten
Schwitzen
thermoneutral
Zittern u. a.
nur durch Verhalten
(nach Hardy)
D. Nervale Beeinflussung des Wärmehaushaltes
zentrale Thermosensoren
periphere Thermosensoren
Hypothalamus
Sympathikus
somatisches Nervensystem
cholinerg
α1-adrenerg
β3-adrenerg
cholinerg
Schweiß-drüsen
Gefäße
braunes und beiges Fettgewebe
Skelett-muskulatur
Wärmeabgabe durch Verdunstung
innerer Wärmestrom (Kern ⟶ Haut)
zitterfreie Wärmebildung
Wärmebildung durch Muskelzittern

Eine **ausreichende Nahrung** muss dem Körper genügend Energie, eine Mindestmenge an Eiweiß und Kohlenhydraten, Mineralstoffe (inkl. Spurenelemente), die essenziellen Amino- und Fettsäuren sowie die Vitamine zuführen. Ferner muss ausreichend Wasser zur Verfügung stehen. Zur Sicherstellung normaler Passagezeiten, v. a. im Kolon, muss die Nahrung auch sog. *Ballaststoffe*, d. h. nichtverdauliche Pflanzenbestandteile (Zellulose, Lignin etc.) enthalten.

Der **tägliche Energiebedarf**, gleichbedeutend mit Energieumsatz und Leistung (1 J/s = 1 W = 86,4 kJ/d), hängt von vielen Bedingungen ab und ist selbst bei körperlicher Ruhe (*Ruheumsatz*) sehr unterschiedlich. Man hat daher einen *Grundumsatz* definiert, der 1. morgens, 2. nüchtern, 3. in Ruhe liegend, 4. bei normaler Körpertemperatur und 5. bei Behaglichkeitstemperatur (S. 250) gemessen wird. Sein Wert wechselt je nach Geschlecht, Alter, Körpergewicht und -größe und beträgt grob gemittelt beim Erwachsenen etwas mehr als 7 MJ/d (= rund 80 W). Körperliche Arbeit erhöht den Energiebedarf auf ca. 11 MJ/d (127 W) sowie bei beruflicher Schwerstarbeit bei Frauen auf ca. 15 MJ/d (= 175 W) und bei Männern auf ca. 20 MJ/d (230 W) pro 70 kg Körpergewicht. Diese *Arbeitsumsätze* werden über Jahre geleistet. An Einzeltagen leisten Schwerstarbeiter bis max. 50 MJ/d (600 W). Leistungssportler bringen es über zwei Stunden (Marathonlauf) auf ca. 1600 W, doch ist ihr Tagesumsatz natürlich wesentlich geringer.

Gedeckt wird der Energiebedarf durch die drei Grundnahrungsstoffe *Eiweiß* (*Proteine*), *Fett* und *Kohlenhydrate* (**B** und Lehrbücher der Biochemie). Der *Mindestbedarf* an **Proteinen** beträgt zum lebensnotwendigen Ausgleich der Stickstoffbilanz etwa 0,5 g/kg Körpergewicht und Tag (*Bilanzminimum*), wobei etwa die Hälfte als tierisches Eiweiß (Fleisch, Fisch, Milch, Eier) zugeführt werden muss, um eine ausreichende Zufuhr der *essenziellen Aminosäuren* sicherzustellen (Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan, Valin; beim Kind außerdem Arginin). Sie sind in den meisten Pflanzenproteinen seltener enthalten, was deren *„biologische Wertigkeit“* auf ca. die Hälfte herabsetzt.

Der restliche, überwiegende Energiebedarf wird von **Kohlenhydraten** (Stärke, Zucker, Glykogen) und **Fetten** (tierische und pflanzliche Fette und Öle) gedeckt, die sich als Energieträger weitgehend gegenseitig vertreten können: Der Kohlenhydratanteil an der durch die Nahrung zugeführten Energie kann auf Werte von 10 % (normal ca. 60 %) gesenkt werden, bevor Stoffwechselstörungen auftreten. Fett andererseits ist entbehrlich, wenn für die Zufuhr der *fettlöslichen Vitamine* (Vitamine E, D, K, A) und der *essenziellen Fettsäuren* (Linolsäure, Linolensäure) gesorgt ist.

Im Durchschnitt werden mit Fett (⅓ als essenzielle Fettsäuren) ca. 25 – 30 % der Energie zugeführt (**A**), ein Anteil, der bei erhöhtem Energiebedarf steigt (Schwerstarbeiter ca. 40 %).

Relativ zu den leichten Arbeitsbedingungen wird in der westlichen Welt meist eine zu energiereiche Kost aufgenommen (Fett statt Kohlenhydrate). Dazu kommt häufig der Alkoholkonsum (ca. 30 kJ/g). **Übergewicht** ist die Folge dieser zu hohen Energiezufuhr.

Der Körper benötigt eine ganze Reihe von anorganischen **Mineralstoffen**: Besonders bei *Calcium* (800 mg/d) (S. 318), *Eisen* (10 – 20 mg/d) (S. 108) und *Iod* (0,15 mg/d) (S. 316) muss auf eine ausreichende Zufuhr geachtet werden. Eine Reihe weiterer **„Spurenelemente“** (As, F, Cu, Si, V, Sn, Ni, Se, Mn, Mo, Cr, Co) ist ebenfalls lebensnotwendig, sie werden jedoch bei einer normalen Ernährung in genügender Menge aufgenommen. Zu hohe Zufuhr kann hier toxisch sein.

Die **Vitamine** (A, B_1, B_2, B_6, B_{12}, C, D_2, D_3, E, H, K_1, K_2, Folsäure, Niacinamid, Pantothensäure) sind organische Verbindungen, die der Körper im Stoffwechsel (meist als Coenzyme) braucht und *selbst nicht* oder *nur ungenügend synthetisieren kann*.

Trotz der meist sehr geringen benötigten Menge kommt es bei deren Unterschreitung zu spezifischen Mangelerscheinungen (*Avitaminosen*): z. B. Nachtblindheit (Vitamin A), Skorbut (Vitamin C), Rachitis (Vitamin D = Calciol) (S. 320), Anämie (Vitamin B_{12} = Cobalamine; Folsäure) (S. 108), Beriberi (Vitamin B_1 = Thiamin), Gerinnungsstörungen (Vitamin K) (S. 124). Andererseits führt eine zu hohe Zufuhr bestimmter Vitamine (A, D) zu toxischen Erscheinungen. Bei rein veganer Ernährung über längere Zeit muss z. B. Vitamin B_{12} regelmäßig eingenommen werden, um eine Anämie zu verhindern.

Eine **ausreichende Nahrung** muss dem Körper genügend Energie, eine Mindestmenge an Eiweiß und Kohlenhydraten, Mineralstoffe (inkl. Spurenelemente), die essenziellen Amino- und Fettsäuren sowie die Vitamine zuführen. Ferner muss ausreichend Wasser zur Verfügung stehen. Zur Sicherstellung normaler Passagezeiten, v. a. im Kolon, muss die Nahrung auch sog. *Ballaststoffe*, d. h. nichtverdauliche Pflanzenbestandteile (Zellulose, Lignin etc.) enthalten.

Der **tägliche Energiebedarf**, gleichbedeutend mit Energieumsatz und Leistung (1 J/s = 1 W = 86,4 kJ/d), hängt von vielen Bedingungen ab und ist selbst bei körperlicher Ruhe (*Ruheumsatz*) sehr unterschiedlich. Man hat daher einen *Grundumsatz* definiert, der 1. morgens, 2. nüchtern, 3. in Ruhe liegend, 4. bei normaler Körpertemperatur und 5. bei Behaglichkeitstemperatur (S. 250) gemessen wird. Sein Wert wechselt je nach Geschlecht, Alter, Körpergewicht und -größe und beträgt grob gemittelt beim Erwachsenen etwas mehr als 7 MJ/d (= rund 80 W). Körperliche Arbeit erhöht den Energiebedarf auf ca. 11 MJ/d (127 W) sowie bei beruflicher Schwerstarbeit bei Frauen auf ca. 15 MJ/d (= 175 W) und bei Männern auf ca. 20 MJ/d (230 W) pro 70 kg Körpergewicht. Diese *Arbeitsumsätze* werden über Jahre geleistet. An Einzeltagen leisten Schwerstarbeiter bis max. 50 MJ/d (600 W). Leistungssportler bringen es über zwei Stunden (Marathonlauf) auf ca. 1600 W, doch ist ihr Tagesumsatz natürlich wesentlich geringer.

Gedeckt wird der Energiebedarf durch die drei Grundnahrungsstoffe *Eiweiß* (*Proteine*), *Fett* und *Kohlenhydrate* (**B** und Lehrbücher der Biochemie). Der *Mindestbedarf* an **Proteinen** beträgt zum lebensnotwendigen Ausgleich der Stickstoffbilanz etwa 0,5 g/kg Körpergewicht und Tag (*Bilanzminimum*), wobei etwa die Hälfte als tierisches Eiweiß (Fleisch, Fisch, Milch, Eier) zugeführt werden muss, um eine ausreichende Zufuhr der *essenziellen Aminosäuren* sicherzustellen (Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan, Valin; beim Kind außerdem Arginin). Sie sind in den meisten Pflanzenproteinen seltener enthalten, was deren *„biologische Wertigkeit“* auf ca. die Hälfte herabsetzt.

Der restliche, überwiegende Energiebedarf wird von **Kohlenhydraten** (Stärke, Zucker, Glykogen) und **Fetten** (tierische und pflanzliche Fette und Öle) gedeckt, die sich als Energieträger weitgehend gegenseitig vertreten können: Der Kohlenhydratanteil an der durch die Nahrung zugeführten Energie kann auf Werte von 10 % (normal ca. 60 %) gesenkt werden, bevor Stoffwechselstörungen auftreten. Fett andererseits ist entbehrlich, wenn für die Zufuhr der *fettlöslichen Vitamine* (Vitamine E, D, K, A) und der *essenziellen Fettsäuren* (Linolsäure, Linolensäure) gesorgt ist.

Im Durchschnitt werden mit Fett (⅓ als essenzielle Fettsäuren) ca. 25 – 30 % der Energie zugeführt (**A**), ein Anteil, der bei erhöhtem Energiebedarf steigt (Schwerstarbeiter ca. 40 %).

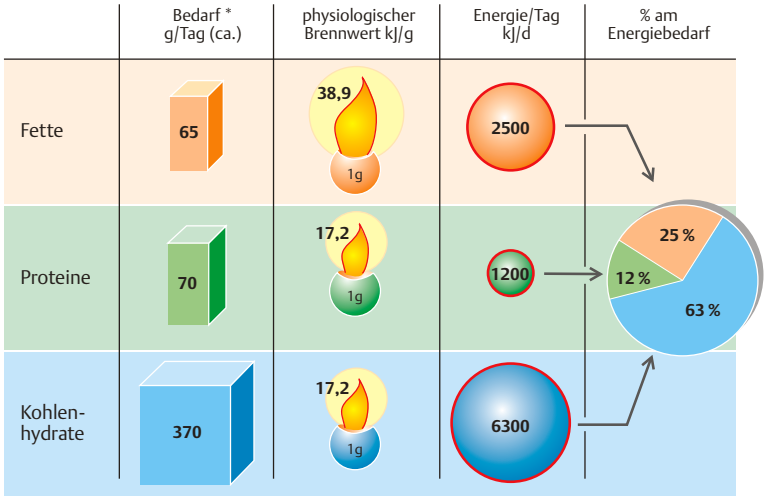
Relativ zu den leichten Arbeitsbedingungen wird in der westlichen Welt meist eine zu energiereiche Kost aufgenommen (Fett statt Kohlenhydrate). Dazu kommt häufig der Alkoholkonsum (ca. 30 kJ/g). **Übergewicht** ist die Folge dieser zu hohen Energiezufuhr.

Der Körper benötigt eine ganze Reihe von anorganischen **Mineralstoffen**: Besonders bei *Calcium* (800 mg/d) (S. 318), *Eisen* (10 – 20 mg/d) (S. 108) und *Iod* (0,15 mg/d) (S. 316) muss auf eine ausreichende Zufuhr geachtet werden. Eine Reihe weiterer **„Spurenelemente“** (As, F, Cu, Si, V, Sn, Ni, Se, Mn, Mo, Cr, Co) ist ebenfalls lebensnotwendig, sie werden jedoch bei einer normalen Ernährung in genügender Menge aufgenommen. Zu hohe Zufuhr kann hier toxisch sein.

Die **Vitamine** (A, B_1, B_2, B_6, B_{12}, C, D_2, D_3, E, H, K_1, K_2, Folsäure, Niacinamid, Pantothensäure) sind organische Verbindungen, die der Körper im Stoffwechsel (meist als Coenzyme) braucht und *selbst nicht* oder *nur ungenügend synthetisieren kann*.

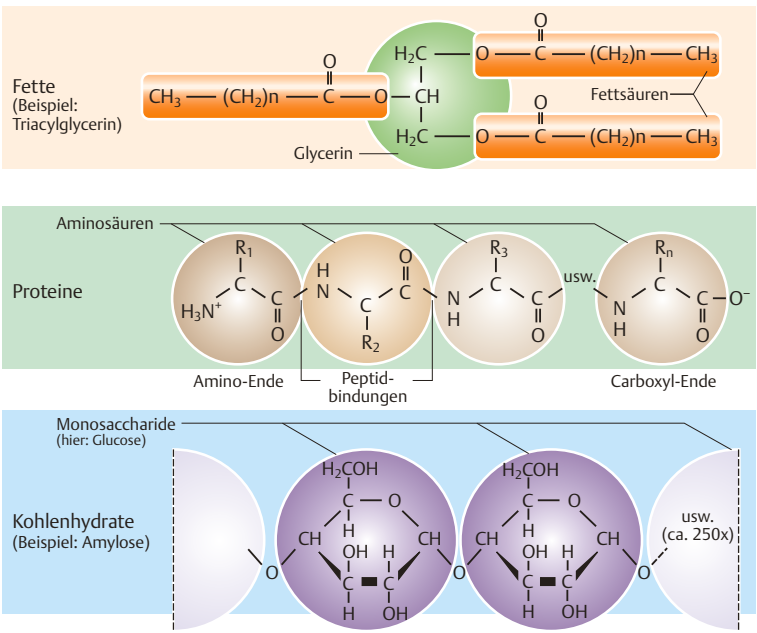
Trotz der meist sehr geringen benötigten Menge kommt es bei deren Unterschreitung zu spezifischen Mangelerscheinungen (*Avitaminosen*): z. B. Nachtblindheit (Vitamin A), Skorbut (Vitamin C), Rachitis (Vitamin D = Calciol) (S. 320), Anämie (Vitamin B_{12} = Cobalamine; Folsäure) (S. 108), Beriberi (Vitamin B_1 = Thiamin), Gerinnungsstörungen (Vitamin K) (S. 124). Andererseits führt eine zu hohe Zufuhr bestimmter Vitamine (A, D) zu toxischen Erscheinungen. Bei rein veganer Ernährung über längere Zeit muss z. B. Vitamin B_{12} regelmäßig eingenommen werden, um eine Anämie zu verhindern.

A. Energiegehalt der Nahrungsstoffe und Energiebedarf



*berechnet für einen Mann mit 70 kg Körpergewicht bei leichter Arbeit

B. Chemischer Aufbau von Fetten, Proteinen und Kohlenhydraten



Der Stoffwechsel setzt die chemische Energie der Nahrungsstoffe in die von körpereigenen Stoffen wie Kreatinphosphat und vor allem Adenosintriphosphat (**ATP**) um. Die Energie des ATP kann dann weiter für *mechanische Arbeit* (Muskeln), für die *Synthese* zahlreicher Stoffe wie Strukturproteine, Enzyme, Harnstoff u.v.a. sowie für den Aufbau von *Konzentrationsgradienten* (Na^+, K^+, Ca^{2+}, H^+ u.a.m.) verwendet werden, deren potenzielle Energie z.B. die elektrische Erregung von Zellen oder den sekundär-aktiven Transport weiterer Stoffe ermöglicht. Bei all diesen Energieumwandlungen wird immer auch *Wärme frei* (S.52).

Werden die Nahrungsstoffe vollständig oxidiert („verbrannt"), d.h. mit O_2 zu CO_2 und H_2O abgebaut (▶ Abb. 1.20, C), entspricht ihr biologisch nutzbarer Energiegehalt ihrem **physikalischen Brennwert** (Bw_{pk}).

Der Bw_{pk} wird mit dem **Verbrennungskalorimeter** bestimmt (**A**). In einem wärmeisolierten Wasserbehälter befindet sich eine Brennkammer, in die eine bestimmte Menge des jeweiligen Nahrungsstoffes eingebracht und (mit O_2) verbrannt wird. Die dabei erzeugte Wärme wird von dem umgebenden Wasser aufgenommen, dessen Erwärmung somit ein Maß für den gesuchten BW_{pk} ist.

Fette und **Kohlenhydrate** werden zusammen mit O_2 auch im Organismus restlos zu $CO_2 + H_2O$ abgebaut. Ihr **physiologischer Brennwert** (Bw_{pl}) ist daher identisch mit dem Bw_{pk}. *Im Mittel* beträgt er für Fette 38,9 kJ/g und für verdaubare Kohlenhydrate 17,2 kJ/g (▶ Abb. 10.1, A). **Proteine** hingegen werden im menschlichen Körper nicht vollständig abgebaut, sondern nur bis zur Stufe des Harnstoffs, der bei vollständiger Verbrennung nochmals Energie liefern würde. Der Bw_{pk} der Proteine ist daher mit ca. 23 kJ/g größer als ihr Bw_{pl}, der im Mittel nur ca. 17,2 kJ/g beträgt (▶ Abb. 10.1, A).

In Ruhe wird die dem Körper in Form von Nahrung zugeführte Energie zum größten Teil in **Wärme** umgewandelt, da kaum mechanische äußere Arbeit geleistet wird. Dabei entspricht die Wärmeabgabe (bei konstanter Körpertemperatur) dem Energieumsatz innerhalb des Organismus (z.B. Arbeit von Herz- und Atemmuskulatur; aktiver Stofftransport usw.).

Mit der **direkten Kalorimetrie** kann die Wärmemenge, die der Körper abgibt, direkt gemessen werden (**B**). Dabei wird das Versuchstier in einen Behälter gesetzt; ein Flüssigkeits- oder Eismantel nimmt die zu messende Wärme auf, deren Menge aus dem Temperaturanstieg in der Flüssigkeit bzw. aus der Menge des Schmelzwassers berechnet werden kann.

Der Energieumsatz beim Menschen kann einfacher mit der **indirekten Kalorimetrie** bestimmt werden. Hier dient der *O_2-Verbrauch* ($\dot{V}_{O2}$) *als Maß für den Energieumsatz* (S.140). Dazu muss das sog. *kalorische Äquivalent* des gerade „verbrannten" Nahrungstoffes bekannt sein. Das **kalorische Äquivalent** (**KÄ**) errechnet sich aus dem Bw_{pl} und der zur Oxidation notwendigen O_2-Menge. Zur Verbrennung von z.B. 1 mol Glucose werden 6 mol O_2 ($6 \cdot 22{,}4$ l) benötigt (**C**). Der Bw_{pl} von Glucose beträgt 15,7 kJ/g. 180 g Glucose ergeben somit eine Wärmemenge von 2827 kJ bei einem O_2-Verbrauch von 134,4 l, also 21 kJ/l O_2. Dieser Wert ist das KÄ für Glucose unter Standardbedingungen (**C**). Im Mittel beträgt KÄ für die verschiedenen *Kohlenhydrate* (KH) in der Nahrung unter Standardbedingungen (0 °C) 21,15 kJ/l O_2, für die *Fette* 19,6 kJ/l O_2 und für die *Proteine* 19,65. Bei 37 °C sind es *18,8* (*KH*), *17,6* (*Fett*) *bzw. 16,8* (*Proteine*) *kJ/l O_2*.

Zur Berechnung des Energieumsatzes aus dem KÄ muss demnach außerdem bekannt sein, *welche* Nahrungsstoffe gerade oxidiert werden. Ein ungefähres Maß dafür ist der **respiratorische Quotient** (S.140): **RQ** = $\dot{V}_{CO2}/\dot{V}_{O2}$. Er beträgt bei reiner Kohlenhydraternährung 1,0, wie aus folgender Reaktion für Glucose ersichtlich ist:

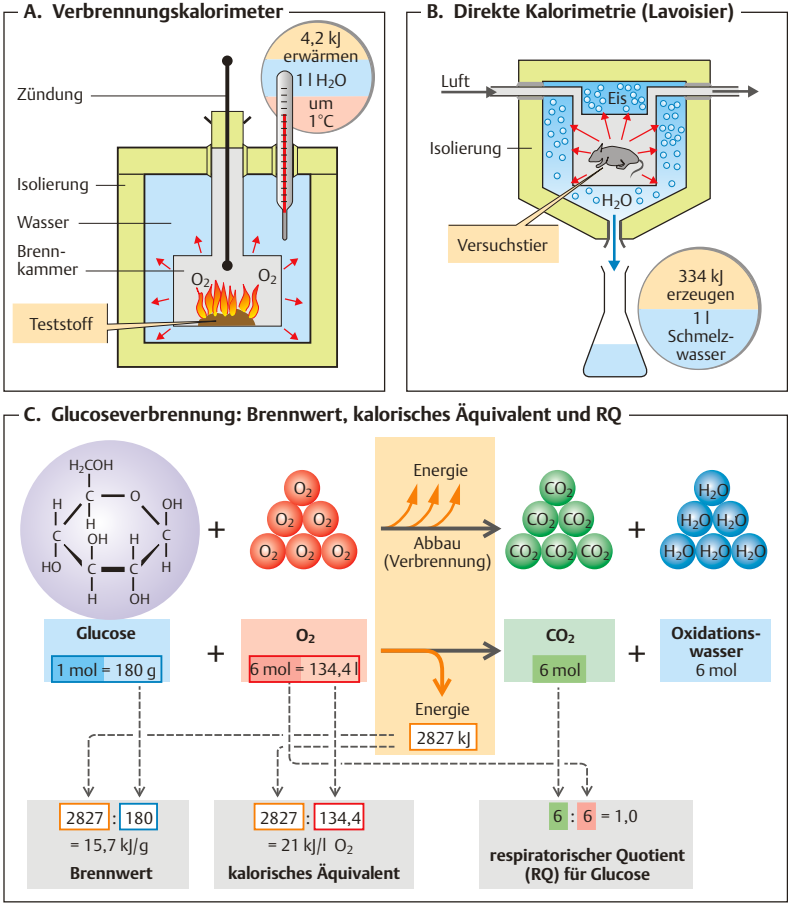
$C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 \rightleftharpoons 6\ CO_2 + 6\ H_2O$.

Für das Fett Tripalmitin z.B. lautet die Reaktion:

$2\ C_{51}H_{98}O_6 + 145\ O_2 \rightleftharpoons 102\ CO_2 + 98\ H_2O$.

Der RQ ist für dieses Fett also 102/145 = 0,7. Da der Proteinanteil an der Nahrung weitgehend konstant ist, kann jedem RQ zwischen 1 und 0,7 ein KÄ zugeordnet werden (**D**). Aus dem Produkt **KÄ · V_{CO2}** lässt sich schließlich der **Energieumsatz** errechnen.

Nahrungsaufnahme erhöht den Verbrauch von Energie, die für die Absorption und Speicherung der Nahrung verbraucht wird. Eiweiß erhöht den Energieumsatz mehr als z.B. Glucose (sog. **spezifisch-dynamische Wirkung**).


A. Verbrennungskalorimeter
4,2 kJ erwärmen
1 l H_2O um 1°C
Zündung
Isolierung
Wasser
Brenn-kammer
O_2
O_2
Teststoff
B. Direkte Kalorimetrie (Lavoisier)
Luft
Eis
Isolierung
H_2O
Versuchstier
334 kJ erzeugen
1 l Schmelz-wasser
C. Glucoseverbrennung: Brennwert, kalorisches Äquivalent und RQ
Energie
Abbau (Verbrennung)
Glucose
1 mol = 180 g
O_2
6 mol = 134,4 l
CO_2
6 mol
Oxidations-wasser
6 mol
Energie
2827 kJ
2827 : 180
= 15,7 kJ/g
Brennwert
2827 : 134,4
= 21 kJ/l O_2
kalorisches Äquivalent
6 : 6 = 1,0
respiratorischer Quotient (RQ) für Glucose
D. RQ und kalorisches Äquivalent in Abhängigkeit von den Nahrungsstoffen
Zusammensetzung der Nahrung:
Proteine konstant (12 %)
Fette
Kohlenhydrate
respiratorischer Quotient (RQ)
1,0
0,9
0,8
0,7
19,7
20,1
20,5
20,9
kalorisches Äquivalent kJ/l O_2

Die Nahrungsaufnahme ist lebensnotwendig. Die Versorgung mit Energie und essenziellen Nahrungsbestandteilen wird daher auf zahlreichen, redundanten Wegen gesichert. Was wir essen, wird von *Umwelt und Lebensstil*, von genetischen und epigenetischen Einflüssen sowie von unserem frühkindlichen Erleben bestimmt (**C** oben). Beteiligt daran sind *Sensoren*, die sowohl Reize aus der Außenwelt als auch aus dem inneren Milieu des Körpers registrieren, sowie ein System, das all diese Meldungen *integriert*. Im engen Austausch mit Gehirnteilen, die für Kognition und Emotion zuständig sind, sind dafür v. a. der *Hypothalamus* und der *Hirnstamm* verantwortlich. Hier treffen u. a. die Meldungen über die *Nahrungsstoffverfügbarkeit im Körper* ein, also über solche aus dem *Blut*, über die *im Darm befindlichen* Nahrungsstoffe, die noch zur Absorption zur Verfügung stehen, sowie über solche, die im Organismus *gespeichert* sind (**C**).

Für das **Energiegleichgewicht** (**A**) ist es notwendig, dass mittelfristig der *Energieverbrauch* (**C rechts**) mit der *Energiezufuhr* (**C links**) im Gleichgewicht steht. Die Zufuhr hängt von der aufgenommenen Nahrung und von der wechselnden Nutzung unserer Energiespeicher ab. Am Energieverbrauch sind alle Zellen beteiligt, wobei der unserer Skelettmuskulatur sehr variabel ist, weil er stark von Art und Ausmaß der körperlichen Tätigkeit abhängt. Mechanische Arbeit und Wärmebildung im Muskel gehören zu diesem Energieverbrauch. Neueste Forschungsergebnisse (Boström et al., Nature, 2012) zeigen zudem, dass aus dem arbeitenden Skelettmuskel das Hormon *Irisin* freigesetzt wird, das u. a. UCP1 (= Thermogenin) in das weiße Fettgewebe des Erwachsenen einbaut, sodass dieses in beiges Fettgewebe (S. 248) umgewandelt wird. Mittels Irisin führt körperliche Tätigkeit also im beigen Fett zur Entkoppelung der Atmungskette und damit zum zusätzlichen Verbrauch von Energie.

Die **Fettdepots** sind der weitaus größte Energiespeicher des Körpers. Um deren Größe konstant zu halten (*Lipostasemechanismus*), müssen Aufnahme und Verbrauch von Energie langfristig präzise aufeinander abgestimmt sein (**A**,**C**), weil Fett (in normaler Menge) für die systemische Glucose- und Lipidhomöostase notwendig ist. Zu wenig Fettgewebe führt daher ebenso zu Stoffwechselstörungen (Lipatrophie mit Diabetes mellitus und Hypertriglyceridämie) wie ein zu dickes Fettpolster. Die Regelung dieser **Energiehomöostase** ist weitgehend gleichbedeutend mit der **Regelung des Körpergewichts** (KG), da dieses in erster Linie mit der Masse der Fettdepots schwankt.

Normal-, Unter- und Übergewicht werden gewöhnlich mit dem *Körpermasse(Body-mass)-Index* (BMI) bestimmt, wobei

$\text{BMI} = \text{KG [kg]}/(\text{Körpergröße [m]})^2$.

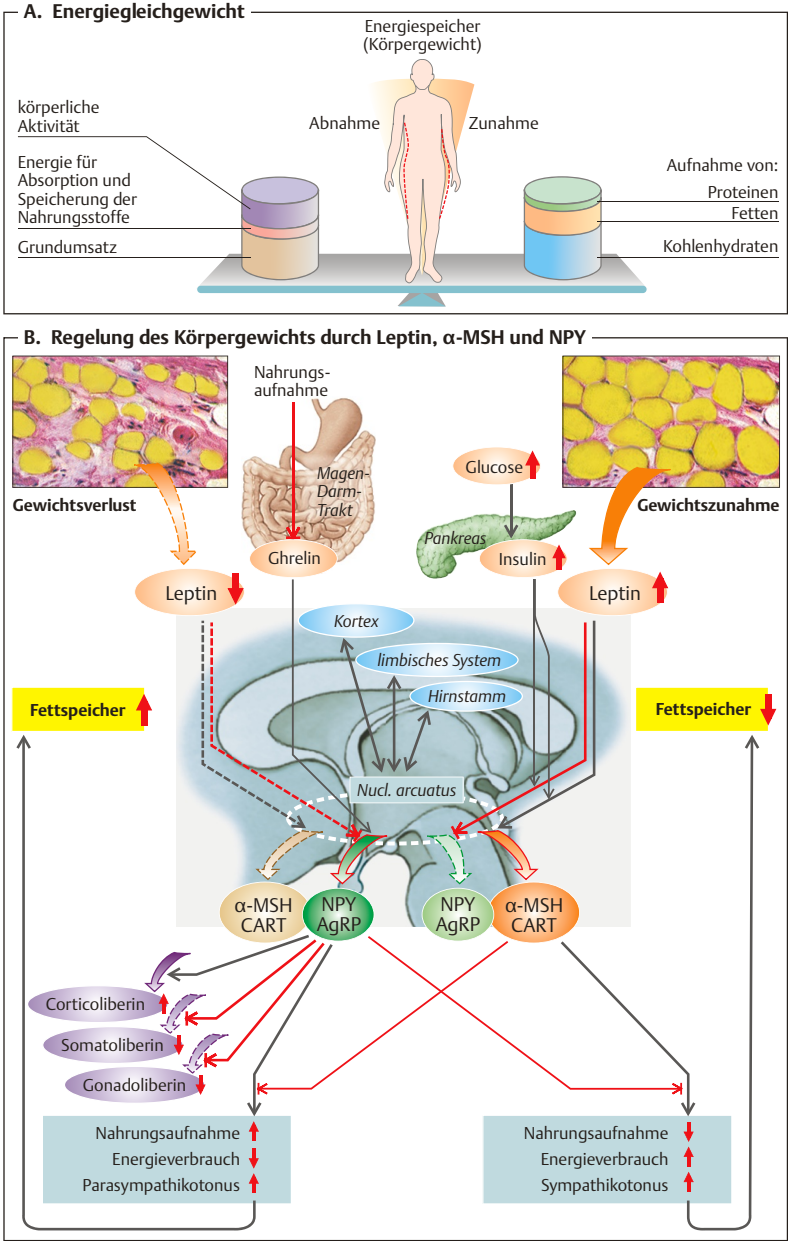
Laut WHO gilt als **Normalgewicht**, wenn der BMI bei Frauen 19 – 24, bei Männern 20 – 25 beträgt, wobei das gesundheitliche Optimum wohl an der Obergrenze dieser Bereiche liegt. Werte darüber, aber noch < 30, werden *Präadipositas* oder Übergewicht i. e. S. genannt. Ein BMI > 30 (*Adipositas* = Fettsucht = Obesitas) vermindert die Lebenserwartung, denn er geht gehäuft mit einem sog. Metabolischen Syndrom einher (Diabetes mellitus Typ II, Hochdruck sowie Herz- und Gefäßerkrankungen).
Da eine hohe Fettansammlung insbesondere im Bauch- und Viszeralbereich schädlich ist (erhöhte Gefahr eines Metabolischen Syndroms), wird auch der *Taillenumfang* als Maß für die Höhe dieser Fettpolster herangezogen. Er sollte bei Männern < 102 cm, bei Frauen < 88 cm betragen.

Der **Hypothalamus** mit seinem Nucl. arcuatus und seinen nachgeschalteten „Zentren" für „Sattheit" (Nucl. paraventricularis) und „Hunger" (lateraler Hypothalamus) ist das Regelzentrum (S. 16) für das **Körpergewicht** (**B**). **Leptin**, ein 16 kDA-Proteohormon, das von den Fettzellen produziert wird und dessen Plasmakonzentration mit der Fettzellmasse steigt, meldet dem Hyptohalamus *afferent* die Größe der Fettdepots. Durch *efferente Signale* des Hypothalamus wird (a) bei hohen Leptinkonzentrationen (= „reichlich Fett gespeichert") die Nahrungsaufnahme vermindert und der Energieverbrauch erhöht und (b) bei niedrigen Leptinspiegeln (= „wenig Fett gespeichert") das Gegenteil ausgelöst (**B unten**).

Leptinwirkungen. Leptin wird an **Leptinrezeptoren** vom Typ b (LRb = Ob-Rb) des Hypothalamus gebunden (v. a. im Nucl. arcuatus, aber auch im Nucl. paraventricularis u. a.), was zu einer *Gewichtsabnahme* führt. Vermittelt wird dies v. a. durch zwei Neurotransmitter des Nucl. arcuatus (**B**):

- Einerseits stimuliert Leptin die Freisetzung von CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript, s. u.) sowie von α-MSH (= α-Melanozyten stimulierendes Hormon), das zu den aus POMC (S. 308)gebildeten Melanocortinen (= MC) gehört. Über MC 4-Rezeptoren (MC 4-R) verschiedener Hypothalamus-Areale und des dorsalen Vaguskerns hemmt α-MSH die Nahrungsaufnahme und steigert den Sympathikotonus und den Energieverbrauch, Letzteres zum einen dadurch, dass

Abb. 10.3 Energiehomöostase, Körpergewicht



die alltägliche Skelettmuskelaktivität und der Muskeltonus unbewusst erhöht werden.
- Zum anderen gibt es auch in der Skelettmuskulatur und im weißen Fettgewebe **Uncoupling Proteins** (Typ UCP2 und UCP3 sowie UCP1, s. o.), die die innere Mitochondrienmembran für H^+-Ionen durchlässiger machen, dadurch die Atmungskette (▶ Abb. 1.20C) entkoppeln und so chemische Energie vermehrt in Wärme (und weniger in ATP) umsetzen. Die Expression von UCP2 und UCP3 wird direkt oder indirekt durch α-MSH gefördert.
- Außerdem hemmen Leptin und α-MSH (via MC 3-R), ebenso wie Insulin, die Freisetzung von **NPY** (= Neuropeptid Y) im Nucl. arcuatus, das über nachgeschaltete Neurone Hunger und Appetit steigert, den Parasympathikotonus erhöht und den Energieverbrauch herabsetzt.
- Neben diesen chronischen Informationen des Leptins über die Fettspeicher wurde auch gezeigt, dass Fasten ganz *akut* den Leptinspiegel im Plasma absenkt und nach Nahrungsaufnahme schnell wieder ansteigen lässt.

- Bei Gendefekten, die die Leptinbildung, den LRb oder, am häufigsten, den MC 4-R betreffen, entwickelt sich bereits früh in der Kindheit eine **Adipositas**. Dabei kann das Körpergewicht bis zum 10. Lebensjahr auf über 100 kg steigen (Therapie bei Leptinmangel: Gabe von rekombinantem Leptin).
- **NPY** hemmt u. a. (**B**) die Sekretion von Gonadoliberin (GnRH). Bei extrem abgemagerten Frauen (Leptinmangel) kommt es daher zur *Amenorrhö*.

- Über die Verfügbarkeit von **Glucose** werden Hypothalamus und Rhombenzephalon mittels der Süßsensoren der Zunge, den intestinalen Glucosetransportern (SGLT), der endokrinen Freisetzung von Serotonin (= 5-HT = 5-Hydroxytryptamin) und GLP1 (glucagon-like peptide amide, aus dem unteren Dünndarm) sowie der Konzentration von **Insulin** (S. 310) und des von den β-Zellen des Pankreas kosezernierten Amylins, informiert. Für GLP-1 und Insulin gibt es auch Rezeptoren im Pfortadersystem. All diese Meldungen führen postprandial dazu, dass die **Nahrungsaufnahme** und **der Appetit gehemmt** werden (*anorexigene Wirkung*). Dies gilt auch für CCK (Cholecystokinin) (S. 262), das die intestinale Anlieferung von **Fetten** und **Proteinen** signalisiert. Ganz allgemein wirkt auch die *Magendehnung* als Hemmer der Nahrungsaufnahme.

Ghrelin, das von der Mukosa des leeren Magens sezerniert wird, ist hingegen das einzige bekannte Hormon, das das Verhalten der **Nahrungsaufnahme stimuliert.** Kurz vor dem Nahrungsbedarf steigt seine Ausschüttung, was das *Magenknurren* auslöst. Erreicht der Chymus nach dem Essen das Duodenum, sinkt die Ghrelin-Sekretion wieder.

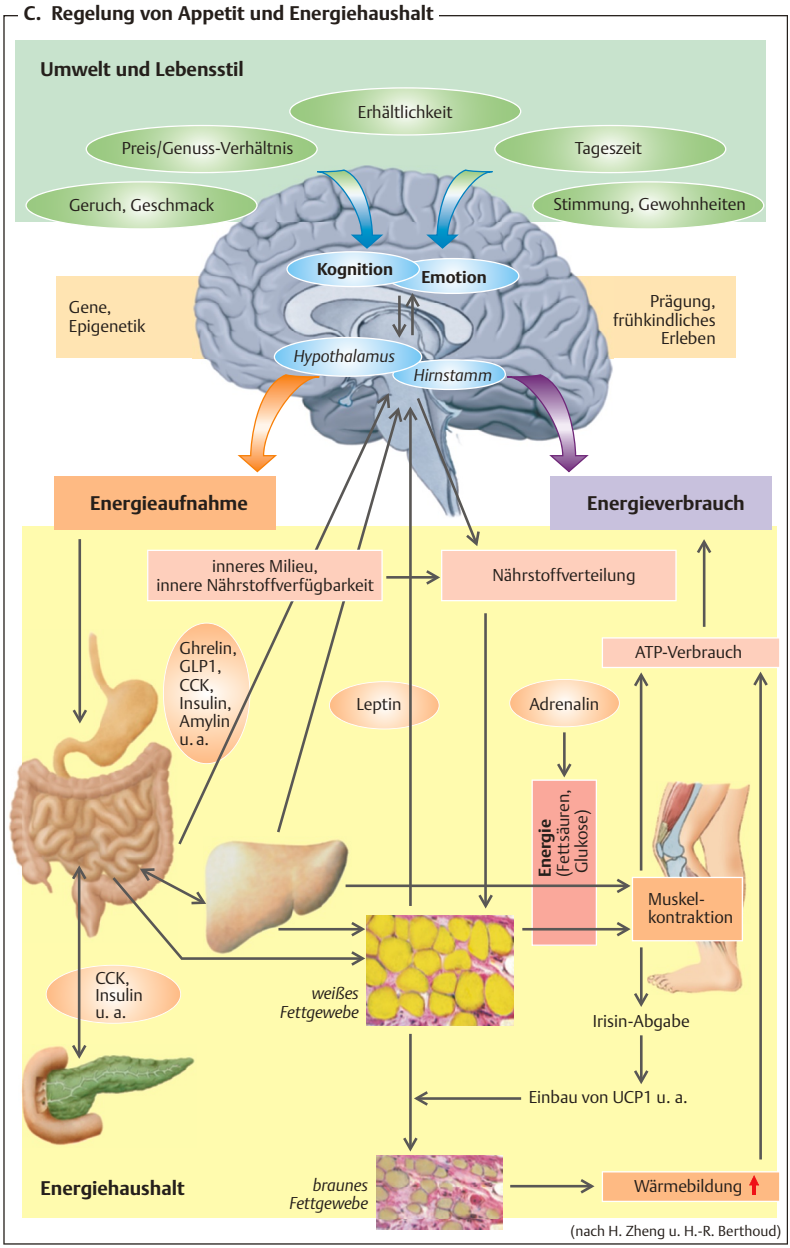
Beim *Prader-Willi-Syndrom* entsteht durch eine krankhaft erhöhte Bildung von *Ghrelin* eine Fettsucht.

Appetit fördernd (*orexigen*) sind neben Ghrelin auch Orexin A und B sowie Noradrenalin [α_2-Rez.]).

Das Nukeosid Uridin (U) ist ein Hungersignal (Deng Y. et al Science 2017). Während des Fastens (wenig Gallenfluss) steigt die U-Plasma-Konzentration durch Synthese in den Fettzellen, was eng mit einem Abfall des Energieumsatzes und damit der Körperkerntemperatur korreliert. Nach der Nahrungsaufnahme (Gallenfluss hoch) sinkt U im Plasma durch Ausscheidung mit der Galle wieder rasch ab.

Psychologische Aspekte. Alleine die Vorstellung von leckeren kleinen Käsestückchen löst oft eine erhöhte Speichelsekretion und den Wunsch aus, es zu essen. Tut man das, bleibt der Wunsch auch beim dritten Käsestückchen unverändert, lässt aber bis 30 Käsestückchen stark nach, es kommt zur **Habituation** (= Gewöhnung). Das lässt sich großteils durch die wiederholten sensorischen Reize (Geruch, Geschmack, Aussehen) sowie über die oben genannten Rückmeldungen (z. B. über CCK) erklären. Kürzlich wurde nun untersucht (Morewedge et al., Science 2010), ob auch die **alleinige mentale Vorstellung** des Essens von drei bzw. dreißig Käsestückchen zu dieser Habituation führt. Tatsächlich sank danach nur in letzterem Fall der Verzehr realer Käsestückchen ab, nicht aber bei der Vorstellung von wenig Käsestückchen oder 30 Bonbons. Dies zeigt, dass schon allein die spezifische mentale Vorstellung (Erinnerung ohne aktuellen sensorischen Input) für eine solche Habituation ausreicht.

Abb. 10.4 Energiehomöostase, Körpergewicht



Die Nahrung muss geschluckt, aufbereitet und aufgespalten (**Verdauung**) sowie aus dem Darm aufgenommen werden (**Absorption**). Die **Muskulatur** des MDT dient der Durchmischung und dem Weitertransport des Darminhaltes. Die **Passagezeiten** der Speiseröhre, des Magens und der einzelnen Darmabschnitte sind individuell verschieden und hängen v. a. stark von der Nahrungszusammensetzung ab (mittlere Werte: **A**).

Beim Zerkauen der Kost wird sie mit **Speichel** gemischt, der u. a. als Schmierfilm dient. Der **Ösophagus** transportiert den Bissen rasch in den Magen. Der untere Ösophagussphinkter öffnet sich dabei nur kurz, verhindert aber ansonsten einen Magensaftreflux. Der **proximale Magen** dient v. a. der Speicherung der Nahrung. Sein Tonus bestimmt den Nachschub für den **distalen Magen**, in dem die Nahrung aufbereitet und in dem Proteine durch den Magensaft angedaut werden. Dem distalen Magen obliegt auch die Portionierung des Chymus. Außerdem sezerniert der Magen den *Intrinsic Factor* (S. 108).

Im **Dünndarm** spalten *Enzyme* aus **Pankreas** und Dünndarmmukosa die Nahrungsbestandteile zu absorbierbaren Bruchstücken auf. Das HCO_3^- des Pankreassaftes neutralisiert den sauren Chymus. Für die Fettverdauung sind auch die mit der **Galle** angelieferten Gallensalze essenziell. Die Verdauungsprodukte werden ebenso im Dünndarm absorbiert wie Wasser, Mineralstoffe und Vitamine.

Mit der von der **Leber** sezernierten Galle gelangen *Ausscheidungsprodukte* (z. B. Bilirubin) in den Stuhl. Darüber hinaus hat die Leber viele Aufgaben im Stoffwechsel; so ist sie u. a. obligate Zwischenstation für fast alle aus dem Darm absorbierten Stoffe (Pfortader, s. u.) und *entgiftet* zahlreiche Fremdstoffe (*Biotransformation*) und Stoffwechselendprodukte, um sie dann ihrer Ausscheidung zuzuführen.

Der **Dickdarm** ist die letzte Station für die Wasser- und Ionenabsorption. Er ist von *Bakterien* besiedelt (s. u.) und besitzt mit **Zäkum** und **Rektum** Speicherorte für die Fäzes, sodass die *Defäkation* trotz häufiger Nahrungsaufnahme nur relativ selten erfolgen muss.

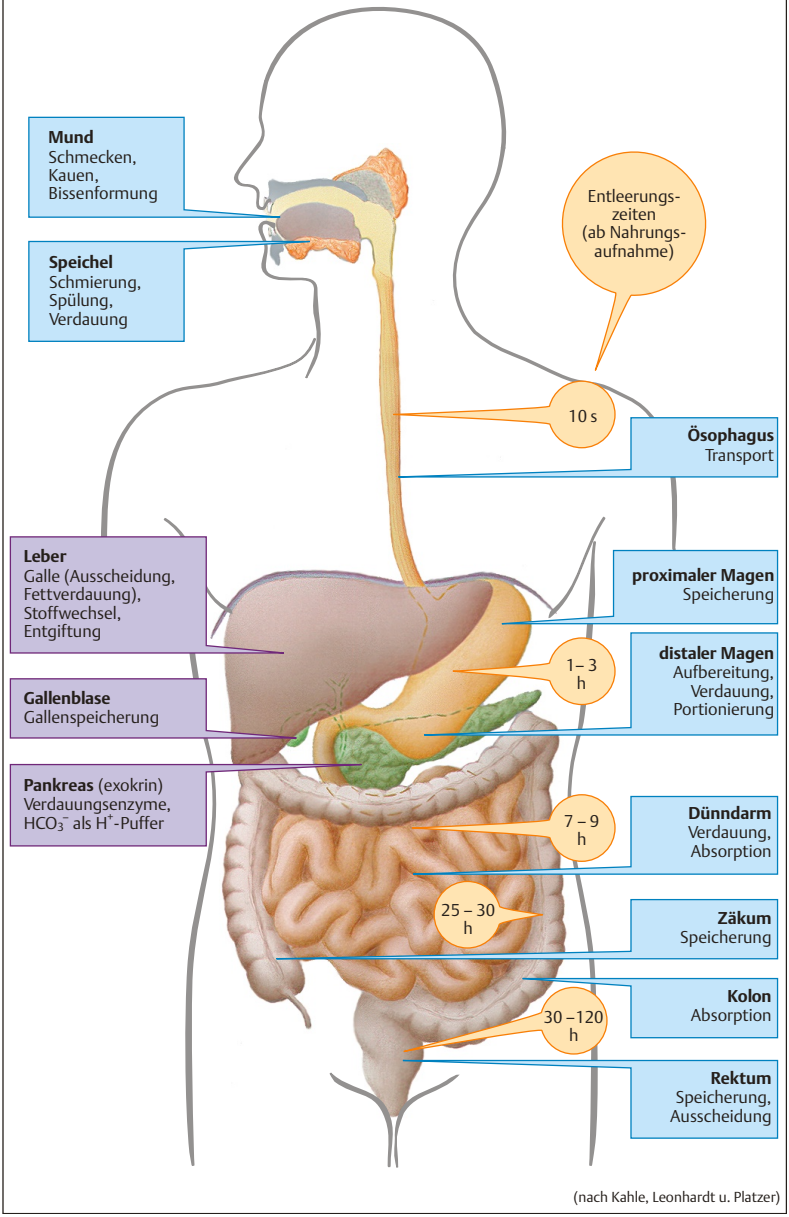
Immunabwehr. Die ca. 200 m^2 große Innenoberfläche des MDT bedarf einer hochwirksamen Immunabwehr (S. 112). So hemmen Speichelbestandteile wie *Muzine, Immunglobulin A* (*IgA*) und *Lysozym* das Eindringen von Erregern. Der *Magensaft* wirkt bakterizid, und mit den **Peyer-Plaques** besitzt der MDT ein eigenes immunkompetentes Lymphgewebe. *M*(embranöse)*-Zellen* im Mukosaepithel verschaffen luminalen Antigenen Zugang zu den Peyer-Plaques, die in Kooperation mit *Makrophagen* mit der Ausschüttung von **IgA** antworten können (S. 26). IgA wird im Epithel an eine *sekretorische Komponente* gekoppelt, die es gegen die Verdauungsenzyme schützt. Im Mukosaepithel sitzen zudem *intraepitheliale Lymphozyten* (*IEL*) mit den Eigenschaften von T-Killerzellen (S. 116).

Die physiologische **Darmflora** besteht aus ca. 10^{14} **Bakterien**, die tausenden Species angehören. Die meisten leben mit uns in Symbiose und kommunizieren eng mit unseren Darmzellen. Das Dickdarmepithel ist von *zwei Mucus-Schichten* bedeckt: In der oberflächlichen leben die Bakterien, während die epithelnahe Schicht fast frei von ihnen ist und u. a. durch IgA, dendritischen Zellen, α-Defensine und das antibakterielle Lectin RegIIIγ „bewacht" wird. Die Darmbakterien tragen bis zum Erwachsenenalter ganz entscheidend zur Entwicklung des gastro-intestinalen und des allgemeinen Immunsystems bei. Sie verdrängen nicht nur pathogene Erreger im Darm, sondern „programmieren" auch das intestinale T-Zellsystem und damit dessen spezifische Immunität (S. 114). Außerdem verdauen sie komplexe Kohlenhydrate und liefern uns Nahrungsbestandteile. *Makrophagen* in den Sinusoiden der Leber (*Kupffer-Sternzellen*) sind eine weitere Bastion der Immunabwehr. Beim Neugeborenen wird die Schleimhaut des Verdauungstraktes v. a. durch IgA aus der Muttermilch geschützt.

Der **Blutversorgung** von Magen, Darm, Leber, Pankreas und Milz (= ca. 30 % des Herzzeitvolumens) dienen drei Hauptäste der Bauchaorta. Die Darmdurchblutung wird durch lokale Reflexe, das vegetative Nervensystem und Hormone geregelt. Sie ist von Schwankungen des Gesamtblutdrucks weitgehend unabhängig (*Autoregulation*), steigt nach dem Essen stark an (Transmitter: Acetylcholin, VIP = vasoactive intestinal peptide u. a.) und sinkt bei körperlicher Arbeit (Noradrenalin u. a.). Das *venöse Blut* mit den aus dem Darm absorbierten Substanzen gelangt über die *Pfortader* in die *Leber*. Ein Teil der absorbierten Fettbestandteile wird in die *Darmlymphe* aufgenommen und erreicht so unter Umgehung der Leber den großen Kreislauf.

Abb. 10.5 Magen-Darm-Trakt: Übersicht

A. Funktion der Organe des Magen-Darm-Trakts



(nach Kahle, Leonhardt u. Platzer)

Motilität, Sekretion, Durchblutung und *Wachstum* im Magen-Darm-Trakt (MDT) werden durch *Hormone* und *parakrin wirksame Signalstoffe* des MDT sowie *neuronal* gesteuert. In den Plexus myentericus und submucosus (*enterisches Nervensystem; ENS*) laufen *endogene Reflexe* ab, und die *äußere Innervierung* moduliert die ENS-Aktivität.

Endogene Reflexe. Räumlich eng begrenzt sind *lokale Reflexe*, die durch Dehnungssensoren in der Wand von Ösophagus, Magen und Darm oder Chemosensoren im Mukosaepithel ausgelöst und mit einer Kontraktion oder Erschlaffung benachbarter Muskelfasern beantwortet werden. Weiter nach oral (ca. 2 mm) oder analwärts (20 – 30 mm) greifen Reflexe aus, die z. T. über Interneurone laufen und bei der Weiterbeförderung des Lumeninhalts mitwirken: *peristaltischer Reflex*.

Die **äußere Innervation** des MDT (s. a. „vegetatives Nervensystem“) (S. 96) besorgen der *Parasympathikus* (für unteren Ösophagus bis Colon ascendens), der *Sympathikus* sowie *viszeral-afferente Fasern* (innerhalb sympathischer oder parasympathischer Nerven), in denen u. a. die afferenten Impulse *überregionaler Reflexe* laufen.

Zwar kann das ENS weitgehend unabhängig von der äußeren Innervation arbeiten, doch hat diese den Vorteil, dass (a) relativ weit voneinander entfernte Teile des Verdauungstraktes neuronal über die Bauchganglien (kurze viszerale Afferenzen) oder das ZNS (lange viszerale Afferenzen) rasch miteinander kommunizieren können, (b) die MDT-Funktionen denen des Gesamtorganismus untergeordnet werden können und (c) Vorgänge im MDT auf Gehirnebene verarbeitet, ja sogar bewusst werden können (z. B. Bauchweh).

Neurotransmitter. Das vegetative Nervensystem setzt im MDT *Noradrenalin* und *Acetylcholin* (ACh) frei, wobei Letzteres sowohl präals auch postganglionären (= enterischen) Fasern entstammt (S. 96).

Weitere Neurotransmitter des ENS sind u. a.: *VIP* (= **v**asoactive **i**ntestinal **p**eptide), das zur Relaxation der glatten Ring- und der Gefäßmuskulatur des MDT führt; *Met- und Leu-Enkephalin*, die über Opioid-Rezeptoren die Kontraktion des unteren Ösophagussphinkters, des Pylorus und des Ileozökalsphinkters verstärken; *GRP* (= **g**astrin-**r**eleasing **p**eptide), das die Gastrinfreisetzung stimuliert; *CGRP* (**c**alcitonin **g**ene-**r**elated **p**eptide), das u. a. die SIH-Freisetzung fördert.

Alle **endokrinen** (= über den systemischen Blutkreislauf wirksamen) **Hormone** des MDT sind *Peptide* und werden in den endokrinen Zellen der Mukosa gebildet. Strukturell sehr ähnlich sind (a) *Gastrin* und *Cholecystokinin* (*CCK*) einerseits sowie (b) *Sekretin* und *GIP* (wie auch Glucagon (S. 312), und VIP, s. o.) andererseits. Hormone der gleichen Familie haben daher in hoher (d. h. pharmakologischer) Konzentration sehr ähnliche Wirkungen.

Gastrin kommt in einer kurzen (*G 17* mit 17 AS) und in einer langen Form (*G 34* mit 34 AS) vor, wobei G 17 90 % des antralen Gastrins ausmacht. Gebildet wird Gastrin in Magenantrum und Duodenum (**A1**), freigesetzt wird es neuronal durch GRP sowie durch Magenwanddehnung und Proteinbruchstücke im Magen, während ein pH-Wert < 3,5 im Magen-/Duodenallumen die Sekretion hemmt (**A1**). Hauptwirkungen sind Säuresekretion und Mukosawachstum des Magens (**A2**).

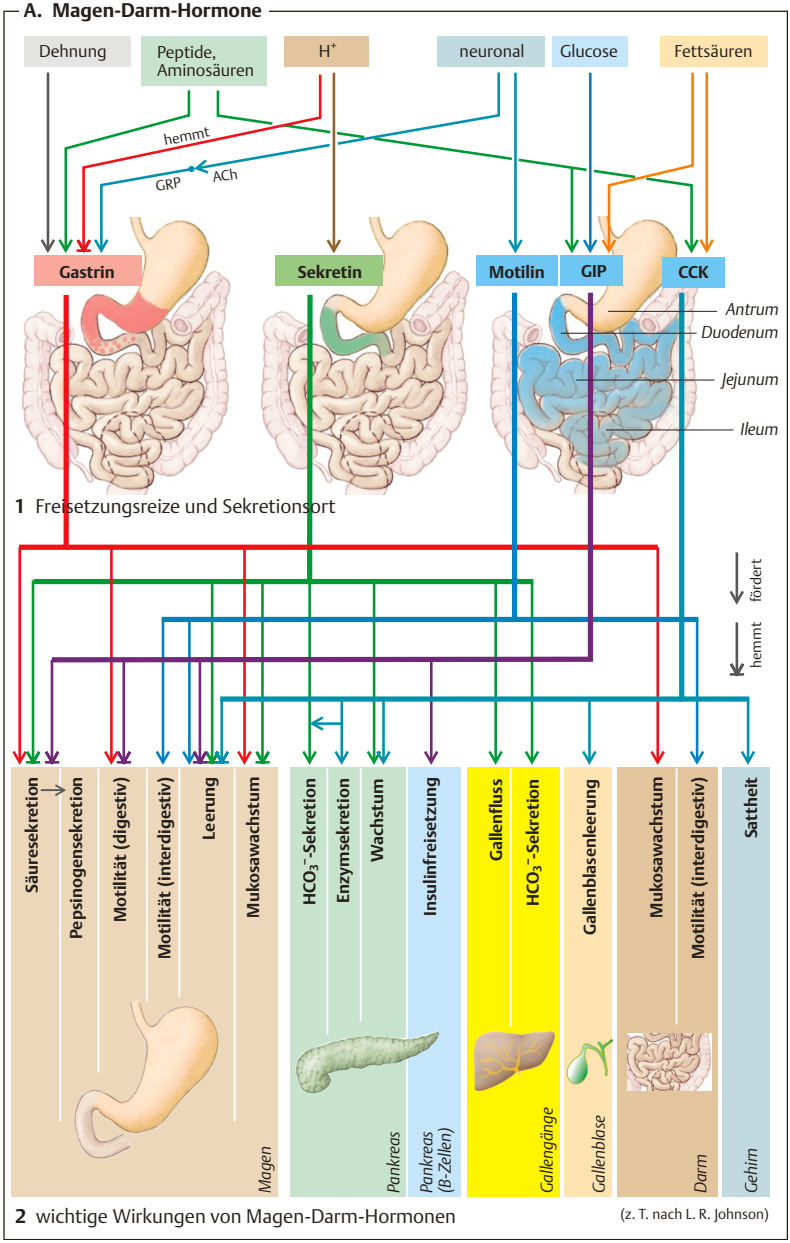
CCK (33 AS) wird in der ganzen Dünndarmmukosa gebildet, und langkettige Fettsäuren, Aminosäuren und Oligopeptide im Lumen stimulieren seine Sekretion (**A1**). CCK löst die Gallenblasenkontraktion aus, hemmt die Magenentleerung und fördert das Wachstum des Pankreas sowie dessen Enzym- und (via Sekretin, s. u.) HCO_3^--Sekretion (**A2**).

Sekretin (27 AS) wird v. a. im Duodenum gebildet und durch sauren Chymus freigesetzt (**A1**). Sekretin hemmt die Säuresekretion und das Mukosawachstum im Magen, stimuliert die HCO_3^--Sekretion (potenziert durch CCK, s. o.) und das Wachstum des Pankreas sowie den Gallenfluss in der Leber (**A2**).

GIP (**g**lucose-**d**ependent **i**nsulinotropic **p**eptide mit 42 AS; früher: gastric inhibitory peptide = Enterogastron). GIP wird in Duodenum und Jejunum gebildet und durch Protein-, Fett- und Kohlenhydratbruchstücke (Glucose!) freigesetzt (**A1**). Es stimuliert die Insulinfreisetzung (deshalb setzt orale Glucose mehr Insulin frei als infundierte!) und hemmt die Säuresekretion (**A2**).

Motilin (22 AS) wird im Dünndarm über Neurone freigesetzt und steuert die interdigestive Motilität (**A1,2**).

Parakrin wirksame Signalstoffe im MDT sind u. a. *Histamin*, *Somatostatin* (SIH) und *Prostaglandine*.



1 Freisetzungsreize und Sekretionsort

2 wichtige Wirkungen von Magen-Darm-Hormonen

(z. T. nach L. R. Johnson)

Die **Aufgaben** des Speichels spiegeln sich in seiner **Zusammensetzung** wider: *Schleimstoffe* (*Muzine*) machen den Bissen schlüpfrig und damit schluckfähig; auch erleichtern sie Kau- und Sprechbewegungen. Nahrungsbestandteile werden im Speichel *gelöst*, eine Voraussetzung u. a. für das Wirksamwerden von Geschmacksreizen (S. 378) sowie für die Mund- und Zahnreinigung. Speichel ist *NaCl-arm* und *hypoton* und eignet sich daher auch für die intermittierende Spülung der Geschmackssensoren (NaCl!) während des Essens. Der Säugling braucht den Speichel für die Abdichtung der Lippen beim Stillen. Mit der α-Amylase (= Ptyalin) kann die *Verdauung* von Stärke bereits im Mund beginnen, während *Immunglobulin A* und *Lysozym* der Immunabwehr dienen (S. 112). Der hohe HCO_3^-*-Gehalt* puffert den Speichel auf ca. pH 7, was dem pH-Optimum der Amylase entspricht und es außerdem ermöglicht, dass verschluckter Speichel den sauren *Magensaft puffert*, der retrograd in den Ösophagus gelangt ist (S. 270). Diese Funktion hat auch die starke Speichelsekretion vor dem Erbrechen, bei dem sonst die Magensäure dem Zahnschmelz schaden würde. Da die Speichelproduktion stark vom Wassergehalt des Körpers abhängig ist, werden Mund und Rachen bei Wassermangel trocken; das trägt zum Gefühl des *Durstes* (S. 192) bei, der für die Flüssigkeitsbilanzierung im Körper wichtig ist (S. 210).

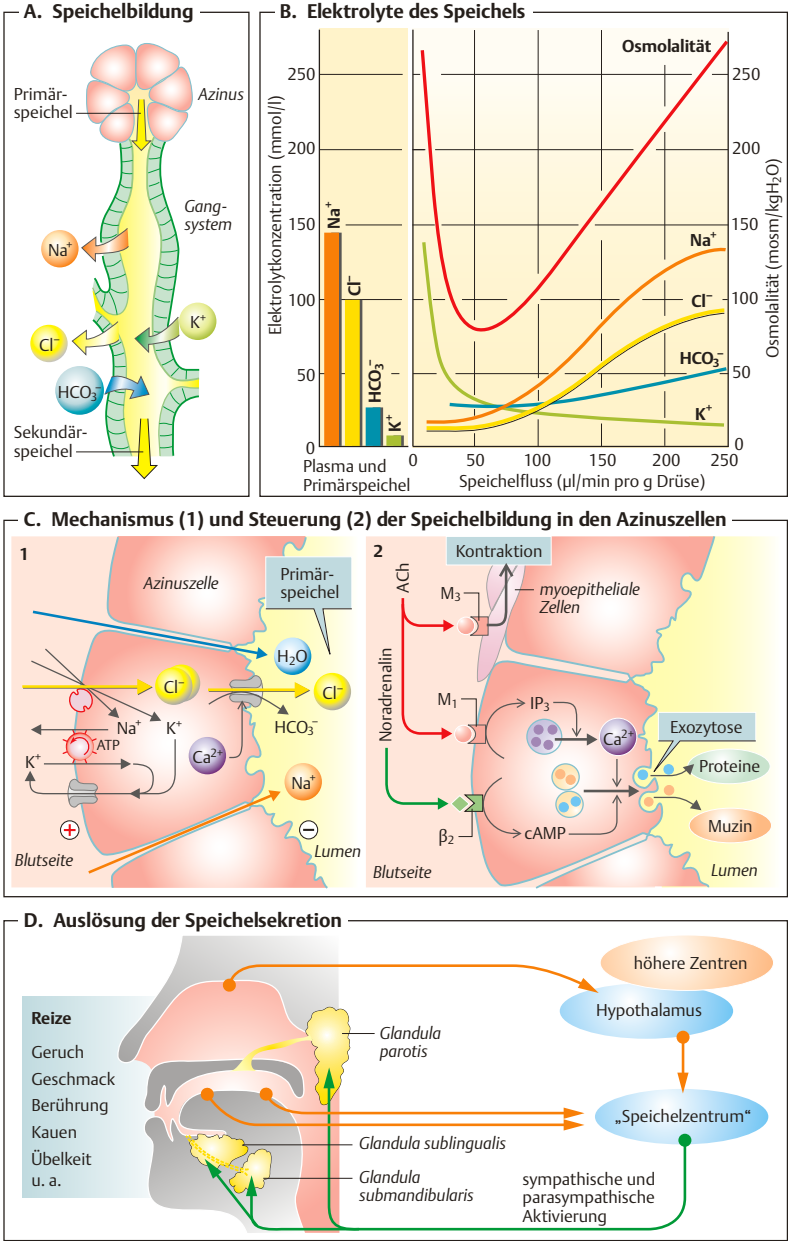
Sekretionsrate. Je nach Stimulation werden zwischen 0,1 und 4 ml/min Speichel sezerniert (10 – 250 µl/min pro g Drüse, **B**), was sich zu *0,5 – 1,5 l/d* summiert. Bei 0,5 ml/min stammen 95 % des Speichels aus der *G. parotis* (seröser Speichel) und *G. submandibularis* (muzinreicher Speichel), der Rest aus den *Glandulae sublinguales* sowie den Drüsen der Mundschleimhaut.

Die **Speichelbildung** geschieht in zwei Stufen: Die *Azini* (Endstücke) bilden den *Primärspeichel* (**A,C**), der eine ähnliche Elektrolytzusammensetzung wie das Plasma hat (**B**) und der dann in den Ausführungsgängen modifiziert wird (*Sekundärspeichel*). Die Bildung des **Primärspeichels** in den *Azini* (**C1**) ist die Folge des *transzellulären Transports von* Cl^-: Es wird auf der Blutseite sekundär-aktiv durch einen Na^+-K^+-2 Cl^--Cotransport-Carrier in die Zelle aufgenommen und luminal (ebenso wie HCO_3^-) über Anionen-Kanäle abgegeben. Dadurch entsteht ein lumennegatives transepitheliales Potenzial, das Na^+ parazellulär ebenfalls ins Lumen treibt, und Wasser folgt schließlich aus osmotischen Gründen nach. Der **Sekundärspeichel** entsteht in den *Ausführungsgängen*. Dort werden während der Passage Na^+ und Cl^- aus dem Lumen resorbiert sowie K^+ und (Carboanhydrase-abhängig) HCO_3^- sezerniert (**A**). Da die NaCl-Resorption gegenüber der $KHCO_3$-*Sekretion* überwiegt und die Wasserdurchlässigkeit des Gangsystems gering ist, wird der Speichel *hypoton* (bis weit unter 100 mosm/kg H_2O; **B**). Steigt die Flussrate stark an, geraten diese Prozesse ins Hintertreffen, und die Zusammensetzung des Sekundärspeichels nähert sich der des Primärspeichels (**B**).

Die **Auslösung der Speichelproduktion** in den großen Speicheldrüsen geschieht *reflektorisch* (**D**). Reize sind u. a. Geruch und Geschmack der Speisen, Berührung der Mundschleimhaut, Kauen sowie Übelkeit. Auch *bedingte Reflexe* spielen eine Rolle. (Sie müssen erlernt werden. Ein ursprünglich nebensächlicher Begleitumstand, z. B. Tellerklappern vor dem Essen, würde später alleine als Reiz genügen.) Schlaf und Dehydratation hemmen die Speichelsekretion.

Stimuliert wird die Speichelsekretion von Sympathikus und Parasympathikus (**C2**):

- Noradrenalin löst über β_2-Adrenozeptoren und *cAMP* die Sekretion eines an Muzin reichen, hoch viskösen Speichels aus.
- Acetylcholin bewirkt (a) über M_1-Cholinozeptoren (S. 100) und IP_3 (S. 302) eine Anhebung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration in den Azinuszellen. Dies erhöht die Leitfähigkeit des luminalen Anionenkanals (vermehrte Bildung eines wässrigen Speichels) und steigert die Exozytose der Speichelproteine. (b) Über M_3-Cholinozeptoren führt ACh zur Kontraktion *myoepithelialer Zellen* um die Azini, sodass deren Inhalt ausgepresst wird. (c) ACh fördert die Bildung von Kallikreinen, die aus Plasmakininogen-*Bradykinin* freisetzen. Zusammen mit *VIP* (S. 262) dilatiert dieses die Gefäße der Speicheldrüsen. Das ist nötig, da der maximale Speichelfluss die Ruhedurchblutung weit übersteigt.


A. Speichelbildung
Primär-speichel
Azinus
Gang-system
Na+
K+
Cl−
HCO3−
Sekundär-speichel
B. Elektrolyte des Speichels
Elektrolytkonzentration (mmol/l)
Osmolalität (mosm/kgH2O)
Osmolalität
Na+
Cl−
HCO3−
K+
Plasma und Primärspeichel
Speichelfluss (µl/min pro g Drüse)
C. Mechanismus (1) und Steuerung (2) der Speichelbildung in den Azinuszellen
1
Azinuszelle
Primär-speichel
H2O
Cl−
Na+
K+
ATP
Ca2+
HCO3−
Blutseite
Lumen
2
Kontraktion
ACh
M3
myoepitheliale Zellen
Noradrenalin
M1
IP3
Ca2+
Exozytose
Proteine
Muzin
β2
cAMP
Blutseite
Lumen
D. Auslösung der Speichelsekretion
Reize
Geruch
Geschmack
Berührung
Kauen
Übelkeit
u. a.
Glandula parotis
Glandula sublingualis
Glandula submandibularis
höhere Zentren
Hypothalamus
„Speichelzentrum“
sympathische und parasympathische Aktivierung

Die Wandmuskulatur des Ösophagus ist z. T. quer gestreift (oberes $^1/_3$), z. T. glatt. Beim **Schlucken** schiebt die Zunge den Bissen in den Rachen (**A1**); reflektorisch wird sodann der Nasen-Raum abgedichtet (**A2**), die Atmung angehalten, die Stimmritze geschlossen, die Luftröhre mit dem Kehldeckel verschlossen (**A3**) und der *obere Ösophagussphinkter* geöffnet (**A4**). Eine Peristaltikwelle des Ösophagus befördert den Bissen zum Magen (**A5, B1,2**). Bleibt der Bissen unterwegs stecken, löst die Dehnung an dieser Stelle eine *sekundäre peristaltische Welle* aus.

Schon beim Beginn des Schluckens wird der **untere Ösophagussphinkter** durch einen vago-vagalen Reflex geöffnet (*rezeptive Relaxation*; **B3**), was durch VIP- und NO-freisetzende Neurone vermittelt wird; ansonsten ist er meist geschlossen und bildet eine Barriere gegen den Reflux des aggressiven Magensafts (Pepsin und HCl). Bei der **Achalasie** fehlt die rezeptive Relaxation, sodass sich die Nahrung in der Speiseröhre ansammelt.

Die Ösophagusmotilität wird meist durch **Druckmessungen** im Lumen geprüft, so das Wandern der Peristaltikwelle (**B1,2**). Innerhalb des *unteren Sphinkters* beträgt der Ruhedruck ca. 20 – 25 mmHg, während der rezeptiven Relaxation fällt er auf die wenigen mmHg ab, die im proximalen Magen herrschen (**B3**), was ein Öffnen des Sphinkters anzeigt.

Gesenkt wird der **Sphinkterdruck** durch VIP, Sekretin, CCK, NO, GIP (S. 262) und Progesteron. *Erhöht* wird er durch Acetylcholin, Gastrin, Motilin sowie durch einen hohen Intraabdominaldruck, da ein Teil des unteren Ösophagussphinkters selbst im Bauchraum liegt (Druck von außen).

Ein sporadischer **Reflux** von Magensaft in den Ösophagus ist häufig, sei es beim unverhofften Druck auf den vollen Magen, beim *Schlucken* (Sphinkteröffnung für mehrere Sekunden) oder bei den sog. *transienten Sphinkteröffnungen*, die bis zu 30 s dauern und Teil des *Aufstoßreflexes* sind. Durch den Reflux sinkt der pH-Wert im distalen Ösophagus stark ab.

Wichtig für den **Schutz der Ösophagusschleimhaut** nach einem Reflux sind: 1. Die **Volumenclearance**, d. h. die rasche Wiederentleerung des Refluxvolumens in den Magen durch den Peristaltikreflex des Ösophagus. Ein Refluxvolumen von z. B. 15 ml bleibt (bis auf einen kleinen Rest) normalerweise nur 5 – 10 s im Ösophagus. 2. Die Magensaftreste, die die Volumenclearance zurücklässt, haben einen unverändert tiefen pH-Wert. Er wird erst stufenweise bei jedem Schluckakt angehoben, d. h. der verschluckte Speichel sorgt für die Pufferung des Restvolumens: **pH-Clearance.**

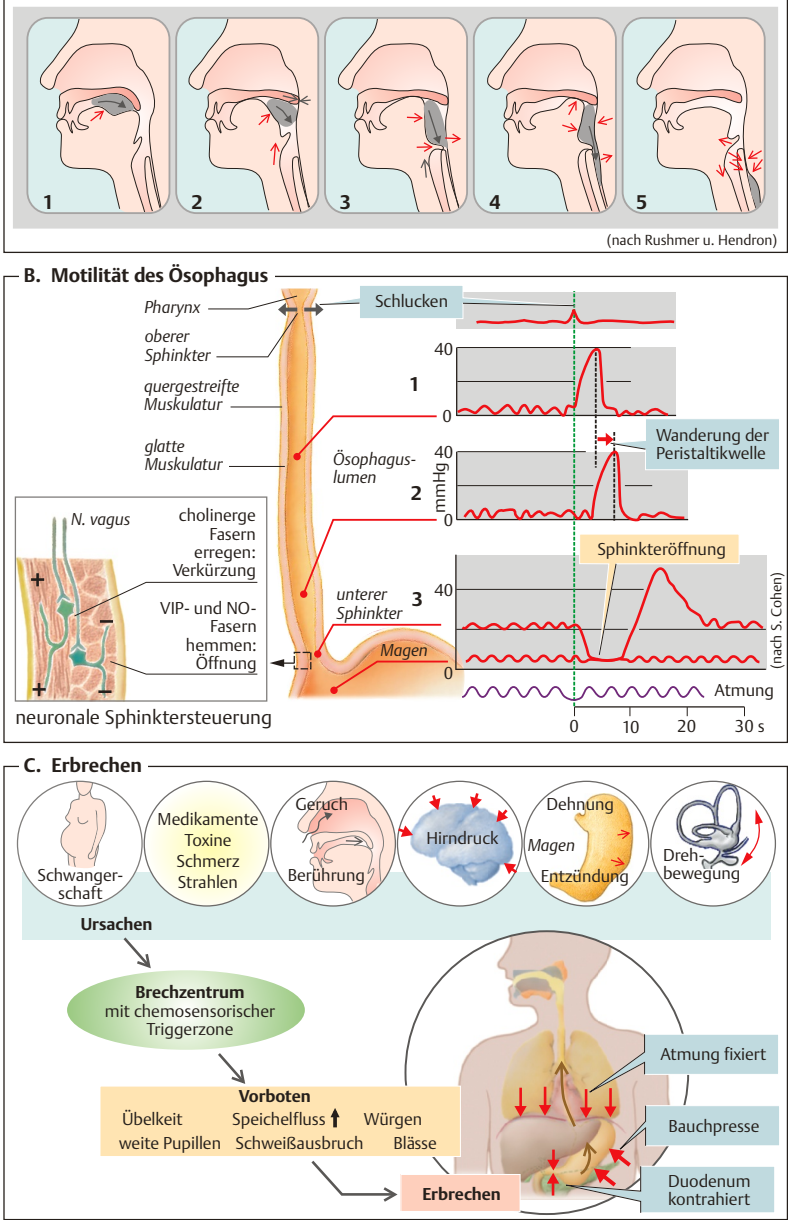
Erbrechen

Erbrechen mit seinen **Vorboten** Übelkeit, Speichelfluss und Würgen (**C**) ist v. a. ein *Schutzreflex* aber auch ein wichtiges klinisches *Symptom*, z. B. bei erhöhtem Hirndruck (intrakranielle Blutung, Tumor). Das **Brechzentrum**, das in der Medulla oblongata im Bereich der Formatio reticularis liegt, wird u. a. über **Chemosensoren** der Area postrema am Boden des IV. Ventrikels angesteuert (*chemosensorische Triggerzone, CTZ*), wo die Blut-Hirn-Schranke weniger dicht ist.

Aktiviert wird die CTZ u. a. von Nikotin u. a. Toxinen sowie von Dopamin-Agonisten wie Apomorphin (therapeutisches *Emetikum*). Für ihre neuronale Ansteuerung besitzen die CTZ-Zellen außerdem Rezeptoren für Neurotransmitter. Auch ohne Vermittlung der CTZ kann das Brechzentrum aktiviert werden, so bei unphysiologischer Reizung des Gleichgewichtsorgans (*Kinetose*), bei *Überdehnung von Magen oder Darm*, bei *verzögerter Magenentleerung* sowie bei *Entzündungen* der Bauchorgane. Im ersten Drittel der *Schwangerschaft* tritt häufig Übelkeit und Erbrechen auf (*Vomitus matutinus*), wobei u. U. auch erbrechensbedingte Störungen (s. u.) auftreten (*Hyperemesis gravidarum*).

Beim **Erbrechen** wird das Zwerchfell in Inspirationsstellung fixiert, und die Bauchmuskeln kontrahieren sich rasch. Da sich gleichzeitig das Duodenum kontrahiert und die Ösophagussphinkter erschlaffen, wird durch den hohen Druck auf den Magen dessen Inhalt via Ösophagus ins Freie gepresst.

Die **Folgen von chronischem Erbrechen** sind auf die verminderte Nahrungszufuhr (*Unterernährung*) sowie auf den *Verlust von Magensaft* zurückzuführen, wobei auch der verschluckte Speichel, Getränke sowie u. U. auch Dünndarmsekrete verloren gehen. Neben einer *Hypovolämie* entwickelt sich wegen des Verlustes von Magensäure (10 – 100 mmol H^+-Ionen/l Magensaft!) eine *nichtrespiratorische Alkalose*, die durch eine *Hypokaliämie* noch verstärkt wird. K^+ geht nämlich sowohl mit dem Erbrochenen (Nahrung, Speichel und Magensaft) als auch mit dem Harn verloren (hypovolämiebedingter *Hyperaldosteronismus*) (S. 208).


A. Schlucken
1
2
3
4
5
(nach Rushmer u. Hendron)
B. Motilität des Ösophagus
Pharynx
oberer Sphinkter
quergestreifte Muskulatur
glatte Muskulatur
Schlucken
Ösophagus-lumen
unterer Sphinkter
Magen
Wanderung der Peristaltikwelle
Sphinkteröffnung
Atmung
mmHg
40
0
1
2
3
0
10
20
30 s
(nach S. Cohen)
N. vagus
cholinerge Fasern erregen: Verkürzung
VIP- und NO-Fasern hemmen: Öffnung
neuronale Sphinktersteuerung
C. Erbrechen
Schwanger-schaft
Medikamente
Toxine
Schmerz
Strahlen
Geruch
Berührung
Hirndruck
Dehnung
Magen
Entzündung
Dreh-bewegung
Ursachen
Brechzentrum
mit chemosensorischer Triggerzone
Vorboten
Übelkeit
weite Pupillen
Speichelfluss
Schweißausbruch
Würgen
Blässe
Erbrechen
Atmung fixiert
Bauchpresse
Duodenum kontrahiert

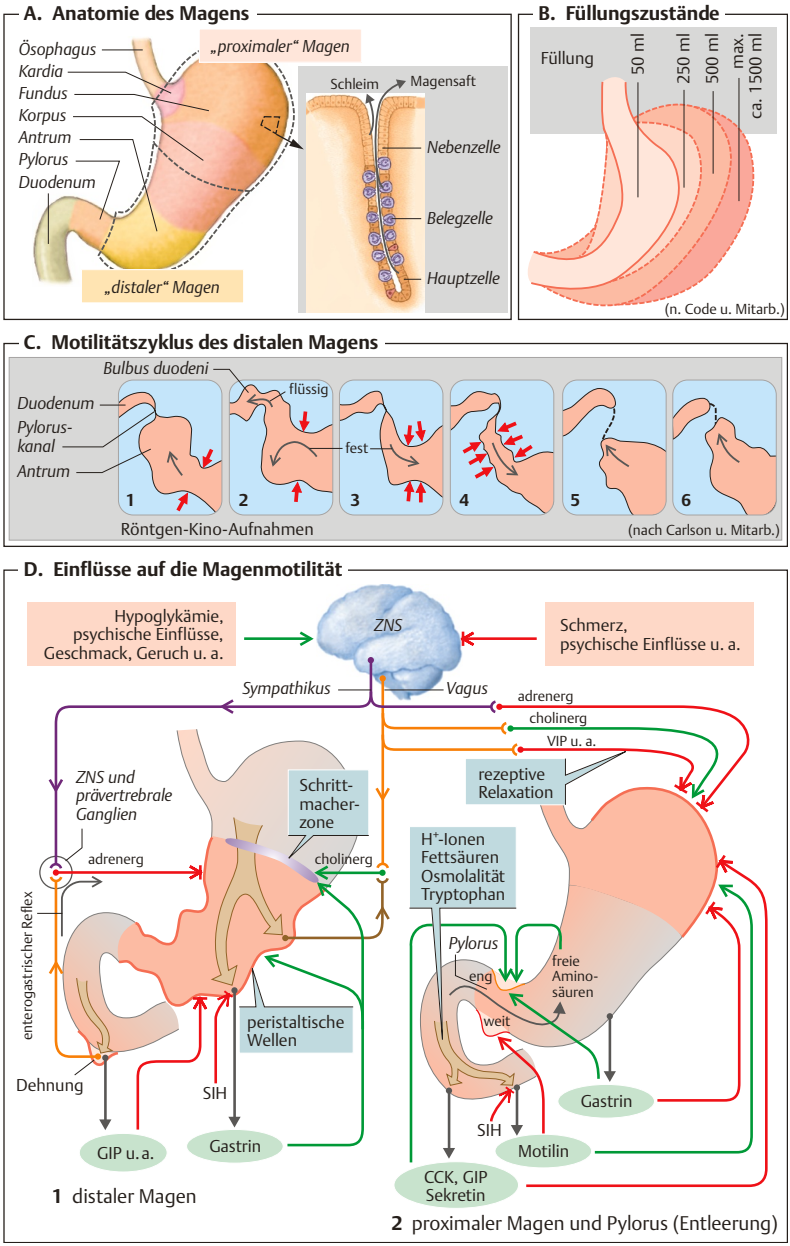
Anatomie. Die Speiseröhre mündet an der *Kardia* in den *Fundus*, an den sich *Korpus* und *Antrum* anschließen. Der Magenausgang (*Pylorus*) geht in das *Duodenum* über (**A**). Die **Größe** des Magens ist von der Füllung abhängig, wobei sich vor allem der proximale Magen vergrößert (**A**,**B**). Die Magenwand besitzt eine äußere Längsmuskelschicht (nur an den Kurvaturen, reguliert Magenlänge), eine kräftige Ringmuskulatur und innere, schräge Muskelfasern. Die Mukosa der *tubulären Magendrüsen* in Fundus und Korpus enthält *Hauptzellen* (**HZ**) und *Belegzellen* (**BZ**) (**A**), die die Bestandteile des Magensaftes produzieren (S. 270). Die Magenschleimhaut besitzt zudem *endokrine Zellen* (u. a. Bildung von Gastrin im Antrum) und Schleim absondernde Nebenzellen (**NZ**).

Funktionell lässt sich ein *proximaler* von einem *distalen Magen* abgrenzen (**A**). Beim Schlucken eines Bissens wird über vago-vagale Reflexe nicht nur der untere Ösophagussphinkter geöffnet (S. 260), sondern auch der **proximale Magen** kurzzeitig dilatiert (*rezeptive Relaxation*). Diese Erschlaffung hält an, wenn Nahrung eintritt (vago-vagaler *Akkomodationsreflex*), sodass der Innendruck trotz erhöhter Füllung kaum ansteigt. Durch die tonische Kontraktion des proximalen Magens, der vor allem als *Speicher* dient, wird dessen Inhalt dann langsam in den **distalen Magen** geschoben. An dessen Obergrenze (mittleres Korpusdrittel) liegt eine *Schrittmacherzone* (s. u.). Besonders bei lokaler Reizung der Magenwand (z. T. direkt reflektorisch, z. T. über Gastrin; **D1**) starten von hier aus peristaltische Wellen, die im Antrum besonders stark sind und bis zum Pylorus laufen. Dadurch wird der Speisebrei in Richtung Pylorus geschoben (**C5, 6 ,1**), zusammengepresst (**C2, 3**) und, nach Schließung des Pylorus, wieder zurückgeworfen (**C3, 4**). Dabei wird die Nahrung *zermahlen*, mit dem Magensaft *gemischt* und *angedaut*; außerdem werden die Fette *emulgiert*.

In den **Schrittmacherzellen** (= interstitielle Cajal-Zellen) des distalen Magens kommt es etwa alle 20 s zu Potenzialschwankungen (sog. *langsame Wellen*) (S. 272), die mit zunehmender Geschwindigkeit (0,5 bis 4 cm/s) und Amplitude (0,5 bis 4 mV) zum Pylorus hinablaufen. Dabei wird die potenzielle Aktivität von Schrittmacherzellen distalerer Magenanteile (ähnlich wie im Herz) wegen ihrer jeweils geringeren Frequenz vom höher gelegenen Schrittmacher überspielt. Ob und wie oft dieser Erregungswelle Kontraktionen folgen, hängt von der Summe der neuronalen und humoralen Einflüsse ab. *Gastrin* erhöht die Antworthäufigkeit und die Schrittmacherfrequenz. Andere Hormone wie *GIP* hemmen diese Motilität direkt, während *Somatostatin* (*SIH*) (S. 262) indirekt dadurch wirkt, dass es die GRP-Freisetzung und damit die Gastrinsekretion hemmt (**D1**; ▸ Abb. 10.10B3).

Magenentleerung. Feste Nahrung bleibt so lange im Magen, bis sie in Teilchen von < 1 mm Durchmesser suspendiert ist (*Chymus*); erst dann fließt sie ins Duodenum ab. Die Zeit, nach der 50 % der aufgenommenen Menge den Magen wieder verlassen haben, beträgt für *Wasser* 10 – 20 min; dieser Wert erhöht sich für *feste Nahrung* je nach deren Zusammensetzung auf 1 – 4 h (Verweildauer: Kohlenhydrate < Proteine < Fette). Die Entleerung ist v. a. vom *Tonus des proximalen Magens* und des *Pylorus* abhängig. *Motilin fördert* die Magenentleerung (Tonus des prox. Magens steigt, Pylorus dilatiert). *Gehemmt* wird die Entleerung, wenn im Chymus der pH sinkt sowie die Osmolalität und der Gehalt an freien langkettigen Fettsäuren und (aromatischen) Aminosäuren steigen. Chemosensorische Enterozyten und Bürstenzellen in der Dünndarmmukosa, enterogastrische Reflexe und die Hormone *CCK, Sekretin, GIP* und *Gastrin* (S. 262) vermitteln diese Regelung (**D2**). Dabei ist der **Pylorus** aber meist etwas geöffnet (freier Abfluss von „fertigem" Chymus). Er kontrahiert sich nur 1. am Ende der Antrum-„Systole" (s. o.), um feste Nahrung zurückzuhalten, und 2. bei Duodenumkontraktionen, um einen Reflux der magenschädlichen Gallensalze zu verhindern. Geschieht dies doch, lösen refluierte freie Aminosäuren, die sonst im Magen nicht vorkommen, reflektorisch die Schließung des Pylorus aus (**D2**).

Unverdauliches (Knochen, Fasern, Fremdkörper) verlässt den Magen während der digestiven Phase überhaupt nicht. Erst in der anschließenden **interdigestiven Phase** laufen im ca. 1,5-stündigen Rhythmus einer „inneren Uhr" spezielle Kontraktionswellen über Magen und Dünndarm (engl.: *migrating motor complex; MMC*), wobei aus dem Magen auch Unverdauliches und u. a. aus dem Dünndarm retrograd eingewanderte Bakterien zurück in den Dickdarm befördert werden. Diese „Ausputzer"-Phase wird durch *Motilin* gesteuert.


A. Anatomie des Magens
Ösophagus
Kardia
Fundus
Korpus
Antrum
Pylorus
Duodenum
„proximaler" Magen
„distaler" Magen
Schleim
Magensaft
Nebenzelle
Belegzelle
Hauptzelle
B. Füllungszustände
Füllung
50 ml
250 ml
500 ml
max. ca. 1500 ml
(n. Code u. Mitarb.)
C. Motilitätszyklus des distalen Magens
Bulbus duodeni
Duodenum
Pylorus-kanal
Antrum
flüssig
fest
1
2
3
4
5
6
Röntgen-Kino-Aufnahmen
(nach Carlson u. Mitarb.)
D. Einflüsse auf die Magenmotilität
Hypoglykämie, psychische Einflüsse, Geschmack, Geruch u. a.
ZNS
Schmerz, psychische Einflüsse u. a.
Sympathikus
Vagus
adrenerg
cholinerg
VIP u. a.
ZNS und prävertrebrale Ganglien
Schritt-macher-zone
rezeptive Relaxation
adrenerg
cholinerg
H+-Ionen Fettsäuren Osmolalität Tryptophan
enterogastrischer Reflex
Pylorus
eng
weit
freie Amino-säuren
peristaltische Wellen
Dehnung
SIH
GIP u. a.
Gastrin
Gastrin
SIH
Motilin
CCK, GIP Sekretin
1 distaler Magen
2 proximaler Magen und Pylorus (Entleerung)

Pro Tag werden von den *tubulären Drüsen* von Fundus und Korpus 3 – 4 l Magensaft sezerniert. *Pepsinogene* und *Lipasen* entstammen den Hauptzellen, *HCl* und der *Intrinsic Factor* (S. 288) den Belegzellen sowie *Muzine* und HCO_3^- den mukösen Zellen des Drüsenhalses und der sonstigen Schleimhaut.

Die **Pepsine** sind als Endopeptidasen an der Proteinverdauung beteiligt. Sie werden im Drüsen- und Magenlumen bei einem pH < 6 aus den *Pepsinogenen* abgespalten, die von den Hauptzellen exozytiert werden. Hauptaktivator dafür ist *Acetylcholin*, das z. T. durch H^+-Ionen (und damit indirekt auch durch Gastrin) lokalreflektorisch freigesetzt wird.

Magensäure. Bei maximaler HCl-Sekretion sinkt der *pH-Wert des Magensaftes* auf ca. 0,8. Durch den Speisebrei wird er auf etwa 1,8 – 4 abgepuffert, ein Bereich, in dem auch die pH-Optima der meisten Pepsine und der Magenlipase liegen. Der niedrige pH-Wert trägt zudem zur *Denaturierung* der Nahrungsproteine bei und wirkt *bakterizid*.

HCl-Sekretion (**A**). Von einer *H^+/K^+-ATPase* in der luminalen Belegzellmembran werden H^+-Ionen (im Austausch gegen K^+-Ionen) ca. 10^7-fach im Lumen der Magendrüsen angereichert (*primär-aktiver Transport*, **A1**). K^+ rezirkuliert über einen luminalen *K^+-Kanal* zurück ins Lumen. (In der aktivierten Belegzelle tritt er aus den Untereinheiten KCNE2 und und KCNQ1 zu einem Heterodimer zusammen.) Für jedes sezernierte H^+-Ion verlässt ein HCO_3^--Ion (aus $CO_2 + OH^-$ unter Mitwirkung von *Carboanhydrase* [CA]) die Zelle auf der Blutseite, wo es über einen *Anionencarrier* gegen ein *Cl^--Ion* ausgetauscht wird (**A2**). Dadurch sammelt sich intrazellulär Cl^- an, das die Zelle durch einen *Cl^--Kanal* in Richtung Lumen verlässt (**A3**). Somit gelangt pro sezerniertem H^+-Ion auch ein Cl^--Ion in das Lumen. (Ein basolateraler Na^+-$2Cl^-$-K^+-Symporter trägt dazu bei, die intrazelluläre Cl^--Konzentration hoch zu halten.)

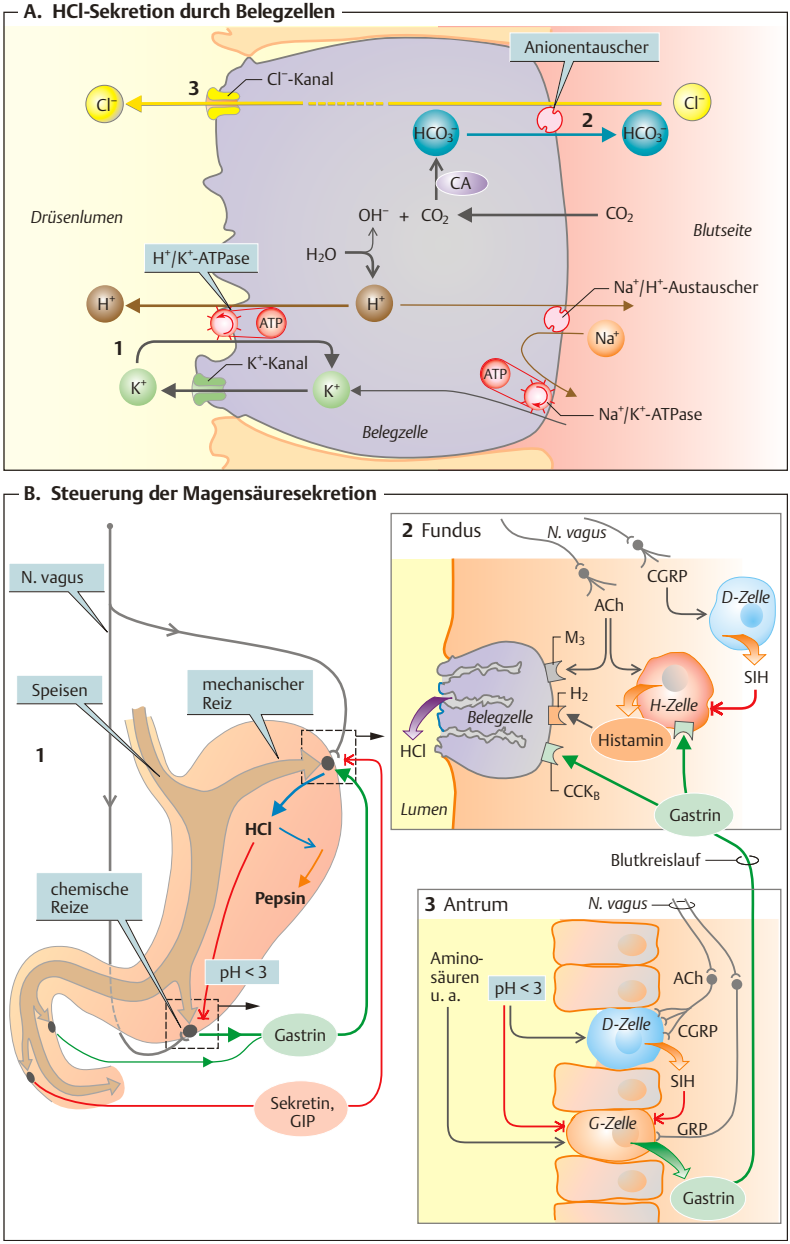
Bei der **Aktivierung der Belegzellen** (s. u.) öffnen sich gegen das Drüsenlumen hin tief ins Zellinnere reichende *Kanälchen* (**B2**), deren Wände einen dichten Bürstensaum besitzen. Diese enorme Vergrößerung der luminalen Zellmembranoberfläche mit ihren dichtgepackten H^+/K^+-ATPase-Molekülen ermöglicht eine max. Steigerung der H^+-Sekretion des Magens von in Ruhe ca. 2 mmol/h auf weit über 20 mmol/h.

Bei der **Auslösung der Magensäuresekretion** (**B**) lassen sich nervale, lokal-gastrische und intestinale Einflüsse („Phasen“) unterscheiden (**B1**). Nahrungsaufnahme führt *reflektorisch* zur Magensaftsekretion, wobei Seh-, Geschmacks- und Geruchsnerven die afferenten Schenkel dieser z. T. *bedingten Reflexe* (S. 264) sind. Auch ein Glucosemangel im Gehirn kann diesen Reflex auslösen. Efferenter Nerv ist der N. vagus. *Acetylcholin* aktiviert im Fundus (via PIP_2 und Ca^{2+}) die Belegzellen direkt (M_3-Cholinozeptoren, **B2**); im Antrum setzt es über GRP (**g**astrin-**r**eleasing **p**eptide)-Neurone *Gastrin* aus G-Zellen frei (**B3**), das wiederum die Belegzellen über deren CCK_B-Rezeptoren (Ca^{2+}-Anstieg) aktiviert. Die H- oder ECL-Zellen (**e**ntero**c**hroma**f**fin**l**ike) der Fundusdrüsen werden ebenfalls durch Gastrin (CCK_B-Rez.), aber auch cholinerg und β_3-adrenerg, aktiviert (**B2**); sie setzen *Histamin* frei, das benachbarte Belegzellen (H_2-Rez.) parakrin via cAMP aktiviert. Lokal-gastrische bzw. duodenale Einflüsse auf die Säuresekretion entstehen dadurch, dass der Speisebrei im Antrum bzw. im Duodenum *Gastrin* freisetzt (**B1** u. ▶ Abb. 10.6, A).

Zur **Hemmung der Magensäuresekretion** tragen folgende Faktoren bei: (a) Ein *pH-Wert < 3,0* im Antrumlumen schaltet die G-Zell-Sekretion ab (negative Rückkoppelung, **B1, 3**) und aktiviert zugleich die antralen *D-Zellen*, die SIH sezernieren (S. 262). *SIH* seinerseits hemmt parakrin die G-Zellen im Antrum (**B2, 3**) und die H-Zellen im Fundus (**B2**). (b) Neuronal wird CGRP (S. 262) freigesetzt, das die D-Zellen in Antrum und Fundus aktiviert (**B2, 3**). (c) Sekretin und GIP aus dem Dünndarm (S. 262) beeinflussen retrograd die Magensaftsekretion (**B1**). Damit wird die Zusammensetzung des vom Magen kommenden Chymus an die Bedürfnisse des Dünndarms angepasst.

Dem **Schutz der Magenschleimhaut** vor dem aggressiven Magensaft dienen (a) die *Mukusschicht* und (b) die *HCO_3^--Sekretion* der darunter befindlichen mukösen Zellen der Magenschleimhaut. Das HCO_3^- diffundiert in die Mukusschicht und puffert dort die Säure, die ihr vom Lumen her entgegendiffundiert. Die Prostaglandine PGE_2 und PGI_2 fördern diese HCO_3^--Sekretion.

Wird z. B. durch antientzündliche Medikamente die Cyclooxygenase 1 und damit die PG-Bildung (S. 297) gehemmt, vermindert sich der Mukosaschutz und es kann zu Magengeschwüren kommen.


A. HCl-Sekretion durch Belegzellen
Anionentauscher
Cl⁻-Kanal
3
Cl⁻
Cl⁻
2
HCO3⁻
HCO3⁻
CA
Drüsenlumen
OH⁻ + CO2
CO2
Blutseite
H2O
H⁺/K⁺-ATPase
Na⁺/H⁺-Austauscher
H⁺
H⁺
ATP
Na⁺
1
K⁺-Kanal
ATP
K⁺
K⁺
Na⁺/K⁺-ATPase
Belegzelle
B. Steuerung der Magensäuresekretion
N. vagus
Speisen
mechanischer Reiz
1
HCl
Pepsin
chemische Reize
pH < 3
Gastrin
Sekretin, GIP
2 Fundus
N. vagus
CGRP
ACh
D-Zelle
M3
SIH
H2
H-Zelle
Belegzelle
Histamin
HCl
CCKB
Lumen
Gastrin
Blutkreislauf
3 Antrum
N. vagus
Amino-säuren u. a.
pH < 3
ACh
D-Zelle
CGRP
SIH
G-Zelle
GRP
Gastrin

Hauptfunktion des Dünndarms ist es, die Nahrung zu Ende zu verdauen und die Spaltprodukte zusammen mit H_2O, Elektrolyten und Vitaminen zu absorbieren.

Bau. Der Dünndarm ist ein beim Lebenden ca. 3 – 5 m langes Organ, das als *Duodenum* am Magenausgang beginnt, sich als *Jejunum* fortsetzt und als *Ileum* in den Dickdarm einmündet. Der Außenschicht des Dünndarms (Serosa; **A1**) folgt nach innen eine *Längsmuskelschicht* (**A2**), der *Plexus myentericus* (Auerbach, **A3**), eine *Ringmuskelschicht* (**A4**), der *Plexus submucosus* (Meissner, **A5**) und die *Schleimhaut* (*Mukosa*, **A6**), die von *Epithelzellen* (**A13-15**) bedeckt ist. Über das *Mesenterium* (**A7**) wird der Dünndarm mit Blut- und Lymphgefäßen (**A8** bzw. **9**) und mit Nerven versorgt (**A10**). Die Grenzfläche Epithel/Lumen ist gegenüber einem glatten, zylindrischen Rohr auf das ca. 300 – 1600-fache (mehr als 100 m^2) vergrößert: 3-fach durch die *Kerckring-Falten* (**A11**), 7 – 14-fach durch die *Zotten* (*Villi*; **A12**) und 15 – 40-fach durch den Bürstensaum (**A13**) der Enterozyten.

Feinbau und Funktion. Zwischen die resorbierenden Enterozyten (**A14**) sind *Becherzellen* eingestreut (**A15**), deren *Mukus* (*Schleim*) die Epitheloberfläche als Schutz- und Gleitschicht bedeckt. Am Zottengrund liegen die *Glandulae intestinales* oder *Lieberkühn-Krypten* (**A16**). Hier sitzen (a) *undifferenzierte* und *mitotische Zellen*, (b) *muköse Zellen*, (c) *endo-* und *parakrine Zellen*, die von benachbarten *chemosensorischen Zellen* über die Zusammensetzung des Chymus informiert werden und daraufhin ihr jeweiliges Hormon ins Blut bzw. ihren parakrinen Signalstoff ins Interstitium abgeben (S. 262), sowie (d) *Zellen der Immunabwehr* (S. 260). Die duodenalen *Brunner-Drüsen* sezernieren reichlich HCO_3^- sowie Urogastron (= hEGF = human epidermal growth factor), einen Stimulator der Epithelzell-Proliferation.

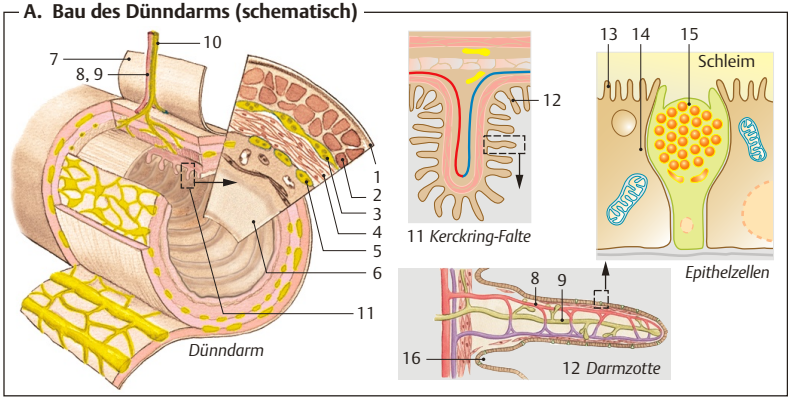
Mauserung. Die Zottenspitzen werden laufend abgestoßen, während neue Zellen aus den Krypten nachwachsen. Dadurch wird das gesamte Dünndarmepithel innerhalb von 3 – 6 Tagen ersetzt. Die abgestoßenen Epithelzellen zerfallen im Darmlumen und setzen dort ihren Inhalt frei, z. B. Enzyme, gespeichertes Eisen und infizierte Enterozyten.

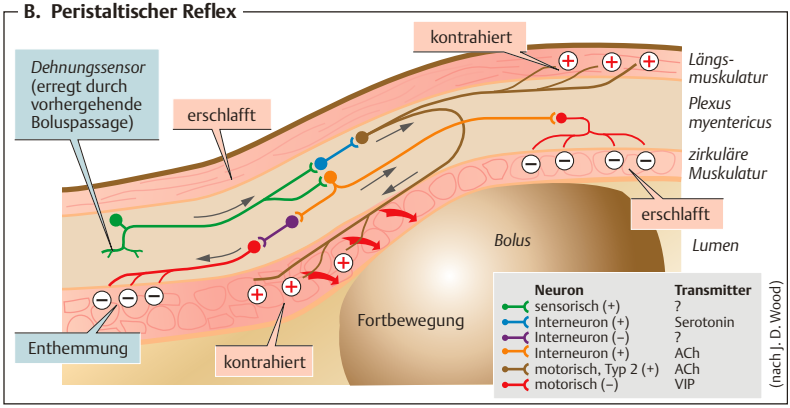
Die **Motilität** des Darms wird autonom vom enterischen Nervensystem gesteuert und durch Hormone und die äußere Innervation beeinflusst (S. 262). Im Dünndarm laufen lokal (über 1 – 4 cm) *Pendelbewegungen* (Längsmuskulatur) und *rhythmische Segmentierungen* (Ringmuskulatur) ab, die beide dazu dienen, den Darminhalt zu mischen und ihn in innigen Kontakt mit dem Mukosaepithel zu bringen. Unterstützt wird dies durch die Eigenbeweglichkeit der Zotten (Lamina muscularis mucosae). *Peristaltische Reflexwellen* (30 – 120 cm/min) hingegen, die interdigestiv besonders ausgeprägt sind, *befördern* den Darminhalt (ca. 1 cm/min) in Richtung Dickdarm.

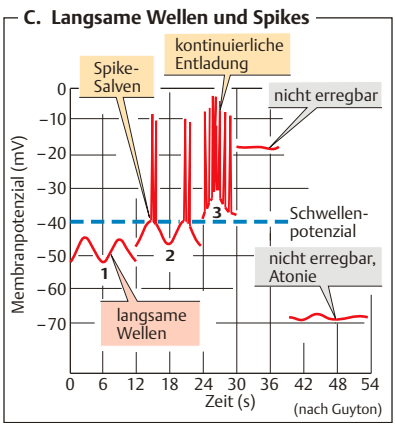
Beim **peristaltischen Reflex** löst der Darminhalt (*Bolus*, **B**) über Dehnungssensoren reflektorisch gleichzeitig stromaufwärts eine Verengung und stromabwärts eine Erweiterung des Darmlumens aus. Über Zwischenneurone angesteuerte, cholinerge Motoneurone mit lang anhaltender Erregung (sog. Typ 2) aktivieren dabei gleichzeitig die Ringmuskulatur hinter und die Längsmuskulatur vor dem Bolus. Parallel dazu wird die Ringmuskulatur stromabwärts gehemmt (*Akkomodation*) und stromaufwärts enthemmt (**B**); s. a. „endogene Reflexe“) (S. 262).

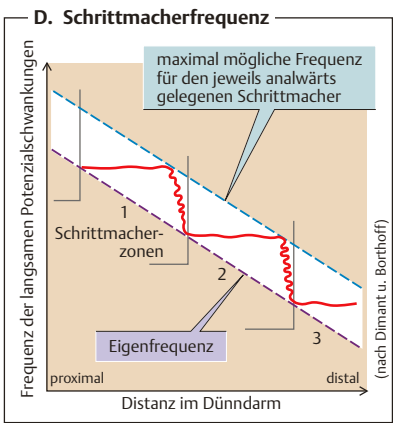
Wie der Magen besitzt auch der Darm in Form der interstitiellen Cajal-Zellen **Schrittmacher**, deren Membranpotenzial mit einer Frequenz von 3 – 15/min um 10 – 20 mV schwankt: *langsame Wellen* (**C1**). Nervale, endokrine oder parakrine Einflüsse können das Gesamtniveau der Wellen anheben (= weniger negatives Potenzial) oder senken. Steigt es und erreicht der Wellenberg das Schwellenpotenzial (ca. – 40 mV), so werden Serien von Aktionspotenzialen („Spike“-Salven) ausgelöst (**C2**). Erreicht auch das Wellental das Schwellenpotenzial, lösen die andauernden Spikes (**C3**) eine Dauerkontraktion aus (*Spasmus*).

Erregungsweiterleitung. Die Spike-Salven werden zu den benachbarten Muskelzellen über Gap Junctions weitergeleitet (▶ Abb. 1.9), sodass diese sich in gleicher Frequenz rhythmisch kontrahieren. Die Weiterleitung nach anal versiegt jedoch nach einer gewissen Strecke (**D**, Schrittmacherzone), und distalere Zellen (mit geringerer Eigenfrequenz) übernehmen die Schrittmacherfunktion. Dies ist auch die Ursache dafür, dass die Peristaltik des Dünndarms nur von oral nach anal läuft.


A. Bau des Dünndarms (schematisch)
7
8, 9
10
1
2
3
4
5
6
11
Dünndarm
12
11 Kerckring-Falte
13
14
15
Schleim
Epithelzellen
8
9
16
12 Darmzotte


B. Peristaltischer Reflex
Dehnungssensor (erregt durch vorhergehende Boluspassage)
kontrahiert
erschlafft
Längs-muskulatur
Plexus myentericus
zirkuläre Muskulatur
erschlafft
Bolus
Lumen
Fortbewegung
Enthemmung
kontrahiert
Neuron
Transmitter
sensorisch (+) ?
Interneuron (+) Serotonin
Interneuron (–) ?
Interneuron (+) ACh
motorisch, Typ 2 (+) ACh
motorisch (–) VIP
(nach J. D. Wood)


C. Langsame Wellen und Spikes
kontinuierliche Entladung
Spike-Salven
nicht erregbar
Schwellen-potenzial
nicht erregbar, Atonie
langsame Wellen
Membranpotenzial (mV)
0
–10
–20
–30
–40
–50
–60
–70
1
2
3
0 6 12 18 24 30 36 42 48 54
Zeit (s)
(nach Guyton)


D. Schrittmacherfrequenz
maximal mögliche Frequenz für den jeweils analwärts gelegenen Schrittmacher
1
Schrittmacher-zonen
2
3
Eigenfrequenz
Frequenz der langsamen Potenzialschwankungen
proximal
distal
Distanz im Dünndarm
(nach Dimant u. Borthoff)

Der exokrine Teil des Pankreas produziert täglich 1 – 2 l Pankreassaft, der ins Duodenum abfließt. Er enthält v. a. HCO_3^-, das der Neutralisierung (pH 7 – 8) des HCl-reichen Chymus aus dem Magen dient, sowie die großteils inaktiven Vorstufen der *Verdauungsenzyme*.

Die **Bildung des Pankreassaftes** erfolgt in zwei Stufen: Wie bei der Mundspeichelbildung (▶ Abb. 10.7B) wird in den **Azini** auf der Blutseite *sekundär-aktiv* Cl^- *aufgenommen* (Na^+-$2Cl^-$-K^+-Symporter mit K^+-Rezirkulation), das über Cl^--Kanäle das Azinuslumen erreicht. Das dadurch entstehende lumennegative transepitheliale Potenzial treibt Na^+ zusammen mit H_2O parazellulär ebenfalls dorthin. Dieses *Primärsekret* entspricht in der Ionenzusammensetzung dem Plasma (vgl. **A1** mit **2**) und enthält zudem die *Verdauungs-Proenzyme* und andere Proteine (*Exozytose*) (S. 40). In den **Schaltstücken** und den **intralobulären Ausführungsgängen** wird dem Primärsekret HCO_3^- (im Austausch gegen rezirkulierendes Cl^-; s. u.) beigemengt; Na^+ und H_2O folgen passiv nach (**B**). Dadurch steigt die HCO_3^--Konzentration des Pankreassaftes auf über 100 mmol/l, während die von Cl^- sinkt (**A3**). Im Gegensatz zum Mundspeichel bleiben die Konzentrationen von Na^+ und K^+ sowie die Osmolalität unverändert (vgl. **A1** mit **2**). Während der Verdauungsphase entstammt das Hauptvolumen des Pankreassaftes der Gangzell-Sekretion (**A3**).

In der luminalen Membran der **Gangzellen** wird **HCO_3^-** über einen *Anionenaustauscher* (AE) sezerniert, der gleichzeitig Cl^- aus dem Lumen aufnimmt (**B1**). Um die sezernierte HCO_3^--Menge nicht durch die luminale Cl^--Verfügbarkeit zu beschränken, rezirkuliert Cl^- über Cl^--Kanäle (Typ ORCC und CFTR) zurück ins Lumen. CFTR wird durch **Sekretin** (über cAMP und Proteinkinase A = PKA) vermehrt geöffnet (**B2**). Das sezernierte HCO_3^- wird z. T. aus dem Blut über einen **Na^+-$2HCO_3^-$-Symporter** (NBC, Sekretin-stimuliert) aufgenommen (**B3**), z. T. entstammt es der Carboanhydrase-(CA-)katalysierten Reaktion $CO_2 + OH^-$ im Zytosol (**B4**). Für jedes sezernierte HCO_3^- verlässt ein H^+-Ion die Zelle auf der Blutseite über einen **Na^+/H^+-Austauscher** (NHE1, **B5**) und eine H^+-ATPase. NHE1 und ORCC werden durch **Acetylcholin** (M_3-Rezeptor) stimuliert. Die physiologischen Aufgaben zweier kürzlich entdeckten H^+/K^+-ATPasen auf der apikalen und basolateralen Seite der Gangzellen ist noch nicht geklärt.

Der **CFTR-Kanal** (= **c**ystic **f**ibrosis **t**ransmembrane conductance **r**egulator) ist bei der **Mukoviszidose** (= *cystische Fibrose*) defekt.

Die **Steuerung der Pankreassaft-Sekretion** (**C**) erfolgt in den **Azini** cholinerg (*N. vagus*) sowie durch das *Cholecystokinin* (CCK; verstärkt Vaguswirkung über CCK_A-Rezeptoren) (**C**). Beides erhöht die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration, $[Ca^{2+}]_i$, das die Cl- und (Pro-)Enzymsekretion stimuliert. In einer Rückkoppelungsschleife wird die CCK-Sekretion durch *Trypsin* im Dünndarmlumen wieder abgeschaltet (**D**). *Sekretin* erhöht die HCO_3^- und H_2O-Sekretion der **Gangzellen**, wobei *CCK* und vagales *Acetylcholin* (*ACh*) über einen Anstieg von $[Ca^{2+}]_i$ *potenzierend* wirken. Die Hormone wirken auch wachstumsfördernd.

Die **Pankreasenzyme** haben alle ein pH-Optimum von 7 – 8. Ist die HCO_3^--Sekretion ungenügend (z. B. bei Mukoviszidose), so bleibt der Chymus zu sauer, und eine Verdauungsinsuffizienz (*Maldigestion*) ist die Folge.

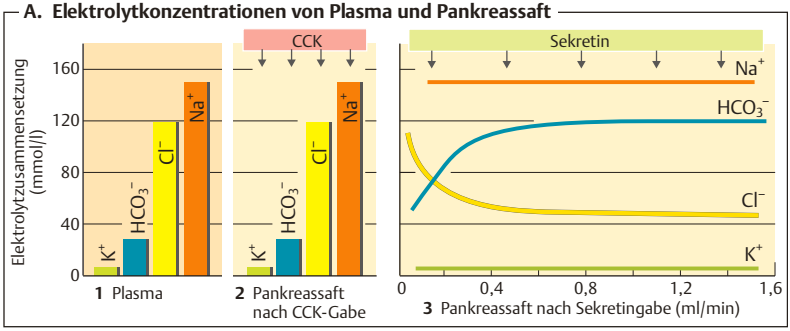
Der **Proteinspaltung** dienen Proteasen, die in ihrer inaktiven Form (Proenzyme) sezerniert werden: *Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Pro-Elastase* und die *Pro-Carboxypeptidasen A* und *B*. Sie werden erst im Darm aktiviert, wo eine *Enteropeptidase* erst Trypsinogen in *Trypsin* überführt (**D**), das dann die anderen Pro-Enzyme in die aktive Form umwandelt, also zu *Chymotrypsin*, Elastase, Carboxypeptidasen usw. aktiviert. Trypsin, Chymotrypsin und Elastase spalten bestimmte Peptidbindungen innerhalb der Proteinmoleküle, sind also *Endoproteasen*. Die *Carboxypeptidasen A* und *B* sind hingegen *Exopeptidasen*: Sie spalten einzelne Aminosäuren vom Carboxylende der Proteine ab.

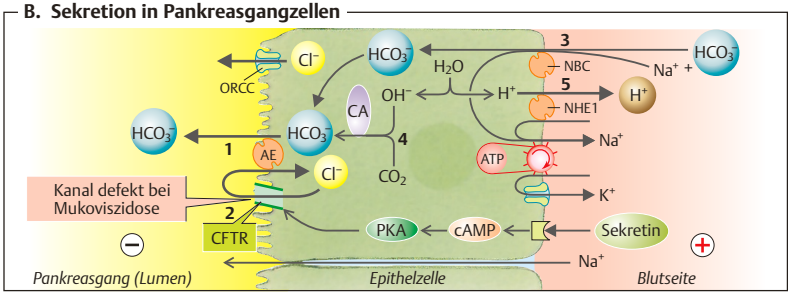
Geschieht die Enzymaktivierung schon innerhalb des Pankreas, daut sich das Organ selbst an (*akute Pankreasnekrose*).

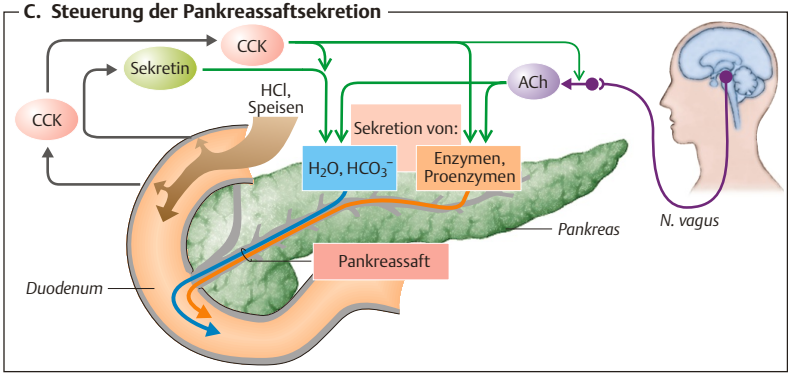
Kohlenhydratspaltung. Die in aktiver Form sezernierte α-Amylase spaltet Stärke und Glykogen zu Maltose, Maltotriose und α-Grenzdextrin, die vom Dünndarmepithel weiter abgebaut werden (▶ Abb. 10.18).

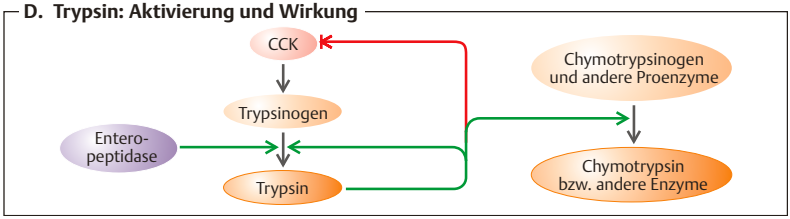
Das wichtigste Enzym der **Fettspaltung** ist die *Pankreaslipase*) (S. 280). Sie spaltet Triacylglycerine zu 2-Monoacylglycerinen und freien Fettsäuren. Dazu sind allerdings weitere Enzyme, die *Colipasen*, notwendig, die (ebenfalls durch Trypsineinwirkung) aus den Pro-Colipasen des Pankreassaftes entstehen. Zur Fettverdauung werden auch Gallensalze benötigt (S. 276).

Weitere Pankrasenzyme sind u. a. (Pro-)Phospholipase A_2, (Pro-)Elastase, RNasen, DNasen und eine Carboxylesterase.


A. Elektrolytkonzentrationen von Plasma und Pankreassaft
Elektrolytzusammensetzung (mmol/l)
160
120
80
40
0
K+
HCO3−
Cl−
Na+
1 Plasma
CCK
2 Pankreassaft nach CCK-Gabe
Sekretin
0
0,4
0,8
1,2
1,6
3 Pankreassaft nach Sekretingabe (ml/min)


B. Sekretion in Pankreasgangzellen
ORCC
Cl−
HCO3−
H2O
OH−
CA
CO2
H+
NBC
NHE1
Na+ +
ATP
K+
AE
Kanal defekt bei Mukoviszidose
CFTR
PKA
cAMP
Sekretin
Pankreasgang (Lumen)
Epithelzelle
Blutseite


C. Steuerung der Pankreassaftsekretion
CCK
Sekretin
HCl, Speisen
ACh
Sekretion von:
H2O, HCO3−
Enzymen, Proenzymen
Pankreas
N. vagus
Pankreassaft
Duodenum


D. Trypsin: Aktivierung und Wirkung
CCK
Trypsinogen
Entero-peptidase
Trypsin
Chymotrypsinogen und andere Proenzyme
Chymotrypsin bzw. andere Enzyme

Bestandteile der Galle sind neben den Elektrolyten die Salze der Gallensäuren, Cholesterin (-sterol), Lecithin (= Phosphatidylcholin), Bilirubin, Steroidhormone, Medikamente u. a. m. (**A**). Die *Gallensalze* dienen der Fettverdauung, während die meisten anderen Gallenbestandteile mit den Fäzes den Körper verlassen (*exkretorische Funktion der Leber*) (S. 278).

Gallenbildung. Die Galle (ca. 0,7 l/Tag) wird von den Leberzellen direkt in die zwischen jeweils zwei Leberzellen gelegenen *Gallekanälchen* (*Canaliculi*) sezerniert (**A**). Die Hepatozyten besitzen in ihrer sinusoidalen und kanalikulären Membran zahlreiche Carrier, die die Gallenbestandteile aus dem Blut aufnehmen bzw. in die Canaliculi abgeben.

Gallensalze (**GS**). Aus *Cholesterin* synthetisiert die Leber *Cholat* und *Chenodeoxycholat*, die sog. *primären GS*. Die Darmbakterien wandeln sie z. T. um in *sekundäre GS* (z. B. Desoxycholat, Litocholat). Die GS werden in der Leber mit *Taurin* oder *Glycin konjugiert* und in dieser (für die Mizellenbildung in Galle und Darm benötigten) Form in die Galle sezerniert (**A**).

Unkonjugierte GS werden in den Gallengängen gleich wieder resorbiert (*cholehepatischer Kreislauf*), während die konjugierten GS erst nach ihrer Verwendung bei der Fettverdauung (S. 280) aus dem terminalen Ileum (Na^+-Symport-Carrier, ASBT [= apical sodium bile acid cotransporter]) resorbiert werden und zur Leber zurückkehren: **enterohepatischer Kreislauf** (**B**). Der gesamte *Gallensalzbestand* des Körpers (2 – 4 g) durchläuft diesen Kreislauf (je nach dem Fettgehalt der Nahrung) etwa 6 – 10-mal pro Tag, da für die tägliche Fettabsorption ca. 20 – 30 g GS benötigt werden.

GS-Carrier. Die konjugierten GS werden von den Leberzellen u. a. über einen Na^+-Symport-Carrier (NTCP = **N**a$^+$-**t**aurocholate **c**otransporting **p**olypeptide) aus dem Sinusblut sekundär-aktiv aufgenommen und u. a. über einen direkt ATP-abhängigen Carrier (hBSEP = **h**uman **b**ile **s**alt **e**xport **p**ump = cBAT = **c**analicular **b**ile **a**cid **t**ransporter) primär-aktiv gegen einen hohen Gradienten in die Kanälchen transportiert. Die Expression dieser und anderer Proteine wird durch den nukleären Rezeptor **FXR** (= Farnesoid-X-Rezeptor) geregelt, an den die z. T. toxischen Gallensalze binden und damit ihre eigene Synthese, ihren Transport und ihre Konjugation regulieren. Z.B stimuliert FXR die Expression von hBSEP und hemmt die von NTCP und ASBT.

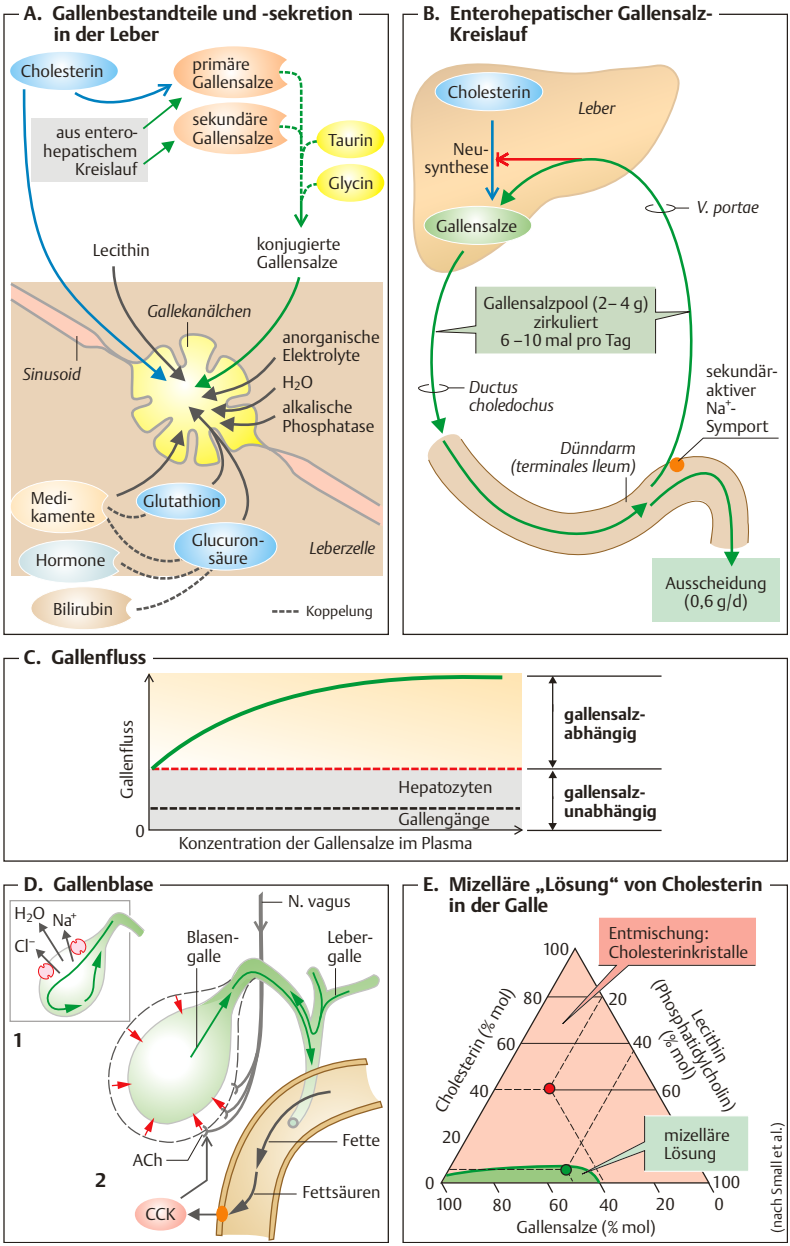
Durch den enterohepatischen GS-Kreislauf ist die **Gallensalz-Konzentration in der Pfortader** während der Verdauungsphase sehr hoch. Das hat folgende zwei Auswirkungen: (a) Die hepatische *GS-Synthese* wird *gehemmt* (Cholesterol-7α-Hydroxylase; negative Rückkoppelung; **B**), und (b) es kommt zu einer *vermehrten Sekretion von GS* (und Lipiden) in die Canaliculi. Letzteres löst wegen des aus osmotischen Gründen mitsezernierten Wassers einen erhöhten Gallefluss aus: **gallensalzabhängige Cholerese** (**C**). Daneben gibt es eine *gallensalzunabhängige Cholerese* (**C**), der sowohl die kanalikuläre Sekretion anderer Gallenbestandteile als auch die HCO_3^-- und H_2O-Sekretion in den *Gallengängen* zugrunde liegt. Hier setzt die choleretische Wirkung des *N. vagus* und des *Sekretins* an.

Gallenblase. Ist der Sphinkter zwischen Gallengang und Duodenum geschlossen, so gelangt die laufend produzierte *Lebergalle* in die Gallenblase, wo sie auf ca. 1/10 *eingedickt* und *gespeichert* wird (**D**). Das Gallenblasenepithel resorbiert v. a. Na^+ und Cl^- zusammen mit Wasser (**D1**), sodass sich die Konzentration der *spezifischen Gallenbestandteile* (Gallensalze, Bilirubin, Cholesterin, Phosphatidylcholin u. a.) auf ein Vielfaches erhöht. Wird die Galle zur Fettverdauung benötigt (oder läuft eine interdigestive Peristaltikwelle durch) (S. 268), so *kontrahiert* sich die Gallenblase (**D2**), und ihr Inhalt mischt sich portionsweise dem duodenalen Speisebrei zu.

Cholesterin wird in der Galle in *Mizellen* transportiert, die es zusammen mit *Lezithin* und den *Gallensalzen* bildet. Ändert sich das Mischungsverhältnis dieser drei Stoffe (**E**) zugunsten des Cholesterins, kommt es in der hoch konzentrierten Blasengalle zur Ausfällung von *Cholesterinkristallen*, was eine der Ursachen für **Gallensteine** ist. Der rote und der grüne Punkt in **E** symbolisieren beispielhaft zwei Mischungsverhältnisse.

Die **Gallenblasenkontraktion** wird durch CCK (S. 262) und durch die von präganglionären Vagusfasern innervierten neuronalen Plexus in der Blasenwand ausgelöst (**D2**).

CCK wirkt auf die Gallenblasenmuskulatur, evtl. auch dadurch, dass es über neuronale CCK_A-Rezeptoren die Acetylcholinfreisetzung erhöht. CGRP (S. 262) und Substanz P (S. 104), die von sensorischen Fasern freigesetzt werden, scheinen ähnlich zu wirken, während der Sympathikus die Kontraktion über α_2-Adrenozeptoren cholinerger Fasern hemmt. Außer Fettsäuren und Proteinbruchstücken sind Eigelb und $MgSO_4$ besonders wirksame Reize für die CCK-Ausschüttung (sog. *Cholagoga*).


A. Gallenbestandteile und -sekretion in der Leber
Cholesterin
primäre Gallensalze
sekundäre Gallensalze
aus entero-hepatischem Kreislauf
Taurin
Glycin
konjugierte Gallensalze
Lecithin
Gallekanälchen
Sinusoid
anorganische Elektrolyte
H2O
alkalische Phosphatase
Medi-kamente
Glutathion
Glucuron-säure
Hormone
Leberzelle
Bilirubin
Koppelung
B. Enterohepatischer Gallensalz-Kreislauf
Cholesterin
Leber
Neu-synthese
Gallensalze
V. portae
Gallensalzpool (2– 4 g) zirkuliert 6 –10 mal pro Tag
Ductus choledochus
sekundär-aktiver Na+-Symport
Dünndarm (terminales Ileum)
Ausscheidung (0,6 g/d)
C. Gallenfluss
Gallenfluss
0
gallensalz-abhängig
Hepatozyten
gallensalz-unabhängig
Gallengänge
Konzentration der Gallensalze im Plasma
D. Gallenblase
H2O
Na+
Cl−
1
N. vagus
Blasen-galle
Leber-galle
2
ACh
CCK
Fette
Fettsäuren
E. Mizelläre „Lösung“ von Cholesterin in der Galle
Entmischung: Cholesterinkristalle
Cholesterin (% mol)
Lecithin (Phosphatidylcholin) (% mol)
mizelläre Lösung
Gallensalze (% mol)
(nach Small et al.)

Die Leber sorgt für die Entgiftung und Ausscheidung zahlreicher, meist lipophiler Substanzen, die entweder aus dem Stoffwechsel (z. B. Bilirubin oder Steroidhormone) oder aus dem Darm (z. B. das Antibiotikum Chloramphenicol) stammen. Dazu ist eine **Biotransformation** notwendig: In einem *ersten Schritt* werden den hydrophoben Substanzen enzymatisch (Monooxigenasen u. a.) reaktive OH-, NH_2- oder COOH-Gruppen angefügt, über die die Stoffe dann in einem *zweiten Schritt* u. a. an *Glucuronsäure, Acetat, Glutathion, Glycin* oder *Sulfat* gekoppelt werden können. Die so wasserlöslicher gemachten Konjugate werden entweder von der Niere weiterverarbeitet und mit dem Harn ausgeschieden (bei Glutathionkonjugaten z. B. als Merkaptursäuren) oder von den Leberzellen *in die Galle sezerniert*, um anschließend mit den Fäzes den Körper zu verlassen.

Carrier. Die Hepatozyten besitzen in ihrer Kanalikulärmembran verschiedene, meist *ATP-getriebene* Carrier, so MDR1 (**m**ulti**d**rug **r**esistance protein 1) für relativ hydrophobe, meist kationische Metabolite, MDR3 für Phosphatidylcholin und cMOAT (= **c**analicular **m**ultispecific **o**rganic **a**nion **t**ransporter = MRP2 = **m**ultidrug **r**esistance **p**rotein 2) für Glutathion-, Glucuronid- und Sulfatkonjugate sowie zahlreiche andere organische Anionen.

Bilirubinquellen und **-konjugation.** Bilirubin stammt zu etwa 85 % aus dem Hämoglobin der *Erythrozyten*, der Rest aus anderen Hämproteinen wie z. B. den Cytochromen (**A** u. **B**). Beim Abbau des Hämoglobins (hauptsächlich in den Makrophagen) werden die Globinkomponente und das Eisen (S. 108) abgespalten, und aus dem Porphyringerüst entstehen über Zwischenstufen *Biliverdin* und schließlich das gelbe *Bilirubin* (35 mg Bilirubin pro 1 g Hämoglobin). Das freie Bilirubin („*indirektes" Bilirubin*) ist schlecht wasserlöslich und wegen seiner Lipidlöslichkeit toxisch. Es wird daher *im Blut an Albumin gebunden* (2 mol Bilirubin/1 mol Albumin), jedoch ohne dieses in die Leberzelle aufgenommen (**A**). Unter Verwendung von Glucose, ATP und UTP wird dort mittels der *Glucuronyltransferase* UDP-Glucuronsäure gebildet, mit dem Bilirubin zweifach konjugiert wird (s. o.). Das so entstandene, wasserlösliche **Bilirubinbisglucuronid** wird primär-aktiv (hBSEP) (S. 276) in die Gallenkanälchen sezerniert.

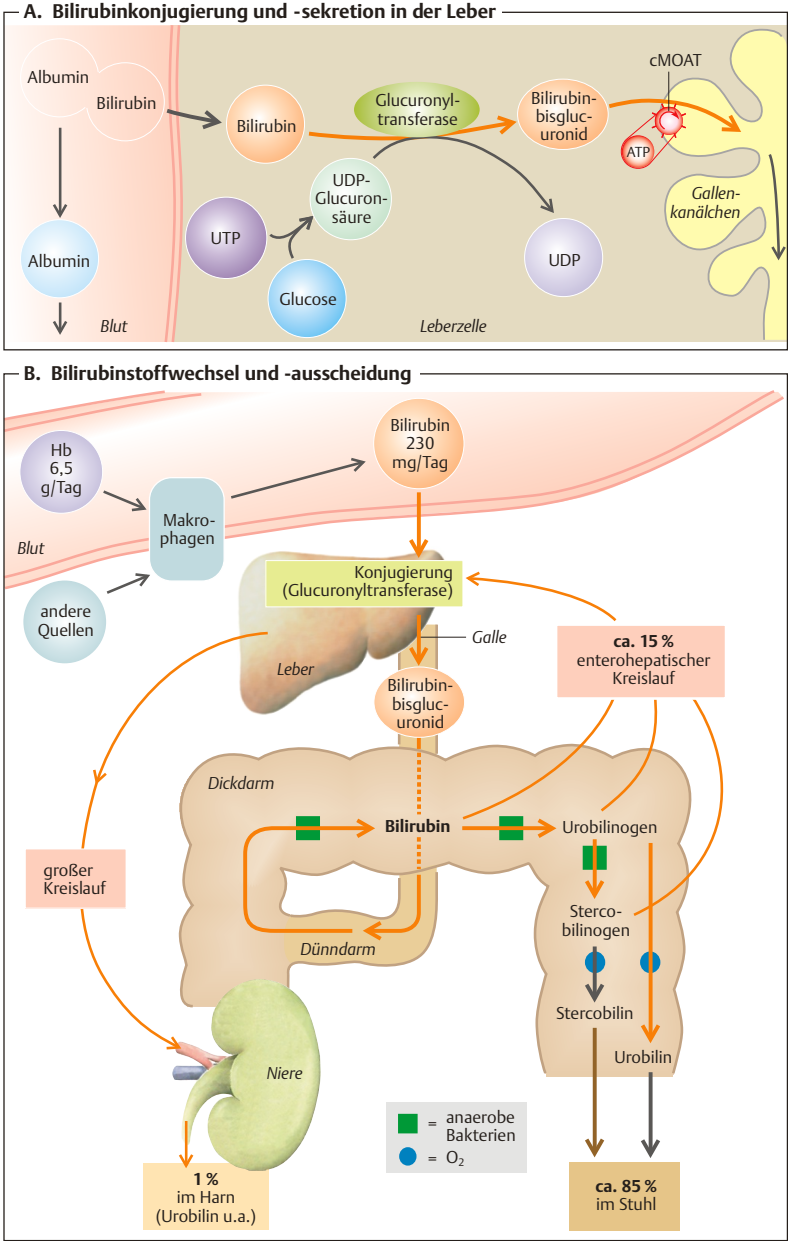
Die **Bilirubinausscheidung** *mit der Galle* beträgt ca. 200 – 250 mg/d, wovon ca. 85 % mit den Fäzes ausgeschieden werden. Im Darm wird Bilirubin (von Bakterien) zum farblosen *Stercobilinogen* abgebaut (**B**). Dieses wird teilweise zu der braun gefärbten Verbindung *Stercobilin* oxidiert (Farbe des Stuhls). Ca. 15 % des Bilirubinbisglucuronids werden von Darmbakterien dekonjugiert und gelangen in dieser lipophilen Form (z. T. als Stercobilinogen) aus dem Darm wieder zur Leber zurück (*enterohepatischer Kreislauf*). Ein kleiner Teil (ca. 1 %) erreicht den großen Kreislauf und wird als *Urobilinogen* (= Stercobilinogen, s. u.) über die Niere ausgeschieden (**B**). Bei einer Leberzellschädigung erhöht sich diese renale Ausscheidung.

Die normale **Bilirubin-Plasmakonzentration** beträgt max. 17 µmol/l (= 1 mg/dl). Steigt sie auf über ca. 30 µmol/l (= 1,8 mg/dl) an, färben sich die Skleren und später auch die Haut gelb: *Gelbsucht (Ikterus)*.

Ikterus-Ursachen:

1. **Prähepatischer Ikterus:** Durch verstärkte Hämolyse z. B. kann soviel Bilirubin anfallen, dass die Leber mit der Ausscheidung nur bei erhöhten Bilirubinplasmaspiegeln Schritt hält. Dabei erhöht sich besonders das *nichtkonjugierte* („*indirekte*") *Bilirubin*.
2. Der **intrahepatische Ikterus** entsteht (a) durch Schädigung der Leberzellen z. B. durch Gifte (Knollenblätterpilz) oder Entzündungen (*Hepatitis*), wobei Transport und Konjugation des Bilirubins beeinträchtigt sind; (b) beim Neugeborenenikterus durch Hämolyse, durch totales Fehlen (Crigler-Najjar-Syndrom) oder Unreife des Glucuronidierungssystems; (c) durch Hemmung der Glucuronyltransferase, z. B. durch Steroide; (d) durch einen angeborenen Defekt (Dubin-Johnson) oder eine Hemmung (z. B. durch Medikamente oder Steroidhormone) der Bilirubinsekretion in die Gallenkanälchen.
3. Beim **posthepatischen Ikterus** kommt es durch Verlegung der Gallenwege, z. B. durch *Gallensteine* oder Tumoren, zu einem Gallenstau. Dabei sind im Blut vor allem das bereits *konjugierte* („*direkte*") *Bilirubin* und die *alkalische Phophatase erhöht*, die normalerweise ebenfalls ein Gallebestandteil ist.

Bei den Typen 2a, 2 d und 3 erscheint das konjugierte Bilirubin auch vermehrt im Urin (Braunfärbung). Besonders bei Typ 3 ist zusätzlich der Stuhl entfärbt, da kein Bilirubin mehr in den Darm gelangen und somit kein Sterkobilin mehr entstehen kann.


A. Bilirubinkonjugierung und -sekretion in der Leber
Albumin
Bilirubin
Albumin
Blut
Bilirubin
Glucuronyl-transferase
Bilirubin-bisgluc-uronid
cMOAT
ATP
Gallen-kanälchen
UDP-Glucuron-säure
UTP
Glucose
UDP
Leberzelle
B. Bilirubinstoffwechsel und -ausscheidung
Hb 6,5 g/Tag
Makro-phagen
Bilirubin 230 mg/Tag
Blut
andere Quellen
Konjugierung (Glucuronyltransferase)
Galle
Leber
ca. 15 % enterohepatischer Kreislauf
Bilirubin-bisgluc-uronid
Dickdarm
Bilirubin
Urobilinogen
großer Kreislauf
Sterco-bilinogen
Dünndarm
Stercobilin
Urobilin
Niere
= anaerobe Bakterien
= O2
1 % im Harn (Urobilin u.a.)
ca. 85 % im Stuhl

Die tägliche **Fettaufnahme** (Butter, Öl, Margarine, Milch, Fleisch, Wurst, Eier, Nüsse etc.) ist individuell sehr verschieden (10 – 250 g/d) und beträgt im Mittel 60 – 100 g/d. Hauptanteil (90 %) sind Neutralfette oder *Triacylglycerine* (= Triglyceride); dazu kommen *Phospholipide, Cholesterinester* und die *fettlöslichen Vitamine* A, D, E, K. All diese Lipide werden normalerweise zu mehr als 95 % im Dünndarm absorbiert.

Lipide sind *schlecht wasserlöslich*. Ihre Verdauung und Absorption im wässrigen Milieu des Magen-Darm-Traktes und ihr Transport im Plasma (S. 282) bedürfen daher besonderer Mechanismen (**A**). Obwohl Triacylglycerine in geringen Mengen auch ungespalten absorbiert werden können, ist die *enzymatische Aufschließung* der Nahrungsfette Voraussetzung für eine normale Absorption. Für eine optimale Enzymwirkung ist eine mechanische **Emulgierung** der Fette erforderlich (v. a. durch die Motorik des „distalen" Magens) (S. 268), da die Fetttröpfchen einer Emulsion (1 – 2 µm; **B1**) den Lipasen eine (relativ zur Fettmasse) große Angriffsfläche bieten. Folgende **Enzyme** sind an der Lipidverdauung beteiligt:

Die **Lipasen** (**A**) stammen aus *Zungengrunddrüsen* (S. 378), *Magenfundus* (Haupt- und Nebenzellen) und *Pankreassaft* (S. 274). Rund 10 – 30 % der Fette werden bereits im Magen gespalten (saures pH-Optimum der Zungen- und Magenlipasen), 70 – 90 % in Duodenum und oberem Jejunum (pH-Optimum der Pankreaslipase 7 – 8). Lipasen sind an der Grenze zwischen Fett- oder Ölphase und wässriger Umgebung aktiv (**B**). Die *Pankreaslipase* (*Triacylglycerinlipase*) entfaltet ihre lipolytische Aktivität (max. 140 g Fett/min!) in Anwesenheit von Ca^{2+} und *Colipasen*, die ihrerseits durch Trypsineinwirkung aus den *Pro-Colipasen* des Pankreassaftes entstehen. Die Pankreaslipase spaltet die *Triacylglycerine* unter H_2O-Zufuhr v. a. an der 1. und 3. Esterbindung (▶ Abb. 10.1B), sodass als Spaltprodukte neben *freien Fettsäuren* (FFS) v. a. *2-Monoacylglycerine* entstehen.

Um das Enzym bildet sich dabei eine sog. **viskösisotrope Phase**, mit gleichzeitig wässrigen und hydrophoben Bereichen (**B2**). Bei Ca^{2+}-Überschuss oder zu geringen Monoacylglycerinkonzentrationen reagiert ein Teil der Fettsäuren zu **Ca^{2+}-Seifen**, die ausgeschieden werden.

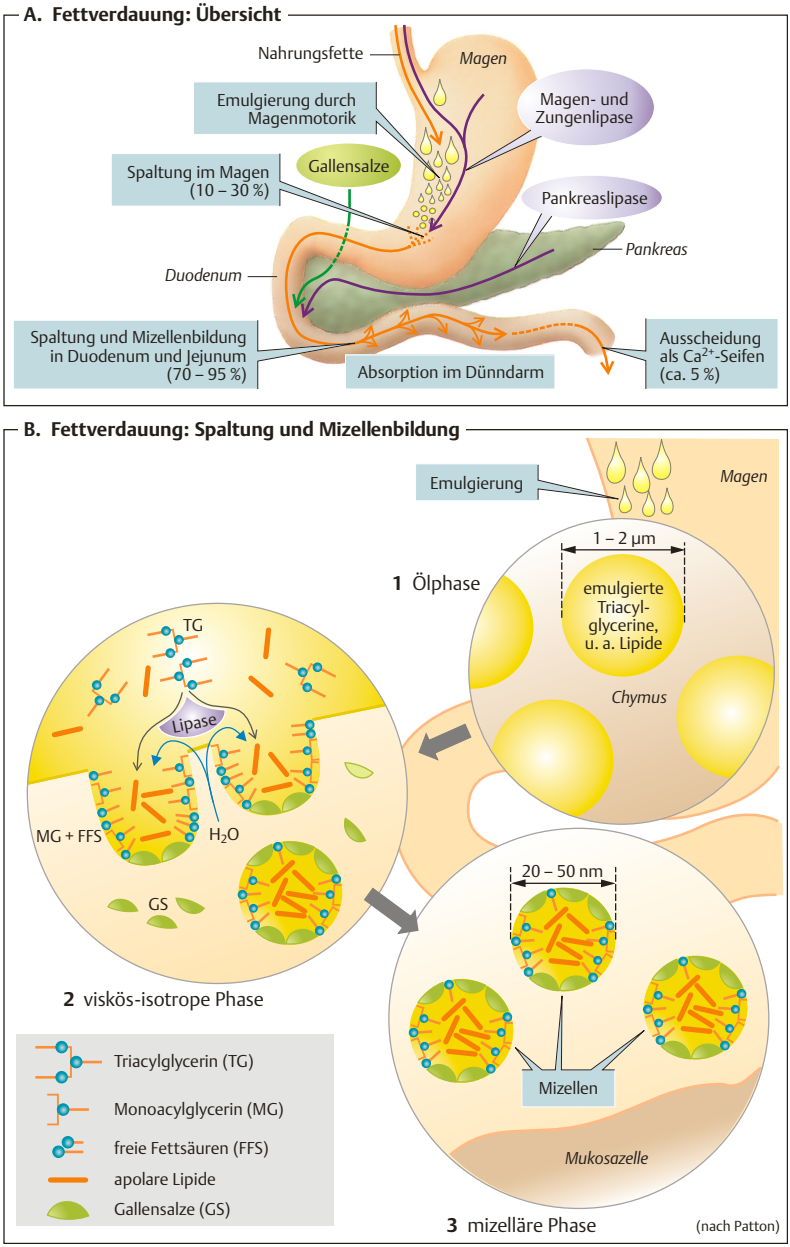
Die **Phospholipase A_2** (aus Pro-Phospholipase A_2 des Pankreassaftes durch Trypsin aktiviert) spaltet im Beisein von Gallensalzen und Ca^{2+} die 2. Esterbindung der *Phospholipide* (v. a. *Phosphatidylcholin = Lecithin*) der Mizellen.

Eine **unspezifische Carboxylesterase** (= unspez. Lipase, auch Cholesterinester[hydrol]ase) des Pankreassaftes wirkt ebenfalls an Mizellen und greift *Cholesterinester* an sowie alle drei Esterbindungen der Triacylglycerine und die Ester der Vitamine A, D und E.

Diese Lipase kommt auch in der **Frauenmilch** (nicht in der Kuhmilch) vor, was dem gestillten Säugling zum Milchfett gleich auch das Enzym zur Verdauung mitliefert. Das Enzym ist hitzelabil; Pasteurisierung von Humanmilch reduziert die Milchfettverdauung bei Frühgeborenen daher erheblich.

Mizellen. Unter Mitwirkung der *Gallensalze* (S. 276) bilden sich im Dünndarm aus den Monoacylglycerinen, den langkettigen FFS und den anderen Lipiden spontan Mizellen (**B3**). (Kurzkettige FFS hingegen sind relativ polar und benötigen weder Gallensalze noch Mizellen zu ihrer Absorption.) Mit ihrer Größe von nur ca. 20 – 50 nm (und einem ca. 50-mal größeren Oberflächen/Volumen-Verhältnis als die oben genannten Emulsionströpfchen) erlauben die Mizellen einen innigen Kontakt der lipophilen Lipidspaltprodukte mit der Darmwand und sind daher notwendige Voraussetzung für eine normale Lipidabsorption. Die polaren Molekülteile der beteiligten Stoffe (v. a. konjugierte Gallensalze, Monoacylglycerine und Phospholipide) sind dabei der wässrigen Umgebung, ihre apolaren Teile dem Inneren der Mizelle zugekehrt. Gänzlich apolare Lipide (z. B. Cholesterinester, fettlösliche Vitamine, aber auch lipophile Gifte) befinden sich im Inneren der Mizellen. Diese Lipide sind bei all diesen Vorgängen lückenlos in ein lipophiles Milieu (sog. *Kohlenwasserstoff-Kontinuum*) eigebettet und erreichen so schließlich auch die (ebenfalls lipophile) Bürstensaummembran des Epithels. Dort werden sie durch einen passiven Prozess (FFS z. T. auch Carrier-vermittelt: FATP = Fatty acid transporting protein) in die Mukosazelle aufgenommen. Die Fettabsorption ist spätestens am Ende des Jejunums abgeschlossen, wohingegen die frei werdenden *Gallensalze* der Mizellen erst im terminalen Ileum absorbiert und anschließend wiederverwendet werden (*enterohepatischer Kreislauf*; ▶ Abb. 10.13B).

Abb. 10.15 Fettverdauung



Lipide werden im Blut in kugelförmigen Molekülkomplexen (Mikroemulsionen), den **Lipoproteinen** (**LP**), transportiert (**A**). Deren Außenschicht besteht aus amphiphilen Lipiden (*Phospholipide, Cholesterin*), ihr Inneres aus stark hydrophoben Lipiden, den *Triacylglycerinen* (**TG**) und den *Cholesterin-Estern* (**Cho-Ester**) sowie aus *Apolipoproteinen*. Die LP unterscheiden sich (**A**) nach Größe, Dichte (density, s. u.), Lipidzusammensetzung, Bildungsort sowie durch ihre **Apolipoproteine** (**Apo**). Letztere dienen als Strukturelemente der LP (z. B. ApoAII und -B48), als Liganden (z. B. ApoB100 und -E) für LP-Rezeptoren in der Membran der LP-Zielzellen (B- bzw. E-Rezeptor) sowie als Enzym-Aktivatoren (z. B. ApoAI, -CII).

Chylomikronen transportieren Lipide, v. a. *Triacylglycerine*, vom Darm (über die Darmlymphe) in die Peripherie (**D**), wo ihr *ApoCII* die endothelständige *Lipoproteinlipase* (*LPL*) aktiviert. Sie spaltet von den TG *freie Fettsäuren* (*FFS*) ab, die v. a. von Muskel- und Fettzellen aufgenommen werden (**D**). Die **Chylomikronenreste** (-Remnants) binden in der Leber mittels *ApoE* an Rezeptoren, werden endozytiert und liefern so ihre restlichen TG sowie ihr Cholesterin und ihre Cho-Ester ab (**B, D**).

Derart importierte sowie neu synthetisierte TG und Cholesterin *exportiert die Leber* in **VLDL** (**v**ery **l**ow **d**ensity **L**P) in die Peripherie, wo sie mit ihrem ApoCII die LPL aktivieren, die FFS freisetzt (**D**). ApoCII geht dabei verloren und ApoE wird exponiert. Übrig bleiben VLDL-Reste oder **IDL** (**i**ntermediate **d**ensity **L**P), die zu ca. 50 % zur Leber zurückkehren (Bindung v. a. mit ApoE an die LDL-Rezeptoren, s. u.), dort neu beladen werden und als VLDL die Leber wieder verlassen (**B**).

Die andere Hälfte der IDL wird durch Kontakt mit hepatischer Lipase zu **LDL** (**l**ow **d**ensity **L**P) umgewandelt (dabei ApoE-Verlust und ApoB100-Exposition). $^2/_3$ dieser LDL liefern ihr Cholesterin und ihre Cho-Ester in der Leber ab, $^1/_3$ in extrahepatischen Geweben (**B**), wozu beides Mal die Bindung von ApoB100 an die *LDL-Rezeptoren* notwendig ist (s. u.).

Die **HDL** (**h**igh **d**ensity **L**Ps; **B**) tauschen mit Chylomikronen und VLDL bestimmte Apo aus und nehmen überflüssiges Cholesterin aus extrahepatischen Zellen und dem Blut auf. Mit ihrem ApoAI aktivieren sie das Plasmaenzym *LCAT* (*Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase*, bewirkt teilweise Veresterung des Cholesterins) und liefern Cholesterin und Cho-Ester u. a. an die Leber und an *Steroidhormon-produzierende Drüsen* (Ovar, Hoden, Nebennierenrinde), die *HDL-Rezeptoren* besitzen.

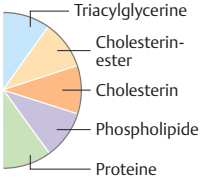
► **Triacylglycerine.** Die TG der Nahrung werden im Magen-Darm-Trakt zu *FFS* und *2-Monoacylglycerinen* (*MG*) (S. 280) gespalten (**C**). Während die kurzkettigen FFS wasserlöslich sind und deshalb als solche absorbiert und über die Pfortader zur Leber gelangen können, werden die hydrophoben Produkte, also langkettige FFS und Monoacylglycerine, im glatten endoplasmatischen Retikulum der **Darmmukosa** wieder *zu TG synthetisiert* (**C**). FFS-Bindungsproteine schaffen dazu die FFS von der Zellmembran zum Syntheseort. Da die TG nicht wasserlöslich sind, werden sie anschließend in *Chylomikronen* eingebaut (s. o.). Diese werden in den Extrazellulärraum exozytiert und von dort in die *Darmlymphe* (Umgehung der Leber!) abgegeben, mit der sie schließlich das Plasma des großen Kreislaufs erreichen (**C, D**). (Wegen seines Chylomikronengehaltes trübt sich das Plasma nach fetthaltigem Essen für ca. 20 – 30 Minuten.) Auch die **Leber** synthetisiert TG, wobei sie die dazu notwendigen FFS aus dem Plasma entnimmt oder aus Glucose neu bildet. Die Leber-TG werden in *VLDL* (s. o.) eingebaut und als solche ins Plasma abgegeben (**D**).

Der TG-Export in VLDL ist jedoch begrenzt, sodass es bei einem Überangebot an FFS oder Glucose (**D**) zu einer Ablagerung von TG in der Leber kommen kann (*Fettleber*).

► **Freie Fettsäuren (FFS).** FFS sind hochenergetische Substrate für den *Stoffwechsel* (S. 254). FFS sind im Blut nicht-kovalent am Albumin gebunden. Der Löwenanteil der Fettsäuren wird allerdings in Form von TG (in Lipoproteinen, LP) transportiert und von den *Lipoproteinlipasen* (LPL) des Kapillarendothels vieler Organe (v. a. Fettgewebe und Muskulatur) aus den TG sowohl der Chylomikronen als auch der VLDL abgespalten (**D**). ApoCII auf der Oberfläche dieser beiden LP dient dabei als Aktivator der LPL. *Insulin*, das nach einer Mahlzeit sezerniert wird, induziert die LPL (**D**), was den raschen Abbau der resorbierten Nahrungs-TG fördert. Die LPL werden z. T. auch durch *Heparin* (z. B. aus dem Endothel oder aus basophilen Granulozyten) aktiviert, was zur „Klärung" des durch Chylomikronen getrübten Plasmas beiträgt („*Klärfaktor*"). Die FFS, die im Plasma an Albumin gebunden sind, erreichen v. a. folgende **Bestimmungsorte** (**D**):

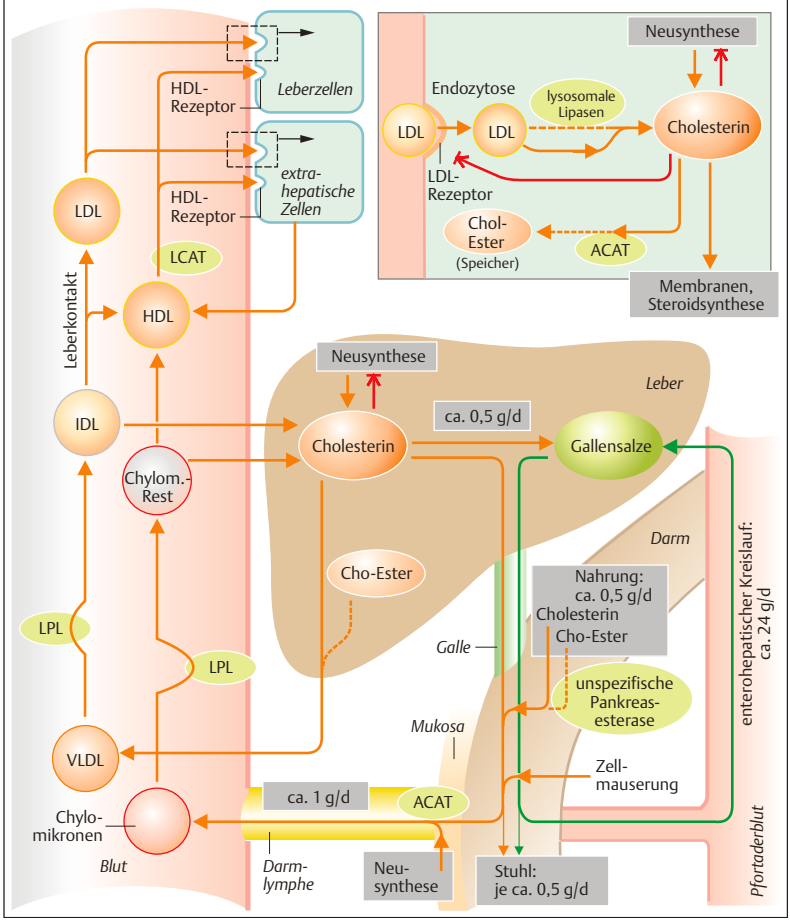
- die *Herz- und Skelettmuskulatur*, die *Niere* u. a. Organe, wo sie als Energiequelle in den

A. Lipoproteine



	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
	0,86 g/g; 0,03; 0,02; 0,02; 0,07	0,55; 0,12; 0,07; 0,18; 0,08	0,08; 0,42; 0,22; 0,22; 0,06	0,30; 0,47; 0,04; 0,15; 0,04
Durchmesser	80 – 500 nm	ca. 50 nm	ca. 20 nm	ca. 10 nm
Apolipoproteine	A I, B_{48}, C II + III, E	B_{100}, C II + III, E	B_{100}, C III, E	A I, III + IV, C III, D

B. Quellen und Schicksal des Cholesterins

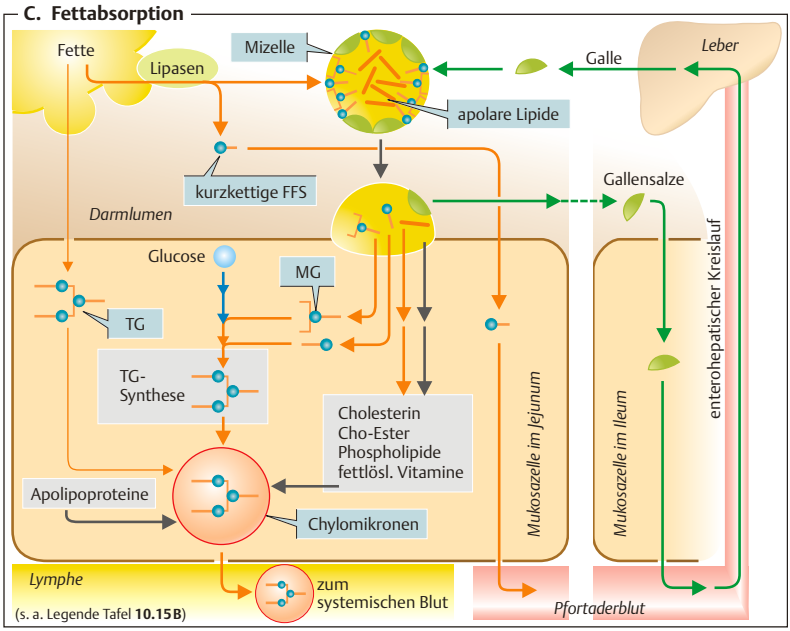


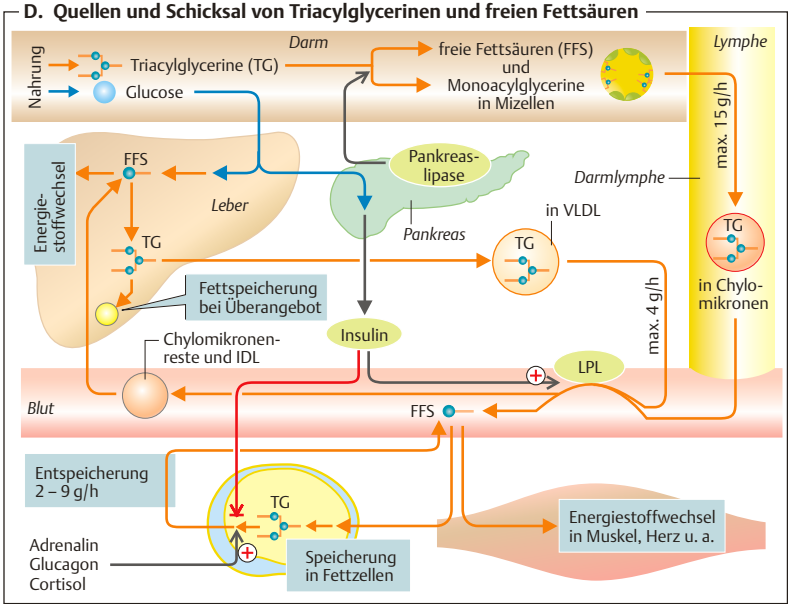
Mitochondrien zu CO_2 und H_2O oxidiert werden (β-Oxidation);
- die *Fettzellen* (**D**), die die FFS wieder zu TG aufbauen und die TG auch speichern. Erhöht sich der Energiebedarf oder vermindert sich die Nahrungszufuhr, werden die FFS aus den TG der Fettzelle dann erneut abgespalten (*Lipolyse*) und auf dem Blutweg zum Ort des Bedarfs transportiert (**D**). *Adrenalin, Glucagon* und *Cortisol* fördern, *Insulin* hemmt die Lipolyse (S. 310);
- die *Leber*, wo die FFS oxidativ abgebaut oder aber wieder zu TG aufgebaut werden können.

► **Cholesterin.** Ebenso wie die TG gehören die **Cholesterinester** (**Cho-Ester**) zu den *apolaren Lipiden*. Im wässrigen Milieu des Körpers ist ihr Transport (**B**) nur durch Einbau in Lipoproteine (oder durch Proteinbindung) und ihre Verwertung im Stoffwechsel nur nach Umwandlung in das polarere Cholesterin möglich. Ganz ähnlich wie die TG für FFS sind die Cho-Ester die Vorrats- und z. T. die Transportform für Cholesterin. Cho-Ester finden sich im Inneren aller LP, mit 42 % relativ am meisten in den LDL (**A**).

Cholesterin (= *Cholesterol*) ist nicht nur ein wichtiger Baustein der *Zellmembranen* (S. 26), sondern auch die Ausgangssubstanz für so wichtige Stoffe wie die *Gallensalze* (S. 276) und die *Steroidhormone* (S. 324). Der *tägliche Verlust* von Cholesterin mit dem Stuhl (in Form von *Koprostanol*) und mit der abgeschilferten Haut beträgt ca. 0,6 g, der von Gallensalzen rund 0,5 g. Diese Verluste (abzüglich des Cholesterins in der Nahrung) müssen durch Neusynthese (Darm, Leber) laufend ersetzt werden (**B**). Cholesterin wird mit der *Nahrung* z. T. in freier, z. T. in veresterter Form aufgenommen (**B**, rechts unten). Die Cho-Ester werden vor der Resorption durch die *unspezifische Carboxyesterase* des Pankreas zu Cholesterin gespalten und in dieser Form im oberen Dünndarm absorbiert (**B**, unten). Die *Mukosazelle* enthält ein Enzym, das einen Teil des Cholesterins erneut verestert (**ACAT** [**A**cyl-CoA-**C**holesterin-**A**cyl**t**ransferase]), sodass in die Chylomikronen sowohl Cholesterin als auch Cho-Ester eingebaut werden (**A**). Cholesterin und Cho-Ester der *Chylomikronenreste* (s. o.) gelangen in die *Leber*, wo die lysosomalen, *sauren Lipasen* Cho-Ester wieder zu Cholesterin spalten. Cholesterin aus dieser und anderen Quellen (LDL, HDL) kann von der Leber aus dann u. a. folgende Wege gehen (**B**): 1. Ausscheidung in die Galle (S. 276); 2. Umwandlung in *Gallensalze* (► Abb. 10.13, B); 3. Einbau in VLDL, aus den unter Einwirkung von LPL (s. o.) IDL und schließlich **LDL** entstehen (**B**, links). Letztere liefern Cholesterin und Cho-Ester an Zellen mit **LDL-Rezeptoren** (Leber und extrahepatische Zellen; **B**, oben). Die Rezeptordichte auf der Zelloberfläche ist je nach Cholesterinbedarf geregelt. LDL wird in die Zellen endozytotisch aufgenommen, und lysosomale, saure Lipasen spalten Cho-Ester zu Cholesterin (**B**, rechts oben). Letzteres steht der Zelle damit zum Einbau in Membranen oder für die Steroidsynthese zur Verfügung. Bei Cholesterinüberfluss wird in der Zelle (a) die Cholesterinsynthese gehemmt (3-HMG-CoA-Reduktase) und (b) die ACAT (s. o.) aktiviert, die das Cholesterin verestert und speichert.

Eine **Erhöhung der Blutlipide (Hyperlipoproteinämie)** kann das Cholesterin (> 200 – 220 mg/dl Serum; jeder 5. Erwachsene in Deutschland!), die Triacylglycerine oder beide betreffen. Bei der schwersten Form, der *familiären Hypercholesterinämie*, ist das Plasmacholesterin bereits ab Geburt stark erhöht, was schon bei Jugendlichen zu Herzinfarkten führt. Ursachen sind genetische Defekte des hochaffinen LDL-Rezeptors. Das Serumcholesterin steigt dabei zum einen wegen der verminderten zellulären Aufnahme der cholesterinreichen LDL; zum anderen synthetisieren extrahepatische Gewebe vermehrt Cholesterin, weil dort wegen der verminderten LDL-Aufnahme die Hemmung der 3-HMG-CoA-Reduktase entfällt. Die Folge ist eine vermehrte Bindung von LDL an den (niedrigaffinen) sog. *Scavenger-Rezeptor*, der die Einlagerung von Cholesterin in Makrophagen, Haut und Gefäßwände vermittelt. Hypercholesterinämie ist daher ein Risikofaktor für Arteriosklerose und koronare Herzkrankheit.


C. Fettabsorption
Fette
Lipasen
Mizelle
Galle
Leber
apolare Lipide
kurzkettige FFS
Darmlumen
Gallensalze
Glucose
MG
TG
TG-
Synthese
Cholesterin
Cho-Ester
Phospholipide
fettlösl. Vitamine
Mukosazelle im Jejunum
Mukosazelle im Ileum
enterohepatischer Kreislauf
Apolipoproteine
Chylomikronen
Lymphe
zum
systemischen Blut
Pfortaderblut
(s. a. Legende Tafel 10.15B)


D. Quellen und Schicksal von Triacylglycerinen und freien Fettsäuren
Nahrung
Triacylglycerine (TG)
Glucose
Darm
freie Fettsäuren (FFS)
und
Monoacylglycerine
in Mizellen
Lymphe
max. 15 g/h
Energie-
stoffwechsel
FFS
Leber
TG
Pankreas-
lipase
Pankreas
Darmlymphe
in VLDL
TG
TG
in Chylo-
mikronen
Fettspeicherung
bei Überangebot
Chylomikronen-
reste und IDL
Insulin
max. 4 g/h
LPL
Blut
FFS
Entspeicherung
2 – 9 g/h
TG
Adrenalin
Glucagon
Cortisol
Speicherung
in Fettzellen
Energiestoffwechsel
in Muskel, Herz u. a.

Kohlenhydrate (KH) decken ca. $^2/_3$ des Energiebedarfs (S. 252). Das Polysaccharid *Stärke* (= Amylose und Amylopectin) macht gut die Hälfte der mit der Nahrung aufgenommenen KH aus, gefolgt von Rohrzucker (= Saccharose = Sucrose) und Milchzucker (Lactose). Die KH-Verdauung (**A1**) beginnt bereits im *Mund* (S. 264): Im Speichel ist *Ptyalin*, eine α-Amylase, enthalten, die bei neutralem pH-Wert die Stärke zu Oligosaccharid en (*Maltose, Maltotriose, α-Grenzdextrine*) spaltet. Im proximalen Magen geht dieser Verdauungsvorgang weiter, wird aber im distalen Magen wegen der Durchmischung mit dem sauren Magensaft unterbrochen. Im Duodenum gelangt mit dem Pankreassaft (S. 274) eine weitere α-(Pankreas-)Amylase in den Chymus (pH-Optimum 8). Damit kann die Polysaccharidverdauung bis zur Stufe der oben genannten Oligosaccharide zum Abschluss gebracht werden. Die eigentliche **Absorption** der KH geschieht in Form der Monosaccharide. Maltose, Maltotriose und α-Grenzdextrin müssen daher weiter hydrolysiert werden. In die luminale Membran der Enterozyten sind dazu die Bürstensaumenzyme *Maltase* und *Isomaltase* integriert. Das Endprodukt **Glucose** wird (wie im Nierentubulus) (S. 184) aktiv in die Mukosazelle aufgenommen (*sekundär-aktiver Na^+-Symport durch SGLT 1*; **A2** u. ▶ Abb. 1.14B1) und anschließend passiv durch den Glucose-Uniport-Carrier GLUT2 („erleichterte Diffusion“) (S. 34) ins Pfortaderblut abgegeben. Für die Spaltung von **Saccharose**, **Lactose** und Trehalose stehen weitere Bürstensaumenzyme zur Verfügung: *Lactase, Saccharase* (= Sucrase) und Trehalase. Die dabei neben Glucose freiwerdende *Galactose* (aus Lactose) wird durch die gleichen Carrier wie Glucose absorbiert, während *Fructose* (aus Saccharose) die luminale Enterozytenmembran nur über einen passiven Uniporter (GLUT 5) durchqueren kann (**A2**).

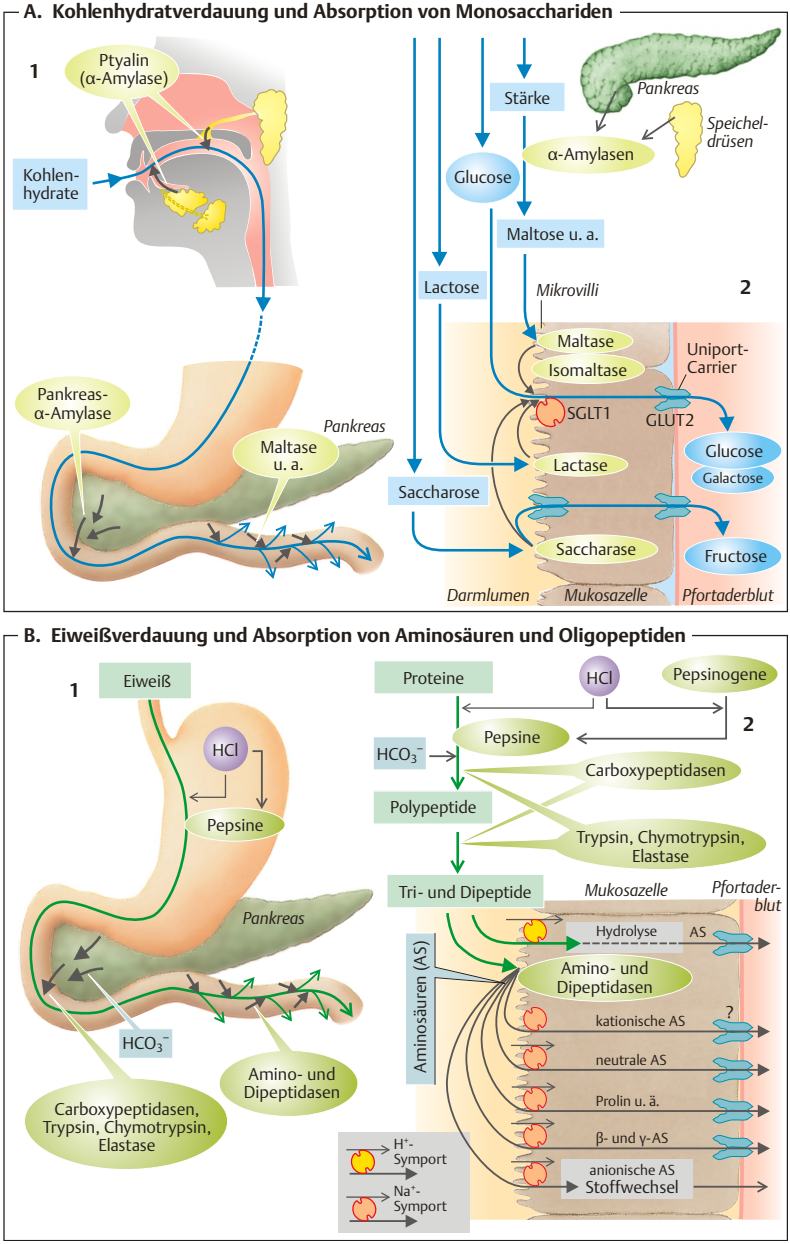
Bei **Lactasemangel** kann Lactose nicht gespalten und daher auch nicht resorbiert werden. Es kommt daher zu Durchfällen, da 1. die Lactose aus osmotischen Gründen Wasser im Darmlumen zurückhält und 2. die Darmbakterien Lactose zu toxischen Stoffen umbauen (Lactose-Intoleranz).

Die **Proteinverdauung** beginnt im *Magen* (**B1**). Die *Salzsäure* denaturiert die Proteine und aktiviert die drei sezernierten *Pepsinogene* zu etwa 8 verschiedenen **Pepsinen**. Diese sind *Endopeptidasen* und spalten bei einem pH-Wert von 2 – 5 die Proteine an den Stellen, wo Tyrosin oder Phenylalanin in die Peptidketten eingebaut ist. Im Dünndarmmilieu (pH 7 – 8) werden die Pepsine wieder inaktiviert. Dafür gelangen aus dem Pankreas die Vorstufen von weiteren Proteasen (S. 274) ins Duodenum, wo sie aktiviert werden. Die drei Endopeptidasen-*Trypsin, Chymotrypsin* und *Elastase* zerlegen die Eiweißmoleküle in kürzere Peptide. *Carboxypeptidase A* und *B* (aus dem Pankreas) sowie *Dipeptidasen* und *Aminopeptidasen* des Mukosa-Bürstensaums (**B2**) greifen die Proteine vom Ende der Peptidkette her an, sodass diese schließlich in Tri- und Dipeptide und (größtenteils) in die einzelnen Aminosäuren zerlegt werden. Diese drei Spaltprodukte werden in Duodenum und Jejunum absorbiert.

Die **Aminosäuren** (**AS**) werden (ähnlich wie in der Niere) (S. 182) durch mehrere spezifische Carrier absorbiert (**B2**). „Neutrale“ und „saure“ L-AS gelangen durch Na^+-Symport-Mechanismen sekundär-aktiv aus dem Darmlumen in die Mukosazelle und werden von dort passiv, aber ebenfalls carriervermittelt, ins Blut transportiert. Für kationische („basische“) AS ($Arginin^+$, $Lysin^+$, $Ornithin^+$) existieren eigene (z. T. Na^+-unabhängige) Transportsysteme, weitere (Na^+-abhängige) für die anionischen („sauren“) AS ($Glutamat^-$ und $Aspartat^-$), die großteils schon in der Mukosazelle abgebaut werden. Für „neutrale“ AS existieren mehrere Transportsysteme.

Es gibt eine Reihe angeborener **Absorptionsstörungen** bestimmter *Aminosäurengruppen*, die oft mit ähnlichen Defekten am Nierentubulus kombiniert sind (*renale Aminoazidurien*, z. B. Zystinurie).

Di- und Tripeptide können als intakte Moleküle über einen Symport-Carrier (PepT 1) resorbiert werden, den ein in die Zelle gerichteter *H^+-Gradient* antreibt (**B2**), der wiederum durch H^+-Sekretion aufgebaut wird („tertiär“-aktiver H^+-Symport, ▶ Abb. 1.14B5). AS werden in der Form von Di- und Tripeptiden meist wesentlich rascher absorbiert als in freier Form. Die absorbierten Peptide werden dann intrazellulär weiter zu freien AS hydrolysiert.


A. Kohlenhydratverdauung und Absorption von Monosacchariden
1
Ptyalin (α-Amylase)
Kohlen-hydrate
Pankreas-α-Amylase
Pankreas
Maltase u. a.
Stärke
Pankreas
Speichel-drüsen
α-Amylasen
Glucose
Maltose u. a.
Lactose
Mikrovilli
2
Maltase
Isomaltase
Uniport-Carrier
SGLT1
GLUT2
Glucose
Galactose
Lactase
Saccharose
Saccharase
Fructose
Darmlumen
Mukosazelle
Pfortaderblut
B. Eiweißverdauung und Absorption von Aminosäuren und Oligopeptiden
1
Eiweiß
HCl
Pepsine
Pankreas
HCO_3^-
Carboxypeptidasen, Trypsin, Chymotrypsin, Elastase
Amino- und Dipeptidasen
Proteine
HCl
Pepsinogene
2
Pepsine
HCO_3^-
Carboxypeptidasen
Polypeptide
Trypsin, Chymotrypsin, Elastase
Tri- und Dipeptide
Mukosazelle
Pfortader-blut
Hydrolyse
AS
Amino- und Dipeptidasen
Aminosäuren (AS)
kationische AS
?
neutrale AS
Prolin u. ä.
β- und γ-AS
anionische AS
Stoffwechsel
H^+-Symport
Na^+-Symport

Cobalamine (**B_{12}-Vitamine**) werden durch Mikroorganismen synthetisiert und müssen von höheren Tieren mit der Nahrung aufgenommen werden. Tierische Produkte (Leber, Niere, Fleisch, Fisch, Eier, Milch) sind daher für den Menschen die wichtigsten Cobalaminquellen.

Biochemie. Aqua- und **OH-Cobalamin** sind die Vorläufersubstanzen der beiden aktiven Formen, **Methyl-** und **Adenosyl-Cobalamin**. *Methylcobalamin* ist notwendig, um Methionin in **Homocystein** umzuwandeln; dabei überträgt Cobalamin die Methylgruppe von **N^5-Methyltetrahydrofolat** (s. u.) auf **Homocystein**. Einige Enzyme, z. B. **Methyl-Malonyl-CoA-Mutase**, benötigen ***Adenosylcobalamin***, um C-C-Bindungen herzustellen und zu spalten.

Da die Cobalamine (CN-, OH-, Methyl-, Adenosylcobalamin) relativ große und schlecht lipidlösliche Moleküle sind, bedarf es zur intestinalen Absorption eigener *Transportmechanismen* (**A**). Während der Magen-Darm-Passage und im Plasma sind die Cobalamine an verschiedene **Transportproteine** gebunden: 1. *Intrinsic Factor* (**IF**) (aus Belegzellen des Magens) im Darmlumen, 2. *Transcobalamin II* (**TC II**) im Plasma, 3. *Haptocorrin* in Speichel und Plasma (**TC I**), in Granulozyten (**TC III**), Speichel, Galle, Milch u. a. Cobalamine werden von der *Magensäure* aus Proteinen der **Nahrung** freigesetzt und v. a. an das TC I des Speichels und (bei hohem pH-Wert) auch an IF gebunden (**A1**). Im Duodenum wird das TC I durch *Trypsin* verdaut; das Cobalamin wird dabei frei und vom (trypsinresistenten) IF aufgenommen. Die Mukosa des *terminalen Ileums* besitzt hochspezifische *Rezeptoren* für den Cobalamin-IF-Komplex, bindet diesen und nimmt ihn per *Endozytose* in ihre Zellen auf. Ca^{2+}-Ionen und ein pH > 5,6 sind dazu notwendig (**A2**). Die Rezeptorendichte und damit die Absorption steigen während der Schwangerschaft. Im **Plasma** wird Cobalamin an TC I, II und III gebunden (**A3**). TC II dient der Verteilung vor allem an alle *teilungsaktive Zellen* des Körpers (TC II-Rezeptoren, Endozytose). TC III (aus Granulozyten) bringt überschüssige Cobalamine und unerwünschte Cobalaminderivate zur **Leber** (TC III-Rezeptoren), wo diese *gespeichert* bzw. mit der Galle *ausgeschieden* werden. TC I (Halbwertszeit ca. 10 Tage) dient als Kurzzeitspeicher für Cobalamine im Plasma.

Cobalaminmangel. Ausschließlich pflanzliche Kost oder Störungen der Cobalaminabsorption (z. B. IF-Mangel) führen zu schweren Mangelerscheinungen, wie perniziöse Anämie, Schäden im Rückenmark (funikuläre Myelose) u. a. Sie treten erst nach Jahren auf, weil im Körper das etwa 1000-fache der täglich benötigten Menge von 1 µg gespeichert ist (S. 108).

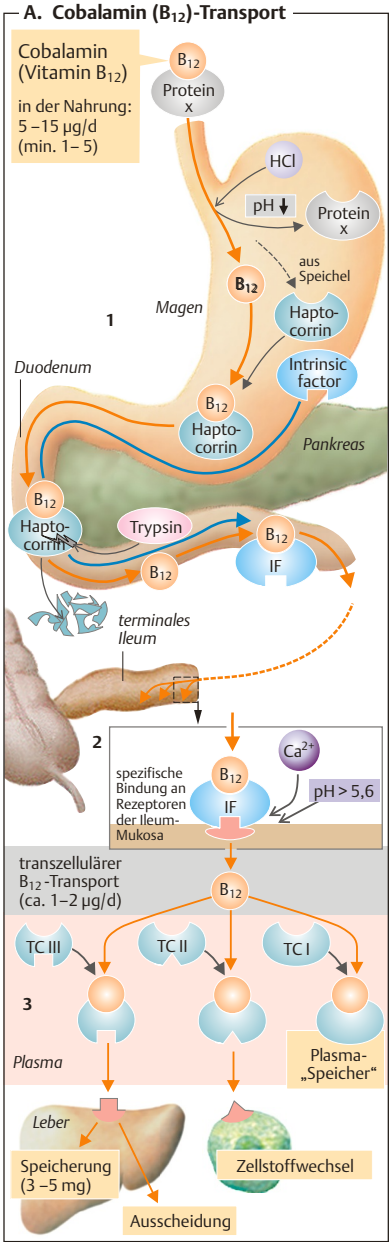
Folsäure (**B**) oder *Pteroylglutamat* (**Pte-Glu_1^-**) wird in seiner stoffwechselaktiven Form (*Tetrahydrofolsäure*) für die DNS-Synthese benötigt (*Tagesbedarf* 0,1 – 0,2 mg). In der Nahrung kommt Folsäure/Folat überwiegend in Formen vor, die statt Pteroylglutamat (Pte-Glu_1^-) bis zu sieben Glutamylreste (γ-verknüpfte Peptidkette) enthalten (*Pte-Glu_7*). Da nur Pte-Glu_1 aus dem Darmlumen (*Jejunum*) resorbierbar ist (**B**), muss die Polyglutamylkette vor der Resorption durch spezifische Enzyme (*Pteroylpolyglutamathydrolasen*) gekürzt werden. Sie sind wahrscheinlich in der luminalen Membran der Dünndarmmukosa lokalisiert. Die *Resorption* von Pte-Glu_1^- wird von einem erst kürzlich charakterisierten, spezifischen *H^+-Cotransporter* (PCFT = proton-coupled folate transporter) besorgt.

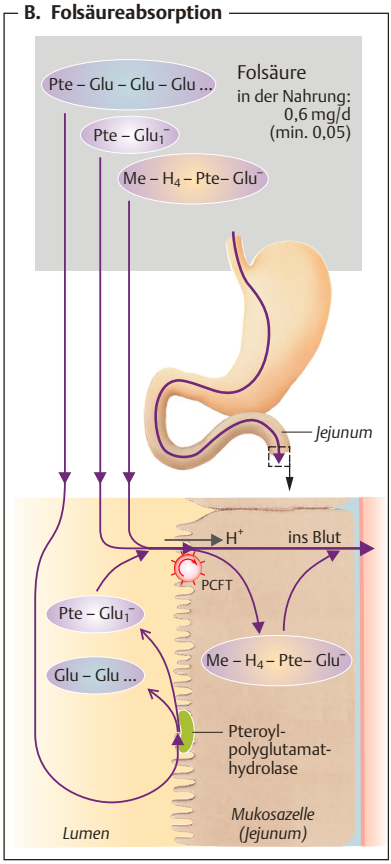
Daneben gibt es einen schon länger bekannten, weniger spezifischen Folattransporter im Darmepithel, der jedoch nicht für die normale Folatresorption ausreicht, weil Patienten, deren PCFT-Gen defekt ist, unter Folat-Mangel leiden (hereditary folate malabsorption = HFM).

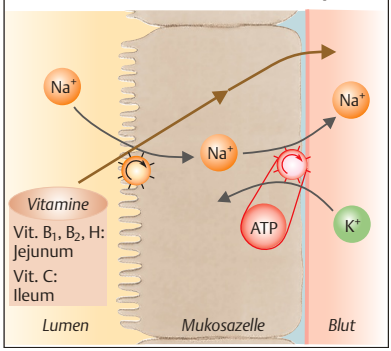
In der *Mukosazelle* entstehen in der Folge aus Pte-Glu_1^--*N^5-Methyltetrahydrofolsäure* (5-Me-H_4-Pte-Glu_1) u. a. Metaboliten (**B**). Wenn diese bereits in der Nahrung vorliegen, werden auch sie durch den o. g. Mechanismus aus dem Darmlumen absorbiert. (Gleiches gilt für das zytostatisch wirksame Medikament *Methotrexat*.) Zur Umwandlung von 5-Me-H_4-Pte-Glu_1 in die stoffwechselaktive Tetrahydrofolsäure ist Methyl-Cobalamin nötig. Die Folsäurespeicher des Körpers (ca. 7 mg) reichen für den Bedarf einiger Monate (*Folatmangel*) (S. 108).

Die anderen **wasserlöslichen Vitamine** (B_1 [Thiamin], B_2 [Riboflavin], C [Ascorbinsäure], H [Biotin, Niacin]) werden sekundär-aktiv durch *Na^+-Symport-Carrier* absorbiert, also ganz ähnlich wie Glucose oder Aminosäuren (**C**). Resorptionsort ist das Jejunum, für Vitamin C das Ileum. Die B_6-Vitamine (Pyridoxal, Pyridoxin, Pyridoxamin) werden wahrscheinlich nur passiv absorbiert.

Die Absorption **fettlöslicher Vitamine** (A [Retinol], D_3 [Cholecalciferol], E [Tocopherol], K_1 [Phyllochinon], K_2 [Farnochinon]) bedarf wie die von Fetten der **Mizellenbildung** (S. 280). Die Absorptionsmechanismen sind nicht geklärt (z. T. sättigbar und energieabhängig). Der Transport im Plasma erfolgt nach Einbau in Chylomikronen und VLDL (S. 282).


A. Cobalamin (B_{12})-Transport
Cobalamin (Vitamin B_{12})
in der Nahrung: 5 –15 µg/d (min. 1– 5)
B_{12}
Protein x
HCl
pH ↓
Protein x
aus Speichel
B_{12}
Magen
1
Hapto-corrin
Intrinsic factor
Duodenum
B_{12}
Hapto-corrin
Pankreas
B_{12}
Hapto-corrin
Trypsin
B_{12}
IF
B_{12}
terminales Ileum
2
Ca^{2+}
B_{12}
IF
pH > 5,6
spezifische Bindung an Rezeptoren der Ileum-Mukosa
transzellulärer B_{12}-Transport (ca. 1–2 µg/d)
B_{12}
TC III
TC II
TC I
3
Plasma
Plasma-„Speicher“
Leber
Speicherung (3 –5 mg)
Zellstoffwechsel
Ausscheidung


B. Folsäureabsorption
Pte – Glu – Glu – Glu ...
Folsäure
in der Nahrung: 0,6 mg/d (min. 0,05)
Pte – Glu_1^-
Me – H_4 – Pte– Glu^-
Jejunum
H^+
ins Blut
PCFT
Pte – Glu_1^-
Me – H_4 – Pte– Glu^-
Glu – Glu ...
Pteroyl-polyglutamat-hydrolase
Lumen
Mukosazelle (Jejunum)


C. Sekundär-aktive Vitaminabsorption
Na^+
Na^+
Na^+
ATP
K^+
Vitamine
Vit. B_1, B_2, H: Jejunum
Vit. C: Ileum
Lumen
Mukosazelle
Blut

Pro Tag werden durchschnittlich ca. *1,5 l Wasser* (Getränke, Nahrung) aufgenommen. Daneben werden in den Magen-Darm-Kanal zusätzlich an *Speichel, Magensaft, Galle, Pankreassaft* und *Darmsaft* etwa 7 l/d abgegeben. Da mit dem Stuhl nur etwa 0,1 l/Tag ausgeschieden werden, müssen im Verdauungskanal also mindestens ca. *8,4 l/Tag netto-absorbiert* werden. Diese **Wasserabsorption** findet hauptsächlich in *Jejunum* und *Ileum*, zum kleineren Teil auch im *Kolon* statt (**A**). Bewegungen von Wasser durch die Darmwand sind *osmotisch bedingt*. Werden osmotisch wirksame Teilchen (z. B. Na^+, Cl^-) absorbiert, folgt Wasser nach (**B**); werden umgekehrt Substanzen ins Lumen sezerniert oder werden nicht absorbierbare Stoffe mit der Nahrung aufgenommen, so fließt Wasser zur Lumenseite. Schwer absorbierbare Stoffe (z. B. Sulfate, Sorbit, Polyethylenglykol) wirken so als Abführmittel.

Na^+,Cl^-, H_2O. Die Wasserabsorption wird vor allem von der Absorption von Na^+, Cl^- und organischen Stoffen angetrieben (**B**). Die luminalen Na^+- und Cl^--Konzentrationen sinken vom Duodenum bis zum Kolon stetig ab. Die von Na^+ beträgt anfangs 145, im Ileum 125 (**C**) und im Kolon ca. 40 mmol/l. Na^+ wird im Darm durch mehrere Mechanismen absorbiert, wobei in allen Fällen die *Na^+-K^+-ATPase* an der basolateralen Zellseite (**B,D**) die primär treibende Kraft ist (S. 38):

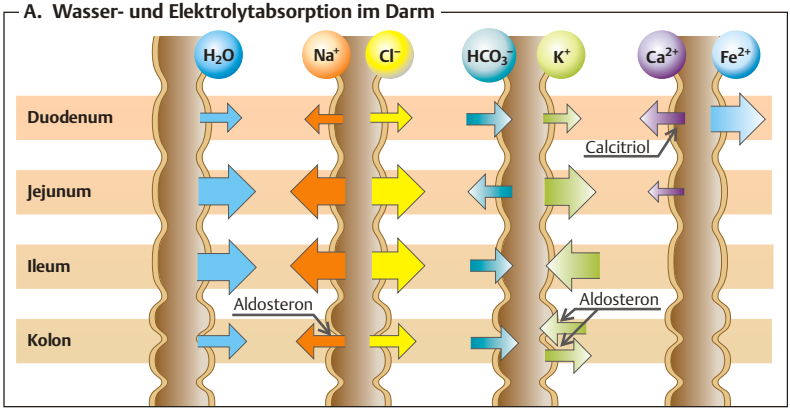
- *Na^+-Symport mit organischen Substanzen* (S. 286): In *Duodenum* und *Jejunum* findet ein passiver Na^+-Einstrom in die Zelle statt, der gleichzeitig dazu dient, Glucose, Aminosäuren, Phosphat u. a. sekundär-aktiv in die Zelle aufzunehmen (**D1**). Dieser Transport ist elektrogen (S. 38), sodass ein lumennegatives transepitheliales Potenzial (**LNTP**) (S. 184) entsteht, das Cl^- parazellulär aus dem Lumen treibt (**D2**).
- *Paralleler Transport von Na^+* und *Cl^-*: Im *Ileum* wird luminal Na^+ im Austausch gegen H^+-Ionen (**D3**) und, parallel dazu, Cl^- im Austausch gegen HCO_3^- aufgenommen (**D4**), wobei H^+ mit HCO_3^- luminal zu $H_2O + CO_2$ zusammentritt, das abdiffundiert. Dieser elektroneutrale Transport bestreitet den größten Anteil der Absorption von Na^+, Cl^- und H_2O.
- *Na^+-Diffusion*: Vor allem im *Kolon* wird Na^+ auch durch luminale *Na^+-Kanäle* absorbiert (**D5**). Dieser Na^+-Transport ist *aldosteronabhängig* (S. 208)- und ebenfalls elektrogen. Das entstehende LNTP (s. o.) treibt Cl^- aus dem Lumen (**D2**) oder fördert die K^+-Sekretion.

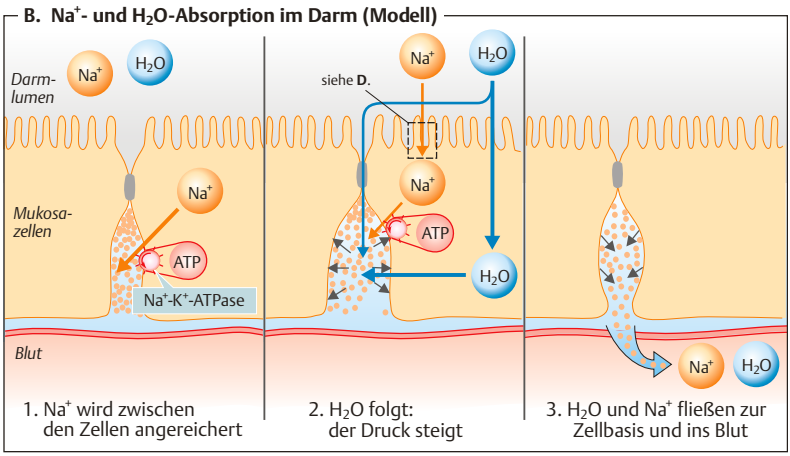
In den Epithelzellen v. a. der *Lieberkühn-Krypten* (▶ Abb. 10.11, A16) existiert auch eine **Cl^--Sekretion** (Mechanismus wie in den Azini der Speicheldrüsen) (S. 264). Der Cl^--Ausstrom ins Lumen, der von Na^+ und Wasser begleitet ist, wird von cAMP, Ca^{2+} und cGMP stimuliert und ist neuronal und hormonal gesteuert (VIP [**v**asoactive **i**ntestinal **p**eptide], Prostaglandine). Physiologische Aufgaben dieser H_2O-Sekretion könnten die Verflüssigung von zu viskösem Chymus und eine H_2O-Rezirkulation (Krypten → Lumen → Villi → Krypten) zur Resorptionsförderung von schlecht gelösten Stoffen sein.

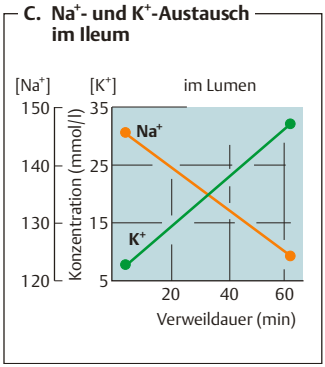
Choleratoxin hemmt die GTPase des G_S-Proteins (S. 302), sodass die cAMP-Konzentration maximal erhöht bleibt. Mit der so verstärkten Cl^--Sekretion werden Na^+ und große Mengen von Wasser ins Lumen abgegeben, was zu schwersten **Durchfällen** führen kann (max. 1 l/h!).
Eine Reihe von **Bakterien**, z. B. bestimmte Typen von E. coli oder Yersinien, erzeugen **Toxine**, die u. a. an die Gyanylyl-Zyklase der sekretorischen Darmzellen binden und damit ebenfalls starke Durchfälle auslösen können. Diese Toxine sind z. T. hitzestabil, sodass Kochen der Nahrung nichts nützt.

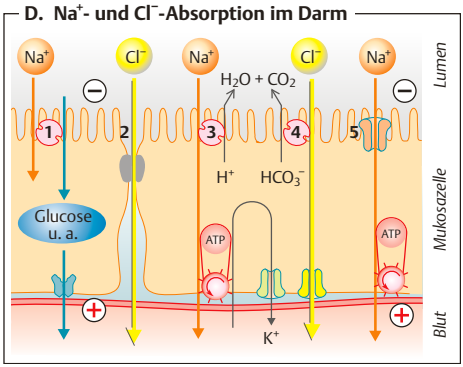
HCO_3^-, K^+. Neben dem des Pankreassaftes gelangt HCO_3^- auch aus Dünn- und Dickdarmzellen ins Darmlumen (**A**). K^+ wird von den Kryptenzellen des *Kolons aldosteronabhängig* sezerniert (luminale K^+-Konzentration ca. 90 mmol/l!) und vom Oberflächenepithel durch eine *H^+/K^+-ATPase* wieder resorbiert (Mechanismus ähnlich wie im Magen, ▶ Abb. 10.10, A). Das aldosterongesteuerte Verhältnis K^+-Sekretion/K^+-Resorption (**A**) bestimmt die K^+-Ausscheidung (S. 206). Bei *Durchfällen* kommt es zu K^+- und *HCO_3^--Verlusten* (Hypokaliämie und nichtrespiratorische *Azidose*) (S. 164).

Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe. Während der Stuhl Na^+-, Cl^--, und H_2O-arm ist, wird mit ihm im Mittel $^1/_3$ des aufgenommenen Ca^{2+} ausgeschieden. Absorbiert wird Ca^{2+} im oberen Dünndarm (**A**), wobei intrazellulär ein *Calciumbindungsprotein* (CaBP = Calbindin) beteiligt ist. *Calcitriol* erhöht die CaBP-Synthese und fördert so die Ca^{2+}-Absorption (S. 320), während *Vitamin-D-Mangel* oder Substanzen, die mit dem Ca^{2+} wasserunlösliche Verbindungen eingehen (Phytin, Oxalat, Fettsäuren), die Ca^{2+}-Absorption herabsetzen. Mg^{2+} wird im Darm ganz ähnlich wie Ca^{2+} absorbiert, während das Eisen (Fe) einem gesonderten Absorptionsmodus unterliegt (S. 108).


A. Wasser- und Elektrolytabsorption im Darm
H2O
Na+
Cl−
HCO3−
K+
Ca2+
Fe2+
Duodenum
Jejunum
Ileum
Kolon
Calcitriol
Aldosteron
Aldosteron


B. Na+- und H2O-Absorption im Darm (Modell)
Darm-lumen
Na+
H2O
Mukosa-zellen
ATP
Na+-K+-ATPase
Blut
siehe D.
1. Na+ wird zwischen den Zellen angereichert
2. H2O folgt: der Druck steigt
3. H2O und Na+ fließen zur Zellbasis und ins Blut


C. Na+- und K+-Austausch im Ileum
[Na+]
[K+]
im Lumen
Konzentration (mmol/l)
150
140
130
120
35
25
15
5
Na+
K+
20
40
60
Verweildauer (min)


D. Na+- und Cl−-Absorption im Darm
Na+
Cl−
H2O + CO2
H+
HCO3−
Glucose u. a.
ATP
K+
1
2
3
4
5
Lumen
Mukosazelle
Blut

Anatomie. Der letzte Teil des Magen-Darm-Kanals wird von *Dickdarm* (*Zäkum* und *Kolon*, ca. 1,3 m lang) und *Mastdarm* (*Rektum*) gebildet. Die *Schleimhaut* des Dickdarms ist durch tiefe Einsenkungen (*Krypten*) gekennzeichnet, die überwiegend von Schleim bildenden Zellen, sog. *Becherzellen*, ausgekleidet sind. Ein Teil der oberflächlichen Zellen (mit einem *Bürstensaum*) dient der Absorption.

Der Dickdarm hat zwei **Hauptfunktionen**: Er dient als *Speicher* für den Darminhalt (1. Speicher: Zäkum u. Colon ascendens; 2. Speicher: Rektum) und er absorbiert weiterhin *Wasser und Elektrolyte* (S. 290), sodass die ca. 500 – 1500 ml Chymus, die pro Tag in den Dickdarm eintreten, auf ca. 100 – 200 ml eingedickt werden. Der Dickdarm ist nicht lebensnotwendig. Große Teile davon können z. B. bei Tumoren entfernt werden.

Künstlich in das Rektum eingefülltes Wasser (*Einlauf*) kann absorbiert werden. Auch eingeführte Medikamente (*Zäpfchen*) diffundieren durch die Darmwand ins Blut. Die so zugeführten Stoffe sind damit dem Einfluss der Magensäure und der Verdauungsenzyme entzogen und umgehen außerdem die Leber.

Motorik. Am Dickdarm gibt es lokale *Mischbewegungen* mit starken Einschnürungen (*Haustrierung*) sowie antero- und retrograde *peristaltische Wellen* (Schrittmacher im Colon transversum), sodass Stuhl aus dem Kolon auch im Zäkum gespeichert werden kann. Zudem kommt es ca. 2 – 3-mal/d zu einer sog. *Massenbewegung* (**A**). Sie wird gewöhnlich bei den Mahlzeiten ausgelöst; ein sog. *gastrokolischer Reflex* sowie *Magen-Darm-Hormone* werden dafür verantwortlich gemacht.

Ein typischer Ablauf einer **Massenbewegung** kann im *Röntgenbild* mit bariumhaltigem *Kontrastbrei* beobachtet werden (**A1 – A8**): Kontrastbreigabe um 7 Uhr (**A1**); 12 Uhr: Der Kontrastbrei ist bereits in den letzten Ileumschlingen und im Zäkum. Der Beginn des Mittagessens beschleunigt die Entleerung des Ileums (**A2**). Etwa 5 min später bildet sich an der Spitze des Kontrastbreis eine Abschnürung (**A3**), kurz danach wird das Querkolon mit dem Kontrastbrei gefüllt (**A4**), der sogleich durch *Quereinschnürungen* wieder zerteilt und damit durchmischt wird (**A5**). Wenige Minuten später (noch während der Mahlzeit) verengt sich der Darm plötzlich um den vordersten Teil des Darminhaltes und befördert diesen in ganz kurzer Zeit (**A6 – A8**) bis hinab in das Sigmoid.

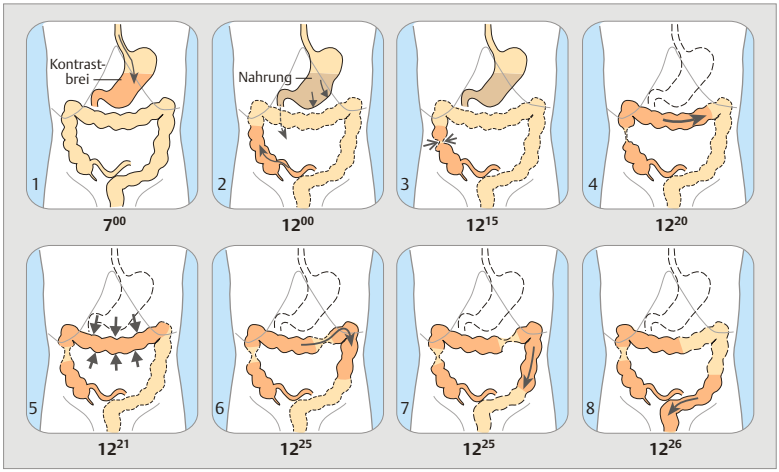
Darmbakterien. Der bei der Geburt sterile Darmtrakt wird in den ersten Lebenswochen von oral her mit Bakterien besiedelt (Anarobier). Beim Erwachsenen enthält der Dickdarm > 10^{12} Bakterien pro ml Darminhalt, das Ileum ca. 10^6/ml. Der niedrige pH-Wert im Magen ist eine wichtige Keimbarriere, sodass sich im oberen Dünndarm fast keine Bakterien finden (0 – 10^4/ml). Die Darmbakterien sind essenziell an der intestinalen Immunabwehr beteiligt (S. 260), und ihr Stoffwechsel ist für den „Wirt" bedeutsam. Sie wandeln unverdauliche (z. B. Cellulose) oder oralwärts nicht vollständig absorbierte Saccharide (z. B. Lactose) zu kurzkettigen, absorbierbaren Fettsäuren und zu *Gasen* um (Methan, H_2, CO_2); sie können außerdem Vitamin K bilden.

Der **Anus** ist normalerweise verschlossen. Dazu tragen bei (**B1**): Die sog. Kohlrausch-Falte, die zwischen zwei gegenüberliegende Falten eingreift; weiterhin die *Mm. puborectales*, der *innere*, unwillkürliche und der *äußere*, willkürliche *Analsphinkter* und schließlich das mit arteriellem Blut gefüllte *Corpus cavernosum recti*, das v. a. für die Gasdichtigkeit des Anus sorgt. Der Tonus des inneren Sphinkters (glatter Muskel) ist α-adrenerg über den Sympathikus (L_1 – L_2), der des äußeren (quer gestreift) über den N. pudendus (S_2 – S_4) *tonisch kontrahiert.*

Stuhlentleerung. Die Füllung des oberen Rektums (*Ampulla recti*) mit Darminhalt erregt dort *Dehnungssensoren* (**B2**), wodurch reflektorisch der innere Sphinkter entspannt (Akkomodation über VIP-Neurone) und der Tonus im äußeren Sphinkter erhöht sowie der **Stuhldrang** ausgelöst wird. Wird ihm nachgegeben, verkürzt sich das Rektum, die Mm. puborectales und der äußere Analsphinkter erschlaffen und die via Parasympathikus kontrahierende Ringmuskulatur von Colon descendens, Sigmoid und Rektum treibt, unterstützt von der Bauchpresse, den Stuhl ins Freie (**B3**). Die **Defäkationsfrequenz** ist sehr unterschiedlich (3-mal/d bis 3-mal/Woche) und hängt v. a. von der Menge unverdaulicher *Ballaststoffe* (z. B. Zellulose, Lignin) in der Nahrung ab. Zu häufige Entleerung eines dünnflüssigen Stuhles (*Durchfall*) kann ebenso zu Störungen führen wie zu seltene Defäkation (Obstipation).

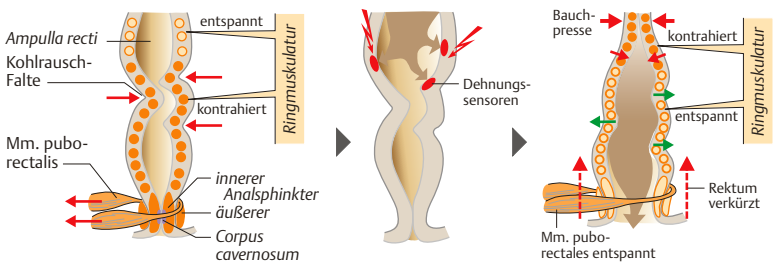
Stuhl (**Fäzes**; **C**). Im Mittel werden 60 – 80 g/d Stuhl ausgeschieden (> 200 g: Durchfall). Er besteht zu ca. $^1/_4$ aus Trockensubstanz, wovon wiederum $^1/_3$ von *Bakterien* stammt.

A. Massenbewegung im Dickdarm



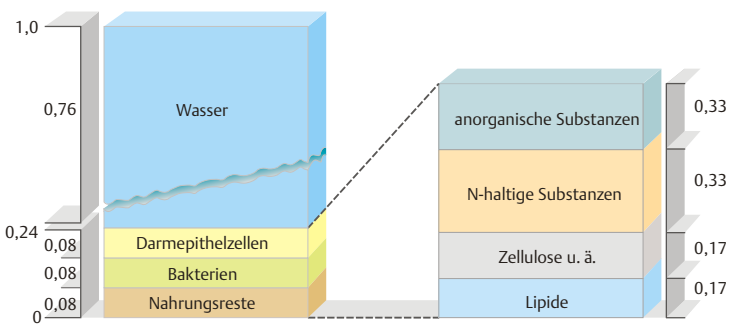
(nach Hertz u. Newton)

B. Analverschluss und Defäkation



1 Anus geschlossen **2** Stuhldrang **3** Defäkation

C. Zusammensetzung der Fäzes



Fäzes (60 –180 g/Tag = 1,0) Trockensubstanz (25 – 40 g/Tag = 1,0)

Im Gegensatz zum Einzeller müssen beim vielzelligen Organismus die vielen spezialisierten Zellgruppen und Organe sinnvoll *integriert* und *koordiniert*werden (S. 14). Im Säugeorganismus dienen dazu v. a. das **Nervensystem** und das **Hormonsystem**, für die Abwehr zusätzlich die Informationsübermittlung im **Immunsystem** (S. 112). Mit diesen Systemen werden, auf *elektrischem* bzw. auf *humoralem* Wege, **Signale** übermittelt (**A**).

Nervale und hormonale Signale dienen der **Steuerung und Regelung** (S. 16) des *Stoffwechsels* und des *„inneren Milieus"* (Blutdruck, pH-Wert, Wasser- und Elektrolythaushalt, Temperatur etc.) sowie dem *Wachstum* und der *Reifung* des Organismus, den zur *Fortpflanzung* notwendigen Organfunktionen und Verhaltensweisen und schließlich den *Äußerungen des Organismus gegenüber seiner Umwelt*. An dieser Steuerung und Regelung sind Meldungen der *Sensoren* (Sinnesrezeptoren) der inneren Organe, des Bewegungsapparates und der Sinnesorgane ebenso beteiligt wie die *Skelettmuskulatur*, *psychisch-emotionale Faktoren* u. a. m. In vielen Fällen stehen die Signale im Dienste von *Rückkoppelungsmechanismen* (S. 16) innerhalb des Organismus.

Die **Nerven** sind spezialisiert auf die *rasche Weiterleitung* von meist *fein abgestuften Signalen*. Man unterscheidet ein *Zentralnervensystem* (ZNS) (S. 342) von *peripheren Nervensystemen*. Zu Letzteren gehören

- das **somatische Nervensystem**, das die Informationen von den nichtviszeralen Sinnen zentralwärts leitet (Afferenzen) und die Skelettmuskulatur steuert (Efferenzen),
- das periphere **vegetative** (= autonome) **Nervensystem** (S. 96), das efferent ist und hauptsächlich den Kreislauf, die inneren Organe, die Sexualfunktionen u. a.m. steuert. Es wird ergänzt durch
- die **viszeralen Afferenzen**, also Nervenfasern, die Signale aus den inneren Organen nach zentral leiten und meist in den gleichen Nerven wie die vegetativen Fasern verlaufen (z. B. im N. vagus), und
- das **enterische Nervensystem**, das die lokale Funktion von Ösophagus, Magen und Darm integriert (S. 262).

Hormone, ebenso wie die Cytokine und Chemokine des Immunsystems (S. 112) sowie die Neurotransmitter (s. u.), sind **Botenstoffe**. Hormone dienen v. a. der *langsamen* und *langfristigen Signalübertragung*, wobei *endokrine Hormone* das *Kreislaufsystem* zur Überwindung größerer Distanzen innerhalb des Körpers benützen. Hormone und andere Signalstoffe, die nur auf benachbarte Zellen wirken, werden *parakrin* genannt, solche, die auf den Botenstoff-produzierenden Zelltyp selbst zurückwirken, *autokrin*.

Hormone stammen aus Hormon produzierenden Drüsen, Geweben oder Zellen (z. T. auch aus Nervenzellen: *neuroendokrine Zellen*) und haben entweder eine untergeordnete Hormondrüse (*glandotrope Hormone*) oder nichtendokrines Gewebe (*aglandotrope Hormone*) als Erfolgs- oder Zielorgan. Die **Zielzellen** besitzen spezifische Bindungsstellen (**Rezeptoren**) für das jeweilige Hormon und binden es mit hoher Affinität, d. h. es genügen sehr geringe Hormonkonzentrationen für die Signalübermittlung (10^{-6} – 10^{-12} mol/l). Mit ihren Rezeptoren sucht sich die Zielzelle sozusagen das für sie bestimmte Signal aus den vielen Botenstoffen heraus, von denen sie gleichzeitig erreicht wird.

In enger Zusammenarbeit mit den Nervensystemen regeln Hormone die *Ernährung*, den *Stoffwechsel*, das *Wachstum*, die körperliche und psychische *Entwicklung* und *Reifung*, die *Fortpflanzungsmechanismen*, die *Leistungsanpassung* und das „innere Milieu" (*Homöostase*) des Körpers (**A**). Die meisten dieser überwiegend vegetativen Funktionen unterstehen der zentralen Kontrolle des **Hypothalamus**, der wiederum von *höheren Zentren des Gehirns* beeinflusst wird (S. 364).

Die an chemischen **Synapsen** des Nervensystems freigesetzten Signalstoffe, die der Informationsübermittlung an postsynaptische Nervenfasern, Muskeln oder Drüsen dienen, nennt man *Überträgerstoffe* oder *Neurotransmitter* (S. 68). Manche präsynaptisch freigesetzten Neuropeptide erreichen auch die weitere Umgebung der Synapsen, wirken also auch „parakrin".

Im Gegensatz zum Einzeller müssen beim vielzelligen Organismus die vielen spezialisierten Zellgruppen und Organe sinnvoll *integriert* und *koordiniert*werden (S. 14). Im Säugeorganismus dienen dazu v. a. das **Nervensystem** und das **Hormonsystem**, für die Abwehr zusätzlich die Informationsübermittlung im **Immunsystem** (S. 112). Mit diesen Systemen werden, auf *elektrischem* bzw. auf *humoralem* Wege, **Signale** übermittelt (**A**).

Nervale und hormonale Signale dienen der **Steuerung und Regelung** (S. 16) des *Stoffwechsels* und des *„inneren Milieus"* (Blutdruck, pH-Wert, Wasser- und Elektrolythaushalt, Temperatur etc.) sowie dem *Wachstum* und der *Reifung* des Organismus, den zur *Fortpflanzung* notwendigen Organfunktionen und Verhaltensweisen und schließlich den *Äußerungen des Organismus gegenüber seiner Umwelt*. An dieser Steuerung und Regelung sind Meldungen der *Sensoren* (Sinnesrezeptoren) der inneren Organe, des Bewegungsapparates und der Sinnesorgane ebenso beteiligt wie die *Skelettmuskulatur*, *psychisch-emotionale Faktoren* u. a. m. In vielen Fällen stehen die Signale im Dienste von *Rückkoppelungsmechanismen* (S. 16) innerhalb des Organismus.

Die **Nerven** sind spezialisiert auf die *rasche Weiterleitung* von meist *fein abgestuften Signalen*. Man unterscheidet ein *Zentralnervensystem* (ZNS) (S. 342) von *peripheren Nervensystemen*. Zu Letzteren gehören

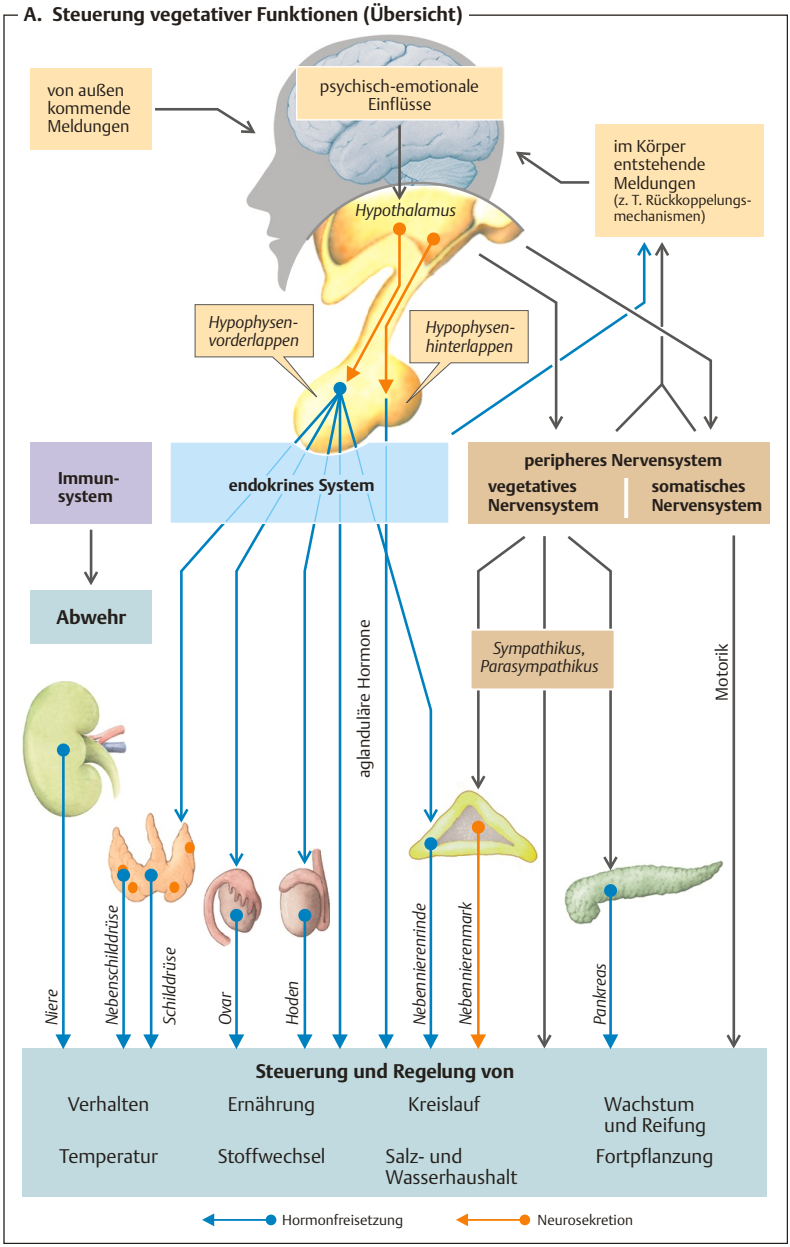
- das **somatische Nervensystem**, das die Informationen von den nichtviszeralen Sinnen zentralwärts leitet (Afferenzen) und die Skelettmuskulatur steuert (Efferenzen),
- das periphere **vegetative** (= autonome) **Nervensystem** (S. 96), das efferent ist und hauptsächlich den Kreislauf, die inneren Organe, die Sexualfunktionen u. a.m. steuert. Es wird ergänzt durch
- die **viszeralen Afferenzen**, also Nervenfasern, die Signale aus den inneren Organen nach zentral leiten und meist in den gleichen Nerven wie die vegetativen Fasern verlaufen (z. B. im N. vagus), und
- das **enterische Nervensystem**, das die lokale Funktion von Ösophagus, Magen und Darm integriert (S. 262).

Hormone, ebenso wie die Cytokine und Chemokine des Immunsystems (S. 112) sowie die Neurotransmitter (s. u.), sind **Botenstoffe**. Hormone dienen v. a. der *langsamen* und *langfristigen Signalübertragung*, wobei *endokrine Hormone* das *Kreislaufsystem* zur Überwindung größerer Distanzen innerhalb des Körpers benützen. Hormone und andere Signalstoffe, die nur auf benachbarte Zellen wirken, werden *parakrin* genannt, solche, die auf den Botenstoff-produzierenden Zelltyp selbst zurückwirken, *autokrin*.

Hormone stammen aus Hormon produzierenden Drüsen, Geweben oder Zellen (z. T. auch aus Nervenzellen: *neuroendokrine Zellen*) und haben entweder eine untergeordnete Hormondrüse (*glandotrope Hormone*) oder nichtendokrines Gewebe (*aglandotrope Hormone*) als Erfolgs- oder Zielorgan. Die **Zielzellen** besitzen spezifische Bindungsstellen (**Rezeptoren**) für das jeweilige Hormon und binden es mit hoher Affinität, d. h. es genügen sehr geringe Hormonkonzentrationen für die Signalübermittlung (10^{-6} – 10^{-12} mol/l). Mit ihren Rezeptoren sucht sich die Zielzelle sozusagen das für sie bestimmte Signal aus den vielen Botenstoffen heraus, von denen sie gleichzeitig erreicht wird.

In enger Zusammenarbeit mit den Nervensystemen regeln Hormone die *Ernährung*, den *Stoffwechsel*, das *Wachstum*, die körperliche und psychische *Entwicklung* und *Reifung*, die *Fortpflanzungsmechanismen*, die *Leistungsanpassung* und das „innere Milieu" (*Homöostase*) des Körpers (**A**). Die meisten dieser überwiegend vegetativen Funktionen unterstehen der zentralen Kontrolle des **Hypothalamus**, der wiederum von *höheren Zentren des Gehirns* beeinflusst wird (S. 364).

Die an chemischen **Synapsen** des Nervensystems freigesetzten Signalstoffe, die der Informationsübermittlung an postsynaptische Nervenfasern, Muskeln oder Drüsen dienen, nennt man *Überträgerstoffe* oder *Neurotransmitter* (S. 68). Manche präsynaptisch freigesetzten Neuropeptide erreichen auch die weitere Umgebung der Synapsen, wirken also auch „parakrin".


A. Steuerung vegetativer Funktionen (Übersicht)
von außen kommende Meldungen
psychisch-emotionale Einflüsse
im Körper entstehende Meldungen (z. T. Rückkoppelungsmechanismen)
Hypothalamus
Hypophysen-vorderlappen
Hypophysen-hinterlappen
Immun-system
endokrines System
peripheres Nervensystem
vegetatives Nervensystem
somatisches Nervensystem
Abwehr
Sympathikus, Parasympathikus
Motorik
aglanduläre Hormone
Niere
Nebenschilddrüse
Schilddrüse
Ovar
Hoden
Nebennierenrinde
Nebennierenmark
Pankreas
Steuerung und Regelung von
Verhalten
Ernährung
Kreislauf
Wachstum und Reifung
Temperatur
Stoffwechsel
Salz- und Wasserhaushalt
Fortpflanzung
Hormonfreisetzung
Neurosekretion

Hormone sind chemische Botenstoffe des Körpers, die der **Informationsübertragung** bei der Regelung von Organfunktionen und Stoffwechselvorgängen dienen (S. 294). Endokrine Hormone, also solche, die über den Kreislauf im Körper verteilt werden, werden in **endokrinen Drüsen** (Hypophyse, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nebenniere, Pankreas-Inseln, Ovar, Hoden) oder in diffus verstreuten **endokrinen Zellen** in ZNS, C-Zellen der Schilddrüse, Thymus, Herzvorhof, Niere, Leber, Gastrointestinaltrakt u. a.) gebildet. Auch *parakrin*, d. h. nur auf Nachbarzellen wirkende Hormone (Gewebshormone oder *Mediatoren*, s. u.) werden von verstreut liegenden Zellen sezerniert. *Neurone* sezernieren ebenfalls Hormone, z. B. Adrenalin, Oxytocin und ANP. Endokrin wirksam sind auch manche Signalstoffe des *Immunsystems*, z. B. Thymosin und div. Cytokine.

Der **chemischen Struktur** und damit der **Biosynthese** nach lassen sich drei Gruppen von Hormonen unterscheiden:

1. Die hydrophilen **Peptidhormone** (**A**, dunkelblaue Felder) und **Glykoproteinhormone** (**A**, hellblaue Felder) werden in *Sekretgranula* gespeichert und bei Bedarf exozytiert. Durch alternatives Splicing und posttranslationale Modifikation (S. 20) können aus einem Gen verschiedene Hormone entstehen (z. B. POMC) (S. 308).

2. Die **Steroidhormone** (**A**, gelbe Felder) und das chemisch verwandte Hormon Calcitriol (S. 320) sind lipophil und entstehen im *Stoffwechsel* aus Cholesterin (S. 324). Sie werden nicht gespeichert, sondern bei Bedarf vermehrt synthetisiert; sie verlassen die endokrinen Zellen wahrscheinlich über Carrier der OAT-Familie (S. 182).

3. Zu den im *Stoffwechsel* entstehenden **Tyrosinderivaten** (**A**, orange Felder) gehören (a) die hydrophilen *Catecholamine* (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin) (S. 102) sowie (b) die lipophilen *Schilddrüsenhormone* (T_3, T_4) (S. 314).

Transport im Blut. Die lipophilen Hormone der Gruppen 2 und 3 b werden im Blut an Proteine gebunden, Corticoide z. B. an *Cortisolbindungsglobulin* und *-albumin*, Testosteron und Östrogene an das *Sexualhormonbindungsglobulin* sowie T_3 und T_4 an Albumin und zwei weitere Proteine des Plasmas (S. 316).

Die **Rezeptoren** (Andockstellen) für die Glykoprotein- und Peptidhormone sowie für die Catecholamine sind Transmembranproteine, die das jeweilige Hormon an der *Außenseite der Zellmembran* spezifisch binden. Bei vielen solchen Hormonen wird dadurch an der Membraninnenseite ein intrazellulärer Überträgerstoff („*Second Messenger*") losgeschickt, der das Hormonsignal in der Zelle weitergibt. Solche „zweite (und z. T. dritte) Boten" sind z. B. cAMP, cGMP, Inositoltrisphosphat, Diacylglycerin, Ca^{2+} und NO (S. 302). Manche Peptidhormone (Insulin, Prolactin, **ANP** (Atriopeptin) und zahlreiche Wachstumsfaktoren) binden von außen an Membranrezeptoren, deren zytosolische Molekülanteile daraufhin *enzymatisch wirksam* werden (S. 304). Steroidhormone hingegen gelangen *selbst* ins Zellinnere (S. 306), werden dort an *zytosolische Rezeptorproteine* gebunden und erreichen so den Zellkern, wo sie die Transkription beeinflussen (genomische Wirkung). Ähnliches gilt für Calcitriol, T_3 und T_4.

Eine Zielzelle kann verschiedene Rezeptoren sowohl für unterschiedliche Hormone (z. B. für Insulin und Glucagon) als auch für dasselbe Hormon (z. B. α_1- und β_2-Adrenozeptoren für Adrenalin) besitzen.

Hierarchie der Hormone (**A**). In vielen Fällen wird eine Hormonausschüttung durch einen *nervalen Reiz im ZNS* ausgelöst. Nervalhormonale Schaltstelle ist v. a. der *Hypothalamus* (S. 308). Er setzt das neuronale Signal in eine Hormonabgabe aus dem *Hypothalamus* selbst und dem damit neuronal verbundenen *Hypophysenhinterlappen* (HHL, Neurohypophyse) oder (sekundär) aus dem *Hypophysenvorderlappen* (HVL, Adenohypophyse) um. Die glandotropen Hormone des HVL steuern *periphere endokrine Drüsen* (**A oben**, hellgrüne Felder), aus denen dann erst das Endhormon freigesetzt wird (**A**). An diesen Umschaltstationen kann das ursprüngliche Signal nicht nur *verstärkt*, sondern auch mehrfach *beeinflusst* werden (S. 300).

Hypophysenhormone. Die Hormonfreisetzung aus dem **HVL** wird durch übergeordnete Hormone gesteuert, die die Freisetzung fördern (*Releasing-Hormone, RH = Liberine*) oder hemmen (Release-*Inhibiting-Hormone, IH = Statine*) (**A** u. Tab.). Die meisten HVL-Hormone sind glandotrop (S. 308). Die beiden Hormone des **HHL** (ADH, Oxytocin) werden durch neuronale Signale freigesetzt (S. 308).

Weitere endokrine Hormone, die weitgehend unabhängig von der Hypothalamus-Hypophysen-Achse sind, sind die *Pankreashormone, Parathormon, Calcitonin, Calcitriol, Angiotensin* II, *Aldosteron* (S. 208), *Erythropoetin* (S. 106) sowie die *Magen-Darm-Hormone* (S. 262). Die Sekretion von *ANP (Atriopeptin)* wird durch Drucksignale (S. 194), die des Epi-

physenhormons *Melatonin* durch neuronale Afferenzen gesteuert (Lichtreize) (S. 370).

Parakrine Wirksamkeit, z. B. in endokrinen und exokrinen Drüsen, in der Magenwand sowie bei Entzündungsprozessen haben (neben einigen der o. g. Hormone, z. B. Angiotensin II) eine Reihe von sog. Gewebshormonen oder **Autakoiden**. Dazu gehören Bradykinin (S. 240), Histamin (S. 270), NO (S. 236), Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin) (S. 120) und die Eicosanoide.

Zu den **Eicosanoiden** (von griech. εικοσι = zwanzig [C-Atome]) gehören die *Prostaglandine* (*PG*), *Thromboxane* (*TX*), *Leukotriene* und *Epoxyeicosatrienoate*, die beim Menschen aus der Fettsäure *Arachidonsäure* (*AA*) gebildet werden. (PG, die sich von der AA herleiten, haben den Index 2). AA entstammt der Nahrung (Fleisch) oder wird aus der essenziellen Fettsäure Linolsäure synthetisiert. Im Körper wird AA, die in der Phospholipidschicht der Zellmembran als Ester vorliegt, durch *Diacylglycerin-Lipase* (S. 304) freigesetzt.

Die **Synthese** der Eicosanoide aus AA läuft über drei Wege:

1. *Cyclooxygenase*(*COX*)*-Weg*: Durch COX-1 und COX-2 wird AA zu PGG_2 umgewandelt, aus dem PGH_2 entsteht, der Muttersubstanz der biologisch aktiven Verbindungen PGE_2, PGD_2, $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 (= Prostacyclin) und TXA_2. COX-1 und -2 werden durch nichtsteroidale antientzündliche Pharmaka (z. B. Acetylsalicylsäure) gehemmt.

2. *Lipoxygenase-Weg*: Durch die *5-Lipoxygenase* (v. a. in neutrophilen Granulozyten) entsteht aus AA (über das Zwischenprodukt 5-HP ETE = 5-Hydroperoxyeikosatetraenoat) *Leukotrien* A_4, die Ausgangssubstanz für die Leukotriene C_4, D_4 und E_4. Die Bedeutung der 12-*Lipoxygenase* (v. a. in Thrombozyten) ist noch unklar, während die 15-*Lipoxygenase* die gefäßaktiven *Lipoxine* (LXA_4, LXB_4) bildet.

3. Durch die *Cytochrom* P_{450}*-Epoxygenase* entstehen Epoxyeicosatrienoate (EpETrE = EE).

Einige typische **Effekte** von Eicosanoiden sind:

PGE_2 dilatiert die Bronchial- und Gefäßmuskulatur (und hält den Ductus arteriosus und das Foramen ovale offen) (S. 246), kontrahiert die Darm- und Uterusmuskulatur, schützt die Magenmukosa (S. 270), hemmt die Lipolyse, erhöht die GFR, ist an der Fieberentstehung (S. 250) beteiligt, sensibilisiert nozizeptive Nervenendigungen (Schmerz!) und erhöht die Gefäßpermeabilität (Entzündung!). **PGD_2** führt zur Bronchokonstriktion. **PGI_2** (= Prostacyclin), das im Endothel gebildet wird, wirkt vasodilatierend und hemmt die Thrombozytenaggregation, während **TXA_2** TXA_2 (Thromboxan A_2) (in Thrombozyten) diese fördert und vasokonstriktorisch wirkt (S. 120). **11,12-EpETrE** wirkt gefäßdilatierend (= EDHF) (S. 240).

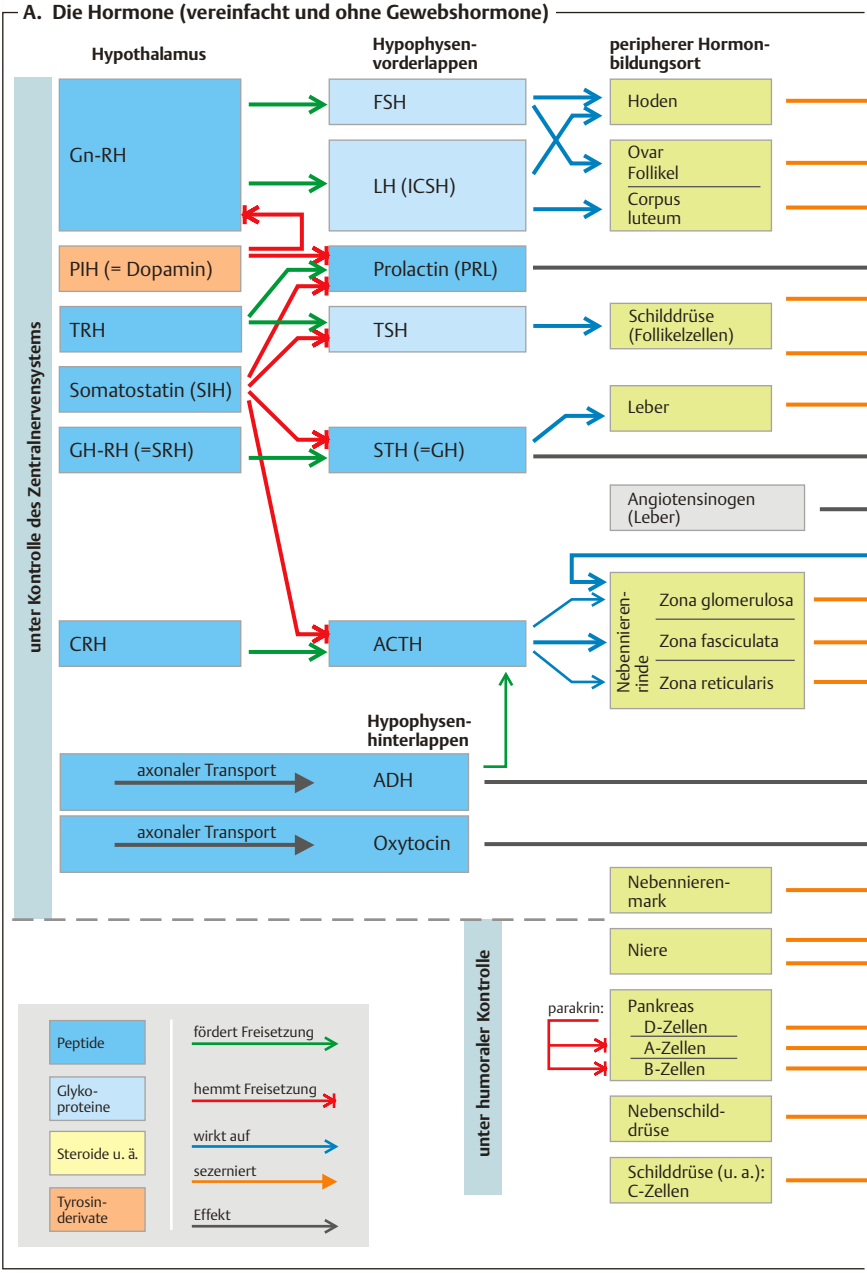
Lipokine sind lange Fettsäuren und deren Derivate, die als Hormone den Stoffwechsel modulieren. Das Lipokin C 16:1n7- Palmitoleinsäure z. B. erhöht die Insulin-Sensitivität der Muskeln, hemmt die Fettansammlung in der Leber und unterdrückt Entzündungsvorgänge. Docosahexaensäure (DHA, z. B. im Lachs) ist eine stark ungesättigte Omega-3-Fettsäure, die auch der Mensch sythetisieren kann (in der Muttermilch, nicht aber in der Kuhmilch enthalten). Sie ist für das normale Gehirnwachstum und kognitive Funktionen wichtig und wird als Ester (Lysophosphatidylcholin = LPC) über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS aufgenommen (S. 30).

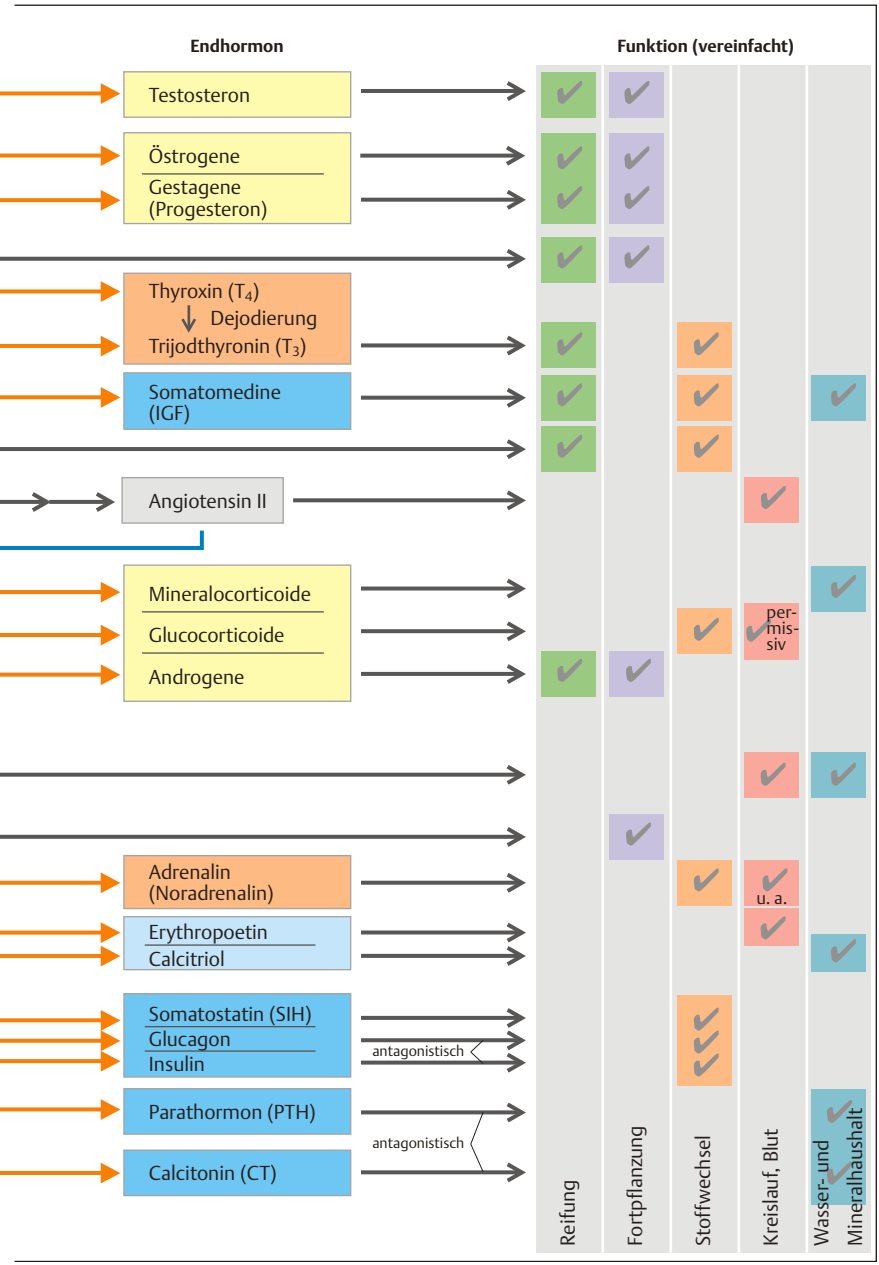
Hypothalamus- und Hypophysenhormone

Kurznamen	Synonyme
Hypothalamus	
Corticoliberin	Corticotropin-RH, CRF, CRH
Gonadoliberin	GnRH, FSH/LH-RH
Prolactostatin	Dopamin, Prolactin-IH, PIF, PIH
Somatoliberin	GH-RH, GRH, SRF, SRH
Somatostatin	IH für STH, SIH, GH-ICH
Thyroliberin	RH für TSH, TRF, TRH
Hypophysenvorderlappen	
Corticotropin	Adrenokortikotropes H., ACTH
Follitropin	Follikel stimulierendes H., FSH
Lutropin	Luteinisierendes (Interstitialzellen stimulierendes) H., LH, ICSH
Melanotropin = α-Melanocortin	α-Melanozyten stimulierendes Hormon, α-MSH
Somatotropin	Wachstumshormon (Growth hormone), STH, GH
Thyrotropin	Schilddrüsen stimulierendes Hormon, TSH
Prolactin	Mammotropes (laktotropes) Hormon, PRL
Hypophysenhinterlappen	
Oxytocin	Ocytocin, Ocytozin
Adiuretin	(Arginin-)Vasopressin, antidiuretisches Hormon, ADH, AVP

* Wird auch in Organen des Magen-Darm-Traktes gebildet.

Abb. 11.2 und Hormone: Übersicht




Endhormon
Funktion (vereinfacht)
Testosteron
Östrogene
Gestagene (Progesteron)
Thyroxin (T_4)
Dejodierung
Trijodthyronin (T_3)
Somatomedine (IGF)
Angiotensin II
Mineralocorticoide
Glucocorticoide
Androgene
Adrenalin (Noradrenalin)
Erythropoetin
Calcitriol
Somatostatin (SIH)
Glucagon
Insulin
antagonistisch
Parathormon (PTH)
Calcitonin (CT)
antagonistisch
Reifung
Fortpflanzung
Stoffwechsel
Kreislauf, Blut
Wasser- und Mineralhaushalt
permissiv
u. a.

Hormone und andere humorale Signale dienen der Regelung (S. 16), bei der die Antwort auf ein Signal dem Signalgeber (im Beispiel: die Hormondrüse) zurückgemeldet wird: *Rückkoppelung* (engl. feedback). Wie *schnell* die Regelung ablaufen kann, hängt v. a. von der *Abbaugeschwindigkeit des Signalstoffs* ab: Je schneller der Abbau, desto rascher und damit flexibler die Regelung.

Bei der **negativen Rückkoppelung** reagiert der Signalgeber (z. B. Hypothalamus, CRH-Ausschüttung) auf die rückgemeldete Signalantwort (im Beisp.: Cortisolkonzentration im Plasma, **A1**) mit einer Abschwächung der Signalkette CRH ⇒ ACTH ⇒ Nebennierenrinde (NNR), sodass die Cortisolausschüttung abnimmt. Auch kann das HVL-Hormon den Hypothalamus (**A2**) oder das Endhormon den HVL (**A3**) rückläufig hemmen. Ferner kann die vom Hormon gesteuerte *Stoffwechselgröße* (z. B. Glucosekonzentration im Blut) das Rückkoppelungssignal sein (im Beisp.: Hemmung der Glucagonsekretion, Stimulation der Insulinsekretion; **B**). Die Rückkoppelung kann auch neuronale Signale mit einschließen (*neuroendokrine Regelkreise*), z. B. bei der Regelung der Plasmaosmolalität (S. 192).

Bei der **positiven Rückkoppelung** verstärkt die Antwort das ursprüngliche Signal, das wiederum zu einer verstärkten Antwort führt usw. (s. u.: autokrine Regelung).

Die übergeordneten Hormone steuern nicht nur die *Bildung* und die *Ausschüttung des Endhormons*, sondern auch das **Wachstum der peripheren Hormondrüse**. Ist z. B. die Endhormonkonzentration im Blut trotz maximaler Synthese und Ausschüttung in den vorhandenen Drüsenzellen immer noch zu niedrig, vermehren sich diese Zellen so lange, bis die von ihnen sezernierte Endhormonmenge ausreicht, die übergeordnete Hormondrüse zu drosseln (z. B. Kropfentstehung) (S. 314). Eine solche **kompensatorische Hypertrophie** einer peripheren Hormondrüse ist z. B. auch zu beobachten, wenn ein Teil einer Hormondrüse operativ entfernt wurde.

Hormontherapie. Werden *Hormone* (z. B. Cortison) *künstlich zugeführt*, wirken diese ähnlich hemmend auf die Ausschüttung der übergeordneten Hormone (im Beisp.: ACTH u. CRH) wie das normalerweise aus der peripheren Drüse (im Beisp.: NNR) abgegebene Endhormon (im Beisp.: Cortisol). Die chronische Verabreichung eines Endhormons führt daher zur Hemmung und Rückbildung des normalen Produktionsortes dieses Hormons: **Kompensatorische Atrophie.**

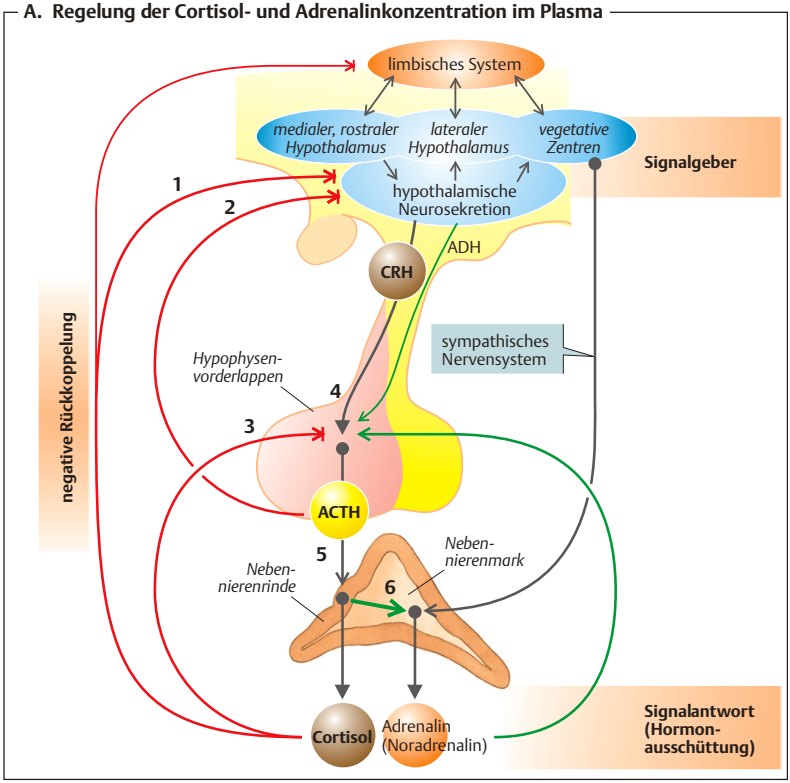
Von einem **Rebound-**(„Rückschlag"-)**Phänomen** spricht man in diesem Zusammenhang dann, wenn nach dem Absetzen der Endhormongabe die Ausschüttung des übergeordneten Hormons (im vorigen Beisp.: ACTH) vorübergehend übernormal ist.

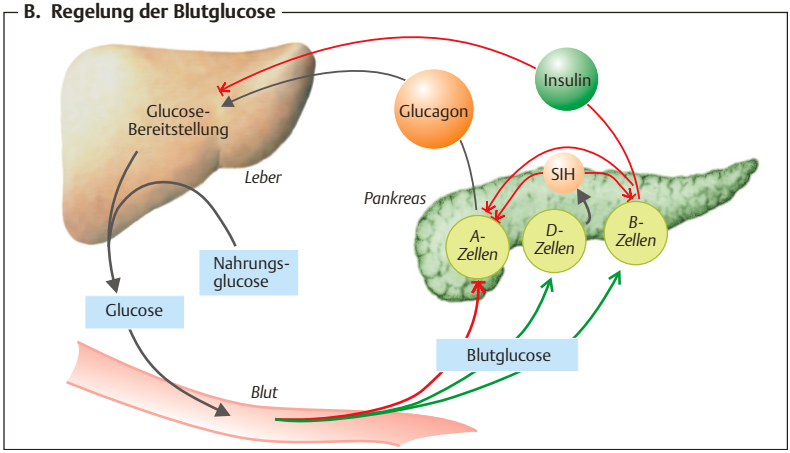
Zu den **prinzipiellen Wirkungen** der *endokrinen* und *parakrinen Hormone* sowie der anderen humoralen Signalstoffe zählen Steuerung und Regelung

- von *Enzymaktivitäten*, etwa durch Konfigurationsänderungen (sog. allosterische Mechanismen) oder durch Hemmung oder Förderung (Induktion) der Enzymsynthese;
- von *Transportprozessen*, z. B. Änderung der Einbau- oder Syntheserate von Ionenkanälen oder Carriern sowie von deren Öffnungswahrscheinlichkeit bzw. Affiniät;
- des *Wachstums* (s. o.), also u. a. Förderung von Zellteilungsrate (Proliferation) oder „programmiertem" Zelltod (Apoptose), durch Zelldifferenzierung oder -dedifferenzierung;
- der *Sekretion* anderer Hormone. Die Steuerung kann auf *endokrinem* Weg geschehen (z. B. Cortisolfreisetzung durch ACTH, **A5**), über kurze, *pfortaderähnliche Verbindungen* innerhalb des Organs (z. B. Wirkung von CRH auf die ACTH-Freisetzung, **A4**, oder von Cortisol aus der NNR auf die Adrenalinsynthese im Nebennierenmark, **A6**) sowie *parakrin* (z. B. der Einfluss von Somatostatin (SIH) auf die Sekretion von Insulin und Glucagon; **B**).

Wenn die Zelle Rezeptoren für ihre eigenen humoralen Signale hat, sendet sie **autokrine Signale** aus. Diese dienen

- der *negativen Rückkoppelung* an der Einzelzelle, etwa zur Beendigung der Transmitterausschüttung (z. B. Noradrenalin) (S. 102),
- der *Koordination gleichartiger Zellen*, z. B. beim Wachstum,
- der *positiven Rückkoppelung* an der sezernierenden Zelle selbst und von gleichartigen Zellen untereinander. Damit kann ein schwaches Einzelsignal verstärkt werden, z. B. bei der Ausschüttung von Eicosanoiden oder der monoklonalen Expansion von T-Zellen (▶ Abb. 4.5 f.).


A. Regelung der Cortisol- und Adrenalinkonzentration im Plasma
limbisches System
medialer, rostraler Hypothalamus
lateraler Hypothalamus
vegetative Zentren
Signalgeber
hypothalamische Neurosekretion
ADH
CRH
sympathisches Nervensystem
Hypophysen-vorderlappen
negative Rückkoppelung
1
2
3
4
5
6
ACTH
Neben-nierenrinde
Neben-nierenmark
Cortisol
Adrenalin (Noradrenalin)
Signalantwort (Hormon-ausschüttung)


B. Regelung der Blutglucose
Glucose-Bereitstellung
Leber
Glucagon
Insulin
SIH
Pankreas
A-Zellen
D-Zellen
B-Zellen
Nahrungs-glucose
Glucose
Blutglucose
Blut

Hormone, ebenso wie eine Reihe anderer humoraler Signalstoffe wie Neurotransmitter (S. 68), Cytokine und Chemokine (S. 112), erreichen als *Botenstoffe* (First Messenger) auf extrazellulärem Weg die jeweilige Zielzelle. Diese besitzt **Rezeptoren** (**Rez.**), die für den jeweiligen Botenstoff **spezifisch** sind und ihn mit hoher Affinität binden.

Glykoprotein- und Peptidbotenstoffe sowie die **Catecholamine** docken an der *Außenseite* der Zielzellmembran an. Durch die *Botenstoff-Rezeptor-Bindung* kommt es (mit einigen Ausnahmen, z. B. bei Insulin und Prolactin) (S. 306) über bestimmte Reaktionsschritte zwischen Proteinen (z. T. auch Phospholipiden) der Zellmembran zur Freisetzung von zweiten Botenstoffen (**Second Messengers**) im Zellinneren, die das Signal dort weitergeben. Zyklisches Adenosin- und Guanosinmonophosphat (*cAMP, cGMP*), Inositol-1,4,5-Trisphosphat (*IP_3*) und 1,2-Diacylglycerin(ol) (*DAG*) sowie Ca^{2+} gehören dazu. Da die Spezifität der Botenstoffwirkung durch die Rezeptorausstattung der Zielzelle gewahrt wird, können viele Botenstoffe den gleichen Second Messenger benützen. Außerdem kann dessen Konzentration in der Zelle durch den einen Botenstoff erhöht, durch den anderen gesenkt werden. Für denselben Botenstoff existieren zudem häufig mehrere Rezeptortypen.

► **cAMP als Second Messenger.** Für eine cAMP-vermittelte Zellantwort muss die Zielzellmembran neben dem Rezeptor **s**timulierende und/oder **i**nhibitorische **G**(uanylnucleotid-bindende)-**Proteine**, **G_s** bzw. **G_i**, enthalten (**A1**). Diese G-Proteine bestehen aus 3 unterschiedlichen Untereinheiten α_s (bzw. α_i), β und γ, sind also heterotrimer. An die α-Untereinheit ist in Ruhe **G**uanosin**d**i**p**hosphat (**GDP**) gebunden. Reagiert nun der **B**otenstoff mit dem **R**ezeptor, so bindet sich dieser B-R-Komplex an das G_s-Protein (bzw. G_i-Protein; **A2**). GDP wird daraufhin durch zytosolisches GTP ersetzt, und gleichzeitig werden der βγ-Komplex sowie der B-R-Komplex abgespalten (**A3**). Dazu ist *Mg^{2+}*notwendig. Übrig bleibt α_s-GTP bzw. α_i-GTP, von denen ersteres die **Adenylylcyclase** an der Membraninnenseite *aktiviert* (zytosolische *cAMP-Konzentration steigt*), während α_i-GTP sie *hemmt* (*cAMP-Konzentration sinkt*; **A3**).

G_s-aktivierende Botenstoffe (**cAMP-Anstieg**) sind u. a. ACTH, Adenosin (A_{2A}-, A_{2B}-Rez.), Adiuretin = Vasopressin (V_2-Rez.), Adrenalin und Noradrenalin (β_1-, β_2-Rez.), Calcitonin, CGRP, CRH, Dopamin (D_1-, D_5-Rez.), FSH, Glucagon, Histamin (H_2-Rez.), diverse Prostaglandine (DP-, IP-, EP_2-, EP_4-Rez.), Serotonin = 5-Hydroxytryptamin ($5\text{-}HT_4$-, $5\text{-}HT_7$-Rez.), Sekretin, VIP sowie (Teilwirkungen) TRH und TSH.

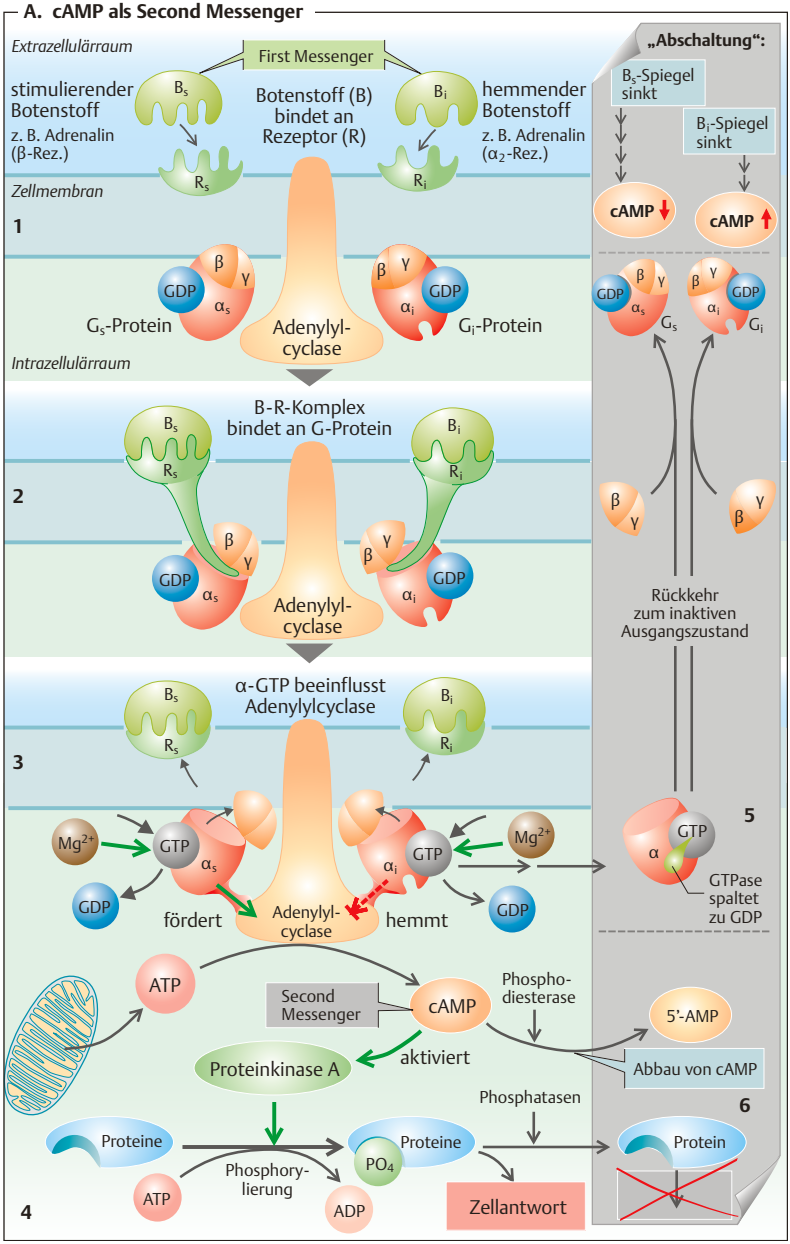
G_i-aktivierende Botenstoffe (**cAMP-Senkung**) sind z. T. die gleichen wie oben, dann aber an einem anderen Rezeptor. G_i-aktivierend sind Acetylcholin (M_2-, M_4-Rez.), Adenosin (A_1-, A_3-Rez.), Adrenalin und Noradrenalin (α_2-Rez.), Angiotensin II, Chemokine, Dopamin (D_2-, D_3-, D_4-Rez.), GABA ($GABA_B$-Rez.), Glutamat ($mGLU_{2-4}$-, $mGLU_{6-8}$-Rez.), Melatonin, Neuropeptid Y, Opioide, Serotonin = 5-Hydroxytryptamin ($5\text{-}HT_1$-Rez.), Somatostatin u. a. m.

Wirkungen von cAMP. cAMP aktiviert *Proteinkinasen vom Typ A* (**PKA = A-Kinase**), mit deren Hilfe Proteine (meist Enzyme oder Membranproteine, darunter u. U. auch der Rezeptor selbst) *phosphoryliert* werden (**A4**). Die spezifische Zellantwort hängt von der Art des phosphorylierten Proteins ab, was wiederum durch die jeweiligen in der Zielzelle vorhandenen Proteinkinasen bestimmt wird. Manche Proteine werden durch die Phosphorylierung aktiviert, andere inaktiviert.

In der Leberzelle z. B. fördert cAMP über PKA den **Glykogenabbau** in doppelter Hinsicht: Das Enzym Glykogensynthase, das den Glykogenaufbau katalysiert, wird durch die Phosphorylierung inaktiviert, während das den Glykogenabbau fördernde Enzym Glykogenphosphorylase durch die cAMP-vermittelte Phosphorylierung aktiviert wird.

Die gesamte Signalkette von der Botenstoffbindung bis zum zellulären Effekt wird **Transduktion** genannt. Das Signal wird dabei (a) durch andere Signale *beeinflussbar* und (b) um viele Zehnerpotenzen *verstärkt:* Ein einziges aktiviertes Adenylylcyclasemolekül kann zahlreiche cAMP- und PKA-Moleküle bilden, von denen jedes wiederum sehr viele Enzymmoleküle phosphorylieren kann. Durch das Dazwischenschalten weiterer Kinasen können bei der Transduktion ganze Kinase-Kaskaden entstehen (s. u.), die das ursprüngliche Signal weiter verstärken und gleichzeitig Angriffspunkt zusätzlicher regulatorischer Einflüsse sind.

Das **Abschalten der Signalkette** (**A rechts**) besorgt die α-Untereinheit dadurch, dass sie das an ihr gebundene GTP mit ihrer *GTPase* in GDP und P_i spaltet (**A5**) und danach wieder mit βγ zum trimeren G-Protein zusammentritt. Außerdem wird cAMP durch eine *Phosphodiesterase* zu 5'-AMP inaktiviert (**A4,6**), und auch die zuvor phosphorylierten Proteine können durch *Phosphatasen* wieder dephosphoryliert werden (**A4**). Ein weiterer Weg, den aktivierten Rezeptor bei hoher Botenstoffkonzentration abzuschalten, besteht darin, dass er selbst


A. cAMP als Second Messenger
Extrazellulärraum
First Messenger
stimulierender Botenstoff
z. B. Adrenalin (β-Rez.)
Botenstoff (B) bindet an Rezeptor (R)
hemmender Botenstoff
z. B. Adrenalin (α2-Rez.)
Zellmembran
1
Gs-Protein
Adenylyl-cyclase
Gi-Protein
Intrazellulärraum
B-R-Komplex bindet an G-Protein
2
Adenylyl-cyclase
α-GTP beeinflusst Adenylylcyclase
3
Mg2+
GTP
GDP
fördert
Adenylyl-cyclase
hemmt
ATP
Second Messenger
cAMP
Phospho-diesterase
5'-AMP
Abbau von cAMP
Proteinkinase A
aktiviert
Phosphatasen
6
Proteine
Phosphory-lierung
PO4
ADP
4
Zellantwort
„Abschaltung":
Bs-Spiegel sinkt
Bi-Spiegel sinkt
cAMP
Rückkehr zum inaktiven Ausgangszustand
5
GTPase spaltet zu GDP
Protein

durch Phosphorylierung unempfindlich gemacht wird: *Desensitisierung*.

Choleratoxin blockiert die GTPase. Damit entfällt deren „Abschalt"-Wirkung auf die Adenylylcyclase (**A5**), und die cAMP-Konzentration steigt in der Zelle auf extrem hohe Werte an (bezüglich der Folgen für die Darmzelle) (S. 290). Zu einem Anstieg der zytosolischen cAMP-Konzentration kommt es auch durch **Pertussis**(Keuchhusten)-**Toxin**, das das G_i-Protein hemmt und damit dessen *hemmende Wirkung* auf die Adenylylcyclase *aufhebt*, sowie durch **Forskolin**, das die Adenylylcyclase direkt aktiviert. Eine Hemmung der Reaktion cAMP → 5'-AMP, z. B. durch **Theophyllin** oder **Coffein**, verlängert die cAMP-Lebensdauer und damit den Effekt des Botenstoffs.

Über G_s, G_i und andere G-Proteine ($\mathbf{G_o}$) können (mit oder ohne Zwischenschaltung der Adenylylcyclase) **Ionenkanäle** reguliert werden. So werden z. B. bestimmte Ca^{2+}-Kanäle durch G_s-Proteine aktiviert und durch G_o-Proteine inaktiviert, während bestimmte K^+-Kanäle sowohl durch G_o- als auch durch (den βγ-Komplex der) G_i-Proteine aktiviert werden (z. B. ▶ Abb. 3.4B). Zur Familie der G-Proteine gehören auch das $\mathbf{G_{olf}}$ der Riechsensoren, das **Transducin** der Sehstäbchen (S. 388) sowie das **α-Gustducin** der Geschmackssensoren (S. 378).

▶ **IP_3 und DAG als Second Messenger.** Binden Botenstoffe, die diesen Transduktionsweg benützen, extrazellulär an ihren Rezeptor, so wird, analog wie beim G_s-Protein (s. o.), aus dem heterotrimeren **G_q-Protein** die α_q-Untereinheit freigesetzt, die die *Phospholipase C-β* (***PLC*-β**) **an der Innenseite der Zellmembran aktiviert** (**B1**). PLC-β spaltet das in der Innenschicht der Zellmembran enthaltene Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (**PIP_2**) zu Inositol-1,4,5-Trisphosphat (**IP_3**) und Diacylglycerin (**DAG**), die als parallele Second Messenger unterschiedliche Wirkungen haben und z. T. kooperieren (**B1**):

Das hydrophile **IP_3** erreicht via Zytosol die Ca^{2+}-Speicher der Zelle (v. a. das ER), wo es an Ca^{2+}-Kanäle bindet und diese dadurch öffnet (**B2**). **Ca^{2+}** strömt jetzt aus den Speichern ins Zytosol, wo es sozusagen als *dritter Botenstoff* eine Vielzahl von Zellfunktionen steuern kann, u. a. über Interaktionen mit dem cAMP-Signalweg. Viele Ca^{2+}-Wirkungen werden durch das Ca^{2+}-bindende *Calmodulin* vermittelt (S. 88).

Das lipophile **DAG** bleibt in der Zellmembran und hat dort zwei Funktionen:

- DAG wird durch Diacylglycerin-Lipase weiter zu *Arachidonsäure* gespalten(**B3**), die ihrerseits zu *Eicosanoiden* metabolisiert wird (S. 297),
- DAG aktiviert eine *Proteinkinase C* (**PKC = C-Kinase**); diese ist Ca^{2+}-*abhängig* (daher das C), da das von IP_3 freigesetzte Ca^{2+} (s. o.) zur Translokation der PKC vom Zytosol in die Innenschicht der Zellmembran notwendig ist (**B4**). Die so aktivierte PKC phosphoryliert eine ganze Reihe von Proteinen an ihren Serin- oder Threoninresten.

PKC löst z. B. eine Kaskade von weiteren Phosphorylierungen aus (hohe Signalverstärkung, s. o.), durch die schließlich die **MAP**(Mitogen-activated protein)-**Kinase** phosphoryliert wird, die in den Zellkern gelangt und dort das genregulatorische Protein Elk-1 aktiviert. Auch **NF-κB**, ein weiteres genregulatorisches Protein, wird durch PKC-Phosphorylierung freigesetzt. PKC aktiviert zudem den Na^+/H^+-Austauschcarrier, sodass der **Zell-pH** steigt, ein weiteres Signal für viele Zellprozesse.

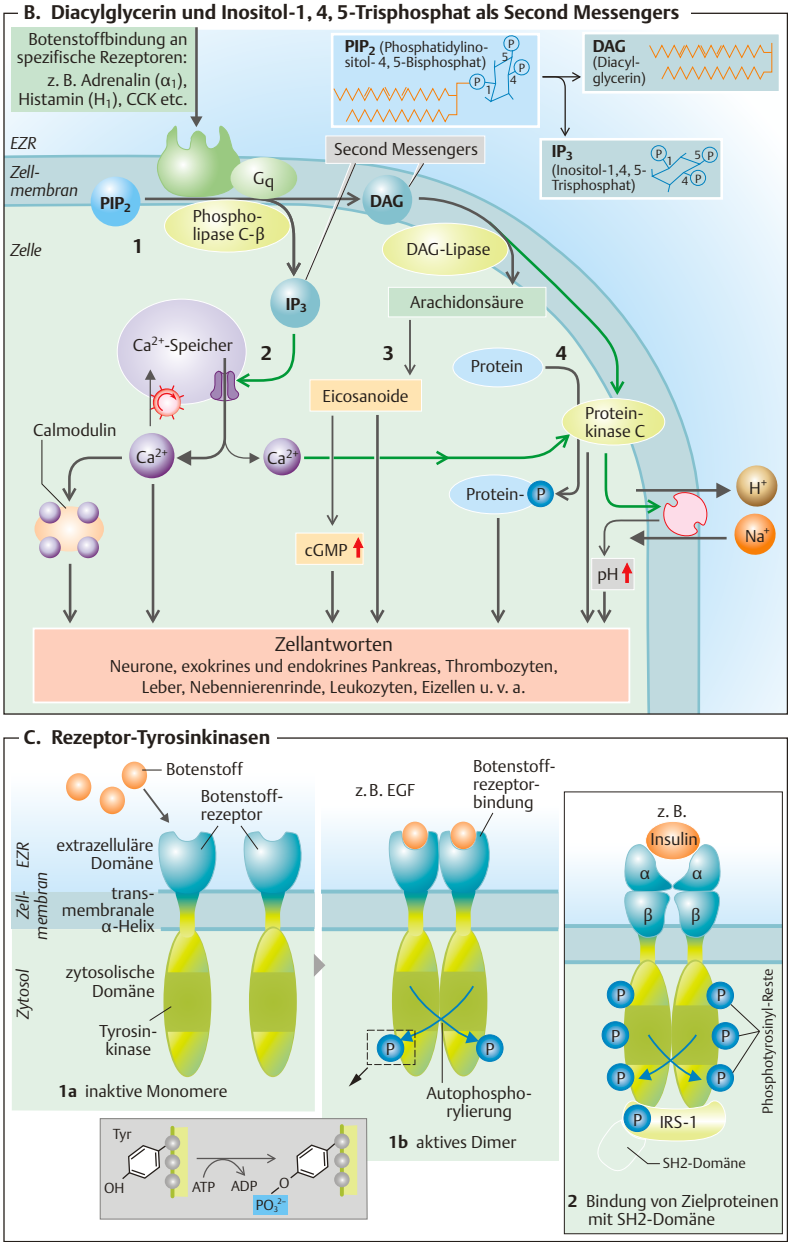
IP_3 und DAG aktivierende Botenstoffe sind u. a. Acetylcholin (M_1-, M_3-Rez.), Adiuretin = Vasopressin (V_1-Rez.), Adrenalin und Noradrenalin (α_1-Rez.), Bradykinin, CCK, Endothelin, Gastrin, Glutamat ($mGLU_1$-, $mGLU_5$-Rez.), GRP, Histamin (H_1-Rez.), Leukotriene, Neurotensin, diverse Prostaglandine (FP-, TP-, EP_1-Rez.), Serotonin = 5-Hydroxytryptamin ($5\text{-}HT_2$-Rez.), Tachykinin, Thromboxan A_2 sowie (Teilwirkungen) TRH und TSH.

Das **Abschalten der Signalkette** erfolgt auch hier über die Selbst-Inaktivierung des G-Proteins (GTP-Spaltung) und Phosphatasen (s. o.) sowie über den IP_3-Abbau.

▶ **Enzymgekoppelte Botenstoffrezeptoren der Zellmembran.** Diese Rezeptoren wirken (G-Protein-unabhängig) mit ihrer zytosolischen Domäne als *Enzym*, das dadurch aktiviert wird, dass der Botenstoff an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors bindet. Dazu gehören folgende fünf Klassen:

1. **Rezeptor-Guanylylcyclasen**, die aus GTP den Second Messenger **cGMP** bilden, der wiederum die Proteinkinase G (**PKG**) aktiviert (s. u.). Ein Beispiel ist der Rezeptor für ANP (*Atriopeptin*).

2. **Rezeptor-Tyrosinkinasen** (**C**), die Proteine (auch der eigenen Art, s. u.) an den OH-Gruppen von Tyrosylresten phosphorylieren. Dazu gehören die Rezeptoren für *Insulin* und zahlreiche *Wachstumsfaktoren* (**g**rowth **f**actors) wie z. B. E[pidermal]GF, PDGF, N[erve] GF, F[ibroblast]GFs, H[epatocyte]GF, I[nsulin-like]GF-1.


B. Diacylglycerin und Inositol-1, 4, 5-Trisphosphat als Second Messengers
Botenstoffbindung an spezifische Rezeptoren: z. B. Adrenalin (α1), Histamin (H1), CCK etc.
PIP2 (Phosphatidylinositol-4, 5-Bisphosphat)
DAG (Diacylglycerin)
IP3 (Inositol-1,4, 5-Trisphosphat)
EZR
Zellmembran
Zelle
PIP2
Gq
Second Messengers
DAG
Phospholipase C-β
1
DAG-Lipase
IP3
Arachidonsäure
Ca2+-Speicher
2
3
4
Protein
Eicosanoide
Proteinkinase C
Calmodulin
Ca2+
Protein-P
H+
Na+
cGMP
pH
Zellantworten
Neurone, exokrines und endokrines Pankreas, Thrombozyten, Leber, Nebennierenrinde, Leukozyten, Eizellen u. v. a.
C. Rezeptor-Tyrosinkinasen
Botenstoff
Botenstoffrezeptor
extrazelluläre Domäne
transmembranale α-Helix
zytosolische Domäne
Tyrosinkinase
EZR
Zellmembran
Zytosol
1a inaktive Monomere
z. B. EGF
Botenstoffrezeptorbindung
Autophosphorylierung
1b aktives Dimer
Tyr
OH
ATP
ADP
PO3 2−
z. B.
Insulin
α
β
IRS-1
SH2-Domäne
Phosphotyrosinyl-Reste
2 Bindung von Zielproteinen mit SH2-Domäne

Die Information über die Botenstoffbindung wird oft dadurch ans Zellinnere weitergegeben (z. B. bei *EGF* und *PDGF*), dass zwei Rezeptoren zusammengeführt werden (**Dimerisierung**; **C1a** ⇒ **C1b**) und sich deren zytosolische Domänen dann gegenseitig phosphorylieren (**Autophosphorylierung**, **C1b**). In anderen Fällen, z. B. bei *Insulin* und *IGF-1*, ist der Rezeptor von vornherein ein Heterotetramer ($\alpha_2\beta_2$), das nach seiner Autophosphorylierung ein weiteres Protein (*insulin receptor substrate-1*, *IRS-1*) phosphoryliert; dieses aktiviert dann in der Folge solche intrazellulären Zielproteine, die eine sog. SH2-Domäne besitzen (**C2**).

3. **Rezeptor-Serin/Threonin-Kinasen**, z. B. der *TGF-β-Rezeptor*, arbeiten ähnlich wie die Gruppe 2, nur dass die Phosphorylierung nicht an Tyrosin-, sondern, ähnlich wie bei der C-Kinase (s. o.), an Serin- oder Threoninresten der Zielproteine stattfindet.

4. **Tyrosinkinase-assoziierte Rezeptoren** sind solche, bei denen der Rezeptor mit Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinasen (v. a. Proteine der *Src-Familie*) zusammentritt, die ihrerseits dann erst die Zielproteine phosphorylieren. Die Rezeptoren für *STH*, *Prolactin*, *Erythropoetin* und zahlreiche *Cytokine* gehören dazu.

5. **Rezeptor-Tyrosin-Phosphatasen** entfernen das Phosphat von Tyrosinresten (z. B. der an der T-Zell-Aktivierung beteiligte CD45-Rezeptor).

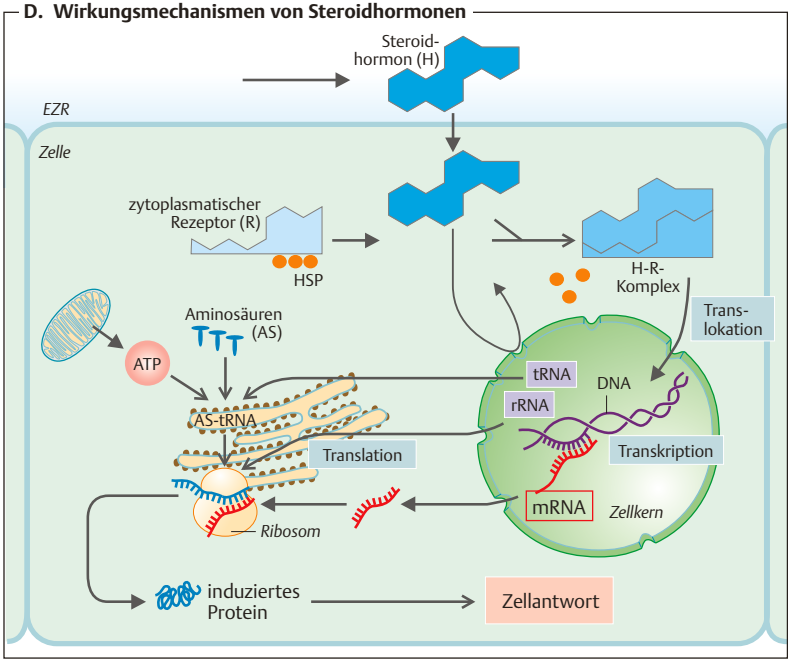
► **Hormone mit intrazellulären Rezeptoren.** Die Steroidhormone (S. 296) sowie Calcitriol und die Schilddrüsenhormone haben mit den anderen Hormonen die *spezifische Zellantwort* gemeinsam, doch lösen sie eine andere Art der Signalkette in der Zelle aus. Sie durchqueren infolge ihrer guten *Lipoidlöslichkeit* leicht die Zellmembran.

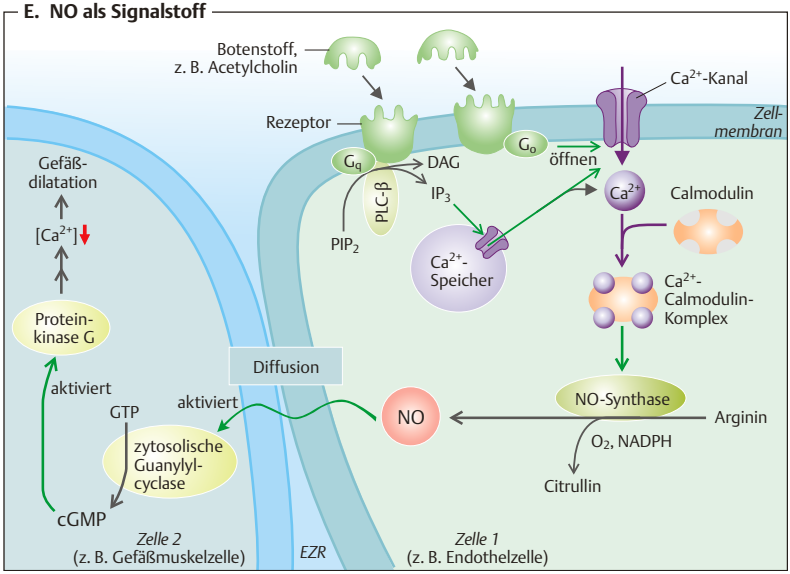
Die **Steroidhormone** binden in ihrer jeweiligen Zielzelle an das zu ihnen passende *zytoplasmatische Rezeptorprotein* (**D**). Diese Bindung führt dazu, dass sich Hemmproteine (sog. heat shock proteins, HSP) vom Rezeptor lösen, woraufhin der *Hormon-Rezeptorprotein*(*H-R*)-*Komplex* in den *Zellkern* wandert (*Translokation*) und dort die Transkription bestimmter Gene anregt (**Induktion**) oder hemmt. Die dadurch vermehrt (z. B. AIP) (S. 208) oder vermindert synthetisierten Proteine sind dann verantwortlich für die eigentliche Zellantwort (**D**).

Triiodthyronin (T_3) (S. 314); und **Calcitriol** (S. 320) binden an ihre jeweiligen Rezeptorproteine im Zellkern (*Kernrezeptor*). Die Rezeptoren beider Hormone sind *hormonaktivierte Transkriptionsfaktoren* und induzieren im Fall des Calcitriols u. a. das Calciumbindungsprotein, das an der intestinalen *Ca^{2+}-Absorption* (S. 290) beteiligt ist. Neuerdings gibt es Hinweise, dass Steroidhormone und Calcitriol die Zellfunktion auch *nicht-genomisch* steuern können.

► **NO als Signalmolekül.** In *nitrergen Neuronen* und im *Endothel* wird **NO** (Stickstoffmonoxid) durch Ca^{2+}-Calmodulin-vermittelte Aktivierung der neuronalen bzw. endothelialen **NO-Synthase** (**NOS**) freigesetzt (**E**). NO hat zwar nur eine Halbwertszeit von wenigen Sekunden, diffundiert aber so rasch in benachbarte Zellen (z. B. aus dem Endothel in Gefäßmuskelzellen), dass es dort die **zytoplasmatische Guanylylcyclase** aktiviert, die GTP in cGMP umwandelt (**E**). **cGMP** als Second Messenger aktiviert die *Proteinkinase G* (**PKG**), die dadurch zur **Vasodilatation** (z. B. der Koronararterien) führt, dass sie über IRAG (IP_3-Rezeptor-assoziiertes cGMP-Kinase-Substrat) u. a. die Ca^{2+}-Ausschüttung aus dem ER hemmt, sodass $[Ca^{2+}]_i$ absinkt.

Die cGMP-vermittelte Vasodilatation der tiefen **Penisarterien** führt zur Peniserektion (S. 340), die therapeutisch dadurch verlängert werden kann, dass der cGMP-Abbau (zu GMP) mit Hemmern (z. B. Sildenafilcitrat = Viagra®) der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 verzögert wird.


D. Wirkungsmechanismen von Steroidhormonen
Steroid-hormon (H)
EZR
Zelle
zytoplasmatischer Rezeptor (R)
HSP
H-R-Komplex
Trans-lokation
Aminosäuren (AS)
ATP
tRNA
DNA
rRNA
AS-tRNA
Translation
Transkription
mRNA
Zellkern
Ribosom
induziertes Protein
Zellantwort


E. NO als Signalstoff
Botenstoff, z. B. Acetylcholin
Rezeptor
Ca2+-Kanal
Zell-membran
Gq
Go
öffnen
DAG
IP3
PLC-β
PIP2
Ca2+
Calmodulin
Ca2+-Speicher
Ca2+-Calmodulin-Komplex
Gefäß-dilatation
[Ca2+]
Protein-kinase G
aktiviert
GTP
aktiviert
Diffusion
NO
NO-Synthase
Arginin
O2, NADPH
Citrullin
zytosolische Guanylyl-cyclase
cGMP
Zelle 2 (z. B. Gefäßmuskelzelle)
EZR
Zelle 1 (z. B. Endothelzelle)

Im **Hypothalamus** können (1) humorale Signale aus der Peripherie (z. B. zirkulierende Hormone wie Cortisol) in neuronale Efferenzen und (2) neuronale Afferenzen in endokrine Botschaften umgesetzt werden (*Neurosekretion*).

Ersteres wird u. a. dadurch ermöglicht, dass der Hypothalamus den **zirkumventrikulären Organen** (OVLT [Organum vasculosum laminae terminalis], Subfornikalorgan, Eminentia mediana, Neurohypophyse) benachbart ist. An ihnen besteht *keine Blut-Hirn-Schranke*, sodass diese z. B. auch von hydrophilen Peptidhormonen erreicht werden können.

Der Hypothalamus ist eng mit anderen ZNS-Teilen verbunden (S. 364). Er steuert viele vegetative Regulationen, beeinflusst mit seinen Neuropeptiden höhere Hirnleistungen und zeigt seinerseits Abhängigkeiten vom *Schlaf-Wach-Rhythmus* (S. 370) und von *psychisch-emotionellen Faktoren*. Stresssituationen z. B. führen (via CRH und ACTH, s. u.) zur Ausschüttung von Cortisol und können bei Frauen zum Aussetzen der hormongesteuerten Menstruationsblutung führen.

Neurosekretion. Bestimmte Neurone des Hypothalamus sind in der Lage, Hormone zu synthetisieren, in Granula einzubauen, in dieser Form ans Ende der Neuriten zu schaffen (*axoplasmatischer Transport*) (S. 60) und *ins Blut* zu sezernieren. Oxytocin und ADH gelangen so von den magnozellulären Hypothalamuskernen bis in den Hypophysenhinterlappen (HHL), die Liberine und Statine jedoch (aber auch ADH) zur *Eminentia mediana* des Hypothalamus (**A**). Die exozytotische *Freisetzung* der Hormone aus den Nervenendigungen ins Blut erfolgt durch *Aktionspotenziale*, wobei, ähnlich wie bei den Neurotransmittern (S. 68), Ca^{2+} in das Nervenende einströmt.

Direkt in den *Körperkreislauf* gelangen die beiden **Hormone des Hypophysenhinterlappens** (**HHL**), Adiuretin (= ADH = Arginin-Vasopressin) und Oxytocin. **ADH** hat eine Wasser konservierende Wirkung an den V_2-Rezeptoren der renalen *Sammelrohre* (S. 188) und wirkt zudem *vasokonstriktorisch*, indem es über endotheliale V_1-Rezeptoren Endothelin freisetzt (S. 238). ADH-führende Neurone erreichen auch die Eminentia mediana. Das dort in das Pfortadersystem (s. u.) sezernierte ADH reguliert im Hypophysenvorderlappen (HVL) zusammen mit CRH die ACTH-Freisetzung. **Oxytocin** *fördert die Wehentätigkeit* (S. 336) und die *Milchejektion*. Auch das *Sozialverhalten* (S. 336) wird durch Oxytocin beeinflusst.

Die **Liberine** oder *Releasing-*(*Freisetzungs-*) *Hormone* (**RH**) für den HVL (GnRH, TRH, SRH, CRH) (S. 296) werden aus den neurosekretorischen Neuronen des Hypothalamus erst in eine Art **Pfortadersystem** ausgeschüttet, gelangen so auf einem kurzen Blutweg zum Gefäßnetz des HVL, wo sie die *Freisetzung der HVL-Hormone* in den Körperkreislauf bewirken (**A**). Die *Regelung der RH-Ausschüttung* erfolgt über negative Rückkoppelung (S. 300). Für einige HVL-Hormone existieren auch sog. **Statine** oder *Inhibiting-Hormone*, **IH** (SIH, PIH = Dopamin) (S. 296).

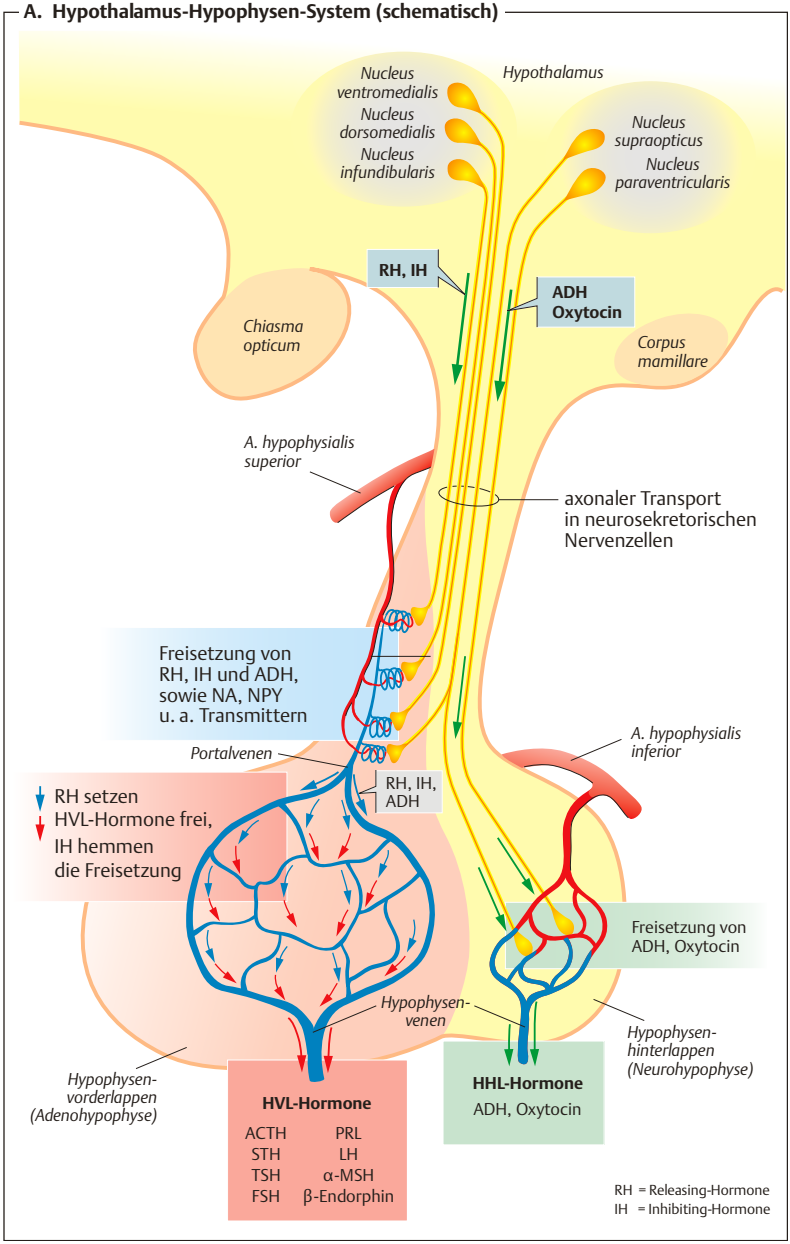
Die Liberine und Statine fördern bzw. hemmen z. T. auch die Sekretion *mehrerer* HVL-Hormone (z. B. TRH u. SIH). Außerdem sind an der HVL-Regulation periphere Hormone (u. a. zur Rückkoppelung), ADH und zahlreiche **Neurotransmitter** beteiligt, z. B. Neuropeptid Y (NPY), Noradrenalin (NA), Dopamin (s. o.), VIP und Opioide.

Im **HVL** werden die vier glandotropen Hormone *ACTH*, *TSH*, *FSH* und *LH* sowie die aglandotropen Hormone *Prolactin* und *STH* sezerniert.

Die Sekretion des *Wachstumshormons* **STH** (somatotropes Hormon = GH = growth hormone) steht unter der Kontrolle von GH-RH, SIH und IGF-1 (s. u.) und fördert u. a. die Proteinsynthese (*anabole Wirkung*) und das *Skelettwachstum*, wobei *Somatomedine* (Wachtumsfaktoren aus der Leber) dazwischengeschaltet sind, so z. B. beim Sulfateinbau im Knorpel. Somatomedin C (= **i**nsulin-like **g**rowth **f**actor-1 = IGF-1) hemmt die STH-Freisetzung im HVL (neg. Rückkoppelung). Somatomedin-unabhängig wirkt STH lipo- und glykogenolytisch.

Das Vorläuferpeptid des ACTH ist *Pro-Opiomelanocortin* (**POMC**). Aus diesem entstehen (im oder außerhalb des HVL) auch β-Endorphin, das im ZNS schmerzhemmend und peripher immunmodulatorisch wirkt, sowie α-MSH (α-Melanozyten stimulierendes Hormon = α-Melanocortin), das im Hypothalamus u. a. das Körpergewicht mitreguliert (S. 256) und peripher Melanozyten stimuliert.

Abb. 11.7 Hypothalamus-Hypophysen-System



Glucose ist der *zentrale Energieträger* des menschlichen Stoffwechsels, wobei Gehirn und Erythrozyten absolut glucoseabhängig sind. Die **Glucosekonzentration** im Plasma (*„Blutzuckerspiegel"*) wird einerseits durch den *Verbrauch*, andererseits durch die *Bildung* von Glucose bestimmt.

Folgende Begriffe sind für das Verständnis des Kohlenhydratstoffwechsels (**A,C**) wichtig:

1. Unter **Glykolyse** im engeren Sinn wird der anaerobe Abbau der Glucose zu Lactat verstanden Glykolyse findet in den Erythrozyten, im Nierenmark und z. T. im Skelettmuskel (S. 90) statt. Aerob-oxidativ wird Glucose v. a. im ZNS, im Herz- und Skelettmuskel, aber auch in den meisten anderen Organen abgebaut.

2. Die **Glykogenese**, d. h. die Glykogenbildung aus Glucose (Leber, Muskel), dient der Speicherung von Glucose und der Konstanthaltung des Blutzuckerspiegels. Im Muskel kann Glykogen nur für den Eigenbedarf des Muskels gespeichert werden.

3. Als **Glykogenolyse** bezeichnet man den Glykogenabbau zu Glucose, also die Umkehrung von 2.

4. Mit **Gluconeogenese** (Leber, Nierenrinde) wird die Neubildung von Glucose aus Nicht-Zuckern, nämlich Aminosäuren (z. B. Glutamin), Lactat (aus der anaeroben Glykolyse von Muskel und Erythrozyt) und Glycerin (aus dem Fettabbau), bezeichnet.

5. **Lipolyse** ist der Abbau von Fetten, wobei Glycerin und freie Fettsäuren entstehen, während

6. mit **Lipogenese** der Aufbau von Fetten (zur Speicherung in den Fettdepots) bezeichnet wird.

Die **Langerhans-Inseln** im *Pankreas* spielen die Hauptrolle im Kohlenhydratstoffwechsel. Drei *Zelltypen, A, B, und D*, werden unterschieden (▶ Abb. 11.3, B). 25 % der Inselzellen sind A-(oder α-)Zellen, die *Glucagon* produzieren, 60 % sind B-(oder β-)Zellen, die *Insulin* bilden, und 10 % sind D-(oder δ-)Zellen, die *Somatostatin* (*SIH*) ausschütten. Diese Hormone beeinflussen hier *parakrin* gegenseitig (in nicht restlos geklärter Weise) ihre Bildung und Sekretion. Inselzellen (PP- = F-Zellen) des Pankreaskopfes bilden zusätzlich *Pankreatisches Polypeptid (PP)*, das die Enzym- und HCO_3^--Sekretion des Pankreas, die Magen-Darm-Motilität und den Gallefluss hemmt. Mit dem Pfortaderblut erreichen diese Hormone die *Leber* in hoher Konzentration.

Die **Funktionen der Pankreashormone** sind: 1. für die Speicherung der aufgenommenen Nahrung in Form von Glykogen und Fett zu sorgen (Insulin), 2. die Energiereserven während der Hungerphase oder bei Arbeit, Stresssituationen etc. wieder zu mobilisieren (Glucagon, Adrenalin), 3. dabei den Blutzuckerspiegel möglichst konstant zu halten (**A**) und 4. das Wachstum zu fördern.

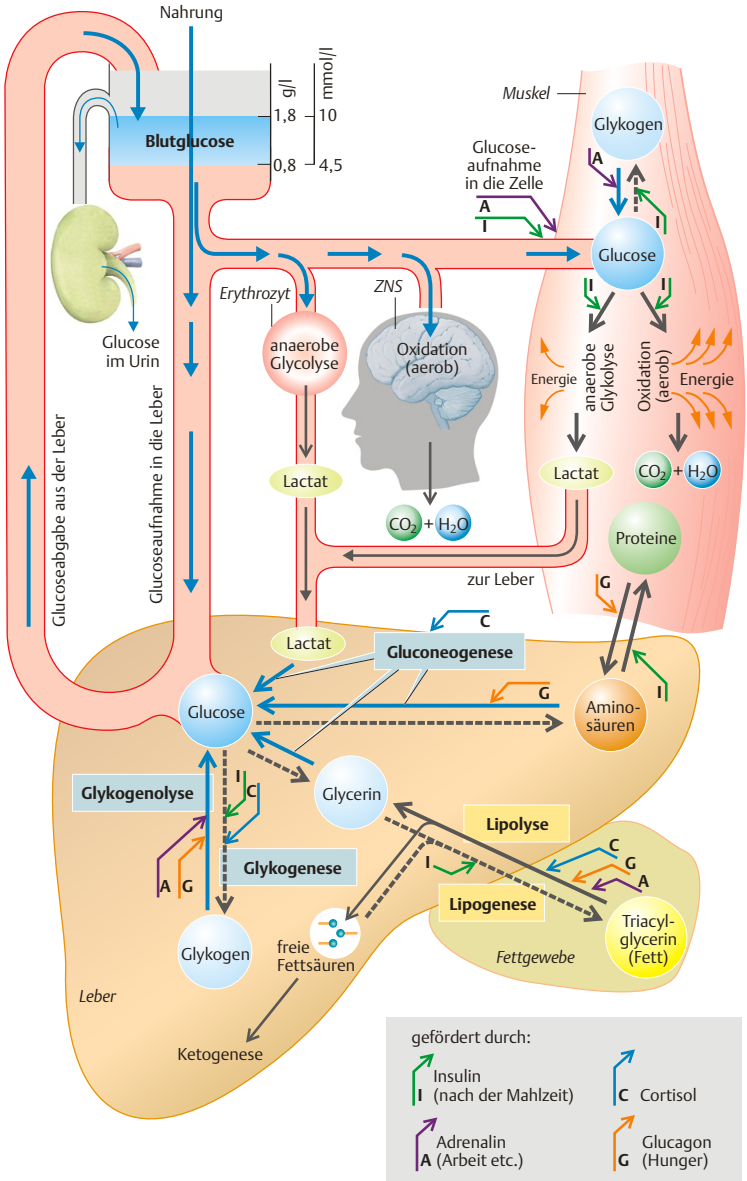
▶ **Insulin. Bildung u. Abbau:** Insulin ist ein *Peptid* (6 kDa) mit 51 Aminosäuren. Es entsteht durch Heraustrennung der sog. C-Kette aus *Proinsulin* (84 Aminosäuren), das seinerseits von *Präproinsulin* abgespalten wird. Insulin enthält zwei Peptidketten (A und B), die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die Halbwertszeit des Insulins beträgt ca. 5 – 8 min; es wird hauptsächlich in Leber und Niere abgebaut.

Der Hauptreiz für die **Insulinausschüttung**, die *pulsatil* erfolgt, ist ein *erhöhter Blutzuckerspiegel* (**B**, rechts), wobei folgende Schritte ablaufen: Plasmaglucose ↑ ⇒ Glucose in der B-Zelle ↑ ⇒ Glucoseoxidation ↑ ⇒ Zell-ATP ↑ ⇒ ATP-gesteuerte K^+-Kanäle schließen ⇒ Depolarisation ⇒ potenzialgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle öffnen sich ⇒ Ca^{2+} in der Zelle ↑. Der Ca^{2+}-Anstieg führt (a) zur *Exozytose* von Insulin und (b) zur Wiederöffnung der K^+-Kanäle (Abschaltung durch Rückkoppelung). Die Insulinsekretion wird v. a. *während der Verdauung* **gefördert**, so von *cholinergen* Vagusfasern, *Gastrin, Sekretin, GIP* (S. 262) und *GLP1* (glucagon-like peptide = Enteroglucagon), das vom enteralen Proglucagon abgespalten wird. Außerdem erhöhen bestimmte *Aminosäuren* (v. a. Arginin, Leucin), freie *Fettsäuren* und eine Reihe von hypophysären Hormonen sowie einige Steroidhormone die Insulinausschüttung. **Gehemmt** wird die Insulinausschüttung durch *Adrenalin* und *Noradrenalin* (α_2-Adrenozeptoren; **A,B**) sowie durch SIH (▶ Abb. 11.3, B) und das Neuropeptid *Galanin*. Ein z. B. stark erniedrigter Blutzuckerspiegel (Fasten, starke körperliche Dauerbelastung) wird im ZNS registriert (Chemosensoren für Glucose), worauf reflektorisch der Sympathikus aktiviert wird.

Der **Insulinrezeptor** ist ein Heterotetramer ($\alpha_2\beta_2$) und besteht aus zwei extrazellulären α-Untereinheiten, die der Hormonbindung dienen, und aus zwei transmembranalen β-Untereinheiten, die als *Rezeptor-Tyrosinkinasen* nach ihrer Autophosphorylierung das *Insulinrezeptorsubstrat 1* (**IRS-1**) assoziieren und phosphorylieren. IRS-1 phosphoryliert dann intrazelluläre Proteine mit sog. SH2-Domänen, die das Signal weitergeben (▶ Abb. 11.5, C3).

Insulinwirkung (A, B, C): Insulin wirkt *Blutzucker senkend, anabol* und *lipogen* und fördert die *Speicherung von Glucose* v. a. in der Leber. Dort *induziert* es Enzyme, die Glykolyse und Glykogenese fördern, und *unterdrückt* solche, die an der Gluconeogenese beteiligt sind. Insulin vermehrt auch den Einbau des GLUT 4-Uniporters in die Membran der Skelettmuskelzellen. All dies *senkt* die (nach der Nahrungs-

A. Glucosestoffwechsel (vereinfachte Übersicht)



aufnahme erhöhte) Plasmakonzentration von Glucose. Etwa $^2/_3$ der postprandial im Darm absorbierten Glucose werden so zwischengespeichert, um in der interdigestiven Phase (durch Glucagon) wieder mobilisiert zu werden. Damit steht v. a. dem stark glucoseabhängigen ZNS ein von der Nahrungsaufnahme relativ wenig abhängiges Glucoseangebot zur Verfügung. Insulin sorgt auch für die *Speicherung von Aminosäuren* in Form von Protein, v. a. im Skelettmuskel (*Anabolismus*), fördert *Wachstum* und Lipogenese (▶ Abb. 10.17, D) und beeinflusst die *K^+-Verteilung* (S. 206).

Ein **Übermaß an Insulin** führt zu **Hypoglykämie**, was bei Werten < ca. 2 mmol/l (< 35 mg/dl) Energiesubstratmangel des Gehirns (u. U. *Koma*) zur Folge hat: *hypoglykämischer Schock*.
Eine übermäßige Kohlenhydratzufuhr (**Mast**) überfordert die Glykogenspeicherkapazität, sodass die Leber jetzt Glucose auch zu Fettsäuren umwandelt, die, ins Fettgewebe exportiert, in Form von *Triacylglycerinen* gespeichert werden (▶ Abb. 10.17, D).
Diabetes mellitus (DM, Zuckerkrankheit) entsteht v. a. bei Insulinmangel (**Typ I** oder **IDDM** = insulin-dependent DM) oder bei verringerter Wirksamkeit des Insulins (**Typ II** oder **NIDDM** = non-insulin-dependent DM, z. T. mit erhöhten Insulinspiegeln). Der DM ist durch eine erhöhte Glucosekonzentration im Blut (*Hyperglykämie*) gekennzeichnet, die zur *Glukosurie* (S. 180) führen kann. Auch die Hemmung der Lipolyse (▶ Abb. 10.17, D) entfällt, sodass große Mengen an *Fettsäuren* frei werden. Diese können zwar z. T. via Acetyl-CoA zur Energiegewinnung genutzt werden, doch entsteht aus Acetyl-CoA Acetessigsäure und β-Hydroxybuttersäure (*metabolische Azidose!*) (S. 164) und Aceton (*Ketose*). Da die Fettsynthese in der Leber Insulin-unabhängig ist und viele freie Fettsäuren zur Verfügung stehen, lagert sie außerdem Triacylglycerine ein (*Fettleber*).

▶ **Glucagon, Somatostatin, Somatotropin.** Das Glucagon der A-Zellen ist ein Peptidhormon mit 29 Aminosäuren, das aus *Proglucagon* (= Glicentin) gebildet wird. Glucagon wird in *Granula* gespeichert und *exozytiert*. *Gefördert* wird die **Sekretion** durch Aminosäuren aus den Nahrungsproteinen (v. a. Alanin, Arginin), durch eine Hypoglykämie (Fasten, lang anhaltende körperliche Arbeit, **B**) sowie durch Sympathikuserregung (via β_2-Rezeptoren; **A**). Glucose und SIH hingegen *hemmen* die Freisetzung (▶ Abb. 11.3, B). Auch eine erhöhte Plasmakonzentration von freien Fettsäuren wirkt hemmend.

Die **Wirkung** von Glucagon (**A,B,C**) ist großteils antagonistisch zum Insulin. Sie besteht v. a. darin, die Glucosekonzentration im Plasma (= „Blutzuckerspiegel") auch zwischen den Mahlzeiten und bei hohem Glucoseverbrauch hochzuhalten und damit die Energieversorgung sicherzustellen. Dies wird erreicht durch (a) eine vermehrte Glykogenolyse (Leber, nicht Muskel) und (b) eine vermehrte Gluconeogenese aus Lactat, Aminosäuren (Proteinabbau = Katabolismus) und Glycerin (aus der Lipolyse).

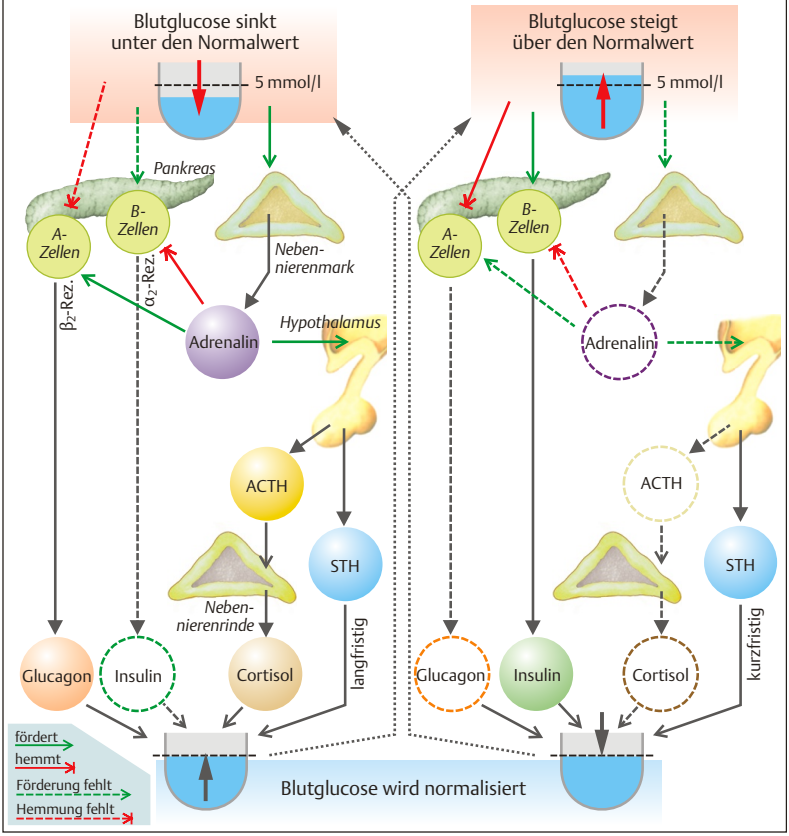
Die Glucagon-Wirkung wir durch *cAMP* vermittelt (S. 302), was normalerweise eine ausreichende Glucose-Bereitstellung (v. a. für das Gehirn) auch zwischen den Mahlzeiten sicherstellt. Beim Diabetes mellitus Typ II (s. o.) ist die Glucosekonzentration im Plasma aber schon von vorne herein überhöht, sodass therapeutisch die Glucagon-bedingte cAMP-Bildung in der Leber durch Biguanide wie *Metformin* gehemmt werden kann.
Erhöhte Plasmakonzentrationen von **Aminosäuren** (**AS**) stimulieren die Insulinausschüttung, was ohne gleichzeitige Glucosezufuhr zu einer *Hypoglykämie* führen würde. Diese wird jedoch dadurch verhindert, dass AS gleichzeitig auch die Freisetzung des Blutzucker-steigernden Glucagons fördern. Glucagon stimuliert allerdings auch die Gluconeogenese aus AS, d. h. diese werden z. T. dem *Energiestoffwechsel* zugeführt. Will man daher z. B. bei einem Patienten AS mit der Absicht infundieren, den Proteinaufbau zu fördern, muss *gleichzeitig Glucose* gegeben werden, um die Verstoffwechselung dieser AS zu verhindern.

Das **Somatostatin** (**SIH**) der D-Zellen (mit 14 AS: **SIH**-14) wird (wie Insulin) bei Erhöhung der Blutkonzentrationen von Glucose und Arginin (also nach dem Essen) freigesetzt und hemmt *parakrin* (über einen G_i-gekoppelten Rezeptor) die Freisetzung von Insulin (▶ Abb. 11.3, B). Damit hemmt SIH nicht nur die verdauungsfördernde Gastrinfreisetzung (▶ Abb. 10.10, B3), sondern beendet auch die insulinabhängige Speicherung der Nahrungsstoffe. SIH hemmt außerdem die Glucagonsekretion (▶ Abb. 11.3, B). Bei Glucosemangel wird dieser Effekt dadurch aufgehoben, dass freigesetzte *Catecholamine* die SIH-Ausschüttung *senken*.

Somatotropin (**STH, GH**) hat akut einen insulinähnlichen Effekt, der durch Somatomedine vermittelt wird (S. 308). Langfristig lässt STH den Blutzucker aber ansteigen, was wachstumsfördernd wirkt.

Über den Einfluss der **Glucocorticoide** auf den Kohlenhydratstoffwechsel (**C**) s. a. Hormone der Nebennierenrinde (S. 326).

B. Hormonale Regelung der Glucosekonzentration im Blut



C. Hormoneffekte auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

Hormon **Funktion**	Insulin satt ← Puffer →	Glucagon hungrig	Adrenalin Alarm, Arbeit	Cortisol Bereitstellung
Glucose				
Aufnahme in die Zelle	+ Muskel, Fettgewebe		+ Muskel	− Muskel, Fettgewebe
Glykolyse	+	−	+	−
Gluconeogenese (Leber)	−	+	+	+
Glykogen				
Bildung ⇄ Abbau	Leber, Muskel ←	Leber →	Leber, Muskel →	Leber ←
Fett				
Bildung ⇄ Abbau	Leber, Fettgewebe ←	Fettgewebe →	Fettgewebe →	Fettgewebe →

Die **Schilddrüse** enthält kugelige *Follikel* (Durchmesser 50 – 500 µm), deren Zellen die beiden iodhaltigen Schilddrüsen(Thyroid-)Hormone *Thyroxin* (**T_4**, Tetraiodthyronin) und *Triiodthyronin* (**T_3**) bilden. T_3 und T_4 werden im *Kolloid* der Follikel *gespeichert* (**A**,**B1**), wobei sie an das Glykoprotein *Thyreoglobulin* gebunden sind (**B2**). Gesteuert werden Synthese und Freigabe von T_3 und T_4 durch die Thyroliberin (**TRH**)-Thyrotropin (**TSH**)-Achse (**A**). T_3/T_4 beeinflussen Wachstum, Reifung und Stoffwechsel des Körpers).

Das dimere **Thyreoglobulin** (660 kDa) wird an den Ribosomen der Schilddrüsenzellen synthetisiert und erhält seine Kohlenhydratkomponente im Golgi-Apparat. Das Thyreoglobulin wird dabei in Vesikel verpackt und dann durch *Exozytose* (**B1**) ins Kolloid abgegeben.

In den sog. parafollikulären oder *C-Zellen* der Schilddrüse wird außerdem *Calcitonin* synthetisiert (S. 320).

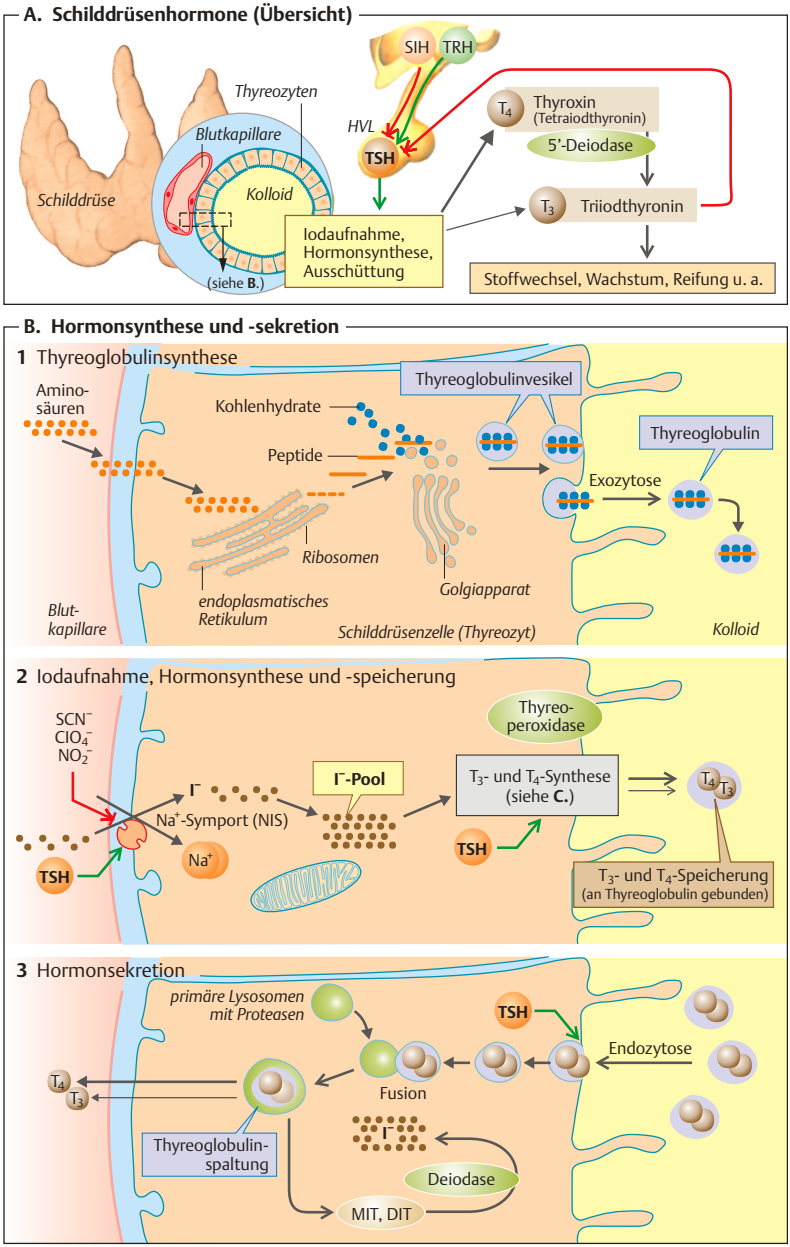
Das zur Hormonsynthese notwendige **Iod** nimmt die Schilddrüsenzelle als Iodidion (I^-) sekundär-*aktiv* über einen 2 Na^+-I^--Symport-Carrier (NIS) aus dem Blut auf und reichert es ca. 25-fach an (**B2**). *TSH erhöht* die Transportkapazität der basolateralen I^--Aufnahme (I^--Anreicherung bis 250-fach). Andere Anionen (z. B., in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit, ClO_4^-, SCN^-, NO_2^-) *hemmen* die I^--Aufnahme kompetitiv.

Zur **Hormonsynthese** wird I^- aus dem intrazellulären *I^--Pool* über Pendrin (I^-/Cl^--Austauscher) auf die Kolloidseite geschafft und mit Hilfe der *Thyreoperoxidase* (TPO) an den Mikrovilli der kolloidseitigen Zellmembran zu elementarem I^0 (oder zum Iodoniumion I^+?) *oxidiert*, das mittels des gleichen Enzyms dort mit ca. 20 der 144 Tyrosylreste des Thyreoglobulins reagiert (**C**). Dabei wird der Phenolring des Tyrosylrests in 3- und/oder 5-Position iodiert, sodass die Proteinkette nun *Diiodtyrosyl*-(*DIT*-) bzw. *Monoiodtyrosyl*-(*MIT*-)*Reste* enthält. Diese Syntheseschritte werden durch *TSH gefördert*, durch Thiouracil, Thiocyanat, Glutathion u. a. reduzierende Stoffe *gehemmt*. Die Struktur des Thyreoglobulins erlaubt es nun, dass die iodierten Tyrosylreste (weiterhin im Kolloid) miteinander reagieren; dabei wird der Phenolring eines DIT (oder MIT) über eine Etherbindung an ein anderes DIT *gekoppelt*, sodass die Thyreoglobulinkette jetzt *Tetraiodthyronyl*- und (in geringerem Maße) *Triiodthyronylreste* aufweist (**C**). Sie stellen die **Speicherform** der Schilddrüsenhormone T_4 bzw. T_3 dar.

Auch die **Ausschüttung von T_3 und T_4** wird von *TSH stimuliert*. Dabei wird das Thyreoglobulin des Kolloids durch *Endozytose* wieder in die Zelle aufgenommen (**B3, C**). Diese Vesikel fusionieren mit primären Lysosomen zu *Phagolysosomen*, in denen das Thyreoglobulin durch Proteasen hydrolysiert wird. Dabei werden T_3 und T_4 freigesetzt (ca. 0,2 bzw. 1 – 3 mol pro mol Thyreoglobulin). Sie werden ins Blut abgegeben (**B3**), während vom gleichfalls freiwerdenden MIT und DIT das I^- durch eine Deiodase abgespalten wird und so wieder zur Neusynthese zur Verfügung steht.

Regulation der Hormonsekretion. Das Tripeptid **TRH** aus dem Hypothalamus (S. 308) *fördert* die TSH-Sekretion im HVL, während **Somatostatin** (**SIH**) sie *hemmt* (**A**). Der TRH-Effekt wird durch T_4 des Plasmas modifiziert. Wie in anderen Zielzellen auch, muss dazu das aufgenommene T_4 intrazellulär zu 5'-T_3 deiodiert werden. T_3 hemmt die TRH-Sekretion im Hypothalamus und verringert die TRH-Rezeptordichte in der Hypophyse, sodass die TSH- und, in der Folge, die T_3/T_4-Ausschüttung sinkt (negative Rückkoppelung). Beim Neugeborenen scheint Kälte die TRH-Freisetzung über neuronale Bahnen zu stimulieren (Thermoregulation) (S. 250). Das heterodimere **TSH** (26 kDa), das aus einer α-Untereinheit (fast identisch mit der von LH, FSH u. HCG) und einer β_1-Untereinheit besteht, steuert (über cAMP u. $[Ca^{2+}]_i$) *sämtliche Funktionen der Schilddrüse*, also die Iodidaufnahme, die Thyreoglobulinsynthese, die T_3/T_4-Synthese und -Ausschüttung (**A – C**), Pendrin und den H_2O_2-Generator (Oxidasen) sowie die Durchblutung und das Wachstum des Organs.

Ein **Kropf** (**Struma**) ist eine diffuse oder knotige *Vergrößerung der Schilddrüse*. Ursache einer diffusen Struma kann z. B. ein *Iodmangel* sein. Die Folge ist ein Mangel an T_3/T_4, der u. a. eine Erhöhung der TSH-Ausschüttung bewirkt. Chronisch vermehrtes TSH führt dann zum Kropf, da sich unter TSH die Follikelzellen vermehren (*hyperplastischer Kropf*). Es steigt nun die T_3/T_4-Synthese, was zur Normalisierung der Blutkonzentration dieser Hormone führen kann: *euthyreote Struma*. Ein solcher Kropf bleibt oft auch dann bestehen, wenn die ursprüngliche „Kropfnoxe" (z. B. Iodmangel) wegfällt.
Zu einem Mangel an T_3/T_4 (**Hypothyreose**) kommt es, wenn auch die vergrößerte Schilddrüse nicht mehr genug T_3/T_4 liefern kann: *hypothyreoter Kropf*. Ein solcher entsteht auch bei angeborenen Störungen der T_3/T_4-Synthese (s. u.), bei Schilddrüsenentzündungen u. a. m.
Bei einer **Hyperthyreose** produziert ein Schilddrüsentumor („heißer Knoten") oder eine diffuse Struma (bei *Basedow-Krankheit*) TSH-unabhängig


A. Schilddrüsenhormone (Übersicht)
SIH
TRH
HVL
TSH
Thyreozyten
Blutkapillare
Kolloid
Schilddrüse
(siehe B.)
Iodaufnahme, Hormonsynthese, Ausschüttung
T4 Thyroxin (Tetraiodthyronin)
5'-Deiodase
T3 Triiodthyronin
Stoffwechsel, Wachstum, Reifung u. a.
B. Hormonsynthese und -sekretion
1 Thyreoglobulinsynthese
Amino-säuren
Kohlenhydrate
Peptide
Thyreoglobulinvesikel
Thyreoglobulin
Exozytose
Ribosomen
endoplasmatisches Retikulum
Golgiapparat
Blut-kapillare
Schilddrüsenzelle (Thyreozyt)
Kolloid
2 Iodaufnahme, Hormonsynthese und -speicherung
SCN⁻
ClO4⁻
NO2⁻
I⁻
Na⁺-Symport (NIS)
Na⁺
I⁻-Pool
Thyreo-peroxidase
T3- und T4-Synthese (siehe C.)
T4 T3
TSH
T3- und T4-Speicherung (an Thyreoglobulin gebunden)
3 Hormonsekretion
primäre Lysosomen mit Proteasen
TSH
Endozytose
Fusion
T4
T3
Thyreoglobulin-spaltung
I⁻
Deiodase
MIT, DIT

zu viel T_3/T_4. In letzterem Fall wird ein *Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor* an diesen gebunden. Dieser Antikörper wirkt wie TSH und stimuliert die T_3/T_4-Produktion und -sekretion.

T_3- und T_4-Transport. T_3 und T_4 liegen im Plasma im Verhältnis 1:40 vor und sind dort zu > 99 % an drei verschiedene Proteine gebunden (bevorzugt T_4): 1. *Thyroxinbindendes Globulin* (**TBG**) transportiert $^2/_3$ des T_4; 2. *Transthyretin* transportiert zusammen mit 3. *Albumin* den Rest des T_4. Freies T_3 und T_4 machen im Blut nur weit weniger als 0,3 % aus, doch stellen sie die an der Zelle wirksame Form dar. Bestimmte Medikamente verdrängen T_3 und T_4 aus der Proteinbindung und erhöhen damit die Plasmaspiegel der freien Hormone.

Wirksamkeit von T_3/T_4. T_3 ist 3 – 8-fach wirksamer als T_4 und wirkt außerdem schneller (T_3 hat eine Halbwertszeit von 1 Tag, T_4 eine von 7 Tagen.) Das im Blut zirkulierende T_3 stammt nur zu 20 % aus der Schilddrüse, 80 % entstehen in Leber und Niere sowie in allen Zielzellen durch Iodabspaltung von T_4. Diese **Umwandlung von T_4 zu T_3** wird durch eine mikrosomale **5'-Deiodase** katalysiert, die das Iod in 5'-Stellung (äußerer Ring) abspaltet (**D**). Aus all diesen Gründen wird T_3 als das wirksame Hormon angesehen, während dem T_4 die Funktion eines *Speichers im Plasma* zukommt.

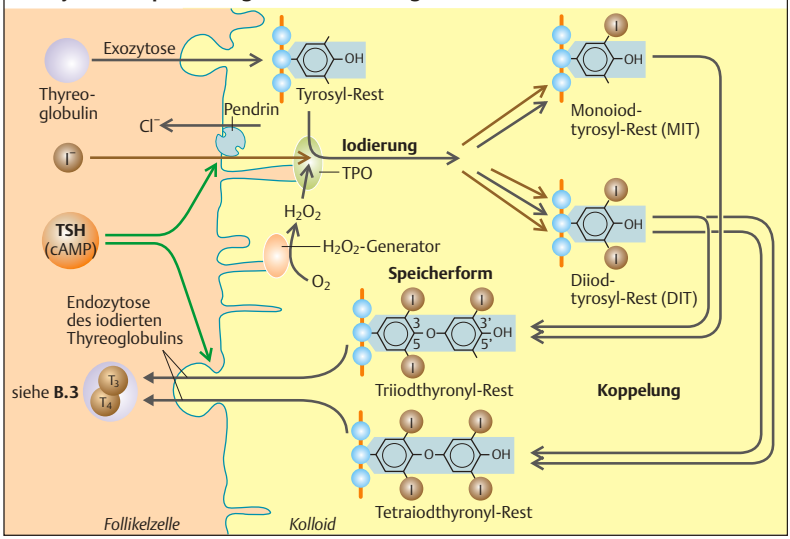
Wird das Iod (durch eine 5-Deiodase) dagegen am inneren Ring entfernt, entsteht aus T_4 das inaktive **reverse T_3 (rT_3)**. Normalerweise werden in der Peripherie etwa gleichviel T_3 und rT_3 produziert (ca. 25 µg/d). Beim *Fasten*, Erschöpfungszuständen und schweren Erkrankungen hingegen ist die Bildung von T_3 verringert (Energieeinsparung, s. u.) und die von rT_3 erhöht, weil die 5'-Deiodase gehemmt wird. Von dieser Hemmung ist die 5'-Deiodase der Hypophyse (s. u.) ausgenommen, sodass eine (in diesem Fall unerwünschte) TSH-Freisetzung durch negative Rückkoppelung unterbleibt.

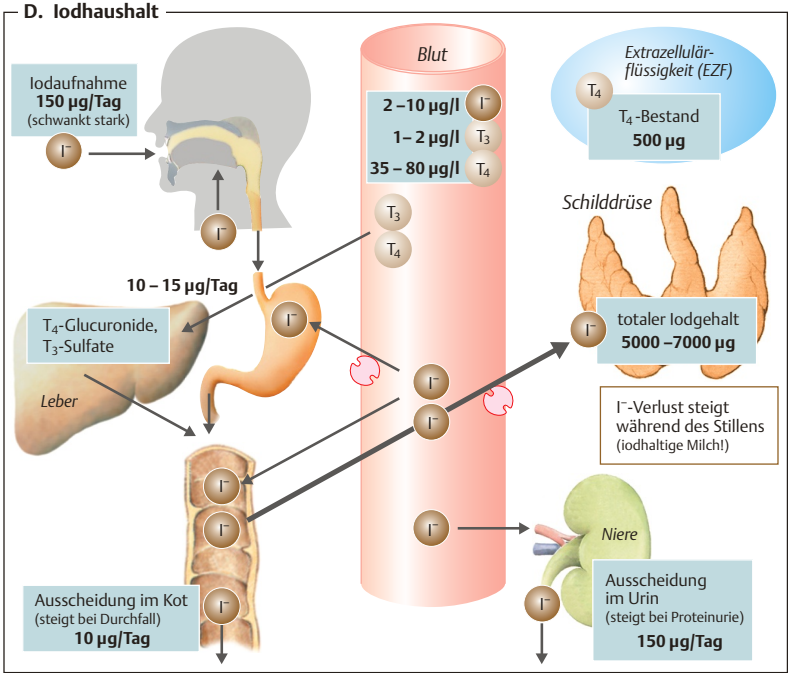
Die **Rezeptoren** für T_3/T_4 sind *hormonempfindliche Transkriptionsfaktoren* (Typ α und β). Sie befinden sich im *Zellkern*, wo der Hormon-Rezeptor-Komplex an die Regulatorproteine bestimmter Gene bindet und deren Transkription beeinflusst.

Die **Wirkungen von T_3/T_4** sind vielfältig, v. a. wird der *Intermediärstoffwechsel* beeinflusst. Dazu gehört die Vermehrung der Mitochondrien und eine erhöhte Cristae-Dichte, eine gesteigerte Expression der *Na^+-K^+-ATPase*, eine Beeinflussung des *Cholesterinstoffwechsels* u. a. m. Damit erhöht T_3 allgemein den *O_2-Verbrauch* bei **verstärktem Energieumsatz** und vermehrt damit die *Wärmeproduktion*. Gezielt wird Letztere dadurch erhöht, dass T_3 die Expression des Entkopplerproteins Thermogenin im braunen Fettgewebe erhöht (S. 248). T_3 beeinflusst auch die *Wirksamkeit anderer Hormone*. So verlieren Insulin, Glucagon, STH und Adrenalin z. B. bei der Hypothyreose ihren Energieumsatz steigernden Effekt, während bei der Hyperthyreose die Adrenalinempfindlichkeit ansteigt (gesteigerte Herzfrequenz u. a.). Wahrscheinlich erhöht T_3 die β-Adrenozeptoren-Dichte. T_3 fördert außerdem *Wachstum* und *Reifung*, vor allem von Gehirn und Knochen.

Ein **Mangel an Schilddrüsenhormonen beim Neugeborenen** führt daher zu Wachstums- und Reifungsrückstand (*Zwergwuchs, verzögerte Sexualentwicklung* u. a.) und zu Störungen im ZNS (*Intelligenzdefekte, Krampfanfälle* u. a.): **Kretinismus**. Gabe von Schilddrüsenhormonen innerhalb der ersten 6 Lebensmonate kann die Störungen z. T. verhindern.

Iodstoffwechsel (**D**). Iod zirkuliert *im Blut* in drei Formen: 1. anorganisches I^- (2 – 10 µg/l), 2. organisches, nichthormonales Iod (Spuren) als iodiertes Thyreoglobulin, MIT, und DIT und 3. Iod, das in T_3 und T_4 enthalten ist, die ihrerseits an Plasmaproteine (s. o.) gebunden sind: „protein bound iodine" (*PBI*) (35 bis 80 µg Iod/l). 90 % davon sind T_4, ein Anteil, der auch „butanolextrahierbares Iod" (*BEI*) genannt wird. Der *Tagesbedarf* an Iod beträgt ca. 150 µg (bei Fieber und Schilddrüsenüberfunktion 250 bis 500 µg). Ausgeschiedenes Iod (**D**) muss mit der **Nahrung** ersetzt werden. Iodreich sind z. B. Meersalz, Meerestiere, Getreide, das auf iodreichem Boden gewachsen ist. Ungenügender Iodgehalt der Nahrungsmittel wird oft durch *Iodzusatz* zum Kochsalz ausgeglichen. Da Iod auch in der *Muttermilch* erscheint, haben stillende Frauen einen erhöhten Iodbedarf (ca. 200 µg/Tag).


C. Synthese, Speicherung und Mobilisierung der Schilddrüsenhormone
Exozytose
Thyreo-globulin
Pendrin
Cl⁻
I⁻
Tyrosyl-Rest
Iodierung
TPO
H2O2
H2O2-Generator
O2
TSH (cAMP)
Endozytose des iodierten Thyreoglobulins
siehe B.3
Speicherform
Triiodthyronyl-Rest
Tetraiodthyronyl-Rest
Monoiod-tyrosyl-Rest (MIT)
Diiod-tyrosyl-Rest (DIT)
Koppelung
Follikelzelle
Kolloid


D. Iodhaushalt
Iodaufnahme 150 µg/Tag (schwankt stark)
10 – 15 µg/Tag
T4-Glucuronide, T3-Sulfate
Leber
Blut
2 –10 µg/l
1– 2 µg/l
35 – 80 µg/l
Extrazellulär-flüssigkeit (EZF)
T4-Bestand 500 µg
Schilddrüse
totaler Iodgehalt 5000 –7000 µg
I⁻-Verlust steigt während des Stillens (iodhaltige Milch!)
Niere
Ausscheidung im Kot (steigt bei Durchfall) 10 µg/Tag
Ausscheidung im Urin (steigt bei Proteinurie) 150 µg/Tag

Calcium, insbesondere die ionisierte Form (Ca^{2+}), spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation zahlreicher Zellfunktionen (S. 50). Calcium ist mit 2 % am Körpergewicht beteiligt; 99 % davon liegen in den Knochen, 1 % ist in den Körperflüssigkeiten gelöst. Die Konzentration des **Gesamt-Calciums** im Serum beträgt normalerweise *2,1 bis 2,6 mmol/l*. Rund 60 % davon sind frei filtrierbar, wovon wiederum $^4/_5$ als freies, **ionisiertes Ca^{2+} (1,1 – 1,3 mmol/l)** vorliegen und $^1/_5$ in *komplex gebundener* Form. 40 % des Gesamt-Calciums im Serum sind **proteingebunden**, v. a. an Albumin, und damit nicht frei filtrierbar.

Diese Proteinbindung vergrößert sich mit steigendem pH-Wert des Blutes, da dabei vermehrt Ca^{2+}-Bindungsstellen am Protein freiwerden. Die Folge ist, dass das *ionisierte Ca^{2+}bei einer Alkalose sinkt* und bei einer *Azidose steigt* (um ca. 0,21 mmol/l Ca^{2+} pro pH-Einheit). Eine *Alkalose*, z. B. durch Hyperventilation, kann also ebenso zu einer **Tetanie** führen wie eine Hypokalzämie (s. u.).

Für einen ausgeglichenen **Calciumhaushalt** (**A**) müssen sich Ca^{2+}-Aufnahme und Ca^{2+}-Abgabe die Waage halten. Die tägliche *Ca^{2+}-Aufnahme* beträgt ca. 12 – 35 mmol/Tag (1 mmol = 2 mval = 40 mg). Milch, Käse, Eier und „hartes" Wasser sind besonders Ca^{2+}-reich. Bei ausgeglichener Ca^{2+}-Bilanz wird die aufgenommene Menge wieder größtenteils mit dem *Stuhl*, der Rest mit dem *Urin* ausgeschieden (**A**), während bei Ca^{2+}-Mangel bis zu 90 % des Nahrungs-Ca^{2+} im Darm absorbiert werden (S. 290).

Während der **Schwangerschaft** und beim **Stillen** besteht ein erhöhter Bedarf an Ca^{2+}, das über die Plazenta (ca. 625 mmol) bzw. über die Muttermilch (bis zu 2000 mmol) vom Kind aufgenommen und in sein Skelett eingebaut wird. Ein **Ca^{2+}-Mangel** tritt daher oft während und nach einer Schwangerschaft auf.

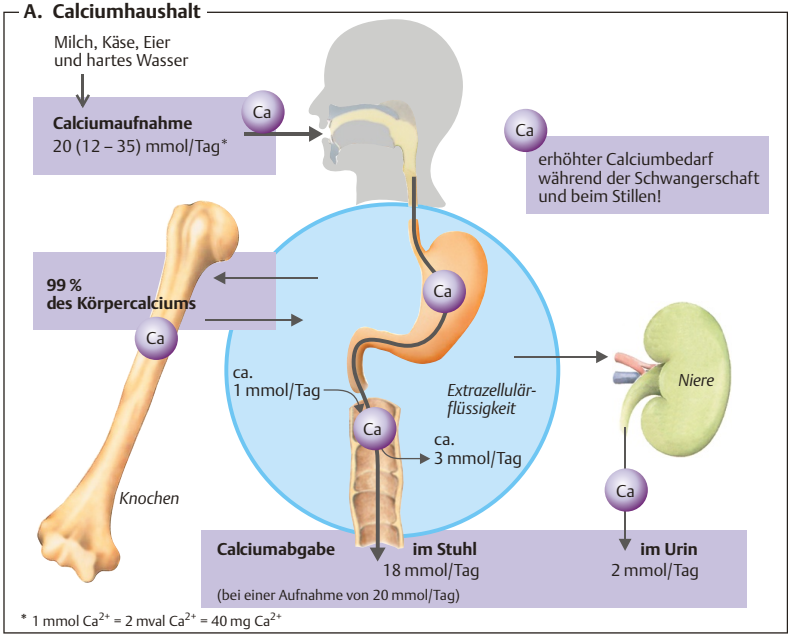
Phosphat. Täglich werden etwa 1,4 g „Phosphat" aufgenommen (solche Massenangaben für Phosphat in der Klinik beziehen sich üblicherweise auf den elementaren Phosphor). 0,9 g/d davon werden im Darm netto-absorbiert (**E**). Im Stuhl erscheinen im Mittel 0,5 g/d (= Aufnahme – Nettoabsorption). Die **Phosphatkonzentration** im Serum beträgt normalerweise 0,8 – 1,4 mmol/l (= 25 – 43 mg/l Phosphor). Aus dem *Phosphatpool* des Extrazellulärraums (EZR) werden rund 0,2 g/d in den *Knochen* eingebaut und von dort im Mittel auch wieder abgegeben. In den Nieren werden täglich rund 6,3 g/d glomerulär filtriert (= 180 l/d · 35 mg/l), und mit dem Harn wird soviel ausgeschieden wie im Darm aufgenommen wurde (Steady state); bei den genannten Zahlen sind das also 0,9 g/d, was einer fraktionellen renalen Ausscheidung von ca. 14 % entspricht (s. a. ▶ Abb. 7.17C1).

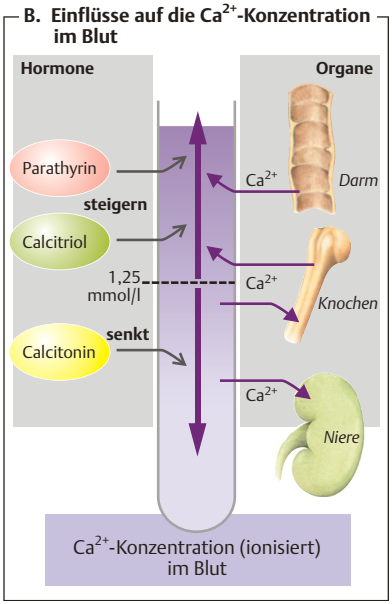
Der *Phosphathaushalt ist eng mit dem Calciumhaushalt verbunden*. Das betrifft u. a. die Bildung schlecht löslicher **Calciumphosphatsalze**. Überschreitet das Produkt von Ca^{2+}-Konzentration mal Phosphatkonzentration einen bestimmten Wert (*Löslichkeitsprodukt*), kommt es zur Calciumphosphat-*Ausfällung* aus der Lösung, bzw. im lebenden Organismus zur Ablagerung von Calciumphosphatsalzen, und zwar vorwiegend im *Knochen*, u. U. aber auch in anderen Organen. Infundiertes Phosphat senkt die Ca^{2+}-Konzentration im Serum (**F**, rechts), da Calciumphosphat im Knochen ausfällt. Umgekehrt führt eine Hypophosphatämie zu einer Hyperkalzämie (Ca^{2+}-Freisetzung aus dem Knochen; **F**, links).

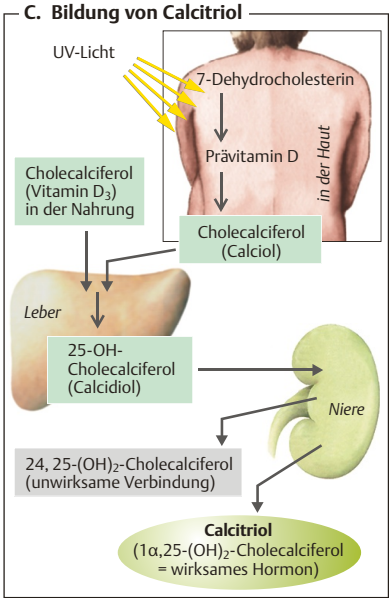
Magnesium ist *in der Zelle* mengenmäßig das wichtigste divalente Kation (5 mmol/l), das zu ca. 95 % an Proteine und andere Makromoleküle gebunden ist. Intrazelluläres Mg^{2+} formt einen wichtigen Komplex mit ATP und ist außerdem ein bedeutender Kofaktor für zahlreiche Enzyme, Transporter, Transmitterrezeptoren u. a. m. *Extrazellulär* befindet sich nur etwa 1 % des Körper-Magnesiums. Dort beträgt die Magnesiumkonzentration 0,7 – 1,2 mmol/l, wovon 30 % an Proteine und weitere 15 % an Phosphat und andere Anionen gebunden sind. Täglich nehmen wir ca. 350 mg Magnesium auf, wovon etwa 1/3 in Jejunum und Ileum absorbiert wird. Dieser Wert steigt in Anwesenheit von Calcitriol (s. u.).

Der **hormonalen Steuerung** des Calcium-, Phosphat- und Mg^{2+}-Haushaltes dienen *Parathyrin*, *Calcitriol* und *Calcitonin*. Sie wirken v. a. an *drei Organen*: am *Darm*, an der *Niere* und am *Knochen* (**B**, **D** u. **F**).

Parathyrin (**PTH, Parathormon**). PTH ist ein Peptidhormon mit 84 Aminosäuren. Es wird in den *Nebenschilddrüsen* (Epithelkörperchen) gebildet. Synthese und Abgabe von PTH werden durch die Konzentration des *ionisierten* **Ca^{2+} im Plasma** geregelt, für das die Drüsenzellen eigene *Ca^{2+}-Sensoren* (S. 50) besitzen. Sinkt die Konzentration unter den Normwert (*Hypokalzämie*), wird vermehrt PTH ins Blut abgegeben, steigt sie darüber, vermindert sich die PTH-Ausschüttung (**D**, links).


A. Calciumhaushalt
Milch, Käse, Eier
und hartes Wasser
Calciumaufnahme
20 (12 – 35) mmol/Tag*
Ca
Ca
erhöhter Calciumbedarf
während der Schwangerschaft
und beim Stillen!
99 %
des Körpercalciums
Ca
Ca
ca.
1 mmol/Tag
Extrazellulär-
flüssigkeit
Niere
Ca
ca.
3 mmol/Tag
Ca
Knochen
Calciumabgabe
im Stuhl
18 mmol/Tag
im Urin
2 mmol/Tag
(bei einer Aufnahme von 20 mmol/Tag)
* 1 mmol Ca2+ = 2 mval Ca2+ = 40 mg Ca2+


B. Einflüsse auf die Ca2+-Konzentration im Blut
Hormone
Organe
Parathyrin
steigern
Calcitriol
1,25
mmol/l
Calcitonin
senkt
Ca2+
Darm
Ca2+
Knochen
Ca2+
Niere
Ca2+-Konzentration (ionisiert)
im Blut


C. Bildung von Calcitriol
UV-Licht
7-Dehydrocholesterin
Prävitamin D
in der Haut
Cholecalciferol
(Vitamin D3)
in der Nahrung
Cholecalciferol
(Calciol)
Leber
25-OH-
Cholecalciferol
(Calcidiol)
Niere
24, 25-(OH)2-Cholecalciferol
(unwirksame Verbindung)
Calcitriol
(1α,25-(OH)2-Cholecalciferol
= wirksames Hormon)

Die **PTH-Wirkungen** zielen alle auf eine Wiederanhebung des (vorher abgesunkenen) **Ca^{2+}-Spiegels** ab (**D**): (1) Im **Knochen** werden die Osteoklasten (s. u.) aktiviert, d. h. es kommt zum *Knochenabbau*, wobei Ca^{2+} (und Phosphat) frei wird. (2) PTH stimuliert den letzten, renalen Syntheseschritt von Calcitriol, das dann am **Darm** die Ca^{2+}-Aufnahme fördert (s. u.). (3) PTH *erhöht* an der **Niere** auch die *Ca^{2+}-Resorption*, was besonders wegen des erhöhten Ca^{2+}-Anfalls durch die Wirkung (1) und (2) wichtig ist.

PTH-Mangel oder -Unwirksamkeit (*Hypo- bzw. Pseudohypoparathyreoidismus*) führt zur **Hypokalzämie** (destabilisiert Ruhepotenzial → Krämpfe: *Tetanie*) und zu sekundärem Calcitriol-Mangel, während ein Übermaß an PTH (*Hyperparathyreoidismus*) ebenso wie eine maligne Osteolyse, die die Ca^{2+}-Regulation überfordert, eine **Hyperkalzämie** zur Folge hat, die längerfristig zu Verkalkungen (Niere u. a.) und, bei $[Ca^{2+}] > 3{,}5$ mmol/l, zu Koma, Niereninsuffizienz und Herzrhythmusstörungen führen.

Der **Mg^{2+}-Haushalt** wird mittel PTH vor allem über die renale Mg^{2+}-Ausscheidung geregelt (S. 204). Außerdem hemmt PTH die **Phosphatresorption**. Die dadurch entstehende Hypophosphatämie fördert die Ca^{2+}-Freisetzung aus dem Knochen bzw. verhindert, dass Ca^{2+}-Phosphat im Gewebe ausfällt (Löslichkeitsprodukt; s. o.).

(Thyro-)**Calcitonin** (**CT**) ist ein Peptidhormon (32 Aminosäuren) und wird v. a. in den parafollikulären oder *C-Zellen der Schilddrüse* gebildet, die ebenfalls Ca^{2+}-Sensoren (S. 50) besitzen. Durch eine Hyperkalzämie wird die CT-Plasmakonzentration um ein Vielfaches erhöht (**D**, rechts), bei $[Ca^{2+}] < 2$ mmol/l ist kein CT mehr nachweisbar. CT erniedrigt den (erhöhten) Ca^{2+}-Gehalt des Serums vor allem durch seine Wirkung auf den **Knochen**. Es hemmt dort die durch PTH geförderte *Osteoklastentätigkeit*, führt also (zumindest vorübergehend) zu einem vermehrten Einbau von Ca^{2+} in den Knochen (**D5**). Einige *Magen-Darm-Hormone* erhöhen die CT-Ausschüttung, wodurch der Einbau des postprandial absorbierten Ca^{2+} in den Knochen gefördert wird. Dieser Effekt sowie evtl. ein retardierender Einfluss des CT auf die Verdauungstätigkeit verhindern eine postprandiale Hyperkalzämie, was ja eine (in diesem Fall unerwünschte) Hemmung der PTH-Ausschüttung und in der Folge eine vermehrte Nierenausscheidung des gerade erst absorbierten Ca^{2+} zur Folge hätte. Auch an der Niere können CT-Wirkungen nachgewiesen werden (**D6**).

Calcitriol (= 1,25-$(OH)_2$-Cholecalciferol). An der **Synthese** dieses lipophilen, steroidähnlichen Hormons sind mehrere Organe beteiligt (**C**). Aus *7-Dehydrocholesterin* entsteht in der **Haut** durch *UV-Bestrahlung* (Sonne, Höhensonne) über eine Zwischenstufe (*Prävitamin D*) **Calciol** (= Cholecalciferol = **Vitamin D_3**). Beide Produkte werden im Blut an das *Vitamin-D-Bindungsprotein* (DBP) gebunden, wobei Calciol die höhere Affinität hat und daher bevorzugt abtransportiert wird. Prävitamin D verbleibt somit auch noch einige Zeit nach der UV-Einwirkung in der Haut (Kurzzeitspeicher). An DBP, das in der Schwangerschaft östrogenabhängig vermehrt produziert wird, sind auch Calcidiol und Calcitriol (s. u.) gebunden.

Bei unzureichender UV-Exposition muss Calciol oral **als Vitamin** zugeführt werden. Kinder benötigen ca. 400 Einheiten = 10 µg/d, Erwachsene die Hälfte. Statt des aus Tieren gewonnenen Vitamin D_3 kann auch das ebenso wirksame *Ergocalciferol* (= *Vitamin D_2*) pflanzlichen Ursprungs Verwendung finden. (Die folgenden Schritte gelten dafür sinngemäß.)

Calciol wird in der **Leber** zu **Calcidiol** (= 25-OH-Cholecalciferol) umgewandelt. Im Plasma stellt es mit 25 µg/l und einer Halbwertszeit von 15 d die wesentliche *Speicherform* dar. Erst in der **Niere** (und u. U. in der Plazenta) entsteht die eigentlich wirksame Substanz, das **Calcitriol** (= 1,25-$(OH)_2$-Cholecalciferol; **C**).

Die **Regelung** der Calcitriolplasmakonzentration setzt sowohl an der renalen *1-α-Hydroxylase* d. h. am letzten Syntheseschritt, als auch an dem Enzym an, das Calcitriol unwirksam macht, die *24-Hydroxylase*. **Erhöht** wird der Calcitriolspiegel dadurch, dass das bei *Hypokalzämie* vermehrt sezernierte *PTH* (**D2**), ein *Phosphatmangel* sowie *Prolactin* (Laktation!) die 1-α-Hydroxylase aktivieren und die 24-Hydroxylase hemmen. **Gesenkt** wird der Calcitriolspiegel dadurch, dass *Calcitriol* (a) die 1-α-Hydroxylase direkt hemmt, (b) die PTH-Ausschüttung hemmt sowie (c) via Förderung der intestinalen Ca^{2+}- und Phosphat-Absorption (s. u.) die Plasmakonzentrationen von Ca^{2+} und Phosphat wieder anhebt. Beide Ionen hemmen die 1-α-Hydroxylase, Phosphat aktiviert zudem die 24-Hydroxylase.

Wichtigstes **Zielorgan** des Calcitriols ist der **Darm**, doch wirkt es auch auf **Knochen**, Niere, Plazenta, Milchdrüsen, Haarfollikel, Haut u. a. Organe. Es bindet an seinen Kernrezeptor und

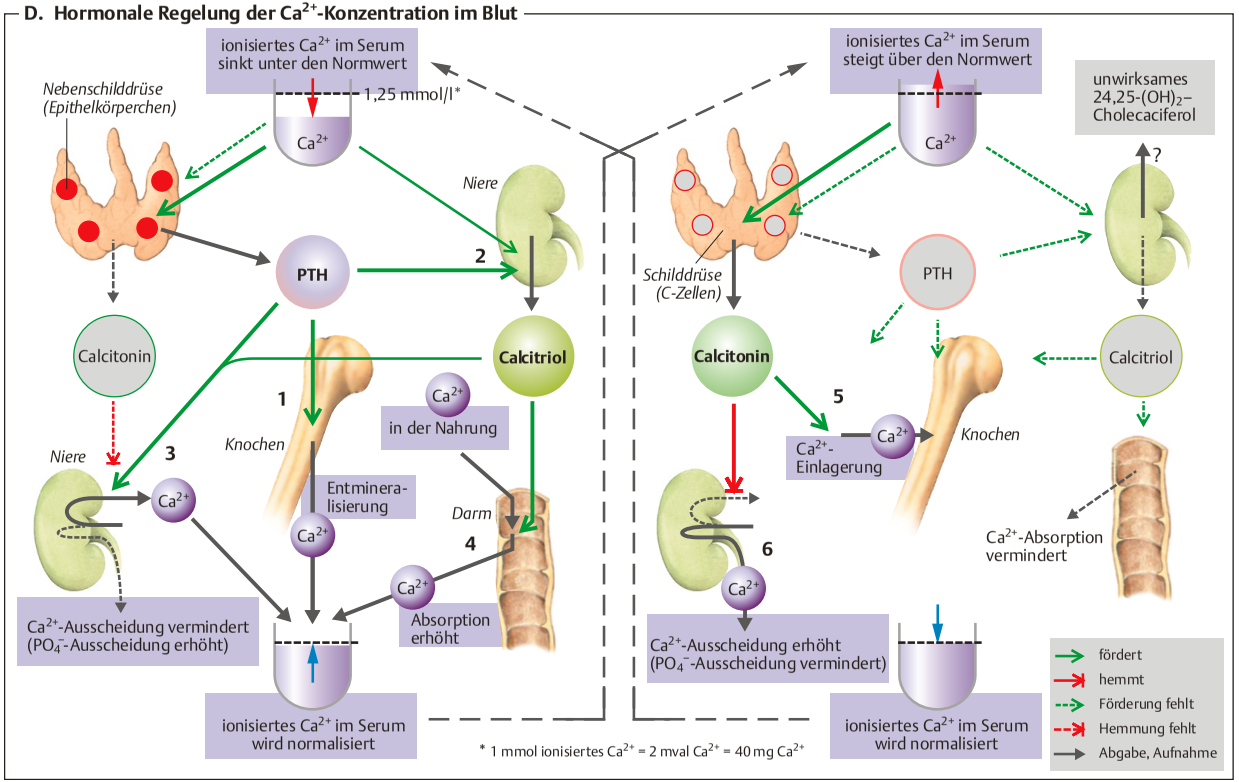


Abb. 11.13 Calcium- und Phosphathaushalt II

induziert die Expression von Calciumbindungsprotein und Ca^{2+}-ATPase (S. 50). Einige Effekte sind nicht genomischer Natur. Normalerweise fördert Calcitriol die intestinale Absorption sowohl von Mg^{2+} als auch von Ca^{2+} (**D4**) sowie die *Mineralisation* des Skeletts; bei Überdosierung *entkalkt* es hingegen den Knochen, ein Effekt, der durch PTH potenziert wird. Auch an Niere (S. 202), Plazenta und Milchdrüsen steigert Calcitriol den Transport von Ca^{2+} und Phosphat.

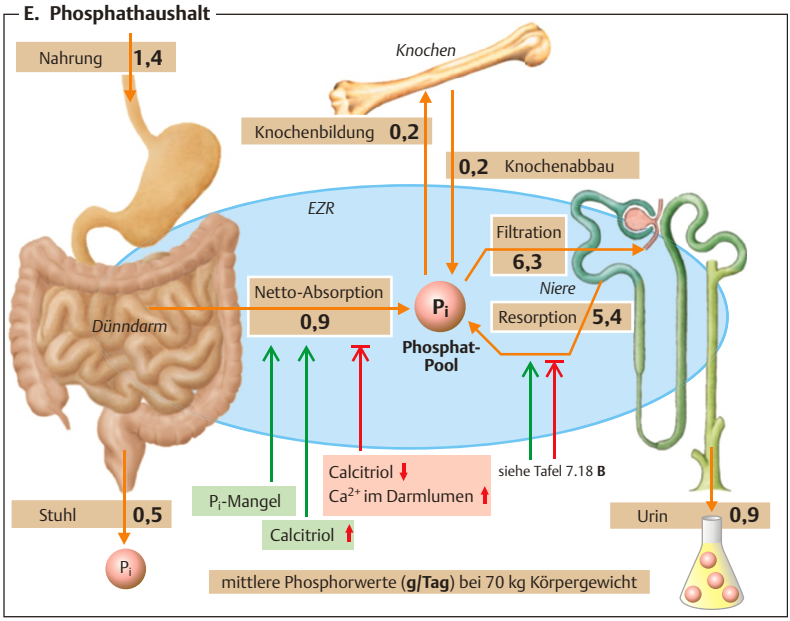
Bei vorübergehender **Hypokalzämie** dient der Knochen zwar als kurzzeitiger Ca^{2+}-Puffer (**D**), doch wird das Ca^{2+}-Defizit letztendlich durch eine via Calcitriol erhöhte Aufnahme aus dem Darm gedeckt. Steht hingegen nicht genügend Calcitriol zur Verfügung, z. B. bei **Vitamin-D-Mangel** durch verringerte Zufuhr oder Absorption (Störung der Fettverdauung), durch UV-Licht-Mangel oder bei verminderter 1-α-Hydroxylierung (*Niereninsuffizienz*), kommt es zur Demineralisation des Skeletts (*Osteomalazie*; bei Kindern: *Rachitis*). Grund dafür ist vor allem die wegen der chronischen Hypokalzämie anhaltend erhöhte PTH-Ausschüttung (*kompensatorischer Hyperparathyreoidismus*).

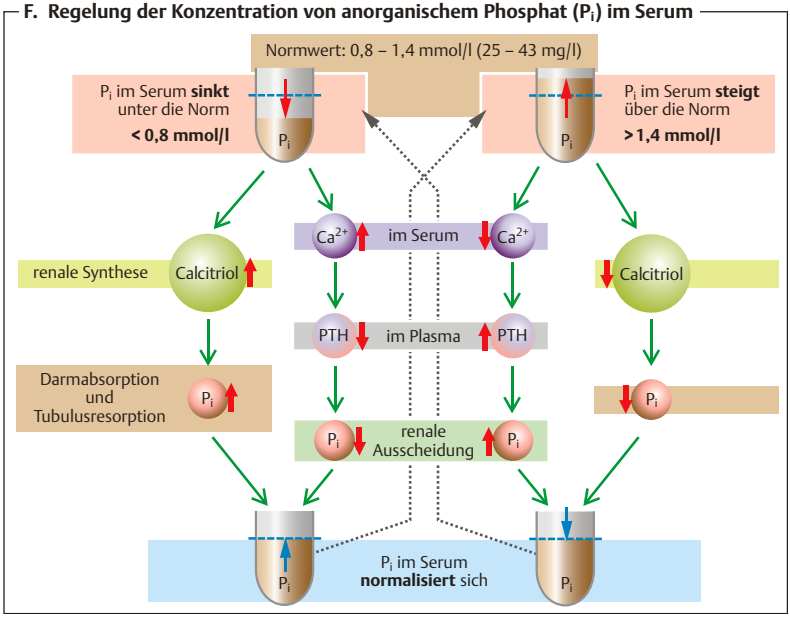
▸ **Leptin, Serotonin und Osteocalcin in der Endokrinologie des Knochens.** Neuere Erkenntnisse zeigen, dass es über die o. g. Regulationen des Ca^{2+}-, Mg^{2+}- und Phosphathaushalts hinaus noch weitere wichtige Aspekte der Knochenendokrinologie existieren.

Leptin (Proteohormon mit 167 AS) aus den Adipozyten (S. 256), *hemmt* via Sympathikus und β_2-Adrenozeptoren der Osteoblasten *den Knochenaufbau* und *erhöht* über CART (S. 256) den *Knochenabbau* durch die Osteoclasten. Leptin *hemmt* außerdem die Synthese und Ausschüttung von *Serotonin* in den serotonergen Neurone des Hirnstamms. Deren Axone erreichen die Serotonin-Rezeptoren Htr2c (Serotonin = 5-Hydroxytryptamin = Htr) des ventromedialen Hypothalamus, doch hat die Hemmung der Serotoninsynthese und -ausschüttung durch Leptin nun zur Folge, dass die *Knochenmasse abnimmt*. Die leptingesteuerte Hemmung der serotonergen Neurone im Hypothalamus führt außerdem über verminderte Besetzung der Rezeptoren Htr1a und Htr2b im Nucleus arcuatus zur *Verminderung des Appetits*. Hier sind also Knochenstoffwechsel und Energiezufuhr gemeinsam reguliert. Dies macht insofern Sinn, weil ein gleichzeitiger Knochenumbau (Remodeling) in vielen Knochenanteilen, z. B. nach Frakturen, auf einen Schlag viel mehr Energie erfordert als ein langsamer Knochenabbau (Vijai et al.: Cell 138, S. 976, 2009).

Das Serotonin *aus* (den enterochromaffinen Zellen) *der Darmwand* hemmt die Knochenbildung direkt (jetzt über Htr1b an den Osteoblasten). Der Knochenabbau bei bestimmten Formen der Osteoporose (erhöhte Serotoninkonzentration im Plasma) kann daher durch Hemmung der intestinalen Serotoninsynthese gebremst werden. (Die Blut-Hirnschranke ist für Serotonin dicht.)

Osteocalcin (Peptid mit 49 AS) wird von den Osteoblasten als Hormon sezerniert und kann die Sekretion von *Insulin* im Pankreas fördern. Wenn die drei Glutamylreste von Osteocalcin carboxyliert sind, ist es inaktiv, wenn es untercarboxyliert ist, entsteht die aktive Form. Der Leptin-abhängige Sympathikotonus hemmt die Untercarboxylierung und verhindert damit die Wirkung auf das Pankreas. Osteocalcin aus den Osteoblasten steigert auch die Sekretion von *Testosteron* in den Leydig-Zellen und erhöht damit die Fertilität männlicher Mäuse.


E. Phosphathaushalt
Nahrung 1,4
Knochen
Knochenbildung 0,2
0,2 Knochenabbau
EZR
Filtration 6,3
Niere
Netto-Absorption 0,9
Dünndarm
Pi
Phosphat-Pool
Resorption 5,4
Calcitriol ↓
Ca2+ im Darmlumen ↑
siehe Tafel 7.18 B
Stuhl 0,5
Pi-Mangel
Calcitriol ↑
Urin 0,9
Pi
mittlere Phosphorwerte (g/Tag) bei 70 kg Körpergewicht


F. Regelung der Konzentration von anorganischem Phosphat (Pi) im Serum
Normwert: 0,8 – 1,4 mmol/l (25 – 43 mg/l)
Pi im Serum sinkt unter die Norm
< 0,8 mmol/l
Pi im Serum steigt über die Norm
> 1,4 mmol/l
Ca2+ im Serum Ca2+
renale Synthese
Calcitriol
Calcitriol
PTH im Plasma PTH
Darmabsorption und Tubulusresorption
Pi
renale Ausscheidung
Pi im Serum normalisiert sich

Cholesterin (Cholesterol) ist die Muttersubstanz der Steroidhormone (**A**). Es entsteht v. a. in der *Leber* über mehrere Zwischenstufen (*Squalen, Lanosterin* u. a.) aus *Acetyl-CoA* und wird durch Lipoproteine zu den endokrinen Drüsen transportiert (S. 284). Auch in der Nebennierenrinde kann Cholesterin de novo synthetisiert werden, nicht jedoch in der Plazenta (S. 334). Steroidhormone werden nur in geringer Menge an ihren jeweiligen Produktionsorten (Nebennierenrinde, Ovar, Hoden, Plazenta) gespeichert, bei Bedarf müssen sie also erst aus dem zellulären Cholesterinvorrat synthetisiert werden.

Cholesterin enthält 27 C-Atome. Über mehrere Zwischenstufen entsteht die Ausgangssubstanz der Steroidhormone, **Pregnenolon** (21 C-Atome; **A,a**). Aus Pregnenolon wird **Progesteron** gebildet (**A,b**), das nicht nur selbst ein wirksames (weibliches Sexual-)Hormon ist (S. 328), sondern aus dem auch alle anderen Steroidhormone synthetisiert werden können: 1. die *Hormone der Nebennierenrinde* (**NNR**) mit 21 C-Atomen (**A**, gelbe und orange Felder), 2. die männlichen Sexualhormone (*Androgene*) mit 19 C-Atome im *Hoden*, im *Ovar* und in der *NNR* (**A**, grüne und blaue Felder) und 3. weitere weibliche Sexualhormone (*Östrogene*) mit 18 C-Atomen im *Ovar* (**A**, rote Felder).

Die Ausgangssubstanzen der Steroidhormonsynthese sind in allen Steroidhormondrüsen vorhanden. Welches Hormon endgültig wo produziert wird, hängt daher davon ab, 1. welche *Rezeptoren* für die übergeordneten Steuerhormone (ACTH, FSH, LH etc.) vorhanden sind und 2. welche *Enzyme* zur Veränderung des Steroidmolekülgerüstes in der jeweiligen Hormondrüsenzelle dominieren. Die **Nebennierenrinde** enthält *17-, 21- und 11-Hydroxylasen*, also Enzyme, die eine OH-Gruppe an dem der Zahl entsprechenden C-Atom des Steroids einführen (Nummerierung s. **A**, links oben). Hydroxylierung am C-Atom 21 (**A,c**) macht das Steroid für die 17-Hydroxylase unangreifbar: Es können, wie in der *Zona glomerulosa* der NNR, dann nur noch die **Mineralcorticoide** (S. 208), also *Corticosteron* und *Aldosteron* (**A, d** und **e**), gebildet werden. Wird zuerst am C-Atom 17 hydroxyliert (**A, f** oder **g**), führt der weitere Syntheseweg einerseits zu den **Glucocorticoiden** (v. a. *Zona fasciculata* der *NNR* [**A, h-j-k**]), andererseits zu den sog. **17-Ketosteroiden** mit einer Ketogruppe am C-Atom 17 (**A, l** und **m**). Glucocorticoide und 17-Ketosteroide können also, auch unter Umgehung des Progesterons, aus *17α-OH-Pregnenolon* gebildet werden.

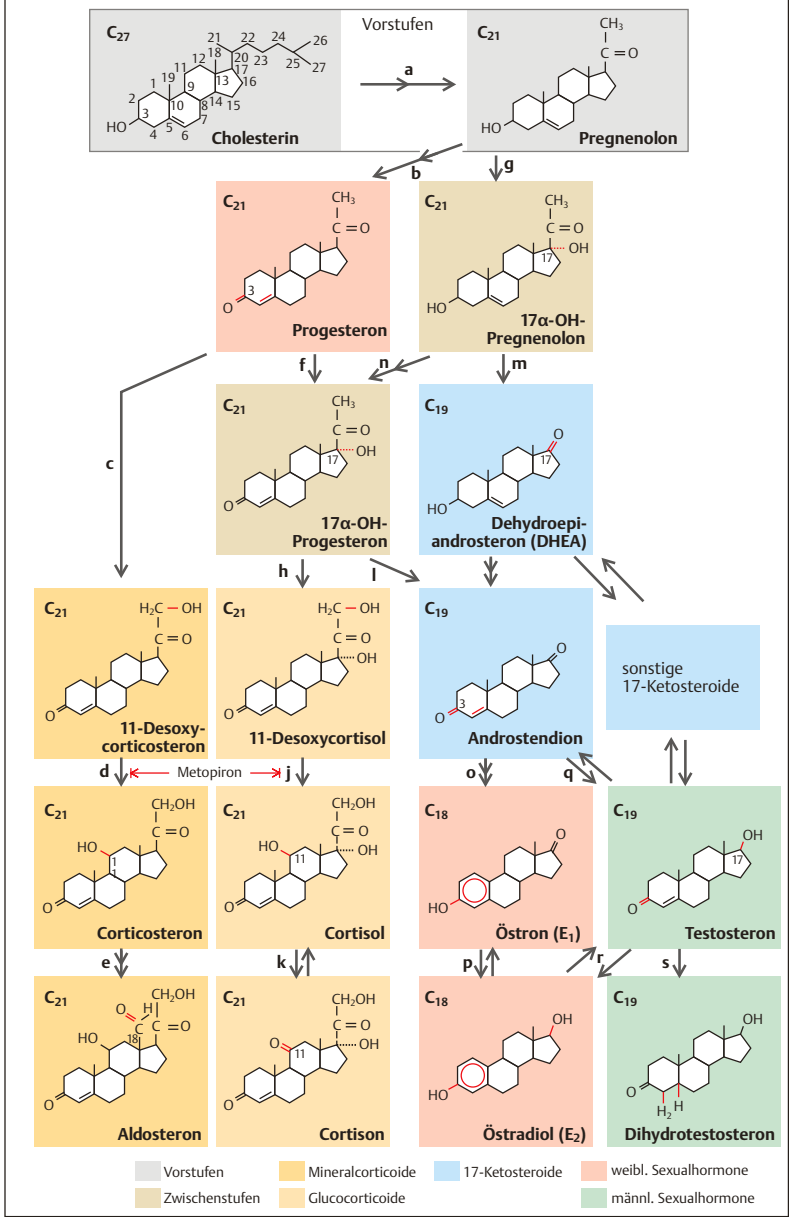
Von den 17-Ketosteroiden führt ein direkter Weg zu den beiden **Östrogenen** (S. 332) *Östron und Östradiol* (**A, o-p**) oder ein indirekter über das androgene Hormon *Testosteron* (**A, q-r-p**). An manchen Zielzellen für Androgene (z. B. Prostata) ist *Dihydrotestosteron* oder *Östradiol* die eigentlich wirksame Substanz; beide entstehen aus Testosteron (**A, s** bzw. **r**).

17-Ketosteroide werden in den Gonaden (Hoden, Eierstöcke) und in der NNR gebildet. Sie erscheinen auch im Urin, was beim sog. *Metopiron-* (*Metyrapon-*)*Test* zur Prüfung der *ACTH-Reserve* ausgenützt wird: Normalerweise steht die ACTH-Ausschüttung unter der (Rückkoppelungs-)Kontrolle der Glucocorticoide (S. 326). Metopiron hemmt die 11-Hydroxylase (**A, d** und **j**), sodass unter dem nun enthemmten ACTH-Antrieb normalerweise vermehrt 17-Ketosteroide entstehen. Ist dies (bei gesunder NNR) nicht der Fall, muss auf eine krankhafte Veränderung der ACTH-Ausschüttung geschlossen werden.

Der **Abbau der Steroidhormone** findet hauptsächlich in der **Leber** statt. Sie werden dort meist mit ihren OH-Gruppen an *Sulfat* oder *Glucuronsäure* gekoppelt und anschließend mit der Galle (S. 182) oder dem Harn (S. 278) ausgeschieden. Hauptausscheidungsform der Östrogene ist das *Östriol*, die der Gestagene (Progesteron, 17α-OH-Progesteron) *Pregnandiol*. Seine Messung im Urin kann dem *Schwangerschaftsnachweis* dienen (S. 334).

Ein Anstieg des Östrogenspiegels beim *Mann* (Normalwerte s. Tabelle) (S. 332), z. B. durch verminderten Östrogenabbau (*Leberschaden*), führt u. a. zur Entwicklung von Brüsten (Gynäkomastie).

A. Biosynthese der Steroidhormone



Die *Zona glomerulosa* (**A1**) der Nebennierenrinde (**NNR**) produziert die sog. *Mineralocortico*(stero)*ide Aldosteron*, Corticosteron und 11-Desoxycorticosteron (S. 324). Die *Zona fasciculata* (**A2**) synthetisiert hauptsächlich das *Glucocortico*(stero)*id Cortisol* (= Hydrocortison) und (in geringem Ausmaß) Cortison. Die *Zona reticularis* (**A3**) ist Hauptursprungsort der *Androgene der NNR*, die, wie z. B. Dehydroepiandrosteron, als Ausgangssubstanz für Sexualhormone in andere Gewebe exportiert werden (S. 334).

Für den **Transport des Cortisols** im Blut wird dieses v. a. an *Transcortin* (= *Cortisol-bindendes Globulin* = *CBG*) gebunden, ein spezifisches Transportprotein mit hoher Bindungsaffinität. Ändert sich die Konformation von CBG, z. B. in der Umgebung von Entzündungen, wird Cortisol freigesetzt.

Für die **Regelung** der Cortisolbildung und -freisetzung sind *CRH* und *ACTH* verantwortlich (**A4, 5**). ACTH sorgt außerdem für die Aufrechterhaltung der NNR-Struktur und für die Bereitstellung der Hormonausgangssubstanzen (Cholesterin aus Cholesterinestern sowie Neusynthese; Progesteron, 17α-OH-Progesteron) (S. 324). Die *ACTH-Ausschüttung* wird einerseits von *CRH* und Adrenalin gefördert und steht andererseits unter der (negativen Rückkoppelungs-)Kontrolle von *Cortisol* (z. T. über CRH, **A** u. ▶ Abb. 11.3A).

Zudem existiert noch ein spontaner **Tag-Nacht-Rhythmus** der CRH-Auschüttung und damit auch der ACTH- und Cortisolausschüttung, die am Morgen ihren höchsten Wert haben (**B**, „Mittelwert"). Messungen der Hormonkonzentration in kurzen Abständen zeigen, dass die ACTH- und damit die Cortisolausschüttung in 2- bis 3-stündigen *Episoden* erfolgt (**B**).

Rezeptorproteine (S. 306) für die Glucocorticoide hat man in praktisch allen Organen gefunden. Die **Wirkungen** der (lebensnotwendigen) Glucocorticoide sind daher vielfältig. Sie beeinflussen u. a. folgende Funktionen:

1. **Kohlenhydrat- und Aminosäurenstoffwechsel** (s. a. ▶ Abb. 11.8, A u. ▶ Abb. 11.9, C): Cortisol *erhöht die Glucosekonzentration* im Blut (im Extremfall: „Steroiddiabetes"), wozu *Aminosäuren* aus dem Proteinabbau verwendet werden. Cortisol wirkt also *katabol* (Substrat abbauend bis hin zu Gewebe abbauend). Dadurch erhöht sich auch die Ausscheidung von Harnstoff.

2. **Herz- und Kreislauf:** Hier führen die Glucocorticoide zu einer *Verstärkung der Herzkraft* und zur *Gefäßkonstriktion*, was in beiden Fällen durch eine *Verstärkung der Catecholamineffekte* (S. 240) geschieht: *permissive Cortisolwirkung*. Außerdem führt Cortisol zu einer vermehrten Bildung von Adrenalin im Nebennierenmark (**A6**) und von Angiotensinogen in der Leber (S. 210).

3. Glucocorticoide wirken (v. a. in höherer Dosierung) **antientzündlich** und **antiallergisch**, weil sie die Synthese von Lymphokinen und die Histaminfreisetzung (S. 118) hemmen sowie die Lysosomen stabilisieren. Umgekehrt erhöhen u. a. Interleukin 1 und 2 sowie TNFα die CRH-Sekretion, was z. B. bei schweren Infektionen zu hohen Cortisolspiegeln führt (s. u.).

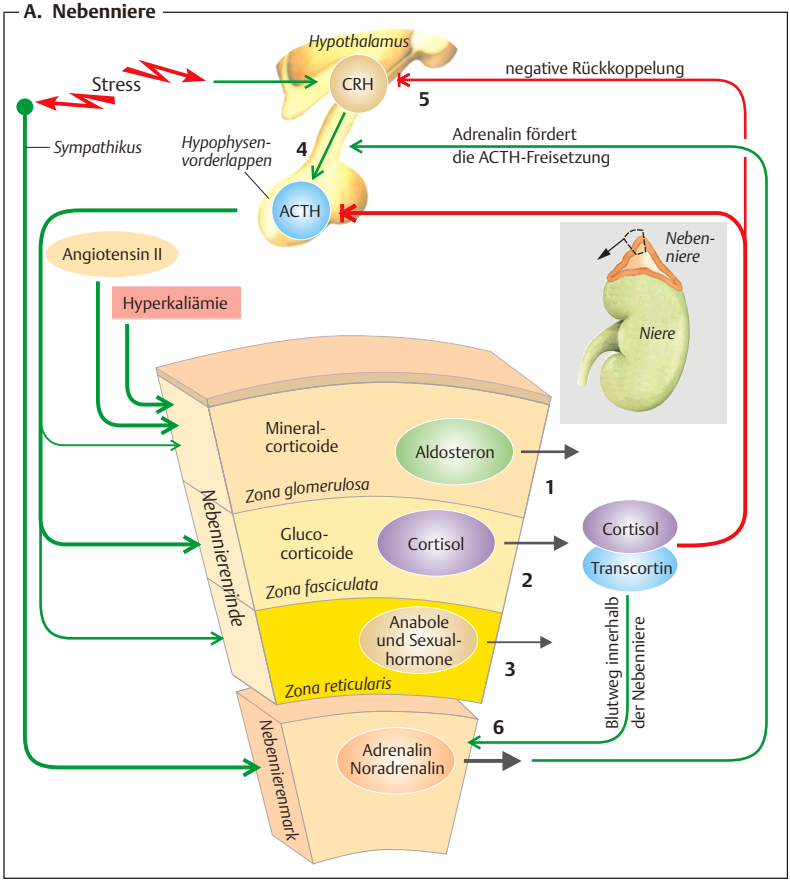
4. **Niere:** Glucocorticoide verzögern die Wasserausscheidung und halten eine normale GFR aufrecht. Sie reagieren auch mit Aldosteronrezeptoren, werden jedoch in den Aldosteronzielzellen durch eine 11β-Hydroxysteroid-Oxidoreduktase (Typ 2) zu inaktivem Cortison umgebaut. Daher sind normale Cortisolkonzentrationen am Aldosteronrezeptor nicht wirksam.
Eine Hemmung des Enzyms durch *Glycyrrhicinsäure* (Süßholzbestandteil, v. a. in Lakritze und Grapefruits) vermindert diese Inaktivierung. Dadurch imitiert Cortisol Aldosteronwirkungen (*Na^+-Retention, Hypertoniegefahr*).

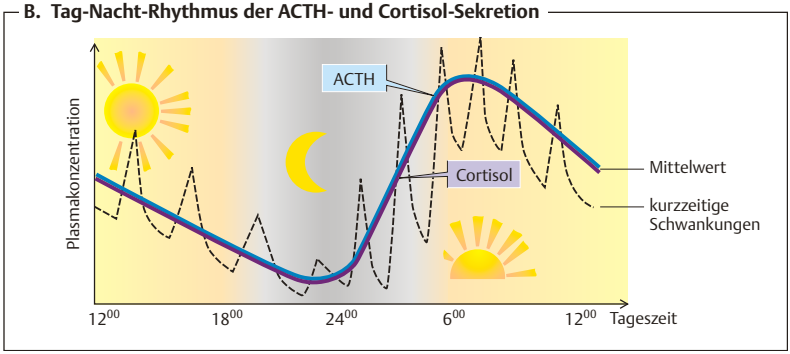
5. Am **Magen** schwächen die Glucocorticoide den Mukosaschutz, sodass bei hoher Glucocorticoiddosierung oder starkem Stress (s. u.) die Gefahr von Magengeschwüren (S. 270) besteht.

6. Am **Gehirn** kommt es bei erhöhtem Glucocorticoidspiegel neben der Wirkung auf den Hypothalamus (**A**) zu *EEG*- und *psychischen Veränderungen*.

Stress durch *körperliche Arbeit* oder *psychische Belastungen* erhöht über vermehrte CRH-Freisetzung und einen erhöhten Sympathikotonus die Ausschüttung von Cortisol (**A**). Viele der o. g. Cortisolwirkungen stehen daher auch im Dienste dieser Stressreaktion (Mobilisierung des Energiestoffwechsels, Erhöhung der Herzleistung u. a.). Schwere körperliche (z. B. Sepsis) oder psychische Erkrankungen (z. B. Depression) halten die Cortisolspiegel den ganzen Tag über auf sehr hohem Niveau (bis zum 10-fachen Normalwert).

Abb. 11.16 Nebennierenrindenhormone





Die Ei-Entwicklung (**Oogenese**) von der Oogonie bis zum *Oozyten 1. Ordnung* (im Primordialfollikel) läuft bereits weit vor der Geburt ab, also viel früher als die entsprechenden Stufen der Spermatogenese (S. 338). Diese fetale Phase ist nach der 1. Schwangerschaftswoche abgeschlossen, danach entstehen keine neuen Eizellen mehr. Die Oozyten verharren dann in einer Ruhestellung, bis ab Beginn der Geschlechtsreife ca. alle 28 Tage ein Ei im Graaf-Follikel zur Befruchtung heranreift.

Menstruationszyklus. Nach Eintritt der Geschlechtsreife der Frau unterliegt die Sekretion folgender Hormone einem ca. 28-tägigen Zyklus (**A1,2**): *Gonadoliberin* (**GnRH**) und *Dopamin* (**PIH**) aus dem Hypothalamus, *Follitropin* (**FSH**), *Lutropin* (**LH**) und *Prolactin* (**PRL**) aus der Hypophyse sowie *Progesteron*, die *Östrogene* (v. a. *Östradiol* = E_2) und *Inhibin* aus dem Ovar. Dabei steuert GnRH die pulsatile Freisetzung von FSH und LH (S. 330), die wiederum die Ausschüttung von E_2 und Progesteron regulieren. Durch die periodische Hormonausschüttung werden die weiblichen Sexualfunktionen mit dem Ziel gesteuert, einmal pro Monat eine befruchtungsfähige Eizelle im Ovar heranreifen zu lassen (**A4**) sowie die Geschlechtsorgane der Frau auf die Samenaufnahme und die Einnistung eines befruchteten Eies (*Nidation*) vorzubereiten (**A5**). Merkmal dieses *Menstruationszyklus* ist die monatlich wiederkehrende, vaginale *Menstruations-* oder *Regelblutung*, deren Einsetzen definitionsgemäß der Zyklusbeginn ist.

Auslösend für den Beginn der **Pubertät** ist das Einsetzen der GnRH-Sekretion, dem die Bindung des hypothalamischen Peptidhormons **Kisspeptin** an seinem Rezeptor (KiSS-1) vorausgehen muss. Die erste Regelblutung (**Menarche**) tritt bei Mitteleuropäerinnen mit ca. 13 Jahren auf. Ab etwa dem 40. Lebensjahr werden die Zyklen unregelmäßiger, und nach einer Übergangsphase von bis zu 10 Jahren (**Klimakterium**) kommt es mit ca. 48 – 52 Jahren zur letzten Regelblutung (**Menopause**).

Die **Zykluslänge** beträgt 21 bis zu 35 Tage. Der zweite Zyklusteil, die *Lutealphase* (= sekretorische oder Gelbkörperphase) dauert regelmäßig ca. 14 Tage, während der erste Teil, die *Follikelphase* (= proliferative Phase) 7 – 21 Tage dauern kann. Die *Ovulation* (Eisprung) trennt die beiden Phasen voneinander (**A**).

Schwankt die Zyklusdauer um mehr als 2 – 3 Tage, findet wohl keine Ovulation statt. Solche **anovulatorischen Zyklen** machen auch bei gesunden Frauen bis zu 20 % der Zyklen aus.

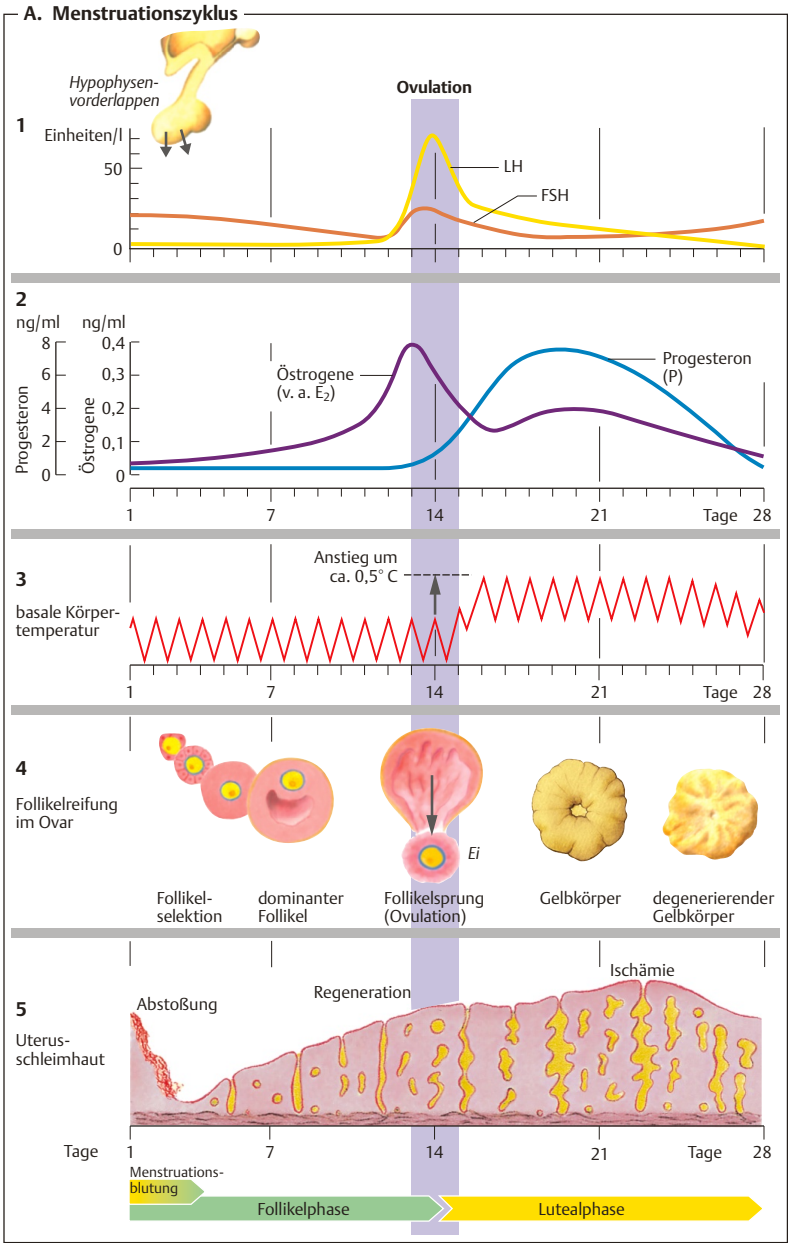
Während des Zyklus spielen sich (neben sonstigen körperlichen und psychischen Umstellungen) an *Ovar*, *Uterus* und *Zervix* folgende Veränderungen ab (**A**):

1. Tag: Beginn der Menstruationsblutung (Dauer: ca. 2 – 6 Tage).

1. – 14. Tag (variabel, s. o.): Die **Follikelphase** beginnt mit dem 1. Tag der Blutung und dauert bis zur Ovulation. Diese Phase dient dem Aufbau der *Uterusschleimhaut* (Endometrium), die so für die Aufnahme einer befruchteten Eizelle vorbereitet wird (**A5**). Im *Ovar* reifen in dieser Phase unter dem Einfluss von FSH ca. 20 *Follikel* heran. Einer davon wird dominant (S. 330) und produziert zunehmende Mengen von *Östrogenen* (**A4**). Der *Muttermund* (Zervixöffnung) ist klein und durch einen hochviskösen Schleimpfropf verschlossen.

14. Tag (variabel, s. o.): Die Östrogenproduktion des Follikels steigt ab dem 12. bis 13. Tag stark an (**A2**). Die dadurch verstärkte LH-Ausschüttung führt zur **Ovulation** (**A1, 4**). 1 – 2 Tage danach erhöht sich die *Basaltemperatur* (morgendliche, vor dem Aufstehen und nüchtern gemessene Körpertemperatur) um etwa 0,5 °C und verbleibt auf dem erhöhten Wert bis gegen Ende des Zyklus (**A3**). Der Basaltemperatursprung wird als Indikator für die stattgefundene Ovulation verwendet. Während der Ovulation ist der *Zervixschleim* weniger viskös (er kann in langen Fäden ausgezogen werden: *Spinnbarkeit*) und der *Muttermund* ist etwas geöffnet, was den Durchtritt von Spermien ermöglicht.

14. – 28. Tag: Die **Lutealphase** ist durch die Entwicklung des *Gelbkörpers* (**A4**), das von ihm sezernierte *Progesteron* (**A2**) und durch Sekretion der *Drüsen der Uterusschleimhaut* charakterisiert (**A5**). Am stärksten reagiert die Uterusschleimhaut etwa am 22. Zyklustag auf Progesteron, also an dem Termin, an dem die *Nidation* erfolgt, vorausgesetzt, dass eine Befruchtung stattgefunden hat. Andernfalls bewirken Progesteron und die Östrogene nun eine Hemmung der GnRH-Ausschüttung (S. 330), was zur Rückbildung des Gelbkörpers führt. Der dadurch verursachte rasche Abfall der Östrogen- und Progesteronkonzentrationen im Plasma (**A2**) führt zur Konstriktion der Endometriumgefäße und zur Ischämie: Es kommt zur Abstoßung der Uterusschleimhaut, also zur **Menstruationsblutung** (**A5**).


A. Menstruationszyklus
Hypophysen-vorderlappen
Ovulation
1
Einheiten/l
50
0
LH
FSH
2
ng/ml
ng/ml
8
6
4
2
0
0,4
0,3
0,2
0,1
0
Progesteron
Östrogene
Östrogene (v. a. E_2)
Progesteron (P)
1
7
14
21
Tage
28
3
basale Körper-temperatur
Anstieg um ca. 0,5° C
1
7
14
21
Tage
28
4
Follikelreifung im Ovar
Ei
Follikel-selektion
dominanter Follikel
Follikelsprung (Ovulation)
Gelbkörper
degenerierender Gelbkörper
5
Uterus-schleimhaut
Abstoßung
Regeneration
Ischämie
Tage
1
7
14
21
Tage
28
Menstruations-blutung
Follikelphase
Lutealphase

Bei der geschlechtsreifen Frau wird unter dem Einfluss verschiedener Neurotransmitter das gonadotrope Releasing-Hormon **Gonadoliberin** oder **GnRH** alle 60 – 90 min in Pulsen von 1 min Dauer (*pulsatil*) sezerniert, was die ebenso pulsatile Freisetzung von **FSH** und **LH** aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL) bewirkt. Ein wesentlich schnellerer Rhythmus oder eine kontinuierliche Abgabe senkt die Ausschüttung von FSH und LH erheblich, was zur Unfruchtbarkeit führt. Während des Menstruationszyklus ändert sich die Ausschüttung von LH und FSH auch *relativ zueinander*, d. h. es gibt noch andere Einflüsse auf ihre Freisetzung.

Neben **zentralnervösen Wirkungen** (psychische Einflüsse, Stress), die von einer Reihe von **Transmittern** im hypothalamischen Pfortaderblut vermittelt werden (z. B. Noradrenalin [NA] und Neuropeptid Y [NPY]), sind es die Ovarialhormone *Östrogene* (E_1, E_2, E_3, s. u.), *Progesteron* und *Inhibin*, die die LH- und FSH-Freisetzung modulieren. Der Einfluss der Ovarialhormone auf die GnRH-Sekretion ist ein indirekter: Sie beeinflussen Nervenzellen des ZNS, die die GnRH-sezernierenden Neurone u. a. über Glutamat, NA und NPY stimulieren sowie über GABA und Opioide hemmen.

Bereits am **Ende der Lutealphase** steigt der FSH-Spiegel wieder an (▶ Abb. 11.17, A1), sodass FSH in der **frühen Follikelphase** (**A1**) die Proliferation des Stratum granulosum einer Kohorte von ca. 20 Follikeln bewirkt und in deren *Granulosazellen* die *Aromatase* induziert. Dieses Enzym bildet die beiden *Östrogene* E_2 bzw. E_1 aus den Androgenen *Testosteron* und *Androstendion* (▶ Abb. 11.15, A, Schritt *r* bzw. *o*), die in den *Thekazellen* synthetisiert und von den Granulosazellen aufgenommen werden. Die Sekretion von LH ist relativ niedrig (**A1** u. ▶ Abb. 11.17, A1), doch aktiviert es in den Thekazellen Enzyme, die die für die Östrogensynthese notwendigen Androgene bereitstellen (17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase, C17-C20-Lyase). Die Östrogene im Follikel erhöhen dessen eigene FSH-Rezeptordichte, sodass derjenige Follikel mit dem höchsten Östrogengehalt die höchste FSH-Empfindlichkeit erreicht und in dieser selbst verstärkenden Schleife etwa am 6. Tag als *dominanter Follikel* selektiert wird (**A2**). In der mittleren Follikelphase halten die Östrogene die FSH- und LH-Sekretion in Grenzen (negative Rückkoppelung, unterstützt durch *Inhibin*; **A2**), induzieren aber anschließend vermehrt LH-Rezeptoren an den Granulosazellen. Daraufhin produzieren diese jetzt auch Progesteron (Beginn der „*Luteinisierung*"), das von den Thekazellen aufgenommen (**A3**) und als Ausgangssubstanz für eine weitere Steigerung der Androgensynthese verwendet wird (▶ Abb. 11.15, A, Schritte *f* und *l*).

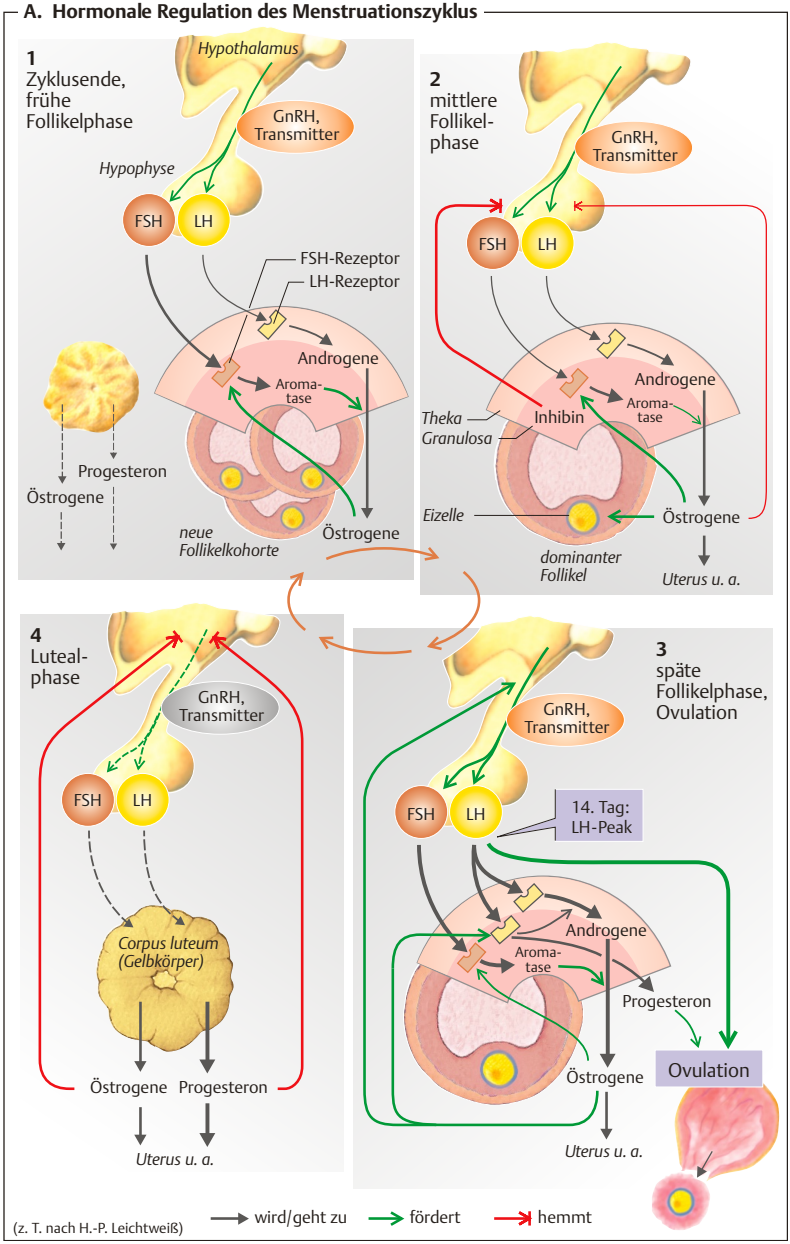
Die Östrogene und das Inhibin des dominanten Follikels hemmen zunehmend die FSH-Sekretion, sodass in den anderen, mitgewachsenen Follikeln die Östrogenproduktion sinkt. Folglich stauen sich dort die Androgene, was zur **Apoptose der nichtselektierten Follikel** führt.

In der **späten Follikelphase** (**A3**) erhöht sich die *Freisetzung* von LH und FSH zunehmend, sodass ihre Plasmakonzentrationen steil ansteigen. Der *FSH-Peak* (ca. 13. Tag) induziert die *1. Reifeteilung* der Eizelle. Die Östrogene erhöhen (v. a. via Hypothalamus) die LH-Sekretion, mehr Androgene und somit mehr Östrogene werden gebildet (*positive Rückkoppelung*), sodass der LH-Spiegel rasch auf ein Maximum anwächst: **LH-Peak** am **14. Tag** (**A2**). Ca. 10 h später öffnet sich der Follikel und das Ei wird freigesetzt: **Ovulation.** Fehlt dieser plötzliche LH-Anstieg oder ist er zu niedrig, kommt es zu keiner Ovulation, d. h., es ist keine Schwangerschaft möglich.

Lutealphase (**A4**). LH, FSH und die Östrogene wandeln den Follikel in den Gelbkörper um, der nun stark zunehmend das gestagene **Progesteron** produziert. In der damit beginnenden Lutealphase (**A**) wirken Östrogene und Progesteron *hemmend* auf die Sekretion von FSH und LH (z. T. indirekt via Hemmung von GnRH, s. o.), sodass deren Plasmakonzentration rasch absinkt. Diese jetzt *negative Rückkoppelung* führt dazu, dass die Östrogen- und Progesteron-Plasmakonzentrationen gegen Ende des Zyklus (ca. 26. Tag) besonders stark absinken und die **Menstruationsblutung** ausgelöst wird (▶ Abb. 11.17, A2). Schon kurz davor steigt die FSH-Sekretion wieder an (**A4**).

„Pille" (siehe auch „Mini-Pille") (S. 333). Führt man bereits in der ersten Hälfte des Zyklus Östrogene zusammen mit Gestagenen künstlich zu, kommt es zu keiner Ovulation. Auf diesem Prinzip beruhen die meisten *Ovulationshemmer*.

Abb. 11.18 Menstruationszyklus: Hormonelle Regelung



Östrogene (E) sind Steroidhormone mit 18 C-Atomen und werden in erster Linie aus dem 17-Ketosteroid Androstendion, z. T. via Testosteron, gebildet (▶ Abb. 11.15, A). **Bildungsorte** sind das *Ovar* (Granulosa- und Thekazellen), die *Plazenta* (S. 334), die *Nebennierenrinde* und die *Leydig-Zwischenzellen des Hodens* (S. 338). In einigen Zielzellen des Testosterons wird es in Östradiol umgewandelt, um dort als solches wirksam zu werden.

Neben dem wichtigsten Östrogen *Östradiol* (E_2) haben auch *Östron* (E_1) und *Östriol* (E_3) eine, wenn auch schwächere, **Wirksamkeit** (relative Wirkung $E_2:E_1:E_3 = 10:5:1$). Zum **Transport** im Blut werden die E (und Testosteron) v. a. an das *Sexualhormon-bindende Globulin* (*SHBG*) gebunden. Wesentliches *Abbauprodukt* von E_2 ist E_3.

Oral aufgenommenes E_2 ist praktisch wirkungslos, da es schon bei der ersten Leberpassage weitgehend aus dem Blut entfernt wird. **Oral wirksame Östrogene** müssen daher einen etwas anderen chemischen Aufbau haben.

Wirkungen. E sind für die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsmerkmale von Bedeutung, allerdings bei weitem nicht in dem Umfang wie es die Androgene für die männliche Geschlechtsentwicklung sind. Zu einer optimalen Progesteronwirkung (s. u.) ist oft ein vorbereitender Einfluss der E notwendig (Uterus u. a.). Weitere wichtige E-Wirkungen sind:

- Während des **Menstruationszyklus** (Tab.) fördern die E die *Follikelreifung* im Ovar. Im Uterus fördern die E die *Proliferation* (Aufbau) der Uterusschleimhaut und verstärken die Kontraktionen der Uterusmuskulatur. In der Vagina führen die E zur Verdickung der Schleimhaut und zu einer vermehrten Abstoßung glykogenhaltiger Epithelzellen. Das Glykogen erlaubt eine vermehrte Milchsäureproduktion durch die Döderlein-Bakterien, was den pH-Wert in der Scheide auf 5,5 – 3,5 erniedrigt und damit die Infektionsgefahr verringert. In der *Zervix* ist der Muttermund mit dem *zervikalen Schleimpfropf* eine wesentliche Barriere für das Eindringen der Spermien in den Uterus. Östrogen verändert die Konsistenz dieses Schleimes in einer Weise, die, besonders am Ovulationstermin, die Wanderung der Spermien fördert und ihre Überlebenszeit erhöht.
- Für den **Befruchtungsvorgang** bereiten die E die Spermien (im weiblichen Organismus) auf das Eindringen in die Eihülle vor (*Kapazitation*) und regeln die Wanderungsgeschwindigkeit des Eies durch den Eileiter.
- **Extragonadale E-Wirkungen:** E stimuliert während der Pubertät das Brustwachstum, die Veränderungen an der Vagina, die subkutane Fettverteilung sowie (zusammen mit Androgenen) die Scham- und Achselbehaarung.

Antihormonelle Therapie bei Krebs. Viele *Mamma-Karzinome* haben Rezeptoren für E, sodass E das Tumorwachstum steigert. Ist das bei einer postmenopausalen Patientin der Fall, so kann sie mit kompetitiv hemmenden Östrogenrezeptormodulatoren (Tamoxifen) oder Aromatase-Hemmern (hemmen periphere Östrogensynthese) behandelt werden. Bei prämenopausalen Frauen steigt dann allerdings die GnRH-vermittelte Sekretion von LH und FSH (▶ Abb. 11.18, A4), was die Östrogenbildung anregt (Rückkoppelung!). Hier muss zusätzlich die GnRH-Sekretion gehemmt werden.
Weiterhin erhöhen die E die **Gerinnungsfähigkeit** des Blutes, was z. B. bei Gabe der „Pille" eine etwas erhöhte Thrombosegefahr mit sich bringt.

E führen sowohl an der *Niere* als auch lokal zur H_2O- und Salzretention. Letzteres führt zu einem lokalen Ödem, was zur Hautstraffung mittels E-haltiger Kosmetika genutzt wurde. Am *Knochen* wird durch die E das Längenwachstum gebremst, der Epiphysenschluss beschleunigt (auch beim Mann) und die Osteoblastentätigkeit gefördert. Daher führt ein E-Mangel nach der Menopause zum Verlust von Knochenmasse (*Osteoporose*). E senken außerdem die Konzentration von *LDL* und erhöhen die von VLDL und HDL (S. 282), womit erklärt werden könnte, dass Arteriosklerose bei Frauen vor der Menopause seltener vorkommt als beim Mann. E machen die *Haut* dünner und weicher, vermindern die Talgdrüsen und vermehren die Fettablagerung in der Unterhaut. Schließlich beeinflussen die E zahlreiche *ZNS-Funktionen*, so das sexuelle und soziale Verhalten, die psychische Reaktionsweise u. a. m.

Phase	Östradiol [ng/ml]	Progesteron [ng/ml]
Frau		
frühe Follikelphase	0,06	0,3
mittlere u. späte Follikelphase	0,1 ⇒ 0,4	1,0
Ovulation	0,4	2,0
mittlere Lutealphase	0,2	8 – 16
Schwangerschaft	7 – 14	40 ⇒ 130
1 d nach Entbindung		20
Mann	0,05	0,3

Das bei weitem wirksamste gestagene (schwangerschaftserhaltende) Hormon ist das Progesteron (**P**). Es ist ein Steroidhormon mit 21 C-Atomen, das aus Cholesterin via Pregnenolongebildet wird (S. 324). *Bildungsorte* sind der *Gelbkörper*, der *Follikel*, die *Plazenta* (S. 334) und, auch beim Mann, die *Nebennierenrinde*. Zum **Transport** im Plasma wird es (wie Cortisol) v. a. an das Cortisol-bindende Globulin (CBG = Transcortin) gebunden. Wie E_2 wird P schon bei der ersten Leberpassage weitgehend abgebaut, sodass oral gegebenes P praktisch unwirksam ist. Wesentliches *Abbauprodukt* von Progesteron ist *Pregnandiol*.

Wirkungen. Die *Hauptaufgabe* von P ist es, den Genitaltrakt der Frau für die Aufnahme und Reifung des befruchteten Eies vorzubereiten und die **Schwangerschaft zu erhalten** (Tab.). P antagonisiert viele E-Wirkungen, doch ist für zahlreiche P-Wirkungen ein vorhergehender (z. B. E-induzierte Vermehrung der P-Rezeptoren in der Follikelphase) oder gleichzeitiger *Einfluss von E* notwendig (z. B. Brustwachstum, s. u.).

Der **Uterus** ist das wichtigste Zielorgan des P. Nach vorhergehendem E-Einfluss fördert P das Wachstum der Uterusmuskulatur (Myometrium), bewirkt in der Uterusschleimhaut (Endometrium), die unter E-Einfluss aufgebaut worden ist, den drüsigen Umbau (S. 328) und verändert dort die Gefäßversorgung und den Glykogengehalt: Umwandlung von proliferativem zu sekretorischem Endometrium (Höhepunkt ca. am 22. Zyklustag). Jetzt wird P auch wichtig für die eventuelle Einnistung (*Nidation*) eines befruchteten Eies. P reduziert außerdem die Myometriumaktivität, was während der Schwangerschaft wichtig ist. An der **Zervix** verkleinert P den Muttermund und verändert die Konsistenz des Schleimpfropfes in einer Weise, die diesen für Spermien praktisch undurchdringbar macht.

„Mini-Pille“ (siehe auch „Pille“) (S. 330). P hemmt in der Lutealphase die LH-Freisetzung. Werden progesteronähnliche Gestagene auch in der Follikelphase gegeben, beeinträchtigt dieser Hemmeffekt die Ovulation, was zusammen mit der Wirkung auf die Zervix (s. o.) und einem die Kapazitation der Spermien (S. 332) hemmenden Effekt *kontrazeptiv* wirkt.

Im **ZNS** wirken hohe P-Dosen (über das Abbauprodukt Pregnenolon) anästhetisch. P fördert die Bereitschaft für epileptische Anfälle, hat einen sog. thermogenen Effekt, der zur Erhöhung der Basaltemperatur (S. 328) führt und ist wahrscheinlich die Ursache für Verhaltensstörungen und Depressionen vor der Menstruationsblutung und am Ende der Schwangerschaft. An der **Niere** hemmt P etwas die Aldosteronwirkung, was zu einer vermehrten NaCl-Ausscheidung führt.

Immunverträglichkeit Mutter/Kind

Wegen der vom Vater ererbten Antigene sind Fötus und Mutter immunologisch nur zur Hälfte kompatibel. Das mütterliche Immunsystem erkennt die vom Vater stammenden Histokompatibilitäts-Antigene (humane Leukozyten-Antigene = **HLA** vom Typ A, B, C) als „fremd“. Würde man der Mutter daher nach Ende der Schwangerschaft ein Organ des Kindes transplantieren, käme es sofort zu Abstoßung des Tranplantats. (Umgekehrt kommen dem Fötus die Antigene der Mutter zunächst noch nicht „fremd“ vor, da sein Immunsystem noch unreif ist.) Die Frage ist, warum die Mutter das Kind während der Schwangerschaft immunologisch toleriert.

Zu Beginn der Schwangerschaft bildet der Embryo (-blast) aus eigenen Zellen den Trophoblasten, der ihn als Schutz- und Nährschicht umschließt, es entsteht die *Blastozyste*. Diese heftet sich am Uterusepithel fest und dringt ins Endometrium ein (Einnistung = *Implantation*). Dort wandelt sich die Uterusschleimhaut zur Dezidua um, die die Blastozyste ernährt. Im wachsenden *Trophoblast* entstehen Hohlräume, die Lakunen. Dann sprossen Blutgefäße im Embryoblasten und im Trophoblasten, und es bilden sich Zotten (= Villi), die vom Blut der Mutter umgeben sind, es entsteht die *Plazenta*. Hier sind die embryonalen Trophoblastzellen im direkten Kontakt mit der Uterus-Schleimhaut.

Die Trophoblastzellen tragen keine HLA-Antigene vom Typ A, B, C, was eigentlich ihre Abtötung durch die *Perforine* der natürlichen Killerzellen (S. 114) der Mutter bedeuten würde. Was sie aber besitzen, sind **HLA-G-Antigene**, die sich an den HLA-Rezeptor der Killerzelle binden und damit die tödliche Perforin-Ausschüttung verhindern, sodass die Trophoblastenzelle überlebt.

Neben ihren anderen Aufgaben (S. 246) deckt die **Plazenta** den Großteil des Hormonbedarfs während der Schwangerschaft (Schw.). Besonders an deren Beginn sind dazu auch die Hormone des mütterlichen Ovars nötig (**A**).

Plazentahormone. Die Plazenta produziert **HCG** (**h**uman **c**horionic **g**onadotropin), *Corticoliberin* (**CRH**), *Östrogene* (**E**), *Progesteron* (**P**), **HPL** (**h**uman **p**lacental **l**actogen = HCS = **h**uman **c**horionic **s**omato[mammo]tropin), POMC (S. 308) u. a. Dabei beherrscht HCG das 1. Trimenon (Dreimonatsperiode; ab letzter Regelblutung gerechnet), während bei der Mutter HPL und die CRH-gesteuerten E erst im 3. Trimenon stark ansteigen (**B**). Die plazentaren Hormone gelangen sowohl in den mütterlichen als auch in den fetalen Organismus. Wegen der engen Verknüpfung der Hormonbildung in Mutter, Fetus und Plazenta (**A**) spricht man von **fetoplazentarer Einheit**.

HCG hat die Aufgabe, (a) in der fetalen NNR die Produktion von DHEA, DHEA-*S* u. a. Steroiden zu stimulieren (s. u.), (b) im mütterlichen Ovar die Follikelbildung zu unterdrücken und (wie zuvor LH), (c) im *Gelbkörper* die *P*- und *E*-*Produktion* aufrechtzuerhalten (**A1**). Ab der 6. Woche ist dies nicht mehr nötig, da jetzt die Plazenta genug P und E bildet.

Schwangerschaftstests. Die meisten Tests basieren auf dem Nachweis von HCG im Urin (ab dem ca. 6.–8. Tag nach der Befruchtung). Da während der Schw. die E- und P-Sekretion stark ansteigt (Tabelle) (S. 332), werden diese Hormone und ihre Abbauprodukte, Östriol bzw. Pregnandiol, im Harn von Schwangeren vermehrt ausgeschieden. Auch diese Tatsache kann zum Nachweis einer Schw. dienen.

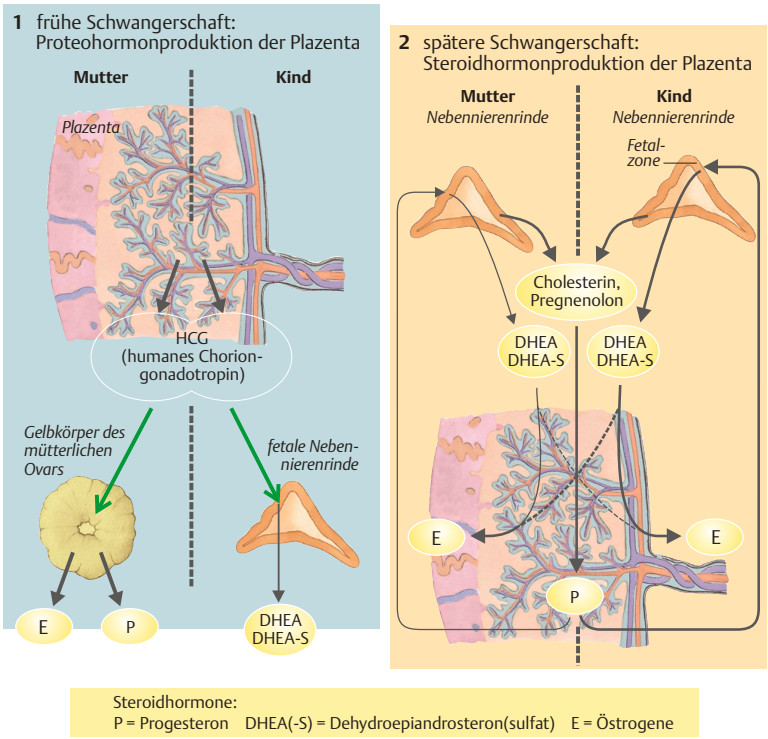
Im Gegensatz zu anderen endokrinen Organen ist die Plazenta für die **Produktion der Steroidhormone P** und **E** auf die *Zulieferung der jeweiligen Vorstufen* (Cholesterin bzw. Androgene) (S. 324) aus der mütterlichen und *fetalen Nebennierenrinde* (NNR; **A2**) angewiesen. (Im Fetus hat dieses Organ eine fetale und adulte Zone [FZ, AZ] und ist zeitweise größer als die Niere!). So nimmt die Plazenta Cholesterin und Pregnenolon auf und bildet daraus P. P gelangt u. a. zurück zur fetalen NNR und wird dort in der FZ zu *Dehydroepiandrosteron* (*DHEA*) und dessen Sulfat (*DHEA-S*) umgewandelt. Beide erreichen die Plazenta, die daraus E bildet. Im *Hoden* des männlichen Fetus wird *P* zu *Testosteron* umgebaut.

Die Konzentration von **HPL** steigt in der Schwangerschaft kontinuierlich an. Wie Prolactin (S. 336) kann HPL Wachstum und *Milchproduktion* der Brustdrüse erhöhen und, wie STH (S. 308) beeinflusst HPL allgemein *Wachstum und Entwicklung*. Eine wichtige Funktion von HPL scheint auch die *Erhöhung des mütterlichen Glucosespiegels* zu sein.

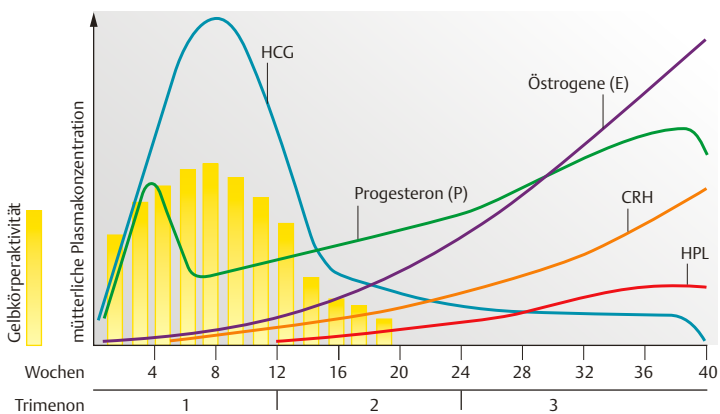
Bei der **Regulation der Geburt** scheint das *in der Plazenta gebildete* Hormon **CRH** eine Rolle zu spielen. Ab der 12. Schwangerschafts-Woche steigt seine Konzentration im mütterlichen Blut exponentiell an, und zwar vor einer Frühgeburt schneller und vor einer verspäteten Geburt langsamer als vor einer termingerechten Geburt, d. h., das Tempo der plazentaren CRH-Produktionszunahme korreliert (kausal?) mit der Dauer der Schwangerschaft. Dieses CRH stimuliert die ACTH-Sekretion in der fetalen Hypophyse, sodass in der fetalen NNR (AZ) vermehrt Cortisol gebildet wird, das die CRH-Ausschüttung fördert (positive Rückkoppelung) und außerdem die Lungenreifung vorantreibt. Ein weiterer wichtiger Faktor der Geburtsauslösung scheint die im mütterlichen Blut herrschende Konzentration der **zellfreien fetalen DNA** (aus dem apoptotischen und nekrotischen Trophoblasten) zu sein, die zwischen Beginn und Ende der Schwangerschaft auf das 12-fache ansteigt. Zum Zeitpunkt einer Frühgeburt ist die Konzentration der fetalen DNA sogar doppelt so hoch wie bei einer normalen Geburt. TLR9, das frei zirkulierende DNA erkennt, könnte ein Mittler dieses Zusammenhangs sein, da TLR9-Agonisten bei Mäusen Frühgeburten auslösten.

Die mütterliche E-Konzentration steigt gegen Ende der Schwangerschaft steil an und antagonisiert dabei auch die Schwangerschaft erhaltenden P-Wirkungen: E induzieren an der Uterusmuskulatur *Rezeptoren für Oxytocin*, α_1-Adrenozeptoren (S. 102) sowie Gap Junctions (S. 28). Außerdem werden die Uteruszellen *depolarisiert*, also alles Effekte, die die *Erregbarkeit des Uterus steigern* (▶ Abb. 11.18A). Zudem steigt die *Bildung von P.* Es induziert Kollagenasen, die das straffe Kollagen der Zervix erweichen. Dehnungssensoren im Uterus sprechen auf Größenzunahme und Bewegungen des Fetus an, was, nerval zum Hypothalamus gemeldet, die *Ausschüttung von Oxytocin* vermehrt, das in der Folge wiederum zu gesteigerten Uteruskontraktionen führt (positive Rückkoppelung). Die Gap Junctions sorgen dafür, dass sich die spontane Erregung einzelner Schrittmacherzellen im Fundus „konzertiert" auf das ganze Myometrium (ca. 2 cm/s) ausdehnen kann.

A. Hormonproduktion von Plazenta, Mutter und Fetus: fetoplazentare Einheit



B. Hormonplasmakonzentrationen während der Schwangerschaft



Prolactin (= PRL = Laktotropes Hormon = LTH) ist ein Peptidhormon von 199 Aminosäuren (23 kDa) und wird in den mammotropen Zellen des HVL gebildet.

Funktion. Bei der Frau fördert PRL (zusammen mit E, P, Glucocorticoiden, Insulin) während der Schwangerschaft *Brustwachstum* und *-differenzierung* sowie anschließend die *Laktogenese* (Milchbildung). Während des Stillens ist das Saugen an der mütterlichen Brustwarze (*Saugreiz*) dann der neuronal zentralwärts geleitete Auslöser für eine besonders starke PRL-Sekretion: **Laktationsreflex** (**C**). *Abstillen* senkt den PRL-Spiegel und lässt die Milchproduktion rasch versiegen. PRL *unterdrückt* auch *den Eisprung*, da es den pulsatilen Teil der FSH- und LH-Sekretion hemmt. Dieser Umstand wird von manchen Naturvölkern insofern zur *Empfängnisverhütung* genutzt, als die Mütter langjährig stillen und somit in dieser Zeit gewöhnlich unfruchtbar sind.

Regelung. Die Sekretion von **PRL** wird durch **Dopamin** (= *Prolactostatin* = **PIH**) und SIH gehemmt und vor allem durch *Thyroliberin* (**TRH**) gefördert (▶ Abb. 11.2). PRL erhöht im Hypothalamus von Frau und Mann die Ausschüttung von PIH (negative Rückkoppelung). E_2 und P hemmen hingegen die PIH-Freisetzung (ähnlich wie beim GnRH indirekt über Transmitter, s. o.), sodass sich die PRL-Ausschüttung v. a. in der 2. Zyklushälfte und während der Schwangerschaft erhöht.

Hyperprolaktinämie. Stress und bestimmte Medikamente hemmen die Ausschüttung von PIH und erhöhen damit die von PRL. Eine Hyperprolaktinämie kann u. a. durch ein Prolaktinom im HVL und durch eine Hypothyreose (S. 314) verursacht sein, bei der der erhöhte TRH-Spiegel die PRL-Freisetzung stimuliert. Bei Frauen führt eine Hyperprolaktinämie zu einer (schwangerschaftsunabhängigen) Milchbildung (Galaktorrhö) und zur Ovulationshemmung, also zur Amenorrhö.

Oxytocin

Oxytocin (= Ocytocin, von griech. ὠκύς τόκος = rasche Geburt) ist ein Nonapeptidhormon, das aus einer Vorstufe in den Nucl. paraventricularis und supraopticus des Hypothalamus gebildet (**A1**) und im HHL gespeichert wird (S. 308). Dort kann es durch neuronale Signale aus dem Hypothalamus freigesetzt werden.

Funktion bei der Geburt (**B**). Oxytocin hat seinen Namen von seiner Wirkung auf die **Uterusmotilität** bei der Geburt. Gegen Ende der Schwangerschaft steigt die ACTH-Bildung im fetalen HVL, was in der Plazenta zu einem Anstieg der E-Sekretion und einer Antagonisierung von P (S. 334) führt, sodass der *E/P-Quotient* im mütterlichen Blut steigt (**B**). Dadurch erhöhen sich Erregbarkeit und Kraft der Uterusmuskulatur (**B**), weil u. a. vermehrt *Gap Junctions* (fördern Erregungsweiterleitung aus den Schrittmacherzellen im Fundus) sowie *Oxytocin-Rezeptoren* im Uterus gebildet werden. Auch eine verstärkte Ausschüttung von *Prostaglandinen* trägt dazu bei. Die einsetzenden **Wehen** drücken das Kind jetzt gegen die Cervix, deren Dehnung an den Hypothalamus gemeldet wird und dort die Oxytocin-Sekretion steigert (**B**). Diese wiederum erhöht die Wehenstärke (positive Rückkoppelung; *Ferguson Reflex*). Das Enzym *Oxytocinase* baut Oxytocin rasch wieder ab, sodass die Wehen etwa alle 2 min unterbrochen werden und so Kind und Mutter immer wieder eine kurze „Verschnauf"-Pause haben.

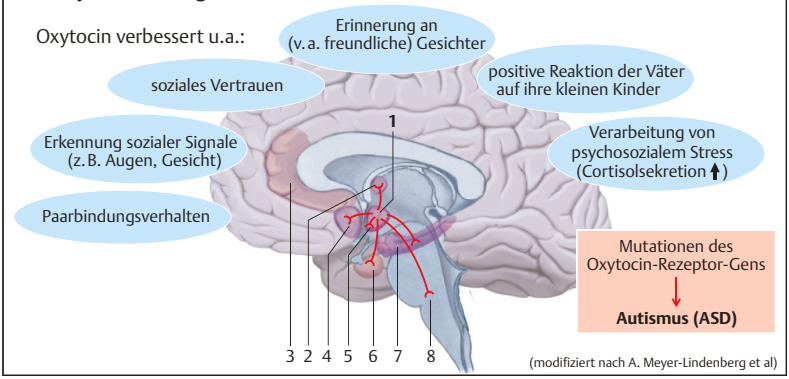
Oxytocin treibt auch die **Plazenta** aus, komprimiert die blutenden Uterusgefäße und bewirkt zudem die Ausscheidung des nachgeburtlichen **Lochialsekrets** („Wochenfluss"). In der klinischen Geburtshilfe wird *Oxytocin auch als Medikament* verabreicht („Wehentropf").

Weitere Funktionen. Oxytocin spielt weiterhin eine wesentliche Rolle beim **Stillen**. Beim Laktationsreflex wird neben PRL (s. o.) auch vermehrt Oxytocin freigesetzt (**C**), das das *Einschießen der Milch* auslöst.

Schließlich zeigen jüngere Forschungen, dass Hypothalamus-Neurone in mehrere **Gehirnregionen** projizieren (**A**) und dort Oxytocin freisetzen (**A**), so in der Stria terminalis, im vorderen Cingulum, in den Nucl. accumbens und suprachiasmaticus, in der Amygdala, in Hippocamps und Hirnstamm (**A2 – 8**). Über diese Verbindungen wird vor allem die **Reproduktion** und Arterhaltung im weitesten Sinne gesteuert: Der Austausch von Zärtlichkeiten erhöht die Oxytocinausschüttung (daher die Bezeichnung „Kuschelhormon" in der Tagespresse), ein Orgasmus sogar auf das 3-fache. Darüber hinaus verbessert Oxytocin das *Paarbindungsverhalten*, die frühkindliche *Mutter-Kind-Beziehung*, eine positive Einstellung des *Vaters* zu seinen kleinen Kindern u. a. m. Schließlich ist das Hormon ganz allgemein an der Regelung des zwischenmenschlichen *Sozialverhaltens* beteiligt (**A**).

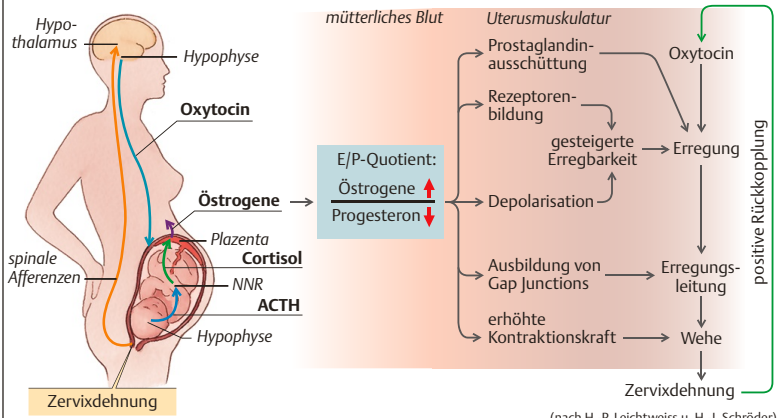
Jüngste Befunde legen auch nahe, dass Formen des **Autismus** (ASD = autism spectrum disorders), also soziale Kontaktstörungen mit Rückzug in die eigene Gedanken- und Vorstellungswelt sowie Isolation von der Umwelt, mit *Mutationen des Oxytocin-Rezeptor-Gens* korrelieren (**A**).

A. Oxytocinwirkungen im Gehirn



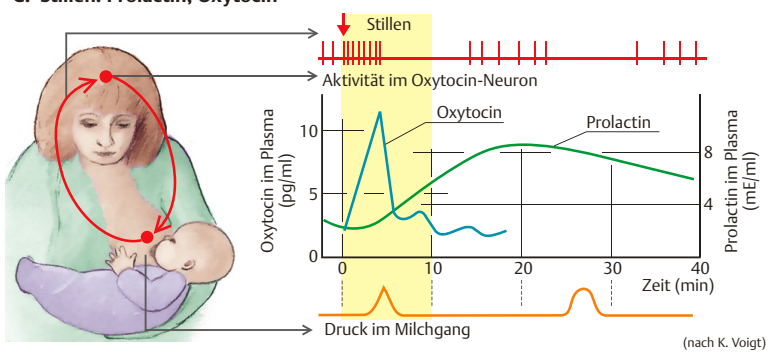
(modifiziert nach A. Meyer-Lindenberg et al)

B. Steuerung der Uterusmotorik bei der Geburt



(nach H.-P. Leichtweiss u. H.-J. Schröder)

C. Stillen: Prolactin, Oxytocin



(nach K. Voigt)

Androgene (männliche Geschlechtshormone) sind *Steroidhormone* mit 19 C-Atomen. Dazu gehören *Testosteron* (**T**), *5α-Dihydrotestosteron* (**DHT**) und die weniger androgen wirksamen *17-Ketosteroide* (DHEA u. a.) (S. 324). T wird beim Mann zu 95 % *im Hoden* (**A2**) und zu 5 % in der Nebennierenrinde (NNR, **A1**) sezerniert, bei der Frau in *Ovar* und *NNR*. Die Plasmakonzentrationen liegen beim Mann ca. 15-mal höher als bei der Frau, sinken aber im Alter langsam ab. Ähnlich wie andere Steroide wird T im Blut zu 98 % an Proteine gebunden (Albumin und *Sexualhormon-bindendes Globulin, SHBG,* **A2**).

Vom Hoden werden auch kleine Mengen an **DHT** und **Östradiol** (E_2) sezerniert. In größerer Menge werden sowohl DHT (via 5α-Reduktase) als auch E_2 (via Aromatase) aus Testosteron in dessen Zielzellen gebildet und gelangen z. T. von dort aus ins Plasma. DHT und T binden an den gleichen intrazellulären Rezeptor. E_2 spielt auch beim Mann eine Rolle, z. B. an den Epiphysenfugen, bei der Ejakulataufbereitung, an der Hypophyse und im Hypothalamus.

Die **Regelung der T-Ausschüttung** erfolgt durch **LH**. Ihm übergeordnet ist das **GnRH**, das, wie bei der Frau, stoßweise ausgeschüttet wird (1,5- bis 2-stündiger Rhythmus). LH fördert die T-Ausschüttung aus den *Leydig-Zwischenzellen* des Hodens (**A2**). T und E_2 hemmen die LH- und die GnRH-Sekretion (negative Rückkoppelung).

FSH, das ebenfalls über GnRH freigesetzt wird, stimuliert in den *Sertoli-Stützzellen* des Hodens (**A3**) die Sekretion von **Inhibin** und induziert dort die Expression des *Androgenbindungsproteins* (*ABP*), dessen Vorhandensein Voraussetzung für die T-Wirkung auf die *Spermatogenese* ist (s. u.). FSH induziert außerdem LH-Rezeptoren in den Leydig-Zellen. Gehemmt wird die FSH-Ausschüttung durch T, DHT, E_2 und Inhibin (negative Rückkoppelung; **A**), gefördert wird sie durch *Activin*, wobei dessen physiologische Bedeutung unklar ist.

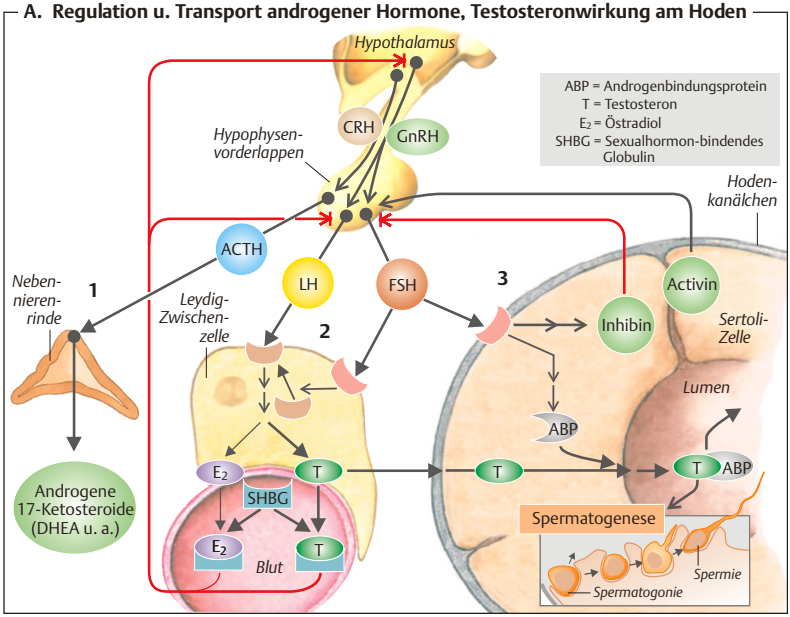
Neben den wichtigen **Testosteronwirkungen** auf die männliche Geschlechtsdifferenzierung, auf die Spermatogenese sowie auf Wachstum und Funktion von Genitalien, Prostata und Samenbläschen (s. u.) steuert T die Ausbildung der *sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale*, also Behaarungstyp, Körperbau, Kehlkopfgröße (Stimmbruch), Talgdrüsenaktivität (Akne) u. a. m. Eine ausreichende T-Sekretion ist außerdem Voraussetzung für eine normale *Libido* (Geschlechtstrieb), die *Potentia generandi* (Zeugungsfähigkeit) und die *Potentia coeundi* (*Begattungsfähigkeit*) des Mannes. T fördert auch die *Blutbildung* und wirkt *anabol* (Gewebe aufbauend), was u. a. zu der stärker entwickelten Muskulatur des Mannes führt. Im **ZNS** beeinflusst T auch bestimmte *Verhaltensweisen* wie Aggressivität u. a. m.

Geschlechtsentwicklung und **-differenzierung.** Nach der Festlegung des *genetischen* (*chromosomalen*) *Geschlechts* (**B**) bilden sich die geschlechtsspezifischen Gonaden (Keimdrüsen) aus, in die anschließend die Keimzellen (*Spermatogonien*, s. u.) einwandern. Die weitere somatische Geschlechtsentwicklung und -differenzierung ist in Abwesenheit von T weiblich (**C**). Für eine männliche Geschlechtsentwicklung ist bei beiden Schritten T notwendig (**C**), für manche Schritte (z. B. den Abstieg des Hodens in den Hodensack) noch ein weiterer Faktor (CGRP? = **c**alcitonin **g**ene-related **p**eptide).

Virilisierung (Vermännlichung der Frau). Eine Überproduktion von Androgenen oder ihre künstliche Zufuhr (*Anabolika!*) kann u. a. zur Virilisierung des weiblichen Organismus führen (**C**).

Hodenfunktion. Neben den o. g. Aufgaben werden im Hoden in mehreren Entwicklungsstufen (*Spermatogenese*) die männlichen Samenzellen (*Spermatozoen, Spermien*) gebildet, wobei der Hoden auch Zielorgan von T ist (**A3**). Die Spermatogenese vollzieht sich in den *Hodenkanälchen* (*Tubuli seminiferi;* Gesamtlänge ca. 300 m!), deren *Keimepithel* aus den Keimzellen und den Sertoli-Stützzellen besteht. Vom übrigen Hodengewebe sind die Hodenkanälchen durch die sog. *Blut-Hoden-Schranke* streng getrennt. Das zur Spermienreifung und zur weiteren Ejakulataufbereitung (S. 340) nötige T kann nur durch diese Schranke gelangen, wenn es an *ABP* gebunden ist.

Spermatogenese (**B**). Die Spermatogonien (Ursamenzellen), die sich bis zur Pubertät entwickelt haben, teilen sich in einem ersten Schritt mitotisch. Eine Tochterzelle bleibt (im Gegensatz zur Oogenese) (S. 328) lebenslang als Stammzellreservoir „gespeichert", die andere teilt sich mehrmals und entwickelt sich zum *Spermotozyt 1. Ordnung*. Durch die *meiotische 1. Reifeteilung* entstehen daraus je zwei *Spermatozyten 2. Ordnung*. In der *2. Reifeteilung* entstehen daraus dann je zwei *Spermatiden*, die sich schließlich zu den Spermatozoen differenzieren. Ab der 1. Reifeteilung haben die Zellen nur noch einen einfachen (haploiden) Chromosomensatz.


A. Regulation u. Transport androgener Hormone, Testosteronwirkung am Hoden
Hypothalamus
CRH
GnRH
Hypophysen-vorderlappen
ABP = Androgenbindungsprotein
T = Testosteron
E2 = Östradiol
SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin
Hoden-kanälchen
ACTH
LH
FSH
Activin
Inhibin
Sertoli-Zelle
Neben-nieren-rinde
1
Leydig-Zwischen-zelle
2
3
Lumen
ABP
E2
T
SHBG
Androgene 17-Ketosteroide (DHEA u. a.)
Spermatogenese
Spermie
Spermatogonie
Blut
B. Genetische Geschlechtsbestimmung
Oozyten
1. Ordnung
Spermatozyten
X X
weiblich
männlich
X Y
Oogenese
Spermato-genese
jeweils halber Chromosomensatz
Eizellen
Samenzellen (Spermatiden)
Befruchtung
genetisch weibliches Geschlecht
genetisch männliches Geschlecht
Körperzellen
X, Y = Geschlechtschromosomen
C. Einfluss der Androgene auf die Geschlechtsdifferenzierung
genetisches Geschlecht
Ovar
Keimdrüsen-geschlecht
Hoden
Androgene
weibliche Körperstruktur
somatisches Geschlecht
männliche Körperstruktur
psychisches Geschlecht
weiblich
männlich
durch Androgene gestörte weibliche Geschlechtsdifferenzierung

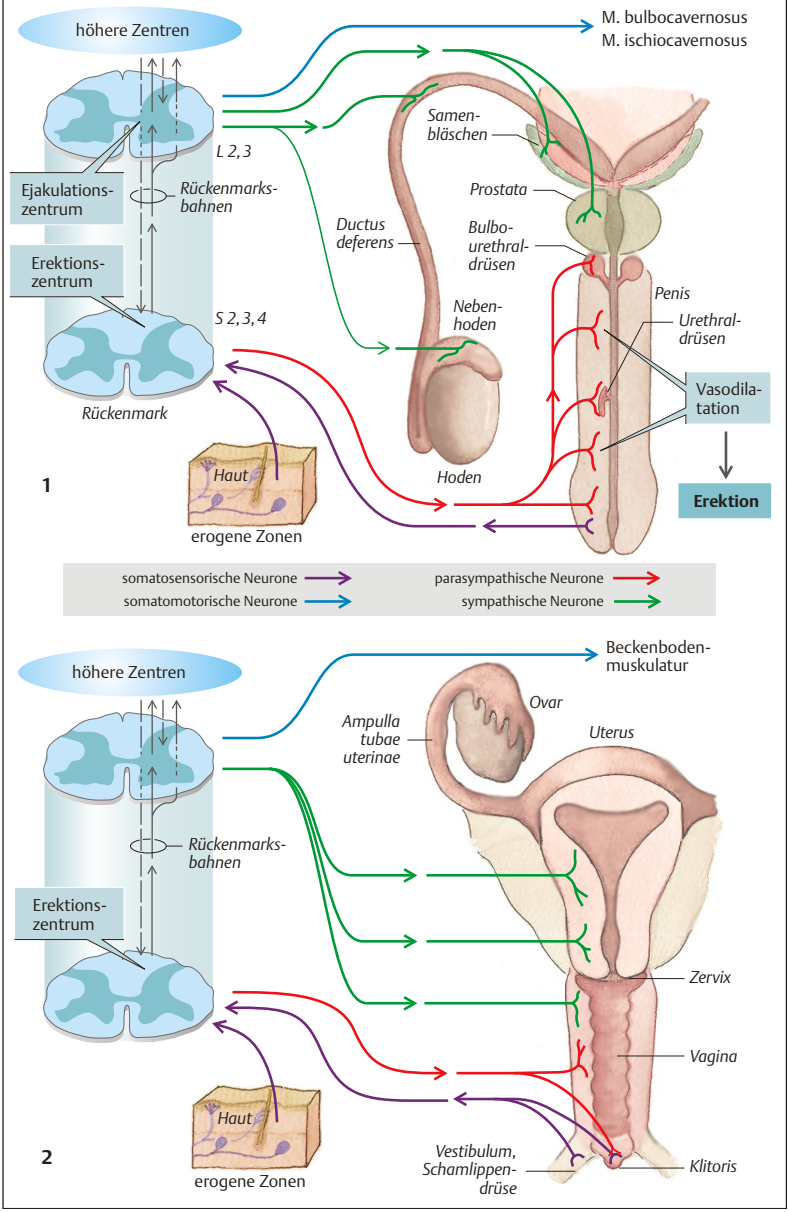
Sexualreflexe beim Mann (**A1**). Impulse taktiler Hautsensoren der Genitalien (v. a. der Glans penis) oder anderer Hautareale (*„erogene Zonen“*) werden ins *Erektionszentrum* im Sakralmark (S 2 – S 4) geleitet und dort auf parasympathische Neurone der Nn. pelvici splanchnici umgeschaltet, die die sexuelle Erregung (**Erektion**) auslösen. Entscheidend für diesen Reflex sind bahnende und hemmende *Einflüsse aus dem Gehirn*, die u. a. durch Sinneseindrücke und Vorstellungen ausgelöst werden. Die efferenten Impulse lösen in den Schwellkörpern des Penis (über NO) (S. 306) eine Dilatation der Verzweigungen (Aa. helicinae) der A. profunda penis aus, und gleichzeitig wird der Blutabfluss gedrosselt. Außerdem erhöhen bewusste und unbewusste Kontraktionen des M. ischiocavernosus den Druck in den Kavernen, der weit höher als der systolische Blutdruck sein kann. Der Penis versteift sich so und richtet sich auf: Erektion. Sobald die Erregung ein bestimmtes Maß überschreitet, wird das *Ejakulationszentrum* im Rückenmark (L 2 – L 3) aktiviert (**A2**). Efferente Sympathikus-Impulse lösen nun die (einer Ejakulation unmittelbar vorausgehende) Teilentleerung der *Prostata* und die **Emission** des Samens aus dem *Ductus deferens* in den hinteren Teil der Harnröhre aus. Dies löst reflektorisch die **Ejakulation** des Samens aus, was vom **Orgasmus** begleitet ist, einer maximalen sexuellen Erregung, die den ganzen Körper erfasst (Atemfrequenz-, Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg, Schweißausbruch, erhöhter Skelettmuskeltonus). Bei der Ejakulation wird die Harnblase durch deren internen Sphinkter verschlossen, und rhythmische Kontraktionen des Ductus deferens, der Samenblasen sowie der Mm. bulbocavernosus und ischiocavernosus treiben die Samenflüssigkeit aus der Harnröhre hinaus.

Das **Ejakulat** (2 – 6 ml) besteht aus 35 – 200 Millionen Spermien/ml und dem *Samenplasma*, das u. a. Prostaglandine (aus der Prostata) für die Förderung der Uteruskontraktion enthält. Gelangt das Ejakulat bei der **Kohabitation** (Geschlechtsverkehr) in die Scheide, erhöht das alkalische Samenplasma dort den pH-Wert, eine Voraussetzung für die Beweglichkeit der Spermien, die zur Befruchtung der Eizelle (wozu nur 1 Samenzelle gebraucht wird!) noch zum Eileiter aufsteigen müssen.

Sexualreflexe der Frau (**A2**). Ähnliche Reize wie beim Mann (s. o.) führen in der *Erektionsphase* zu erhöhter Blutfüllung der *Schwellkörper* von Scheidenvorhof und Klitoris. Daraufhin geben die Drüsen der kleinen Schamlippen ihr Sekret ab und eine seröse Transsudation der Scheidenwand wird ausgelöst, was die Gleitfähigkeit weiter erhöht. Auch die Mamillen werden erigiert. Bei anhaltender Stimulation steigen afferente Impulse ins Lendenmark auf, woraufhin sympathische Efferenzen in der **Orgasmusphase** (Klimax) rhythmische Kontraktionen der Scheidenwand (*orgastische Manschette*), eine Verlängerung und Erweiterung der Scheide und ein Aufrichten des Uterus auslösen. Dies schafft Platz für das Ejakulat, und gleichzeitig öffnet sich der Muttermund, der danach noch für ca. $^1/_2$ h offen bleibt. Kurz nach dem Orgasmus treten Uteruskontraktionen auf (wahrscheinlich durch lokales Oxytocin ausgelöst). Obwohl die körperlichen Begleitreaktionen ähnlich sind wie beim Mann (s. o.), ist die Orgasmusphase bei der Frau wesentlich variabler. Erektion und Orgasmus sind bei ihr keine notwendige Voraussetzung für eine *Konzeption* (Empfängnis).

Befruchtung. Die Vereinigung von Samen- und Eizelle findet normalerweise in der *Ampulle des Eileiters* statt, die nur von $10^2 – 10^3$ der $10^7 – 10^8$ Spermien des Ejakulats erreicht wird. Auf dem Weg dorthin (**Spermienaszension**) müssen die Spermien durch den zervikalen Schleimpropf, der für mehrere Tage ein Spermienreservoir bildet. Die ca. 5 h, in denen die Spermien bis zur Ampulle schwimmen, werden zu ihrer **Kapazitation** (S. 332) gebraucht. Die Eizelle gelangt nach der Ovulation (S. 328) in den Bauchraum und wird von dort durch die Tuba uterina aufgenommen. Dort treffen nun Spermie und Eizelle aufeinander (Förderung durch Chemotaxis). Der saure pH im weiblichen Reproduktionstrakt macht die Spermien hypermobil, was ihr Eindringen in die äußere Schutzschicht des Eies erleichtert. Dabei wird das proteolytische Enzym Acrosin aus dem *Acrosom* der Spermienspitze freigesetzt, was das weitere Vordringen der Samenzelle in die Zona pellucida des Eies ermöglicht: **Akrosomale Reaktion**. Diese erlaubt nun die Verbindung der Proteine Izumo1 (auf der Spermiumoberfläche) und Juno (auf der Ei-Membran), was zur Fusion der beiden Zellmembranen und damit zur Zellvereinigung führt. Gleichzeitig wird die 2. Reifeteilung des Eies und damit auch die Befruchtung abgeschlossen. Das Eindringen weiterer Spermien (Polyspermie) wird durch rasche Ablösung von Juno sowie durch die anschließende Verhärtung der Zona pellucida verhindert (Zonareaktion). Die Befruchtung findet meist am ersten Tag nach der Kohabitation statt und ist nur bis max. 24 h nach der Ovulation möglich.

A. Bahnen der Sexualreflexe



Das Zentralnervensystem (**ZNS**) besteht aus *Gehirn* und *Rückenmark*. Letzteres ist entsprechend den Wirbeln in *Segmente* eingeteilt, es ist jedoch kürzer als die Wirbelsäule (**A**). Trotzdem verlassen die Spinalnerven den Wirbelkanal erst in Höhe des zugehörigen Wirbels. Der **Spinalnerv** enthält die zum ZNS ziehenden (afferenten) Fasern der *Hinterwurzel* und die zur Peripherie ziehenden (efferenten) Fasern der *Vorderwurzel*. Ein *Nerv* ist also ein Bündel von Axonen (▶ Abb. 2.1A2) mit unterschiedlicher Funktion und Verlaufsrichtung.

Der Querschnitt des **Rückenmarks** (**A**) zeigt zentral eine dunkle, schmetterlingsförmige Figur, die *graue Substanz*. Sie enthält hauptsächlich die Zellkörper der efferenten Bahnen (*Motoneurone* im Vorderhorn, sensorische Projektionsneurone im Hinterhorn, vegetative Ursprungsneurone im Seitenhorn sowie überall *Interneurone*, die durch lokale Projektionen die Aktivität der neuronalen Netzwerke des Rückenmarks koordinieren). Die Zellkörper der afferenten Fasern liegen im *Spinalganglion*, also außerhalb des Rückenmarks. Den äußeren Teil des Rückenmarkquerschnitts bildet die *weiße Substanz*, die vorwiegend Axone auf- und absteigender Bahnen enthält.

Das **Gehirn** besteht aus dem verlängerten Mark (*Medulla oblongata*; **D7**), der Brücke (*Pons*; **D6**), dem Mittelhirn (*Mesenzephalon*; **D5**), dem Kleinhirn (*Zerebellum*; **E**), dem Zwischenhirn (*Dienzephalon*) und dem Endhirn (*Telenzephalon*; **E**). Medulla, Pons und Mesenzephalon werden zusammen **Hirnstamm** genannt; der u. A. die Ursprungsgebiete der *Hirnnerven* (Kerne [Nuclei]) und Netzwerke für die *Regulation von Atmung* (S. 154) und *Kreislauf* (S. 238) enthält. Das **Kleinhirn** hat v. a. motorische Funktionen (S. 358). Pons und Kleinhirn bilden zusammen das *Metenzephalon*.

Das **Zwischenhirn** enthält den *Thalamus* (**C6**), der den sensorischen Signalfluss zum Kortex reguliert (▶ Abb. 12.7C), durch ausgedehnte thalamokortikale Rückkopplungsschleifen in die Motorik eingreift (▶ Abb. 12.9D) und eine zentrale Rolle für Vigilanz und Aufmerksamkeit (S. 372) spielt. Zum Zwischenhirn gehört auch der *Hypothalamus* (**C9**); er ist Sitz vegetativer Zentren (S. 364) und vermittelt über die anhängende *Hypophyse* (**D4**) zwischen ZNS und endokrinem System (S. 294).

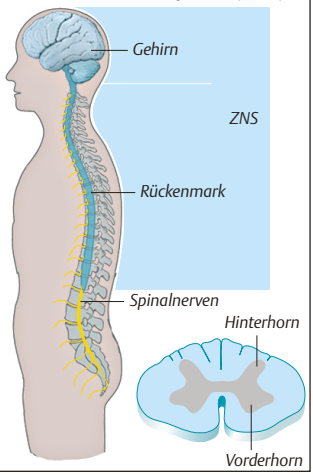
Das **Endhirn** hat *Kerne* und *Rindenbezirke*. Zu ersteren zählen u. a. die für die Motorik wichtigen **Basalganglien**, *Nucleus caudatus* (**C5**), *Putamen* (**C7**) und *Globus pallidus* (**C8**) und z. T. auch das *Corpus amygdaloideum* (**C10**). Letzteres gehört zusammen mit anderen Hirnteilen (u. a. Gyrus cinguli; **D2**) zum **limbischen System** (S. 364). Die **Hirnrinde** (Kortex) wird grob in vier Lappen (*Lobi*) eingeteilt, die durch Furchen (*Sulci*) getrennt sind, z. B. Sulcus centralis (**D1, E**) und Sulcus lateralis (**C3, E**). Die feinere histologische Unterteilung nach *Brodmann* (**E**, kursive Zahlen) korrespondiert zur funktionellen Spezialisierung unterschiedlicher Kortexareale (**E**). Die beiden Endhirnhälften sind über den *Balken* (**C1** und **D3**) eng miteinander verbunden. Der Kortex ist maßgeblich an allen bewussten und vielen unbewussten Wahrnehmungen, Handlungen und weiteren kognitiven Prozessen beteiligt.

Liquor

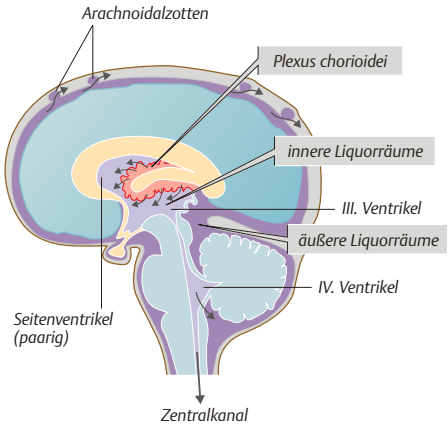
Das Gehirn ist von zell- und eiweißarmer Extrazellulärflüssigkeit (**Liquor cerebrospinalis**) umgeben (äußerer Liquorraum = Subarachnoidalraum; innere Liquorräume = *Ventrikel*; **B, C2**). Pro Tag werden in den *Plexus chorioidei* (**B, C4**) ca. 650 ml Liquor produziert und in den Arachnoidalzotten (schematisch in **B**) wieder resorbiert. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor bzw. Gehirn ist – außer für CO_2, O_2 und H_2O – streng reguliert (*Blut-Hirn-Schranke* bzw. *Blut-Liquor-Schranke*). Für viele Substanzen gibt es spezielle Transporter (z. B. Glucose, Aminosäuren), die z. T. auch für geeeignete Pharmaka genutzt werden können. Der passive Durchtritt von Stoffen hängt von ihrer Fettlöslichkeit und Molekülgröße ab, so dass Proteine und auch viele hydrophile Pharmaka nicht ins ZNS gelangen. Eine Ausnahme sind die um den III. und IV. Ventrikel angeordneten *zirkumventrikulären Organe* (S. 308), die ungehinderten Zugang zum Blut (und z. T. zum Liquor) haben und chemisch-sensorische wie neurosekretorische Funktionen erfüllen (z. B. Area postrema) (S. 266).

Abflussbehinderungen des Liquors führen zur Kompression des Gehirns und (bei Kindern) zum *Hydrozephalus* („Wasserkopf“).

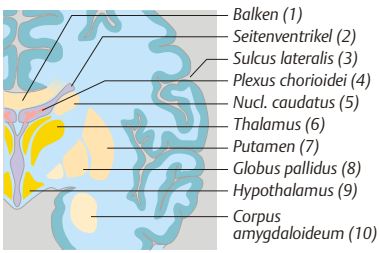
A. Zentralnervensystem (ZNS)



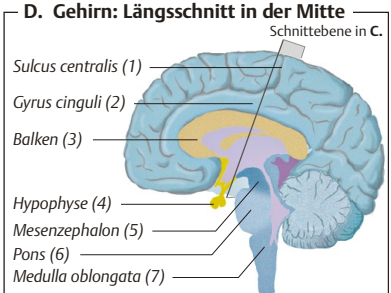
B. Gehirn: Liquorräume



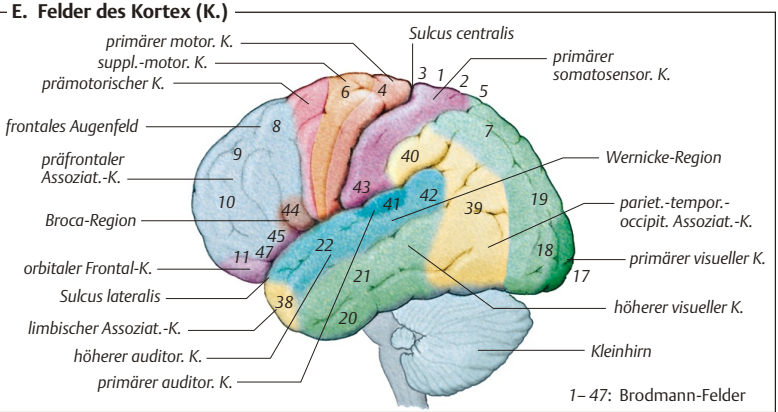
C. Gehirn: Querschnitt



D. Gehirn: Längsschnitt in der Mitte



E. Felder des Kortex (K.)



Die knapp 90 Milliarden (~ 10^{11}) Neurone des menschlichen ZNS sind durch ca. 100 Billionen (~ 10^{14}) Synapsen verbunden, die ein Netzwerk von extremer Komplexität bilden. Diese Strukturen sowie die intrinsischen Eigenschaften der verschiedenen Neurone sind Grundlage für die Entstehung hoch geordneter räumlich-zeitlicher Aktivitätsmuster, die an allen kognitiven und verhaltenssteuernden Prozessen beteiligt sind.

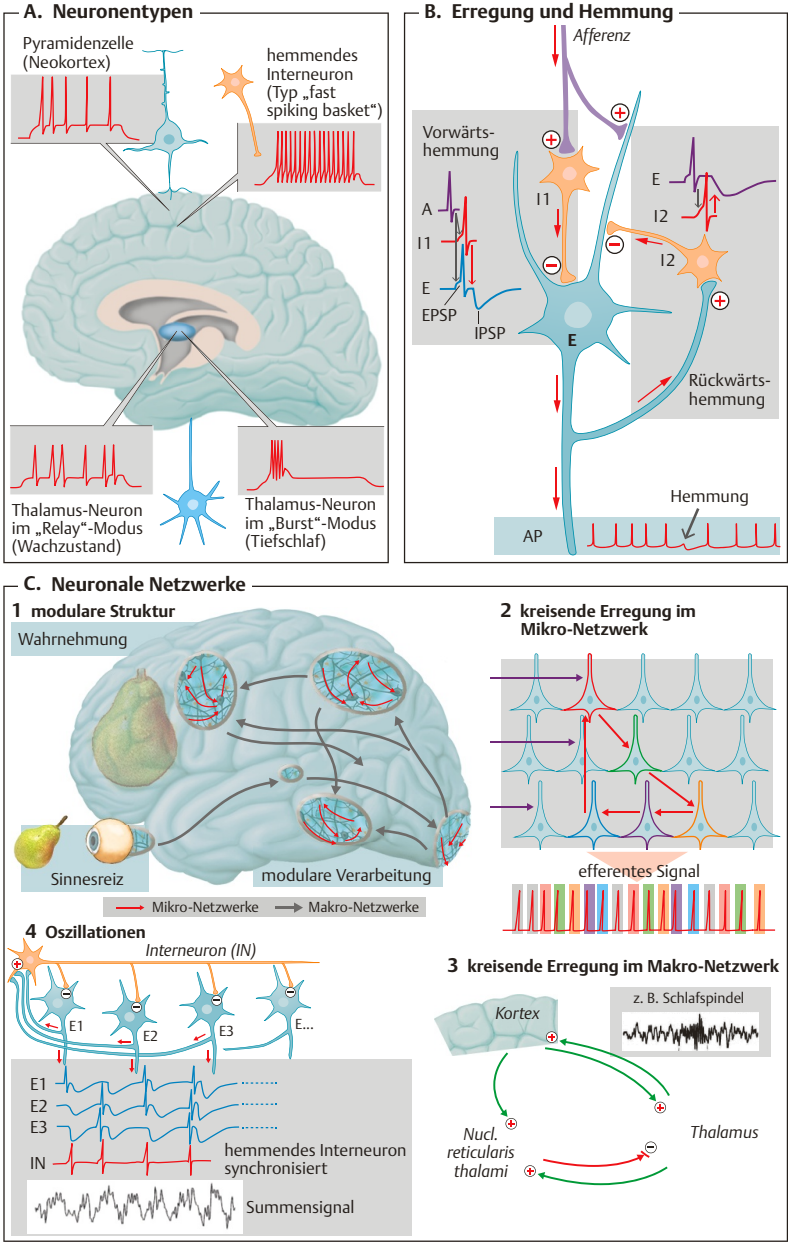
Funktionell wichtige **intrinsische Eigenschaften** von Neuronen (**A**) sind u. A. die Abfolge von Aktionspotentialen (z. B. Frequenzadaptation, salvenartive Entladungen) und die Erregbarkeit (d. h. wie leicht ein Neuron die Schwelle erreicht). Sie hängen von Membranwiderstand, elektrischer Kapazität und dem Expressionsmuster von Ionenkanälen ab. Weiterhin werden Neurone nach ihrem (i. d. R. einen) Transmitter klassifiziert sowie nach der Synthese von Ko-Transmittern, Neuromodulatoren und anderen „Markern". Hinzu kommen morphologische Eigenschaften des Somas, der Dendriten und des Axons. Nach diesen Kriterien ergibt sich eine enorme Heterogenität von Neuronen (> 100 Zelltypen allein im Neokortex).

Erregende Synapsen des ZNS sind meist glutamaterg. Ionotrope Rezeptoren (S. ▶ Abb. 2.8) ermöglicht sehr schnelle und kurze (1–3 ms; AMPA-Rezeptoren) postsynpatische Potentiale, aber auch längere Depolarisationen (10 – 50 ms; z. B. durch NMDA-Rezeptoren vermittelt). Metabotrope Glutamatrezeptoren vermitteln länger anhaltende prä- oder postsynaptische Effekte. Glutamaterge Synapsen zeigen häufig aktivitätsabhängige Plastizität (S. 376).

Hemmende Synapsen sind in Rückenmark und Hirnstamm glyzinerg oder GABAerg, in höheren Abschnitten des ZNS weit überwiegend GABAerg. Die ionotropen Glyzin- oder $GABA_A$-Rezeptoren sind chloridselektive Ionenkanäle. Das Membranpotenzial wird dadurch am Gleichgewichtspotenzial für Cl^- „festgeklemmt", was die Auslösung von Aktionspotentialen erschwert – synaptische Hemmung. Neben lokal verschalteten Interneuronen gibt es auch GABAerge Projektionsneuronen (z. B. Kleinhirn, Basalganglien, Nucleus reticularis thalami).

Grundlegende **strukturelle und funktionelle Prinzipien** von neuronalen Netzwerken sind:

- **Exzitations-Inhibitions-Balance.** Neuronale Aktivität bewegt sich meist auf einem mittleren Niveau zwischen weitgehender Ruhe und maximaler AP-Frequenz. Dafür sorgt die aktivitätsabhängige Rekrutierung hemmender Neurone, die in fast allen Netzwerken als *feedforward*- und *feedback-Hemmung* integriert sind (**B**). Bei mangelnder Hemmung kommt es zu *positiven Rückkopplungen* und einer explosionsartigen Aktivierung aller Neurone (Bsp.: Tetanusinfektion).
- **Modulare Struktur**: In vielen Netzwerken ist die interne Verschaltung deutlich stärker als Kontake von und nach außen (Bsp. kortikale Kolumnen) (S. 366). Dieses Prinzip gilt für Mikronetzwerke ebenso wie für große funktionelle Systeme des ZNS (**C1**). Es sichert effektive Verbindungen im gesamten ZNS bei platz- und energiesparender Anlage des Netzwerks („*small world*"-Prinzip). Zentrale Schaltstellen („*hubs*") haben Verbindungen zu vielen verschiedenen Modulen und sind wichtig für die Koordinierung von Aktivitätsmustern (Bsp.: Thalamus). Läsionen solcher Regionen verursachen besonders schwere Defizite.
- **Hierarchie und Parallelverarbeitung.** In vielen funktionellen Systemen werden Netzwerke sukzessive aktiviert, wie z. B. bei der Sehbahn (S. 398), Hörbahn (S. 408) und dem motorischen System (S. 356). Dabei werden immer spezifischere Informationen aus sensorischen Signalen extrahiert bzw. von allgemeinen Handlungsentscheidungen ausgehend immer spezifischere motorische Signale generiert. Komplementär zu diesen Hierarchien führen Verzweigungen und rekurrente Verbindungen (*Schleifen*) zur gleichzeitigen Aktivierung zahlreicher Areale, in denen parallele Prozesse stattfinden.
- **Netzwerk-Oszillationen**: Zahlreicher Netzwerke bilden synchrone Oszillationen des Membranpotentials ihrer Neurone aus. Diese kommen u. A. durch *rhythmische synaptische Hemmung* zustande (**C4**; Beispiel: γ-Oszillationen in kortikalen Netzwerken) (S. 366). In rekurrent verschalteten Netzwerken (**C2,3**) kann es durch kreisende Erregungen ebenfalls zu anhaltender rhythmischer Aktivität kommen (Bsp.: kortikothalamische Schleifen) (S. 370).
- Das Gehirn wechselt verhaltens- und vigilanzabhängig zwischen verschiedenen Oszillationsmustern, die u. a. durch *aufsteigende modulatorische Bahnen* vom Hirnstamm (S. 372) und thalamokortikale Systeme (S. 370) aktiviert werden. Dabei kommt es zur zeitlich präzisen Akivierung ausgewählter Neurone, die sich oft erst in einem *Lernprozess* formen (neuronale Plastizität) (S. 376). Solche Verbände coaktiver Neurone (*Ensembles*) repräsentieren kognitive Inhalte oder verhaltenssteuernde Funktionen.


A. Neuronentypen
Pyramidenzelle (Neokortex)
hemmendes Interneuron (Typ „fast spiking basket“)
Thalamus-Neuron im „Relay“-Modus (Wachzustand)
Thalamus-Neuron im „Burst“-Modus (Tiefschlaf)
B. Erregung und Hemmung
Afferenz
Vorwärts-hemmung
A
I1
E
EPSP
IPSP
I1
E
I2
I2
E
Rückwärts-hemmung
Hemmung
AP
C. Neuronale Netzwerke
1 modulare Struktur
Wahrnehmung
Sinnesreiz
modulare Verarbeitung
Mikro-Netzwerke
Makro-Netzwerke
2 kreisende Erregung im Mikro-Netzwerk
efferentes Signal
3 kreisende Erregung im Makro-Netzwerk
Kortex
z. B. Schlafspindel
Nucl. reticularis thalami
Thalamus
4 Oszillationen
Interneuron (IN)
E1
E2
E3
E...
E1
E2
E3
IN
hemmendes Interneuron synchronisiert
Summensignal

Unsere **Sinnesorgane erfassen relevante Reize** aus der physischen und sozialen Umwelt, wobei sie z. T. aktiv gesteuert werden (z. B. durch gerichtete Aufmerksamkeit) (S. 372). Die meisten sensorischen Informationen (10^9 bit/s) bleiben unwirksam, der Rest wird in verschiedenen Netzwerken (oft parallel) verarbeitet (**A**). Nur ein winziger Teil (10^1 – 10^2 bit/s) der verfügbaren Information wird uns *bewusst* (S. 372).

Jedes Sinnesorgan ist auf besondere physikalische oder chemische, sog. **adäquate Reize** spezialisiert. Die spezialisierten Sinneszellen werden hier als **Sensoren** bezeichnet, um Verwechslungen mit dem Wort *Rezeptor* zu vermeiden (in diesem Buch nur für Bindungsproteine verwendet). Spezifische Arten von Sinnesreizen werden als *Modalitäten* bezeichnet (z. B. Schall), verschiedene Eigenschaften innerhalb der Modalitäten als *Qualitäten* des Reizes (z. B. Tonhöhe, Klangfarbe).

Reizaufnahme (**B**). An der Sensorzelle entsteht ein von der Reizstärke abhängiges *Sensor*-(Generator-, Rezeptor-)*Potenzial* (**Transduktion**), das depolarisierend (meist) oder hyperpolarisierend (z. B. Retina) sein kann. Erreicht dieses einen *Schwellenwert* (**B1**), wird im zugehörigen Axon ein *Aktionspotenzial* (AP) (S. 64) ausgelöst (**B1**): **Transformation** des Reizes. Nur so kann eine in der Peripherie ausgelöste Erregung verlustfrei über weite Strecken geleitet werden (S. 66). An den nachgeschalteten Neuronen des ZNS werden Aktionspotenziale sensorischer Afferenzen mit zahlreichen weiteren synaptischen Zuflüssen integriert bevor sie in weitere zentrale Netzwerke propagieren (**B2**).

Sinneszelltypen. Befindet sich zwischen Sensor und afferenter Faser eine Synapse, spricht man von ***sekundärer Sinneszelle*** (z. B. Geschmacks-, Schall-, Photosensoren), bei einem Sensor mit eigener afferenter Faser von ***primärer Sinneszelle*** (z. B. Geruchs-, Nozisensoren).

Signalcodierung. Je *stärker* der Reiz und je *höher* damit das Sensorpotenzial ist (**C1**), desto *höher* ist i. A. die Frequenz der APs (*Frequenzkodierung*; **C2**). Sensorpotenziale und AP-Frequenzen folgen der Reizstärke fast nie linear. Typisch sind ein unterer Grenzwert, ein mittlerer Bereich mit logarithmischer Reiz-Antwort-Beziehung, und eine Sättigung der AP-Frequenz bei sehr starken Reizen. Dies ist eine Grundlage der oft ebenfalls logarithmisch-linearen psychophysischen Beziehung zwischen Reiz und Empfindungsstärke, durch die wir speziell bei kleinen Reizen sehr empfindlich für Differenzen sind (z. B. Anzünden einer Kerze in der Dämmerung oder im Sonnenlicht; Weber-Fechner-Beziehung) (S. 394). Die APs sensorischer Afferenzen können die absolute Reizstärke abbilden(*P-Sensor* für „proportional“), oder die zeitliche Änderung des Reizes (*D-Sensor* für „differenzial“) oder beides (PD-Sensor) (S. 348). Typisch ist eine Abschwächung der Reaktion bei anhaltendem Reiz, die zur *Adaptation* (S. 392) beiträgt. Damit werden die für unser Verhalten besonders wichtigen Änderungen von Umweltbedingungen betont.

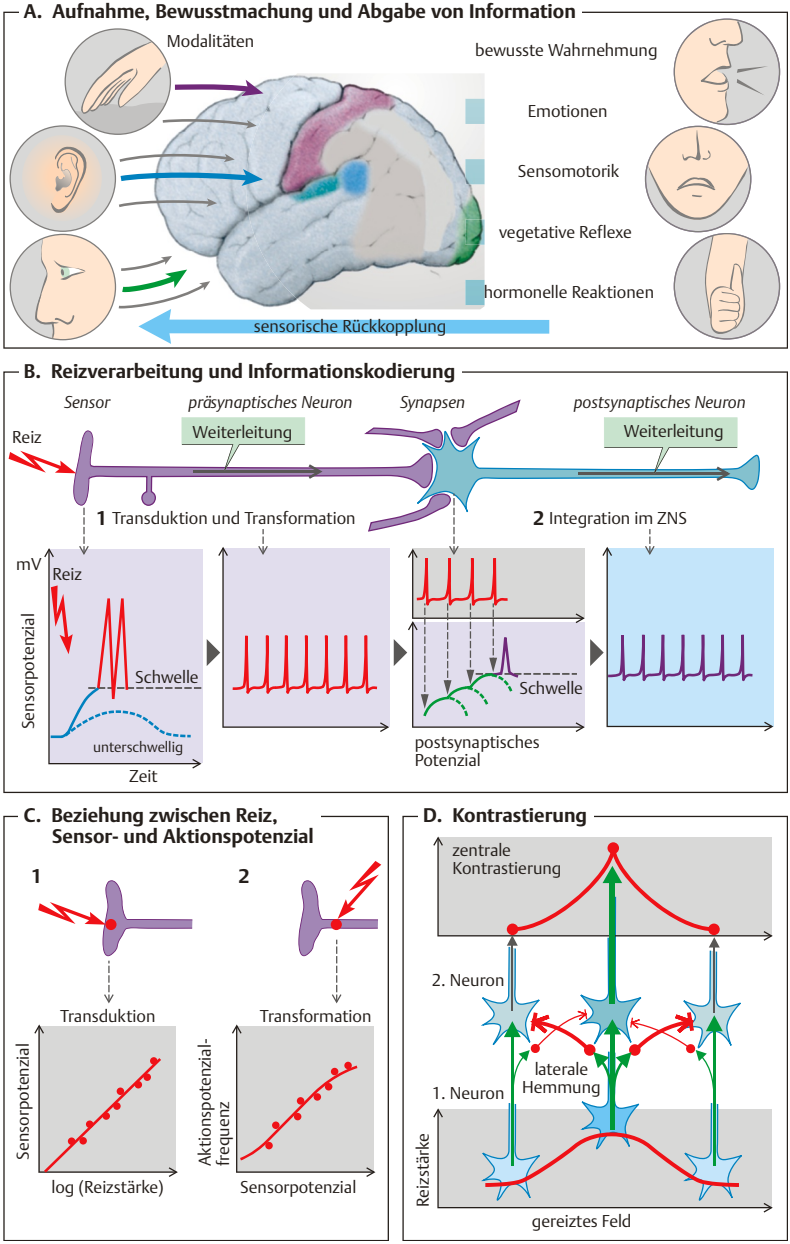
Zentralnervöse Signalverarbeitung. Die in der Peripherie erzeugten APs erregen zentralnervöse Neurone, deren Erregbarkeit durch hemmende und erregende Synapsen von benachbarten Sensoren (z. B. laterale Hemmung, s. u.) oder von übergeordneten Netzwerken (*top-down* Modulation) beeinflusst wird (**B2**). In den nachfolgenden Netzwerken der Sinnesbahn kommt es zu konvergenten oder divergenten Verschaltungen und Einflüsse lokaler (oft hemmender) Interneurone. Dieser „*bottom-up*“ Prozess entspricht einem Filterprozess, durch den immer spezifischere Reizkonstellationen erkannt werden (z. B. Sprach- oder Gesichtserkennung in höheren auditorischen oder visuellen Arealen).

Ein charakteristisches Verschaltungsmuster in vielen sensorischen (und anderen) Systemen ist die laterale (oder Umfeld-) Hemmung (**D**). Dabei erregt ein aktiviertes Neuron Interneurone, die den Signalfluss an parallelen sensorischen Eingängen hemmen (S. 394). Dies führt zur **Kontrastverstärkung** zwischen stärker und schwächer aktivierten Sensoren, so dass Relevantes hervorgehoben und vom Hintergrund getrennt wird.

Vom **Reiz** zur **Wahrnehmung.** *Objektiv* kann die Verarbeitung von Sinnesreizen durch physikalische Meßmethoden verfolgt werden, die von der Mikroneurografie (extrazelluläre AP-Messungen einzelner afferenter Fasern) über EEG- und MEG-Messungen (evozierte Potenziale) bis zur funktionellen Magnetresonanztomografie (S. 368) reichen. Die Untersuchung der (bewussten oder unbewussten) Wahrnehmung ist dagegen auf sprachliche oder motorische Äußerungen des Subjekts angewiesen. Diese qualitativen und quantitativen Verfahren erlauben Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden physiologischen Prozesse (z. B. Absolut- und Unterschiedsschwellen von Reizen).

Die Beziehung zwischen physikalischer Reizstärke und subjektiver Wahrnehmung kann anhand von Skalen der Empfindungsstärke ermittelt werden und führt bei verschiedenen Modalitäten zu charakteristischen Kurven. Beim Schmerz ist die Reiz-Empfindungs-Beziehung besonders steil (Warnfunktion), beim Sehen besonders flach (großer Messbereich). Schmerzskalen sind für klinische Verlaufskontrollen wichtig.

Abb. 12.3 Reizaufnahme und -verarbeitung



Unter **Somatosensorik** oder *somatoviszeraler Sensibilität* versteht man alle Empfindungen, die durch Reizung der Sensoren des Körpers (ohne die Sinnesorgane im Kopf) ausgelöst werden. Teilbereiche sind die *Propriozeption* (S. 350), die Nozizeption (S. 352) sowie die *Haut- oder Oberflächensensibilität*.

Beim **Tastsinn** reagieren Mechanosensoren der Haut teils auf Deformationen von wenigen nm und haben somit wesentlich niedrigere Erregungsschwellen als mechanisch aktivierbare Nozisensoren (S. 352). Hauptlokalisation der Sensoren sind die Innenflächen der Hand, insbesondere die *Fingerspitzen*, sowie Zunge und Mundhöhle. Für die stereognostische Wahrnehmung muss das ZNS die Signale aus benachbarten Sensoren zu einem Raummuster integrieren und dieses mit der **Tastmotorik** koordinieren.

An der Transduktion kutaner Mechanosensoren sind neben Vertretern der TRP(**t**ransient **r**eceptor **p**otential)-Kanalfamilie auch mechanisch aktivierbare sog. „Piezo"-Kationenkanäle beteiligt, die einer eigenen, evolutiv hoch konservierten Kanalfamilie angehören. Umhüllende Strukturen (z. B. Merkel-Zellen, Pacini-Lamellen) tragen mit ihren mechanischen Eigenschaften, aber auch mit speziellen Ionenkanälen und Transmittern zur Mechanosensitivität bei.

Die *Haut* besitzt folgende **Mechanosensoren** (**A**):

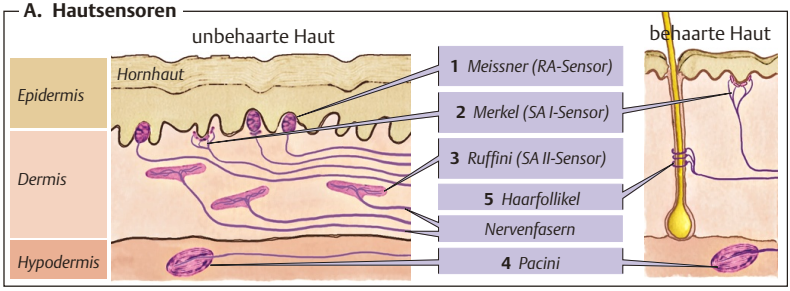
- Die spindelförmigen Ruffini-Kolben (**A3**) sind jeweils mit einer myelinisierten Nervenfaser in Kontakt, deren Ende ein langsam (**s**low) **a**daptierender *Drucksensor* vom Typ **SA II** ist. Die Reizantwort ist im Wesentlichen **p**roportional der Reizintensität: Intensitäts- oder *P-Sensor* (**B1**).
- An den Merkel-Zellen (**A2**) enden Aufzweigungen markhaltiger Nervenfasern. Dieser **SA I**-Sensor misst sowohl die Amplitude des Drucks (bzw. der Verformung) wie auch die *Geschwindigkeit* der Druck*änderung* (dp/dt). Der SA I-Sensor ist also ein *PD-Sensor* (Mischung aus **B1** und **2**).
- **SA II**-Sensoren zeigen eine höhere Spontanaktivität und stärkere proportionale Antwortkomponenten als **SA I**-Sensoren. Als physiologischer Reiz wird die Dehnung von Hautpartien diskutiert.
- An den Meissner-Zellkomplexen (**A1**) endet eine myelinisierte Nervenfaser. Sie sind ein **r**asch **a**daptierender, reiner *D-Sensor* für Druckänderungen: **RA-Sensor** und reagieren auf *Berührungen* der Haut (Eindringtiefe 10 – 100 µm) und *Vibrationen* (ca. 10 – 100 Hz). An der behaarten Haut übernehmen dies die **Haarfollikelsensoren** (**A5**).
- Die Pacini-Körperchen (**A4**) messen Beschleunigungen des Drucks (d^2p/dt^2) und sind daher auf *Vibrationen* spezialisiert (geringste Schwelle bei 100 – 400 Hz; Eindringtiefe < 3 µm). Die AP-Frequenz folgt in einem weiten Bereich der Vibrationsfrequenz (**B3**). Solche *Beschleunigungssensoren* spielen auch bei der *Propriozeption* (S. 350) eine Rolle. Zusammen bestimmen Meissner- und Pacini-Sensoren die frequenzabhängige Detektionsschwelle für lokale Druckänderungen bzw. Verformungen der Haut (**C**).

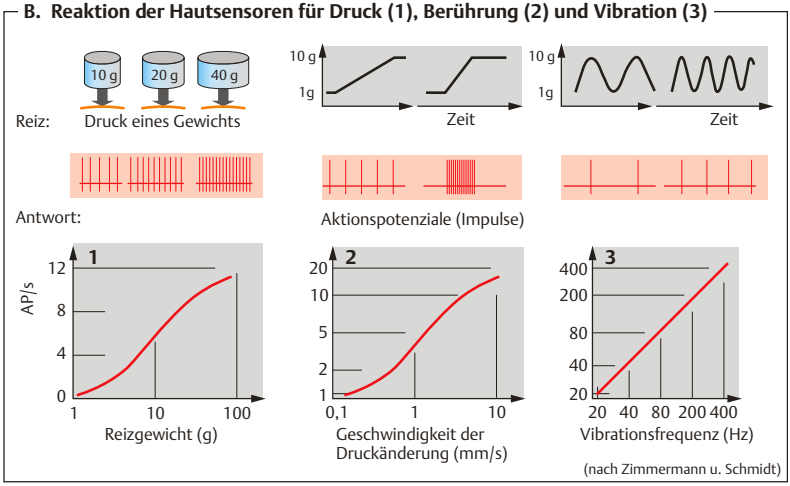
SA-I- und RA-Sensoren haben in der Zeige- und Mittelfingerspitze (ca. 100/cm^2) sowie im Mundbereich die höchste Dichte. Auch zentralwärts bleiben die rezeptiven Felder klein und das Auflösungsvermögen hoch (geringe **Zweipunkt-** oder **simultane Raumschwelle** von ca. 1 mm). In anderen Regionen lassen sich benachbarte Reize erst bei deutlich größeren Abständen trennen (Handfläche ca. 4 mm, Arm ca. 15 mm, Rücken > 60 mm). **SA-II-Sensoren** und **Pacini-Körperchen** haben deutlich größere rezeptive Felder.

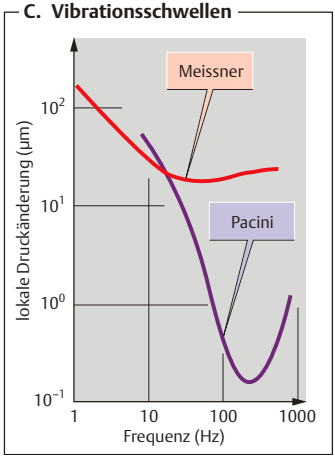
Thermosensoren der Haut liegen als freie Nervenendigungen vor, die unterschiedliche temperaturempfindliche Kationenkanäle der TRP-Familie exprimieren. *Kaltsensoren* (Expression von TRPM8-Kanälen) steigern die AP-Frequenz bei abnehmenden Temperaturen unterhalb 35–40 °C, *Warmsensoren* (TRPV4, TRPV3) reagieren ab ca. 30 °C auf steigende Temperaturen (**D**). Bei physiologischer Haut- und Körpertemperatur gibt es also einen Überlappungsbereich, in dem das ZNS Informationen von beiden Sensoren bekommt (**C**). Zwischen 20 °C und 40 °C werden durch *rasche Adaptation* hauptsächlich Änderungen der Temperatur erfasst (PD-Sensoren). Bei extremen Temperaturen nimmt die Aktivierung wieder ab, dafür werden nun Nozizeptoren „alarmiert" (**D**). Die räumliche Auflösung der Temperatursensitivität ist allgemein gering, wobei die Sensordichte im *Mundbereich* und an der Cornea wesentlich höher ist als im restlichen Körper.

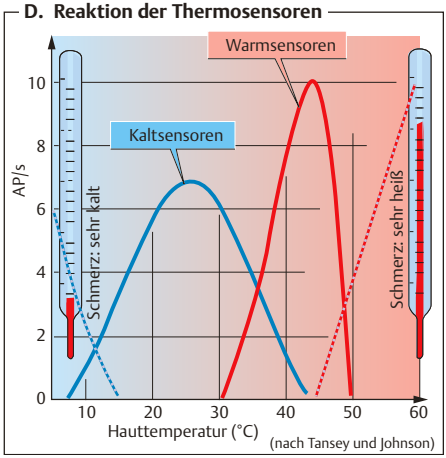
Potenziell schädliche Temperaturen über 45 °C werden von nozizepten Nervenendigungen (S. 352) mittels TRPV1 und TRPV2 erfasst (**D**). Der sog. Capsaicinrezeptor TRPV1 (= VR1 = vanilloid receptor type 1) wird auch durch scharfe Reizstoffe (z. B. von Chillischoten) aktiviert.

Bei Temperaturen unterhalb ca. 15 °C werden zunehmend TRPA1-Kanäle in nozizeptiven Fasern geöffnet (**D**). Eigentlich schmerzhaft sind deutlich kältere Hauttemperaturen ab ca. 5 °C.


A. Hautsensoren
unbehaarte Haut
behaarte Haut
Epidermis
Dermis
Hypodermis
Hornhaut
1 Meissner (RA-Sensor)
2 Merkel (SA I-Sensor)
3 Ruffini (SA II-Sensor)
5 Haarfollikel
Nervenfasern
4 Pacini


B. Reaktion der Hautsensoren für Druck (1), Berührung (2) und Vibration (3)
10 g
20 g
40 g
Reiz:
Druck eines Gewichts
10 g
1g
Zeit
Antwort:
Aktionspotenziale (Impulse)
AP/s
Reizgewicht (g)
Geschwindigkeit der Druckänderung (mm/s)
Vibrationsfrequenz (Hz)
(nach Zimmermann u. Schmidt)


C. Vibrationsschwellen
Meissner
Pacini
lokale Druckänderung (µm)
Frequenz (Hz)


D. Reaktion der Thermosensoren
Warmsensoren
Kaltsensoren
Schmerz: sehr kalt
Schmerz: sehr heiß
AP/s
Hauttemperatur (°C)
(nach Tansey und Johnson)

Die Tiefensensibilität oder **Propriozeption** erfasst die Länge und Kraft der Skelettmuskeln sowie die Gelenkstellungen und Bewegungen. Neben dem Vestibularorgan (S. 382) und den Mechanosensoren der Haut (S. 348) sind daran *Propriosensoren* beteiligt, nämlich die *Muskelspindeln*, die *Sehnensensoren* (Golgi-Organe) und die *Gelenksensoren* (Mechanosensoren vom SA II-Typ der Ruffini-Körper).

Die **Muskelspindeln** (**A1**) messen die **Muskellänge** mittels P- und D-Sensoren (▶ Abb. 12.4D1 und D2). Muskelspindeln liegen *parallel* zur (extrafusalen) Arbeitsmuskulatur und enthalten zwei Typen von *intrafusalen Muskelfasern*, die *Kernkettenfasern* (P-Sensoren) und die *Kernsackfasern* (P- und D-Sensoren). Beide sind von den mechanosensitiven Endigungen afferenter *Typ-Ia-Neuronen* spiralförmig umwickelt, die Kernkettenfasern zusätzlich von solchen afferenter *Typ-II-Neuronen* (Neuronen-Typen ▶ Abb. 2.4C). Die kontraktilen Enden der Spindelfasern werden von γ-*Motoneuronen* innerviert, so dass deren Länge und somit ihre Dehnungs-*Empfindlichkeit* verstellt werden kann (**A1**, **B1**).

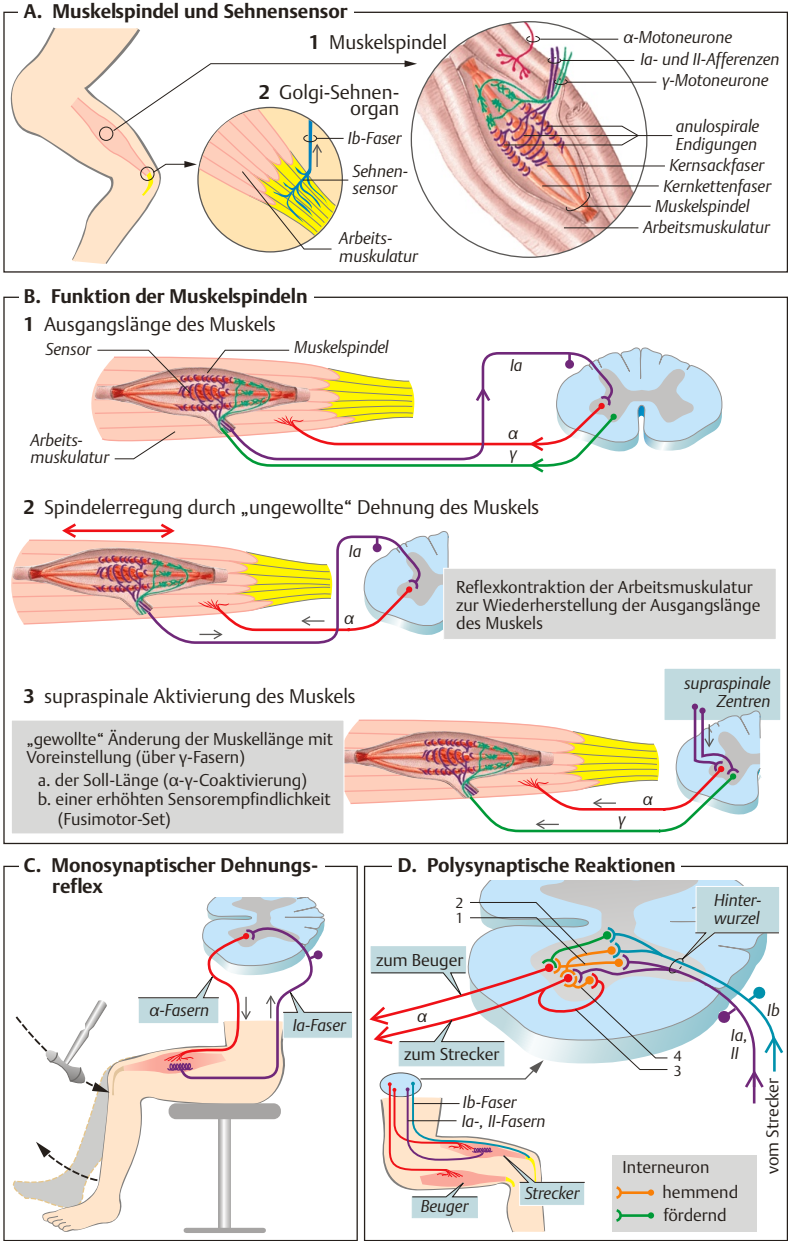
Die **Golgi-Sehnenorgane** (**A2**) liegen an der Muskel-Sehnen-Grenze und damit *in Serie* zur Arbeitsmuskulatur. Sie dienen v. a. der **Messung der Muskelspannung**. Ihre Ib-Fasern konvergieren mit Afferenzen aus Haut, Gelenken, Muskelspindeln und absteigenden zentralnervösen Bahnen auf hemmende *Ib-Interneurone* (**D2**), die auf die α-Motoneurone der zugehörigen Muskeln wirken (*autogene Hemmung*). Über erregende Interneurone aktivieren die Ib-Afferenzen zugleich die antagonistischen Muskeln und tragen so zur Optimierung derZugspannung bei.

Monosynaptischer Muskeldehnungsreflex (**C**). Wird ein Skelettmuskel gedehnt, so sind davon auch die Muskelspindeln betroffen. Die erregten Ia-Afferenzen (**B2, C**) ziehen über die Hinterwurzel zum Vorderhorn des Rückenmarks und aktivieren dort *direkt* (monosynaptisch) die (*A*)*α-Motoneurone desselben Muskels* (*Eigenreflex*), was zu dessen Kontraktion führt. Die kurze Reflexzeit (< 100 ms) wird von der Leitungszeit in den afferenten und efferenten Fasern bestimmt. Aufsteigende Bahnen erreichen auch motorische Areale des Neokortex, die absteigend eine zweite, verzögerte Reflexanwort auslösen können (sog. *long-loop Reflex*). Die Funktion des Reflexes liegt in der **Konstanthaltung der Muskellänge** bei wechselnden Lasten (so werden z. B. Schwankungen beim ruhigen Stehen oder plötzliche Lastwechsel „automatisch" ausgeglichen). Über Interneurone wird zugleich die antagonistische Muskulatur gehemmt, so dass sich egalisierende Kräfte vermieden werden (antagonistische Hemmung, **D1**).

Supraspinale Aktivierung (**B3**). Bei erwarteten Änderungen der Muskellänge, v. a. bei komplizierteren Bewegungen, kann durch die zentral gesteuerte Aktivität der γ-Motoneurone die *Vordehnung* der intrafusalen Fasern erhöht und damit ihre Dehnungsempfindlichkeit optimal eingestellt werden („*Fusimotor-Set*"). Die zentralnervöse Kontrolle der Reflexempfindlichkeit zeigt sich im Jendrassik-Handgriff, bei dem durch massive Anspannung der Armmuskulatur die Auslösung von Reflexen in den Beinen (z. B. „Patellarsehnenreflex") fazilitiert wird. Die segmentale Innervation der Skelettmuskulatur macht Muskeldehnungsreflexe zu wichtigen diagnostischen Instrumenten für die Lokalisation von Schädigungen der Spinalnerven (Seitenvergleich!) oder des Rückenmarks.

H(offmann)**-Reflex**. Elektrische Reizung peripherer Bahnen löst einerseits eine direkte Aktivierung von α-Motoaxonen und damit eine schnelle Muskelerregung aus („M-Reflex"), andererseits eine Aktivierung der Dehnungsreflexbahn mit einer zweiten, verzögerten Antwort („H-Reflex"). Letztere wird bei hohen Reizstärken durch antidrom geleitete AP (S. 66) in den Motoaxonen ausgelöscht, da diese anschließend refraktär sind. Es dominiert dann der M-Reflex.

Zur **Beendigung der Reflexantwort** tragen verschiedene Mechanismen bei: (a) Die *Muskelspindel* wird im angespanntem Muskel *entdehnt*, was zum Rückgang der Erregung in der Ia-Faser führt. (b) Die Sehnensensoren hemmen das α-Motoneuron über Ib-Interneurone (**D2**). (c) Die α-Motoneurone hemmen sich selbst rückläufig über Kollateralen (**D3**), die inhibitorische *Renshaw-Zellen* erregen (**D4**): *rekurrente Hemmung* (s. a. ▶ Abb. 12.11C1).


A. Muskelspindel und Sehnensensor
1 Muskelspindel
2 Golgi-Sehnen-organ
Ib-Faser
Sehnen-sensor
Arbeits-muskulatur
α-Motoneurone
Ia- und II-Afferenzen
γ-Motoneurone
anulospirale Endigungen
Kernsackfaser
Kernkettenfaser
Muskelspindel
Arbeitsmuskulatur
B. Funktion der Muskelspindeln
1 Ausgangslänge des Muskels
Sensor
Muskelspindel
Arbeits-muskulatur
Ia
α
γ
2 Spindelerregung durch „ungewollte“ Dehnung des Muskels
Ia
α
Reflexkontraktion der Arbeitsmuskulatur zur Wiederherstellung der Ausgangslänge des Muskels
3 supraspinale Aktivierung des Muskels
„gewollte“ Änderung der Muskellänge mit Voreinstellung (über γ-Fasern)
a. der Soll-Länge (α-γ-Coaktivierung)
b. einer erhöhten Sensorempfindlichkeit (Fusimotor-Set)
supraspinale Zentren
α
γ
C. Monosynaptischer Dehnungs-reflex
α-Fasern
Ia-Faser
D. Polysynaptische Reaktionen
2
1
Hinter-wurzel
zum Beuger
α
zum Strecker
Ib
Ia, II
4
3
Ib-Faser
Ia-, II-Fasern
vom Strecker
Interneuron
hemmend
fördernd
Strecker
Beuger

Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (Def. der International Association for the Study of Pain, IASP). Er ist somit ein subjektives Phänomen, zu dem nicht immer ein klar erkennbares physisches Korrelat bestehen muss. Mit *Nozizeption* wird die Reizaufnahme durch spezialisierte Sensoren, die nervale Weiterleitung und die zentrale Verarbeitung der noxischen Signale bezeichnet.

Außer Gehirn und Leber besitzen alle Gewebe des Körpers **Nozizeptoren (NoZ)**. Dies sind Endigungen peripherer Axone (**A**), deren Somata sich in den Hinterwurzelganglien und in den Kernen des N. trigeminus befinden. Die Mehrzahl sind langsam (< 1 m/s) leitende *C-Fasern*, der Rest sind myelinisierte *Aδ-Fasern* (5 – 30 m/s; Fasertypen ▶ Abb. 2.4C).

Bei einer Verletzung verspürt man zuerst den hellen „*schnellen Schmerz*“ (Aδ-Fasern) und später den dumpfen „langsamen Schmerz“ (C-Fasern), der länger anhält und weniger gut lokalisierbar ist. Obwohl viele periphere Nozizeptoren bei konstantem Reiz adaptieren, lässt die Schmerzempfindung bei einer anhaltenden Noxe in der Regel nicht nach und wird oft sogar immer schwerer erträglich (tagelange Zahnschmerzen). Dies liegt an verstärkenden Prozessen auf allen Ebenen des nozizeptiven Systems, die als periphere oder zentrale Sensibilisierung (Sensitivierung) zusammengefasst werden, z. B. Erhöhung der Erregbarkeit nozizeptiver Endigungen (s. u.) sowie Langzeitpotenzierung von Synapsen im ZNS.

Spezifität der NoZ. Die meisten NoZ sind **polymodal** (C-Fasern) und reagieren auf mechanische, chemische und thermische Reize. Dazu exprimieren sie eine Vielzahl von Rezeptormolekülen und Ionenkanälen mit unterschiedlichen Aktivierungsmechanismen. Zu den selteneren **unimodalen NoZ** gehören die *thermischen NoZ* (Aδ-Fasern), die durch extreme Temperaturen erregt werden (> 45 °C, < 5 °C) (S. 348), die *mechanischen NoZ* (Aδ-Fasern) sowie (v. a. in den inneren Organen) „*schlafende*“ *Nozizeptoren*, die z. B. bei einer Entzündung durch Sensibilisierung (s. u.) „geweckt“ werden können.

NoZ können hemmend oder verstärkend moduliert werden. Typisch ist die **Sensibilisierung** durch Stoffe wie Bradykinin, ATP oder Prostaglandin E_2 (**A**). Opioidrezeptoren des absteigenden schmerzhemmenden Systems (s. u.) vermitteln die *analgetische* Wirkung endogener (Dynorphin, Enkephaline, Endorphine) und exogener *Opioide* (z. B. Morphin). Die Sensibilisierung von Nozizeptoren wird u. a. durch Hemmung der Cyclooxygenase und damit der Synthese von Prostaglandin E_2 unterbunden (z. B. durch Acetylsalicylsäure [*Aspirin*®]) (S. 297). Die Weiterleitung nozizeptiver Reize kann durch Kälte oder durch Lokalanästhetika gehemmt werden, die spannungsgesteuerte Natriumkanäle blockieren.

Die entzündungsbedingte **Sensibilisierung** der NoZ führt zu **Hyperalgesie** und **Allodynie** (Schmerz durch normalerweise nicht nozizeptive Reize). Aktive Nozizeptoren setzen *Neuropeptide* wie Substanz P oder CGRP (calcitonin gene-related peptide) frei, die eine lokale **neurogene Entzündung** auslösen.

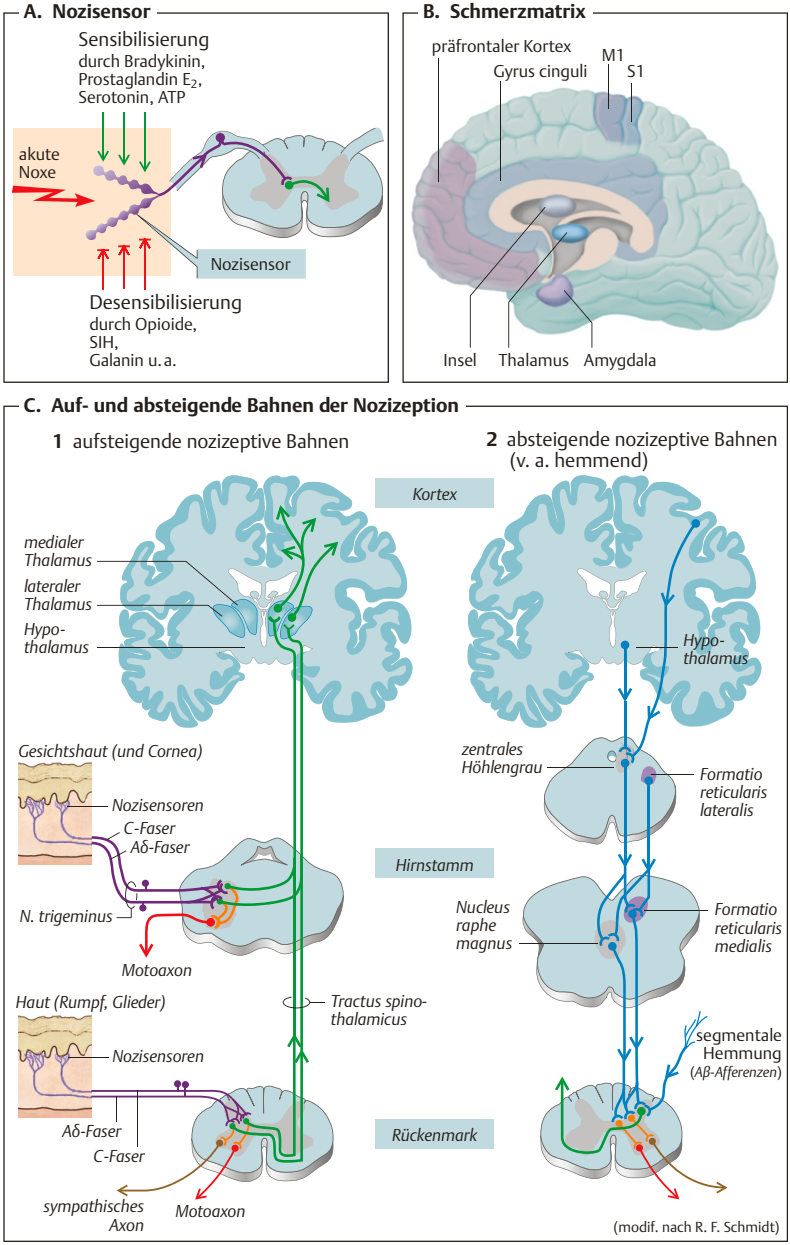
Schädigungen nozizeptiver Fasern werden so empfunden, als ob sie aus der Peripherie kämen: **projizierter Schmerz** (z. B. Schmerzen im Bein bei Nervenquetschung durch Bandscheibenvorfall).

Die Konvergenz **nozizeptiver Bahnen** (**C1**) aus Körperoberfläche und inneren Organen im Hinterhorn des Rückenmarks ist wohl die Hauptursache für den **übertragenen Schmerz**. Dabei werden viszerale noxische Reize als Schmerzen in bestimmten Hautarealen empfunden, den **Head-Zonen**. Bsp.: Myokardischämie führt oft zu Schmerzen im Brustbereich (Angina pectoris), im linken Arm und der Oberbauchregion.

Nach Seitenkreuzung werden die nozizeptiven Afferenzen (**C1**) in den **Vorderseitensträngen** zum **Thalamus** geleitet. Von dessen Ventrolateralkomplex aus erreichen v. a. die sensorisch-diskriminativen Aspekte (s. u.) die SI- und SII-Areale des **Kortex**, von den medialen Kernen gehen Bahnen zum limbischen System und anderen, eher mit affektiven Komponenten befassten Anteilen der Schmerzmatrix (s. u.).

Komponenten (K.) **des Schmerzes** lassen sich angenähert verschiedenen Netzwerken der sog. Schmerzmatrix zuordnen (**B**): *sensorisch-diskriminative K.*, d. h. Bewusstwerdung von Ort, Dauer und Stärke des Schmerzes (SI und SII); *motorische K.*, d. h. Fluchtreflexe (S. 362) und Schonhaltungen (Rückenmark und Formatio reticularis); *vegetative K.*, d. h. Sympathikusaktivierung (Formatio reticularis, Hirnstamm, Hypothalamus); *affektive K.*, d. h. Unlustgefühle und Leiden (Gyrus cinguli, Inselregion), *kognitive* Komponente, d. h. bewusste und erlernte Verhaltensanpassung (präfrontaler Kortex). Anhaltende Schmerzen lösen plastische Prozesse aus (S. 374), die zur Chronifizierung auch nach Wegfall der Noxe führen können (sog. Schmerzgedächtnis).

Die Nozizeption wird in Thalamus und Rückenmark durch *absteigende Bahnen* gehemmt (Transmitter v. a. Serotonin und Opioide): **deszendierende Hemmung**. Die Kerne dieser absteigenden Bahnen (**C2**, blau) liegen im *Hirnstamm* und werden v. a. über den nozizeptiven Tractus spinoreticularis aktiviert (negative Rückkoppelung).


A. Nozisensor
Sensibilisierung
durch Bradykinin,
Prostaglandin E_2,
Serotonin, ATP
akute
Noxe
Nozisensor
Desensibilisierung
durch Opioide,
SIH,
Galanin u. a.
B. Schmerzmatrix
präfrontaler Kortex
Gyrus cinguli
M1
S1
Insel
Thalamus
Amygdala
C. Auf- und absteigende Bahnen der Nozizeption
1 aufsteigende nozizeptive Bahnen
2 absteigende nozizeptive Bahnen
(v. a. hemmend)
Kortex
medialer
Thalamus
lateraler
Thalamus
Hypo-
thalamus
Gesichtshaut (und Cornea)
Nozisensoren
C-Faser
Aδ-Faser
N. trigeminus
Motoaxon
Haut (Rumpf, Glieder)
Nozisensoren
Aδ-Faser
C-Faser
sympathisches
Axon
Motoaxon
Tractus spino-
thalamicus
Hirnstamm
Rückenmark
Hypo-
thalamus
zentrales
Höhlengrau
Formatio
reticularis
lateralis
Nucleus
raphe
magnus
Formatio
reticularis
medialis
segmentale
Hemmung
(Aβ-Afferenzen)
(modif. nach R. F. Schmidt)

Ein Großteil der sensorischen Afferenzen der Haut und der Propriozeptoren erreicht den somatosensorischen Kortex S I (*Gyrus postcentralis*) über das **Hinterstrang-Lemniskus-System** (**C**, grün). Die Axone der Sensoren für *Oberflächen- und Tiefensensibilität* treten über die *Hinterwurzel* in das Rückenmark ein. Ein Teil dieser primär afferenten Fasern läuft *ohne* Umschaltung in den *Hinterstrangbahnen* weiter zu den *Hinterstrangkernen* der kaudalen Medulla oblongata (Nucl. cuneatus et gracilis). Die Hinterstrangbahnen sind *somatotopisch geordnet*, je weiter kranial die Herkunft der Fasern ist, desto weiter lateral liegen sie. Die sekundär-afferenten Neurone der Hinterstrangkerne *kreuzen im Lemniscus medialis* auf die andere Seite und erreichen den Ventrobasalkern des *Thalamus* (ventroposterolateraler Anteil, *VPL*), wo sie ebenfalls somatotopisch geordnet sind. Die somatosensorischen Fasern des Gesichts (N. trigeminus) enden im ventroposteromedialen Anteil (*VPM*) des Ventrobasalkerns. Die tertiär-afferenten Neurone des Thalamus erreichen schließlich das S-I-Feld des somatosensorischen Kortex. Mit seinen überwiegend rasch leitenden Fasern vermittelt das Hinterstrang-Lemniskus-Systems Informationen über Tastreize (Druck, Berührung, Vibration) und über Stellung und Bewegung der Gelenke (Propriozeption) mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung an die Hirnrinde.

Ähnlich wie bei der motorischen Rinde (▶ Abb. 12.8B) sind **S I** *jedem Körperteil entsprechende Projektionsfelder* zugeordnet (*somatotopische Gliederung*; **B**). Drei Charakteristika sind dabei, dass (1) jeweils eine Gehirnhälfte die Informationen aus der kontralateralen Körperhälfte erhält (Bahnenkreuzung im Lemniscus medialis, **C**), dass (2) die Größe der Projektionsareale der Relevanz und Differenziertheit der somatosensorischen Wahrnehmung entspricht, so dass Hand-, Finger- und Mundregion dominieren und dass (3) die afferenten Signale in *Kortexsäulen* verarbeitet werden (▶ Abb. 12.13A), die spezifisch für bestimmte Reizmodalitäten (z. B. Berührung) sind.

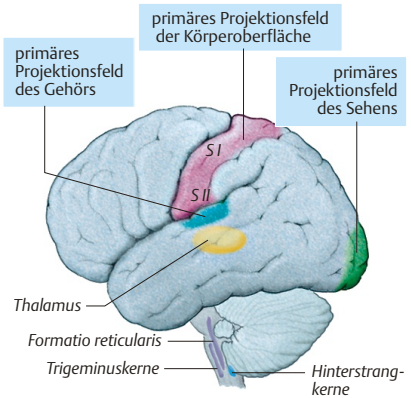
Anterolateral-spinothalamisches System (**C**, violett). Die Afferenzen der *Nozi-* und *Thermosensoren* und der restliche Teil der Druck- und Berührungsbahnen werden bereits im Hinterhorn des Rückenmarks (z. T. über Interneurone) umgeschaltet. Die nachgeschalteten Neurone *kreuzen* bereits im jeweiligen Rückenmarkssegment auf die Gegenseite und laufen im *Vorderseitenstrang* des Rückenmarks als *Tractus spinothalamicus* zum *Thalamus* (VPL). Die tertiär afferenten Neurone projizieren dann nach S I. Nozizeptive Afferenzen erreichen über mediale Thalamuskerne auch weitere Areale (S. 352).

Die sensorischen Zuflüsse zum Kortex können an allen Umschaltstationen (Rückenmark, Medulla oblongata und Thalamus) durch **absteigende Bahnen** (aus dem Kortex) gehemmt werden. Sie dienen u. a. der Änderung des rezeptiven Feldes, der Schwellenverstellung und der Unterdrückung von Hintergrundinformation, so dass aktuell wichtige Sinnesreize hervorgehoben werden (gerichtete Aufmerksamkeit).

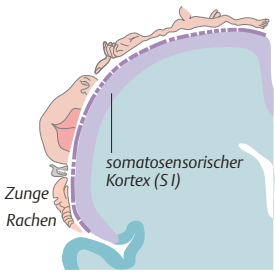
Brown-Séquard-Syndrom. Bei einer *halbseitigen Durchtrennung des Rückenmarks* (**D**) treten unterhalb des verletzten Segmentes folgende Störungen auf: Es kommt zu einer *motorischen Lähmung* auf der verletzten Seite, die zuerst schlaff, später spastisch ist (S. 360), und zu einer *dissoziierten Sensibilitätsstörung*: Tast- und Lagesinn sind auf der verletzten Seite betroffen (Hinterstrangsystem, Kreuzung oberhalb der Läsion), Schmerz- und Temperaturempfindung auf der Gegenseite (anterolaterale Bahn, Kreuzung distal der Läsion).

Im Gegensatz zu den oben und bei den Sinnesorganen geschilderten spezifischen Systemen gibt es ein sog. **unspezifisches System** (**E**), in dessen Mittelpunkt die **Formatio reticularis** des Hirnstamms steht. Es ist ein komplexes Verarbeitungs- und Integrationssystem mit *sensorischen Eingängen* von allen Sinnesorganen, den aufsteigenden Rückenmarksbahnen, den Basalganglien u. a. m. Die cholinergen, adrenergen und serotonergen *Ausgänge* dieses Systems steigen einerseits zum Rückenmark ab und modulieren andererseits über „unspezifische" Thalamuskerne fast alle Kortexgebiete (▶ Abb. 12.13A), das limbische System und den Hypothalamus. Das System übt somit Einflüsse u. a. auf die *Bewusstseinslage* und den *Wachheitsgrad* (*„arousal activity"*) aus und wird daher auch ***a**szendierendes **r**etikuläres **A**ktivierungs**s**ystem* ,**ARAS** genannt (S. 332).

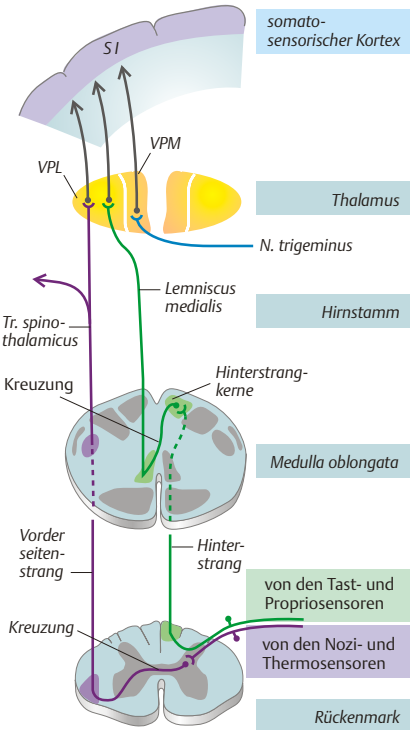
A. Sensorische Zentren des Gehirns



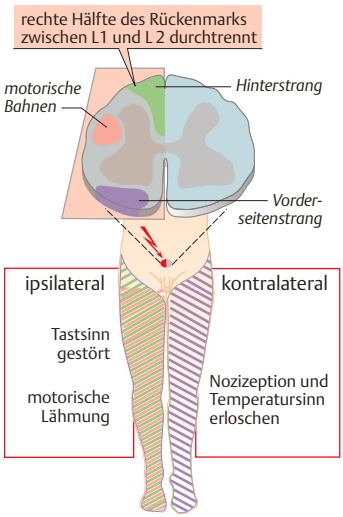
B. Somatotopie in SI



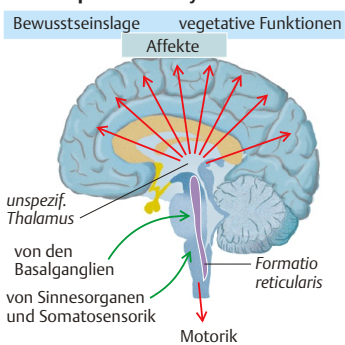
C. Somatosensorische Bahnen



D. Halbseitenlähmung



E. Unspezifisches System



Bewegungen lassen sich nach ihrer Funktion in *Zielmotorik* (Gehen, Greifen, Werfen usw.) und *Stützmotorik* (Ausgleich der Schwerkraft, Gleichgewicht, Körperhaltung) unterteilen. Eine an den Mechanismen orientierte Gliederung unterscheidet Willkürmotorik (aktives Handeln) von fest vorgegebenen Bewegungsmustern (Gehen, Atmen, Kauen, Mimik usw.) und den noch steorotypischeren Reflexen (Husten, Niesen, spinale Reflexe usw.). Allen motorischen Reaktionen ist gemeinsam, dass sie auf ständige Rückkopplung aus sensorischen Systemen angewiesen sind, so dass sich der Name *Sensomotorik* etabliert hat.

Struturell besteht das motorische System aus der Skelettmuskulatur (einschließlich der Sensoren, S. 334), dem Rückenmark, verschiedenen Kerngebieten des Hirnstamms, dem Kleinhirn, den Basalganglien (einschließlich motorischer Thalamuskerne) und ausgedehnten Kortexarealen.

Die **α-Motoneurone (α-MN)** im Vorderhorn des Rückenmarks (RM) bzw. in den Kernen der Hirnnerven sind die *Endstrecke* der Skelettmuskelaktivierung. Nur wenige Fasern des Tractus corticospinalis (für fein abgestimmte Bewegungen der Finger) und Ia-Afferenzen aus den Muskelspindeln erregen die α-MN monosynaptisch. Zahlreiche indirekte Zuflüsse zu den α-MN werden über Hunderte von hemmenden und erregenden Interneuronen vermittelt. Sie kommen aus der *Peripherie* (Proprio-, Nozi-, Mechanosensoren), von *verschiedenen RM-Segmenten*, vom motorischen Kortex, vom *Kleinhirn* und von den motorischen Zentren des *Hirnstamms*.

Willkürmotorik. Bewusste Bewegungen entstehen zunächst durch den *Entschluss* zu einer Handlung, in den kognitive (u. a. päfrontale) und affektiv-motivationale Systeme (u. a. aus den Basalganglien und dem basalen Vorderhirn) eingebunden sind. Anschließend erfolgt die spezifische Vorbereitung der Bewegung in weit verteilten motorischen und assoziativen Arealen des Kortex. Schließlich wird die Bewegung durchgeführt (**A1 – 4**), wobei ständige Anpassungen durch sensorische Rückkopplungen und Korrektursignale aus kortiko-kortikalen Schleifen erfolgen, die die Basalganglien und das Cerebellum einbeziehen.

Die neuronale Aktivität der vorbereitenden Phasen schließt zahlreiche Kortexareale ein, deren Aktivierung ein negatives **kortikales Bereitschaftspotenzial** von 5–20 µV Amplitude erzeugt. Im Unterschied zu den direkt bewegungsgekoppelten motorischen Potenzialen ist es beidseitig symmetrisch über den Assoziationsfeldern und über dem Vertex messbar. Früheste kortikale Aktivierungen lassen sich bis zu ca. 10 Sekunden vor einer Bewegung messen, typische Bereitschaftspotenziale setzen ca. 1 s vor der Ausführung ein, bei schwierigen Bewegungen auch früher.

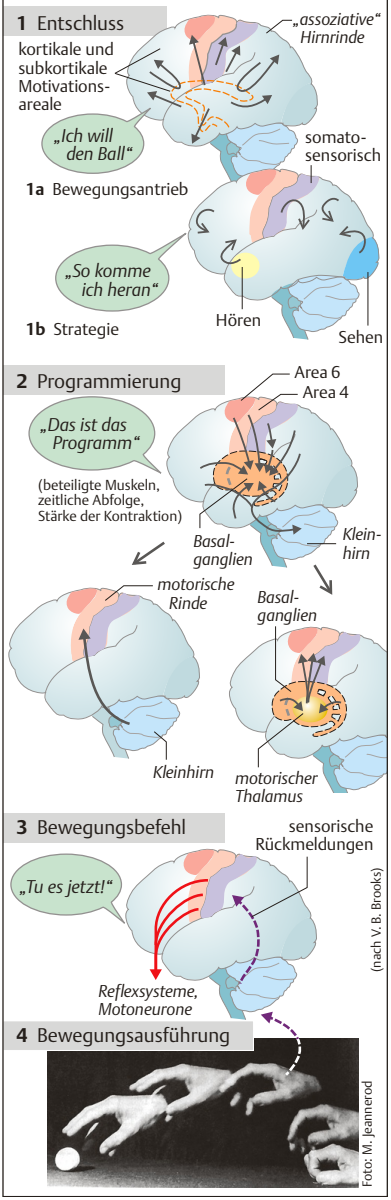
Zu den **motorischen Kortexgebieten** im engeren Sinne (**C oben**; Area-Nummern ▶ Abb. 12.1E) zählen (a) der *primäre* motorische Kortex, M I (Area 4), (b) der *prä*motorische Kortex, PM (laterale Area 6) und (c) das *supplementär*-motorische Areal, SMA (mediale Area 6). Sie sind *somatotopisch* gegliedert (für M I in **B** gezeigt) und eng *miteinander verbunden*. In allen Arealen lassen sich durch elektrische Stimulation Bewegungen auslösen, wobei die Schwelle von M I über den PM nach SMA ansteigt. Hinzu kommen das frontale Augenfeld (Area 8) und das „motorische" Sprachzentrum (Area 44), das allerdings für die kognitive Komponente der Sprachproduktion und nicht für die eigentliche Vokalisation verantwortlich ist (S. 376).

Afferenzen des motorischen Kortex kommen (a) aus der *Körperperipherie* (via Thalamus ⇒ S I [▶ Abb. 12.7A] ⇒ sensorischer Assoziationskortex ⇒ PM), (b) aus den *Basalganglien* (via Thalamus ⇒ M I, PM und SMA [**A2**] ⇒ präfrontaler Assoziationskortex), (c) aus dem *Kleinhirn* (via Thalamus ⇒ M I und PM, **A2**), sowie (d) aus den sensorischen und posteriorparietalen *Kortexarealen* (Area 1 – 3 bzw. 5 und 7).

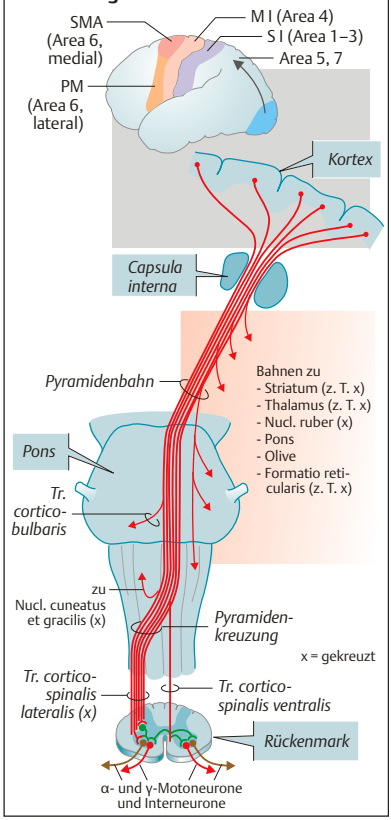
Motorische **Kortexefferenzen** (**C**) ziehen u. a. (a) zum *RM*, (b) zu Striatum und Thalamus (⇒ Basalganglien), (c) zur Pons (⇒ Zerebellum), (d) zu *motorischen Zentren* des Hirnstamms und (e) über assoziative und kommissurale Bahnen zu ipsi- und *kontralateralen Kortexarealen*.

Die **Pyramidenbahn** enthält den *Tractus corticospinalis* und einen Teil der *kortikobulbären Fasern*. Sie besitzt mehr als 90 % dünne Fasern, über deren Funktion wenig bekannt ist. Die dicken, schnellleitenden Fasern des **Tractus corticospinalis** (**C**) ziehen von Area 4 und 6 sowie vom sensorischen Kortex (Area 1, 2, 3) zum RM. Nur ein kleiner Teil (a) projiziert monosynaptisch auf α- und γ-Motoneurone der Fingermotorik (*Präzisionsgriff*), der größere Teil der Fasern (b) zieht zu Interneuronen des RM. Diese lösen ihrerseits lokal angelegte Bewegungsprogramme aus (S. 362) und regulieren die Aktivität der Motoneurone durch Modulation *peripherer Afferenzen* und synaptische Hemmung (u. a. via Renshaw-Zellen).

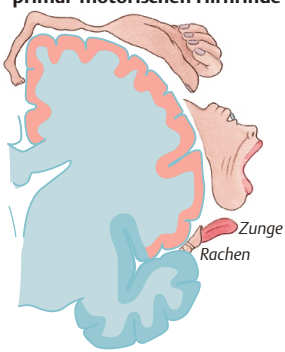
A. Vom Bewegungsantrieb zur Ausführung



C. Absteigende motorische Bahnen



B. Somatotopische Gliederung der primär-motorischen Hirnrinde (M I)



► **Funktion der Basalganglien.** Die Basalganglien sind in mehrere parallele kortiko-kortikale *Schleifen* eingebaut. Sog. **assoziative Schleifen**, die im frontalen und limbischen Kortex entspringen, sind an der Wertung sensorischer Informationen, Verhaltensanpassung an den emotionalen Kontext, Motivation und Auswahl einer Aktion bei Hemmung alternativer motorischer Programme beteiligt. Zwei weitere Schleifen, die skeletomotorische und die okulomotorische (s. u.), dienen der *Koordination und Geschwindigkeit von Bewegungsabläufen*. Dabei steuern die Efferenzen der Basalganglien die *thalamo-kortikale Übertragung* dadurch, dass sie die Hemmung der motorischen Thalamuskerne bzw. des Colliculus superior abschwächen (*Disinhibition*; direkter Weg) oder verstärken (indirekter Weg).

Eingangsstation der Basalganglien ist das **Striatum** (= Putamen und Nucleus caudatus), dessen Neurone von *Bahnen aus dem gesamten Kortex* erregt werden (*Glutamat* als Transmitter; **D**).

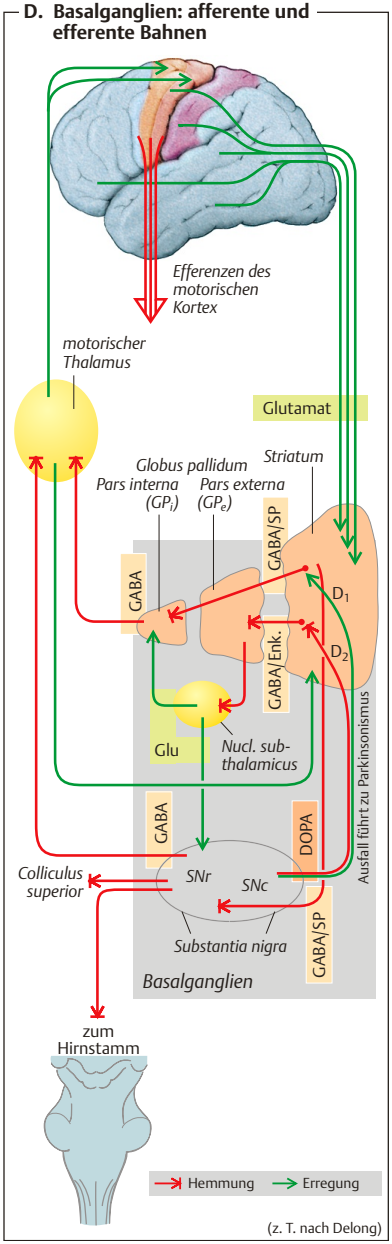
Die Basalganglien enthalten überwiegend GABAerge, hemmende Projektionszellen. Die sog. medium spiny neurons des Striatum setzen *GABA* zusammen mit einem Cotransmitter, *Substanz P* (SP) oder *Enkephalin*, frei (**D**; Transmitter) (S. 68). GABA/SP-Neurone projizieren zur *Pars **i**nterna* des ***G**lobus **p**allidus* (**GPi**) und *Pars **r**eticulata* der **S***ubstantia **n**igra* (**SNr**), die somit gehemmt werden (**D**). Sowohl SNr als auch GPi hemmen ihrerseits mit hoher Spontanaktivität GABAerg den ventrolateralen Thalamus. Erregung des Striatums führt daher auf diesem, sog. **direkten Weg** zur **Thalamus-Enthemmung**. Werden hingegen im Striatum Neurone erregt, die GABA + Enkephalin ausschütten, so hemmen diese die *Pars **e**xterna* des ***G**lobus **p**allidus* (**GPe**), die ihrerseits GABAerg den Nucleus subthalamicus hemmt. Letzterer erregt nun glutamaterg die beiden Ausgangskerne SNr und GPi, sodass auf diesem, sog. **indirekten Weg** schließlich eine **vertiefte Thalamus-Hemmung** zustande kommt. Der Thalamus projiziert wieder zu den motorischen Rindenarealen und zum präfrontalen Kortex, sodass eine kortiko-thalamo-kortikale Schleife resultiert, die in die Auswahl, Initiierung, Feinabstimung und Beendigung motorischer Handlungen eingreift. Die **okulomotorische Schleife** verläuft via Nucleus caudatus, SNr und Colliculus superior und ist an der Blickmotorikbeteiligt (S. 382). Absteigende Bahnen erreichen von der SNr das Tectum und den Nucl. pedunculus pontinus.

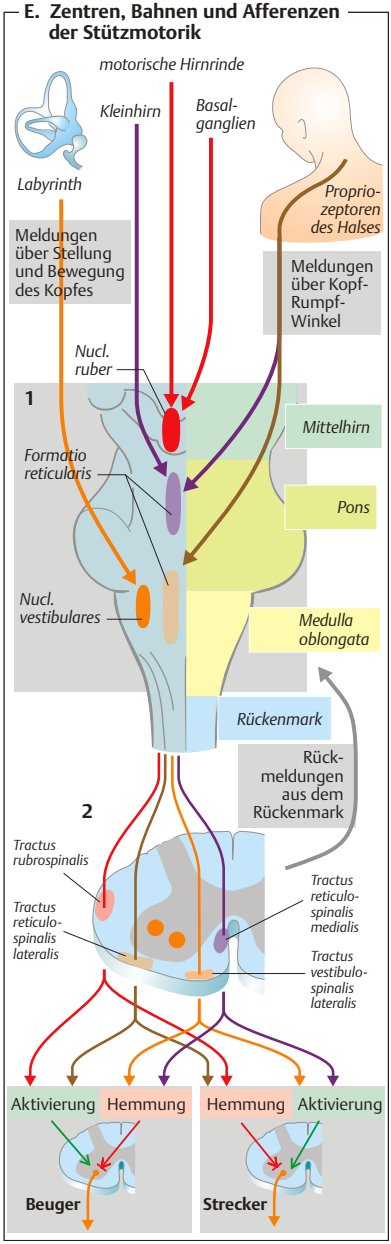
Die *Pars compacta der Substantia nigra*, **SNc**, versorgt mit ihren *dopaminergen Neuronen* das gesamte Striatum mit **Dopamin** (**D**). Über D_1-Rezeptoren (cAMP-Anstieg) werden die striatalen GABA/SP-Neurone, d. h. der direkte Weg (s. o.), verstärkt erregt und über D_2-Rezeptoren (cAMP-Senkung) die GABA/Enkephalin-Neurone, d. h. der indirekte Weg (s. o.), gehemmt (in der Summe ergibt sich also eine bewegungsfördernde Wirkung). Degenerieren > ca. 70 % der dopaminergen Neurone der SNc (**Morbus Parkinson**), so kommt es zu einer *überschießenden Hemmung* des motorischen Thalamus und damit *der Willkürmotorik*. **Symptome** sind Bewegungsarmut (*Akinesie*) und -verlangsamung (*Bradykinesie*) mit kleinen Gehschritten, kleiner Schrift (*Mikrografie*) und verminderter Mimik (*Maskengesicht*), ein erhöhter Muskeltonus (*Rigor*), eine gebückte Körperhaltung sowie ein *grober Ruhetremor*, der durch pathologische Netzwerk-Oszillationen in der Basalganglienschleife entsteht.

► **Funktion des Kleinhirns.** Das sehr zellreiche Kleinhirn ist ein wichtiges motorisches Zentrum, das eng mit Kortex und Peripherie verbunden ist (**F oben**). Es ist an der *Durchführung* und *Korrektur* von Bewegungen, an motorischem Lernen und wahrscheinlich auch weiteren *kognitiven Leistungen* beteiligt.

Anatomie (**F oben**). Median liegen die entwicklungsgeschichtlich älteren Teile des Kleinhirns, das *Archizerebellum* (*Nodulus* und *Flocculus*) und das *Paläozerebellum* (Pyramide, Uvula, Parafloccolus und Teile des Lobus anterior). Auch die *Pars intermedia* kann noch zum medianen Kleinhirn gerechnet werden. Das jüngere, beim Menschen stark entwickelte *Neozerebellum* liegt **lateral**. Wegen der Herkunft der jeweilig dominierenden Efferenzen werden Archizerebellum und Vermis auch als *Vestibulozerebellum*, das Paläozerebellum als *Spinozerebellum* und das Neozerebellum als *Pontozerebellum* bezeichnet. Die Kleinhirnrinde mit ihren Falten (Folien) besteht (von außen nach innen) aus der *Molekularschicht* (mit den Purkinje-Zell-Dendriten und ihren Afferenzen), der *Purkinje-Zellschicht* (Purkinje-Somata) und der *Körnerzellschicht*.

Das **mediane Kleinhirn** und die Pars intermedia sind v. a. an der Steuerung der Halte- und Stützmotorik (**F1, 2**) sowie an der Blickmotorik (S. 400) beteiligt. **Eingänge**: Es erhält *Afferenzkopien* spinalen, vestibulären und visuellen Ursprungs sowie *Efferenzkopien* der absteigenden motorischen Signale für die Skelettmotorik. Im Kleinhirn werden daher umfassende Informationen über die Körperstellung und Bewegungen im räumlichen Kontext der Umgebung integriert. Die **Ausgänge** des medianen Kleinhirns laufen über die intrazerebellären *Nuclei fastigii, globosus et emboliformis* zu den motorischen Zentren von RM und Hirnstamm sowie zu den extrazerebellären *Vestibulariskernen* (v. a. zum lateralen *Deiters-Kern*). Von hier aus


D. Basalganglien: afferente und efferente Bahnen
Efferenzen des motorischen Kortex
motorischer Thalamus
Glutamat
Globus pallidum
Striatum
Pars interna (GPi)
Pars externa (GPe)
GABA/SP
GABA
D1
D2
GABA/Enk.
Glu
Nucl. subthalamicus
GABA
DOPA
Colliculus superior
SNr
SNc
Substantia nigra
GABA/SP
Ausfall führt zu Parkinsonismus
Basalganglien
zum Hirnstamm
Hemmung
Erregung
(z. T. nach Delong)


E. Zentren, Bahnen und Afferenzen der Stützmotorik
motorische Hirnrinde
Kleinhirn
Basalganglien
Labyrinth
Propriozeptoren des Halses
Meldungen über Stellung und Bewegung des Kopfes
Meldungen über Kopf-Rumpf-Winkel
Nucl. ruber
1
Mittelhirn
Formatio reticularis
Pons
Nucl. vestibulares
Medulla oblongata
Rückenmark
Rückmeldungen aus dem Rückenmark
2
Tractus rubrospinalis
Tractus reticulospinalis lateralis
Tractus reticulospinalis medialis
Tractus vestibulospinalis lateralis
Aktivierung
Hemmung
Hemmung
Aktivierung
Beuger
Strecker

wird die *Okulomotorik* und, über den Tractus vestibulospinalis, die *Stütz- und Gangmotorik* beeinflusst.

Das **laterale Kleinhirn** (= Hemisphären) ist v. a. an Feinabstimmung und Auslösung automatisierter Bewegungen beteiligt (**F3**). Seine synaptische Plastizität (S. 376) ermöglicht außerdem das Erlernen und Optimieren motorischer Abläufe. Zum Kortex bestehen bidirektionale Verbindungen. **Eingänge** kommen (a) via *Ponskerne* und *Moosfasern* (s. u.) von denjenigen Kortexarealen, die an den Vorbereitungsphasen von Bewegungen beteiligt sind (parietaler, präfrontaler und prämotorischer *Assoziationskortex*, sensomotorischer und visueller Kortex), sowie (b) via *untere Olive* und *Kletterfasern* (s. u.) aus *kortikalen* und *subkortikalen motorischen Zentren*. Die **Efferenzen** des lateralen Kleinhirns ziehen von dessen Nucleus dentatus aus über den motorischen Thalamus zu den *motorischen Kortexfeldern*.

Läsionen des medianen Kleinhirns haben Gleichgewichts- und blickmotorische Störungen (Schwindel, Übelkeit bzw. Pendelnystagmus) sowie Rumpf- und Gang-Ataxie zur Folge.
Bei **Läsionen der Kleinhirnhemisphären** ist die Initialisierung, die Koordination und die Beendigung der zielgerichteten Motorik sowie die rasche „Umprogrammierung" auf entgegengesetzte Bewegungen gestört (*Dys-* oder *Adiadochokinese*). Es kommt zum Zittern vor dem Bewegungsziel (*Intentionstremor*), zum „Danebengreifen" (*Dysmetrie*) und zum Nachpendeln beim Bewegungsstopp (*Rückschlagphänomen*). Die Sprache ist langsam, monoton und verwaschen (*Dysarthrie*), möglicherweise nicht nur aufgrund motorischer, sondern auch kognitiver Einschränkungen.

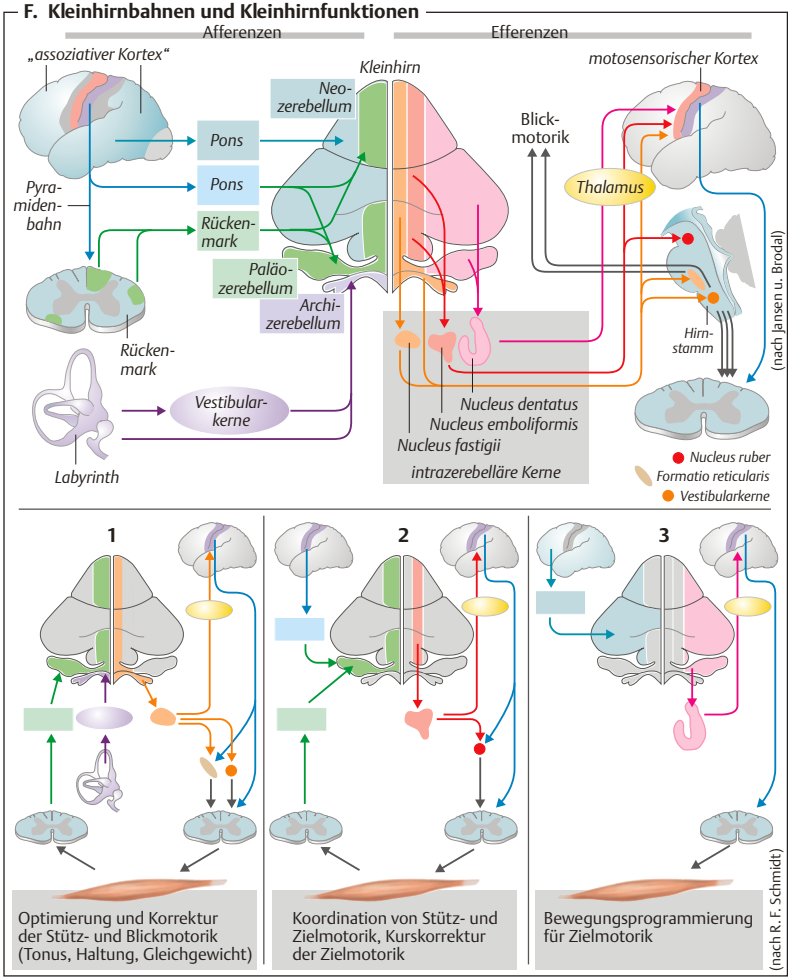
Feinbau und **Verschaltung** sind in der **Kleinhirnrinde** einheitlich. Die **Efferenzen** bestehen ausschließlich aus Neuriten der ca. $15 \cdot 10^6$ *Purkinje-Zellen*. Sie wirken über GABA *hemmend* auf die nachgeschalteten Neurone der Nucl. fastigii, emboliformis, dentatus und vestibularis lateralis (Deiters), deren hohe Spontanaktivität auf diese Weise reguliert wird (**F rechts**).

Eingänge. Die in der *unteren Olive* umgeschalteten Afferenzen aus dem Rückenmark (Tr. spinocerebellares) und motorischen Kortex enden als *erregende*-**Kletterfasern** divergent (1:15) an einem *quer* zum Folium angeordneten Streifen von Purkinje-Zellen: *sagittale Erregungsherde*. Dort enden auch serotonerge Fasern aus den *Raphekernen* und noradrenerge Bahnen aus dem *Locus coeruleus*. Die **Moosfasern** (pontine, retikuläre und spinale Afferenzen) erregen die zahlreichen *Körnerzellen*, deren Axone sich T-förmig teilen (*Parallelfasern*) und in der Molekularschicht mit *hoher Konvergenz* (> 10^5:1; d. h. jede Purkinjezelle empfängt über 100.000 erregende Synapsen) *längs* zum Folium angeordnete, mehrere mm lange Streifen von Purkinje-Zellen erregen: *Erregungsherde in Längsrichtung*. Es wird angenommen, dass die starke synaptische Erregung durch das Kletterfasersystem (an den „Kreuzungspunkten" der rechtwinklig zueinander orientierten Erregungsherde) die relativ schwachen Moosfaserafferenzen zu den Purkinje-Zellen verstärkt. Zahlreiche Interneurone (Golgi-, Stern- und Korbzellen) verschärfen dabei durch laterale und rekurrente Hemmung den Kontrast der Erregungsmuster auf dem Kleinhirnkortex.

► **Stützmotorik.** Die aufrechte Körperhaltung erfordert eine ständige sensomotorische Rückkopplung zwischen dem Tonus der Muskulatur von Rumpf und Extremitäten sowie vestibulären, spinalen (propriozeptiven) und weiteren sensorischen Eingängen (u. a. visuell). Hierzu tragen spinale Reflexe (S. 350) bei, die durch supraspinale Zentren kontrolliert werden.

Querschnittslähmung. Bei einer Rückenmarksdurchtrennung kommt es unterhalb der Läsion vorübergehend zu einer schlaffen Lähmung und zum Erlöschen der spinalen Reflexe (*Arreflexie; spinaler Schock*). Im Lauf von Wochen bis Monaten sprossen lokale Axone aus und bilden an den de-afferenzierten spinalen Neuronen neue Synapsen. In der Folge entsteht oft ein erhöhter Muskeltonus mit Hyperreflexie (sog *spastische Lähmung*).

Die spinalen Reflexe stehen unter dem Einfluss supraspinaler Zentren (**E**). Für die Stützmotorik sind dies v. a. die **motorischen Kerne des Hirnstammes** (**E1**): *Nucleus ruber, Vestibularkerne* (v. a. der laterale *Deiters-Kern*) und Teile der *Formatio reticularis*. Sie kontrollieren **Halte-** und **Stellreflexe**, die die *Körperhaltung* und das *Gleichgewicht* (unwillkürlich) aufrechterhalten. Haltereflexe dienen der angepassten *Tonusverteilung* der Muskulatur und der *Augenstellung* (► Abb. 12.21B). **Afferenzen** kommen vom Gleichgewichtsorgan (*tonische Labyrinthreflexe*) und von den Propriosensoren des Halses (*tonische Halsreflexe*). Die gleichen Afferenzen sind an den *Stellreflexen* beteiligt (Labyrinth- bzw. Halsstellreflexe), die dazu dienen, den Körper immer wieder in eine aufrechte Stellung zu bringen. Zusätzlich beeinflussen Afferenzen von Kleinhirn, motorischer Hirnrinde (**C**), Auge, Ohr und Hautsensoren die


F. Kleinhirnbahnen und Kleinhirnfunktionen
Afferenzen
Efferenzen
„assoziativer Kortex“
Kleinhirn
motosensorischer Kortex
Neo-zerebellum
Pons
Pons
Blick-motorik
Pyra-miden-bahn
Rücken-mark
Thalamus
Paläo-zerebellum
Archi-zerebellum
Hirn-stamm
(nach Jansen u. Brodal)
Rücken-mark
Vestibular-kerne
Nucleus dentatus
Nucleus emboliformis
Nucleus fastigii
intrazerebelläre Kerne
Labyrinth
Nucleus ruber
Formatio reticularis
Vestibularkerne
1
2
3
Optimierung und Korrektur der Stütz- und Blickmotorik (Tonus, Haltung, Gleichgewicht)
Koordination von Stütz- und Zielmotorik, Kurskorrektur der Zielmotorik
Bewegungsprogrammierung für Zielmotorik
(nach R. F. Schmidt)

Stellreflexe. Für Körperhaltung und -stellung sind außerdem sog. *statokinetische Reflexe* wichtig, die z. B. an der Sprungbereitschaft (S. 382) und am Nystagmus (S. 400) beteiligt sind.

Die vom *Nucleus ruber* und von der *medullären Formatio reticularis* **zum Rückenmark absteigenden Bahnen** (*Tractus rubrospinalis* bzw. *reticulospinalis lateralis*) haben im Wesentlichen hemmenden Einfluss auf die α- und γ-Motoneurone (S. 350) der Streckmuskulatur und einen erregenden Einfluss auf die Beuger (**E2**). Umgekehrt hemmen die vom Deiters-Kern und von den pontinen Teilen der Formatio reticularis kommenden Bahnen (*Tractus vestibulospinalis* bzw. *reticulospinalis medialis*) die Beuger und erregen die α- und γ-Fasern der Strecker.

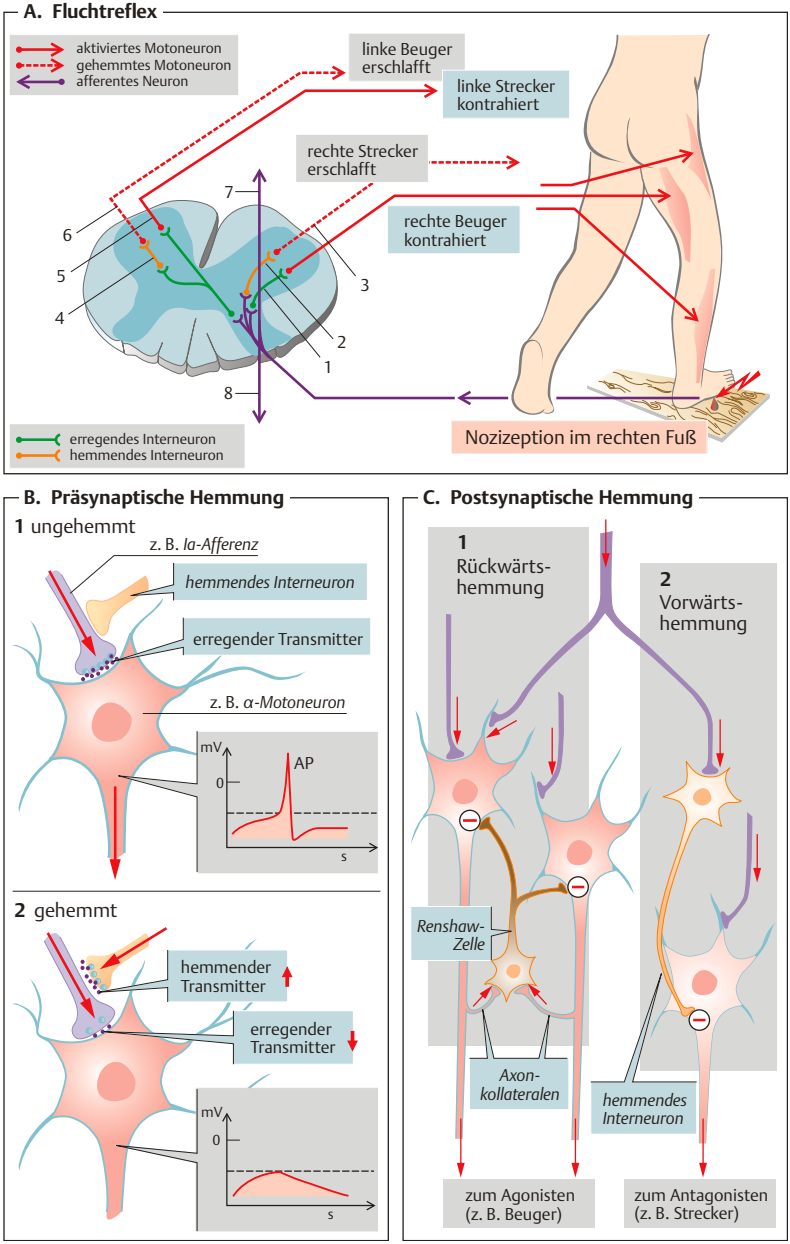
▸ **Polysynaptische Reflexe und zentrale musterbildende Netzwerke.** Neben dem monosynaptischen Eigenreflex (Muskeldehnungsreflex) (S. 350) gibt es komplexere **Fremdreflexe**, bei denen Sensoren und Erfolgsorgan *räumlich getrennt* sind. Diese *polysynaptischen* Reflexe sind variabler und bauen sich nach *Reizdauer* und *Reizintensität* oft langsam kumulativ auf (Beispiel: Jucken in der Nase ⇒ Niesen). Zu den Fremdreflexen zählen die *Schutzreflexe*, z. B. Fluchtreflexe (s. u.), Kornealreflex, Tränenfluss, Husten und Niesen, die *Nutritionsreflexe* (z. B. Schlucken, Saugen) sowie *Lokomotions-* und *vegetative Reflexe*. Diagnostisch genutzt werden z. B. der *Fußsohlen-*, der *Kremaster-* und der *Bauchhautreflex*.

Fluchtreflex (**A**): Ein noxischer Reiz an der rechten Fußsohle z. B. führt ipsilateral zu einer Beugung in allen Gelenken des Beins (**Beugereflex**) und kontralateral zur Aktivierung der Streckmuskulatur (**gekreuzter Streckreflex**). Die nozisensorischen Afferenzen (S. 352) werden im Rückenmark über erregende Interneurone (IN, **A1**) zu den Motoneuronen (MN) der ipsilateralen Beuger und über hemmende IN (**A2**) zu den MN der ipsilateralen Strecker (**A3**) weitergeleitet, die dadurch erschlaffen (*antagonistische Hemmung*). Auf der kontralateralen Seite ist es genau umgekehrt (**A4, 6**). Die nozizeptive Afferenz rekrutiert auf- u. absteigend mehrere Rückenmarkssegmente (**A7, 8**). Im Gegensatz zum monosynaptischen Dehnungsreflex läuft die Erregung beim Fremdreflex in den α- und γ-MN parallel (S. 350).

Zentrale motorische Muster. Komplexer als Reflexe, aber stereotyper als Willkürbewegungen sind reproduzierbare motorische Muster. Sie entstehen in musterbildenden Netzwerken (central pattern generators, CPG), die – ohne Schrittmacherzellen – im Wechselspiel exzitatorischer und inhibitorischer Neurone geordnete, oft rhythmische Abläufe von Muskelkontraktionen hervorbringen. Elementare lokomotorische Muster sind z. B. im Rückenmark angelegt und können bereits beim Säugling abgerufen werden (Schreitreflex). In ähnlicher Weise sind die respiratorischen Netzwerke des Hirnstamms (S. 154), mimische Ausdrucksmuster (Lachen, Weinen usw.), Sexualreflexe (unter Beteiligung des VNS) (S. 340) und die Peristaltik (unter Beteiligung von VNS und enterischem Nervensystem) (S. 268) organisiert. Das An- und Abschalten der musterbildenden Netzwerke erfolgt teils automatisch durch entsprechende Reizkonstellationen, teils unterliegt es der Kontrolle übergeordneter Zentren des ZNS.

Die **integrierte Leistung von sensorischen, assoziativen und motorischen Teilen des Nervensystems** zeigt sich z. B. im Sport: Während der Tennispartner den Ball aufschlägt, werden Körper und Schläger bereits in Position gebracht (*Zielmotorik*). Zugleich erfolgt die Abstützung des Standbeins und Balance durch den freien Arm (*Stützmotorik*). Die *Blickmotorik* folgt dem Ball, visuelle Netzwerke des Kortex analysieren fortlaufend die Flugbahn und assoziative Areale aktualisieren den Bewegungsentwurf (*Vorhersage*). Die Planung der Reaktion bezieht weitere assoziative, insbesondere frontale Areale ein und führt wieder zu Erwartungen (Rückstoß, Reaktion des Gegners). Der eigentliche Schlag folgt *erlernten Bewegungsprogrammen*, die in Kleinhirn und Basalganglien angelegt sind und fortlaufend aufgrund aktueller sensorischer Eingänge angepasst werden.

Abb. 12.11 Fluchtreflex, Neuronale Hemmung



Der **Hypothalamus** koordiniert alle *vegetativen* und die meisten endokrinen Prozesse (S. 294). Zudem integriert er die Regelung des *inneren Milieus*, des *Wach-Schlaf-Rhythmus* sowie von *Wachstum, körperlicher und geistiger Entwicklung* und *Fortpflanzung*. Er wird mit zahlreichen *sensorischen und humoralen Meldungen* versorgt (**A**). Hydrophile Substanzen wie Peptidhormone können die Blut-Hirn-Schranke dabei über die *zirkumventrikulären Organe* (S. 308) umgehen.

Afferenzen. Der Hypothalamus selbst besitzt u. a. Thermosensoren für die Regelung der *Körpertemperatur* (S. 250), Osmosensoren für die Regelung der *Osmolalität* und des ´*Wasserhaushaltes* (S. 192) und Glucosesensoren für die Aufrechterhaltung einer Mindest-*Glucosekonzentration*. Weitere Informationen kommen von Thermosensoren der Haut, Osmosensoren in der Leber (S. 192) und Dehnungssensoren der Herzvorhöfe (S. 240). Hypothalamus und die zirkumventrikulären Organe (S. 308) exprimieren zahlreiche *Hormonrezeptoren* (z. B. für Cortisol, ACTH und CRH sowie Leptin und CCK), die z. T. in homöostatische Regelkreise eingebaut sind. Der Hypothalamus reguliert **Wachstum** und **Reproduktion** über *neuronale Afferenzen* (z. B. Öffnung des Muttermundes, Saugen des Säuglings) oder *hormonale Signale* (z. B. aus den Gonaden).

Übergeordnet ist dem Hypothalamus v. a. das **limbische System** (**A**). Es steuert angeborenes und erworbenes *Verhalten* in Abhängigkeit von der Relevanz (Salienz) einer Situation („*Programmauswahl*“, s. u.) und ist am Zustandekommen von Emotionen und damit einhergehenden sozialen Signalen beteiligt (Angst, Wut, Zorn, Unlust, Freude, Glück usw.). Die Erfassung und das Erinnern von Kontexten, ebenso wie räumliche Orientierung und autobiografisch-episodisches Gedächtnis hängen kritisch vom Hippocampus und umgebenden Netzwerken ab. Im limbischen System werden polymodale sensorische Reize verarbeitet und in ihrer Bedeutung bewertet (Befinden wir uns in einer vertrauten Umgebung? Ist etwas anders als gewohnt? Droht eine Gefahr?).

Das limbische System hat kortikale (*Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli,* Teile des Riechhirns) und subkortikale Anteile (*Corpus amygdaloideum, Nuclei septi, Nucleus thalami ant.*). Reziproke *Verbindungen* bestehen zum lateralen Hypothalamus (v. a. *Abruf von Programmen*, s. u.) sowie zum temporalen und frontalen Kortex.

Die Verbindungen mit dem **Kortex** ermöglichen, aktuelle Wahrnehmungen mit Erinnerungen zu vergleichen und zu bewerten, so dass adäquate Verhaltensweisen ausgewählt werden können.

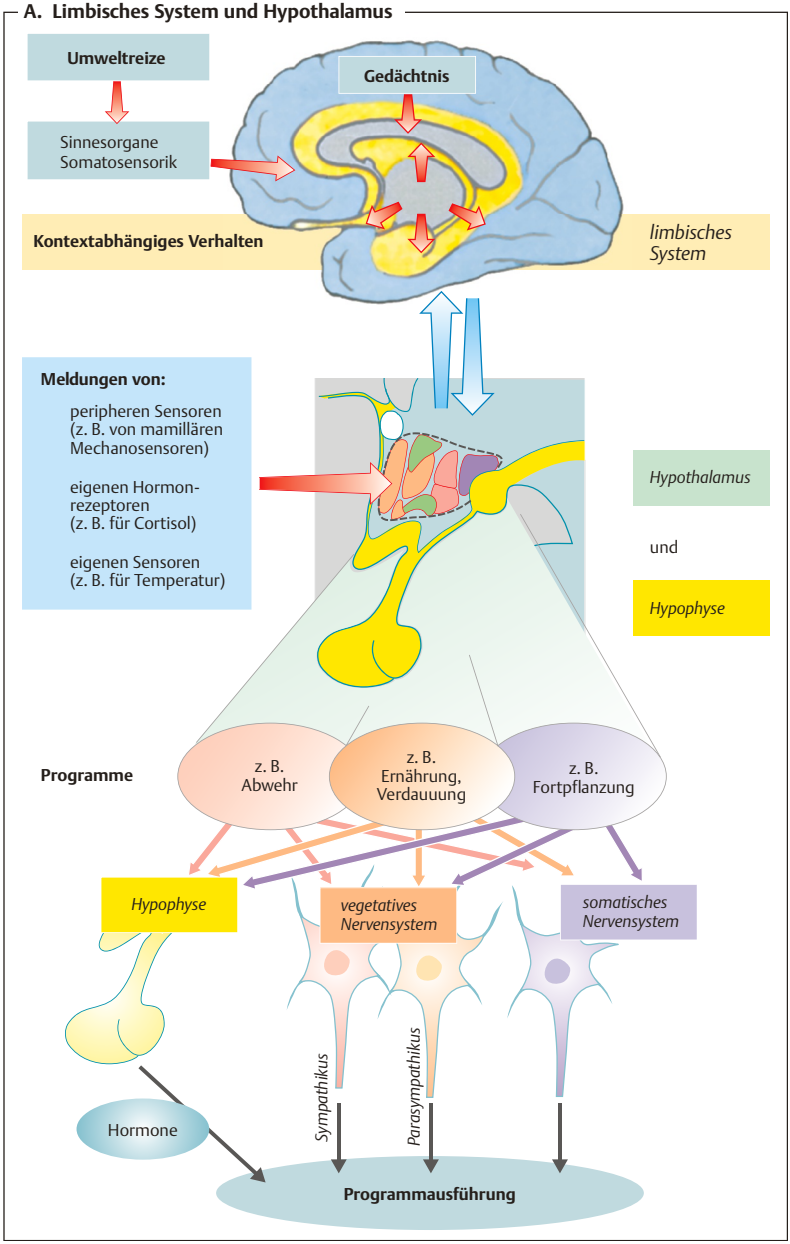
Verhaltensprogramme (**A**). Der laterale Hypothalamus kann die ihm untergeordneten hormonellen, vegetativen und motorischen Prozesse mit unterschiedlichen Programmen steuern, die nach außen als bestimmte Verhaltensweisen in Erscheinung treten und im Körperinneren von zahlreichen vegetativen und hormonalen Aktivitäten begleitet sind.

So gibt es ein

- **Abwehrverhalten** (Alarmreaktion) mit somatischen (abweisende Mimik und Körperhaltung, Flucht oder Gegenangriff), hormonalen (Adrenalin, Cortisol) und vegetativen (Sympathikus) Anteilen. An angeborenen und erlernten Furchtreaktionen ist die Amygdala (Corpus amygdaloideum) wesentlich beteiligt;
- Programm bei **körperlicher Arbeit**, das ganz ähnliche vegetative und hormonale Komponenten wie das Abwehrverhalten beinhaltet, ohne im gleichen Maß Dysstress zu verursachen;
- **nutritives Verhalten**, so z. B. die Nahrungssuche bei Hunger oder Durst, die Aktivierung des Parasympathikus mit reger Magen-Darm-Sekretion und -Motorik und postprandialer Minimierung der Skelettmuskelaktivität u. a. m.;
- **reproduktives Verhalten**, zu dem die Partnerwerbung, die neuronalen Mechanismen der Sexualerregung, die hormonale Regelung in der Schwangerschaft (S. 334) u. a. m. gehören;
- **thermoregulatorisches Verhalten**, das es uns erlaubt, unabhängig von Außentemperatur und körperlicher Arbeit die Körperkerntemperatur (S. 250) weitgehend konstant zu halten.

Für die Regulation des Verhaltens sind die **monoaminergen Systeme** (*noradrenerge, dopaminerge* und *serotoninerge* Neurone) besonders wichtig, die vom Hirnstamm aus zu fast allen Hirnteilen ziehen. Experimentelle Reizung noradrenerger oder dopaminerger Anteile führt zu positiver Verstärkung (Auslösung von Lust und Belohnung), während die serotoninergen Neurone u. a. Teil eines „Unlustsystems“ sind. Die monoaminergen Systeme sind auch Angriffspunkt vieler *Psychopharmaka.*

Das **mesencephal-limbische motivationale System** besteht aus dem dopaminergen ventralen tegmentalen Areal und seinen Zielregionen, nämlich dem Nucleus accumbens (ein auch als „basales Vorderhirn“ bezeichneter Anteil der Basalganglien) und limbischen Strukturen wie Amygdala, Hippocampus und Cingulum. Die Ausschüttung von Dopamin bei einem über das erwartete Maß hinausgehenden positiven Erlebnis („positive prediction error“, z. B. beim unerwarteten Anblick einer verlockenden Speise) ist ein äußerst starker motivationaler Reiz. Bei der Sucht wird dieser Mechanismus in einer Art Lernprozess einseitig an einen oder wenige Auslöser gebunden und dominiert das Verhalten ohne die Möglichkeit situationsgerechter Auswahl.


A. Limbisches System und Hypothalamus
Umweltreize
Sinnesorgane
Somatosensorik
Gedächtnis
Kontextabhängiges Verhalten
limbisches System
Meldungen von:
peripheren Sensoren (z. B. von mamillären Mechanosensoren)
eigenen Hormon-rezeptoren (z. B. für Cortisol)
eigenen Sensoren (z. B. für Temperatur)
Hypothalamus
und
Hypophyse
Programme
z. B. Abwehr
z. B. Ernährung, Verdauuung
z. B. Fortpflanzung
Hypophyse
vegetatives Nervensystem
somatisches Nervensystem
Sympathikus
Parasympathikus
Hormone
Programmausführung

Die Großhirnrinde ist an allen *bewussten und fast allen unbewussten kognitiven Prozessen intensiv beteiligt: Wahrnehmen, Erinnern, Denken, Planen und Handeln*. Sie ist über primäre sensorische und motorische Areale eng mit subkortikalen Kerngebieten und der Peripherie (Sinnesorgane, Skelettmuskulatur) verbunden, der bei Weitem größte Teil der synaptischen Kontakte stammt aber von intra-kortikalen Verbindungen. Dies gilt auch für den überwiegenden Anteil der kortikalen Netzwerke (Assoziationskortex).

Feinbau und **intrakortikale Verschaltung** (**A**). Der Neokortex ist aus *sechs Schichten* (I–VI) aufgebaut. Entlang seiner Fläche lässt er sich in Kolumnen von 0,05 – 0,3 mm unterteilen, die überwiegend intern verschaltete Module oder Mikronetzwerke darstellen (S. 344) und besonders in primären Kortexarealen ausgeprägt sind. Größere strukturelle und funktionelle Einheiten sind die Brodmann-Areale (S. 342) und die vier Hirnlappen.

Die **afferenten Bahnen** aus dem Thalamus enden v. a. in Schicht IV (spezifische Bahnen) bzw. in Schicht I und II (unspezifische Bahnen; **A3**), die häufigeren Eingänge von anderen Kortexarealen v. a. in Schicht II.

Efferente Bahnen verlassen die lokalen Netzwerke aus Schicht II und III um als Assoziations- oder Kommissurbahnen in andere Kortexareale zu ziehen **A2**. Aus Schicht V ziehen Axone in die oberen Schichten II/III, mit denen sie eine Schleife bilden (S. 344). Außerdem projizieren Neurone der Schicht V in weiter entfernte Kortexareale, das Striatum, den Thalamus und –als motorische Efferenzen des Kortex- zu Hirnstamm und Rückenmark **A4**. Axone der Schicht VI tragen schließlich zu der Rückkopplungsschleife zwischen Nucl. reticularis thalami, thalamischen Projektionskernen und Neokortex bei ▶ Abb. 12.2.

Auch glutamaterg-exzitatorische Axone von Schicht IV ziehen in die Schichten II und III. Von dort propagieren Aktionspotenziale sowohl zu lokalen Neuronen tiefer (Ausgangs-)Schichten wie in andere kortikale Regionen. Die Komplexität der innerkortikalen Verarbeitungsprozesse spiegelt sich in der Vielfalt von über 100 verschiedenen Neuronentypen (u. a. exzitatorische Pyramidenzellen, exzitatorische und inhibitorische Sternzellen, sowie zahlreiche Typen hemmender Interneurone). Fast alle Neurone des Neokortex sind glutamaterg-erregend oder GABAerg-hemmend. Zur Modulation kortikaler Aktivitätsmuster tragen neuromodulatorische Substanzen (Acetylcholin, Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Histamin, Oxytocin u. A.) aus tiefer gelegenen Kerngebieten bei.

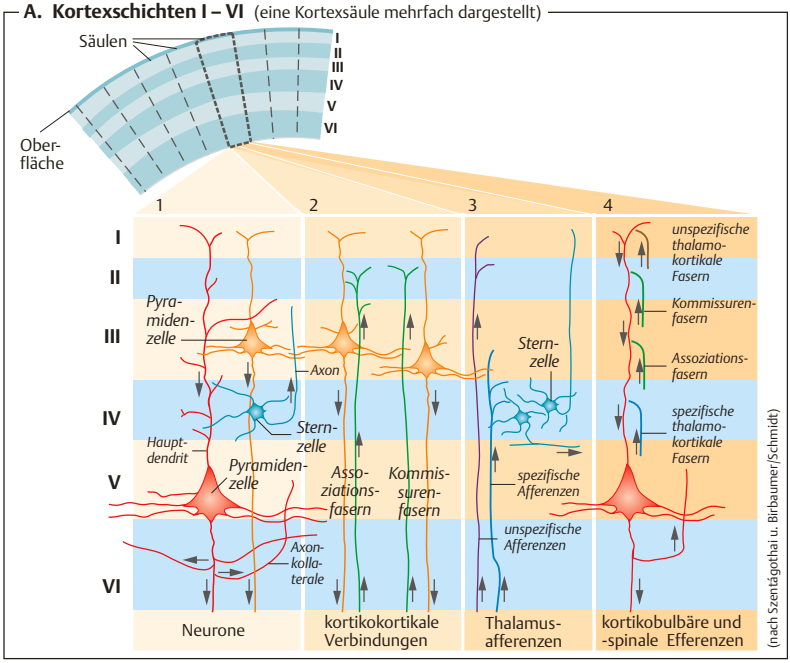
Kortexpotenziale. Ähnlich wie beim EKG ist es möglich, kollektive Potenzialschwankungen der Hirnrinde im Bereich der Schädeldecke von der Kopfhaut abzuleiten: **Elektroenzephalogramm** (**EEG**; **B**). Die Signale kommen durch synchron eintreffende EPSP und IPSP zustande (S. 68). Entlang der *parallel ausgerichteten Dendriten der Pyramidenzellen* bilden sich Stromschleifen aus, die an der Oberfläche positive oder negative Potenziale von einigen Zehn bis einigen Hundert µV Amplitude erzeugen. Die im EEG sichtbaren Rhythmen entstehen z. T. in den lokalen Netzwerken des Kortex (insbesondere die hochfreqenten γ-Wellen), an anderen, eher niederfrequenten Oszillationen sind subkortikale Kerngebiete beteiligt (u. a. Septum, thalamokortikale Schleifen).

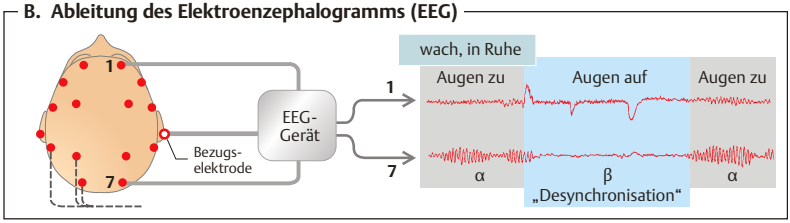
Positive Potenzialschwankungen werden im EEG definitionsgemäß nach unten aufgetragen. Das Vorzeichen eines extrazellulär an der Kortex- bzw. Kopfoberfläche gemessenen Potenzials hängt von der Richtung des korrespondierenden intrazellulären PSP sowie von dessen Lokalisation (Schicht) entlang des Dendriten ab. Die Amplitude spiegelt neben Anzahl und Stärke vor Allem die Synchronie der einfallenden PSP. Bei intensiver kognitiver Tätigkeit kommt es zur Desynchronisation des (niederamplitudigen) EEG, weil in den Neuronen des Neokortex unterschiedliche, spezifische Prozesse ablaufen **B**. Im Tiefschlaf wird dagegen der gesamte Neokortex synchronisiert und bildet langsame δ-Wellen großer Amplitude aus.

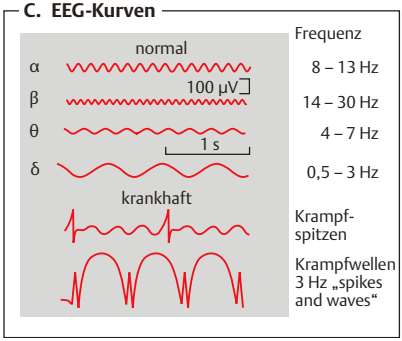
Neben elektrografischen Verfahren spielen in der Funktionsdiagnostik des ZNS vor allem bildgebende Verfahren (S. 368) eine wichtige Rolle.

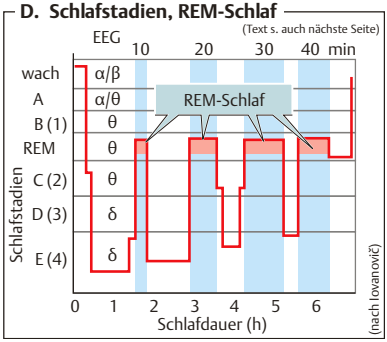
Die charakteristischen Oszillationen werden durch den **Wachheitsgrad** und den kognitiven Zustand bestimmt und nach ihrer vorherrschenden Frequenz klassifiziert (**B, C**): α-Wellen ($f \approx 10$ Hz; $a \approx 50$ µV) herrschen beim wachen, entspannten Erwachsenen bei geschlossenen Augen vor und sind besonders deutlich über dem okzipitalen Kortex messbar. Bei stärkerer Aktivierung kommt es zur Desynchronisation (α-Blockade) und flachen, unregelmäßigeren β-Wellen ($f \approx 20$ Hz). Im Routine-EEG sind die noch höherfrequenten γ-Wellen (≈ 40 Hz) nicht sichtbar, die bei kongnitiven Leitungen ausgewählte lokale Netzwerke synchronisieren. Im Schlaf kommt es zu Wellen mit sukzessive abnehmender Frequenz und zunehmender Amplitude (starke Synchronie der PSP), die von *θ-Wellen* (Schlafstadien A/B/C [**D**]) bis zum *Tiefschlaf* (Stadien D/E) in noch langsamere *δ-Wellen* übergehen (**C, D**).

Das EEG dient der Diagnostik von *Epilepsien* (chronisch auftretende Zustände fokaler oder generalisierter *Hypersynchronie*; **C**), der Beurteilung des Reifungsgrades des Gehirns, der Narkoseüberwachung, der Schlafdiagnostik (Somnographie) und der Feststellung des Hirntodes (*Null-Linien-EEG*).


A. Kortexschichten I – VI (eine Kortexsäule mehrfach dargestellt)
Säulen
Oberfläche
I
II
III
IV
V
VI
1
2
3
4
Pyramidenzelle
Axon
Sternzelle
Hauptdendrit
Pyramidenzelle
Assoziationsfasern
Kommissurenfasern
Axonkollaterale
Sternzelle
spezifische Afferenzen
unspezifische Afferenzen
unspezifische thalamokortikale Fasern
Kommissurenfasern
Assoziationsfasern
spezifische thalamokortikale Fasern
Neurone
kortikokortikale Verbindungen
Thalamusafferenzen
kortikobulbäre und -spinale Efferenzen
(nach Szentágothai u. Birbaumer/Schmidt)


B. Ableitung des Elektroenzephalogramms (EEG)
1
7
Bezugselektrode
EEG-Gerät
1
7
wach, in Ruhe
Augen zu
Augen auf
Augen zu
α
β
„Desynchronisation“
α


C. EEG-Kurven
normal
α
β
θ
δ
100 µV
1 s
krankhaft
Frequenz
8 – 13 Hz
14 – 30 Hz
4 – 7 Hz
0,5 – 3 Hz
Krampfspitzen
Krampfwellen 3 Hz „spikes and waves“


D. Schlafstadien, REM-Schlaf
(Text s. auch nächste Seite)
EEG
10
20
30
40 min
wach
A
B (1)
REM
C (2)
D (3)
E (4)
Schlafstadien
α/β
α/θ
θ
θ
θ
δ
δ
REM-Schlaf
0
1
2
3
4
5
6
Schlafdauer (h)
(nach Iovanović)

Störungen des ZNS äußern sich durch Symptome auf der Ebene von Wahrnehmung, Bewegung, Kognition oder Emotionen. Zur Bestimmung der neuronalen Korrelate dienen neben der klinischen Untersuchung vor allem strukturelle und funktionelle Messverfahren, die auf elektrischen oder metabolischen Aktivitätsmustern beruhen.

Elektrodiagnostische Verfahren beinhalten die *Elektroenzephalografie* (EEG) (S. 366), die *Magnetenzephalografie* (MEG) sowie daraus abgeleitete ereigniskorrelierte oder stimulationsinduzierte Signale. Das **EEG** beruht auf den extrazellulären Korrelaten postsynaptischer Potenziale. Es ist ein Maß für die *Synchronizität* der neuronalen Aktivität und hat eine schlechte räumliche Auflösung (cm-Bereich), dafür bildet es aber die elektrischen Signale in neuronalen Netzwerken in *Echtzeit* ab (Zeitauflösung in der klinischen Routine bis ca. 30 ms). Im **MEG** werden die winzigen *magnetischen Felder* gemessen, die durch die kortikalen Ionenströme entlang parallel angeordneter Dendriten induziert werden. Das aufwändige Verfahren erzeugt zum EEG komplementäre Daten. Beide Verfahren messen fast nur Vorgänge in der Hirnrinde und erlauben lediglich *indirekte Rückschlüsse* auf tiefere Kerngebiete.

Reaktionen des Kortex auf äußere Reize werden als *visuell*, *akustisch* oder *somatosensibel* ***evozierte Potenziale*** (**VEP, AEP, SEP**) gemessen (▶ Abb. 12.14**A**). Die sehr geringe Beeinflussung der kortikalen Grundaktivität durch äußere Reize verlangt häufige Wiederholungen, bevor sich die spezifischen Signalanteile aus dem Hintergrund herausmitteln lassen. Mit EP lassen sich *sensorische Bahnen* auf *Funktionalität* und *Leitungsgeschwindigkeit* untersuchen, die z. B. bei Demyelinisierungen im Rahmen einer multiplen Sklerose vermindert ist. *Akustische Reize* erlauben auch die Aufzeichnung von synaptischen- und Aktionspotenzialen von subkortikalen Abschnitten der Hörbahn im Hirnstamm (BERA = brainstem evoked response audiometry). Sie werden u. a. beim Neugeborenen-Hörscreening, aber auch in der Hirntoddiagnostik eingesetzt.

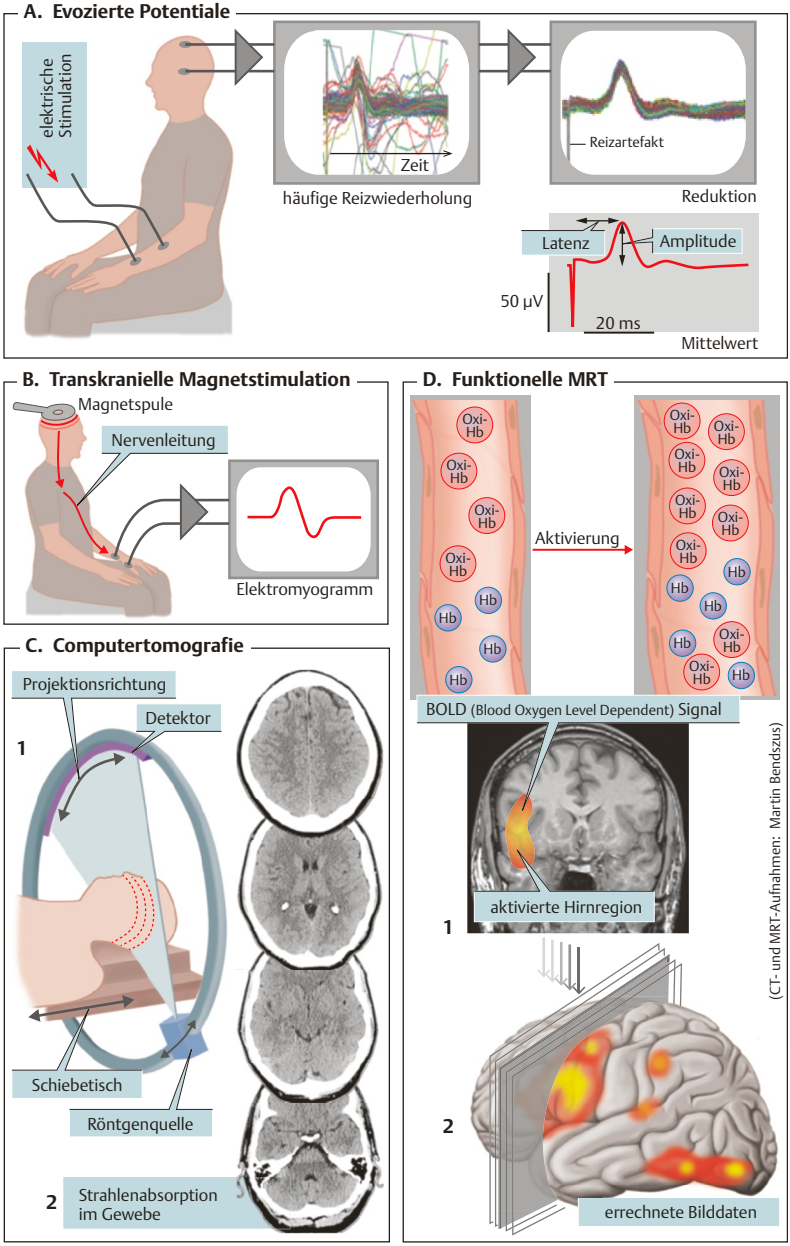
Die *transkranielle Magnetstimulation* (**TMS**, **B**) erlaubt es, Hirnregionen nichtinvasiv zu aktivieren und so die Funktion und Leitungsgeschwindigkeit *motorischer Bahnen* zu testen (mit **EMG**, Elektromyogramm) als Indikator der Muskelaktivierung.

Repetitive Magnetstimulationen werden zunehmend auch *therapeutisch* eingesetzt, um anhaltende *plastische Veränderungen* auszulösen (z. B. bei schweren Depressionen). *Lokale elektrische Impulse* können auch durch stereotaktisch implantierte Elektroden abgegeben werden, z. B. gegen den Tremor bei Morbus Parkinson (Stimulation des Nucl. subthalamicus): **tiefe Hirnstimulation** (**DBS**).

Strukturell **bildgebende Verfahren** sind die **Computertomografie** (**CT**) und die **Magnetresonanztomografie** (**MRT**, **MRI** für magnetic resonance imaging). Die CT (**C**) basiert auf schichtweiser Durchleuchtung des untersuchten Körpergebiets mit Röntgenstrahlung aus verschiedenen Projektionsrichtungen. Daraus wird die Strahlenabsorption im Gewebe mit *hoher Ortsauflösung* (< 1 mm^3) berechnet. Noch genauer lassen sich die verschiedenen Weichgewebe des Gehirns in der *Magnetresonanztomografie* (**MRT**) darstellen. Dabei werden Atomkerne durch starke magnetische Felder ausgerichtet und durch ein schnelles Wechselfeld ausgelenkt. Die resultierenden Änderungen des Magnetfeldes werden mit empfindlichen Sensoren gemessen.

Die Beteiligung bestimmter Hirnareale an kognitiven oder emotionalen Vorgängen lässt sich mit der **funktionellen Magnetresonanztomografie** (**fMRT**, **fMRI**) darstellen (**D**). Sie beruht auf unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (BOLD = *blood oxygenation level dependent*). Das BOLD-Signal ändert sich mit der lokalen Durchblutung bei synaptischer Aktivität. Die *Ortsauflösung* ist hoch (ca. 1 mm^3), die *Zeitauflösung* gering (Sekunden) Die **Positronen-Emmissions-Tomografie** (**PET**), nutzt schwach radioaktive Substanzen, um *lokale Stoffwechselvorgänge* abzubilden. Mittels PET können u. a. *Tumore* oder hypometabole Gebiete bei *neurodegenerativen Erkrankungen* nachgewiesen werden. Durch den Einsatz spezifischer Liganden lassen sich auch *Verteilungsmuster von Rezeptoren* darstellen. Alle o. g. bildgebenden Verfahren erlauben auch die Darstellung *tiefer Kerngebiete*, sind also nicht auf den Neokortex beschränkt.

In der Forschung wird auch die Magnetresonanzspektroskopie (**MRS**) eingesetzt, bei der die Konzentration und Verteilung bestimmter Substanzen (z. B. Glutamat) ermittelt werden kann. In einer Sonderform des fMRI, dem *diffusion tensor imaging* (**DTI**), werden Faserbahnen aufgrund des bevorzugt longitudinalen Diffusionsrichting von Wassermolekülen sichtbar gemacht.


A. Evozierte Potentiale
elektrische Stimulation
Zeit
häufige Reizwiederholung
Reizartefakt
Reduktion
Latenz
Amplitude
50 µV
20 ms
Mittelwert
B. Transkranielle Magnetstimulation
Magnetspule
Nervenleitung
Elektromyogramm
C. Computertomografie
Projektionsrichtung
Detektor
1
Schiebetisch
Röntgenquelle
2
Strahlenabsorption im Gewebe
D. Funktionelle MRT
Oxi-Hb
Hb
Aktivierung
BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) Signal
aktivierte Hirnregion
1
2
errechnete Bilddaten
(CT- und MRT-Aufnahmen: Martin Bendszus)

Zirkadiane Rhythmen wie der Schlaf-Wach-Zyklus, aber auch zahlreiche homöostische, Stoffwechsel- und hormonelle Funktionen werden von *endogenen Rhythmusgeneratoren* gesteuert, wobei sich die „Zentraluhr" im Nucl. suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus befindet (**A**). Die endogene zirkadiane Periode beträgt zwischen 23 und 27 Stunden, doch läuft sie nur bei völliger Isolierung von der Umwelt (Keller ohne Fenster, Höhle etc.) ungestört ab (**B**). Durch **externe Zeitgeber** wird sie auf die genaue 24-Stunden-Periodik *synchronisiert*. Eine Nachsynchronisation bei einer Zeitverschiebung braucht mehrere Tage (*Jetlag*). Der wichtigste externe Zeitgeber für die 24-h-Synchronisation ist *helles Licht*. Es erregt intrinsisch photosensitive retinale Ganglienzellen (ipRGC) (S. 394), die das lichtempfindliche G-Protein-gekoppelte Membranprotein Melanopsin exprimieren. Sie projizieren über den Tractus retinohypothalamicus zum SCN (**A2, 3**). Die externe Zeitgeberinformation gelangt auch zur **Epiphyse** (Zirbeldrüse, Glandula pinealis) und bewirkt dort, dass die (nachts hohe) Sekretion des Hormons **Melatonin** gehemmt wird. Melatonin hemmt u. a. über MT_2-Rezeptoren den SCN und wirkt schlaffördernd.

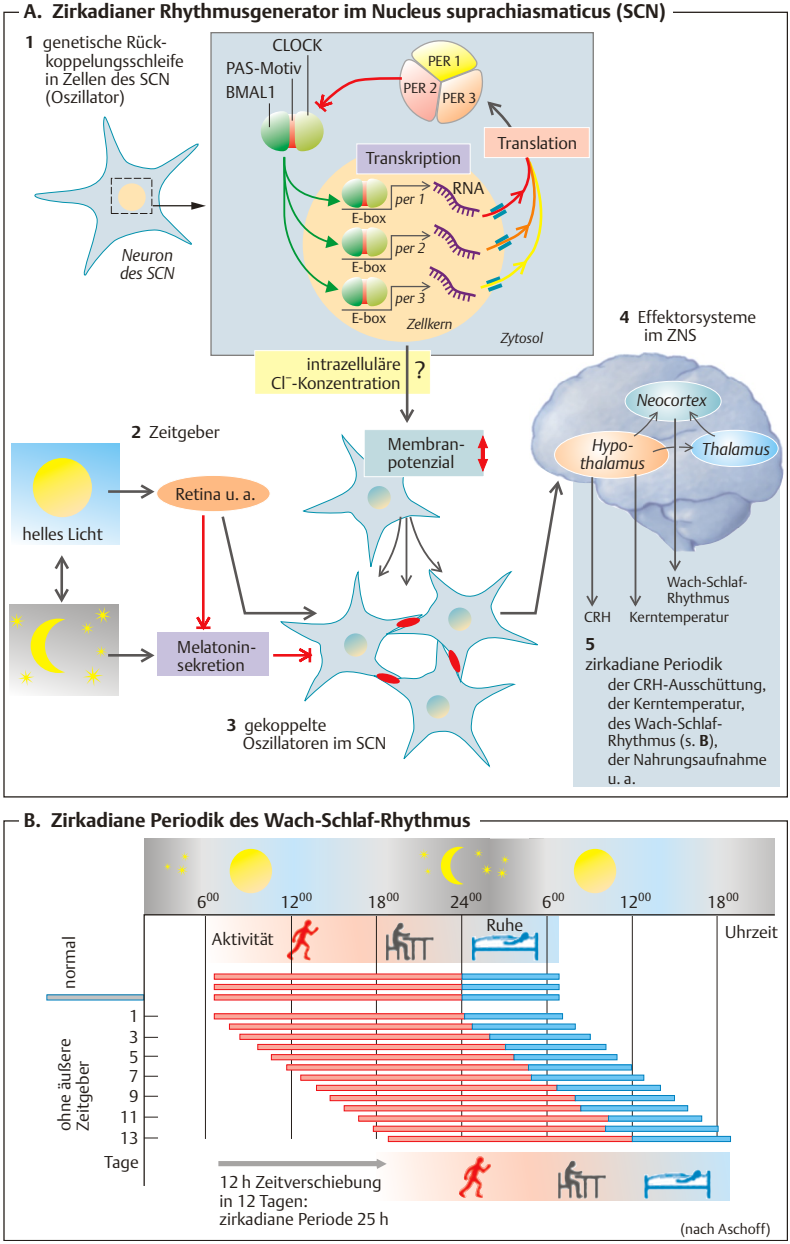
Die endogene „Zentraluhr" der Säuger beruht auf einem oszillierenden System von Proteinen und Transkriptionsfaktoren (**A1**). Neurone des SCN enthalten die Proteine CLOCK und BMAL 1, die mittels Bindung ihrer PAS-Domänen ein Heterodimer bilden. Dieses CLOCK-BMAL 1-Dimer gelangt in den Zellkern, bindet dort über eine Promotorsequenz („E-Box") an die Oszillatorgene per(iod)1, per2 und per3 und aktiviert damit die Transkription dieser Gene. Nach einer Latenzperiode ergibt ihre anschließende Expression die drei Proteine PER1, PER2 und PER3, die nun als Trimer ihrerseits die CLOCK-BMAL 1-Wirkung blockieren, womit die negative Rückkoppelungsschleife geschlossen ist. Wie dieser Zyklus die nachgeschalteten neuronalen Reaktionen hervorruft, ist noch unklar.

Die SCN-Zellen sind miteinander gekoppelt (**A3**) und bewirken über verschiedene Effektorsysteme (**A4**) die Rhythmen der zirkadianen Hormonsekretion (S. 326), der Kerntemperatur (S. 250) (**C**), von Nahrungsaufnahme und körperlicher Aktivität (S. 256) sowie via LH bzw. VLPO (S. 372) von Wachsein und Schlafen (**A5** u. **B, oben**).

Schlaf ist ein hoch regulierter, aktiver und lebensnotwendiger Prozess, dessen physiologische Funktionen aber nicht vollständig bekannt sind. Gesichert sind kognitive (Gedächtniskonsolidierung), hormonell-homöostatische (Stress- und Wachstumsregulation durch den Hypothalamus) und metabolische Mechanismen. Die **Schlafstadien** lassen sich anhand verschiedener Messgrößen bestimmen, zu denen neben dem Tonus der Skelettmuskulatur und vegetativen Parametern vor allem das EEG gehört (**D**). Ausgehend vom entspannten Wachsein mit geschlossenen Augen (α-Wellen), schränkt sich das Bewusstsein in der *Einschlafphase A* ein („Dösen"; nur noch einzelne α-Wellen). Dann kommen die *Schlafstadien 1* mit θ-Wellen, 2 mit Schlafspindeln und einzelnen K-Komplexen und schließlich die *Tiefschlaf-Stadien* 3 bzw. 4 mit Abnahme der θ-Aktivität und zunehmenden δ-Wellen (▶ Abb. 12.13D). Der Tiefschlaf wird daher auch **SWS**-(**s**low **w**ave **s**leep-)**Schlaf** genannt und ist durch eine hohe Weckschwelle gekennzeichnet. Der Schlaf wird dann wieder flacher und geht in den ersten **REM-Schlaf** („Traumschlaf") über. In diesem Zustand ist der Großteil der Skelettmuskulatur atonisch (Hemmung der Motoneurone), doch sind Atem- und Herzfrequenz erhöht, und es treten plötzliche Gesichts- und Fingerzuckungen, eine Peniserregung sowie schnelle Augenbewegungen (**r**apid **e**ye **m**ovements = REM) auf. Die Weckschwelle ist im REM-Schlaf sehr hoch, obwohl das EEG eher wachtypische, asynchrone Aktivität zeigt. Den REM-Phasen werden szenische **Träume** zugeordnet („Traumschlaf"), wobei eher emotional getönte Inhalte wohl auch im NREM-Schlaf (non-REM-Schlaf) präsent sind. Pro Nacht werden 4–5 (bei manchen Menschen nur 2–3) **Schlafzyklen** (engl. „basic rest activity cycle") von ca. 90 min Dauer durchlaufen (▶ Abb. 12.13D). Im Verlauf der Nacht werden die REM-Phasen zu Lasten des „non-REM" (NREM)-Schlafes länger.

Altersabhängigkeit. Säuglinge schlafen ca. 16 h pro Tag (50 % REM-Schlafanteil), 10-jährige Kinder noch ca. 10 h (20 % REM-Schlaf), während junge Erwachsene mit 7 – 8 h und über 50-jährige mit ca. 6 h Schlaf auskommen (weiterhin ca. 20 % REM-Schlaf). Der SWS-Schlafanteil nimmt altersabhängig zugunsten des Stadiums 2 deutlich ab.

Schlafentzug. Entzug des REM-Schlafes (durch Wecken während dieser Phase) lässt die REM-Schlafdauer in den darauf folgenden Nächten ansteigen. Der REM-Schlaf wird damit offenbar „nachgeholt". *Essenziell* sind die ersten 2 – 3 Schlafzyklen (**Kernschlaf**). Totaler Schlafentzug führt zum Tod. Der Grund dafür ist bisher unklar.


A. Zirkadianer Rhythmusgenerator im Nucleus suprachiasmaticus (SCN)
1 genetische Rückkoppelungsschleife in Zellen des SCN (Oszillator)
CLOCK
PAS-Motiv
BMAL1
PER 1
PER 2
PER 3
Translation
Transkription
RNA
per 1
per 2
per 3
E-box
E-box
E-box
Zellkern
Zytosol
Neuron des SCN
intrazelluläre Cl⁻-Konzentration
?
Membranpotenzial
2 Zeitgeber
helles Licht
Retina u. a.
Melatoninsekretion
3 gekoppelte Oszillatoren im SCN
4 Effektorsysteme im ZNS
Neocortex
Hypothalamus
Thalamus
Wach-Schlaf-Rhythmus
CRH
Kerntemperatur
5 zirkadiane Periodik der CRH-Ausschüttung, der Kerntemperatur, des Wach-Schlaf-Rhythmus (s. B), der Nahrungsaufnahme u. a.
B. Zirkadiane Periodik des Wach-Schlaf-Rhythmus
6⁰⁰ 12⁰⁰ 18⁰⁰ 24⁰⁰ 6⁰⁰ 12⁰⁰ 18⁰⁰
Aktivität
Ruhe
Uhrzeit
normal
ohne äußere Zeitgeber
1
3
5
7
9
11
13
Tage
12 h Zeitverschiebung in 12 Tagen: zirkadiane Periode 25 h
(nach Aschoff)

Die Aktivität des Gehirns kann verschiedene Zustände annehmen, denen unterschiedliche Grade an *Wachheit*, *Aufmerksamkeit* und *Bewusstsein* entsprechen. Bei spezifischen *Verhaltens-* oder *Denkprozessen* kommt es zur selektiven Aktivierung räumlich verteilter kortikaler und subkortikaler Gebiete, die funktionelle Netzwerke bilden. *Globale Aktivitätsmuster* – und damit die *Vigilanz* – werden von neuromodulatorischen Systemen des Hirnstamms eingestellt, die Koordinierung spezifischer Funktionen – einschließlich gerichteter Aufmerksamkeit – beruht wesentlich auf *thalamokortikalen Rückkopplungsschleifen*.

Die zirkadianen Taktgeber des Nucleus suprachiasmaticus (S. 352) wirken u. A. auf cholinerge und aminerge Neuronengruppen der *Formatio reticularis* (S. 354) des *oberen Hirnstamms*. Diese bestimmen als **aufsteigendes retikuläres Aktivierungs-(Arousal-)System** (**ARAS**, **A1**) die Aktivitätsmuster des Thalamus und weiter Teile des Vorderhirns. Ein wichtiger Transmitter ist hier *Acetylcholin* (**ACh**) aus den Nucl. parabrachialis sowie den Nucll. tegmentalis posterolateralis und pedunculopontinus (**A1**, TPL, TPP). Hinzu kommt das (mono)**aminerge System** mit dem Locus coeruleus (**A**, LC) mit dem Transmitter *Noradrenalin* (**NA**), die Nuclei raphe (**A**, NR) mit *Serotonin* (= 5-Hydroxytryptamin, **5-HT**), das ventrale periaquäduktale Grau (**A**, vPAG) mit *Dopamin* und der Nucl. tuberomamillaris (**A**, NTM) mit *Histamin*. Im Wachzustand sind cholinerges und aminerges System hochaktiv (Tab.). Der Wachzustand wird durch Neurone des lateralen Hypothalamus (LH) stabilisiert, deren Transmitter **Orexin** (= Hypocretin) das aminerge System aktiviert (**A**).

Im Schlaf aktiviert der Nucl. suprachiasmaticus (SCN; **A**) Neurone des *Nucl. preopticus ventrolateralis* (VLPO). Diese hemmen mittels GABA und des Peptids Galanin sowohl den LH und als auch direkt das aminerge ARAS-System (LC, NR, vPAG, NTM; **A unten**). Im REM-Schlaf bleibt dabei das cholinerge System stark aktiviert, während im NREM-Schlaf cholinerges und aminerges Systeme gleichmäßig gehemmt sind (s. Tab. u. **A unten**).

Über das subjektive Erleben im NREM-Schlaf ist wenig bekannt. Vermutlich werden relevante Erlebnisse des Tages durch Wiederholung der entsprechenden Netzwerkaktivität mehrmals wieder „abgespielt", wobei deklarative und episodische Gedächtnisinhalte durch neuronale Plastizität konsolidiert werden. Der SWS-Schlaf in den frühen Nachtstunden hat daher besondere Bedeutung für nachhaltiges Lernen. Prozedurale Gedächtnisvorgänge (S. 374) werden eher in der zweiten Nachthälfte konsolidiert.

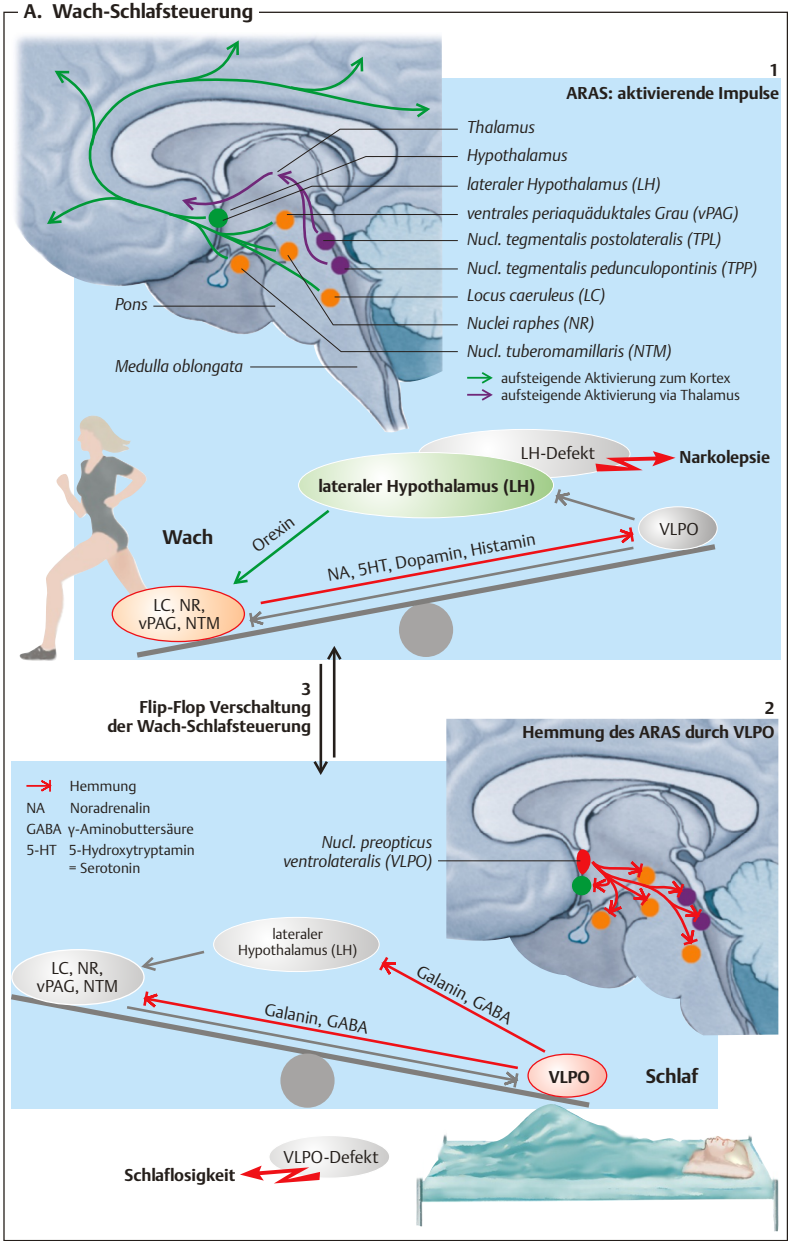
Schlafstörungen. *Insomnie* (Schlaflosigkeit) kann zahlreiche Ursachen haben, u. a. eine Schädigung des VLPO (**A oben**), aber auch psychische oder internistische Störungen. *Parasomnien* sind Verhaltensstörungen im Schlaf, z. B. Schlafwandeln (Somnambulismus) oder Bettnässen (Enuresis nocturna). Bei der *Narkolepsie* fehlt die ARAS-Stabilisierung durch den LH (**A unten**), so dass es zu zwanghaften, minutenlangen Schlafanfällen am Tag kommt.

Bewusstlosigkeit. Aus dem Schlaf sind wir, je nach Schlafstadium, mehr oder weniger leicht *aufzuwecken*, und wir erinnern uns gewöhnlich rasch an das, was vor dem Einschlafen war. Aus einer *Bewusstlosigkeit* hingegen, sei sie nur kurz (*Ohnmacht, Synkope*) oder lange anhaltend (*Koma*), etwa durch Hirntrauma, O_2- oder Glucose-Mangel, Vergiftung etc., ist der/die Betroffene nicht aufweckbar, außerdem kommt es oft zu einer retrograden *Amnesie* (s. u.).

Bewusstsein lässt sich u. a. durch die Fähigkeit zu *gerichteter Aufmerksamkeit* definieren. Hierzu tragen thalamokortikale Rückkopplungsschleifen bei, die selektiv bestimmte Reize hervorheben und sensorische Signale des Hintergrunds hemmen. Aufmerksamkeit, aktive Fo-

	Wach	NREM-Schlaf	REM-Schlaf
Sensibilität, Wahrnehmung	exogene Inhalte	gering bis fehlend	endogene Inhalte
Denken	logisch, fortschreitend	logisch, perseverierend	unlogisch, bizarr
Skelettmotorik-Aktivität	ungehemmt, willkürlich	episodisch, unwillkürlich	Augen/Finger, sonst gehemmt
ARAS-Aktivität	cholinerg & aminerg ↑ ↑ ↑	cholinerg & aminerg ↑	cholinerg ↑ ↑ ↑, aminerg 0
EEG-Wellentyp (s. a. ▶ Abb. 12.13, B–D)	α, β: hohe Frequenz, niedrige Amplitude	θ, δ: niedrige Frequenz, hohe Amplitude	β: hohe Frequenz, niedrige Amplitude

Abb. 12.16 Neuronale Mechanismen der Vigilanz



kussierung und Ausblendung von Alternativen werden auf ein sog. *Kontrollsystem der limitierten Kapazität* (**LCCS**) zurückgeführt, dessen neuronale Mechanismen nicht vollständig bekannt sind. Gesichert sind die Rolle des Thalamus und *subkortikaler Aktivierungssysteme* (ARAS, s. o.), bei deren Ausfall eine tiefe Bewusstlosigkeit eintritt.

Als weitere Kenzeichen von Bewusstsein werden in verschiedenen Wissenschaftsbereichen oft die Fähigkeit zur Verbalisierung von Vorgängen, die Möglichkeit zu Planung und Entscheidungsfindung und die adäquate Reaktion auf Neues angeführt. Selbstbewusstsein bezieht zusätzlich die Kenntnis der eigenen Identität ein, die auch bei höheren Tieren (Delphine, Rabenvögel u. a.) zu finden ist.

Lernen, Gedächtnis, Sprache

Die Fähigkeit, Kognition und Handeln an Erfahrungen anzupassen wird allgemein als Lernen bezeichnet, das durch neuronale Plastizität zu Veränderungen im Gehirn (Gedächtnis) führt. Wir unterscheiden grob das **implizite** (*nichtdeklarative*) **Gedächtnis** (**B**, braun) vom **expliziten** (*deklarativen, Wissens-)**Gedächtnis*** (**B**, grün).

Zum **impliziten** Gedächtnis gehören das *prozedurale Gedächtnis* (Erlernen sensomotorischer Fertigkeiten), verschiedene Formen des *assoziativen Gedächtnisses* (z. B. Konditionierung bedingter Reflexe) (S. 264) und des *nichtassoziativen Lernens* (z. B. Habituation oder Sensibilisierung von Reflexwegen). An diesen meist unbewussten Prozessen sind das Striatum (prozedurales Gedächtnis, z. B. Lernen von Fähigkeiten und Abläufen), das Kleinhirn (motorische Reflexe beim assoziativen Lernen), der Neokortex (Bahnung, z. B. Ergänzung von unvollständig präsentierten Texten aufgrund zuvor Erlerntem), die Amygdala (emotionale Einflüsse, z. B. erlernte Furcht vor aversiven Situationen) u. a. m. beteiligt.

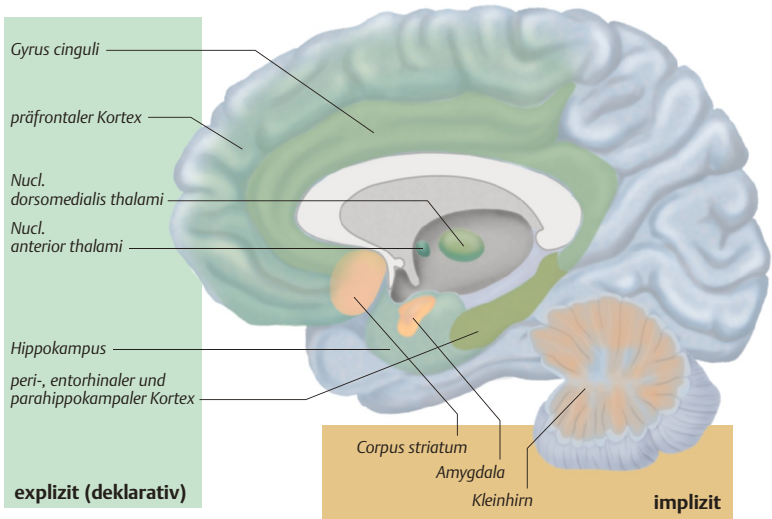
Das **explizite** (**deklarative**, *Wissens-)**Gedächtnis*** erlaubt die bewusste Wiedergabe von Fakten (semantisches Wissen) und Episoden (persönliche Erfahrungen). Eine zentrale Rolle spielt das *mediale Temporallappensystem* (Hippokampus, peri- und entorhinaler sowie parahippokampaler Kortex; **B**, grün): hier wird polymodale Information einschließlich des zeitlichen und örtlichen *Kontextes* von Ereignissen integriert und kurzfristig gespeichert. Dazu tragen molekulare und strukturelle Veränderungen an (überwiegend exzitatorischen) Synapsen bei (s. u.). Die hippokampale Formation ist eine notwendige Durchgangsstation, während an der langfristigen Speicherung von Inhalten neokortikale Areale beteiligt sind.

Implizites und explizites Gedächtnis beruhen auf unterschiedlichen neuronalen Netzwerken (**B**). Bei einer Schädigung des Hippokampus werden selektiv das deklarative und das räumliche Gedächtnis in Mitleidenschaft gezogen (z. B. Verlaufen als Frühsymptom der Alzheimer-Erkrankung), während z. B. prozedurales Lernen weiterhin möglich ist. Umgekehrt führt eine Erkrankung von Kleinhirn oder Basalganglien zu Einschränkungen des motorischen Lernens. Von klinischer Bedeutung sind dysfunktionale plastische Vorgänge in der Amygdala, die zu Phobien und Panikattacken führen können.

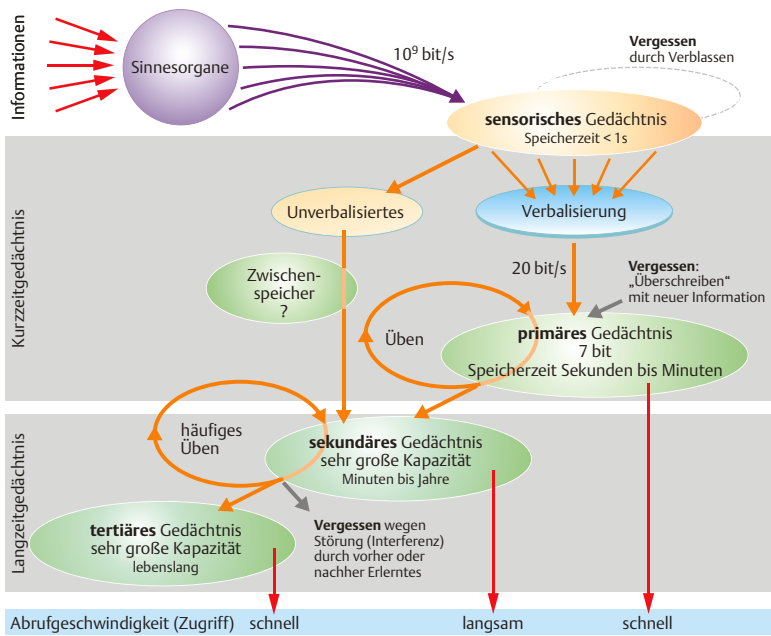
Die Aufnahme und Speicherung von Information erfolgt in zeitlich abgegrenzten Stufen unterschiedlicher Kapazität (**C**). Beim expliziten Lernen hält zunächst das *sensorische Gedächtnis* den aktuellen Sinneseindruck für sehr kurze Zeit (< 1 s) fest. Ein geringer Bruchteil dieser Informationen gelangt weiter in das *primäre Gedächtnis*, das rund 7 Informationseinheiten (z. B. Zahlen, Worte, geplante Tätigkeiten) für einige Sekunden speichern kann (*Arbeitsgedächtnis*). Dazu wird die Information jedoch meist schon intern *verbalisiert*. Die *Langzeitspeicherung* im *sekundären Gedächtnis* gelingt durch häufiges Wiederholen des kurzzeitig Gespeicherten – es kommt zur *Konsolidierung*. Das Abrufen der so gespeicherten Information geht relativ langsam, während besonders häufig geübte Dinge lebenslang in einem sog. *tertiären Gedächtnis* gespeichert und sehr schnell abgerufen werden können (Bsp. eigener Name, Adresse).

Gedächtniskorrelate. Korrelat des *Arbeitsgedächtnisses* sind wahrscheinlich verlängerte *Erregungen* in den beteiligten Netzwerken, also transiente Funktionszustände des ZNS. Das *Langzeitgedächtnis* hat dagegen strukturelle Korrelate, vermutlich überwiegend an exzitatorischen Synapsen. Nach wiederholter gleichzeitiger Aktivierung von Prä- und Postsynapse kommt es zu stunden- bis tagelang anhaltender *Verstärkung synaptischer Verbindungen* durch biochemische Veränderungen (**D, oben**). Diese **frühe LTP** (**l**ong-**t**erm **p**otentiation) geht schließlich in langfristige strukturelle *Veränderungen* der Synapse über, an der Änderungen der Genregulation und Proteinsynthese beteiligt sind (**späte LTP**-Phasen). Der Zusammenhang zwischen synaptischer Plastizität und Lernvorgängen ist experimentell gesichert, die vielfältigen kausalen Zusammenhänge auf zel-

B. Für das Gedächtnis wichtige Hirnteile



C. Informationsspeicherung im Gehirn (explizites Gedächtnis)

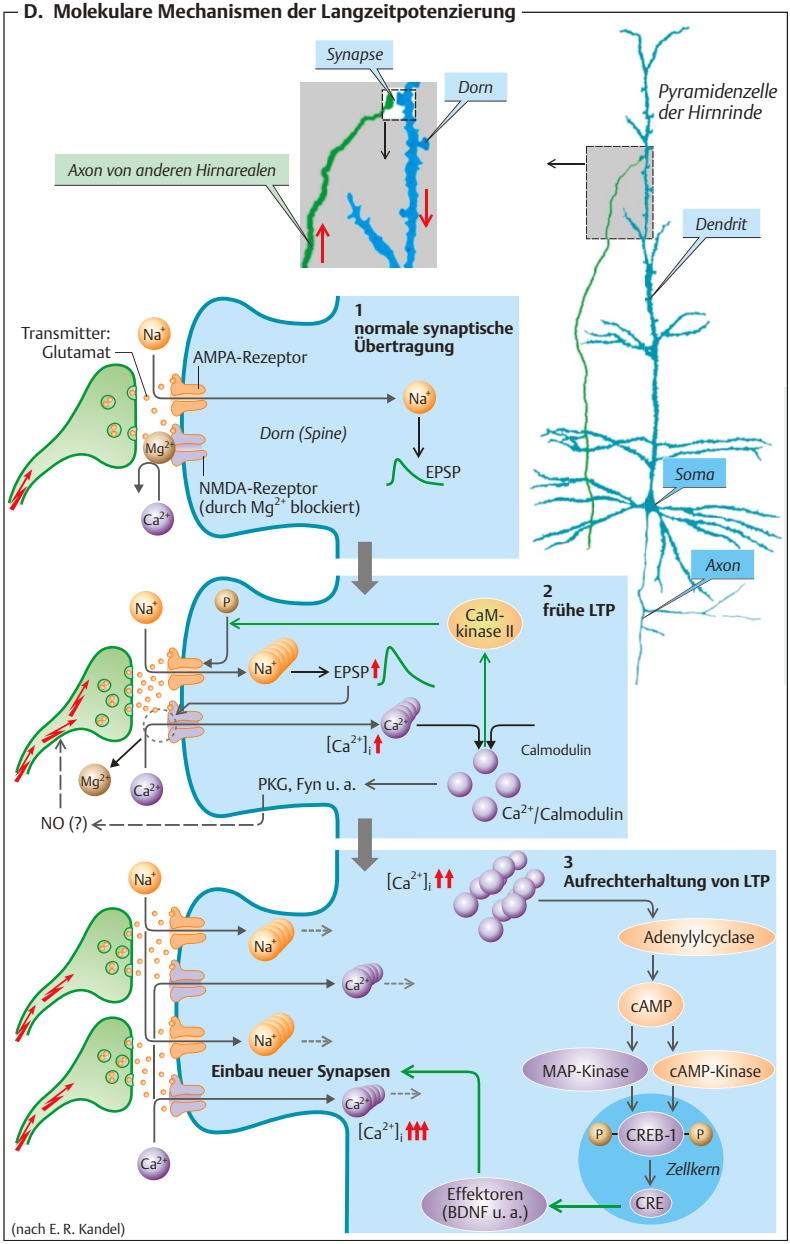


lulärer-, Netzwerk- und kognitiver Ebene sind aber nur unvollständig bekannt.

LTP-Mechanismen (D). Ein häufiger postsynaptischer Mechanismus der Langzeitpotenzierung findet sich an glutamatergen Synapsen neokortikaler oder hippocampaler Pyramidenzellen. Präsynaptisch freigesetztes Glutamat (▶ Abb. 2.5F) führt über die ionotropen AMPA-Rezeptoren (für Na^+, aber nicht für Ca^{2+} permeabel) zu einem EPSP (**D1**). Die gleichzeitige Bindung von Glutamat an NMDA-Rezeptoren (▶ Abb. 2.5F) bleibt bei dem negativen Membranpotenzial ohne Effekt, da diese Ionenkanäle *durch Mg^{2+}-Ionen blockiert* sind. Wird die postsynaptische Zelle aber während des EPSP überschwellig erregt, so propagiert das Aktionspotenzial elektrotonisch über das Soma in den Dendriten zurück. Jetzt ist das Membranpotenzial so positiv, dass die Mg^{2+}-Ionen den **Ca^{2+}**-permeablen NMDA-Kanal frei geben, der somit als **Koinzidenzdetektor** prä- und postsynaptischer Aktivierung funktioniert. Der Anstieg von $[Ca^{2+}]_i$ aktiviert über Calmodulin die CaM-Kinase II (**D2**), die AMPA-Rezeptoren phosphoryliert. Dadurch wird deren Leitfähigkeit erhöht sowie der Einbau weiterer Kanäle in die postsynaptische Membran gefördert, sodass die synaptische Übertragung verstärkt wird (**frühe LTP**). Für eine langfristige Aufrechterhaltung (**späte LTP**) sorgt ein häufiger und starker Anstieg von $[Ca^{2+}]_i$, der die Adenylylcyclase aktiviert (**D3**). In der Folge werden die cAMP-abhängige Kinase sowie die MAP-(mitogenaktivierte Protein-)Kinase aktiviert, die im Zellkern des Neurons Transkriptionsfaktoren (CREB = cAMP response element binding protein) phosphoryliert, das wiederum Promotoren (CRE = CREB-responsive element) aktiviert. Es kommt so zur Neusynthese von Synapsenproteinen bis und zur Vergrößerung oder sogar Neubildung von Synapsen. Unvollständig geklärt ist bisher, wie die neu synthetisierten Proteine genau denjenigen Synapsen zugeführt werden, an denen die Potenzierung stattfinden „soll". Diskutiert werden biochemische Markierungen ("synaptic tagging") und lokale, dendritische Proteinsynthese.

Gedächtnisstörungen (Amnesien). Eine *retrograde* (zurückreichende) *Amnesie* tritt oft bei Traumata auf (z. B. Gehirnerschütterung). Sie betrifft die Zeitspanne unmittelbar vor dem schädigenden Ereignis (primäres Gedächtnis), kann aber auch (vorübergehende) Schwierigkeiten beim Abrufen aus dem länger zurückreichenden sekundären Gedächtnis umfassen. *Anterograde Amnesien* bezeichnen die Unfähigkeit, neue Informationen vom primären ins sekundäre Gedächtnis zu übertragen. Ursache sind oft degenerative Erkrankungen temporaler und neokortikaler Netzwerke (z. B. Alzheimer-Erkrankung, vaskulär bedingte Demenz) oder Läsionen spezifischer Kerngebiete, z. B. der Corpora mammilaria beim sog. *Korsakoff-Syndrom*, das v. a. bei der Alkoholkrankheit auftritt.

Sprache dient einerseits als *Kommunikationsmittel: Nachrichtenaufnahme* durch Auge, Ohr und u. U., z. B. beim Blinden, durch den Tastsinn; *Nachrichtenabgabe* durch Schreiben und Sprechen (S. 410). Andererseits ist Sprache auch notwendig, um Sinneseindrücke bewusst zu verarbeiten, d. h. *Begriffe* zu bilden, *Konzepte* zu erarbeiten, die wiederum *verbalisiert* werden. Erst damit ist eine *ökonomische Speicherung* im Gedächtnis möglich. Die Begriffs- und Sprachbildung und ihre Verarbeitung sind ungleich auf die beiden Hirnhälften verteilt. Bei Rechtshändern ist fast immer die linke Großhirnhemisphäre Hauptsitz des Sprachvermögens (sog. *dominante Hemisphäre*, großes *Planum temporale*), bei Linkshändern ist es zu 30 – 40 % die rechte Hemisphäre. Die *nicht-dominante Hemisphäre* ist u. a. wichtig für Worterkennung, Satzmelodie und zahlreiche nichtverbale Leistungen (z. B. Musik, räumliches Denken, Gesichtererkennung).


D. Molekulare Mechanismen der Langzeitpotenzierung
Synapse
Dorn
Axon von anderen Hirnarealen
Pyramidenzelle der Hirnrinde
Dendrit
Soma
Axon
1
normale synaptische Übertragung
Transmitter: Glutamat
AMPA-Rezeptor
Dorn (Spine)
EPSP
NMDA-Rezeptor (durch Mg2+ blockiert)
2
frühe LTP
CaM-kinase II
EPSP
[Ca2+]i
Calmodulin
PKG, Fyn u. a.
Ca2+/Calmodulin
NO (?)
3
Aufrechterhaltung von LTP
[Ca2+]i
Adenylylcyclase
cAMP
MAP-Kinase
cAMP-Kinase
CREB-1
Zellkern
CRE
Effektoren (BDNF u. a.)
Einbau neuer Synapsen
(nach E. R. Kandel)

Das ZNS enthält ca. 10^{11} Nervenzellen und ca. 10-mal soviele **Gliazellen, die vereinfacht** in *Oligodendrozyten, Astrozyten, Mikroglia* und *Ependymzellen* eingeteilt werden können (**A**).

Die **Oligodendrozyten** (ODZ) bilden die *Myelinscheide* der zentralen Axone (**A**), wodurch die Fortleitung von AP wesentlich schneller und energieeffizienter wird (S. 66). Die Myelinisierung ist mit der Geburt noch keineswegs abgeschlossen und bleibt auch im reifen ZNS sehr heterogen.

Astrozyten (AZ) sind der häufigste Zelltyp in der grauen Substanz. Sie erfüllen vielfältige homöostatische Funktionen wie die *Aufnahme von K^+- und H^+-Ionen* aus dem Extrazellulärraum und die Regulation der Osmolarität. Kleine Moleküle werden über *gap junctions* zwischen den AZ verteilt („spatial buffering", **B**).

Fortsätze der AZ schirmen Synapsen ab und nehmen freigesetzte *Transmittermoleküle* auf. *Glutamat* (Glu) wird in AZ zu Glutamin ($GluNH_2$) amidiert und den Neuronen zurückgegeben (*Transmitter-Recycling*, **B**).

Andere Fortsätze der Astrozyten enden an Blutgefäßen, wo sie aktivitätsabhängig *vasoaktive Substanzen* freisetzen (neurovaskuläre Kopplung). Sie tragen zur Ausbildung der (von Endothelzellen gebildeten) *Blut-Hirn-Schranke* bei, nehmen Glucose und andere Metaboliten auf und stellen diese den Neuronen bedarfsgerecht zur Verfügung.

Spezielle AZ bilden als radiale Glia eine Leitstruktur für die *Migration von Neuronen* im sich entwickelnden Gehirn. Radiale Gliazellen sind zur *Neurogenese* fähig, so dass eine absolute Trennung glialer und neuronaler Zellen nicht aufrechterhalten werden kann. Als *Bergmann-Glia* (Zerebellum) und *Müller-Zellen* (Retina) persistieren radiale Gliazellen im adulten ZNS. Zahlreiche weitere Funktionen von AZ wurden gezeigt oder werden diskutiert (Freisetzung von Neurotrophinen, Modulation von Synapsen u. A.).

Gliazellen sind teilungsfähig und können daher auch **Narben** (mögliche Epilepsieherde) sowie **Tumore** bilden (Gliome).

Als **Mikroglia** werden die Gewebsmakrophagen des *Gehirns* bezeichnet. Sie tasten in ihren Territorien ständig das Hirngeewebe ab. Neben immunologischen Reaktionen (Zytokinsekretion, Aufnahme von Antigenen und Präsentation auf MHCII-Komplexen) (S. 114) sind sie am postnatalen „pruning" (Abbau) nicht ausreichend genutzter Synapsenbeteiligt.

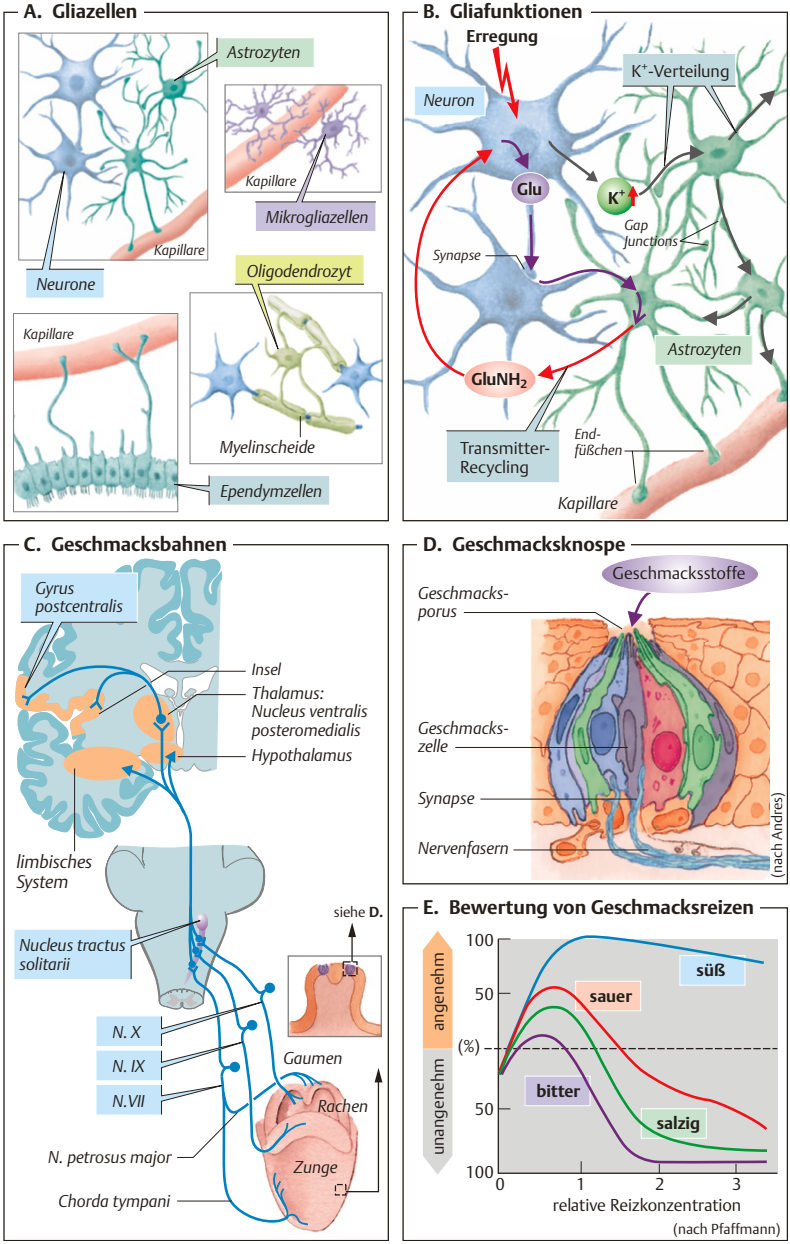
Geschmackssinn

Jeweils 50 – 150 der (in ca. 2-wöchigem Turnus ersetzten) *sekundären Geschmackssinneszellen* sind in einer der ca. 5 000 *Geschmacksknospen* gebündelt (**D**). Die auf je eine der fünf Geschmacksqualitäten spezialisierten Zellen weisen keine spezielle räumliche Anordnung auf. Die Sensorerregung wird durch komplexe Mechanismen (u. a. mittels Ausschüttung von ATP als Signalstoff) auf Endigungen des VII., IX. und X. Hirnnervs übertragen. Diese werden im *Nucleus tractus solitarii* umgeschaltet und erreichen mit hoher Konvergenz (a) via Thalamus den Gyrus postcentralis (▶ Abb. 12.7B, Zunge) und (b) via Pons den Hypothalamus und das limbische System (**C**).

Transduktionsmechanismen: Süß, bitter und nach **Fleisch** schmeckende Substanzen (v.A. L-Glutamat) binden an heterodimere, G-Protein-gekoppelte Geschmacksrezeptoren (süß = T 1R2 + T 1R3, bitter = ca. 30 verschiedene T 2R-Isoformen, Umami = T 1R1 + T 1R3). Alle Signale konvergieren auf das G-Protein Gustducin, das via PLCβ2 und IP_3 den Anstieg von $[Ca^{2+}]_i$ und außerdem die Öffnung von Kationenkanälen (TRPM5) bewirkt. **Salzig** schmeckende Kationen (Na^+, K^+ u. a.) strömen durch epiteliale Natriumkanäle (**ENaC**) ein und erzeugen ein depolarisierendes Sensorpotenzial. **Saure** Stoffe (z. B. Zitronensäure) werden in die Sensorzellen aufgenommen und öffnen durch Senkung des pH-Werts TRP-Kanäle. Außerdem vermittelt das Glycoprotein CD 36 die Sensitivität für bestimmte *Fettsäuren*, die von oralen Lipasen aus den Nahrungsfetten freigesetzt werden.

Schwellen. Die *Erkennungsschwellen* (mol/l) betragen für Chininsulfat und Saccharin ca. 10^{-5}, für HCl 10^{-3} sowie für Rohrzucker und NaCl ca. 10^{-2}. Die relative *Intensitätsunterschiedsschwelle $\Delta I/I$* (S. 392) beträgt ca. 0,20. Die *Konzentration* des Stoffes bestimmt, ob sein Geschmack angenehm oder unangenehm ist (**E**). Zur *Adaptation* s. ▶ Abb. 12.20C.

Aufgaben des Geschmackssinnes sind u. a. die *Nahrungskontrolle* (Warnung vor Bitterstoffen) und Steuerung des Essverhaltens. Der Geschmackssinn ist wenig differenziert – das „Geschmacks"-Erlebnis" einer Speise beruht auf zahlreichen weiteren sensorischen Komponenten, besonders auch dem Geruch (s. u.).


A. Gliazellen
Astrozyten
Kapillare
Kapillare
Mikrogliazellen
Neurone
Oligodendrozyt
Kapillare
Myelinscheide
Ependymzellen
B. Gliafunktionen
Erregung
K+-Verteilung
Neuron
Glu
K+
Gap Junctions
Synapse
Astrozyten
GluNH2
Transmitter-Recycling
End-füßchen
Kapillare
C. Geschmacksbahnen
Gyrus postcentralis
Insel
Thalamus: Nucleus ventralis posteromedialis
Hypothalamus
limbisches System
siehe D.
Nucleus tractus solitarii
N. X
N. IX
N.VII
Gaumen
Rachen
Zunge
N. petrosus major
Chorda tympani
D. Geschmacksknospe
Geschmacksstoffe
Geschmacks-porus
Geschmacks-zelle
Synapse
Nervenfasern
(nach Andres)
E. Bewertung von Geschmacksreizen
angenehm
unangenehm
100
50
(%)
50
100
süß
sauer
bitter
salzig
0
1
2
3
relative Reizkonzentration
(nach Pfaffmann)

Die 10^7 geruchsempfindlichen *primären* **Sinneszellen** liegen im Neuroepithel der *Regio olfactoria* (**A1**). Sie sind bipolar; ihr Dendrit trägt an seinem Ende 5 – 20 schleimbedeckte *Zilien* (S. 48) (S. ▸ Abb. 1.18A5), während die Axone in Bündeln (*Fila olfactoria*) zentralwärts ziehen (**A1, 2**). Diese Neurone werden durch Teilung von Basalzellen erneuert (30 – 60-Tage-Zyklus). Auf manche aggressive Reize (z. B. Säure- oder Ammoniakdämpfe) reagieren auch *freie Nervenendigungen* (N. trigeminus) in der Nasenschleimhaut.

Die Duftstoffe (M_r 15 – 300) gelangen über die Nase oder durch den Rachenraum (Beitrag zum „Geschmack" des Essens!) zur Regio olfactoria, wo sie in deren *Schleimschicht* gelöst werden müssen, um an die **Sensorproteine** der *Zilienmembran* zu gelangen. Olfaktorische Rezeptoren entstammen einer riesigen Familie von ca. 1000 Genen, von denen allerdings nur ca. 350 beim Menschen funktionell intakt sind. Jede olfaktorische Sinneszelle exprimiert wahrscheinlich jeweils nur *eines dieser Gene*. Die Signaltransduktion (**B**) erfolgt über G_S *(= G_{olf})-Proteine* (S. 302), die über cAMP Kationenkanäle öffnen (sog. CNG-Kanäle für *cyclic nucleotide-gated ion channels*).

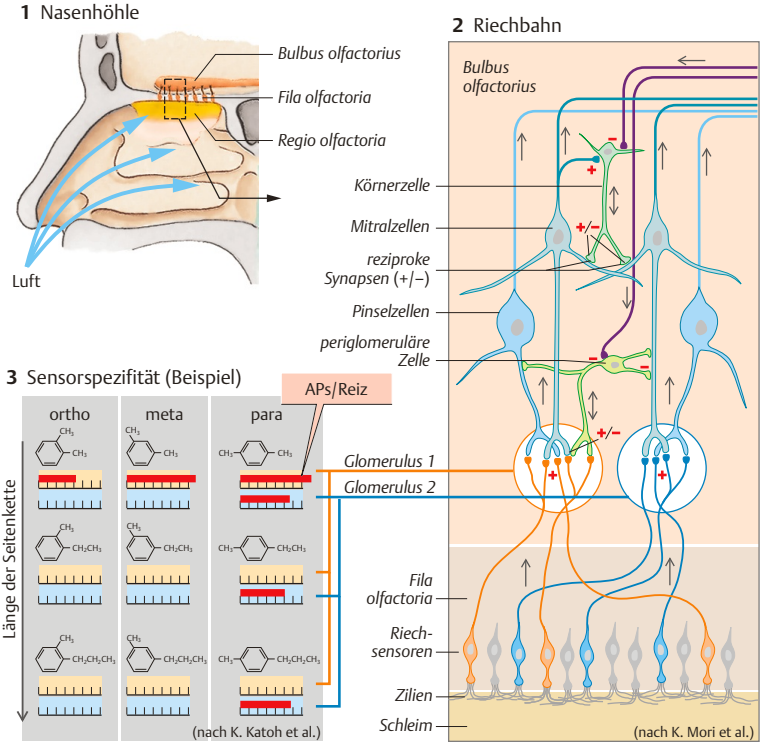
Sensorspezifität (**A3**)**.** Die Sensoren erkennen jeweils *spezifische molekulare Struktureigenschaften* der Duftstoffe (Kettenlängen, aromatische Ringe u. A.). Eine systematische Vorhersage des Geruchs einzelner Substanzen ist bisher aber nur eingeschränkt möglich – chemisch ähnliche Moleküle können verschieden riechen, während sehr verschiedene Moleküle gleich riechen können. Viele aromatische Stoffe erregen mehr als einen olfaktorischen Rezeptortyp, und reale Gerüche (Blumen, Speisen usw.) bestehen aus vielen Aromaten, so dass sich komplexe Muster unterschiedlich stark aktivierter olfaktorischer Sinneszellen ergeben.

Riechbahn (**A2**). Die Axone der im Riechepithel verstreuten Sensoren des gleichen Typs (ca. 10^3) konvergieren jeweils auf dieselben *Glomeruli* des *Bulbus olfactorius*. Dort bilden sie exzitatorische Synapsen an *Mitral-* und *Pinselzellen* (MZ, PZ). Jeder Glomerulus spiegelt somit die Aktivierung „seines" spezifischen Rezeptormoleküls. Diese hohe Spezifität bleibt auch bei neu aussprossenden Sensoraxonen erhalten. Innerhalb der Glomeruli sorgen zwei Typen von inhibitorischen Neuronen für Kontrastverschärfung durch laterale Hemmung der MZ und PZ: *periglomeruläre* Zellen und *Körnerzellen* (**A2**). Die MZ wirken an denselben *reziproken, dendro-dendritischen Synapsen* (**A**, „+/–") in umgekehrter Richtung erregend auf die periglomerulären und Körnerzellen. Die hemmenden Interneurone unterliegen ihrerseits der „top down" Kontrolle durch hemmende Bahnen aus dem primären olfaktorischen Kortex und dem kontralateralen Nucl. olfactorius anterior (**A2**, violette Bahnen). Die Signale der MZ-Axone gelangen (a) nach Umschaltung im Nucl. olfactorius anterior über die vordere Kommissur zu den MZ des *kontralateralen Bulbus olfactorius* sowie (b) im *Tractus olfactorius* zum *primären olfaktorischen Kortex* (präpiriformer Kortex, Tuberculum olfactorium, Nucl. corticalis amygdalae). Die dort verarbeiteten Geruchsinformationen gelangen dann zu *Hypothalamus* und *limbischem System* (Amygdala:emotionale Komponente!) (S. 364), zur *Formatio reticularis* und via Thalamus oder direkt zum Neokortex (Insel, orbitofrontaler Kortex).

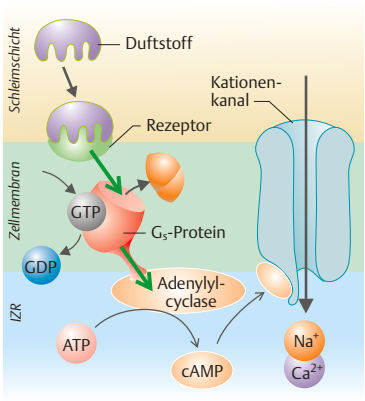
Schwellen. Nur $4 \cdot 10^{-15}$ g Methylmercaptan (im Knoblauch) pro l Luft genügen für die Empfindung „Es riecht nach etwas" (= *Wahrnehmungs- oder Absolutschwelle*). Bei $2 \cdot 10^{-13}$ g/l wird dieser Duftstoff erkannt (*Erkennungsschwelle*). Diese Schwellen sind abhängig von Luftfeuchtigkeit und -temperatur und liegen für andere Stoffe bis zu 10^{10}-fach höher. Die relative *Intensitätsunterschiedsschwelle* $\Delta I/I$ ist mit 0,25 eher hoch. Die ausgeprägte **Adaptation** (**C**) von Geruchs- und Geschmackssinn ist z. T. durch molekulare Mechanismen der Transduktion bedingt (Desensitisierung), z. T. neuronal.

Die **Aufgaben des Geruchssinnes** sind u. a.: 1. die Auslösung der *Speichel-* und *Magensaftsekretion* durch angenehme bzw. die *Warnung* vor verdorbenen Speisen durch unangenehme Gerüche, 2. die *Hygieneüberwachung* (Schweiß, Exkremente), 3. *soziale Informationen* („Familie", „Feind" etc.) (S. 364), 4. Einflüsse auf das Sexualverhalten (hier spielt der von HLA-Fragmenten auf der Haut bestimmte Körpergeruch eine wesentliche Rolle; ein eigenes Vomeronasalorgan für Pheromone fehlt beim Menschen aber). Gerüche beeinflussen die Affektlage (S. 364) und können situationsgebundene Erinnerungen wieder aufleben lassen (S. 374).

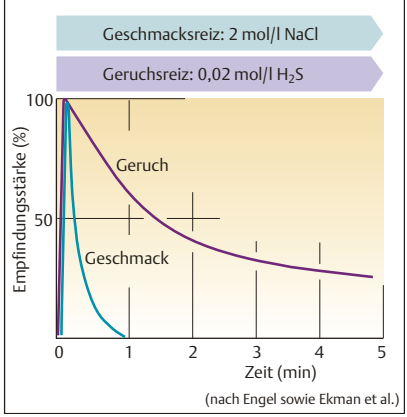
A. Riechbahn und Sensorspezifität



B. Transduktion des Geruchsreizes



C. Adaptation von Geruch u. Geschmack



Die drei zueinander senkrecht stehenden **Bogengänge** (**A1**) enthalten in ihrer *Ampulle* je eine Leiste (*Crista;* **A2**) mit sekundären Sinneszellen (*Haarzellen*), deren *Zilien* und Villi in die gallertartige *Cupula* (**A2**) eingebettet sind. Es sind dies eine lange *Kinozilie* am Zellrand und ca. 80 verschieden lange *Stereovilli*, deren Spitzen über *Tip Links* mit längeren Nachbarzilien verbunden sind (**A3**). Der restliche Raum der Bogengänge und Makulaorgane (s. u.) ist mit einer kaliumreichen Extrazellulärflüssigkeit, der Endolymphe gefüllt.

Bogengänge. In der Ruhestellung der Zilien setzen die Haarzellen bereits Transmitter (Glutamat) frei, der in den Nervenfasern des Ganglion vestibulare Aktionspotenziale (APs) auslöst. Dreht sich der Kopf, so entsteht infolge der Trägheit der *Endolymphe* kurzzeitig ein *Druckunterschied* beidseits der Cupula, der diese auswölbt und damit die Stereovilli etwas auslenkt (**A2**). Eine *Verschiebung* der Sterozilien in Richtung Kinozilium führt zur Öffnung mechanosensitiver Kationen-Kanäle, die K^+, Na^+ und Ca^{2+} in die Zelle einströmen lassen (zwischen Endolymphe und Haarzellinnerem herrscht ein hoher elektrochemischer Gradient für alle drei Ionen) (S. 404). Die Zelle wird depolarisiert, Ca^{2+}-Kanäle öffnen sich, Glutamat wird vermehrt freigesetzt und die AP-Frequenz der afferenten Fasern erhöht sich. Das Umgekehrte geschieht bei Auslenkung von Zilie und Stereovilli in die Gegenrichtung. **Aufgabe** der 3 Bogengänge ist es, *Winkel-*(*Dreh-*)*Beschleunigungen* (adäquater Reiz) um alle möglichen Raumachsen (Nicken, Wenden und Seitwärtsneigen des Kopfes) zu registrieren. Da die normalen Kopfbewegungen aber nur < 0,3 s dauern (Beschleunigung ⇒ Abbremsung), gibt die Bogengangserregung eher die Dreh*geschwindigkeit* wieder.

Bei **Drehung des Körpers** über **längere Zeit** wird die Endolymphe vollständig „mitgenommen" und übt keinen Druck mehr auf die Cupulae aus. Beim *Abbremsen* entsteht nun ein Druckgradient in Gegenrichtung, der zu postrotatorischem **Schwindel** und **Nystagmus** führt (s. u.).

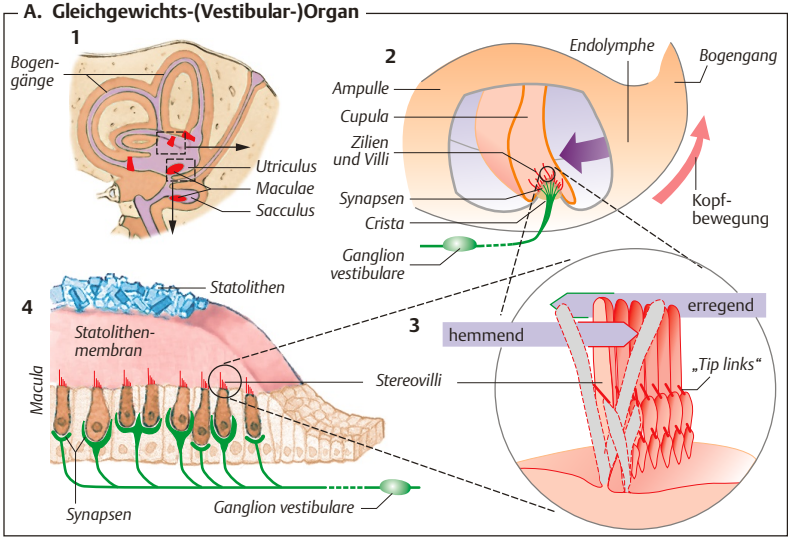
Maculae. Die Kinozilien und die Stereovilli der in *Sacculus* und *Utriculus* gelegenen Maculae (**A1**,**4**) tauchen in eine gallertartige Membran (**A4**) ein, die mit relativ schweren Kalzitkristallen (*Statolithen*) angereichert ist. Diese verschieben die Statolithenmembran und damit die in sie hineinragenden Zilien und Villi (**A4**). Damit werden *geradlinige*(*Translations-*)*Bewegungen* sowie anhand der Schwerkraft die Richtung der *Senkrechten* gemessen.

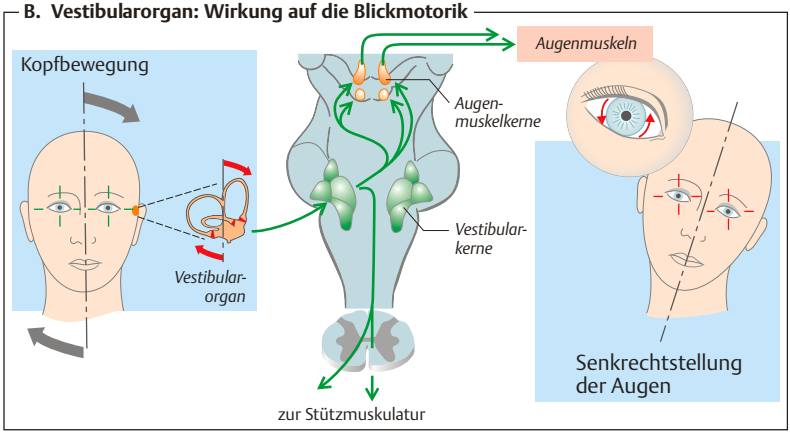
Zentrale Verschaltung. Die bipolaren Neurone des *Ganglion vestibulare* leiten die Erregung zu den *Vestibularkernen* weiter (**A**,**B**). Wichtige Bahnen ziehen von dort zu den *kontralateralen Vestibulariskernen*, zu den *Augenmuskelkernen*, zum *Kleinhirn* (S. 358), zu den Kerngebieten der Stützmotorik und des Rückenmarks (S. 356) und über den Thalamus zum *Gyrus postcentralis* (bewusste Raumorientierung) (S. 354). Die **Vestibular-Reflexe** dienen dem Gleichgewicht des Körpers (*Stützmotorik*) (S. 360) und – als vestibulookulärer Reflex (**B**) – der konstanten Fixierung von Objekten durch Augenfolgebewegungen (Blickmotorik) (S. 400).

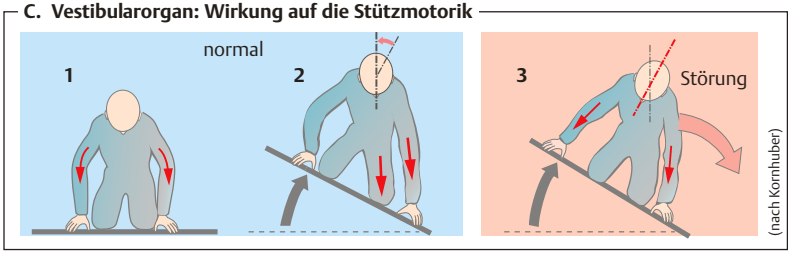
Wirkung auf die Stützmotorik. Wird unter einer Versuchsperson die Unterlage gekippt (**C**), führt die Reizung des Vestibularorgans zur Streckung von Arm und Oberschenkel auf der Talseite (Stützung) und zur Beugung des Arms auf der Bergseite (**C2**).

Da das Vestibularorgan selbst nicht unterscheiden kann, ob sich nur der Kopf oder der ganze Körper bewegt (*Bewegungssinn*) bzw. bewegt hat (*Stellung*), werden in den *Vestibulariskernen* auch Meldungen der *Propriosensoren der Halsmuskulatur* sowie *visuelle Informationen* integriert. Fehlende vestibuläre oder propriozeptive Rückmeldungen führen ebenso wie viele motorische Defizite zu einem unsicheren Gefühl, das sprachlich als „Schwindel" bezeichnet wird. Dies macht eine sorgfältige Differenzialdiagnose (auch bezüglich Herz- und Kreislauferkrankungen!) erforderlich.

Die **klinische Prüfung** des Vestibularorgans kann über die Blickmotorik erfolgen, wobei insbesondere Nystagmen aussagekräftig sind (alternierende schnelle und langsame Augenbewegungen). Nach Abbremsung aus einer längere Zeit anhaltenden Rotation nach rechts entsteht ein *postrotatorischer* **Nystagmus** nach links (benannt nach der schnellen Komponente). Die Reizung der Bogengänge mit kaltem (30 °C) oder warmem Wasser (44 °C) im Gehörgang führt zum *kalorischen Nystagmus*. Ein neu aufgetretener (nicht habitueller) *Spontannystagmus* ist immer pathologisch.
Beim **Morbus Menière** kommt es anfallsartig zu einem Ungleichgewicht der Aktivität beider Vestibularorgane. Dies äußert sich in starkem Schwindel, meist einhergehend mit *Übelkeit* und weitgehender *Bewegungsunfähigkeit*. Hinzu kommt ein zunehmender *Hörverlust* und *Tinnitus* (Störgeräusche) auf der betroffenen Seite. Ursache ist vermutlich ein Hydrops (vermehrte Flüssigkeitsfüllung) des vestibulären Systems mit sporadischem Durchbrechen der Reissner-Membran und Vermischung von Endo- und Perilymphe.


A. Gleichgewichts-(Vestibular-)Organ
1
Bogen-gänge
Utriculus
Maculae
Sacculus
2
Endolymphe
Bogengang
Ampulle
Cupula
Zilien und Villi
Synapsen
Crista
Kopf-bewegung
Ganglion vestibulare
3
erregend
hemmend
„Tip links“
4
Statolithen
Statolithen-membran
Macula
Stereovilli
Synapsen
Ganglion vestibulare


B. Vestibularorgan: Wirkung auf die Blickmotorik
Kopfbewegung
Vestibular-organ
Augenmuskeln
Augen-muskelkerne
Vestibular-kerne
zur Stützmuskulatur
Senkrechtstellung der Augen


C. Vestibularorgan: Wirkung auf die Stützmotorik
normal
1
2
3
Störung
(nach Kornhuber)

Das ins Auge einfallende Licht durchdringt *Hornhaut* (*Kornea*), *Kammerwasser*, *Linse* und *Glaskörper*, also den **optischen Apparat** des Auges (**A**), bevor es die *Netzhaut* (*Retina*) mit den Photosensoren erreicht. Dort entsteht ein (*umgekehrtes*) *verkleinertes Bild* der Umwelt. Durchsichtigkeit, Formkonstanz und glatte Oberfläche der einzelnen Teile des optischen Apparats sind Voraussetzung für eine einwandfreie Bildwiedergabe. Bei der *Kornea* sorgt dafür v. a. die **Tränenflüssigkeit.** Sie wird von den *Tränendrüsen* (außen oben in der Augenhöhle gelegen) ausgeschüttet (Bildung ähnlich wie beim Primärspeichel) (S. 264), durch den reflektorischen *Lidschlag* über das Auge verteilt und durch die beiden *Tränengänge* (Mündung im Ober- und Unterlid; **B**) über den *Tränensack* in die Nasenhöhle abgeleitet. Die Tränenflüssigkeit verbessert die optischen Eigenschaften der Kornea durch Ausgleich von Unebenheiten, schwemmt Staub, ätzende Dämpfe u. a. weg, schützt die Kornea vor dem Austrocknen (Trübwerden), enthält u. a. Immunglobulin A (S. 112), Lysozym (S. 260) zur Erregerabwehr und dient als Schmierfilm für die *Lider*. Darüber hinaus dienen Tränen bekanntlich als emotionales Ausdrucksmittel.

Der Lichteintritt ins Auge wird durch die **Iris** (**A**) geregelt (▶ Abb. 12.26C1). Sie enthält dazu ringförmige und radiäre glatte Muskelfasern. Als *M. sphincter* bzw. *dilatator pupillae* verengen (*Miosis*; parasympathisch-cholinerg) bzw. erweitern (*Mydriasis*; sympathisch-adrenerg) sie die Pupille.

Die *Formerhaltung* des Augapfels (*Bulbus oculi*) wird einerseits durch seine Hülle (Sklera; **A**,**C**), andererseits durch einen gegenüber der Umgebung erhöhten **Augeninnendruck** gewährleistet (normalerweise 10 – 21 mm Hg). Für die Konstanz des Druckes ist das Gleichgewicht zwischen Produktion und Abfluss des **Kammerwassers** entscheidend (**C**). Es wird im *Processus ciliaris* in der *hinteren Augenkammer* produziert (aktiver Ionentransport und Carboanhydrase spielen dabei eine Rolle) und fließt über die *vordere Augenkammer* und den *Schlemm-Kanal* ins Venensystem ab.

Als Glaukom (grüner Star) werden Erkrankungen zusammengefasst, die zur Degneration von Fasern des N. opticus führen, vermutlich infolge eines Mißverhältnisses zwischen Augeninnendruck und Blutdruck in den Gefäßen des Sehnerven. Dies kann – selten – durch akute Blockade des vorderen Augenwinkels (Winkelblock-G.) kommen, wodurch der **Augeninnendruck** akut ansteigt. In den meisten Fällen kommt es jedoch ohne faßbare mechanische Ursache zu eher chronischen Schäden. Die Gesichtsfeldausfälle beginnen in der Peripherie, so dass sie oft erst spät bemerkt werden. Drosselung der Kammerwasserproduktion durch Carboanhydrasehemmer und Pupillenverengung sind zwei der Therapiemaßnahmen beim Glaukom.

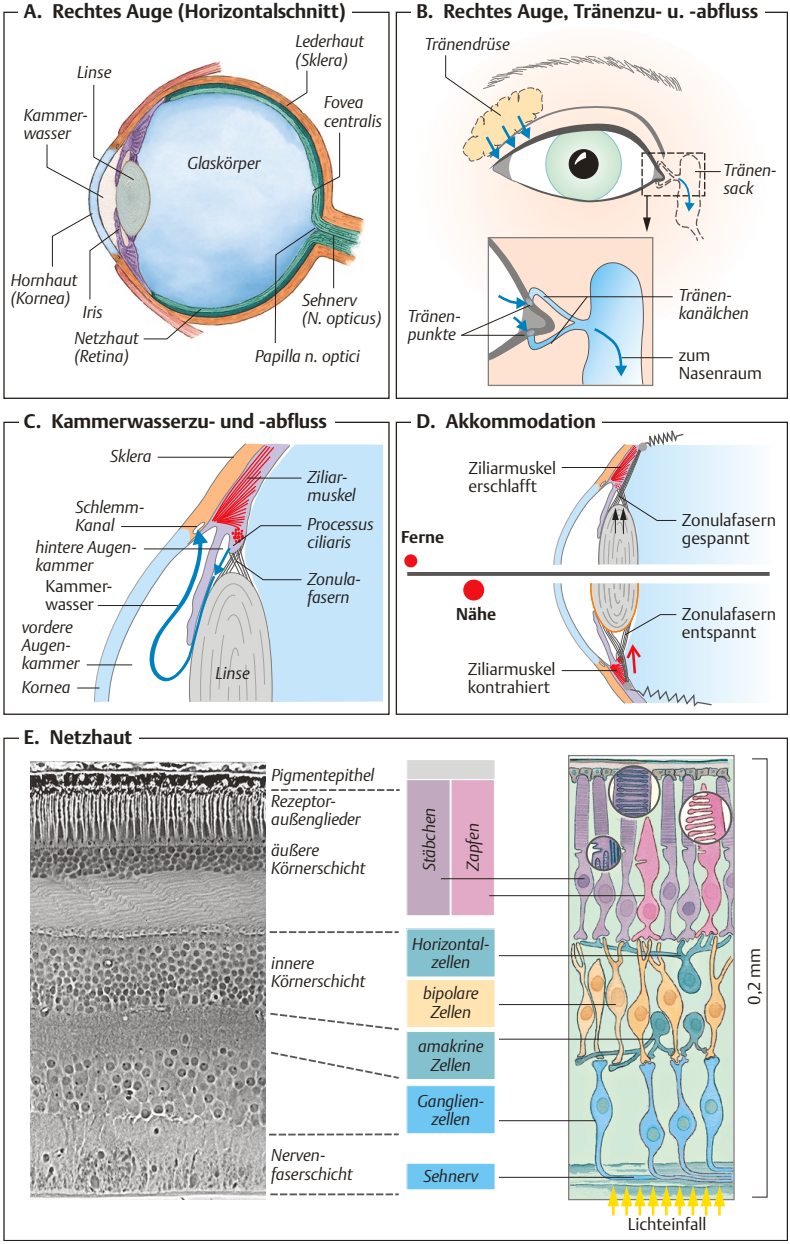
Die **Linse** des Auges ist an den *Zonulafasern* (**C**) aufgehängt. Diese sind beim Sehen in die Ferne (*Fernakkommodation*) gespannt, wodurch die Linse (besonders die Vorderfläche) abgeflacht wird (**D**, oben). Beim Sehen in die Nähe (*Nahakkommodation*) werden die Zonulafasern durch die *An*spannung des ringförmigen *Ziliarmuskels ent*spannt, und die Linse nimmt infolge ihrer Elastizität wieder ihre ursprüngliche, stärker gerundete Form an (**D**, unten).

Die Innenseite der Bulbuswand wird bis weit nach vorne von der **Retina** ausgekleidet. Ausgespart davon bleibt die Stelle, wo der Sehnerv (N. opticus; **A**) den Bulbus verlässt (*Papilla n. optici*; ca. 15° nasal der optischen Achse, **A** u. 371 **B**). Gegenüber der Pupillenöffnung ist die Retina leicht vertieft (*Fovea centralis*; **A**) und enthält die *Macula lutea*, in der dicht angeordnete Photosensoren (Zapfen), aber keine Ganglienzellen vorkommen. Die Retina eines Auges enthält folgende Schichten (von außen nach innen, **E**): *Pigmentepithelzellen, Photosensoren* (*Stäbchen* und *Zapfen*), *Horizontalzellen, Bipolarzellen, amakrine Zellen* und retinale *Ganglienzellen*. Die zentralen Fortsätze (ca. 10^6) der Letzteren verlassen den Bulbus als *N. opticus* (Verschaltung in der Retina: ▶ Abb. 12.27 ff.). Die Photosensoren sind also vom einfallenden Licht abgewandt!

Photosensoren. Stäbchen und Zapfen bestehen aus einem lichtsensitiven *Außenglied*, das über ein dünnes Übergangsstück (enthält das Zilium) (S. 48) mit dem Hauptteil der Sensorzelle (*Innenglied*) verbunden ist (▶ Abb. 12.24C1). Das Innenglied enthält die normalen Zellorganellen und stellt den synaptischen Kontakt zu den nachgeschalteten Zellen her. In die ca. 800 *Membranscheibchen* des Stäbchenaußenglieds sowie in die kammförmig eingefaltete Plasmamembran der Zapfenaußenglieder sind die Sehfarbstoffe (S. 388) eingelagert.

Die **Außenglieder** werden laufend dadurch **regeneriert**, dass alte Membranscheibchen an der Spitze abgestoßen und neue vom Innenglied nachgeschoben werden. Die abgestoßenen Scheibchen werden vom *Pigmentepithel* (**E**) phagozytiert, und zwar die der Stäbchen morgens und die der Zapfen abends. Störungen dieser Phagozytose können zu **Maculadystrophie** oder **-degeneration** mit fortschreitendem Sehverlust führen.

Abb. 12.22 Aufbau des Auges, Netzhaut



Physik. Bei einer kugelförmigen Grenzfläche zwischen Luft und einem anderen Medium entsteht durch Brechung eine *Abbildung* jenseits der Grenzfläche. Ein solches **einfaches optisches System** (A) hat einen *vorderen Brennpunkt* (in Luft) (F_v), einen *hinteren Brennpunkt* (F_h), einen *Hauptpunkt* (**H**) und einen *Knotenpunkt* (**K**). Strahlen von einem weit entfernten Punkt (∞) können als parallel betrachtet werden. Sie treffen sich in F_h, wenn sie parallel zur *optischen Achse* eintreffen (**A1**, roter Punkt). Treffen sie *schräg* dazu ein, werden sie *neben* F_h, aber in derselben (*Brenn-)Ebene* abgebildet (**A1**, violetter Punkt). Strahlen von einem nahen Punkt sind *nicht parallel* und werden deshalb *hinter* der Brennebene abgebildet (**A2**, grüne und braune Punkte)

Der **optische Apparat** des Auges lässt sich zu einem „*reduzierten Auge*" vereinfachen: Strahlen von einem mit dem Auge fixierten Gegenstand (G) gehen alle durch K und divergieren dann wieder (Winkel α), bis sie die Netzhaut treffen und dort ein Bild (B) erzeugen (**A2**).

Auflösungsvermögen. Zwei 1 mm voneinander entfernte Punkte im Abstand von 3 m (tan α = 1/3 000; α = 0,0175° ≈ 1/60° = 1′ [sog. Bogenminute]) sind auf der Retina 5 µm voneinander entfernt. Bei normalem Visus (S. 388) können diese zwei Punkte gerade noch getrennt wahrgenommen werden, weil die 5 µm in der Fovea drei Zapfen entsprechen: zwei werden erregt, der dazwischen nicht.

Die Auflösung des visuellen Systems kann durch Kontrastverschärfung in der Retina und binokulares Sehen noch etwas über diesen Grenzwert hinausgehen (insbesondere bei scharfen Konturspringen, sog. Noniussehschärfe).

Bei **Fernakkommodation** werden parallele Strahlen bei F_h als Punkt („scharf") auf der Retina abgebildet (**B1**, roter Punkt). Das fernakkomodierte Auge sieht einen Punkt in der Nähe jedoch unscharf, da er erst *hinter* der Retina abgebildet wird (**B1**, grüne Punkte). Erhöht sich bei der **Nahakkommodation** die Krümmung der Linse und damit ihr *Brechwert* (s. u.), wandert die Abbildung eines nahen Punktes in die Retinaebene (**B2**, grüne Punkte). Allerdings wird nun ein ferner Punkt unscharf abgebildet, da F_h nicht mehr in der Retinaebene liegt (**B2**, F_h).

Der optische Apparat des Auges hat am Rand einen größeren Brechwert (s. u.) als in der Nähe der optischen Achse. Diese **sphärische Aberration** kann durch Engerstellung der Pupille minimiert werden.

Unter **Brechwert** oder -„**kraft**" einer Linse versteht man den Kehrwert der Brennweite (Maßeinheit: Dioptrie [dpt] = [m^{-1}]). Beim Auge wird die vordere Brennweite bei Fernakkommodation herangezogen (Strecke F_v – H = 0,017 m: **B1**). Der Brechwert beträgt hier also 1 : 0,017 = 58,8 dpt, woran die Brechung an der Luft-Kornea-Grenze mit 43 dpt den Hauptanteil hat. Die Brechkraft lässt sich durch *Nahakkommodation* (Abkugelung der Linse) erhöhen, so dass nun auch nahe gelegene Gegenstände mit divergentem Strahlengang (B) scharf abgebildet werden. Bei Jugendlichen wächst der Brechwert dabei um ca. 10 – 14 dpt. Diese Zunahme (**Akkommodationsbreite**, AkBr) errechnet sich aus *1/Nahpunkt– 1/Fernpunkt* [m^{-1} = dpt]. Der **Nahpunkt** (NP) ist die Entfernung, in der gerade noch scharf gesehen wird, bei normalsichtigen Jugendlichen 0,07 – 0,1 m. Der **Fernpunkt** (FP) liegt beim Normalsichtigen (Emmetropen) im Unendlichen (∞). Die AkBr beträgt bei einem NP von 0,1 m also 1/0,1 – 1/∞ = 10 dpt.

Im Alter wird die Linse starrer, so dass sie sich bei Nahakkommodation nicht mehr ausreichend abkugelt. Die Akkommodationsbreite nimmt ab (50-Jährige: AkBr = 1 bis 3,5 dpt) und der Nahpunkt rückt weiter vom Auge weg: bei einer AkBr von 2 dpt und unverändertem FP (∞) ergibt sich ein NP von 0,5 m (AkBr = 2 dpt = 1/NP – 1/FP = 1/NP – 0). Somit ist bei der **Alterssichtigkeit** (*Presbyopie*) (**C1 – 3**) das Sehen in die Ferne ungestört (**C1**), die Nahakkommodation muss aber durch eine (Lese)-Brille mit einer *Sammellinse* unterstützt werden (**C3**).

Fehlsichtigkeit

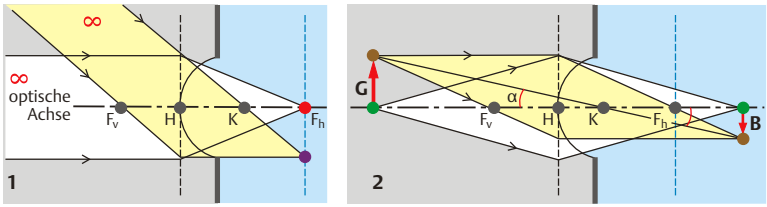
Bei der **Kurzsichtigkeit** (*Myopie*) schneiden sich parallele Strahlen schon *vor* der Retina (meist, weil der Bulbus zu lang ist; **C4**). Der Fernpunkt rückt damit in die Nähe, so dass entfernte Gegenstände nicht mehr scharf gesehen werden können (**C5**). Als Korrektur dient eine *Zerstreuungslinse*, die den gesamten Brechwert des optischen Apparates vermindert (– *dpt*) (**C6**) (Beispiel: FP = 0,5 m, Linse von [– 1/0,5 =] – 2 dpt notwendig); zur Nahakkommodation muss die Augenlinse dann akkommodieren (**C7**). Bei der **Weitsichtigkeit** (*Hyperopie*) ist der Bulbus relativ zur Brechkraft zu kurz. Schon beim Sehen in die Ferne muss nahakkommodiert werden (**C8**), für das Nahsehen reicht die Brechkraft nicht mehr aus (**C9**). Eine *Sammellinse* (+ *dpt*) korrigiert diese Fehlsichtigkeit (**C10** und **C11**).

Die Oberfläche der Kornea ist oft in einer (meist in senkrechter) Richtung stärker gekrümmt als in der anderen, wodurch ein Punkt als Strich erscheint: Stabsichtigkeit oder (regulärer) **Astigmatismus**. Beträgt die Abweichung mehr als ca. 0,5 dpt, wird er durch *zylinderförmige Linsen* korrigiert, bei unregelmäßigen Verformungen (irregulärer Astigmatismus) durch Kontaktlinsen oder chirurgische Korrekturen der Hornhaut.

Beim **grauen Star** (**Katarakt**) trübt sich die Linse. Wird sie operativ entfernt, muss sie durch eine Sammellinse von mindestens + 15 dpt ersetzt werden, wobei die Akkomodationsfähigkeit natürlich erlischt.

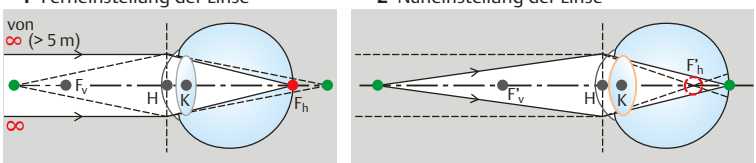
Abb. 12.23 Optischer Apparat

A. Abbildung entfernter (1) und naher (2) Punkte

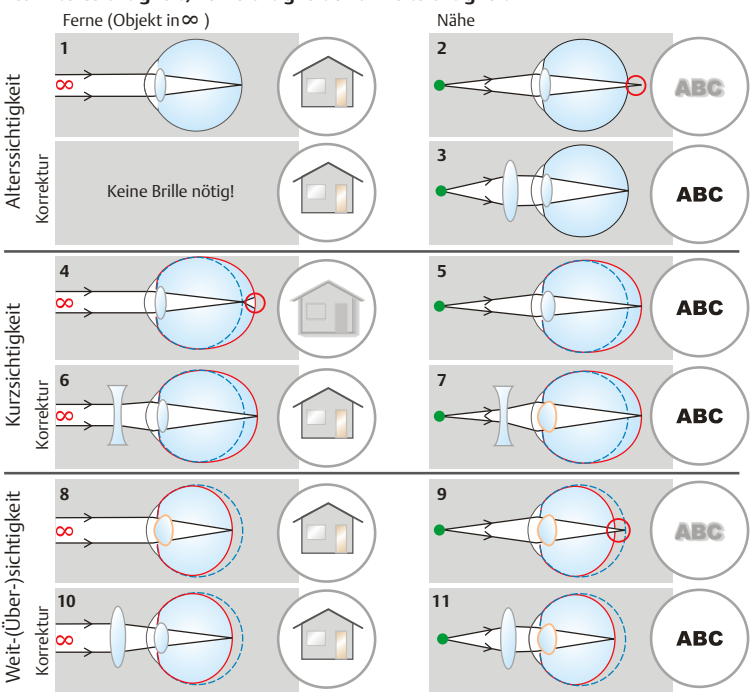


B. Auge: Fernakkommodation(1), Nahakkommodation (2)

1 Ferneinstellung der Linse **2** Naheinstellung der Linse



C. Alterssichtigkeit, Kurzsichtigkeit und Weitsichtigkeit



Die **Sehschärfe** (**Visus**) bezeichnet das Auflösungsvermögen des visuellen Systems. Sie hängt von einem intakten optischen Apparat, aber auch von der Funktion der Retina, des Sehnerven und weiterer neuronaler Strukturen ab. Ein verminderter Visus ist also nicht unbedingt durch eine Brille korrigierbar! Der Visus wird als Kehrwert des Winkels (in 1/60° oder Bogenminuten) angegeben (**A**), in dem bei *gutem Licht* zwei Punkte gerade noch auseinander gehalten werden können. Der Normwert ist 1, da beim Gesunden ein Winkel von 1' auflösbar sein sollte (S. 386).

Visusbestimmung. Praktisch verwendet man dazu Buchstaben oder Landolt-Ringe mit einer Lücke definierter Größe, die aus 5 m Entfernung (Fernakkommodation; **A**) betrachtet werden. Wird bei dieser Entfernung beispielsweise nur eine Ringöffnung erkannt, die bereits in 10 m Entfernung einen Winkel von 1' mit dem Auge bildet und daher erkannt werden sollte, so ergibt sich aus Ist-Entfernung/Soll-Entfernung = 5/10 ein Visus von 0,5 (die „Sehkraft" beträgt auf diesem Auge also nur noch 50 % des Normwertes). Der Visus wird klinisch beidseits monokular bestimmt, bei binokularem Sehen erhöht sich das Auflösungsvermögen des visuellen Systems deutlich.

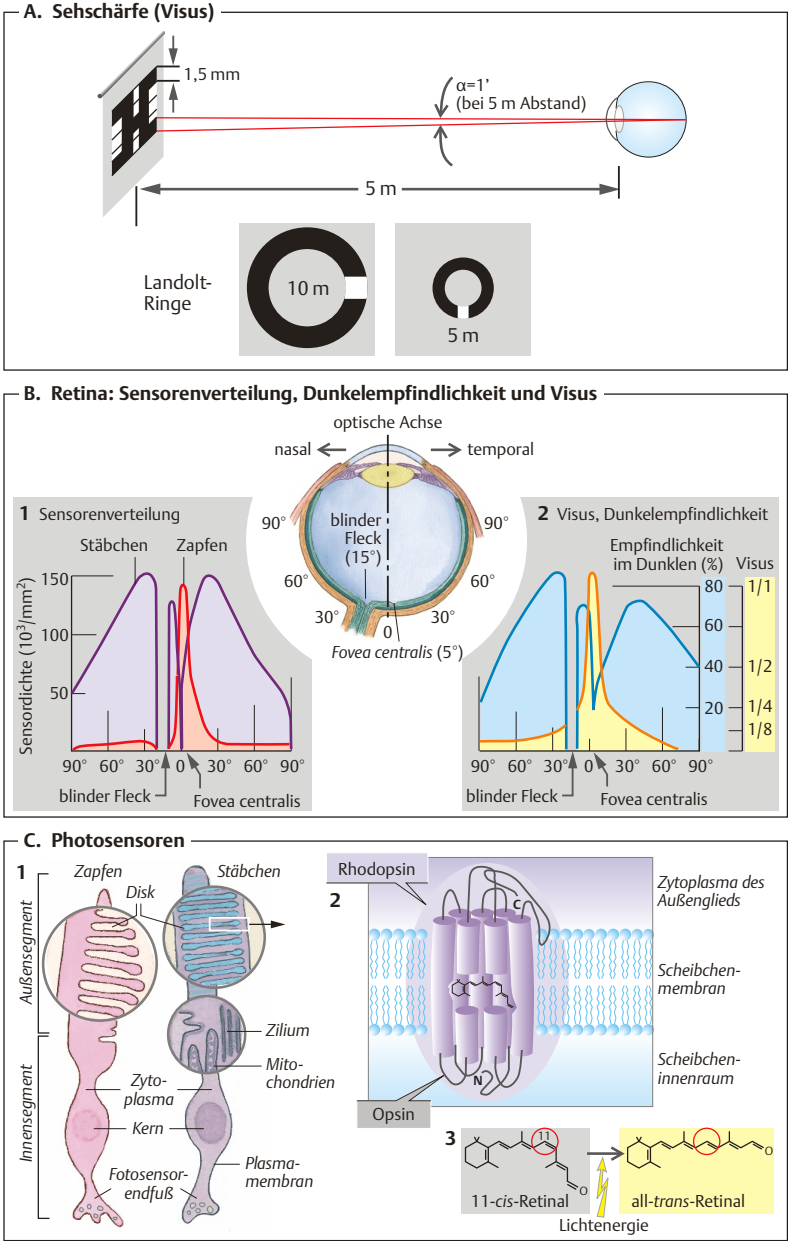
Die Retina enthält $6 \cdot 10^6$ **Zapfen** und ca. 20-mal soviele **Stäbchen** (▶ Abb. 12.22E). Sie sind dort unterschiedlich verteilt (**B1**): In der Fovea centralis finden sich ausschließlich Zapfen, deren Dichte peripher schnell abnimmt, während die Stäbchen am häufigsten ca. 30° rings um die Fovea centralis anzutreffen sind. Zur Retinaperipherie hin nimmt ihre Dichte kontinuierlich von max. $1{,}5 \cdot 10^5/mm^2$ auf ca. ein Drittel ab. An der Papilla n. optici finden sich keine Sensoren: *„blinder Fleck"*. Auch bestimmte Ganglienzellen der Retina besitzen einen Sehfarbstoff, *Melanopsin* (S. 370).

Zur genauen Betrachtung eines Objekts bei Tag wird es „fixiert", d. h. in der **Fovea centralis** abgebildet. So löst etwa eine auftauchende Bewegung in der Gesichtsfeldperipherie eine reflektorische Sakkade (S. 400) aus, die das Objekt in der Fovea centralis abbildet. Der Visus (s. o.) bezieht sich auf diesen „Ort des schärfsten Sehens" der in der Retina 5° temporal der optischen Achse liegt. Der Visus nimmt extrafoveal schnell ab (**B2**) und spiegelt damit die Zapfenverteilung wider (**B2**). Die Empfindlichkeit der dunkeladaptierten Retina entspricht hingegen ganz der Stäbchenverteilung, so dass die höchste Auflösung dann deutlich peripher von der Fovea auftritt (**B1,2**). Die **Zapfen** werden also für das (farbige) Sehen von Einzelheiten bei heller Beleuchtung (*photopisches Sehen*) verwendet, während die **Stäbchen** das (schwarz-weiße) Sehen bei schlechter Beleuchtung (*skotopisches Sehen, Dämmerungssehen*) ermöglichen, wobei die hohe Empfindlichkeit mit einem erheblichen Verlust an Sehschärfe erkauft wird (**B2**, Visus).

▶ **Sensorfunktion.** In den Zapfen und Stäbchen (**C1**) sind die lichtabsorbierenden *Sehfarbstoffe* oder *-pigmente* sowie eine Reihe von *Enzymen* und *Signalmolekülen* enthalten, die Mittler bei der Umwandlung des Lichtreizes in eine elektrische Erregung der Sensoren sind: **photoelektrische Transduktion**. Die Scheibchenmembran der **Stäbchen** enthält das *Rhodopsin* (**C2**). Es besteht aus dem integralen Membranprotein *Skotopsin* (oft einfach Opsin genannt) das zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Strukturmerkmal: sieben Transmembransegmente) gehört, und dem Aldehyd *11-cis-Retinal*. Dieser ist, gebunden an einen Lysinrest, in das Opsin eingebettet und wird durch schwache Wechselwirkungen mit zwei weiteren Aminosäureresten in seiner Lage stabilisiert. Der *Lichtreiz* löst die primäre *photochemische Reaktion* im Rhodopsin aus (Dauer: $2 \cdot 10^{-14}$ s), nämlich die Umlagerung von 11-*cis*-Retinal zu all-*trans*-Retinal (**C3**). Ohne dass weiter Licht nötig ist, entsteht dann zuerst *Bathorhodopsin* und anschließend über *Lumirhodopsin* und *Metarhodopsin I* schließlich (nach insgesamt nur 10^{-3} s) *Metarhodopsin II* (**D1**).

Metarhodopsin II (= **MR II**) reagiert mit einem G_S-Protein (S. 302), dem *Transducin* (= G_t-Protein), das sich daraufhin, nach Ersatz von GDP durch GTP, in die α_S- und die $\beta\gamma$-Untereinheit spaltet (**D1**). An so aktiviertes **α_S-GTP** bindet nun die inhibitorische Untereinheit ($\mathbf{I_{PDE}}$) der *cGMP-Phosphodiesterase,* **PDE** (**D2**), und die derart disinhibierte PDE *senkt* daraufhin die zytosolische Konzentration von zyklischem Guanosinmonophosphat, **cGMP**. Die Aktivierung eines einzigen Stäbchen-Rhodopsinmoleküls durch ein Lichtquant kann zur Hydrolyse von bis zu 10^6 cGMP/s führen, d. h. diese Reaktionskaskade hat eine erhebliche Verstärkerfunktion.

Im Dunkeln (**D**, links) ist cGMP an **Na^+- und Ca^{2+}-permeable Kationenkanäle** (**c**yclic **n**ucleotide **g**ated = CNG-Kanäle) in der Zellmembran des Außenglieds gebunden und hält diese offen, sodass Na^+ und Ca^{2+} in die Zelle einströmen und sie auf ca. – 40 mV *depolarisieren* („Dunkelstrom", **D3,4**). Das ins Außenglied einströmende Ca^{2+} wird durch einen Na^+/Ca^{2+}-Austauscher (S. 50) der Plasmamembran


A. Sehschärfe (Visus)
1,5 mm
α=1'
(bei 5 m Abstand)
5 m
Landolt-
Ringe
10 m
5 m
B. Retina: Sensorenverteilung, Dunkelempfindlichkeit und Visus
optische Achse
nasal
temporal
90°
90°
60°
60°
30°
30°
0
blinder
Fleck
(15°)
Fovea centralis (5°)
1 Sensorenverteilung
Stäbchen
Zapfen
Sensordichte (10³/mm²)
150
100
50
90° 60° 30° 0 30° 60° 90°
blinder Fleck
Fovea centralis
2 Visus, Dunkelempfindlichkeit
Empfindlichkeit
im Dunklen (%)
Visus
80
60
40
20
1/1
1/2
1/4
1/8
90° 60° 30° 0 30° 60° 90°
blinder Fleck
Fovea centralis
C. Photosensoren
1
Zapfen
Stäbchen
Disk
Außensegment
Innensegment
Zilium
Mito-
chondrien
Zyto-
plasma
Kern
Plasma-
membran
Fotosensor-
endfuß
2
Rhodopsin
C
N
Opsin
Zytoplasma des
Außenglieds
Scheibchen-
membran
Scheibchen-
innenraum
3
11
O
11-cis-Retinal
all-trans-Retinal
Lichtenergie

gleich wieder aus der Zelle geschafft, sodass die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration, $[Ca^{2+}]_i$, im Dunkeln (bei 350 – 500 nmol/l) konstant gehalten wird (**D6**).

Sinkt nun auf den **Lichtreiz** hin die intrazelluläre cGMP-Konzentration (**D2**), so dissoziiert cGMP von den CNG-Kanälen ab, sodass diese sich schließen: Es kommt zur *Hyperpolarisation* auf ca. – 70 mV. Photosensoren haben also ein **hyperpolarisierendes Sensorpotenzial** (**D**, rechts). Dieses *hemmt* die Freisetzung des Transmitters *Glutamat* am Fuß des Sensors (**D5**), was in den nachgeschalteten Retinaneuronen zu Potenzialänderungen, also zu einem elektrischen Signal führt (S. 400).

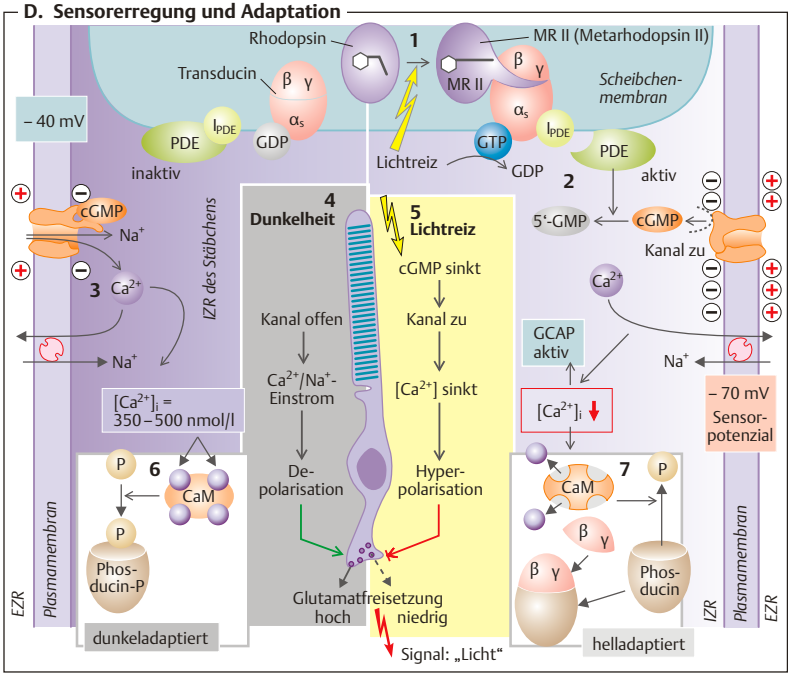
► **Abschaltung der Lichtreaktion und Regenerationszyklen**

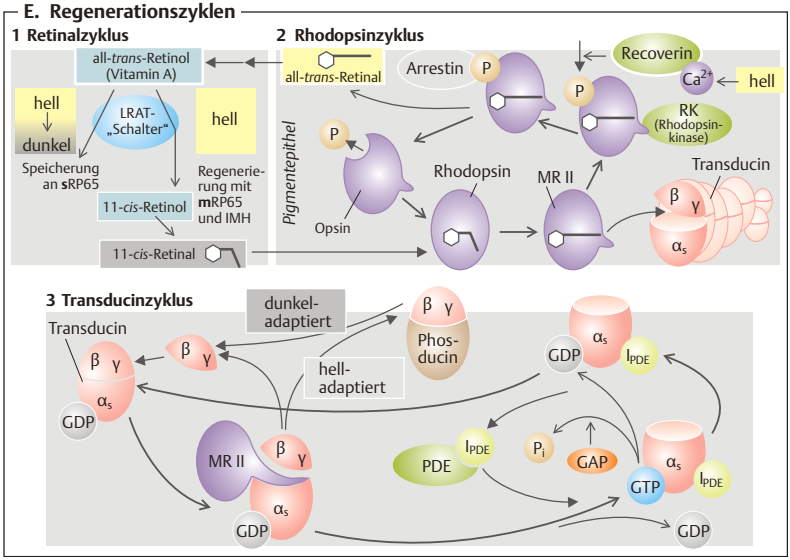
- **Rhodopsin** (**E2**). Eine Rhodopsinkinase (RK) konkurriert mit dem (100-fach höher konzentrierten) Transducin um die Bindung an MR II (**E2**, rechts). Bindet RK an MR II, wird MR II phosphoryliert, seine Affinität für Transducin sinkt, und die für ein weiteres Protein, *Arrestin*, steigt. Arrestin verhindert die Bindung von weiterem Transducin an MR II, all-*trans*-Retinal trennt sich vom Opsin, das anschließend wieder dephosphoryliert und mit frischem 11-*cis*-Retinal beladen wird.
- **all-*trans*-Retinal** (**E1**) wird im Photosensor zu all-*trans*-Retinol (= **Vitamin A_1**) reduziert, das ins *retinale Pigmentepithel* (RPE) gelangt. Im Hellen wird es dort verestert und mit membrangebundenem **RPE65** (mRPE65) und einer Isomerohydrolase (IMH) wieder zu 11-*cis*-Retinal regeneriert, das sich im Photosensor erneut mit Opsin verbindet (**E2**).
- Bei Dunkelheit wird Vitamin A_1 im RPE an das lösliche Protein RPE65 (sRPE65) gebunden und so gespeichert, bis es beim Hellwerden wieder gebraucht wird. Für die „Umschaltung" sRPE65 ↔ mRPE65 sorgt die Lezithin-Retinol-Azyltransferase (LRAT). Chronischer Mangel an Vitamin A führt zur **Nachtblindheit**. RPE65-Mutationen verursachen bestimmte Formen der **Retinopathia pigmentosa**, z. B. die Leber'sche Amaurose (angeborene Blindheit).
- **Transducin** (**E3**). α_S-GTP spaltet mit der eigenen GTPase-Aktivität sein GTP zu GDP + P_i und schaltet sich dadurch selbst ab. α_S-GDP und die βγ-Untereinheit lagern sich darauf wieder zu Transducin zusammen. Die Regenerierung des Tranducins wird durch *GAP* (**G**TPase-**a**ctivating **p**rotein) stark beschleunigt. Ein weiteres Protein, *Phosducin*, ist im Dunkeln phosphoryliert (**D6**) und wird durch Licht dephosphoryliert (**D7**). In letzterer Form bindet es die βγ-Untereinheit (**D7, E3**) und blockiert so die Regenerierung von Transducin (Rolle bei der Lichtadaptation s. u.).
- **PDE.** Bei der Transducin-Regenerierung wird I_{PDE} wieder freigesetzt und damit PDE inaktiviert (**E3**).
- **cGMP.** Nach dem Lichtreiz-bedingten Schließen des Ca^{2+}-Einstroms durch CNG-Kanäle läuft der 3 Na^+/Ca^{2+}-Austauscher (s.o) weiter, sodass $[Ca^{2+}]_i$ jetzt absinkt. Werden ca. 100 nmol/l erreicht, verliert das Ca^{2+}-bindende GCAP (**g**uanylyl **c**yclase-**a**ctivating **p**rotein) seine 4 Ca^{2+}-Ionen und aktiviert in dieser Form die Guanylylcyclase dazu, die cGMP-Synthese wieder anzukurbeln. Die cGMP-Konzentration steigt daraufhin wieder, die Kationen-Kanäle öffnen sich, und der Sensor ist bereit für einen neuen Lichtreiz. Dieser *Ca^{2+}-Zyklus* vermittelt also eine negative Rückkoppelungsschleife für die cGMP-Bildung.

► **Ca^{2+}-Ionen und Adaptation.** Bei der hohen $[Ca^{2+}]_i$ im Dunkeln erhöht *Calmodulin* (S. 50)-gebundenes Ca^{2+} über cAMP und Phosphokinase A die Phosphorylierung von *Phosducin* (**D6**). Im Hellen (niedriges $[Ca^{2+}]_i$), wird Phosducin dephosphoryliert, und die rasche Regenerierung des Transducins wird verhindert (**D7, E3**). Über ein weiteres Ca^{2+}-bindendes Protein, *Recoverin*, beschleunigt Ca^{2+} im Hellen zudem die MR-II-Phosphorylierung (**E2**). Mit diesen beiden Mechanismen ist Ca^{2+} maßgeblich an der **Adaptation der Sensoren beteiligt** (S. 392).

Trotz ähnlicher Enzym- und Signalstoffausstattung haben die **Zapfen** eine ca. 100-mal kleinere Lichtempfindlichkeit als die Stäbchen, sodass sie keine einzelnen Lichtquanten registrieren können. Das liegt evtl. daran, dass die Reaktionen in den Zapfen viel rascher inaktiviert werden. Der Opsinanteil der Zapfen wird *Photopsin* genannt.

Abb. 12.25 Retina: Licht-/Dunkelreaktion





Das Auge kann zwischen der Betrachtung des nächtlichen Sternenhimmels und hellem Sonnenlicht extrem unterschiedliche Reizstärken verarbeiten. Dazu bedarf es der **Adaptation** des Auges an die jeweilige Leuchtdichte in einem Bereich von 1:10^{12}. Bei Verdunkelung ist nach 30–40 min das Maximum der Adaptation erreicht (**A**), d. h., die dabei gerade noch erkennbare Leuchtdichte ist die **Absolutschwelle des Sehens**. (Sie ist in **A** und **B** gleich 1 gesetzt).

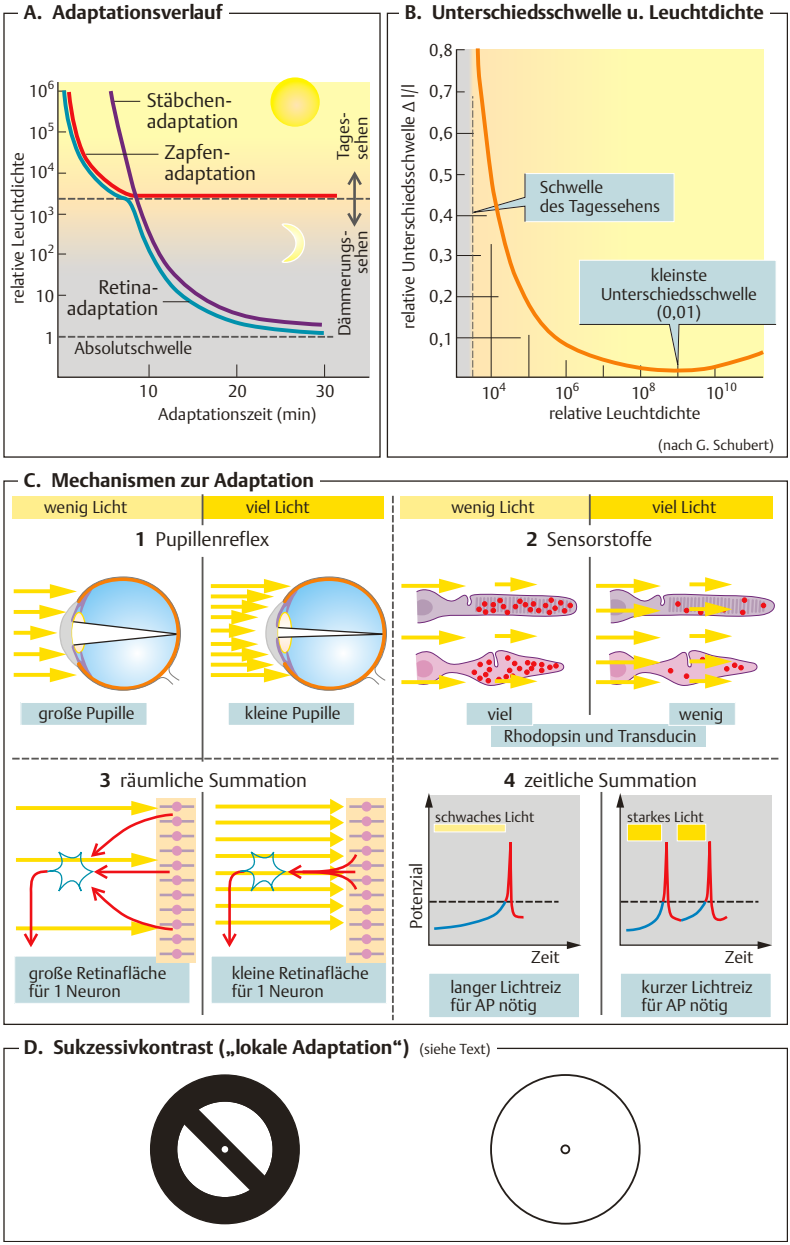
Der *zeitliche Verlauf der* **Retinaadaptation** zeigt beim etwa 2000-fachen Wert der Absolutschwelle einen (Kohlrausch-)Knick (**A**, blaue Kurve). An dieser „*Schwelle des Tagessehens*" endet die Adaptation der Zapfen, so dass der weitere Kurvenverlauf durch die etwas nachhinkende Adaptation der *Stäbchen* bestimmt wird (**A**, violette Kurve). Letztere kann beim total Farbblinden („*Stäbchenmonochromat*") isoliert bestimmt werden, während die isolierte Zapfenadaptation (**A**, rote Kurve) bei *Nachtblindheit* (*Hemeralopie*) (S. 390) zu beobachten ist.

Unterschiedsschwellen (= Differenzlimen). Für das Sehen ist die Unterscheidungsfähigkeit des Auges für unterschiedlich starke Lichtreize wichtig. Die *relative* Unterschiedsschwelle zweier Lichtintensitten ΔI/I ist in einem mittleren Reizbereich ziemlich konstant (*Weber-Beziehung*). ΔI/I ist für das Sehen mit 0,01 besonders klein (d. h., das Unterscheidungsvermögen ist besonders gut), wenn eine optimale Beleuchtung herrscht (ca. 10^9-facher Wert der Absolutschwelle; **B**). Die relative Unterschiedsschwelle wird bei Dunkeladaptation sehr viel größer, steigt aber auch bei allzu hellem Licht an. Das Tragen einer Sonnenbrille verkleinert im letzteren Fall also die Unterschiedsschwelle.

Folgende **Mechanismen der Adaptation** des Auges stehen zur Verfügung (**C**):

- Die **Pupille** kann die Menge des ins Auge einfallenden Lichtes reflektorisch etwa um den Faktor 16 verändern (**C1**). Hauptaufgabe der Pupillenreaktion ist die schnelle Anpassung des Auges an einen *plötzlichen* Helligkeitswechsel (Pupillenreflex; ▶ Abb. 12.29).
- Die Sensorempfindlichkeit wird **chemisch** an die Lichtverhältnisse angepasst (**C2**). Viel Licht senkt die zytosolische *Ca^{2+}-Konzentration* der Sensoren über längere Zeit, was via *Recoverin* und *Phosducin* die Verfügbarkeit von Rhodopsin bzw. Transducin vermindert (S. 390). Bei geringer Leuchtdichte hingegen stehen Rhodopsin und Transducin in hoher Konzentration zur Verfügung, sodass die Sensoren sehr lichtempfindlich sind.
- Eine umfangreiche Empfindlichkeitsanpassung des Auges ist beim skotopischen Sehen auch durch **Vergrößerung der rezeptiven Felder** möglich (**C3**). Die **Konvergenz** von Sensoren auf Ganglienzellen nimmt bei Dunkelheit zu, bei Helligkeit ab (S. 394).
- Kurze, unterschwellige Reize können durch Reizverlängerung („längeres Hinschauen") überschwellig werden und ein Aktionspotenzial (AP) auslösen (**zeitliche Summation**; **C4**).
- Eine „lokale" Adaptation kann beim sog. **Sukzessivkontrast** beobachtet werden. Blickt man ca. 20 s auf das Zentrum eines Schwarz-Weiß-Musters (**D**) und dann schnell daneben auf den weißen Kreis, erscheinen einem die vorher dunklen Partien heller als die Umgebung, da die entsprechenden Netzhautareale empfindlicher geworden sind.

Abb. 12.26 Adaptation, Schwellen



Das **Sensorpotenzial der Photosensoren** (S. 388) (**A**, links) hyperpolarisiert durch Abschalten der CNG-Kanäle das Membranpotenzial von ca. – 40 mV maximal auf maximal ca. – 70 mV. In den Zapfen steigt es wesentlich steiler an und fällt steiler ab als in den Stäbchen (bessere Zeitauflösung). Wie bei anderen Sinneszellen auch, ist in einem mittleren Reizstärkebereich die Höhe des Sensorpotenzials dem *Logarithmus* des Quotienten *Reizstärke/Schwellenreizstärke* proportional (*Fechner-Beziehung*). Durch die Hyperpolarisation wird die Freisetzung von Glutamat aus den präsynaptischen Endigungen der Innenglieder vermindert. Der anschließende Signalfluss unterscheidet sich für Zapfen („direkter" Weg) und Stäbchen („lateraler" Weg). Innerhalb der Retina werden Signale im Wesentlichen elektrotonisch weitergeleitet, Aktionspotentiale (AP) entstehen erst in den Ganglienzellen. Bei der ON-Reaktion wird die AP-Frequenz erhöht, bei der Off-Reaktion vermindert.

Der **„direkte" Signalfluss** geht von den Zapfen entweder über *On-Bipolarzellen*, die bei Licht *depolarisiert* werden (Signal-Invertierung) und ihre nachgeschalteten *On-Ganglienzellen* ebenfalls erregen (**A**), oder über die *Off-Bipolarzellen*, die bei Licht hyperpolarisiert werden, was auf ihre Off-Ganglienzellen hemmend wirkt. Der **„laterale" Signalfluss** kann u. a. folgenden Weg nehmen: Stäbchen ⇒ Stäbchen-Bipolarzelle ⇒ Stäbchen-amakrine Zelle ⇒ On- oder Off-Bipolarzelle ⇒ On- bzw. Off-Ganglienzelle. Sowohl die Stäbchen-Bipolar- als auch die Stäbchenamakrinen Zellen werden bei Licht depolarisiert. Letztere hemmen die Off-Bipolarzellen über eine chemische Synapse und erregen die On-Bipolarzellen über eine elektrische Synapse (S. 68).

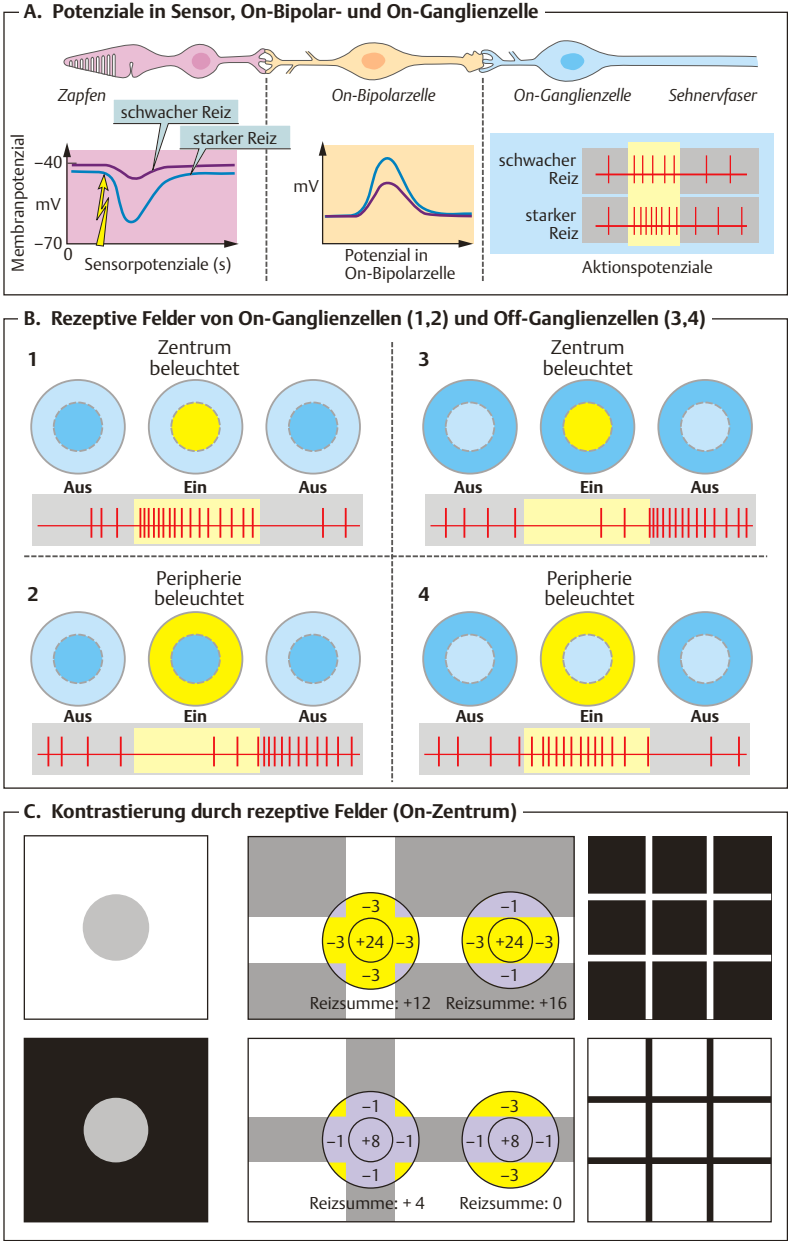
Ein Lichtreiz löst in On-Ganglienzellen *Aktionspotenziale* (*APs*) aus (**A**, rechts), deren Frequenz mit der Höhe des Sensorpotenzials wächst. Leitet man mit Mikroelektroden die APs der *On-Ganglienzelle* ab, kann man diejenige Retinafläche bestimmen, von der erregende und hemmende Einflüsse auf die Frequenz dieser APs stammen. Ein solches Areal ist das **rezeptive Feld** (**RF**) dieses Neurons. Die RF der Retinaganglienzellen sind konzentrisch und weisen bei *Helladaptation* ein *Zentrum* und eine ringförmige *Peripherie* auf (**B**). Belichtet man das Zentrum, erhöht sich in On-Ganglienzellen die AP-Frequenz (**B1**), belichtet man hingegen die Peripherie, wird die AP-Frequenz vermindert (beim Ausschalten ergibt sich hier jedoch eine Erregung) (**B2**). Dieser Typ des RF wird *On-*(*Zentral-*)*Feld* genannt. Die RF der Off-Ganglienzellen reagieren umgekehrt: *Off-*(*Zentral-*)*Felder* (**B3**, **4**). Verantwortlich für die funktionelle Organisation dieser RF sind v. a. die *Horizontalzellen* (S. 384), die Signale der Photosensoren der RF-Peripherie invertieren und auf die Sensoren des Zentrums übertragen. Die gegensätzliche Reaktion von Zentrum und Peripherie des RF führt zu einer **Kontrastierung** der Reize: An einer Hell-Dunkel-Grenze wird die dunkle Seite dunkler, die helle heller gesehen. Wird das ganze RF beleuchtet, dominiert meist die Meldung aus dem Zentrum.

Simultankontrast. Ein gleich grauer Kreis z. B. erscheint in heller Umgebung dunkler als in dunkler Umgebung (**C**, links). Betrachtet man schwarzweiße Gitter (**C**, rechts), erscheint ein weißes Gitter an den Kreuzungsstellen dunkler, ein schwarzes heller. Verursacht ist dieser Eindruck durch die dort verminderte Kontrastierung. Sie kann mit der unterschiedlichen Erregung („Reizsumme") innerhalb der rezeptiven Felder erklärt werden (**C**, Mitte).

Die *Zentren* der RF *vergrößern* sich bei **Dunkeladaptation** auf Kosten der Peripherie, die schließlich verschwindet. Zugrunde liegen belichtungsabhängige Modulationen der synaptischen und elektrischen Kopplung im „lateralen" Signalweg, wodurch die Konvergenz auf die zentralen Ganglienzellen erhöht wird (▶ Abb. 12.26C3). Die dadurch erhöhte Lichtempfindichkeit geht zu Lasten der Kontrastierung und des Auflösungsvermögens (▶ Abb. 12.22B2).

Es gibt auch Ganglienzellen (Typ β) (S. 398) und weiter zentral gelegene Zellen der Sehbahn, auf deren RF rotes und grünes (bzw. blaues und gelbes) Licht einen gegensätzlichen Effekt haben (▶ Abb. 12.28E). Hier ist die **Gegenfarbentheorie** des Sehens (nach *Hering*) verwirklicht. Damit ist auch beim Farbensehen eine Kontrastierung (erhöhte Farbsättigung) (S. 396) gegeben. Betrachtet man z. B. eine farbige Fläche (▶ Abb. 12.29C) für ca. $^1/_2$ min und blickt dann auf einen neutralen Hintergrund, erscheint jeweils die Komplementärfarbe (*farbiger Sukzessivkontrast*).

Auch für **höhere Zentren** der Sehbahn (V_1, V_2) (S. 398) können RF bestimmt werden, doch ändert sich hier ihre Form. *Streifen-* und *eckenförmige* Lichtreize sowie deren *Länge*, *Achsenorientierung* und *Bewegungsrichtung* spielen dort eine große Rolle.


A. Potenziale in Sensor, On-Bipolar- und On-Ganglienzelle
Zapfen
On-Bipolarzelle
On-Ganglienzelle
Sehnervfaser
schwacher Reiz
starker Reiz
Membranpotenzial
–40
mV
–70
0
Sensorpotenziale (s)
mV
Potenzial in On-Bipolarzelle
schwacher Reiz
starker Reiz
Aktionspotenziale
B. Rezeptive Felder von On-Ganglienzellen (1,2) und Off-Ganglienzellen (3,4)
1
Zentrum beleuchtet
Aus
Ein
Aus
2
Peripherie beleuchtet
Aus
Ein
Aus
3
Zentrum beleuchtet
Aus
Ein
Aus
4
Peripherie beleuchtet
Aus
Ein
Aus
C. Kontrastierung durch rezeptive Felder (On-Zentrum)
–3
–3
+24
–3
–3
Reizsumme: +12
–1
–3
+24
–3
–1
Reizsumme: +16
–1
–1
+8
–1
–1
Reizsumme: + 4
–3
–1
+8
–1
–3
Reizsumme: 0

Wird das weiße Sonnenlicht durch ein Prisma zerlegt, entsteht ein farbiges *Empfindungs-Spektrum von Rot bis Violett* (Regenbogenfarben). *Rot* entspricht dabei etwa der Wellenlänge (λ) von *650 – 700 nm* und *Violett* etwa der von *400 – 420 nm* (**A**). Für Strahlen dieses λ-Bereiches ist das Auge empfindlich. Für die *Empfindung weißen Lichtes* sind nicht alle Farben des sichtbaren Spektrums nötig. Es genügt schon, wenn zwei bestimmte *(Komplementär-) Farben additiv* miteinander *gemischt* werden.

Die **additive Farbmischung** entsteht durch die Überlagerung von Licht zweier oder mehrerer Wellenlängen. Dabei entsteht ein subjektiver Farbeindruck, der spektralem Licht einer anderen Wellenlänge entspricht. Systematisch wird dies in einem *Farbendreieck* (**B**) anschaulich gemacht: Auf den oberen beiden Dreieckschenkeln ist das sichtbare Spektrum aufgetragen, im Inneren des Dreiecks liegt ein mit „Weiß" bezeichneter Punkt. Alle Geraden, die durch diesen Punkt gehen, schneiden die Dreieckseiten in Höhe der komplementären Farbenpaare (z. B. 612 und 490 nm, **B**). Die additive Mischung von etwa gleichen Teilen an Rot und Grün, an Blau und Grün, an Blau und Rot ergibt Gelb, Cyan bzw. Magenta (**C**), was gleichzeitig die Primärfarben der subtraktiven Farbmischung sind (s. u.). Ist der Rotanteil bei der additiven Rot-Grün-Mischung höher, entsteht Orange, ist der Grünanteil höher, entsteht Gelbgrün, also die Farben, die beim Farbendreieck auf dem Schenkel zwischen Rot und Grün liegen. Kombiniert man Rot und Violett, entsteht Purpur, das nicht im Spektrum enthalten ist (**B**). Mit unterschiedlichen additiven Anteilen von *drei* geeigneten *Primärfarben* (übereinkommensgemäß *Rot* [700 nm], *Grün* [546] und *Blau* [435 nm] = RGB-System) lassen sich *alle anderen Farbempfindungen* herstellen (z. B. auf Bildschirmen), einschließlich Weiß, da aus den drei Primärfarben auch alle möglichen Paare von Komplementärfarben gemischt werden können.

Die **subtraktive Farbmischung** beruht auf der Eliminierung von Anteilen aus dem Spektrum, z. B. durch Filter (bei Kameras, gefärbten Brillengläsern) oder durch Absorption (bei Druck- oder Malerfarben). Ein gelber Lack bzw. ein Gelbfilter absorbiert vom weißen Licht den Blauanteil, sodass die Komplementärfarbe Gelb übrig bleibt.

Voraussetzung für die **Lichtempfindlichkeit** der Photosensoren ist, dass sie *Licht absorbieren*. Vom Rhodopsin der **Stäbchen** (S. 388), die für das unbunte Dämmerungssehen verantwortlich sind, wird im Auge Licht mit Wellenlängen von ca. 400 – 600 nm absorbiert, wobei das Absorptionsmaximum (λ_{max}) bei 500 nm (grünblau) liegt (**E1**). Nachts erscheint deshalb grünblaues Licht relativ am hellsten und rotes am dunkelsten. Trägt man im Hellen eine rote Brille (die überwiegend langwelliges Licht durchlässt) bleiben die Stäbchen dunkeladaptiert.

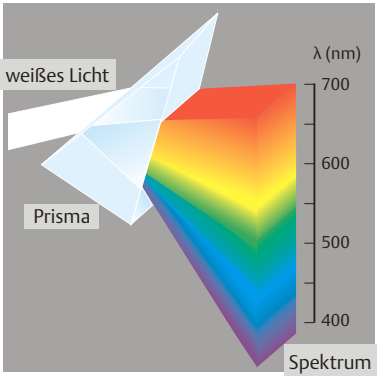
Bei den farbempfindlichen **Zapfen** des Tagessehens gibt es *drei Typen* (**E1**): Das Pigment der K-Zapfen absorbiert **k**urzwelliges, blauviolettes Licht (λ_{max} = 420 nm), M-Zapfen absorbieren **m**ittelwelliges, blaugrünes bis gelbes Licht (λ_{max} = 535 nm) und L-Zapfen **l**angwelliges, gelbes bis rotes Licht (λ_{max} = 565 nm). (Die physiologischen Sensitivitätskurven in **E1** berücksichtigen u. a. die Lichtabsorption durch die Linse.) *Ultraviolette* (λ_{max} < 400 nm) und *infrarote* (λ_{max} > 700 nm) Strahlen sind nicht sichtbar.

Mit den Meldungen dieser drei Zapfentypen (= periphere Gültigkeit der *trichromatischen Theorie des Farbensehens*) und der Umsetzung in einen *Helligkeitskanal* und in *Gegenfarbenkanäle* in Retina und CGL (**E2**) ist die Sehrinde in der Lage, die verschiedenen **Farbarten** zu erkennen, wobei neben den 200 verschiedenen *Farbtönen* (absolute *Farbunterschiedsschwelle* 1 – 2 nm; **D**, „Norm") die *Sättigung* der Farben (Graubeimischung) mitverrechnet wird.

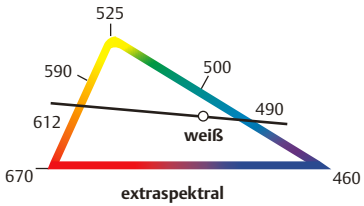
Die Wahrnehmung der Farben ist allerdings noch komplexer, weil z. B. weißes Papier „weiß" aussieht, ganz gleich, ob weißes (Sonne), gelbliches (Glühbirne) oder gar rotes Licht benutzt wird. Wir nehmen auch nicht die ganz unterschiedlichen Farben der Partien eines Hauses wahr, die z. T. in der Sonne, z. T. im Schatten liegen. Diese **Farbkonstanz** ist das Ergebnis der retinalen und zentralen Verarbeitung des Primärsignals. Ganz Ähnliches gilt für die **Größen-** und **Formkonstanz**: Ein Mensch in 200 m Entfernung ist auf der Netzhaut viel winziger als in 2 m; trotzdem nehmen wir ihn als normal großen Menschen wahr. Einen (von oben gesehenen) rechteckigen Tisch nehmen wir auch dann als solchen wahr, wenn er bei Betrachtung von der Seite als Raute auf der Netzhaut abgebildet wird.

9 % der Männer und 0,5 % der Frauen sind **farbenblind**, d. h. sie können bestimmte Farben schlecht oder gar nicht unterscheiden (*hohe Farbunterschiedsschwelle*; **D**). Rotblinde (*Protanope*) werden dabei von Grünblinden (*Deuteranope*) und Blauviolettblinden (*Tritanope*) unterschieden. Wenn nur eine Farb-„Schwäche" besteht, spricht man von *Prot-(Deuter-, Trit-)anomalie*. Die Farbtüchtigkeit wird mit *Farbtafeln* oder mit dem sog. *Anomaloskop* geprüft. An Letzterem muss der Proband (additiv, s. o.) aus Rot und Grün ein bestimmtes Gelb mischen. Ein Rotschwacher z. B. braucht dazu zu hohe Rotintensitäten, ein Grünschwacher zu viel Grün. Ein Rotblinder bezeichnet alle Farben mit λ > ca. 520 nm als gelb.

A. Zusammensetzung des Sonnenlichts

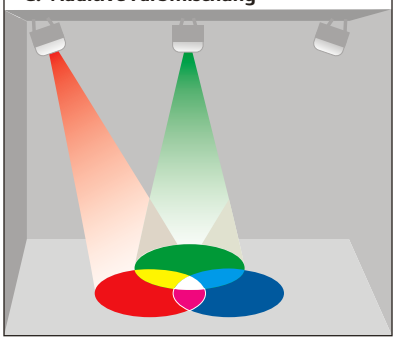


B. Farbendreieck

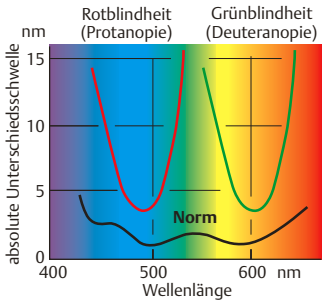


(nach Kries)

C. Additive Farbmischung

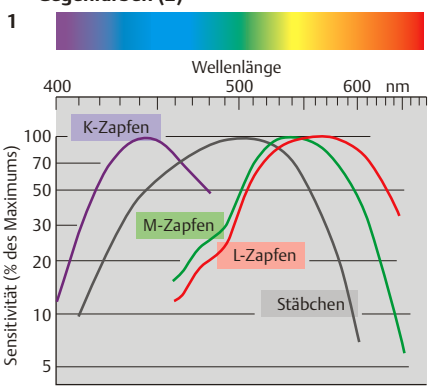


D. Unterschiedsschwelle für Wellenlängen



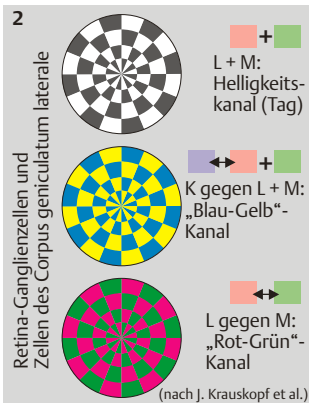
E. Physiologische Sensitivität der Stäbchen und Zapfen (1) und Verschaltung als Gegenfarben (2)

1



(nach J.K. Bowmarker u. H.J.A. Dartnall)

2



(nach J. Krauskopf et al.)

Als **Gesichtsfeld** bezeichnet man den Ausschnitt der Umwelt, den ein *unbewegtes* Auge bei fixiertem Kopf sieht (**A**).

Die **Prüfung des Gesichtsfeldes** erfolgt mit dem **Perimeter**. Der Proband fixiert mit einem Auge den Mittelpunkt, während lateral Lichtpunkte aufleuchten bzw. in das Zentrum bewegt werden. Es wird markiert, wenn ein solcher Punkt sichtbar wird – daraus ergibt sich eine Karte des Gesichtsfeldes. Gesichtsfeldausfälle, sog. Skotome, können umschrieben, zentral oder als periphere Einengungen auftreten. Ursächlich sind Störungen der Retina oder entlang der Sehbahn (s. u.).

Eine physiologische Aussparung im normalen Gesichtsfeld ist der *blinde Fleck* (15° temporal; **A**); er entspricht der 15° nasal gelegenen Retinaunterbrechung an der *Papilla n. optici* (▶ Abb. 12.22B). Im binokularen Gesichtsfeld (▶ Abb. 12.30A) wird der blinde Fleck vom jeweils anderen Auge kompensiert. Aufgrund der zentralen Anordnung der Zapfen ist das Gesichtsfeld für farbige Lichtreize kleiner als das für Hell-Dunkel-Reize.

Die Retina besitzt mehr als 10^8 Photosensoren, die über die Retinaneurone (S. 394) mit ca. 10^6 Retina-Ganglienzellen verbunden sind, deren Axone den **N. opticus** bilden. Diese *Konvergenz* von vielen Sensoren auf wenige Neurone ist für die Retinaperipherie sehr stark ausgeprägt (mehr als 1000:1), während in der Fovea centralis schon wenige oder gar einzelne Zapfen ihre „eigene" Verbindung zur Hirnrinde haben. Die geringe Konvergenz der Foveasignale führt zu einer hohen Sehschärfe bei geringerer Lichtempfindlichkeit, während die hohe Konvergenz der Signale aus der Peripherie den umgekehrten Effekt hat (▶ Abb. 12.26C3).

Die Retina enthält *drei* **Ganglienzelltypen**: 10 % sind große *M-Zellen* (***m**agnozelluläres System*) mit schnell leitenden Axonen, die auf Licht v. a. mit einer kurzen, „phasischen" Antwort reagieren (Bewegungssehen, Tiefenwahrnehmung), 80 % sind kleine *P-Zellen* (***p**arvozelluläres System*) mit dünneren Axonen, die kleine rezeptive Felder haben (hohe räumliche Auflösung), auf konstantes Licht anhaltend („tonisch") reagieren und damit der Muster- und Farbanalyse (rot-grün) dienen. Bei beiden Zelltypen sind On- und Off-Zellen (S. 394) gleich häufig. Der dritte, heterogene Typ (10 %), die *K-Zellen* (***k**oniozelluläres System*) mit noch dünneren, zum Mittelhirn ziehenden Axonen, dient der Steuerung der Pupillenweite (s. u.) und der reflektorischen Sakkaden (S. 388). 1 – 3 % der K-Zellen enthalten als intrinsisch photosensitive retinale Ganglienneurone (ipRGN) *Melanopsin*.

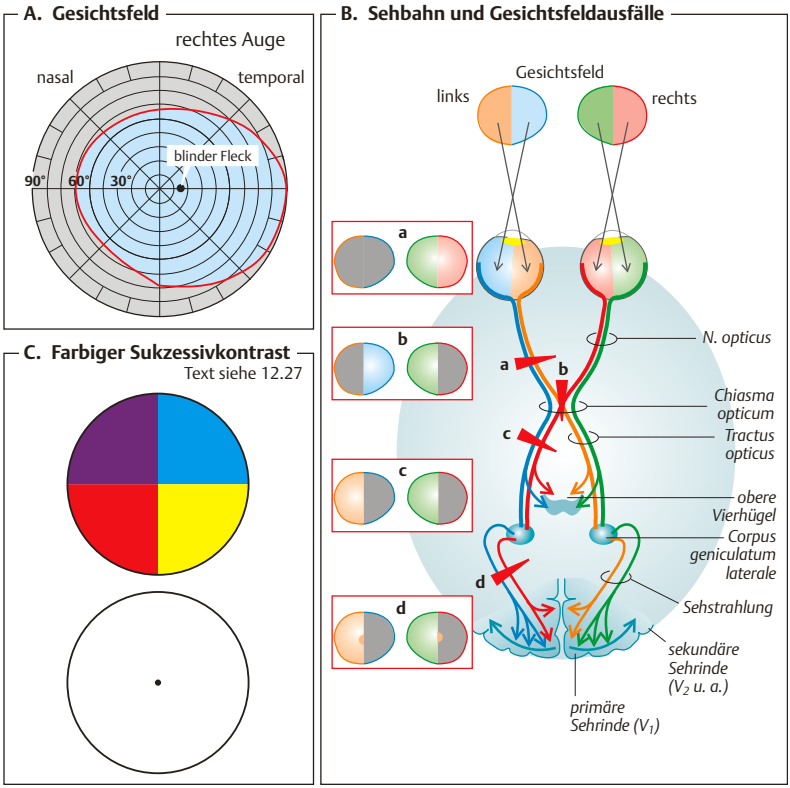
Dinge, die sich in den nasal gelegenen Gesichtsfeldhälften der beiden Augen (**B**, blau und grün) befinden, werden in den temporal gelegenen Netzhauthälften abgebildet und umgekehrt. Folgt man der **Sehbahn**, bleiben die Fasern des N. opticus, die von der temporalen Retina kommen, auf der gleichen Seite (**B**, blau und grün), die Fasern von der nasalen Netzhauthälfte kreuzen im *Chiasma opticum* die Seite (**B**, orange und rot). Fasern aus der Fovea centralis sind beidseitig repräsentiert.

Eine **Schädigung** des linken N. opticus führt zum Ausfall des ganzen Gesichtsfeldes des linken Auges (**Ba**), während eine Läsion des linken *Tractus opticus* die rechten Gesichtsfeldhälften beider Augen ausfallen lässt (**Bc**). Eine Schädigung in der Mitte des Chiasma opticum führt zu einer bitemporalen Hemianopsie („Scheuklappenhemianopsie"; **Bb**).

Die Fasern des *Tractus opticus* erreichen das 6-schichtige, *retinotop* gegliederte **Corpus geniculatum laterale** (**CGL**) des Thalamus. In Schicht 2, 3 und 5 enden Axone des ipsilateralen, in 1, 4 und 6 des kontralateralen Auges. Die M-Zell-Axone erreichen dabei die Zellen der magnozellulären Schichten 1 und 2, die Zwischenstation für die rasch weitergeleiteten *Bewegungsreize* zum Kortex sind. Die P-Zell-Axone ziehen zu den parvozellulären CGL-Schichten 3 – 6, die v. a. der Verarbeitung von *Farben und Formen* dienen. M- wie P-Zellen projizieren dann in der retinotop gegliederten Sehstrahlung weiter zum primären visuellen **Kortex** (V_1) und, nach jeweiliger Umschaltung, zu weiteren okzipitalen Sehrindenfeldern (V_{2-5}).

Das **V_1-Areal** (▶ Abb. 12.13A) ist aus dreidimensionalen, retinotop aneinander gereihten **Analysemodulen** (sog. Hyperkolumnen; 3 × 1 × 1 mm) aufgebaut, die einzelne *okuläre Dominanzsäulen* enthalten (Kolumnen mit Eingängen abwechselnd aus dem rechten und linken Auge) sowie windradförmig angeordnete *Orientierungssäulen* für die Ausrichtung von Lichtreizen. Dazwischen liegen Kolumnen, die *Farbreize* verarbeiten.

Wie z. T. bereits in der subkortikalen Sehbahn, werden ab V_1 **Farbe**, hochaufgelöste stationäre **Form** sowie **Bewegung** und stereoskopische **Tiefe** in *getrennten Informationskanälen* weiterverarbeitet. Erst die Integration dieser Einzelaspekte erlaubt die visuelle Wahrnehmung. Bei tagaktiven Primaten, zu denen ja auch der Mensch gehört, ist mehr als die Hälfte des Kortex an der Verarbeitung der visuellen Informa-



tion beteiligt, wobei, vereinfacht, der parietale Kortex das „Wo?" und der temporale das „Was?" des Gesehenen analysiert. Bei lokal umschriebenen Ausfällen visueller Rindenfelder kann es daher zu sehr spezifischen Wahrnehmungsdefiziten (Neglecten) kommen, z. B. für Gesichter oder für bewegte Objekte. Dies gilt analog auch für andere Sinnesmodalitäten.

Axone des Tractus opticus (v. a. solche der M- und K-Zellen) ziehen zu zahlreichen **subkortikalen Hirnteilen**, u. a. (a) zur *prätektalen Region*, von wo aus die Pupillenweite geregelt wird (s. u.), (b) zu den *oberen vier Hügeln* (**B**), die in die Okulomotorik (S. 400) involviert sind, sowie (c) zum *Hypothalamus (Nucl. suprachiasmaticus)*, dem die Synchronisation der Zirkadianperiodik (S. 370) obliegt.

Der **Pupillenreflex** (S. 392) wird durch plötzlich vermehrt einfallende Lichtstrahlen ausgelöst, die über das Melanopsin-System (ipRGN, s. o.) den Hypothalamus erreichen. Das efferente Signal läuft über die parasympathischen Fasern des N. oculomotorius und bewirkt ein Engerwerden (*Miosis*) der Pupille. Dabei reagieren *beide* Pupillen gleichzeitig, auch wenn der Lichtreiz nur ein Auge trifft (*konsensueller Reflex*). Die Pupillen verengen sich auch bei der *Naheinstellungsreaktion* (S. 400).

Der **Kornealreflex** ist ein Schutzreflex des Auges. Berührung der Kornea (Afferenz: N. trigeminus) führt zum Schließen der Lider. Dieser polysynaptische Fremdreflex wird u. A. im Kern des N. facialis im Hirnstamm verschaltet, so dass er in der Diagnostik des Hirntods (S. 366) Verwendung findet.

Wenn die *äußeren Augenmuskeln* die Augen in die gleiche Richtung bewegen (z. B. Blickwechsel links/rechts), spricht man von *konjugierten* Augenbewegungen; entgegenlaufende (divergierende oder konvergierende) Augenbewegungen heißen *Vergenzbewegungen*. Zur Konvergenz der Augachsen (die beim Blick in die Ferne parallel sind) führt das Fixieren eines nahen Gegenstandes. Gleichzeitig verengt sich reflektorisch die Pupille (zur Erhöhung der Schärfentiefe) und die Linse akkommodiert (S. 386): **Naheinstellungsreaktion**.

Schielen (Strabismus). Weitsichtige Kinder z. B. müssen bei der Naheinstellungsreaktion stärker akkommodieren als Normalsichtige. Da die Akkommodation stets mit einem Konvergenzimpuls einhergeht, schielen diese Patienten häufig. Weichen die Augachsen zu weit voneinander ab, so wird das Bild eines Auges zentral unterdrückt. Die wenig genutzten Synapsen werden in der Entwicklung des visuellen Kortex abgebaut, so dass eine chronische Schwachsichtigkeit des unterdrückten Auges resultiert (*Schielamblyopie*). Diese entwicklungsgebundene Plastizität ist in späteren Phasen nur schwer zu korrigieren, weshalb Sinnestörungen bei Kindern stets besonderer Aufmerksamkeit bedürfen.

Beim Abtasten des Blickfeldes wechselt das Auge zwischen *ruckartigen Bewegungen* (**Sakkaden**; ca. 10–80 ms) und Fixationsperioden (ca. 200–600 ms). Die mit den Bewegungen einhergehenden Bildverschiebungen werden im Moment der Augenbewegung zentral unterdrückt: *sakkadische Suppression*. (Bsp.: Schaut man seine beiden Augen im Spiegel abwechselnd an, nimmt man die Augenbewegungen selbst nicht wahr, sondern nur ein zweiter Beobachter.) Das Auge macht andauernd sehr kleine Bewegungen, da für ein (experimentell) fixiertes Auge das Bild durch Adaptation rasch unsichtbar wird.

Ein bewegter Gegenstand in der Gesichtsfeldperipherie wird durch reflektorische Blickbewegungen schnell in der Fovea centralis (S. 388) abgebildet; um ihn dann „im Auge" zu behalten, macht das Auge **langsame Folgebewegungen**. Eine rhythmische Folge von langsamen und entgegengerichteten schnellen Augenbewegungen wird **Nystagmus** genannt. Dabei wird die Richtung des Nystagmus (rechts, links) nach der schnellen Phase benannt (z. B. postrotatorischer Nystagmus) (S. 382). Ein *optokinetischer Nystagmus* tritt z. B. beim Zugfahren auf: das Auge folgt fixierten Gegenständen entgegen der Fahrtrichtung und „greift" mit einer Sakkade in Fahrtrichtung nach neuen Objekten.

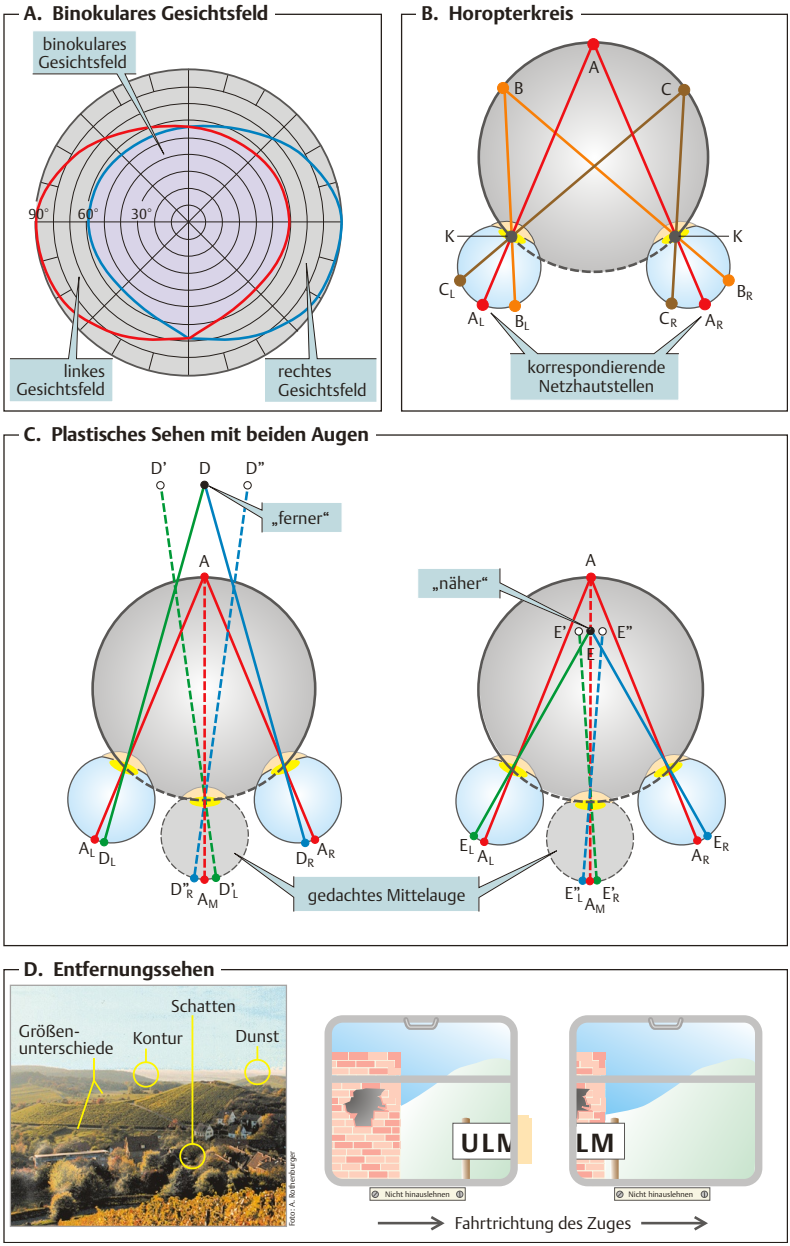
Ein *krankhafter Nystagmus* kann z. B. bei Schädigungen von *Kleinhirn* oder *Gleichgewichtsorgan* (S. 382) auftreten.

Die **Steuerung** der Augenbewegungen erfolgt v. a. im Hirnstamm: Die horizontalen schnellen (konjugierten) Bewegungen (Sakkaden, schnelle Nystagmusanteile) in der *Pons*, die vertikalen und torsionellen im *Mesenzephalon*. Für die Feinabstimmung ist das *Kleinhirn* notwendig (S. 358). Für Vergenzbewegungen sind Neurone in der Region des *Edinger-Westphal-Kerns* verantwortlich.

Das **Entfernungssehen** und das **plastische Sehen** sind in erster Linie eine Leistung beider Augen im **binokularen Gesichtsfeld** (**A**). Fixiert man mit beiden Augen einen Punkt (**B**, A), wird dieser beidseitig auf der Fovea abgebildet (A_L, A_R), und zwar auf sog. *korrespondierenden Netzhautstellen*. Gleiches gilt für alle Punkte, die auf einer Kugelschale gleichen Abstands liegen (in der ebenen Projektion als **Horopterkreis** bezeichnet; **B**, Punkte B und C). Liegt ein Punkt (D; s. **C**, links) *außerhalb* des Horopterkreises, liegen die Projektionen je nasal der Fovea centralis, liegt er innerhalb des Horopterkreises liegen die Bildpunkte je temporal (E; **s. C**, rechts). Diese Information erzeugt die Wahrnehmung ferner bzw. näher gelegener Gegenstände.

Tiefenwahrnehmung in der Ferne. Auf weite Entfernungen und bei einäugigem Sehen werden weitere Informationen genutzt: Konturüberschneidungen, Dunst vor ferneren Dingen, Schattenwurf, Größenunterschiede u. a. m. (**D**). *Bewegungen des Kopfes* oder des ganzen Körpers erleichtern die Tiefenwahrnehmung: Ein näherer Gegenstand bewegt sich dabei schneller im Gesichtsfeld als ein entfernterer (**D**, Stationsschild im Vergleich zur Mauer). „Mitwandern" des Mondes und Zurückbleiben der Berge beim Fahren sind ein ähnliches Beispiel für diese *Bewegungsparallaxe*.

Abb. 12.30 Binokulares und Entfernungssehen



Adäquater Reiz für das Gehörorgan sind (mechanische) **Schallwellen**, die von einer Schallquelle (**A1**) ausgehen und sich in Gasen, Flüssigkeiten und festen Stoffen fortpflanzen.

Hauptschallträger ist die *Luft*. An der Schallquelle wird die Luft abwechselnd verdichtet (erhöhter Druck) und verdünnt (erniedrigter Druck). Diese Druckschwankungen breiten sich als Wellen mit **Schallgeschwindigkeit** (**c**) aus, die in Luft bei 0 °C 332 m/s beträgt. Der Abstand zweier benachbarter Orte gleichen Schalldrucks wird mit **Wellenlänge** (**λ**) bezeichnet, die maximale Abweichung des Druckes von der Ruhelage als **Amplitude** (**a**) (**A1**). Subjektiv nehmen wir verschiedene Wellenlängen als hohe (kleines λ) bzw. tiefe (großes λ) wahr, die Amplitude als Lautstärke. Die **Tonhöhe** wird meist durch Angabe der **Tonfrequenz** (**f**) charakterisiert, die angibt, wie oft an einer Stelle des Schallfeldes die Schalldruckschwankung auftritt. Einheit der Frequenz ist das **Hertz** ($Hz = s^{-1}$). Frequenz, Wellenlänge und Schallgeschwindigkeit sind miteinander verknüpft:

$$\mathbf{f\,(Hz) \cdot \lambda\,(m) = c\,(m \cdot s^{-1}).}$$

Streng genommen wird nur eine reine, sinusförmige Schwingung als **Ton** bezeichnet. Der „Ton" der meisten Schallquellen (Musikinstrumente, Gesang) setzt sich jedoch aus Schwingungen unterschiedlicher Frequenzen und Amplituden zusammen, die einen charakteristischen **Klang** ergeben (**A2**). Der darin enthaltene niedrigste Ton bestimmt die „Ton"-Höhe des Klanges, die höheren Töne ergeben die *Klangfarbe* (*Obertöne*).

Hörbereich. Ein Jugendlicher hört Schall mit einer Frequenz von *16 bis ca. 20 000 Hz*. Die *obere Hörgrenze* kann im Alter bis auf Werte von 5 000 Hz herabsinken (*Presbyakusis*). Bei 1000 Hz beträgt die **Hörschwelle**, d. h. der Schalldruck, der gerade noch eine Hörempfindung auslöst, bei jungen, hörgesunden Menschen ca. $3 \cdot 10^{-5}$ Pa. Die Hörschwelle ist *frequenzabhängig* (**B**, grüne Kurve). Die Hörschwelle für einen Ton steigt ganz erheblich, wenn gleichzeitig andere Töne erklingen. Diese *Maskierung* ist es, die z. B. Gespräche bei lautem Hintergrund so schwierig machen. Ein Schalldruck von ca. 60 Pa, also das etwa $2 \cdot 10^6$-fache des Schalldrucks der Hörschwelle bei 1000 Hz, überfordert das Ohr: Es kommt zur *Schmerzempfindung* (**B**, rote Kurve).

Handlicher ist eine logarithmische Maßeinheit für den Schalldruck, der **Schalldruckpegel** (engl.: **s**ound **p**ressure **l**evel) mit der Messgröße *Dezibel* (dB SPL). Geht man von einem (willkürlich festgelegten) Bezugsschalldruck von $p_o = 2 \cdot 10^{-5}$ Pa aus, so gilt:

$$\mathbf{Schalldruckpegel\,(dB) = 20 \cdot \log\,(p_x/p_o),} \quad (12.1)$$

wobei p_x der tatsächliche Schalldruck ist. Eine Verzehnfachung des Schalldrucks führt also zu einer Erhöhung des Schalldruckpegels um 20 dB SPL, eine Verhundertfachung zu einer Erhöhung um 40 dB SPL usw.

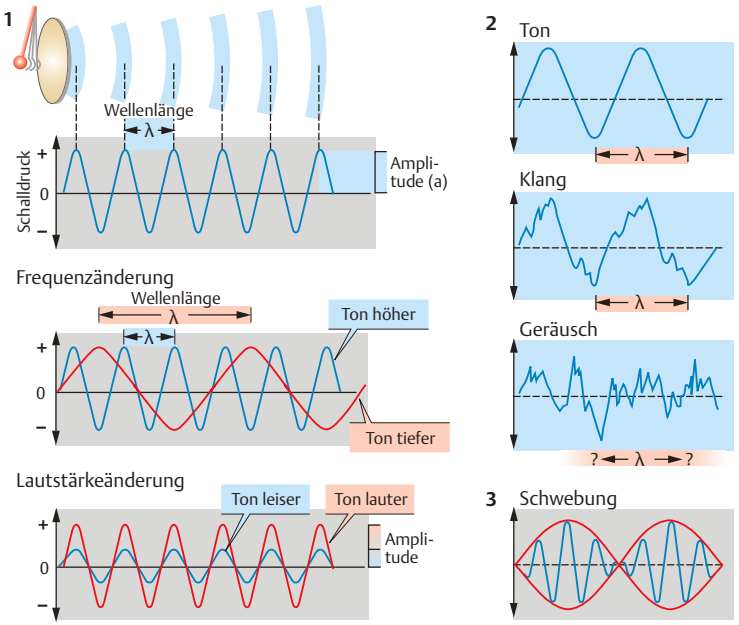
Die logarithmische Dezibel-Skala beschreibt die rein physikalische Größe des Schalldrucks (s. Gl. (12.1)), ist aber im Hinblick auf die Hörwahrnehmung sinnvoll gewählt: nach Weber und Fechtner folgt die wahrgenommene Intensität eines Reizes in etwa dem Logarithmus seines Abstands vom Schwellenreiz. Damit spiegelt der Schalldruckpegel angenähert eine für die Lautstärkeempfindung maßgebliche physikalische Skala wieder.

Die Schallempfindlichkeit hängt stark von der Schallfrequenz ab. Subjektiv haben daher Schallwellen unterschiedlicher Frequenz bei gleichem Schalldruck *nicht* die gleiche **Lautstärke**. So muss z. B. ein tiefer Ton von 63 Hz ca. 30-fach verstärkt werden (+ 29 dB), damit er so laut erscheint wie ein Vergleichston von 20 dB bei 1000 Hz. Nach solchen subjektiven Angaben kann man in das dB-Hz-Diagramm Kurven gleicher Lautstärke einzeichnen (*Isophone;* **B**, blaue Kurven). Einheit des (subjektiven) *Lautstärkepegels* ist das *Phon*; bei 1000 Hz ist die Phonskala zahlenmäßig gleich der Dezibelskala (**B**). Im obigen Beispiel hat also der Ton von 49 dB SPL die Lautstärke 20 Phon. Auch die Hörschwelle ist eine Isophone (4 Phon; **B**, grüne Kurve). Die höchste Empfindlichkeit hat unser Gehör im Bereich von 2000 – 5 000 Hz.

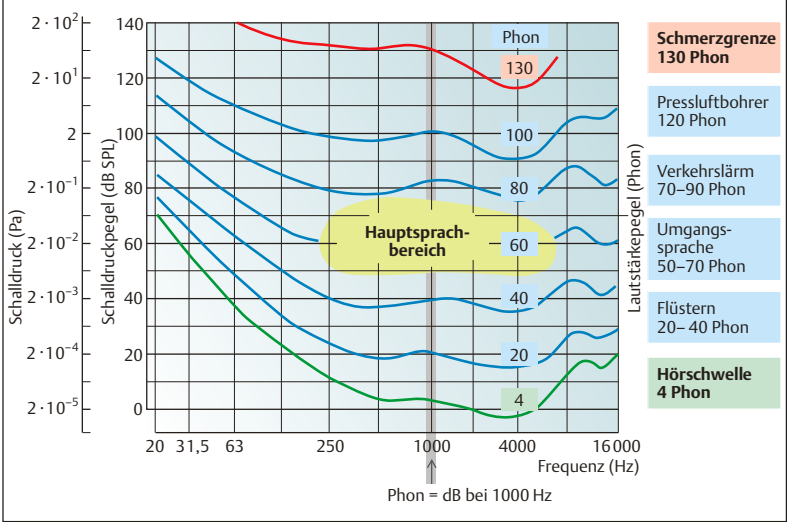
Die **Hörfläche** im Hz/dB-Diagramm (**B**) ist also begrenzt von der höchsten und tiefsten noch hörbaren Schallfrequenz einerseits und den Isophonen von Hörschwelle und Schmerzschwelle andererseits. Wichtig für die Verständigung ist der *Hauptsprachbereich* (**B**).

Für die Feststellung, ob ein Ton von unveränderter Frequenz z. B. doppelt oder halb so laut ist, wurde der Begriff **Lautheit** eingeführt (Maßeinheit: *sone* [1 sone = 40 Phon bei 1000 Hz]). 2 (bzw. 0,5) sone hat ein Schall, der bei gleicher Frequenz doppelt (bzw. halb) so laut empfunden wird.

A. Wellenlänge, Amplitude und Schwingungsformen



B. Schalldruck, Schalldruckpegel (Schallstärke) und Lautstärkepegel



Äußeres Ohr: Die Schallwellen erreichen das Hörorgan v. a. über Ohrmuschel und Gehörgang, der am *Trommelfell* endet. Die Ohrmuschel trägt mit ihrer Gesamtfläche und den Helices zu Bündelung und frequenzabhängiger Reflexion von Schallwellen bei, die die Lokalisation von Schallquellen (v.A. in vertikaler Richtung, aber auch vorne vs. hinten) unterstützen.

Im **Mittelohr** übertragen *Hammer, Amboss und Steigbügel* (**A1, 2**) die Trommelfellschwingungen auf das ovale Fenster. Dies sorgt für eine verlustarme Übertragung des Schalls von einem Medium mit niedrigem (Luft) zu einem mit hohem (Flüssigkeit) Wellenwiderstand (**Impedanzanpassung**). Hinzu kommt eine Verstärkung des Schalldrucks um das ca. 22-fache durch das Flächenverhältnis von Trommelfell zu ovalem Fenster (17:1; Druck = Kraft/Fläche) und die Hebelwirkung der Knöchelchen (Faktor 1,3).

Fehlen die Impedanzwandlung und Schalldruckverstärkung des Mittelohrs (z. B. zerstörte Gehörknöchelchen), ist ein Hörverlust von maximal 50–60 dB bei Luftleitung die Folge (**Schallleitungsschwerhörigkeit**).

Die zwei **Mittelohrmuskeln** (*M. tensor tympani*, Ansatz am Hammergriff, und *M. stapedius*, Ansatz am Steigbügel) sind in der Lage, die Übertragung niederfrequenten Schalls reflektorisch abzuschwächen (u. a. Schutz gegen zu lauten Schall).

Das **Innenohr** besteht aus dem **Gleichgewichtsorgan** (S. 382) und aus einem schneckenförmigen, 3 – 4 cm langen Gang (**Kochlea**) im Felsenbein. Die mit *Endolymphe* gefüllte *Scala media* (Ductus cochlearis) ist über den Ductus reuniens mit dem Endolymphraum des Gleichgewichtsorgans verbunden. Die Scala media wird beidseits von der *Scala vestibuli* und der *Scala tympani* bis zur Schneckenspitze begleitet. Diese Gänge sind mit *Perilymphe* gefüllt und gehen an der Schneckenspitze (*Helikotrema*) ineinander über. Die Scala vestibuli beginnt am *ovalen Fenster* und die Scala tympani endet an der Membran des *runden Fensters* (**A2**). Die Perilymphe ist ähnlich wie das Plasmawasser zusammengesetzt (▶ Abb. 4.3C), die Elektrolytkonzentration der Endolymphe gleicht eher dem Zytosol (s. u.). Im Corti-Tunnel und in den Nuel-Räumen (**A4**) zirkuliert Perilymphe.

Corti-Organ. Die 10 000 – 12 000 *äußeren* und die 3 500 *inneren* **Haarzellen** (**äHZ bzw. iHZ**), die beide auf der Basilarmembran aufsitzen (**A4**), sind die Sinneszellen des Hörorgans. Sie sind ganz ähnlich gebaut wie die HZ des Vestibularorgans (S. 382). Jede HZ ist mit ca. 80 Stereovilli besetzt, hat jedoch kein oder nur ein rudimentäres Kinozilium.

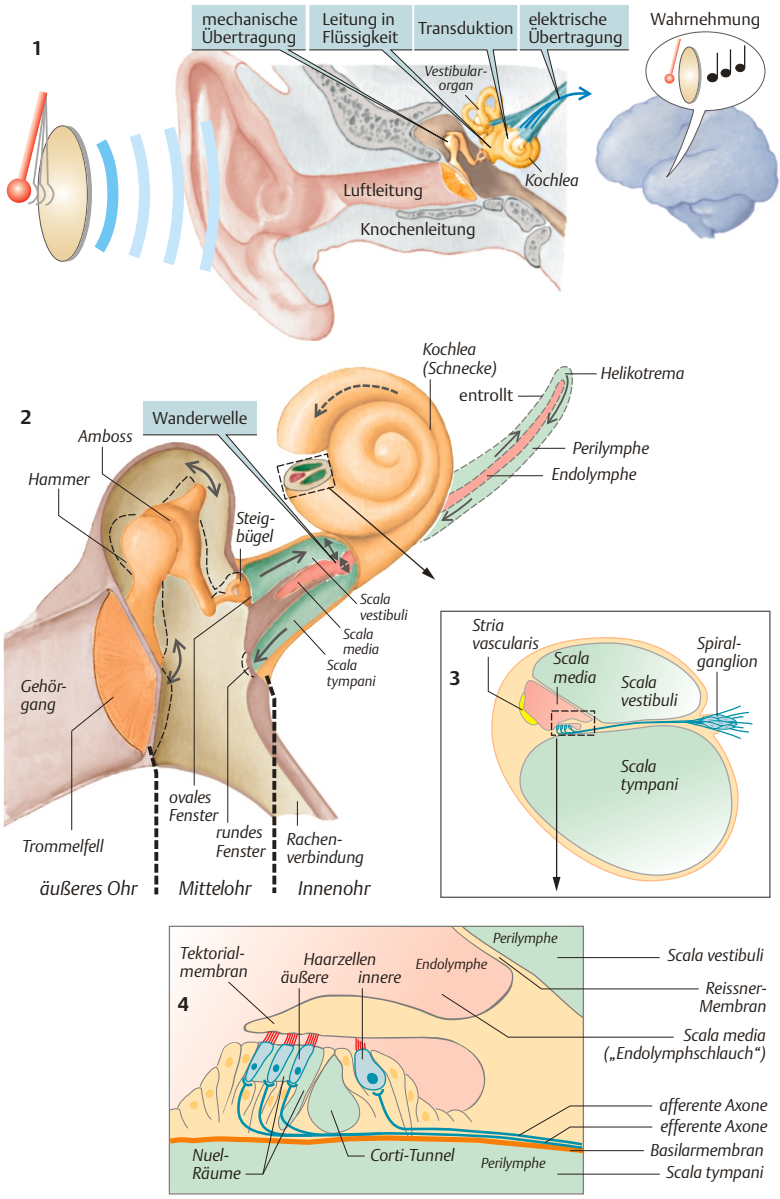
Die schlank-zylindrischen **äußeren Haarzellen** (**äHZ**) sind in drei Reihen angeordnet; die Spitzen ihrer Stereovilli sind fest mit der Tektorialmembran verbunden und von Endolymphe umgeben, wohingegen ihre Zellkörper von der Perilymphe der Nuel-Räume umspült werden (**A4**). Die äHZ werden aus der oberen Olive über den Hörnerven (N. VIII) v. a. *efferent innerviert* (u. a. Acetylcholin über N_M-Cholinozeptoren) (S. 100). Die birnenförmigen **inneren Haarzellen** (**iHZ**) sind in nur einer Reihe angeordnet und fast völlig von Stützzellen umgeben; nur ihre Stereovilli ragen frei in die Endolymphe. Die iHZ sind sekundäre Sinneszellen und haben synaptischen Kontakt zu > 90 % der *afferenten* Spiralganglionfasern.

Innenohrpotenziale (▶ Abb. 12.34C). Die HZ grenzen auf der Villiseite (apikal) an den Endolymphraum, der ein *Bestandspotenzial* (= *endokochleares Potenzial*) von ca. + 80 mV bis + 110 mV gegenüber der Perilymphe aufweist (▶ Abb. 12.34C). Dieses wird durch (sekundär) aktiven Ionentransport in der *Stria vascularis* erzeugt. Da die äHZ und die iHZ in Ruhe ein Zellpotenzial von – 70 bzw. – 40 mV haben, herrscht über die villibesetzte Zellmembran eine Potenzialdifferenz von ca. 150 – 180 bzw. 120 – 150 mV (Zellinneres negativ). Außerdem gleicht die K^+-*Konzentration* der Endolymphe mit ca. 140 mmol/l etwa der in den Haarzellen, sodass das K^+-Gleichgewichtspotenzial (S. 44) hier ca. 0 mV beträgt. Es besteht damit ein starker, einwärts gerichteter elektrochemischer Gradient für K^+-Ionen.

Schallübertragung im Innenohr. Die vom Steigbügel erzeugten Schwingungen der Membran im ovalen Fenster verschieben die Perilymphe im Raum von Scala vestibuli und Scala tympani bis zum runden Fenster (**A2**). Die Reissner- und die Basilarmembran (**D1**), geben der wellenförmigen Druckerhöhung (**Wanderwelle**, **B** u. **C**) nach. Diese kann so das runde Fenster erreichen, ohne über das Helikotrema laufen zu müssen. Dabei schwingen Reissner- und Basilarmembran einmal gegen die Scala vestibuli, einmal gegen die Scala tympani. Die Geschwindigkeit der *Wanderwelle* ist wesentlich langsamer als die Schallgeschwindigkeit, die Wellenlänge nimmt vom ovalen Fenster Richtung Helikotrema laufend ab (**B**) und die Amplitude wächst bis zu einem *Maximum* (**B**, „Hüllkurve"), um dann schnell zu verebben. Der **Ort** der maximalen Auslenkung des Endolymphschlauches ist für die Wellenlänge des gehörten Tons charakteristisch und liegt umso näher beim Steigbügel, je höher die Schallfrequenz ist (**C**; **Frequenz-Orts-Abbildung** als Grundlage der **Tonotopie**).

Die Schwingungen des Endolymphschlauches verursachen winzige (ca. 0,3 nm) Verschiebungen der Tektorialmembran gegenüber

A. Schallaufnahme und -weiterleitung



der Basilarmembran, sodass die Stereovilli der **äHZ** hin und her geknickt (**D1**) und dabei ihrerseits gegeneinander verschoben werden. Beim Knicken in die eine Richtung öffnen sich, durch Zug der *Tip Links* (▶ Abb. 12.21A3) mechanosensitive Kationenkanäle (MET-Kanäle für mechanoelectrical transducer) in der Villimembran, sodass v. a. K^+-Ionen (getrieben durch die o. g. 150 – 180 mV) einströmen und die äHZ depolarisieren. Dies führt reizsynchron zur *Verkürzung der äHZ*. Für die Repolarisation sorgt die Öffnung spannungsabhängiger K^+-Kanäle (KCNQ 4) auf der Perilymphseite der HZ, wobei das ausströmende K^+ von K^+-Cl^--Cotransportern (KCC 4) in Stützzellen aufgenommen wird und via Gap Junctions zur Stria vascularis rezirkuliert. Die nachfolgende Villiabknickung in der Gegenrichtung führt zur Hyperpolarisation (Schließen der MET-Kanäle) und zur *Streckung der äHZ*. Diese äußerst rasch ablaufende **Elektromotilität der äHZ** (bis zu 20 kHz, also $2 \cdot 10^4$ mal/s) wird von deren Motorprotein *Prestin* hervorgerufen, wobei sich Cl^-- und HCO_3^--Ionen spannungsabhängig einlagern. Die Einlagerung verändert die Konformation des dicht gepackten Prestins, was eine Streckung der äHZ zur Folge hat.

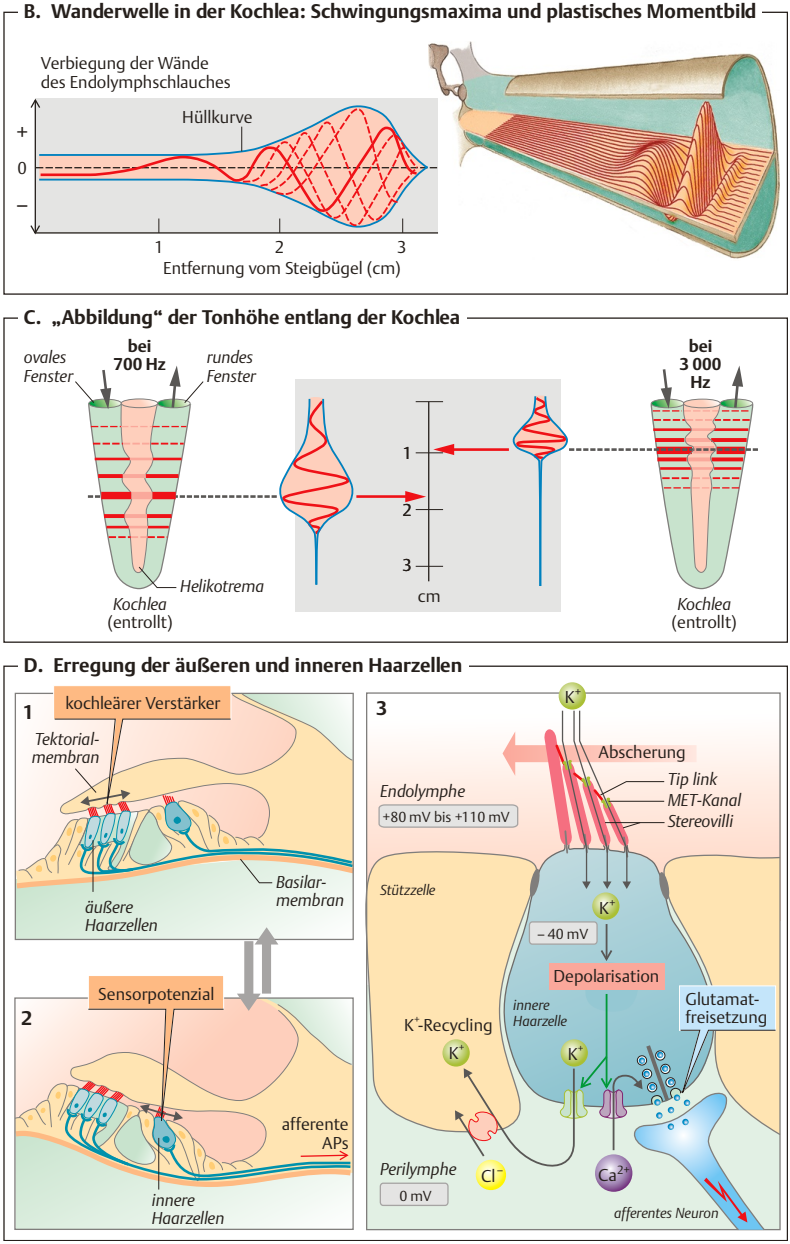
Im Bereich der maximalen Frequenzabbildung erzeugt die Motilität der äHZ *Endolymphbewegungen* im Subtektorialraum, durch die nun auch die Stereovilli der **iHZ** abgeknickt werden (**D3**). Für die iHZ ist die durch Öffnung ihrer *MET-Kanäle* ausgelöste Depolarisation das **Sensorpotenzial**, das durch Öffnung von basolateralen Ca^{2+}-Kanälen die Ausschüttung des Transmitters *Glutamat* bewirkt. Dieses bindet an der vom Hörnerven gebildeten Postsynapse an AMPA-Rezeptoren (▶ Abb. 2.8F), was Aktionspotenziale und Reizweiterleitung zum ZNS auslöst (**D2, 3**).

Die Motilität der äHZ verstärkt also den Reiz (ca. 100-fach, d. h. um 40 dB). Dieser **kochleäre Verstärker** ist den iHZ, den *eigentlichen Schallsensoren,* vorgeschaltet. Zugleich schärfen sie durch diesen Mechanismus die Tonotopie, weil die iHZ in einem sehr engen Orts- (0,5 mm) und damit Frequenzbereich aktiviert werden.

Die Schwingungen im Innenohr lösen auch eine Schallabgabe nach außen aus. Diese **evozierten otoakustischen Emissionen** kann man vor dem Trommelfell messen. Damit kann die Innenohrfunktion objektiv geprüft werden, z. B. bei Säuglingen. Subjektiv wird das Hörvermögen mit dem **Audiometer** erfasst. Dem Patienten werden dabei Schalle unterschiedlicher Frequenz sowohl über LL als auch über KL angeboten. Der Schalldruck liegt anfangs unter der Hörschwelle und wird jeweils so lange erhöht, bis der Patient angibt, etwas zu hören (*Hörschwellenaudiogramm*). Sind dazu lautere Töne als normalerweise nötig, handelt es sich um einen **Hörverlust,** der in dB angegeben wird. (Im Gegensatz zum Diagramm auf ▶ Abb. 12.31B wird dabei die normale Hörschwelle [▶ Abb. 12.31B, grüne Kurve] bei allen Frequenzen mit 0 dB bezeichnet!) Hörverluste entstehen z. B. bei Presbyakusis (S. 402), durch Entzündungen des Mittelohrs (Hörverlust bei Luftleitung) oder durch Innenohrschäden (Hörverlust bei Luft- und Knochenleitung). Ursachen sind Lärmschädigungen (chronische Lärmexposition, Knalltrauma), ototoxische Medikamente (z. B. blockieren Schleifendiuretika die Stria vascularis); genetische Defekte (z. B. des KCNQ 4-Kanals oder des KCC 4) oder vaskuläre Störungen.

Bei stärkeren Schallreizen („Klick“) lassen sich im Mittelohr klinisch bedeutsame Potenziale ableiten: (a) sog. **Mikrophonpotenziale**, die die extrazellulären Anteile der akustischen Sensorpotenziale darstellen, sowie, knapp 1 ms später, (b) das synchrone **Summenaktionspotenzial** der Hörneurone.

Schallleitungsschwerhörigkeit (**SLS**) und **Schallempfindungsschwerhörigkeit** (**SES**): Eine Erhöhung der Hörschwelle durch Schäden im schallleitenden Apparat von äußerem oder Mittelohr (SLS) ist diagnostisch von einer Schädigung der Transduktion oder neuronalen Reizverarbeitung in Innenohr oder ZNS (SES) zu unterscheiden. Dazu wird der Unterschied zwischen der physiologischen **Luftleitung** (**LL**) und der direkten mechanischen Schwingung von Schädelknochen und Kochlea **Knochenleitung** (**KL**) genutzt. Beim **Weber-Versuch** wird der Griff einer angeschlagenen Stimmgabel in der Mitte auf den Kopf aufgesetzt (KL). Eine gesunde Versuchsperson lokalisiert die Tonquelle in der Mitte. Ein Patient mit *einseitiger Schallleitungsschwerhörigkeit* hört den Ton auf der erkrankten Seite lauter und lokalisiert die Schallquelle dort (*Lateralisation*). Gründe dafür sind: (a) der fehlende Maskierungseffekt durch Umweltgeräusche; (b) die kompensatorische Steigerung der Empfindlichkeit der Haarzellen (Adaptation); (c) die durch das mechanisch „blockierte“ Mittelohr verminderte Schallabstrahlung. Liegt hingegen eine *Innenohrschwerhörigkeit* vor, wird zur gesunden Seite lateralisiert, da das geschädigte Innenohr eine schwächere Erregung erfährt. Beim **Rinne-Versuch** wird der Stimmgabelgriff so lange auf das Mastoid einer Seite gesetzt (KL), bis der Patient den Ton nicht mehr hört, um dann die Stimmgabelzinken vor das Ohr zu halten (LL). Durch die Schalldruckverstärkung im schallleitenden Apparat hört sowohl der Gesunde als auch der Innenohrschwerhörige den Ton dann wieder („Rinne-positiv“), der Schallleitungsschwerhörige jedoch nicht („Rinne-negativ“).


B. Wanderwelle in der Kochlea: Schwingungsmaxima und plastisches Momentbild
Verbiegung der Wände des Endolymphschlauches
Hüllkurve
+
0
–
1
2
3
Entfernung vom Steigbügel (cm)
C. „Abbildung“ der Tonhöhe entlang der Kochlea
ovales Fenster
bei 700 Hz
rundes Fenster
Helikotrema
Kochlea (entrollt)
1
2
3
cm
bei 3 000 Hz
Kochlea (entrollt)
D. Erregung der äußeren und inneren Haarzellen
1
kochleärer Verstärker
Tektorial-membran
Basilar-membran
äußere Haarzellen
2
Sensorpotenzial
afferente APs
innere Haarzellen
3
K+
Abscherung
Endolymphe
+80 mV bis +110 mV
Tip link
MET-Kanal
Stereovilli
Stützzelle
K+
– 40 mV
Depolarisation
innere Haarzelle
Glutamat-freisetzung
K+-Recycling
K+
K+
Perilymphe
0 mV
Cl–
Ca2+
afferentes Neuron

Folgende Schallqualitäten müssen zur Weiterleitung im Hörnerv codiert werden: 1. Schallfrequenz(en), 2. Schallintensität, 3. Schallrichtung und 4. Entfernung der Schallquelle.

Unterschiedliche Frequenzen werden entlang der Kochlea getrennt „abgebildet" (▶ Abb. 12.33C), in getrennten Fasern der Hörbahn weitergeleitet und zentral identifiziert. Können, was etwa den tatsächlichen Verhältnissen entspricht, z. B. 1003 Hz von 1000 Hz gerade noch unterschieden werden, beträgt der Unterschied 3 Hz, was eine relative *Frequenzunterschiedsschwelle* (S. 392) von 0,003 bedeutet. Zu diesem feinen Unterscheidungsvermögen tragen die *Frequenz-„Abbildung"* in der Kochlea und v. a. die dortige *Verstärkung* durch die äußeren Haarzellen (S. 406) bei, durch die iHZ bei einer ganz eng umschriebenen Frequenz eine deutlich erniedrigte Schwelle haben (sog. *tuning* der HZ). Hinzu kommt die neuronale *Kontrastierung* (▶ Abb. 12.3D) entlang der Hörbahn. Höhere Schalldrücke führen zur Rekrutierung benachbarter Fasern und senken damit die Frequenzspezifität (s. u.).

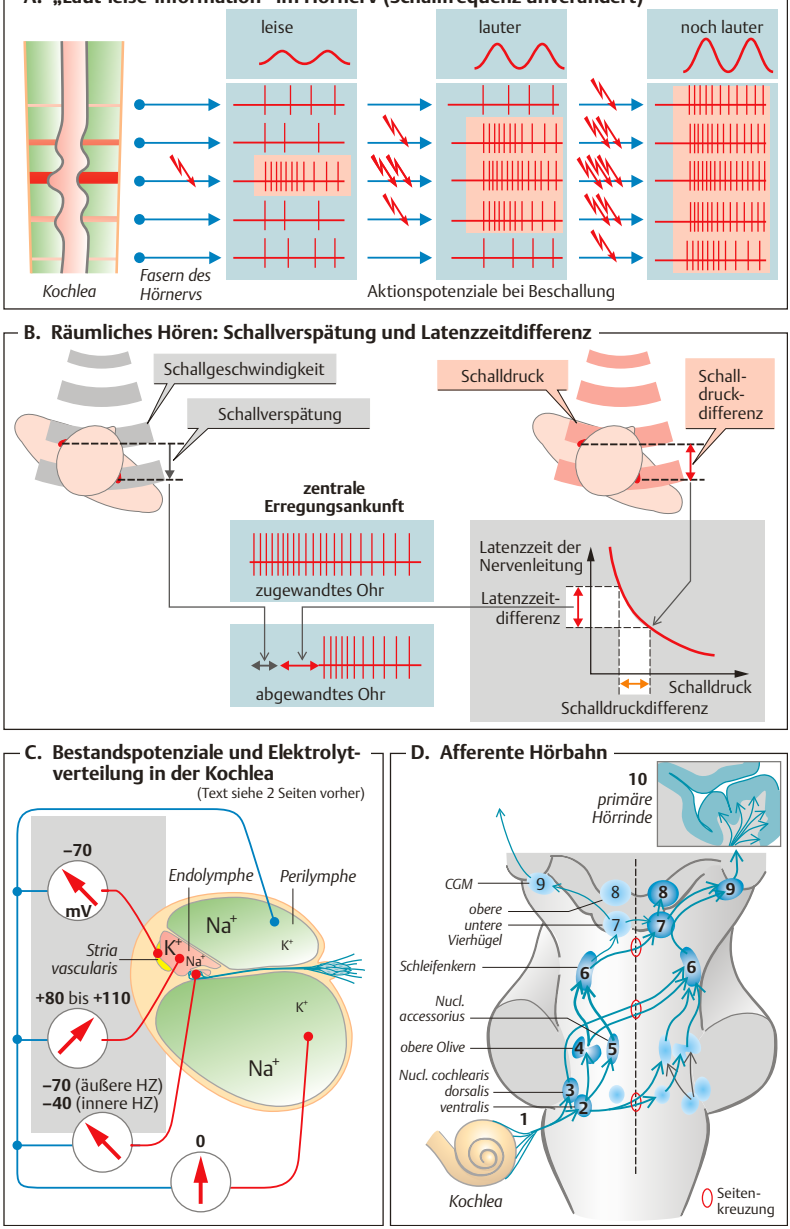
Eine größere **Schallintensität** führt (a) zu häufigeren Aktionspotenzialen (APs) in der ableitenden Nervenfaser und (b) zur Einbeziehung (*Rekrutierung*) benachbarter Nervenfasern (**A**). Die relative *Intensitätsunterschiedsschwelle* (S. 392) ist mit 0,1 sehr viel gröber als die Frequenzunterschiedsschwelle, d. h., ein Schallereignis wird erst als lauter und leiser empfunden, wenn die Schallintensität um mehr als den Faktor 1,1 (d. h. der Schalldruck um mehr als den Faktor $\sqrt{1{,}1} = 1{,}05$) verändert wird.

Richtungshören. Zur Erkennung der **Schallrichtung** ist *binaurales* (beidohriges) *Hören* notwendig: (a) *Schräg* eintreffende Schallwellen erreichen ein Ohr etwas *später* als das andere. Die gerade noch erkennbare Richtungsabweichung von ca. 3 Grad (*Richtungsschwelle*) hat am abgewandten Ohr eine *Schallverspätung* von ca. $3 \cdot 10^{-5}$ s zur Folge (**B**, links). (b) Der Schall wird im „Schallschatten" des abgewandten Ohrs *leiser* gehört, wobei ein Unterschied von 1 dB noch erkannt wird. Ein geringerer Schalldruck bewirkt u. A. eine etwas verzögerte Auslösung (Erhöhung der Latenzzeit) von APs (**B**, rechts), wodurch die vom abgewandten Ohr stammende Erregung zentral (Nucleus accessorius, **D5**) *verspätet* eintrifft. Die Effekte (a) und (b) addieren sich also (**B**). Das äußere Ohr hilft darüber hinaus zu unterscheiden, ob der Schall von vorn oder hinten (bzw. oben oder unten) kommt. Das geschilderte binaurale Hören ermöglicht es auch, bei hohem Umgebungslärm (Party) die Hörbarkeit z. B. einer Stimme im Vergleich zum monoauralen Hören zu verbessern. Sichtkontakt zum Mund des Sprechenden ist eine zusätzliche Erleichterung.

Die **Entfernung** einer **Schallquelle** wird u. a. dadurch erkannt, dass hohe Frequenzen bei der Schallübertragung mehr gedämpft werden als niedrige. Je länger daher der Schall unterwegs war, desto geringer ist der Anteil der hohen Frequenzen beim Eintreffen des Schalls (z. B. Donner bei nahen und fernen Gewittern).

Hörbahn (**D**). Die Hörnervfasern, deren Somata im *Ganglion spirale* der Kochlea liegen, ziehen von dort (**D1**) zum anteroventralen (**D2**), posteroventralen und dorsalen *Kochleariskern* (**D3**). In diesen drei Kernen sind die Afferenzen nach Frequenzen (*tonotopisch*) mit unterschiedlicher Komplexität geordnet. Durch laterale Hemmung (▶ Abb. 12.3D) findet hier u. a. eine *Kontrastierung,* d. h. eine *Rauschunterdrückung* statt. In der *oberen Olive* (**D4**) und im *Nucleus accessorius* (**D5**), die erstmals von kontralateral Impulse empfangen, findet der Intensitäts- und Laufzeitvergleich (Richtungshören, s. o.) statt. Nächste Stationen sind der *seitliche Schleifenkern* (**D6**) und, nach vorwiegender Kreuzung der Fasern auf die Gegenseite, die *unteren Vierhügel* (**D7**). Sie werden von zahlreichen Afferenzen erreicht und sind zum einen Reflexstation (z. B. Mittelohrmuskeln) (S. 404); zum anderen wird hier auch die sensorische Analyse der Kochleariskerne mit der Raumanalyse der oberen Olive verglichen und über Verbindungen zu den oberen Vierhügeln (**D8**) die Koordination zwischen akustischem und visuellem Raum hergestellt (reflektorische Blickbewegungen) (S. 388). Über den Thalamus (*Corpus geniculatum mediale, CGM;* **D9**) erreichen die Afferenzen schließlich die ***primäre* Hörrinde** (**D10**), die von *sekundären Hörregionen* umgeben ist (▶ Abb. 12.1E, Area 41 bzw. 22). Aufgaben dieser Zentren sind die Analyse komplexer Klänge, das Kurzzeitgedächtnis beim Tonvergleich, das „Lauschen" u. a. m.

Abb. 12.34 Zentrale Schallverarbeitung, Kochleapotenziale



Die Stimme ist v. a. ein **Kommunikationsmittel**, dessen Leistungen ganz auf das menschliche Hörvermögen (▶ Abb. 12.31B) ausgerichtet sind. Wie bei einem Blasinstrument gibt es einen *Windraum* (Trachea, Bronchien etc.), von dem die Luft durch die *Stimmritze* zwischen den schwingungsfähigen *Stimmlippen* („Stimmbänder") in den *Luftraum* (*Ansatzrohr*) strömt, der aus Rachen, Mund- und Nasenhöhle besteht (**A**). Die große Variationsbreite der Stimme erklärt sich daraus, dass sowohl Stärke des Luftstroms (*Lautstärke* der Stimme), Spannung der Stimmlippen sowie Weite und Form der Stimmritze (*Grundton* der Stimme) als auch Größe und Form des Luftraumes (*Klangfarbe, Formanten*) durch eine Vielzahl von Muskeln stark variierbar sind.

Die Gelenke und Muskeln des **Kehlkopfes** dienen zur Einstellung der *Stimmbänder* und der *Stimmritze*. Der Luftstrom öffnet und schließt die Stimmritze und versetzt die Stimmlippen in eine Art Abrollbewegung (**B**). Dabei ist bei tiefen Tönen die Stimmritze länger geschlossen als offen (Verhältnis 5:1 bei 100 Hz). Bei höheren Tönen (400 Hz) sinkt dieses Verhältnis auf 1,4:1; beim Singen mit Kopfstimme (**C**, blau) oder Flüstern bleibt die Stimmritze dauernd offen.

Die **motorischen Signale** stammen aus dem motosensorischen Kortex (▶ Abb. 12.8C u. B, „Zunge, Rachen") und gelangen zum Kerngebiet des N. vagus. Er versorgt den Kehlkopf nicht nur motorisch, sondern auch sensibel, was außer für Schutzreflexe (*Husten*!) auch für die Stimmbildung wichtig ist: Sensible Fasern aus der Schleimhaut des Kehlkopfes und sensorische Fasern seiner Muskelspindeln (S. 350) melden laufend Lage und Spannung der Stimmbänder zentralwärts. Diese Reflexe und die engen Verbindungen der Hörbahn mit den bulbären und kortikalen Zentren der Sprachmotorik sind wichtig für die **Feineinstellung** der Stimme.

Gesprochene **Vokale** unterscheiden sich auch bei ähnlicher *Grundfrequenz* (100 – 130 Hz; **D**) durch die beigemischten hohen Töne (**Formanten**). Charakteristisch sind die *Vokale A, U* und *I* (**D**). *O, E* und die *Umlaute* sind Übergangslaute zwischen diesen drei Vokalen („*Vokaldreieck*"). Die Formanten werden durch die Verformung des Ansatzrohres bestimmt (**D**). Bei den **Konsonanten** unterscheidet man *nach dem Bildungsort* (im Ansatzrohr) *labiale* (Lippe, Zähne), z. B. P, B, W, F, M, *dentale* (Zähne, Zunge), z. B. D, T, S, N, *linguale* (Zunge, vorderer Gaumen), z. B. L und Sch, und gutturale (Zunge, hinterer Gaumen), z. B. G, K, *sowie nach der Bildungsart Verschlusslaute* (P, B, T, D, K, G), *Reibelaute* (F, W, S, Ch) und *Zitterlaute* (R).

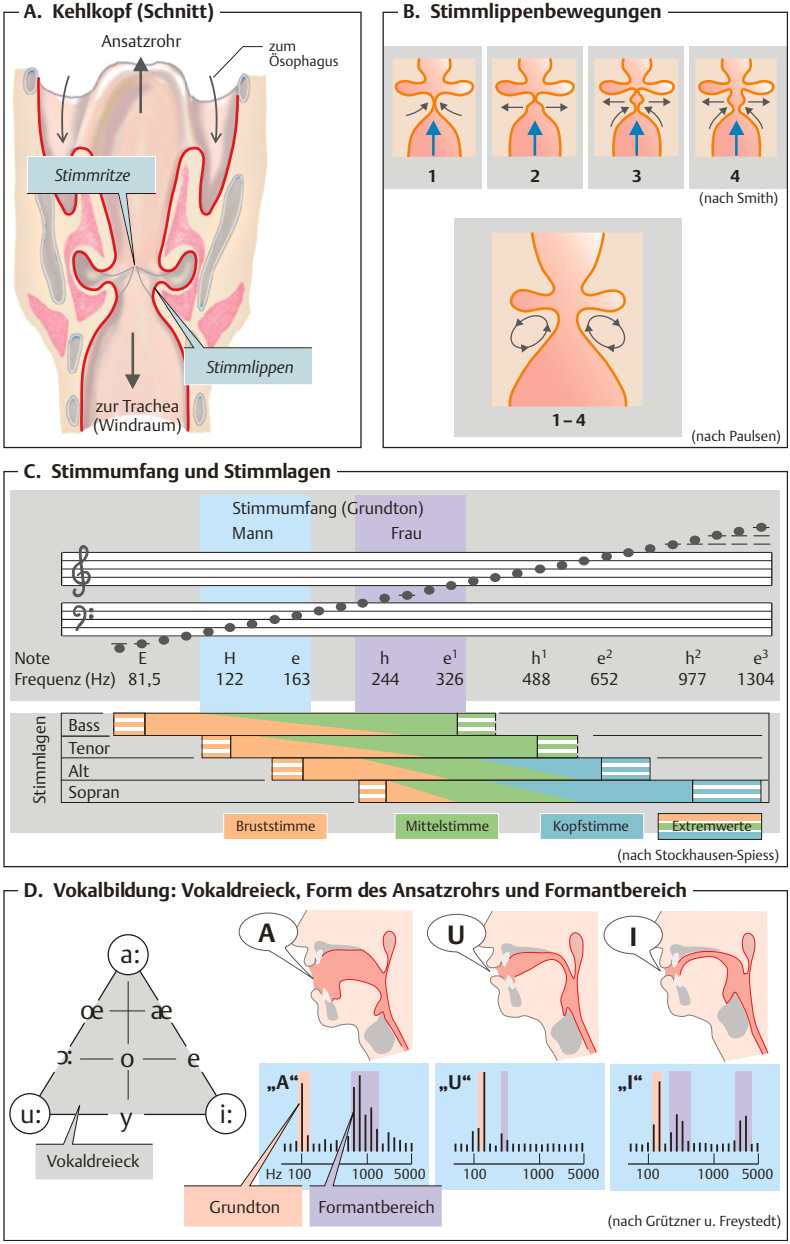
Der **Frequenzumfang** der Stimme beträgt mit den Formanten ca. 40 bis über 2000 Hz. Hohe Frequenzanteile haben Zischlaute (S, Z), die bei Presbyakusis und anderen Formen der Innenohrschwerhörigkeit oft nicht gehört werden (z. B. Unterschied „Bass" und „Bad"). Auch an Telefon- und Radioübertragung stellen Zischlaute besondere Ansprüche. Der **Stimmumfang** (Grundton; **C**) beträgt *beim Sprechen* ca. eine Oktave, *beim Singen* ca. 2 Oktaven (bei Sängern über 3 Oktaven).

Sprache. Zur sprachlichen Kommunikation gehören (a) die Verarbeitung des Gehörten (S. 408), (b) die zentrale Sprachproduktion und (c) die ausführende Sprechmotorik. Das *Sprachverständnis* ist v. a. im posterioren Teil vom Kortex-Areal 22 (▶ Abb. 12.1D), der *Wernicke-Region*, lokalisiert.

Störungen im Bereich der Area 22 führen zur *sensorischen Aphasie*. Die Patienten reden zwar flüssig, aber oft unverständlich, das merken sie aber wegen des gestörten Sprachverständnisses nicht. Auch komplizierte Sätze oder Gelesenes verstehen sie nicht.

Die *Sprachproduktion* findet v. a. im Areal 44 und 45 statt, der *Broca-Region* (▶ Abb. 12.1D). Sie ist den *primären Sprechzentren* im motosensorischen Kortex (s. o.) übergeordnet.

Bei Störungen in der Broca-Region (und z. B. auch im Gyrus angularis) leidet die Sprachproduktion (*motorische Aphasie*). Die Patienten sind sprechunfähig oder sprechen nur im Telegrammstil. Bei einer dritten Form stehen Wortfindungsstörungen im Vordergrund (*amnestische Aphasie*). Aphasien sind spezifische kognitive Störungen, die das Sprachverständnis oder die Sprachproduktion betreffen. Zu warnen ist vor einer Stigmatisierung der Patienten um Sinne einer generellen kongitiven Dysfunktion! Störungen in der ausführenden Motorik (kortikobulbäre Bahnen, Kleinhirn) führen bei erhaltener sprachbezogener Kognition zu *Sprech-* oder *Phonationsstörungen*.


A. Kehlkopf (Schnitt)
Ansatzrohr
zum Ösophagus
Stimmritze
Stimmlippen
zur Trachea (Windraum)
B. Stimmlippenbewegungen
1
2
3
4
(nach Smith)
1 – 4
(nach Paulsen)
C. Stimmumfang und Stimmlagen
Stimmumfang (Grundton)
Mann
Frau
Note
Frequenz (Hz) 81,5
E
H 122
e 163
h 244
e1 326
h1 488
e2 652
h2 977
e3 1304
Stimmlagen
Bass
Tenor
Alt
Sopran
Bruststimme
Mittelstimme
Kopfstimme
Extremwerte
(nach Stockhausen-Spiess)
D. Vokalbildung: Vokaldreieck, Form des Ansatzrohrs und Formantbereich
a:
œ
æ
ɔ:
o
e
u:
y
i:
Vokaldreieck
A
U
I
„A“
„U“
„I“
Hz 100
1000
5000
100
1000
5000
100
1000
5000
Grundton
Formantbereich
(nach Grützner u. Freystedt)

Physiologie ist die Lehre von den Lebensvorgängen und den Körperfunktionen. Da diese u. a. auf physikalischen und chemischen Gesetzmäßigkeiten beruhen, ist ihre Erforschung, Erlernung, Beurteilung und Beeinflussung untrennbar mit dem Messen physikalischer, chemischer und sonstiger **Messgrößen** verbunden, sei es, dass der Blutdruck oder das Hörvermögen gemessen, sei es, dass der pH-Wert des Blutes oder die Herzleistung bestimmt werden. Für die Messgrößen werden im Folgenden die dazugehörenden **Maßeinheiten** angegeben. Dabei wird den *SI-Einheiten* (SI = Système International d'Unités) deswegen der Vorzug gegeben, weil sie sich problemlos miteinander verrechnen lassen. (Die in der BRD darüber hinaus zugelassenen Einheiten sind mit einem * versehen.) Die Faktoren zur Umrechnung von älteren Einheiten in SI-Einheiten sind ebenfalls angegeben. Kompliziertere und ungewohntere Messgrößen der Physiologie, z. B. Wandspannung, Compliance oder Strömungswiderstand, werden gewöhnlich dort, wo sie in diesem Buch verwendet werden, erklärt. Eine Ausnahme davon sind einige besonders wichtige und in der Physiologie häufig (und nicht immer korrekt) benützte Begriffe, nämlich Konzentration, Aktivität, Osmolalität, osmotischer Druck, onkotischer Druck und pH-Wert, denen anschließend eigene Abschnitte gewidmet sind.

Die **Basiseinheiten des SI-Systems** sind
für die *Länge:* m (Meter),
für die *Masse:* kg (Kilogramm),
für die *Zeit:* s (Sekunde),
für die *Stoffmenge:* mol (Mol),
für die *Stromstärke:* A (Ampere),
für die *Temperatur:* K (Kelvin),
für die *Lichtstärke:* cd (Candela).

Diese Basiseinheiten sind untereinander unabhängig und genau definiert; alle anderen Einheiten sind *von den Basiseinheiten abgeleitet*, und zwar meist dadurch, daß die Basiseinheiten miteinander multipliziert oder durcheinander dividiert werden, z. B.

für Fläche (Länge · Länge): $(m \cdot m) = m^2$,
für Geschwindigkeit (Länge/Zeit): $m \cdot s^{-1}$.

Wird die neue Einheit dabei zu kompliziert, bekommt sie einen neuen Namen mit eigenem Symbol, z. B. für Kraft: $m \cdot kg \cdot s^{-2} = N$ (**Tab. 1**).

Bruchteile und Vielfache von Maßeinheiten

Da es umständlich und unübersichtlich ist, z. B. 10 000 g oder 0,00 001 g zu schreiben, verwendet man *Vorsilben* vor der Maßeinheit, die *dezimale Vielfache und Bruchteile* (gewöhnlich in 1000er Schritten) bezeichnen; im eben genannten Beispiel würde man 10 kg (Kilogramm) bzw. 10 µg (Mikrogramm) schreiben bzw. sagen. Die Vorsilben sind mit ihren Faktoren und Symbolen in **Tab. 2** enthalten. Sie werden nicht nur vor die Basiseinheiten, sondern auch vor die davon abgeleiteten Einheiten mit eigenem Symbol gesetzt (**Tab. 1**). 10^3 Pascal z. B. sind 1 kPa. Für manche Maßeinheiten sind noch Vorsilben für kleinere Dezimalschritte in Verwendung (da, h, d, c; **s.Tab. 2**). Bei *Zeitangaben* werden auch die gewohnten, nichtdezimalen Vielfachen weiter verwendet, also *Sekunde* (s), *Minute* (min), *Stunde* (h) und *Tag* (d).

Länge, Fläche, Volumen

SI-Einheit der **Länge** ist der (oder das) *Meter* (m). Andere bisher gebräuchliche Längeneinheiten sind u. a.:

1 Ångström (Å) = 10^{-10} m = 0,1 nm
1 Mikron (µ) = 10^{-6} m = 1 µm
1 Millimikron (mµ) = 10^{-9} m = 1 nm

Amerikanische und britische Längeneinheiten sind:
1 inch = Zoll = 0,0254 m = 25,4 mm
1 foot (Mehrzahl: feet) = Fuß = 0,3 048 m
1 yard = Elle = 0,9 144 m
1 (statute) mile = Meile = 1609,344 m ≈ 1,61 km
1 Nautische Meile = 1,853 km

Abgeleitete SI-Einheit der **Fläche** ist der *Quadratmeter* ($m \cdot m = m^2$), die des **Volumens** *Kubikmeter* ($m \cdot m \cdot m = m^3$). Bei Umrechnungen in Vielfache oder Bruchteile mit den entsprechenden Vorsilben (**Tab. 2**) ist zu beachten, dass z. B.

$1\ m = 10^3$ mm, aber
$1\ m^2 = 10^6\ mm^2$ und
$1\ m^3 = 10^9\ mm^3$.

Eine vor allem für Flüssigkeiten und Gase häufig benützte Sondergröße für das *Volumen* ist der (oder das) *Liter** (l oder L):

$1\ l = 10^{-3}\ m^3 = 1\ dm^3$
$1\ ml = 10^{-6}\ m^3 = 1\ cm^3$
$1\ µl = 10^{-9}\ m^3 = 1\ mm^3$

Tab. 13.1 Einige aus den SI-Basiseinheiten m, kg, s, cd und A abgeleitete SI-Einheiten

C	**Coulomb**	**elektrische Ladung**	**s · A**
F	Farad	elektrische Kapazität	$C \cdot V^{-1} = m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^4 \cdot A^2$
Hz	Hertz	Frequenz	s^{-1}
J	Joule	Arbeit, Energie, Wärmemenge	$N \cdot m = m^2 \cdot kg \cdot s^{-2}$
lm	Lumen	Lichtstrom	cd · sr
lx	Lux	Beleuchtungsstärke	$lm \cdot m^{-2} = cd \cdot sr \cdot m^{-2}$
N	Newton	Kraft	$m \cdot kg \cdot s^{-2}$
Ω	Ohm	elektrischer Widerstand	$V \cdot A^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-2}$
Pa	Pascal	Druck	$N \cdot m^{-2} = m^{-1} \cdot kg \cdot s^{-2}$
S	Siemens	elektrischer Leitwert	$\Omega^{-1} = m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^3 \cdot A^2$
sr	Steradiant	räumlicher Winkel[1]	$1 (m^2 \cdot m^{-2})$
T	Tesla	magnetische Flussdichte	$Wb \cdot m^{-2} = kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
V	Volt	elektrische Spannung	$W \cdot A^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-1}$
W	Watt	Leistung	$J \cdot s^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3}$
Wb	Weber	magnetischer Fluss	$V \cdot s = m^2 \cdot kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$

[1] Der räumliche Winkel eines Kegels ist definiert als Quotient aus der ausgeschnittenen Fläche (F) auf der Oberfläche einer Kugel (mit Mittelpunkt an der Kegelspitze) und dem Quadrat des Kugelradius (r^2). Die SI-Einheit sr ist derjenige räumliche Winkel, bei dem r = 1 m und F = 1 m^2 beträgt, d. h. 1 sr = 1 $m^2 \cdot m^{-2}$.

Tab. 13.2 Vorsilben für Bruchteile und Vielfache von Maßeinheiten

Vorsilbe	Symbol	Faktor	Vorsilbe	Symbol	Faktor
Deka-	da	10^1	Dezi-	d	10^{-1}
Hekto-	h	10^2	Zenti-	c	10^{-2}
Kilo-	k	10^3	Milli-	m	10^{-3}
Mega-	M	10^6	Mikro-	µ	10^{-6}
Giga-	G	10^9	Nano-	n	10^{-9}
Tera-	T	10^{12}	Piko-	p	10^{-12}
Peta-	P	10^{15}	Femto-	f	10^{-15}
Exa-	E	10^{18}	Atto-	a	10^{-18}

Amerikanische und britische Volumeneinheiten werden folgendermaßen umgerechnet:

1 fluid ounce (amerikanisch) = 29,57 ml
1 fluid ounce (britisch) = 28,47 ml
1 U.S. liquid gallon = 3,785 l.
1 british (imperial) gallon = 4,546 l

Geschwindigkeit, Frequenz, Beschleunigung

Die **Geschwindigkeit** ist die zurückgelegte Länge pro Zeit mit der Einheit $m \cdot s^{-1}$. Bei Geschwindigkeiten von Flüssigkeiten wird neben dieser sog. **Lineargeschwindigkeit** noch der Begriff „**Volumengeschwindigkeit**" oder „Flussrate" verwendet. Gemeint ist damit dann ein *Volumenfluss pro Zeit* mit der Einheit $l \cdot s^{-1}$ oder $m^3 \cdot s^{-1}$.

Mit der **Frequenz** gibt man an, *wie oft* irgendein Ereignis (Pulsschlag, Atemzüge etc.) pro Zeiteinheit stattfindet. SI-Einheit ist s^{-1}, auch **Hertz** (**Hz**) genannt. Oft wird auch min^{-1} als Frequenzeinheit verwendet, wobei gilt

$min^{-1} = 1/60\,Hz \approx 0{,}0167\,Hz$.

Unter **Beschleunigung** versteht man die Geschwindigkeits*änderung* pro Zeit, die Einheit ist daher $m \cdot s^{-1} \cdot s^{-1} = m \cdot s^{-2}$. Eine Beschleunigungsangabe mit negativem Vorzeichen wird auch *Verzögerung* genannt. Wie schnell z. B. ein Auto beschleunigen und wie rasch es gebremst werden kann, wird beidesmal in $m \cdot s^{-2}$ ausgedrückt.

Kraft, Druck

Kraft ist Masse mal Beschleunigung (Spezialfall: „**Gewicht**" = **Gewichtskraft** = Masse mal Erdbeschleunigung). Da die Einheit der Masse kg ist und die der Beschleunigung $m \cdot s^{-2}$ (s. o.), gilt: Einheit der Kraft: $m \cdot kg \cdot s^{-2} = N$ (*Newton*).

Die früher gebrauchten Krafteinheiten werden so umgerechnet:

1 dyn = 10^{-5} N = 10 µN;
1 pond = $9{,}8 \cdot 10^{-3}$ N = 9,8 mN.

Druck ist *Kraft pro Fläche*. Es gilt also: Einheit des Druckes: $N \cdot m^{-2} = Pa$ (*Pascal*).

Andere Druckeinheiten (mmHg* wird für den Druck von Körperflüssigkeiten z. T. noch bevorzugt), werden in die SI-Einheit Pa folgendermaßen umgerechnet:

1 $mmH_2O \approx 9{,}8$ Pa
1 $cmH_2O \approx 98$ Pa
1 mmHg* = 133,3 Pa = 0,1333 kPa
1 Torr = 133,3 Pa = 0,1333 kPa
1 techn. Atmosphäre (at) ≈ 98,067 kPa
1 physik. Atmosphäre (atm) ≈ 101,324 kPa
1 $dyn \cdot cm^{-2}$ = 0,1 Pa
1 bar = 100 kPa

Arbeit, Energie, Wärmemenge

Arbeit ist *Kraft mal Weg,* d. h. Einheit der *Arbeit*: $N \cdot m = J$ (*Joule*). **Energie** und **Wärmemenge** haben ebenfalls die Einheit J. Auch das Produkt *Druck · Volumen* ($[N \cdot m^{-2}] \cdot m^3$) ergibt J: Druck-Volumen-Arbeit.

Andere Einheiten für Arbeit, Wärmemenge und Energie werden in J folgendermaßen umgerechnet:

1 erg = 10^{-7} J = 0,1 µJ
1 cal ≈ 4,185 J
1 kcal ≈ 4 185 J = 4,185 kJ
1 Ws = 1 J
1 kWh = $3{,}6 \cdot 10^6$ J = 3,6 MJ

Leistung ist *Arbeit pro Zeit*. Es gilt daher: Einheit der Leistung: $J \cdot s^{-1} = W$ (*Watt*). Auch der *Wärmestrom* hat die Einheit W. Andere Einheiten für die Leistung werden folgendermaßen umgerechnet:

1 erg · s^{-1} = 10^{-7} W = 0,1 µW
1 cal · h^{-1} = $1{,}163 \cdot 10^{-3}$ W = 1,163 mW
1 PS = 735,5 W = 0,7 355 kW

Masse, Stoffmenge

Masse hat die Basiseinheit *Kilogramm* (kg), d. h., hier wurde ausnahmsweise die mit der Vorsilbe „kilo" versehene Einheit als Basiseinheit verwendet (statt Mg wird die Einheit *Tonne**, t, verwendet). Eine Masse wird meist dadurch bestimmt, dass ihre durch die Erdanziehung hervorgerufene *Gewichtskraft* (= „Gewicht", s. o.) gemessen wird, die Skala der Waage aber in Masseeinheiten (g, kg) geeicht ist.

Britisch-amerikanische Masseeinheiten werden folgendermaßen umgerechnet:

Avoirdupois weight:
1 ounce (oz.) = 28,35 g
1 pound (lb.) = 453,6 g
Apothecaries' und troy weight:
1 ounce = 31,1 g
1 pound = 373,2 g

Die **atomare Masseneinheit u** (für **u**nified atomic mass unit) ist eine Maßeinheit für die Masse eines Moleküls oder eines Atoms (**Molekül-** bzw. **Atommasse**). Sie wird in der internationalen Literatur häufig auch *Dalton* (Da) genannt (keine SI-Einheit), wobei 1 u = 1 Da = 1/12 der Masse eines ^{12}C-Atoms = 1 g/Avogadrokonstante; diese Konstante beträgt $6{,}022 \cdot 10^{23}$. Daher gilt:

1 u = 1 Da = 1 g/$(6{,}022 \cdot 10^{23}) = 1{,}66\,054 \cdot 10^{-24}$ g

1000 u = 1000 Da = 1 ku = 1 kDa

Die **relative Molekülmasse M_r** (früher „Molekulargewicht") entspricht dem *Verhältnis* der betreffenden Molekülmasse zu 1/12 der Masse eines ^{12}C-Atoms. Als relative Größe ist sie dimensionslos.

Eine der Masse verwandte Messgröße ist die **Stoffmenge**, die in Mol (Symbol: *mol*) angegeben wird. 1 mol eines Stoffes besteht aus ebenso vielen Teilchen (Atomen, Molekülen, Ionen) wie in 12 g des Nuklids ^{12}C enthalten sind, nämlich aus $6{,}022 \cdot 10^{23}$ Teilchen. Für die **Umrechnung von Stoffmenge in Masse** gilt daher: 1 mol ist diejenige Stoffmasse (in g), die die relative Molekül-, Ionen- oder Atommasse dieses Stoffe angibt, d. h. wievielmal mehr Masse das Atom, Molekül oder Ion hat als 1/12 des ^{12}C-Atoms.

Beispiele:

rel. Molekülmasse von H_2O: 18 → 1 mol H_2O = 18 g H_2O.

rel. Atommasse von Na: 23 → 1 mol Na^+-Ionen = 23 g Na^+-Ionen.

rel. Molekülmasse von $CaCl_2$: $(40 + 2 \cdot 35{,}5) = 111$ → 1 mol $CaCl_2$ = 111 g $CaCl_2$. (In 1 mol $CaCl_2$ sind 2 mol Cl^--Ionen und 1 mol Ca^{2+}-Ionen enthalten.)

Teilt man mol durch die *Wertigkeit* des betroffenen Ions, ergibt sich die **Äquivalentmasse** mit der Maßeinheit *val* (engl: eq; beides keine SI-Einheiten): Bei einwertigen Ionen ist mol und val gleich groß:

1 val Na^+ = 1/1 mol Na^+.

Bei zweiwertigen Ionen (z. B. Ca^{2+}, s. o.) gilt:

1 val Ca^{2+} = $^1/_2$ mol Ca^{2+} oder
1 mol Ca^{2+} = 2 val Ca^{2+}.

Eine weitere, vom Mol (mol) abgeleitete Größe ist das Osmol (*osm*) (s. u.).

Elektrische Größen

Das Wandern von elektrisch geladenen Teilchen, also z. B. von (negativ geladenen) Elektronen durch einen Draht, bezeichnet man als elektrischen Strom. Wie viele Teilchen/Zeit dabei fließen, wird mit der **Stromstärke** ausgedrückt. Deren Einheit ist das *Ampere* (*A*). Auch eine Wanderung von Ionen (Na^+, Cl^- etc.), z. B. durch eine Zellmembran, also ein *Ionenstrom*, wird in A ausgedrückt. Ein elektrischer Strom kann nur fließen, wenn eine elektrische **Potenzialdifferenz**, auch kurz **Spannung** oder **„Potenzial"** genannt, besteht. Eine Batterie oder ein Dynamo z. B. erzeugen eine solche Spannung. Im Organismus entstehen elektrische Spannungen meist durch den Transport von Ionen (S. 44). Die Einheit der elektrischen Spannung ist das *Volt* (V; **Tab. 1**).

Wie viel Strom bei gegebener Spannung fließt, hängt vom elektrischen **Widerstand** ab (*Ohm-Gesetz*: Spannung = Strom · Widerstand). Seine Einheit ist das *Ohm* (Ω; **Tab. 1**), sein Kehrwert (1/Widerstand) der elektrische **Leitwert** mit der Einheit *Siemens* ($S = \Omega^{-1}$). In der Membranphysiologie bezieht man den Widerstand auf die Membranfläche ($\Omega \cdot m^2$). Dessen Kehrwert ist die **Ionenleitfähigkeit** (S. 44) ($\Omega^{-1} \cdot m^{-2} = S \cdot m^{-2}$).

Elektrische **Arbeit** oder **Energie** wird, wie jede Arbeit, in *Joule* (J) oder *Wattsekunden* (Ws) ausgedrückt, die **elektrische Leistung**, wie jede Leistung, in *Watt* (W).

Die elektrische **Kapazität** eines Kondensators oder, in der Physiologie, etwa einer Zellmembran ist das Verhältnis von Ladung (C) zu Spannung (V). Die Einheit dafür ist das *Farad* (F; **Tab. 1**)

Während beim **Gleichstrom** der Strom immer in derselben Richtung fließt, ändert sich die Richtung des Stromflusses beim **Wechselstrom** dauernd. Wie oft ein Hin- und Herwechseln (= 1 Periode) pro Zeit erfolgt, wird mit der *Frequenz* (Hz) ausgedrückt. Das normale Lichtnetz z. B. hat eine Frequenz von 50 Hz.

Temperatur

SI-Einheit der **Temperatur** ist das *Kelvin* (K), wobei 0 K (*absoluter Nullpunkt*) die tiefste, überhaupt mögliche Temperatur darstellt. Von der Kelvin-Skala abgeleitet ist die Celsius-Skala mit der Einheit *Grad Celsius** (°C). Es gilt:

Temperatur in °C =
Temperatur in K – 273,15.

Im Amerikanischen wird die Temperatur meist in *Grad Fahrenheit* (°F) angegeben. Für die Umrechnung in °C gilt:

Temperatur in °F = (9/5 · Temperatur in °C) + 32, und umgekehrt:

Temperatur in °C = 5/9 · (Temperatur in °F – 32).

Einige wichtige Temperaturen ergeben umgerechnet:

	K	°C	°F
Gefrierpunkt von H_2O	273	0	+ 32
Zimmertemperatur	293 bis 298	+ 20 bis + 25	+ 68 bis + 77
Körperkerntemperatur	310	+ 37	+ 98,6
Fieber	311 bis 315	+ 38 bis + 42	+ 100 bis + 108
Siedepunkt des Wassers (Meereshöhe)	373	+ 100	+ 212

Konzentration, Fraktion und Aktivität

Der in Physiologie und Medizin viel gebrauchte Ausdruck **Konzentration** kann mehreres bedeuten, nämlich

eine *Massenkonzentration*, d. h. die Masse eines Stoffes pro Volumeneinheit (z. B. g/l = kg/m^3),

eine *Stoffmengenkonzentration* oder molare Konzentration, d. h. eine Stoffmenge pro Volumeneinheit *Lösung* (z. B. mol/l),

eine *molale* **Konzentration**, d. h. eine Stoffmenge pro Masse Lösungs*mittel* (z. B. mol/kg H_2O),

SI-Einheit der **Massenkonzentration** ist g/l (kg/m^3, mg/ml usw.). Die Umrechnung einiger bisher benützter Größen erfolgt so:

1 g/100 ml = 10 g/l
1 g% = 10 g/l
1 % (w/v) = 10 g/l
1 g‰ = 1 g/l
1 mg% = 10 mg/l
1 mg/100 ml = 10 mg/l
1 µg% = 10 µg/l
1γ% = 10 µg/l

SI-Einheit der **Stoffmengenkonzentration** ist mol/l (bzw. mol/m^3, mmol/l etc.). Umrechnungen:

1 M (molar) = 1 mol/l
1 N (normal) = (1/Wertigkeit) · mol/l
1 mM (mmolar) = 1 mmol/l
1 val/l (eq/l) = (1/Wertigkeit) · mol/l

In stark verdünnten Lösungen unterscheidet sich die molare von der molalen Konzentration nur dadurch, dass die Gleichung 1 l Wasser = 1 kg Wasser nur bei einer ganz bestimmten Temperatur gilt (4 °C). Physiologische Flüs-

sigkeiten sind aber keineswegs stark verdünnte Lösungen. In ihnen kann das Volumen der gelösten Stoffe wesentlich zum Gesamtvolumen der Lösung beitragen. So besteht 1 l Plasma nur aus 0,93 l Wasser, die restlichen 70 ml sind Proteine und Salze. Hier differieren Molarität und Molalität bereits um 7 %. In der intrazellulären Flüssigkeit kann diese Differenz sogar mehr als 30 % betragen. Während es oft die Molarität ist, die (volumetrisch) gemessen wird, ist es die Molalität, die für chemische Reaktionen sowie für biophysikalische und biologische Vorgänge entscheidend ist.

Ein thermodynamisches Maß für die physikochemisch *wirksame* Konzentration ist die **Aktivität** (**a**). In der Physiologie wird sie häufig bei Ionen verwendet, da mit ionensensitiven Elektroden (H^+-, Na^+-, K^+-, Cl^--, Ca^{2+}-Elektroden) die Aktivität und nicht die Molalität gemessen wird. Aktivität und Molalität sind gleich, solange die gesamte **Ionenstärke** (μ) sehr klein ist, d. h. bei einer idealen Lösung; μ hängt von den Ladungen und Konzentrationen aller Ionen in der Lösung ab:

$$\mu = 0,5\left(z_1^2 \cdot c_1 + z_2^2 \cdot c_2 + \cdots + z_i^2 \cdot c_i\right), \qquad (13.1)$$

wobei z_i die Ladung des Ions i, c_i seine molale Konzentration und 1, 2, ..., i die Ionentypen in der Lösung bedeuten. Bei der hohen Ionenstärke biologischer Flüssigkeiten beeinflussen sich die gelösten Teilchen gegenseitig, sodass die Aktivität a immer deutlich kleiner ist als die molale Konzentration c. Die Aktivität wird berechnet aus: $a = f \cdot c$, wobei f = **Aktivitätskoeffizient**. Bei einer Ionenstärke von z. B. 0,1, was einer Lösung mit 100 mmol NaCl/kg H_2O entspricht, beträgt f für Na^+ 0,76; die für biophysikalische Vorgänge entscheidende Aktivität ist hier also um ein Viertel geringer als die Molalität.

Bei schwachen Elektrolyten, die nicht vollständig dissoziieren, hängt die Molalität und Aktivität freier Ionen darüber hinaus natürlich auch noch vom **Dissoziationsgrad** in der betreffenden Lösung ab.

Mit **Fraktion** („fraktionelle Konzentration") ist eine relative Einheit gemeint, so:

ein *Massenverhältnis*, d. h. ein Massenanteil pro Gesamtmasse (z. B. g/g),

ein *Mengenverhältnis* (z. B. mol/mol) oder

ein *Volumenverhältnis* (z. B. l/l).

Fraktionen haben also die „Einheit" 1 (bzw. 10^{-3}, 10^{-6} usw.). Dabei ist die ungekürzte Einheit (g/g usw.) vorzuziehen, weil sie angibt, um welche Fraktion es sich handelt. Die Fraktionen %, ‰, ppm (parts per million) und ppb (parts per billion; im Englischen: billion = 10^9) werden für alle Arten von Fraktionen verwendet.

Umrechnungen:

1 % = 0,01

1 ‰ = $1 \cdot 10^{-3}$

1 Gew. % = 0,01 g/g

1 Vol% = 0,01 l/l

1 ppm = $1 \cdot 10^{-6}$

1 ppb = $1 \cdot 10^{-9}$

Osmolalität, osmotischer und onkotischer Druck

Ein von der Molarität (s. o.) abgeleiteter Begriff ist die **Osmolarität** (osm/l. Damit ist die *Konzentration aller osmotisch wirksamen Teilchen* in einer Lösung gemeint, gleichgültig um welche Stoffe oder Stoffmischungen es sich dabei handelt. Allerdings ergibt der auf das Volumen der Gesamtlösung bezogene Begriff der Osmolarität) meist wenig Sinn; sowohl seine Messung mit dem Osmometer als auch seine biophysikalische Anwendung beziehen sich auf die Konzentration im Lösungs*mittel*. Aus diesem Grund (und weil Volumenangaben temperaturabhängig sind) ist die Angabe der **Osmola*l*ität** (osm/kg H_2O) meist sinnvoller.

Die **ideale Osmolalität** wird von der Molalität (s.o) der betreffenden Substanzen abgeleitet. Wird z. B. 1 mmol (= 180 mg) Glucose in 1 kg Wasser gelöst (= 1 l bei 4 °C), beträgt die Molalität 1 mmol/kg H_2O und die ideale Osmolalität 1 mosm/kg H_2O. Das ändert sich, wenn Elektrolyte wie NaCl gelöst werden, da sie dissoziieren: $NaCl \rightleftharpoons Na^+ + Cl^-$. Jedes dieser beiden Ionen ist osmotisch aktiv. Wenn ein dissoziierender Stoff demnach in 1 kg Wasser gelöst wird, so gilt: ideale Osmolalität = Molalität mal Zahl der Dissoziationsprodukte; 1 mmol NaCl/kg H_2O ergibt also 2 mosm/kg H_2O. Im Gegensatz zu NaCl dissoziieren schwächere Elektrolyte nur teilweise; auch hier muss deren *Dissoziationsgrad* berücksichtigt werden.

Diese Berechnung gilt nur für ideale, also extrem verdünnte Lösungen. Wie oben beim Begriff Aktivität bereits erwähnt, sind die Körperflüssigkeiten jedoch **nichtideale** (= **reale**) **Lösungen**, in denen die reale Osmolalität kleiner ist als die ideale. Letztere muss mit dem *osmotischen Koeffizienten* g (ist *nicht* mit dem Aktivitätskoeffizienten identisch) multipliziert werden, um den realen Wert zu erhalten. g ist konzentrationsabhängig und beträgt z. B. für NaCl bei einer (idealen) Osmolalität von 300 mosm/kg H_2O etwa 0,926. Die reale Osmolalität dieser NaCl-Lösung beträgt also $0,926 \cdot 300 = 278$ mosm/kg H_2O.

Lösungen, die die gleiche reale Osmolalität wie das Plasma haben (ca. 290 mosm/kg H_2O), werden *is(o)osmolal* genannt, solche mit höherer bzw. niedrigerer Osmolalität *hyper-* bzw. *hyp(o)osmolal*.

Osmolalität und Tonizität

Osmotisch aktive Lösungsbestandteile (reale Osmolalität, s. o.) rufen einen **osmotischen Druck** π hervor, der sich nach der **van't Hoff-Gleichung** errechnet:

$$\pi = R \cdot T \cdot c_{osm}, \qquad (13.2)$$

wobei R = allgemeine Gaskonstante (8,314 J. $K^{-1} \cdot osm^{-1}$), T = absolute Temperatur (K) und c_{osm} = reale Osmolalität in osm · $(m^3\ H_2O)^{-1}$ = mosm · $(l\ H_2O)^{-1}$. Sind zwei Lösungen unterschiedlicher Osmolalität (Δc_{osm}) durch eine wasserdurchlässige **selektive Membran** voneinander getrennt, so ruft Δc_{osm} im Steady State (Fließgleichgewicht) eine **osmotische Druckdifferenz** Δπ über der Membran hervor, wenn sie für die gelösten Teilchen weniger durchlässig ist als für Wasser. Dabei wird die Selektivität oder relative Dichtheit der Membran für die gelösten Stoffe durch den **Reflexionskoeffizienten σ** beschrieben. σ kann Werte zwischen 1 (undurchlässig) und 0 (genauso permeationsfähig wie Wasser) annehmen. (Bei σ = 1 spricht man auch von einer *semipermeablen Membran*.) Unter Verwendung von Gl. (13.2) errechnet sich die osmotische Druckdifferenz Δπ dann nach **van't Hoff** und **Staverman** so:

$$\Delta\pi = \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta c_{osm}; \qquad (13.3)$$

Gl. (13.3) zeigt, dass z. B. eine Lösung, die die gleiche Osmolalität besitzt wie das Blutplasma, an einer Membran im Steady State nur dann den gleichen osmotischen Druck hervorruft wie das Plasma (d. h. gegenüber dem Blutplasma isoton ist), wenn σ = 1, d. h., wenn die Membran streng semipermeabel ist.

Zwischen Blutplasma und dem Zytosol der Erythrozyten (und dem aller anderen Zellen im Körper) herrscht (im Steady State) Isotonie. Werden Erythrozyten nun in eine Harnstofflösung mit 290 mosm/kg H_2O überführt, herrscht, außer im ersten Moment, trotz der Isosmolalität keine Isotonie, da der Harnstoff (σ < 1) in die Erythrozyten diffundiert. Dadurch wird das Erythrozyteninnere hyperton und Wasser wird „nachgesaugt" (Osmose) (S. 36), sodass die Erythrozyten zuerst anschwellen und dann platzen.

Überall dort im Körper, wo gelöste Substanzen wasserdurchlässige Zellmembranen oder -verbände durchdringen, z. B. NaCl am Epithel des Dünndarms oder des proximalen Nierentubulus, entsteht also ein **osmotischer Gradient**, entlang dessen Wasser nachfolgt. Das Ausmaß eines solchen *Wasser-* oder *Volumenflusses* Jv ($m^3 \cdot s^{-1}$) ist von der Wasserdurchlässigkeit, der sog. *hydraulischen Leitfähigkeit* k ($m \cdot s^{-1} \cdot Pa^{-1}$), von der Durchtrittsfläche F (m^2) und von der Druckdifferenz, in diesem Fall der osmotischen Druckdifferenz Δπ (Pa), abhängig:

$$Jv = k \cdot F \cdot \Delta\pi \quad [m^3 \cdot s^{-1}] \qquad (13.4)$$

Da k und F an biologischen Membranen und Zellverbänden gewöhnlich nicht getrennt bestimmbar sind, wird das Produkt k · F häufig als *Ultrafiltrationskoeffizient* K_f ($m^3 \cdot s^{-1} \cdot Pa^{-1}$) zusammengefasst (S. 174).

Ebenso wie der Transport von osmotisch wirksamen Teilchen einen Wasserfluss auslöst, reißt dieser Wasserstrom umgekehrt auch gelöste Teilchen mit sich: *konvektiver Transport* (engl.: *Solvent Drag*) (S. 36).

Ist der Zellwall undurchlässig für eine bestimmte Substanz (σ = 1), findet nicht nur kein Solvent Drag statt, sondern das Wasser wird sogar auf der Seite, wo sich diese Substanz befindet, zurückgehalten. Angewandt auf die oben genannten Epithelien heißt das z. B., dass aus dem Tubulus- bzw. Darmlumen nicht resorbierbare Substanzen zur osmotischen Diurese (S. 196) bzw. zu einem erhöhten Wassergehalt des Stuhles führen. Salinische Abführmittel wirken z. B. so (S. 290).

Onkotischer (kolloidosmotischer) Druck

Wie alle anderen gelösten Teilchen im Plasma erzeugen auch die makromolekularen Proteine einen osmotischen Druck. Er wird *onkotischer* oder *kolloidosmotischer Druck* genannt. An einer streng semipermeablen Membran (s. o.) wäre er mit seinen ca. 3,5 kPa (25 mmHg) gegenüber dem osmotischen Druck der kleinmolekularen Plasmabestandteile vernachlässigbar. Was den onkotischen Druck im Organismus so wichtig macht, ist die Tatsache, dass die Auskleidung der Blutgefäße, das **Endothel**, für all die kleinmolekularen Plasmabestandteile gut durchlässig ist (σ ≈ 0), sodass nach Gl. (13.3) ihr osmotischer Druck am Endothel praktisch Null ist. Damit wird dort nur der onkotische Druck der Proteine wirksam, für die das Endothel, je nach Kapillarbezirk, eingeschränkt oder praktisch gar nicht durchlässig ist. Diese Eigenschaft (σ >> 0) und der gegenüber dem Interstitium hohe Proteingehalt des Plasmas (ca. 75 g/l) sind es, die dem blutdruckgetriebenen Ausstrom von Plasmawasser ins Interstitium, also einer **Filtration**, entgegenwirken. Nur damit wird das Endothel zu einer wirksamen Volumenbarriere zwischen Plasmaraum und Interstitium.

Tritt, durch den Blutdruck getrieben, Wasser aus dem Blut ins Interstitium über (Filtration),

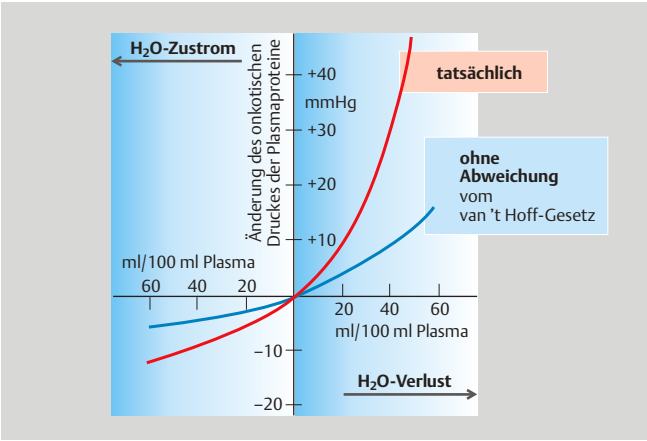


Abb. 13.1 A. Physiologische Bedeutung der Abweichung des onkotischen Druckes des Plasmas von der van't Hoff-Beziehung. Ein Wasserverlust aus dem Plasma verursacht einen überproportionalen Anstieg des onkotischen Druckes, der dem Verlust von Plasmawasser entgegenwirkt. Auch bei einem Zustrom von Wasser, also einer Plasmaverdünnung, ist das überproportionale Absinken des onkotischen Druckes zu erkennen, wenn auch weniger ausgeprägt. Beides trägt wesentlich zur Konstanthaltung des Blutvolumens und gleichzeitig zur Vermeidung von Ödemen bei. (Nach Landis EM u. Pappenheimer JR, Handbook of Physiology. Section 2: Circulation, Vol. II. American Physiological Society: Washington D.C. 1963, S. 975.)

so erhöht sich im Plasma die Proteinkonzentration und damit auch der onkotische Druck π (S. 174). Dieser Anstieg ist wesentlich größer, als es Gl. (13.3) erwarten ließe (**A**). Grund dieser Abweichung sind bestimmte biophysikalische Eigenschaften der Plasmaproteine. Strömt also Wasser druckbedingt aus der oder in die Blutbahn, sorgen diese relativ hohen Änderungen des onkotischen Druckes selbsttätig für einen Gegendruck, der den Wasserstrom begrenzt.

pH-Wert, pK-Wert, Puffer

Für die *Konzentration der H⁺-Ionen*, [H⁺], wird eine spezielle Einheit, der **pH-Wert**, verwendet. Nach *Sörensen* ist der pH-Wert der *negative dekadische Logarithmus* der *molalen* H⁺-Ionenkonzentration in mol/kg H_2O. Das heißt:

1 mol/kg $H_2O = 10^0$ mol/kg H_2O: pH 0
0,1 mol/kg $H_2O = 10^{-1}$ mol/kg H_2O: pH 1
usw. bis 10^{-14} mol/kg H_2O: pH 14

Allerdings wird der pH-Wert gewöhnlich mit der Glaselektrode gemessen, d. h., es wird die **H⁺-Aktivität** (s. o.) bestimmt. Deswegen gilt:

$$pH = -\log (f_H \cdot [H^+]),$$

wobei f_H der *Aktivitätskoeffizient* ist. Bei der Ionenstärke des Plasmas (s. o.) beträgt $f_H \approx 0{,}8$.

Betrachtet man pH-Wert-Änderungen, muss die logarithmische Natur des pH-Wertes berücksichtigt werden. Steigt z. B. der pH von 7,4 (= 40 nmol/kg H_2O) auf 7,7, so sinkt die H⁺-Aktivität um 20 nmol/kg H_2O. Derselbe pH-Sprung in die Gegenrichtung, also von 7,4 auf 7,1, beinhaltet aber einen Anstieg der H⁺-Aktivität um 40 nmol/kg H_2O!

Formal ähnlich dem pH-Wert ist der **pK-Wert**. Er ist der *negative dekadische Logarithmus der Dissoziationskonstante* K_a einer Säure bzw. K_b einer Base:

$pK_a = -\log K_a$
$pK_b = -\log K_b$

(Bei einer Säure und ihrer dazugehörigen Base ist $pK_a + pK_b = 14$, sodass sich pK_a aus pK_b errechnen lässt und umgekehrt.)

Dissoziiert z. B. eine schwache Säure (AH):

$$AH \leftrightharpoons A^- + H^+, \qquad (13.5)$$

so gilt nach dem Massenwirkungsgesetz, dass das Produkt der molalen Konzentration (eckige Klammer = Konzentration) der entstehenden Reaktionspartner, geteilt durch die Konzentration der undissoziierten Substanz, konstant ist:

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+] \cdot f_H}{[AH]} \qquad (13.6)$$

Logarithmiert man diese Gleichung und setzt für $[H^+]$ die Aktivität ein, ergibt sich:

$$\log K_a = \log\frac{[A^-]}{[AH]} + \log([H^+] \cdot f_H) \qquad (13.7)$$

oder

$$-\log([H^+] \cdot f_H) = -\log K_a + \log\frac{[A^-]}{[AH]} \qquad (13.8)$$

oder (nach den obigen Definitionen für den pH- und den pK_a-Wert):

$$\mathbf{pH} = \mathbf{pK_a} + \mathbf{log}\frac{[\mathbf{A^-}]}{[\mathbf{AH}]} \qquad (13.9)$$

(Da für $[A^-]$ und [AH] hier nicht deren Aktivitäten eingesetzt sind, ist pK_a in nichtidealen Lösungen konzentrationsabhängig.)

Gl. (13.9) ist die allgemeine Form der **Henderson-Hasselbalch-Gleichung** (S. 160), zeigt also den Zusammenhang zwischen dem pH-Wert einer Lösung und dem jeweiligen Konzentrationsverhältnis der dissoziierten zur undissoziierten Form einer Substanz. Ist $[A^-] = [AH]$, das Verhältnis also gleich $1/1 = 1$, ergibt sich $pH = pK_a$, da $\log 1 = 0$.

Eine schwache Säure (AH) bildet zusammen mit ihrer dissoziierten Form (A^-) ein **Puffersystem** für H^+-Ionen und OH^--Ionen:

H^+-Zugabe: $A^- + H^+ \rightleftharpoons AH$

OH^--Zugabe: $AH + OH^- \rightleftharpoons A^- + H_2O$

Die *beste Pufferung* wird dabei erreicht, wenn $[AH] = [A^-]$, d. h., wenn der pH-Wert der Lösung gleich dem pK_a-Wert des Puffers ist.

Ein **Beispiel** soll das illustrieren: $[A^-]$ sei 10 mmol/l, ebenso [AH]. Der pK_a-Wert sei 7,0. Zugegeben werden 2 mmol/l H^+-Ionen, d. h., $[A^-]/[AH]$ verschiebt sich von 10/10 auf 8/12, da 2 mmol/l A^- mit den H^+-Ionen in 2 mmol/l AH umgewandelt wurden; log 8/12 ≈ 0,18, d. h. der pH-Wert verschiebt sich um 0,18 pH-Einheiten von 7,0 auf 6,82. Wäre hingegen das Verhältnis $[A^-]/[AH]$ anfangs schon 3/17 gewesen, hätte sich der pH-Wert durch Zugabe der gleichen H^+-Ionenmenge von anfangs (7 + log 3/17 =) 6,25 auf (7 + log 1/19 =) 5,7 verschoben, also um 0,55 pH-Einheiten.

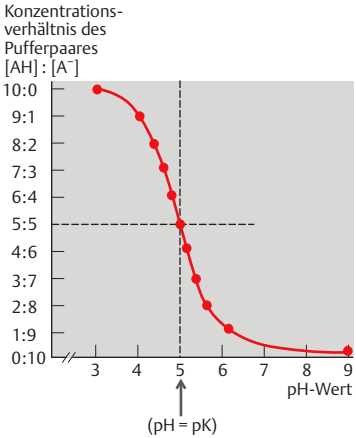


Abb. 13.2 B. Pufferungskurve. Grafische Darstellung des Konzentrationsverhältnisses von Puffersäure/Pufferbase, $[AH]/[A^-]$, in Abhängigkeit vom pH-Wert. Die Zahlenwerte entsprechen etwa denen des Pufferpaares Essigsäure/Acetat (pK_a-Wert = 4,7). Ein Puffer puffert dann optimal, wenn der pH-Wert der Lösung gleich dem pK-Wert des Puffers ist, d. h., wenn $[AH] = [A^-]$ (gestrichelte Linien).

Grafisch dargestellt ergibt die Titration einer Pufferlösung mit H^+- (oder OH^--)Ionen eine sog. **Pufferungskurve** (**B**). Ihr steiler Anteil zeigt den Bereich der besten Pufferung an, in dessen Mitte (am *Umkehrpunkt* der Kurve) der pK_a-Wert liegt. Moleküle, die mehrere H^+-Ionen aufnehmen (bzw. abgeben) können, haben mehrere pK_a-Werte und damit auch mehrere Bereiche optimaler Pufferung. Phosphorsäure (H_3PO_4) kann 3 H^+-Ionen abgeben, wobei nacheinander $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} und PO_4^{3-} entstehen. Für den Organismus wichtig ist davon das Pufferpaar $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ mit einem pK_a von 6,8 (S. 198).

Die absolute Steilheit, $d[A^-]/d(pH)$, einer Pufferkurve (Auftragung von pH gegen $[A^-]$) ist ein Maß für die **Pufferkapazität** ($mol \cdot l^{-1} \cdot [\Delta pH]^{-1}$).

Zahlen, die sehr viel größer oder sehr viel kleiner als 1 sind, lassen sich nur umständlich und unübersichtlich schreiben. Man verwendet daher sog. **Zehnerpotenzen**, die folgendermaßen entstehen:

$100 = 10 \cdot 10 = 10^2$

$1000 = 10 \cdot 10 \cdot 10 = 10^3$

$10\,000 = 10 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 10 = 10^4$ usw.

Wie oft die 10 bei diesem Malnehmen vorkommt, wird also vereinfacht mit einer **Hochzahl** (**Exponent**) ausgedrückt. Ist die Zahl nicht genau eine Zehnerpotenz (z. B. 34 500), teilt man durch die nächstniedrigere Zehnerpotenz (10 000) und schreibt das Ergebnis (3,45) als Multiplikationsfaktor vor diese Zehnerpotenz: $3{,}45 \cdot 10^4$.

10 kann man nach dem eben Gesagten auch 10^1 schreiben. Noch kleinere Zahlen werden folgendermaßen gebildet:

$1 = 10:10 = 10^0$

$0{,}1 = 10:10:10 = 10^{-1}$

$0{,}01 = 10:10:10:10 = 10^{-2}$ usw.

0,04 z. B. kann man dabei ähnlich wie zuvor auflösen in $4 \cdot 0{,}01 = 4 \cdot 10^{-2}$.

Merke: Bei Zahlen, die kleiner als 1 sind, errechnet sich die (negative) Hochzahl daraus, an welcher *Stelle nach dem Komma* die 1 steht. Daher: $0{,}001 = 10^{-3}$.

Bei Zahlen ab 10 zieht man von den *Stellen vor dem Komma* 1 ab; der Rest entspricht dann der (positiven) Hochzahl. Daher $1124{,}5 = 1{,}1245 \cdot 10^3$.

Auch **Maßeinheiten** können mit Hochzahlen versehen sein, z. B. m^3. Das heißt dann, genau wie bei 10^3, dass die Basis, also m, 3-mal mit sich selbst malgenommen wird $(m \cdot m \cdot m)$ (S. 412). Ebenso werden negative Hochzahlen bei Maßeinheiten benützt: genau wie $1/10 = 10^{-1}$ kann man s^{-1} statt 1/s oder $mol \cdot l^{-1}$ statt mol/l schreiben.

Das **Rechnen mit Potenzen** hat eigene Regeln:

Zusammenzählen und Abziehen ist nur bei *gleicher Hochzahl* möglich, z. B.:

$(2{,}5 \cdot 10^2) + (1{,}5 \cdot 10^2) = 4 \cdot 10^2$, aber

$(2 \cdot 10^3) + (3 \cdot 10^2)$ muss umgewandelt werden in

$(2 \cdot 10^3) + (0{,}3 \cdot 10^3) = 2{,}3 \cdot 10^3$.

Malnehmen der Potenzen bedeutet Zusammenzählen der Hochzahlen. Teilen der Potenzen bedeutet Abziehen der Hochzahlen, z. B.:

$10^2 \cdot 10^3 = 10^{2+3} = 10^5$

$10^4 : 10^2 = 10^{4-2} = 10^2$

$10^2 : 10^4 = 10^{2-4} = 10^{-2}$

Zahlen *vor* den Zehnerpotenzen werden dabei wie gewohnt behandelt, z. B.:

$(3 \cdot 10^2) \cdot (2 \cdot 10^3) = 2 \cdot 3 \cdot 10^{2+3} = 6 \cdot 10^5$.

Man kann auch mit den Hochzahlen (*Exponenten*) alleine rechnen, man spricht dann vom **Logarithmenrechnen**: Wird irgendeine Zahl (z. B. 100) als Potenz zur Basis 10 (im Beispiel: 10^2) geschrieben, so wird die Hochzahl (im Beispiel: 2) als (**dekadischer**) **Logarithmus** von 100 (abgekürzt **log** 100 oder **lg** 100) bezeichnet. Solche Logarithmen finden in der Physiologie z. B. bei der Definition des pH-Wertes (s. o.) oder bei der Auftragung des Schalldruckes mit der Dezibelskala (▶ Abb. 12.31) Verwendung.

Als **natürlicher Logarithmus** (**ln**) wird der Exponent zur Basis *e* verwendet, wobei

$e = 2{,}71\,828...$

Da $\log x = \ln x / \ln 10$ und $\ln 10 = 2{,}302\,585...$, erfolgt die *Umrechnung von ln in log* und umgekehrt folgendermaßen:

$\log x = \ln x / 2{,}3$

$\ln x = 2{,}3 \cdot \log x$

Beim **Rechnen mit Logarithmen** erniedrigt sich die Rechenart um eine Stufe, d. h., aus einer Multiplikation wird eine Addition, aus einer Potenzierung eine Multiplikation usw., also:

$\log (a \cdot b) = \log a + \log b$

$\log (a/b) = \log a - \log b$

$\log a^n = n \cdot \log a$

$\log \sqrt[n]{a} = (\log a)/n$

Sonderfälle sind:

$\log 10 = \ln e = 1$

$\log 1 = \ln 1 = 0$

$\log 0 = \ln 0 = \pm \infty$

Um z. B. den Verlauf der Körpertemperatur bei einem Patienten über längere Zeit zu überschauen, stellt man die Temperatur mit der zugehörigen Uhrzeit grafisch dar (**C**). Die beiden Achsen, auf denen in diesem Fall Temperatur und Zeit aufgetragen sind, nennt man allgemein **Koordinaten**, wobei die senkrechte Achse *Ordinate* (hier Temperatur), die waagrechte Achse *Abszisse* (hier Uhrzeit) genannt wird. Auf der Abszisse wird meist die zuerst gewählte variable Größe x (hier Uhrzeit), auf der Ordinate die davon abhängige variable Größe y (hier Körpertemperatur) aufgetragen. Daher die Bezeichnung x-Achse für die Abszisse und y-Achse für die Ordinate. Mit dieser grafischen Methode kann man alle möglichen Messwerte gegen andere, jeweils zugehörige Messwerte auftragen, z. B. Körpergröße gegen Lebensalter oder Lungenvolumen gegen intrapulmonalen Druck (▶ Abb. 5.6).

Dabei kann man auch erkennen, ob sich die beiden Messgrößen miteinander ändern (*korrelieren*) oder nicht: Trägt man z. B. auf der Ordinate (senkrecht) die Körpergröße auf, auf der Abszisse (waagrecht) das Alter, steigt die Kurve während des Körperwachstums an, ab ca. dem 17. Lebensjahr verläuft sie jedoch waagerecht; das bedeutet, dass die Körpergröße in der ersten Phase vom Alter abhängig, in der zweiten (waagerechten) Phase jedoch weitgehend altersunabhängig ist. Eine Korrelation (s. u.) beweist für sich alleine allerdings keine *kausale* Abhängigkeit. So korrelierte z. B. im Elsass für eine gewisse Zeit der Geburtenrückgang mit der zahlenmäßigen Abnahme der nistenden Störche.

Will man in ihrer Größe *sehr unterschiedliche Messdaten* (z. B. 1 bis 100 000) auf einer Koordinate unterbringen, können entweder die kleinen Größen nicht mehr getrennt voneinander dargestellt werden, oder aber die Koordinatenachsen werden zu lang. Man hilft sich in diesem Fall mit der Auftragung der Daten in Form ihrer *Potenzen* oder ihrer *Logarithmen* (s. o.): statt 1, 10, 100, 1000 usw. schreibt man 10^0, 10^1, 10^2, 10^3 usw. oder die Logarithmen 0, 1, 2, 3 usw. In dieser Form sind also die niedrigen Zahlen relativ genau darzustellen, und trotzdem passen die großen Zahlen noch auf die (vernünftig lange) Koordinatenachse (z. B. Hörkurven, ▶ Abb. 12.31B).

Eine Korrelation kann *linear* sein (**D1**, violette Gerade) und gehorcht dann der **Geradengleichung**

$y = a \cdot x + b$,

wobei a die *Steigung* der Geraden und b der Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse (= *Achsenabschnitt*, d. h. bei $x = 0$) ist.

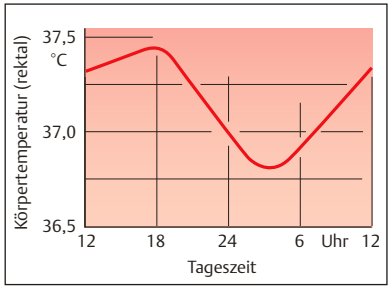


Abb. 13.3 C. Beispiel für eine grafische Darstellung im Koordinatensystem, hier die (rektal, in Ruhe gemessene) Körpertemperatur in Abhängigkeit von der Tageszeit.

Viele Korrelationen sind allerdings nichtlinear. Bei einfacheren Funktionen kann aber durch nichtlineare (z. B. logarithmische) Auftragung der x-Werte und/oder der y-Werte eine grafische Linearisierung erreicht werden, was z. B. Extrapolationen auf Werte außerhalb des Messbereiches (s. u.) oder die Aufstellung von Eichkurven mit nur zwei Eichpunkten erlaubt (z. B. ▶ Abb. 6.5C). Auch die Berechnung der „mittleren" Korrelation von streuenden Messwerten von x-y-Paaren wird damit erleichtert: *Regressionsgerade*.

Eine **Exponentialfunktion** (**D1**, rote Kurve)

$y = a \cdot e^{b \cdot x}$

kann durch Auftragung von ln y auf der y-Achse linearisiert werden (**D2**):

$\ln y = \ln a + b \cdot x$,

wobei b = Steigung und ln a = Achsenabschnitt.

Eine **logarithmische Funktion** (**D1**, blaue Kurve)

$y = a + b \cdot \ln x$

kann durch Auftragung von ln x auf der x-Achse grafisch linearisiert werden (**D4**), wobei b = Steigung und a = Achsenabschnitt.

Eine **Potenzfunktion** (**D1**, grüne Kurve)

$y = a \cdot x^b$

kann durch Auftragung von ln y und ln x auf den Koordinatenachsen grafisch linearisiert werden (**D3**), da

$\ln y = \ln a + b \cdot \ln x$,

wobei b = Steigung und ln a = Achsenabschnitt.

Zu beachten ist, dass auf logarithmischen Koordinaten der Wert 0 für x oder y nicht existiert, da $\ln 0 = \infty$. Trotzdem wird in der Geradengleichung ln a „Achsenabschnitt" genannt, wenn die logarithmische Abszisse (**D3,4**) von der Ordinate bei $\ln x = 0$, d. h. $x = 1$, gekreuzt wird.

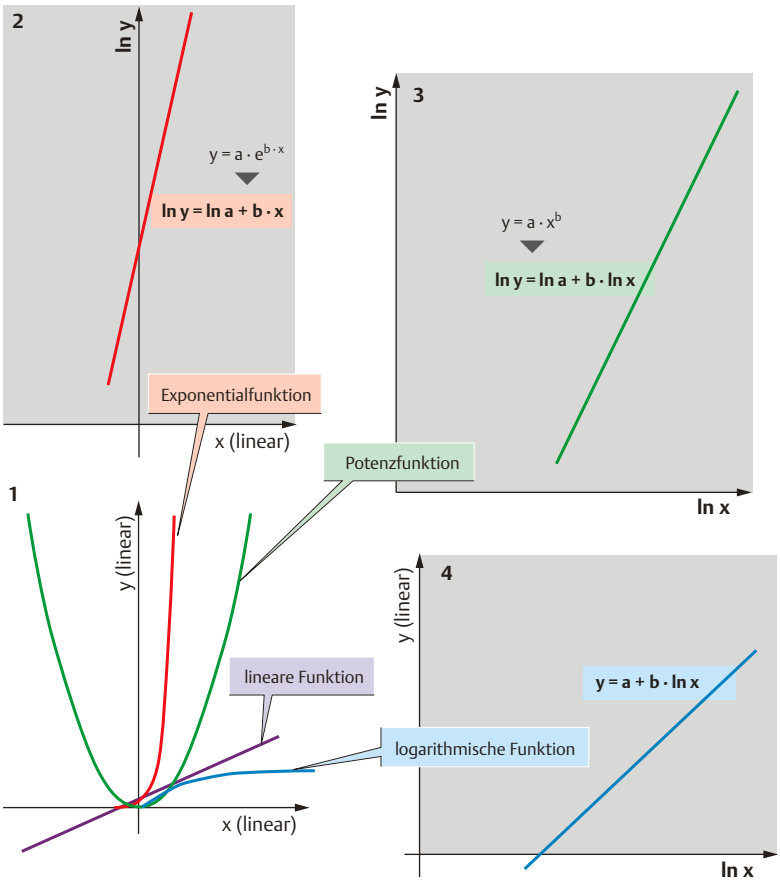


Abb. 13.4 D. Grafische Darstellung verschiedener Funktionen. D 1 Lineare Funktion (violett), Exponentialfunktion (rot), logarithmische Funktion (blau) und Potenzfunktion (grün) bei linearer Auftragung sowohl auf der x-Achse als auch auf der y-Achse. Die drei Kurven können grafisch linearisiert werden, wenn eine logarithmische Auftragung auf der y-Achse (Exponentialfunktion: **D 2**), auf der x-Achse (logarithmische Funktion: **D 4**), bzw. auf beiden Achsen (Potenzfunktion: **D 3**) gewählt wird.

Statt ln x und/oder ln y auf der x- bzw. y-Achse aufzutragen, kann man die *linearen* Werte von x und/oder y auf **Logarithmenpapier** auftragen, auf dem die Ordinate oder die Abszisse („halblogarithmisches" Papier) oder beide Koordinaten („doppellogarithmisches" Papier) logarithmisch eingeteilt sind. In den letzten beiden Fällen wird a nicht mehr Achsenabschnitt genannt, weil dessen Wert davon abhängt, wo die y-Achse die x-Achse schneidet, wobei für x alle Werte > 0 möglich sind.

Auch andere nichtlineare Funktionen können durch geeignete Wahl der Auftragung auf den Koordinatenachsen grafisch linearisiert wer-

den, so z. B. die **Michaelis-Menten-Gleichung** (**E1**), der viele Enzymreaktionen und Carrier-vermittelte Transportprozesse (S. 40) gehorchen:

$$J = J_{max} \cdot \frac{C}{K_M + C} \qquad (13.10)$$

wobei J = aktuelle Transportrate (z. B. in $mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$), J_{max} die maximale Transportrate, C ($mol \cdot m^{-3}$) die aktuelle Konzentration des zu transportierenden Stoffes und K_M die (Halbsättigungs-)Konzentration bei $^1/_2 J_{max}$ bedeutet.

Eine der drei gebräuchlichen **grafischen Linearisierungen der Michaelis-Menten-Gleichung**, die nach *Lineweaver-Burk*, lautet:

$$\frac{1}{J} = \frac{K_M}{J_{max}} \cdot \frac{1}{C} + \frac{1}{J_{max}}, \qquad (13.11)$$

sodass sich bei Auftragung von 1/J auf der y-Achse und 1/C auf der x-Achse eine Gerade ergibt (**E2**). Während bei der Auftragung J gegen C (**E1**) die experimentelle Bestimmung von J_{max} gar nicht exakt möglich ist (dazu wäre die Verwendung einer unendlich großen Konzentration C notwendig!), kann in der linearisierten Form (**E2**) aus experimentellen Daten eine Regressionsgerade errechnet werden, die auf $C \rightarrow \infty$ *extrapoliert* werden kann: Da dann $1/C = 1/\infty = 0$, ist $1/J_{max}$ beim 0-Punkt der x-Achse ablesbar (**E2**). Der Kehrwert davon ergibt also das gesuchte J_{max}. Wenn man in der Gl (13.11) weiterhin $1/J = 0$ setzt, lautet sie

$$0 = \frac{K_M}{J_{max}} \cdot \frac{1}{C} + \frac{1}{J_{max}} \qquad (13.12)$$

oder $1/K_M = -1/C$, sodass K_M aus dem negativen Kehrwert des x-Achsenabschnittes (entspricht $1/J = 0$) errechnet werden kann (**E2**).

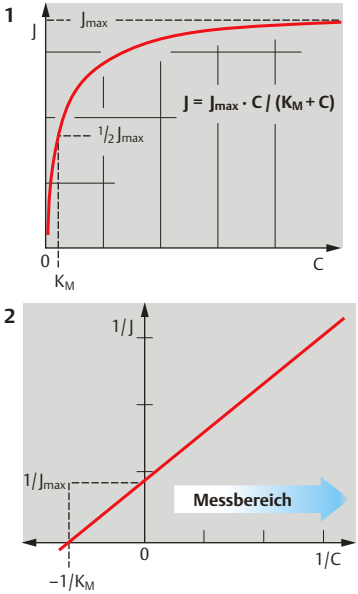


Abb. 13.5 E. Zwei mögliche Darstellungen der Michaelis-Menten-Beziehung: Als Kurve (J gegen C; **E1**) und in einer linearisierten Form (1/J gegen 1/C; **E2**). In letzterer Form sind J_{max} und K_M durch Extrapolation außerhalb des Messbereiches ablesbar (s. Text).

Das griechische Alphabet

α	**A**	**Alpha**
β	B	Beta
γ	Γ	Gamma
δ	Δ	Delta
ε	E	Epsilon
ζ	Z	Zeta
η	H	Eta
ϑ, θ	Θ	Theta
ι	I	Iota
κ	K	Kappa
λ	Λ	Lambda
μ	M	My
ν	N	Ny
ξ	Ξ	Xi
ο	O	Omikron
π	Π	Pi
ρ	P	Rho
σ, ς	Σ	Sigma
τ	T	Tau
υ	Y	Ypsilon
ϕ	Φ	Phi
χ	X	Chi
ψ	Ψ	Psi
ω	Ω	Omega

Gesamtorganismus und Zelle

Chemische Zusammensetzung von 1 kg fettfreier Körpermasse eines Erwachsenen	**720 g Wasser; 210 g Protein; 22,4 g Ca; 12 g P; 2,7 g K; 1,8 g Na; 1,8 g Cl; 0,47 g Mg**
Wasserverteilung im Erwachsenen / Kind (in % des Körpergewichtes) (S. 190)	intrazellulär: 40 % / 40 %; Interstitium: 15 % / 25 %; Plasma: 5 % / 5 %
Ionenkonzentrationen intra- und extrazellulär	siehe Fließeigenschaften des Blutes (S. 110)

Herz und Kreislauf

Herzgewicht	**250 – 350 g**
Herzzeitvolumen in Ruhe (maximal)	5 – 6 (max. 25) $l \cdot min^{-1}$; s. a. Herzzeitvolumen (S. 212)
Ruhepuls = Sinusrhythmus	60 – 75 (max. 100) min^{-1}
AV-Knoten-Rhythmus	40 – 55/min
Kammerrhythmus	25 – 40/min
Arterieller Blutdruck (nach Riva-Rocci)	syst./diast. 120/80 mmHg (16/10,7 kPa)
Pulmonalarteriendruck	syst./diast. 20/7 mmHg (2,7/0,9 kPa)
Zentralvenöser Druck	3 – 6 mmHg (0,4 – 0,8 kPa)
Portalvenendruck	3 – 6 mmHg (0,4 – 0,8 kPa)
Ventrikelvolumen enddiastol./endsystol.	120 ml/40 ml
Ejektionsfraktion	0,67
Druckpulswellengeschwindigkeit	Aorta: 3 – 5 m/s; Arterien: 5 – 10 m/s; Venen: 1 – 2 m/s
Mittlere Strömungsgeschwindigkeit	Aorta: 0,18 m/s; Kapillaren: 0,0002 – 0,001 m/s; Vv. cavae: 0,06 m/s

Organdurchblutung in Ruhe

siehe auch Herzkreislauf (S. 212) **A u. A)**	**% HZV**	**pro g Gewebe**
Herz	4 %	0,8 ml/min
Gehirn	13 %	0,5 ml/min
Nieren	20 %	4 ml/min
Gastrointestinaltrakt = Pfortaderdurchblutung	16 %	0,7 ml/min
Leber, arteriell durch A. hepatica	8 %	0,3 ml/min
Skelettmuskel	21 %	0,04 ml/min
Haut und sonstige Organe	18 %	

Lunge und Gastransport

	Männer:	Frauen:
Totalkapazität TLC	7 l	6,2 l
Vitalkapazität VK (S. 132)	5,6 l	5 l
Atemzugvolumen V_T in Ruhe	0,6 l	0,5 l
Inspiratorisches Reservevolumen	3,2 l	2,9 l
Exspiratorisches Reservevolumen	1,8 l	1,6 l
Residualvolumen	1,4 l	1,2 l
Atemgrenzwert bei 30 Atemzügen/min	110 l	100 l
O_2-Partialdrücke	Luft: 21,17 kPa (159 mmHg) Alveole: 13,33 kPa (100 mmHg) arteriell: 12,66 kPa (95 mmHg) venös: 5,33 kPa (40 mmHg)	
CO_2-Partialdrücke	Luft: 0,03 kPa (0,23 mmHg) Alveole: 5,2 kPa (39 mmHg) arteriell: 5,3 kPa (40 mmHg) venös: 6,1 kPa (46 mmHg)	
Atemfrequenz	16/min	
Totraumvolumen	150 ml	
Sauerstoffkapazität des Blutes	180 – 200 ml O_2/l Blut = 8 – 9 mmol O_2/l Blut	
Respiratorischer Quotient	0,84	

Niere und Ausscheidung

Renaler Plasmafluss; RPF	**480 – 800 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfl.**
Glomeruläre Filtrationsrate; GFR	80 – 140 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfl.
Filtrationsfraktion = GFR/RPF	0,19
Harnzeitvolumen	0,7 – 1,8 l/d
Harnosmolalität	250 – 1000 mosm/kg H_2O
Na^+-Ausscheidung	50 – 250 mmol/d
K^+-Ausscheidung	25 – 115 mmol/d
Glucoseausscheidung	< 300 mg/d = 1,67 mmol/d
Stickstoffausscheidung	150 – 250 mg/d pro kg Körpergewicht
Proteinausscheidung	10 – 200 mg/d
Harn-pH-Wert	4,5 – 8,2
titrierbare Säure	10 – 30 mmol/d
Harnstoffausscheidung	10 – 20 g/d = 166 – 333 mmol/d
Harnsäureausscheidung	300 – 800 mg/d = 1,78 – 6,53 mmol/d
Kreatininausscheidung	0,56 – 2,1 g/d = 4,95 – 18,6 mmol/d

Ernährung und Stoffwechsel

	Männer	Frauen
Energieumsatz (EU) bei Bettruhe	6 500 kJ/d	5 400 kJ/d
EU bei leichter Büroarbeit	10 800 kJ/d	9 600 kJ/d
EU beim Gehen (4,9 km/h)	3,3 kW	2,7 kW
EU beim Sport (Tanzen, Reiten, Schwimmen)	4,5 – 6,8 kW	3,6 – 5,4 kW
Funktionelles Eiweißminimum	1 g/kg Körpergewicht	
Vitamine, optimale tägliche Aufnahme (IE = Internationale Einheiten)	**A**: 10 000 – 50 000 IE; **D**: 400 – 600 IE; **E**: 200 – 800 IE; **K**: 65 – 80 µg; **B_1, B_2, B_3, B_5, B_6**: je 25 – 300 mg; **B_{12}**: 25 – 300 µg; **Folat**: 0,4 – 1,2 mg; **H**: 25 – 300 µg; **C**: 500 – 5 000 mg.	
Elektrolyte und Spurenelemente, optimale tägliche Aufnahme	**Ca**: 1 – 1,5 g; **Cr**: 200 – 600 µg; **Cu**: 0,5 – 2 mg; **Fe**: 15 – 30 mg; **I**: 50 – 300 µg; **K^+**: 0,8 – 1,5 g; **Mg**: 500 – 750 mg; **Mn**: 15 – 30 mg; **Mo**: 45 – 500 µg; **Na^+**: 2 g; **P**: 200 – 400 mg; **Se**: 50 – 400 µg; **Zn**: 22 – 50 mg.	

Nervensystem, Muskel

Dauer eines Aktionspotenzials	**Nerv: 1 – 2 ms; Skelettmuskel: 10 ms; Myokard 200 ms**
Nervenleitungsgeschwindigkeiten (NLG)	s. ▶ Abb. 2.4C

Blut u. a. Körperflüssigkeiten

***Blut* (Angaben für Erwachsene)**	**Männer:**	**Frauen:**
Blutvolumen; s. a. Tabelle (S. 106)	4 500 ml	3 600 ml
Hämatokrit; s. a. Tabelle (S. 106)	0,40 – 0,54	0,37 – 0,47
Erythrozytenzahl	4,6 – 5,9 · 10^{12}/l	4,2 – 5,4 · 10^{12}/l
Hämoglobinkonzentration im Vollblut (Hb)	140 – 180 g/l (2,2 – 2,8 mmol/l)	120 – 160 g/l (1,9 – 2,5 mmol/l)
Mittl. Volumen des Einzelerythrozyten (MCV)	80 – 100 fl	
Mittl. Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (MCHC)	320 – 360 g/l Erythrozyten	
Mittl. Hämoglobinmasse im Einzelerythrozyten (MCH = Hb_E)	27 – 32 pg	
Mittlerer Erythrozytendurchmesser	7,2 – 7,8 µm	
Retikulozyten	0,4 – 2 % (20 – 75 · 10^9/l)	
Leukozyten; s. a. Tabelle (S. 106)	3 – 11 · 10^9/l	
Thrombozyten	170 – 360 · 10^9/l	180 – 400 · 10^9/l
Blutsenkungsgeschwindigkeit	< 10 mm/erste Stunde	< 20 mm/erste Stunde
Proteine		
gesamt	66 – 85 g/l Serum	
Albumin	35 – 50 g/l Serum	55 – 64 rel.%
α_1-Globuline	1,3 – 4 g/l Serum	2,5 – 4 rel.%
α_2-Globuline	4 – 9 g/l Serum	7 – 10 rel.%
β-Globuline	6 – 11 g/l Serum	8 – 12 rel.%
γ-Globuline	13 – 17 g/l Serum	12 – 20 rel.%

Gerinnung; siehe auch Gerinnungsfaktoren (S. 122)	
Thromboplastinzeit nach Quick	0,9 – 1,15 INR (International Normalized Ratio)
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	26 – 42 s
Blutungszeit	< 6 min
Parameter des Glucosestoffwechsels	
Glucosekonzentration im Venenblut	3,9 – 5,5 mmol/l (70 – 100 mg/dl)
Glucosekonzentration im Kapillarblut	4,4 – 6,1 mmol/l (80 – 110 mg/dl)
Glucosekonzentration im Plasma	4,2 – 6,4 mmol/l (75 – 115 mg/dl)
Grenzwert für Diabetes mellitus im Plasma	> 7,8 mmol/l (> 140 mg/dl)
HBA_{1c} (glykosyliertes Hämoglobin A_1)	3,2 – 5,2 %
Parameter des Lipidstoffwechsels	
Triglyceride im Serum	< 1,71 mmol/l (< 150 mg/dl)
Cholesterin, gesamt im Serum	< 5,2 mmol/l (< 200 mg/dl)
HDL-Cholesterin im Serum	> 1,04 mmol/l (> 40 mg/dl)
Harnpflichtige Substanzen	
Harnstoffkonzentration im Serum	3,3 – 8,3 mmol/l (20 – 50 mg/dl)
Harnsäurekonzentration im Serum	150 – 390 µmol/l (2,6 – 6,5 mg/dl)
Kreatininkonzentration im Serum	36 – 106 µmol/l (0,4 – 1,2 mg/dl)
Bilirubin	
Gesamtbilirubin im Serum	3,4 – 17 µmol/l (0,2 – 1 mg/dl)
Direktes Bilirubin im Serum	0,8 – 5,1 µmol/l (0,05 – 0,3 mg/dl)
Elektrolyte und Blutgase	
Osmolalität	280 – 300 mmol/kg H_2O
Kationen (mmol/l) im Serum	Na^+: 135 – 145 K^+: 3,5 – 5,5 ionis. Ca^{2+}: 1.0 – 1,3 ionis. Mg^{2+}: 0,5 – 0,7
Anionen (mmol/l) im Serum	Cl^-: 95 – 108 $H_2PO_4^- + HPO_4^{2-}$: 0,8 – 1,5
pH-Wert	7,35 – 7,45
Standardbicarbonat	22 – 26 mmol/l
Gesamtpufferbasen	48 mmol/l
Sauerstoffsättigung	arteriell: 96 %; gemischt-venös: 65 – 75 %
Sauerstoffpartialdruck bei Halbsättigung ($P_{0,5}$)	3,6 kPa; 27 mmHg

Liquor cerebrospinalis (Lumballiquor)

Druck im entspannten, waagrechten Liegen	**1,4 kPa; 10,5 mmHg**
Spezifisches Gewicht	1,006 – 1,008 g/l
Osmolalität	290 mosm/kg H_2O
Glucosekonzentration	45 – 70 mg/dl; 2,5 – 3,9 mmol/l
Proteinkonzentration	0,15 – 0,45 g/l
IgG-Konzentration	< 84 mg/dl
Leukozytenzahl	< 5/µl

1. **Fickssches Diffusionsgesetz** für Membrantransport (s. a. passiver Transport durch Diffusion) (S. 32)

$$\mathbf{J_{diff} = F \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x}} \quad [\mathbf{mol \cdot s^{-1}}]$$

J_{diff} = Nettodiffusionsrate [mol · s^{-1}];
F = Fläche [m^2];
D = Diffusionskoeffizient [m^2 · s^{-1}];
ΔC = Konzentrationsdifferenz [mol · m^{-3}];
Δx = Membrandicke [m].
oder

$$\mathbf{\frac{J_{diff}}{F} = P \cdot \Delta C} \quad \left[\mathbf{mol \cdot m^{-1} \cdot s^{-1}}\right]$$

P = Permeabilitätskoeffizient [m · s^{-1}];
J_{diff}, F und ΔC s. o.
oder (für Gasdiffusion)

$$\mathbf{\frac{\dot{V}_{diff}}{F} = K \cdot \frac{\Delta P}{\Delta x}} \quad [\mathbf{mol \cdot s^{-1}}]$$

$\dot{V}_{diff}$ = Nettodiffusionsrate [m^3 · s^{-1}];
K = Krogh-Diffusionskoeffizient [m^2 · s^{-1} · Pa^{-1}];
ΔP = Partialdruckdifferenz [Pa]

2. **Van't Hoff-Staverman-Gleichung** (s. a. Osmolalität und Tonizität) (S. 417)

$$\mathbf{\Delta\pi = \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta C_{osm}} \quad [\mathbf{Pa}]$$

Δπ = osmotische Druckdifferenz [Pa];
σ = Reflexionskoeffizient [dimensionslos];
R = allgemeine Gaskonstante [8,3 144 J · K^{-1} · mol^{-1}];
T = absolute Temperatur;
Δc_{osm} = Konzentrationsdifferenz osmotisch wirksamer Teilchen [mol · m^{-3}].

3. **Michaelis-Menten-Gleichung** (s. a. Aktiver Transport) (S. 40)

$$\mathbf{J_{sätt} = J_{max} \cdot \frac{C}{K_M + C}} \quad [\mathbf{mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}}]$$

$J_{sätt}$ = Substrattransport(-umsatz) [mol · m^{-2} · s^{-1}];
J_{max} = maximaler Substrattransport (-umsatz) [mol · m^{-2} · s^{-1}];
C = Substratkonzentration [mol · m^{-3}];
K_M = Michaelis-Konstante = Substratkonzentration bei $^1/_2J_{max}$ [mol · m^{-3}].

4. **Nernst-Gleichung** (s. a. elektrische Membranpotenziale und Ionenkanäle) (S. 44)

$$\mathbf{E_x = -61 \cdot \frac{1}{z_x} \cdot \log \frac{[X]_i}{[X]_a}} \quad [\mathbf{mV}]$$

E_x = Gleichgewichtspotenzial des Ions X [mV];
z_x = Ladungszahl des Ions X;
$[X]_i$ = intrazelluläre und
$[X_a]$ = extrazelluläre Konzentration des Ions X [mol · m^{-3}].

5. **Ohm-Gesetz**; s. a. elektrische Membranpotenziale und Ionenkanäle (S. 44) und Blutgefäßsystem und Blutströmung (S. 214)
a) *für Ionentransport an der Membran:*

$$\mathbf{I_x = g_x \cdot (E_m - E_x)} \quad [\mathbf{A \cdot m^{-2}}]$$

I_x = Ionenstrom des Ions X pro Membranfläche [A · m^{-2}];
g_x = Leitfähigkeit der Membran für das Ion X [S · m^{-2}];
E_m = Membranpotenzial [V];
E_x = Gleichgewichtspotenzial des Ions X [V]

b) *für den Blutkreislauf:*

$$\mathbf{\dot{Q} = \frac{\Delta P}{R}} \quad [\mathbf{l \cdot min^1}]$$

$\dot{Q}$ = Stromstärke (Gesamt-Kreislauf: Herzzeitvolumen = HZV) [l · min^{-1}];
ΔP = mittlere Blutdruckdifferenz (großer Kreislauf: $\bar{P}_{Aorta} - \bar{P}_{V.cava}$ kleiner Kreislauf: $\bar{P}_{A.pul.} - \bar{P}_{Vv.pul.}$) [mmHg];
R = Strömungswiderstand (großer Kreislauf: totaler peripherer Widerstand = TPR) [mmHg · min · l^{-1}].

6. **Formeln zur Atmung**; s. a. Lungenfunktion, Atmung (S. 126) und Gasaustausch in der Lunge (S. 140)

a) *Atemzugvolumen (V_T):*

$$\mathbf{V_T = V_D + V_A} \quad [\mathbf{l}]$$

b) *Atemzeitvolumen ($\dot{V}_E$ oder $\dot{V}_T$):*

$$\mathbf{\dot{V}_E = f \cdot V_T = (f \cdot V_D) + (f \cdot V_A)} \\ \mathbf{= \dot{V}_D + \dot{V}_A} \quad [\mathbf{l \cdot min^{-1}}]$$

c) *O_2-Verbrauch, CO_2-Abgabe und RQ (Gesamtorganismus):*

$$\mathbf{\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_T \cdot \left(\dot{F}_{I_{O_2}} - \dot{F}_{E_{O_2}}\right)} \\ \mathbf{= HZV \cdot avD_{O_2}} \quad [\mathbf{l \cdot min^{-1}}]$$

$$\mathbf{\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_T \cdot \dot{F}_{E_{O_2}}} \quad [\mathbf{l \cdot min^{-1}}]$$

$$\mathbf{RQ = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}}}$$

V_D = Totraum [l];
V_A = alveolärer Anteil an V_T [l];
$\dot{V}_T$ = Atemzeitvolumen [l · min^{-1}];
f = Atemfrequenz [min^{-1}];

$\dot{V}_D$ = Totraumventilation [$l \cdot min^{-1}$];
$\dot{V}_A$ = Alveolarventilation [$l \cdot min^{-1}$];
$\dot{V}_{O_2}$ = O_2-Verbrauch [$l \cdot min^{-1}$];
$\dot{V}_{CO_2}$ = CO_2-Abgabe [$l \cdot min^{-1}$];
$F_{I_{O_2}}$ = inspiratorische O_2-Fraktion [l/l];
$F_{E_{O_2}}$ = exspiratorische O_2-Fraktion [l/l];
$F_{E_{CO_2}}$ = exspiratorische CO_2-Fraktion [l/l];
RQ = respiratorischer Quotient;

d) *O_2-Verbrauch und CO_2-Abgabe (Organ):*

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \cdot avD_{O_2} \quad [l \cdot min^{-1}]$$

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{Q} \cdot avD_{CO_2} \quad [l \cdot min^{-1}]$$

e) *Ficksches Prinzip*

$$HZV = \frac{\dot{V}_{O_2}}{avD_{CO_2}} \quad [l \cdot min^{-1}]$$

HZV = Herzzeitvolumen [$l \cdot min^{-1}$];
$\dot{Q}$ = Organdurchblutung [$l \cdot min^{-1}$];
avD_{O_2}, avD_{CO_2} = arteriovenöse O_2- bzw. CO_2-Differenz im Gesamtkreislauf bzw. im Organkreislauf [l / l Blut].

f) *Gaspartialdruck ↔ Gaskonzentration in Flüssigkeiten*

$$[X] = \alpha \cdot P_x \quad [mmol/l\ Plasma]$$

[X] = Konzentration des Gases X [$mmol \cdot l^{-1}$];
α = (Bunsen-)Löslichkeitskoeffizient [$mmol \cdot l^{-1} \cdot kPa^{-1}$];
P_X = Partialdruck des Gases X [kPa].

g) *Bohr-Formel* (s. a. ▶ Abb. 5.5):

$$V_D = V_T \cdot \frac{F_{A_{CO_2}} - F_{E_{CO_2}}}{F_{A_{CO_2}}}$$

V_D = Totraum [l];
V_T = Atemzugvolumen [l];
$F_{A_{CO_2}}$ = alveoläre und
$F_{E_{CO_2}}$ = exspiratorische CO_2-Fraktion [l/l];

h) *Alveolargasgleichung* (s. a. Atmung in großen Höhen) (S. 158):

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{P_{A_{CO_2}}}{RQ} \quad [kPa]$$

$P_{A_{O_2}}$ und $P_{I_{O_2}}$ = alveolärer bzw. inspiratorischer O_2-Partialdruck [kPa];
$P_{A_{CO_2}}$ = alveolärer CO_2-Partialdruck [kPa];
RQ = respiratorischer Quotient [dimensionslos].

7. **Henderson-Hasselbalch-Gleichung**; s. a. pH-Wert, Puffer, Säure-Basen-Gleichgewicht (S. 160) und oben (S. 419)

a) *allgemein:*

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

b) *für Bicarbonat/CO_2-Puffer (37 °C):*

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha \cdot P_{CO_2}}$$

pH = negativer dekadischer Logarithmus der H^+-Aktivität;
pK_a = negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante der im Nenner eingesetzten Puffersäure (AH bzw. CO_2);
$[A^-]$ bzw. $[HCO_3^-]$ = Pufferbasenkonzentration;
$\alpha \cdot P_{CO_2} = [CO_2]$.

8. **Formeln zur Nierenfunktion** (s. a. Nierendurchblutung) (S. 172)

a) *Clearance eines frei filtrierten Stoffes X (C_X):*

$$C_x = \frac{\dot{V}_U \cdot U_x}{P_x} \quad [l \cdot min^{-1}]$$

b) *Renaler Plasmafluss (RPF):*

$$RPF = \dot{V}_U \cdot \frac{U_{PAH}}{0{,}9 - P_{PAH}} \quad [l \cdot min^{-1}]$$

c) *Nierendurchblutung (RBF):*

$$RBF = \frac{RPF}{1 - Hkt} \quad [l \cdot min^{-1}]$$

d) *Glomeruläre Filtrationsrate (GFR):*

$$GFR = \dot{V}_U \cdot \frac{U_{In}}{P_{In}} \quad [l \cdot min^{-1}]$$

e) *Freiwasser-Clearance* (C_{H2O}):

$$C_{H_2O} = \dot{V}_U \cdot (1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}}) \quad [l \cdot min^{-1}]$$

f) *Filtrationsfraktion (FF):*

$$FF = \frac{GFR}{RPF} \quad [dimensionslos]$$

g) *Fraktionelle Ausscheidung eines Stoffes X* (FE_X):

$$FE_X = \frac{C_X}{GFR} \quad [dimensionslos]$$

h) *Fraktionelle Resorption eines Stoffes X* (FR_X):

$$FR_X = 1 - FE_X \quad [dimensionslos]$$

$\dot{V}_U$ = Urinzeitvolumen [$l \cdot min^{-1}$]; U_x, U_{PAH}, U_{In}, U_{osm} = Urinkonzentration eines Stoffes X, von p-Aminohippurat, eines geeigneten Indikatorstoffes (Inulin, endogenes Kreatinin) bzw. Urinosmolalität [$mol \cdot l^{-1}$ oder $g \cdot l^{-1}$ bzw. $osm \cdot l^{-1}$];
P_x, P_{PAH}, P_{In}, P_{osm} = Plasmakonzentration eines Stoffes X, von p-Aminohippurat, eines geeigneten Indikatorstoffes (Inulin, endogenes Kreatinin) bzw. Plasmaosmolalität [$mol \cdot l^{-1}$ oder $g \cdot l^{-1}$ bzw. $osm \cdot l^{-1}$];
Hkt = Hämatokrit [l Blutzellen/l Blut].

9. **Formeln zur Filtration**; s. a. glomeruläre Filtration, Clearance (S. 174) und Austauschvorgänge am Endothel (S. 234)
   a) *Effektiver Filtrationsdruck an Blutkapillaren (P_{eff}):*

$$\mathbf{P_{eff} = P_{kap} - P_{int} - \pi_{kap} + \pi_{int}} \quad [\mathbf{mmHg}]$$

   b) *dto. an Nierenglomerulus-Kapillaren:*

$$\mathbf{P_{eff} = P_{kap} - P_{Bow} - \pi_{kap}} \quad [\mathbf{mmHg}]$$

   c) *Filtrationsrate* ($\dot{Q}$, am Glomerulus = GFR):

$$\mathbf{\dot{Q} = \bar{P}_{eff} \cdot F \cdot k} \quad [\mathbf{m^3 \cdot s^{-1}}]$$

P_{kap}, P_{int} = hydrostatischer Druck in Kapillare bzw. Interstitium [mmHg];
π_{kap}, π_{int} = onkotischer Druck in Kapillare bzw. Interstitium [mmHg];
$\bar{P}_{eff}$ = mittlerer effektiver Filtrationsdruck [mmHg];
F = Filtrationsfläche (m^2);
k = Wasserdurchlässigkeit (= hydraulische Leitfähigkeit) [$m^3 \cdot s^{-1} \cdot mmHg^{-1}$].

10. **Laplace-Beziehung**;
    s. a. Oberflächenspannung der Alveolen (S. 214), Blutgefäßsystem und Blutströmung (S. 214) und O_2-Versorgung des Myokards (S. 236)
    a) *elliptoider Hohlkörper (mit den Radien r_1 und r_2)*:

$$\mathbf{P_{tm} = T\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right)} \quad [\mathbf{Pa}]$$

    b) *dto., Wanddicke (w) berücksichtigt:*

$$\mathbf{P_{tm} = S \cdot w\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right)} \quad [\mathbf{Pa}]$$

    c) *kugelförmiger Hohlkörper* ($r_1 = r_2 = r$):

$$\mathbf{P_{tm} = \frac{2T}{r}} \quad \textbf{bzw.} \quad \mathbf{P_{tm} = 2\frac{S \cdot w}{r}} \quad [\mathbf{Pa}]$$

    d) *zylindrischer Hohlkörper* ($r_2 \rightarrow \infty$, daher $1/r_2 = 0$):

$$\mathbf{P_{tm} = \frac{T}{r}} \quad \textbf{bzw.} \quad \mathbf{P_{tm} = \frac{S \cdot w}{r}} \quad [\mathbf{Pa}]$$

P_{tm} = transmuraler Druck (= Innendruck – Außendruck) [Pa];
T = Wandspannung [$N \cdot m^{-1}$];
S = Wandspannung pro m Wanddicke [$N \cdot m^{-2}$];
w = Wanddicke [m].

11. **Formeln zur Herz-Kreislauf-Funktion**;
    s. a. Punkte 2, 5b, 6c, 9 und Herz-Kreislauf (S. 212)
    a) *Herzzeitvolumen (HZV):*

$$\mathbf{HZV = f \cdot SV} \quad [\mathbf{l \cdot min^{-1}}]$$

    b) *Hagen-Poiseuille-Gesetz:*

$$\mathbf{R = \frac{8 \cdot l \cdot \eta}{\pi \cdot r^4}}$$

SV = Schlagvolumen [l];
f = Schlagfrequenz [min^{-1}];
R = Strömungswiderstand in einer Röhre [$Pa \cdot s \cdot m^{-3}$] mit der Länge l [m] und dem Innenradius r [m];
η = Viskosität [Pa · s].

Gesamte Physiologie

Boron, W.F., Boulpaep, E.L.: Medical Physiology. 3. Aufl., Saunders, Philadelphia (2018)
Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S.: Physiologie, Online Version 8. Aufl., Thieme, Stuttgart (2014)
Schmidt, R.F., Lang, F., Heckmann, M.: Physiologie des Menschen, 31. Aufl. Springer, Berlin (2010)

Einzelgebiete der Physiologie

Zellphysiologie

Schäfer U., Alberts, B., et al.: Molekularbiologie der Zelle, 6. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim (2017)
Lodish, H. et al.: Molecular Cell Biology, 7 th ed. Palgrave Macmillan (2012)

Arbeits- und Sportphysiologie

Ehm, O.F., Hahn, M., Hoffmann, U., Wenzel, J.: Tauchen noch sicherer. Tauchmedizin für Sporttaucher, Berufstaucher und Ärzte. 1. Aufl. Pietsch (2012)
Hollmann, W., Strühler H.K.: Sportmedizin. Grundlagen für Arbeit, Training und Präventmedizin, 5. Aufl., F.K. Schattauer Verlag (2009)
de Marées, H., Hecker H.: Sportphysiologie, 9. Aufl., Sport & Buch Strauß (2003)
West, J.B., Schoene, R.B., Luks A.M. Milledge, J.S.; High Altitude Medicine and Physiology, 5. Aufl. CRC Press (2012)

Immunologie

Murphy, K.M., Travers, P., Walport, M. : Janeway Immunologie, 7. Aufl. Springer Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg (2014)

Atmung und Säure-Basen-Haushalt

Halperin, M.L., Goldstein, M.B., Kamel, K.S. : Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, A problem-based approach, 4. Aufl.. W.B. Saunders Co., Philadelphia (2010)
West, J.B.: Respiratory Physiology: The Essentials, 10th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore (2015).

Niere und Elektrolythaushalt

Alpern, R., Hebert, A.S.: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 4th ed., Elsevier, San Diego (2007)
Halperin, M.L., Goldstein, M.B., Kamel, K.S. : Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, A problem-based approach, 4. Aufl.. W.B. Saunders Co., Philadelphia (2010)

Herz und Kreislauf

Katz, A.M.: Physiology of the Heart, 6th ed., Lippincott, Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, New York (2010)
Schuster, H.-P., Trappe, H.J.: EKG-Kurs für Isabel, 7. Aufl., Thieme, Stuttgart (2017)

Magen, Darm, Leber

Johnson, L.R.: Gastrointestinal Physiology 5th ed., Academic Press St. Louis (2012)

Hormone

Balletshofer, B., Gallwitz, B, Müssig, K.: Endokrinologie und Diabetes: Fallorientierte Einführung in die klinische Medizin. Thieme Stuttgart (2009)
Gardner, D.G.: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9th ed., McGraw-Hill Publishing Company (2011)
Kleine B., Rossmanith W.: Hormone und Hormonsystem: Lehrbuch der Endokrinologie. 3. Aufl., Springer Spektrum Berlin, Heidelberg (2013)

Sexual- und Reproduktionsphysiologie

Haeberle, E.J.: DTV-Atlas Sexualität. DTV, München (2005)
Masters, W.H., V.E. Johnson, Kolodny, R.C.: Liebe und Sexualität. Ullstein TB-Vlg., Berlin (1993)
Strauss, J.F., Barbieri, R.L.: Yen´s and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 6th ed. W.B. Saunders, Philadelphia (2009)

Nervensystem, Muskel, Sinne

Birbaumer, N., Schmidt, R.F.: Biologische Psychologie, 7 Aufl., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (2010)
Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M (eds) Neurowissenschaften: Eine Einführung, Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg (2012).

Pathophysiologie

Beers, M.H., Porter, R.S., Jones, T.V.: Das MSD Manual der Diagnostik und Therapie, 7. Aufl.., MSD Sharp and Dohme (2007)
Longo et al.: Harrison´s Internal medicine 19th ed. McGrawHill (2016)
Goldman, L., Schafar A.: Goldman Cecil Medicine, 25rd ed. Elsevier Oxford (2007)
McPhee, S.J., Hammer, G.D.: Pathophysiology of Disease, An Introduction to Clinical Medicine, 7th ed. McGrawHill Professional (2014).
Siegenthaler, W., Blum, H.E.: Klinische Pathophysiologie, 9. Aufl., Thieme, Stuttgart (2006)
Silbernagl, S., Lang, F.: Taschenatlas der Pathophysiologie, 5. Aufl., Thieme, Stuttgart (2017)

Pharmakologie

Brunton, L., Chabner, B.A.,Knollman B.: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed., Mc-Graw-Hill, New York (2011)
Lüllmann, H., Mohr, K. et al.: Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen, 18. Aufl., Thieme, Stuttgart (2016)

Wissenschaftliche Tabellen und medizinische Lexika

Reuter P., Reuter Ch.: Medical Dictionary, 2 Bände. Thieme, Stuttgart 1996

Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 266. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin (2014)

Smith, A.D.: Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford (2006).

Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Einheiten im Meßwesen, Körperflüssigkeiten, Organe, Energiehaushalt, Ernährung, Teilband Körperflüssigkeiten, 8. Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1977), 2. Nachdruck (1985)

Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Somatometrie, Biochemie, Teilband Somatometrie und Biochemie, 8. Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1982), 2. Nachdruck (1985)

Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Physikalische Chemie, Blut, Humangenetik, Stoffwechsel von Xenobiotika, Teilband Hämatologie und Humangenetik, 8. Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1979), 4. Nachdruck (1985)

Zeitschriften

Annual Review of Physiology, Annual Review Inc. Palo Alto, California/USA

Nature Medicine, Nature America Inc., New York/USA

Nature, Macmillan Magazines, London/UK

Physiological Reviews, The American Physiological Society, Bethesda, Maryland/USA

Physiology, The International Union of Physiological Sciences and The American Physiological Society

Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

Science, American Association for the Advancement of Science, New York/USA

Spektrum der Wissenschaft, Spektrum der Wissenschaft Verlagsges. mhH, Heidelberg

A

A (Ampere) 415
AaD_{O2} (alveolär-arterielle O_2-Differenz) 144
AB0-System 118
Aberration, sphärisches 386
Abführmittel 290
ABP (Androgenbindungsprotein) 338
Absolutschwelle 346
– Auge 392
– Geruchssinn 380
Abstillen 336
Abwehr, *siehe* Immunabwehr
Abwehrverhalten, Hypothalamus 364
ACAT (Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase) 284
ACE (Angiotensin-Converting-Enzym) 210
ACE-Hemmer 210
Acenocumarol 124
Acetat 278
– Konjugierung 182
Acetazolamid 195–197
Acetyl-CoA 312
Acetylcholin (ACh) 46, 70, 96, 264, 372
– Antagonisten 100
– Belegzellen 270
– Endplatte, motorische 74
– Freisetzung 100
– Herzfunktion 220
– Koronargefäße 236
– Kreislaufsteuerung 238
– Magen-Darm-Trakt 262
– NO-Freisetzung 100
– Ösophagus 266
– Pankreaswirkung 274
– Second Messenger 72–73, 302, 304
– Synthese 100
Acetylcholinesterase 74
Acetylsalicylsäure 124, 352
– Cyclooxygenase-Hemmung 297
Achalasie 266
Achsenabschnitt, Geradengleichung 421
Acrosin 340
Acrosom 340
ACTH 297, 300, 308, 324
– Aldosteronsynthese 208
– Cortisolbildung 326
– Rezeptoren, Hypothalamus 364
– Second Messenger 302
ACTH-Reserve 324
Activin, FSH-Ausschüttung 338
Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) 284
Adam-Stokes-Anfall 226
Adaptation 346, 390
– Auge 390
– Geruchssinn 380
– Geschmackssinn 378
– Thermozeption 348
ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 114
Addison-Krankheit 208
Adenin 20
Adenohypophyse 296
Adenosin 104
– als Überträgerstoff 104
– Koronargefäße 236
– Second Messenger 302
Adenosintriphosphat, *siehe* ATP
Adenylylcyclase 49, 51, 302, 304
– Adrenozeptoren 102
– Hemmung durch Acetylcholin 100
ADH (Adiuretin) 36, 184, 192, 194, 296, 308
– Ausschüttung 192
– Cl^--Kanäle 184
– Mangel 188
– Mangel, Salz/Wasserhaushalt 195, 197
– Rezeptortypen 36, 72–73, 188, 308
– Second Messenger 72–73
– Wirkungen 238, 308
ADH-Rezeptoren 48
ADH-Sekretion 244
Adhäsionsmoleküle 116
Adiadochokinese 360
Adipositas 258
Adiuretin, *siehe* ADH
ADP 90, 120
– als Überträgerstoff 104
– Gefäßsteuerung 238
ADP-ribosylation factor (ARF) 42
ADPKD (Nierenerkrankung, autosomal dominante polyzystische) 48
Adrenalin 102, 120, 296, 310, 316
– Alarmreaktion 364
– Aufgaben 104
– Bildung, Cortisolwirkung 300, 326
– Freisetzung, Angiotensin II-Einfluss 210
– Gefäßwirkung 238
– Herz 220
– Insulinsekretion 310
– Kaliumhaushalt 206
– Koronargefäße 236
– Lipolyse 284
– Nebennierenmark 104
– Nebennierenrinde 326
– Phäochromozytom 242
– Rezeptortypen 72–73
– Second Messenger 72–73, 302, 304
– Stoffwechselwirkungen 309, 311, 313
– Transport, tubulärer 182
– Wirkung, Cortisoleinfluss 326
α_1-Adrenozeptoren 334
α_2-Adrenozeptoren 70, 102, 276
– Insulinsekretion 310
β_1-Adrenozeptor, Reninsekretion 210
β_2-Adrenozeptoren 101, 103, 238
– Koronargefäße 236
– Speicheldrüse 264
β_3-Adrenozeptor
– Fettzellen 103, 248
– Magen 270
Adrenozeptoren 238
– Agonisten 103, 105
– Antagonisten 103, 105
– Fettzellen 101, 103
– G-Proteine 103, 105
– Haut 238
– Lokalisation 102
– Niere 238
– Organverteilung 101, 103
– Typen 102–103, 105
– Verteilung 103, 105
Afferenzen, viszerale 96, 262, 294
Affinität, Transportmoleküle 40
afterload 230
Agglutination, Fehltransfusion 118
Aggregation, Thrombozyten 122
AIP (Aldosteron-induziertes Protein) 208
A-Kinase 302
Akinesie 358
Akklimatisation 250
Akkommodationsbreite 386
Akkomodationsreflex
– Darm 272
– Magen 268
– Rektum 292
Akne 338
Aktin 26, 42, 74, 80
– glatte Muskulatur 88
– molekularer Aufbau 78

– Skelettmuskel 78
Aktin-Myosin-Interaktionen 86
Aktionspotenzial 344
– Alles-oder-nichts-Antwort 64
– Dauer, Herz-Kontraktilität 218
– Depolarisation 64
– Entstehung 64
– glatter Muskel 75, 77
– Herzmuskel 75, 77, 218
– Herzschrittmacher 218
– Overshoot 64
– postsynaptisches Neuron 100
– Purkinje-Fasern 226
– Repolarisationsphase 64
– Skelettmuskel 74–75, 77
Aktivierungsenergie 54
Aktivierungssystem, aszendierendes retikuläres (ARAS) 354, 372
Aktivität eines Stoffes 36, 415
Akzeleratorglobulin 122
Alanin, Glucagonsekretion 312
Alarmreaktion, Hypothalamus 364
Albumin 110
– Bilirubinbindung 278
– Calciumbindung 318
– Druck, onkotischer 234
– renale Filtrierbarkeit 176
– renale Resorption 180
– T_3- und T_4-Transport 316
– Testosteronbindung 338
Aldosteron 184, 194, 208, 210, 242
– Abbau 207, 209
– Bildung 324
– Glucocorticoide 326
– Kaliumhaushalt 206, 208
– Na^+-Transport, Darm 290
– Sekretion 207, 209
Aldosteron-Antagonisten 196
Aldosteron-induziertes Protein (AIP) 208
Aldosteronrezeptor 196
Alkalose
– Calcium im Serum 318
– Erbrechen 266
– hypokaliämische 196, 198, 206
– nichtrespiratorische 164
– respiratorische 166
– respiratorische, bei Höhenatmung 158
Alkohol, Energiegehalt 252
all-trans-Retinal 388, 390
Allergen 116, 118
Allergie 118
– anaphylaktischer Schock 244
– Sofortreaktion 118
– verzögerter Reaktionstyp 118
Alles-oder-Nichts-Antwort, Aktionspotenzial 64
Alles-oder-Nichts-Kontraktion, Herz 218
Alles-oder-Nichts-Regel, Skelettmuskel 84
Allodynie 352
Alter
– Durst 194
– Wasserdefizit 194
Altern 56
– oxidative Schäden 58
– Ursachen 56
– vorzeitiges 58
Altersschwäche 56
Alterssichtigkeit 386
Alveolär-arterielle O_2-Differenz (AaD_{O2}) 144
Alveolardruck (P_A) 128, 136
Alveolargasgleichung 144, 158, 430
Alveolarventilation 126
– Inhomogenität 142
Alveolarwandverdickung 140
Alveolen
– Bau 126
– Blutkontaktzeit 140, 161, 163
– Diffusionsweg 140
– Gasaustausch 140, 146
– Gasaustausch, Inhomogenität 142
– Gasaustauschfläche 138
Alzheimer-Erkrankung 374
amakrine Zellen 384, 394
Ambient Temperature Pressure H_2O-Saturated (ATPS) 132
Amboss 404
Ameisensäure, Diffusion 34
Amenorrhö 258, 336
Amilorid 196
Aminoazidurie 286
Aminopeptidase 286
– renaler Tubulus 180
5'-AMP 302
Aminosäuren
– Absorption im Darm 286, 290
– essenzielle 252
– Glucagonsekretion 312
– Gluconeogenese 312
– Insulinsekretion 310
– Nieren 178
– Pylorus-Wirkung 268
– Speicherung 312
– Transmitter 72–73
Aminosäurenstoffwechsel, Cortisolwirkung 326
Ammoniak
– Diffusion 34
– tubuläre Sekretion 178
Ammoniumionen (NH_4^+) 165, 167
– Bildung 200
AMP, als Überträgerstoff 104
AMPA-Rezeptoren 376
Ampere 415
Ampulle, Bogengänge 382
Amygdala 364, 374
α-Amylase 274
– Speichel 264
Amylin 258
Amylopectin 286
Amylose 286
Anabolismus
– Insulin 312
– STH 308
– Testosteron 338
anaerobe Schwelle 90
Analgesie 352
Analsphinkte 292
Anämie 252
– hyperchrome 108
– hypochrom-mikrozytäre, Eisenmangel 108
– perniziöse 288
– Sichezell- 110
Anaphylaxie 118
Anastomosen, arteriovenöse 250
Androgenbindungsprotein (ABP) 338
Androgene 330
– Follikel 330
– Synthese 324, 338
Androstendion 330
Angina pectoris 352
– EKG 224
Angiotensin I, Lunge 126
Angiotensin II (ATII) 192, 210
– Abbau, renaler 180
– Aldosteronsekretion 208
– Second Messenger 302
– Wirkungen 210, 238
Angiotensin-Antagonist 210
Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) 210
Angiotensinogen 210
– Cortisolwirkung auf Bildung 326
Ångström, Umrechnung 412

Anionen-Lücke 164
Anionenaustausch, Erythrozyten 146
Anionenaustauscher AE1 198
Anionencarrier, Magenbelegzellen 270
ANO2 (Anoctamin 2) 48
Anoctamin 2 (ANO2) 48
Anode 68
Anomaloskop 396
Anoxie 152
ANP, *siehe* Atriopeptin
Ansatzrohr 410
Anschlagzuckung 84
Anspannungsphase, Herz 216
antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) 114
Anticodon 20, 22
Antidiurese 186, 188
Antigen-Antikörper-Komplex 116
– Allergie 118
Antigene 112, 116
– inkomplette 118
Antigenpräsentation 114
Antihämophiles Globulin A 122
Antihämophiles Globulin B 122
Antikoagulantientherapie 124
Antikörper 112
– natürliche (NA) 110
Antikörpervernetzung 116
α_2-Antiplasmin 124
Antiport, Definition 38
Antipyrin, Indikatoren 190
Antithrombin III 124
α_1-Antitrypsin 124
Antrum 268
Anurie 186
Anus 292
Aorta 214
– Druck 216
– Pressosensoren 240
– Stromstärke 215–217
– Strömungsgeschwindigkeit 216
Aortendruck, Einfluss auf Herzfunktion 230
Aortenklappe 216, 228
APC (antigenpräsentierende Zellen) 114
Aphasie 410
– amnestische 410
– motorische 410
– sensorische 410
Apnoe 128, 154
Apolipoproteine (Apo) 110, 282
Apomorphin 266
Apoptose 56, 116, 300, 330
Apotransferrin 108, 110
Apparat, juxtaglomerulärer (JGA) 196, 210
Appetit 322
Aprotinin 123, 125
AQP (Aquaporine) 188, 198
Aquaporine (AQP) 36, 188
Äquivalent, kalorisches 254
Äquivalentmasse 414
Arachidonsäure 297, 304
Arachnoidalzotten 342
ARAS (aszendierendes retikuläres Aktivierungssystem) 354, 372
Arbeit
– körperliche 90, 154, 312
–– Aktivierung des Sympathikus 92
–– anaerobe Schwelle 94
–– Atemzeitvolumen 92, 153, 155
–– Energiebedarf 252
–– Hypothalamus 364
–– Kerntemperatur 250
–– negativ-dynamische 92
–– O_2-Aufnahme 92
–– positiv-dynamische 92
–– Schwelle, aerobe 94
–– statische 92
–– Sympathikotonus 104
– Maßeinheit 414
Arbeit, Druck/Volumen, Herz 228
Arbeitsgedächtnis 374
Arbeitsumsatz 252
Archizerebellum 358
Area postrema, Chemosensoren 266
Areal, ventrales tegmentales 364
ARF (ADP-ribosylation factor) 42
Arginin 180, 198, 252, 286, 310
– Glucagonsekretion 312
Aromatase 330, 338
Aromatase-Hemmer 332
Arreflexie 360
Arrestin 390
Arrhythmien 226
Arsen (As) 252
Arteria(e)
– arcuatae 172
– carotis, Pressosensoren 240
– interlobulares 172
– pulmonalis, Druck 216
–– Fetus 245, 247
Arterien 214
arterio-venöse O_2-Differenz ($avDO_2$) 125, 127
Arteriosklerose
– Hochdruck 242
– Koronararterien 236
Ascorbinsäure 288
Aspartat 198, 286
– Rezeptortypen 72–73
– Second Messenger 72–73
Aspirin 124, 352
Assoziationsbahnen 366
Assoziationskortex 356, 360, 366
Asthma 118, 136, 138
Astigmatismus 386
Astrozyten 378
Astrup-Methode 168
Aszites 234
AT_1-Rezeptorantagonisten 210
Ataxie 360
Atelektasen 138
Atemantrieb
– Höhenatmung 158
– verminderter 166
Atemäquivalent 92, 126
Atemarbeit 136
Atemfrequenz 126, 138
Atemgrenzwert 138
Atemhilfsmuskeln 128
Ateminsuffizienz 142
Atemmuskeln 128, 154
Atemreize 154
Atemruhelage 132
Atemstörungen
– obstruktive 138
– restriktive 138
Atemstromstärke, maximale exspiratorische 138
Atemtests, dynamische 132, 138
Atemvolumina 134
– Standardisierung 132
Atemwege, Strömungswiderstand 136
Atemwegkompression, dynamische 136
Atemzeitvolumen 126
– Arbeit, körperliche 92
– Erhöhung bei Azidose 164
– Erhöhung bei Hypoxie 158
– maximales 93, 95
–– Ausdauersportler 93, 95
Atemzugvolumen (V_T) 126, 132, 134, 138
– Anteil, alveolärer 140
– Training 94
Atenolol 103, 105
ATII 210

ATII-Rezeptoren 210
Atmosphäre 414
Atmung
– Druckdifferenz, treibende 128
– exspiratorische, Maxima 136
– flache 140
– innere 126
– inspiratorische, Maxima 136
– künstliche 130
– Muskeln 154
– Residualvolumen 134
– Rhythmusgenerator 154
– Rückstrom, venöser 230
– Ruhedehnungskurve 128
– Totraum 134
– Totraumventilation 126
Atmungskette 24, 89, 91
Atommasse 414
ATP (Adenosintriphosphat) 55, 90
– als Überträgerstoff 104
– Bildung 24
–– aerobe 51, 53
– Energiequelle im Muskel 90
– freie Standardenthalpie der Hydrolyse 55
– Gewinn, Glucose 89, 91
– Koronargefäße 236
– Kreatinphosphat 254
– Schmerz 352
– Transmitterfunktion 104
– Transport, aktiver 38
– Tubulusepithel 176
ATP/ADP-Austauschcarrier 27, 29
ATPase-Aktivität, Motorproteine 74
ATPS (Ambient Temperatur Pressure H_2O-Saturated) 132
Atriopeptin (ANP) 174, 194, 208, 244
– Adosteronausschüttung 208
– Rezeptoren 296, 304
Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) 218
Atrophie, kompensatorische 300
Atropin 100
– Transport, tubulärer 182
Audiometer 406
Auerbach-Plexus (Plexus myentericus) 272
Aufmerksamkeit 342, 346, 372
Aufstoßreflex 266
Auge 384
– Adaptation 392
– Farbensehen 396
– optischer Apparat 386
– reduziertes 386
Augenfeld, frontales 356
Augeninnendruck 384
Augenkammer 384
Augenmuskelkerne 382
Augenmuskeln, äußere 400
Ausatmungsluft, Zusammensetzung 125, 127
Ausscheidung, fraktionelle 174
Ausscheidungsprozesse, Niere 182
Austreibungsphase, Herz 216, 228
Auswurfphase, Herz 214, 216, 226
Autakoiden 297
Autismus 336
Auto(re)zeptoren 104
– präsynaptische 70, 100
Autoantikörper 118
– TSH-Rezeptor 316
Autoimmunerkrankung 112
Autophagie 26
Autophagosomen 26
Autophosphorylierung, Rezeptortyrosinkinasen 306
Autoregulation
– biogene Effekte 238
– Koronargefäße 236
– Magen-Darm-Trakt 260
– metabolische 238
– Organdurchblutung 238
AV-Block 226
AV-Knoten (Atrioventrikularknoten) 218, 220
aVF (EKG-Ableitung) 222
Avitaminosen 252
aVL (EKG-Ableitung) 222
aVR (EKG-Ableitung) 222
Axolemma 60
Axonhügel 70
Axonreflex 240
A-Zellen, Langerhans-Inseln 310
Azidose 200
– hyperkaliämische 206
– Lactazidose 94
– metabolische 312
– nichtrespiratorische 164
– renale 164, 200
– respiratorische 148, 166
Azinus, Speicheldrüsen 264
Aδ-Fasern 352

B

Bainbridge-Reflex 242
Bakterien, Abwehr 112, 270
– Darm 260, 268, 278
– Immunabwehr 112, 116
Balance, glomerulotubuläre 186
Balken, Gehirn 342
Ballaststoffe 292
bar (Druckeinheit) 414
Barbiturate, tubuläre Sekretion 182
Bardet-Biedl-Syndrom 48
Barotrauma 130, 156
Basalganglien 342, 344, 356, 358
Basaltemperatur 328
Basedow-Krankheit 316
Basen, DNA 20
Basenexzess 164
– Messung 168
Basentriplet, mRNA 20
basic rest activity cycle 370
Basilarmembran 404
Basiseinheiten, SI-System 412
Bathorhodopsin 388
Batrachotoxin 63, 65
Bauchhautreflex 362
Bauchpresse 128, 266, 292
Bayliss-Effekt 238
Beatmung 130
Becherzellen 272, 292
Befruchtung 340
– Östrogenwirkung 332
Begattungsfähigkeit 338
Behaglichkeitstemperatur 250, 252
BEI (butanolextrahierbares Iod) 316
Beimischung
– alveolär-venöse 140
– extraalveolär-venöse 140
Belegzellen, Magen 268, 270
Bereitschaftspotenzial, kortikales 356
Bergmann-Glia 378
Beriberi 252
Berührungssensoren 348
Beschleunigung, Maßeinheit 413
Beschleunigungssensoren 348
Bestandspotenzial 404
Betain 192
Bettnässen 372
Beugereflex 362
Bewegungsmangel 56
Bewegungssehen 398
Bewegungssinn 350, 382

Bewusstlosigkeit 372
– Anoxie 152
Bewusstsein 354, 372
Bicarbonat
– Austausch mit Chlorid 146
– CO_2-Tranport im Blut 146
– Resorption, renale 198
Bicarbonat, Bildung, renale 165, 167
Bicarbonat-CO_2-Puffer 166
Bicarbonatkonzentration, Standard 164
Biguanide 312
Bikarbonaturie, osmotische Diurese 196
Bilanzminimum, Stickstoff 252
bile salt export pump (BSEP) 278
Bilirubin 276
Bilirubinbisglucuronid 278
Biliverdin 278
Biotin 288
Biotransformation 260, 278
2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG) 150
Bipolarzellen, Retina 384
Blastozyste 333
Blickmotorik 358, 362, 382
blinder Fleck 388, 398
Blut
– Aufgaben 106
– Gasgehalt 125, 127
– Hormontransport 296
– pH-Puffer 160
– pH-Wert 160
–– Normalwert 164
– Stromstärke 214
– Strömungsgeschwindigkeit 110, 214, 216
– Verteilung im Organismus 211, 213
– Viskosität 110
–– Höhenaufenthalt 158
Blut-Hirn-Schranke 30, 266, 297, 308, 342, 364
Blut-Hoden-Schranke 338
Blut-Liquor-Schranke 30, 148, 342
Blutbildung, Testosteron 338
Blutdruck
– arterieller
–– Angiotensin II-Wirkung 210
–– Arbeit, körperliche 92
–– mittlerer 214
–– Regulation 240
–– Salzmangel 194
–– Sensoren 240
– diastolischer 232
– mittlerer 213, 215, 232
– Normalwerte 232
– Pulmonalarterien 142, 232
– systolischer 216, 232
Blutdruckamplitude 232
Blutdruckmessung 232
Blutgefäße 238
– Durchmesser 213, 215
– präkapilläre Sphinkter 214
– Querschnittsfläche 213, 215
– Steuerung der Gefäßweite 238
Blutgefäßsystem, Fassungsvolumen 213, 215
Blutgerinnung 122
– disseminierte-intravasale 124
– Östrogenwirkung 332
Blutgerinnungsaktivierung 122
Blutgerinnungsfaktoren 122
Blutgerinnungshemmung 124
Blutgruppen 118
Bluthochdruck 210
Blutkapillaren
– Austauschvorgänge 234
– Blutdruck 233, 235
– Eigenschaften 214
Blutlipide 284
Blutplättchen, Thrombozyten 120
Bluttransfusion 118
Blutungsneigungen 124
Blutungszeit 120
Blutverlust 244
Blutvolumen 106, 212
– Ausdauersportler 93, 95
– Messung 190
– zentrales 230
Blutzellen 106
– Bildung 106
BMAL 1 370
BMI (Body-mass-Index) 256
BNP (brain natriuretic peptide) 194
Body Temperature Pressure Saturated (BTPS) 132
Body-mass-Index (BMI) 256
Bogengänge 382
Bohr-Effekt 150
Bohr-Formel, Totraum 133–135
BOLD (bold-oxygenation-level-dependent) 368
Botenstoffe 294
Botenstoffrezeptoren, enzymgekoppelte 304
Botulinum-Neurotoxin 74
Bowman-Kapsel 170
B7-Protein 114
Bradykardie 226
Bradykinesie 358
Bradykinin 234, 240, 352
– Koronargefäße 236
– Second Messenger 304
– Speicheldrüse 264
Bradypnoe 128
brain natriuretic peptide (BNP) 194
Brechwert 386
Brechzentrum 266
Brennebene 386
Brennpunkt 386
Brennwert
– physikalischer 254
– physiologischer 254
Brenztraubensäure 89, 91
Brille 386
Broca-Region 410
Brodmann-Areale 366
Brodmann-Felder 342
Bronchialarterien 212
Bronchialschleim 48, 130
Bronchien
– Flimmerepithel 130
– vegetative Innervation 95, 97
Bronchitis 138
Brown-Séquard-Syndrom 354
Brunner-Drüsen 272
Brustdrüse 334
Brustkorb 128
Brustwachstum 336
– Östrogenwirkung 332
Brustwandableitung (EKG) 222
BSC (Bumetanid-sensitiver Cotransporter) 184, 196
BSC-Carrier 200
BSEP (bile salt export pump) 278
BTPS (Body Temperatur Pressure Saturated) 132
Bulbus olfactorius 380
α-Bungarotoxin 74
Bumetanid 196
Bumetanid-sensitiver Cotransporter (BSC) 184
Bunsen-Löslichkeitskoeffizient 148
Bunte-Bürette 134
Bürstensaum
– Magen, Belegzellen 270
– Nierentubulus 176
butanolextrahierbares Iod (BEI) 316
B-Zellen, Langerhans-Inseln 310

C

C17-C20-Lyase 330
Ca^{2+}, zytosolisches
– glatter Muskel 87, 89
– Muskel 79, 81
Ca^{2+} 202, 204
– Absorption, Darm 290, 306, 318
– Ausscheidung 202, 318
– Bedarf 252
– Blutgerinnung 122
– Calmodulin-abhängige Proteinkinase II 68
– dritter Botenstoff 304
– elektromechanische Koppelung 80, 220
– Gleichgewichtspotenzial 62
– Herzzellfunktion 220
– ionisiertes 318
– komplexgebundenes 318
– Konzentration im Serum 318
– Konzentration, Photosensoren 392
– poteingebundenes 318
– Proteinbindung 318
– renale Resorption 178
Ca^{2+}-Abgabe 318
Ca^{2+}-Antagonisten 220
Ca^{2+}-ATPase 27, 29, 38, 50, 322
– Herz 220
– Muskelfaser 82
– renale 202
Ca^{2+}-Aufnahme 318
Ca^{2+}-Eintritt in Zelle 50
Ca^{2+}-Haushalt 202
Ca^{2+}-Kanal Orai 50
Ca^{2+}-Kanäle
– Aktivierung 304
– speicher-gesteuerte 50
Ca^{2+}-Konzentration
– extrazelluläre 50, 64
– intrazelluläres Signal 42
– Muskelfaser 80, 82, 220
– Nervenendigung 68
– Oszillation 50
– zytosolische 264
– zytosolische, glatte Muskulatur 88
– zytosolische, Herz 220
Ca^{2+}-Mangel 318
Ca^{2+}-Oszillation 50
Ca^{2+}/3 Na^{+}-Austauschcarrier 50
Ca^{2+}-Resorption, parazelluläre 196
Ca^{2+}-Sensoren (CaR) 204
– extrazelluläre 50
– Nebenschildrüsen 318
– STIM (stromal interaction molecule 50
Ca^{2+}-Speicher
– Entleerung 50
– intrazelluläre 50
– intrazellulärer 24
– IP_3 304
– Myokard 220
– Skelettmuskelfaser 80
Ca^{2+}-Ströme, Myokard 218
Ca^{2+}-Triggerwirkung 80
CaBP (Calciumbindungsprotein) 290, 306
Cabrera-Kreis (EKG) 222
Caissonkrankheit 156
Cajal-Zellen 268, 272
cal, Maßeinheit 414
Calbindin 202
Calcidiol 320
Calciol 252, 320
Calcitonin (CT) 49–51, 302, 314, 320
calcitonin gene-related peptide, *siehe* CGRP
Calcitriol (1,25-$(OH)_2$-Cholecalciferol) 170, 202, 290, 296, 318, 320
– Kernrezeptor 306
– PTH-Einfluss auf Synthese 318
– Zielorgan 320
Calcium, *siehe* Ca^{2+}
Calciumbindungsprotein (CaBP) 290, 306
Calciumhaushalt 318
Calciumoxalat, Harnsteine 202
Calciumphosphat 318
– Harnsteine 202
Calciumphosphatsalze 318
Caldesmon 88
Calmodulin 50, 304, 306, 376
– glatte Muskulatur 88
– Photosensoren 390
Calmodulin-abhängige Proteinkinase II 68
CaM-Kinase II 68
– Neurone 376
cAMP 264, 302
– Second Messenger 302
– TSH 314
– Wirkungen 302
cAMP response element binding protein (CREB) 376
canalicular bile acid transporter (cBAT) 276
canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) 278
Canaliculi 276
Capsaicinrezeptor 348
Captopril 210
CaR, *siehe* Ca^{2+} Sensoren
Carbamat, CO_2-Transport im Blut 146
Carboanhydrase 264
– Erythrozyten 146
– Hemmung 164, 196, 384
– Magen, Belegzellen 270
– renal-tubuläre 198
Carboxylesterase 274
– unspezifische 280
Carboxypeptidase 286
Carnosin 180
Carrier 34
– Affinität 40
– Eigenschaften 34
– Leberzellen 278
– passive 40
CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) 256, 322
Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) 102
Catecholamine 296, 302
– Rezeptor, Typen 72–73
cBAT (canalicular bile acid transporter) 276
CBG (Cortisol-bindendes Globulin) 326, 333
CCK (Cholecystokinin) 258, 262, 268
– Gallenblase 276
– Magen 270
– Ösophagus 266
– Pankreassekretion 274
– Rezeptor
–– Hypothalamus 364
–– Magen 270
–– Pankreas 274
–– Typen 72–73
– Second Messenger 72–73, 304
CD4-Protein 114
CD8-Protein 114
CD40-Ligand 116
CD40-Protein 116
CD45-Rezeptor 306
CD95-Protein (Fas) 116
CD28-Protein 114
central pattern generators 362
Cerebroside 26
C-Fasern 352
CGL (Corpus geniculatum laterale 396, 398
CGM (Corpus geniculatum mediale) 408

cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat) 302, 304, 388
– Photosensoren 390
cGMP-Phosphodiesterase 388
CGRP (calcitonin gene-related peptide) 240, 262, 338, 352
– Gallenblase 276
– Second Messenger 302
CGRP-Neuron, Magen 270
Chaperonprotein 22
Chemokin-Rezeptoren 112
Chemokine 112, 294, 302
Chemosensoren 164
– Area postrema 266
– Atemregulation 154
– Dünndarm 268
– zentrale 154, 166
Chemotaxis 112, 340
Chenodeoxycholat 276
Chiasma opticum 398
Chinin
– Geschmack 378
– Transport, tubulärer 182
Chloramphenicol, Leberausscheidung 278
Cholagoga 276
Cholecalciferol 288
1,25-$(OH)_2$-Cholecalciferol (Calcitriol) 320
Cholecystokinin, *siehe* CCK
Choleratoxin 290, 304
Cholerese 276
Cholesterin 26, 296, 333
– Fäzes 284
– Galle 276
– Gallenmizellen 276
– LDL 282
– Lipoproteine 282
– Quellen 281, 283
– Speicherung 281, 283
– Steroidhormonsynthese 324
– Synthese 284
Cholesterinester 280, 284
– Lipoproteine 284
Cholesterinester[hydrol]ase 280
Cholesterinkristalle 276
Cholesterol-7α-Hydroxylase 276
Cholin
– Nervenendigung 100
– Transport, tubulärer 182
Cholinacetyltransferase 100
Cholinesterasehemmer 74
Cholinozeptoren 74, 100
– Antagonisten 100
– Herz 220
– ionotrope 74
– Magen 270
– nikotinerger 74
– Speicheldrüse 264
– Typen 72–74
– Vorkommen 95, 97
chorionic gonadotropin, humanes (HCG) 334
Christmas-Faktor 122
Chrom (Cr) 252
Chromatin 20
Chromosomen 20
– halber Satz 338
Chronotropie, Herz 220
Chylomikronen 282, 288
Chylomikronenreste (-Remnants) 282, 284
Chymotrypsin 274, 286
Chymotrypsinogen 274
Chymus 268, 286
– pH-Wert 268
11-cis-Retinal 388
Citrat
– Calciumkomplexbildner 202
– Hemmung der Blutgerinnung 122
Cl^-
– Absorption im Darm 290
– Balance im Körper 194
– Gleichgewichtspotenzial 62
– intrazelluläre Konzentration 62
– Magen, Belegzellen 270
– renale Resorption 178
– Sekretion im Darm 290
– Transport in Azini 264
Cl^--Kanal (ORCC) 274
Cl^--Kanäle
– Leitfähigkeit, Zellmembran 46
– Lysosomen 26
– tubuläre 184
Cl^--Kanäle (CIC-K2) 184
Cl^--Verteilung, aktive 46
Clathrin 26, 40
Claudin 30
Claudin 16 202, 204
Claudin 19 204
ClC-K2 (Cl^--Kanäle) 184
CLOCK 370
Clonidin 103, 105
Clopidogrel 124
cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter) 278
CNG-Kanal (cyclic nucleotide-gated ion channel) 48, 380, 388
CO (Kohlenmonoxid) 150
– Hämoglobinbindung 149, 151
CO_2,Dickdarm 292
CO_2-Abgabe 126, 140
CO_2-Antwortkurve 154
CO_2-Bindungskurve
– Einflussa auf O_2-Sättigung 148
– physiologische 148
coated pits 40
Coatomer 42
Coatomer-coated vesicle 42
Cobalamin 108, 110, 252, 288
– Mangel 108
– Rezeptoren 40
– Speicherung 288
– Transportproteine 288
Cobalaminabsorption 288
Cobalaminmangel 288
Cobalaminquellen 288
cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) 256, 322
Code, genetischer 20
Codogen 20
Codon 20
Coffein 304
Colipasen 280
Colliculus superior 358
Compliance
– Blutgefäße 214
– Einfluss auf Blutdruckamplitude 232
– Lunge und Thorax 132, 136, 138
COMT (Catecholamin-O-Methyltransferase) 104
Conn-Syndrom 208
Connectin (Titin) 78, 84
Connexin 28–29, 31
continuous positive pressure ventilation (CPPV) 130
Corin 194
Corpora mammilaria 376
Corpus
– amygdaloideum 342, 364
– cavernosum recti 292
– geniculatum laterale (CGL) 398
– geniculatum mediale (CGM) 408
Corpus amygdaloideum 364
Corti-Organ 404
Corti-Tunnel 404
Corticoliberin 297
Corticosteron, Bildung 324
Corticotropin 297
Corticotropin-Releasing Hormon 297
Cortisol 110, 208, 300, 308

– Alarmreaktion 364
– Bildunsort 326
– Hypothalamus 364
– Stoffwechselwirkung 309, 311, 313
– Stress 326
– Transport im Blut 326
– Wirkung, permissive 296, 326
Cortisol-bindendes Globulin (CBP) 296, 333
Cortisolbindungsalbumin 296
Cortison 326
Costimulierungssignal 116
Cotransmitter 358
Cotransport, Definition 38
COX (Cyclooxygenase) 270, 297, 352
CPPV (continuous positive pressure ventilation) 130
CRAC 50
CREB (cAMP response element binding protein) 376
CRH 300, 308
– Cortisolbildung 326
– Geburt 334
– Plazenta 334
– Second Messenger 302
CRH-Rezeptoren, Hypothalamus 364
CRH-Sekretion, Interleukinwirkung 326
Crigler-Najjar-Syndrom 278
Crista, Bogengang 382
Cristae, Mitochondrien 24
CT 320
Cubilin 180
Cumarin 124
Cupula, Bogengang 382
Curare 74
cyclic nucleotide-gated ion channel (CNG-Kanal) 48, 380, 388
Cyclooxygenase-Hemmer 124
Cyclooxygenasen (COX) 270, 297, 352
Cyclosporin A 116
Cystin 180, 198
cystische Fibrose 274
Cytochrom P_{450}-Epoxygenase 297
Cytokine 294, 296, 302
– Rezeptoren 306
Cytosin 20
C-Zellen, parafollikuläre 50

D

DAG (Diacylglycerin) 50, 100, 302, 304
DAG-Lipase 304
Dalton (Da), Maßeinheit 414
Dalton-Gesetz, Partialdrücke 126
Dämmerungssehen 388
Darm 262
– Aminosäuren-Absorption 290
– Bakterien 260, 292
– Bau 272
– Brunner-Drüsen 272
– Ca^{2+}-Absorption 290
– Calcitriolwirkung 318
– CCK-Bildung 262
– Cl^--Absorption 290
–– Mechanismen 289, 291
– Funktionen 272
– Gase 292
– Motilität 272
– Na^+-Absorption, Mechanismen 289, 291
– Wasser-Absorption, Mechanismen 289, 291
Darmbakterien 278
Dauerdepolarisation, Skelettmuskel 74, 84
Dauerleistungsgrenze 90
DBP (Vitamin D binding protein) 320
DCT 1 (divalent cation transporter) 106
Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom (DTFS) 180
Decurarisierung 74
Dedifferenzierung, Zellen 300
Defäkation 292
Defensine 114
Defibrillator 226
Deflationsreflex 154
Dehnungssensoren 240
– Rektum 292
7-Dehydrocholesterin 320
Dehydroepiandrosteron (DHEA) 334
Deiodase 314, 316
Deiters-Kern 360
Deletion, klonale 112
Dendriten 60
Depolarisation
– Aktionspotenzial 64
– glatte Muskulatur 88
Derepression 20
Desensitisierung 70, 304
– Geruchssensoren 380
Desmin 26
Desoxi-Hämoglobin 150
Desoxycholat 276
Desoxyribonukleinsäure, *siehe* DNA
Desoxyribose 20
Desynchronisation 366
Deuteranomalie 396
Deuteranope 396
Dezibel 402
DHEA (Dehydroepiandrosteron) 334
DHEA-Sulfat 334
DHPR, *siehe* Dihydropyridinrezeptoren
DHT (5α-Dihydrotestosteron) 338
Diabetes insipidus 188, 244
Diabetes mellitus 164, 180, 244, 312
– insulin-dependent (IDDM) 312
– Koma 244
– non-insulin-dependent (NIDDM) 312
– osmotische Diurese 196
– Typ II, bei Fettsucht 256
Diacylglycerin (DAG) 50, 100, 302, 304
Diapedese 112
Diastole, Herz 216
Dicarboxylate, Transport, tubulärer 180, 182
Dienzephalon 342
Differenzierung, Zellen 300
Diffusion 34
– einfache 32
– Gase 34
– Netto- 32
– nichtionische 34, 178
– Triebkräfte 32
– unidirektionale 32
Diffusionsgesetz, 1. Fickssches 32, 140
Diffusionsgleichgewicht 32
Diffusionskapazität 34
Diffusionskoeffizient (D) 32
– Krogscher 34
Diffusionsleitfähigkeit 34
Diffusionspotenzial 34, 44, 62
Diffusionsrate 32
Diffusionsstrecke 32
Digitalis 220
Dihydropyridin-Rezeptoren (DHPR) 79–81, 83
– Herzmuskel 220
5α-Dihydrotestosteron (DHT) 338
5α-Dihydrotestosteron, Hoden 338
Diiodtyrosyl-Rest (DIT) 314
Dioptrie 386

Dipeptidase 286
Disinhibierung, motorische Thalamuskerne 358
disseminierte-intravasale 124
Dissoziationskonstante 418
DIT (Diiodtyrosyl-Rest) 314
Diurese 186, 196
– osmotische 196, 200
– Salz/Wasserhaushalt 195, 197
Diuretika 196, 244
– Ca^{2+}-Resorption 202
– K^+-verlierende 208
– kaliumsparendes 196
– osmotische 196
– tubuläre Sekretion 178, 182, 196
DNA 20
– mitochondriale (mtDNA) 22
– zellfreie, fetale 334
DNA-Helicase, Altern 58
DNA-Reparatur, Störungen 58
DNasen, Pankreas 274
Docosahexaensäure (DHA) 297
Döderlein-Bakterien 332
Dominanzsäulen, okuläre 398
Dopamin (PIH) 296–297, 308, 372
– Menstruationszyklus 328
– Rezeptoren, Striatum 358
– Second Messenger 302
Dopamin-Rezeptor, Second Messenger 72–73, 302
Doppelhelix, DNA 20
Down Regulation, Hormonrezeptoren 40
Drehbeschleunigung 382
Dromotropie, Herz 220
Druck
– hydrostatischer 234
–– Beine 234
– onkotischer (kolloidosmotischer) 36, 106, 110, 417
–– Nierenkapillaren 186
–– Plasma 174
– osmotischer 36
– transmuraler 214
Druck-Volumen-Diagramm
– Herz 86
– Lunge und Thorax 136
Druckdifferenz
– transmurale 128
– transpulmonale 128
– transthorakale 128
Druckdiurese 194, 196
Druckpuls 216
Drucksensoren 348
Drüsen, endokrine 296
D-Sensor 346
DTFS (Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom) 180
Dubin-Johnson-Syndrom 278
Ductus
– arteriosus 122, 246
–– offener 246
– cochlearis 404
– deferens 340
– reuniens 404
– venosus 246
Duftstoffe 380
Dunkeladaptation 392, 394
Dunkelstrom 388
Dünndarm
– Gallensalzabsorption 280
– Motilität 272
Dünndarmzellen, Mauserung 272
Duodenum
– Gastrinbildung 262
– GIP-Bildung 262
– Sekretin-Bildung 262
Durchfall 164, 290, 292
– Lactasemangel 286
– Salz/Wasserhaushalt 195, 197
– Säure-Basen-Störungen 160
Durst 192, 194, 264
– Alter 194
– Schock 244
Durstschwelle 192
DWORF (Dwarf Open Reading Frame) 220
dyn, Maßeinheit 414
Dynamische Atemwegkompression 136
Dynein 48, 74
Dynorphin 104, 352
Dysarthrie 360
Dyskinese 360
Dyskinesie, ziliäre 48
Dysmetrie 360
Dyspnoe 128
Dystrophin 78
D-Zellen
– Langerhans-Inseln 310
– Magen 270

E

E_1 (Östron) 330, 332
E_2 (Östradiol) 328, 330, 332
E_3 (Östriol) 332
E_{O2} (O_2-Extraktion) 152
E3 (Östriol) 330
ECL-Zellen (enterochromaffinlike) 270
EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor) 240
Edinger-Westphal-Kern 400
EDTA, Hemmung der Blutgerinnung 122
EEG (Elektroenzephalogramm) 346, 366, 368
Efferenzkopien 358
11,12-EET (11,12-Epoxyeicosatrienat) 240
EGF (epidermal growth factor) 204, 306
Ei-Einnistung 328, 333
Ei-Reifung 328, 333
Eicosanoide 240, 297, 300, 304
Eigenreflex 350, 362
Eileiter 340
Einatmungsluft, Zusammensetzung 125, 127
Einlauf 292
Einschlafphase 370
Einsekundenkapazität
– exspiratorische (FEV) 138
– relative 138
Einthoven-Ableitung, EKG 222
Eisen, *siehe* Fe
Eisen-Carrier, Darmmukosa 108
Eisenrecycling 108
Eisenspeicher 108
Eisenvergiftung 108
Eisprung 328, 336
Eitransport 74
Eiweiß, Minimum, funktionelles 252
Eizelle 328
Ejakulat 340
– Aufbereitung 338
– Testosteron 338
Ejakulation 340
Ejektionsfraktion 216
EKG (Elektrokardiogramm) 216
– Ableitungen 222
– atrioventrikuläre Überleitungszeit 222
– Elektrolytstörungen 224
– Entstehung 222
– Herzinfarkt 224
– Herzrhythmusstörungen 226
– Integralvektor 222
– Intervalle 222

– Kammerdepolarisation 222
– Kammerrepolarisation 222
– Lagetypen 224
– Myokardinfarkt 224
– Segmente 222
– Strecken 222
– Summenvektor 222
– Vorhofdepolarisation 222
– Zacken 222
– Zuordnung zum Herzzyklus 216
Ekto-ATPasen 104
Elastance 136
Elastase 274, 286
elektrochemischer Gradient 38, 44
Elektrodiffusion 34, 44
Elektroenzephalogramm (EEG) 346, 366, 368
Elektrokardiogramm, *siehe* EKG
Elektromotilität, äußere Haarzellen 406
Elektromyogramm 368
Elektrophorese 109, 111
elektrotonische Fortleitung 66, 71–72
Elk-1 304
Embolie 124
Embryo 24
Embryoblast 333
Eminentia mediana 308
Emission, Samen 340
Emissionen, evozierte otoakustische 406
Empfängnis 340
Empfängnisverhütung (Kontrazeption) 336
Emphysem 134, 138
ENaC (epithelialer Natriumkanal) 378
Enalapril 210
endergonische Reaktion 52
Endhirn 342
Endknopf, Neuron 60
endokrines System 294
Endokrinologie, Knochen 322
Endolymphe 382, 404
Endopeptidase
– Magensaft 270
– renaler Transport 180
Endopeptidasen 286
endoplasmatisches Retikulum 22, 38
Endorphine 308, 352
Endosomen 26
– Rezeptoren 40
– Transzytose 40
Endothel
– Blutgerinnung 124
– Funktion 30
– gefenstertes 170
– Hirnkapillare 30
– NO-Freisetzung 100
– perforiertes 170
Endothel-Denudation 120
Endothelin 194, 238, 308
– Second Messenger 304
endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) 240
Endothelzelle, Na^+-Cotransporter (Mfsd2a) 30
Endotherme Reaktion 52
Endozytose 26, 40
– rezeptorvermittelte 26
–– Niere 180
– Schilddrüse 314
Endplatte, motorische, Umkehrpotenzial 74
Endplattenpotenzial (EPP) 74
Endplattenstrom 74
Energie, Maßeinheit 414
Energiegleichgewicht 256
Energiehomöostase 256
Energiestoffwechsel, Cortisolwirkung 326
Energiesubstrat, freie Fettsäuren 282
Energieumsatz 252
Energieverbrauch 256
Enkephalin 68, 104, 262, 352, 358
ENS (enterisches Nervensystem) 262
Ensembles 344
enterisches Nervensystem (ENS) 262
Enteroglucagon 310
Enteropeptidase 274
Entfernungssehen 400
Entgiftungsmechanismen 182
Enthalpie 52
Entropie 52
Entspannungsphase, Herz 216
– Arbeitsdiagramm 228
Entzündung 112, 116, 118
– neurogene 352
Enuresis nocturna 372
Enzyme, Funktion 54
Ependymzellen 378
epidermal growth factor (EGF) 204
Epigenetik 24
Epilepsie 366
Epiphyse 370
– Östrogene 332
– Testosteron 338
Epithel, Eigenschaften 30
epithelialer Natriumkanal (ENaC) 378
Epithelkörperchen 318
Eplerenon 196
11,12-Epoxyeicosatrienat (11,12-EET) 240, 297
EPP (Endplattenpotenzial) 74
EPSP (exzitatorisches postsynaptisches Potenzial) 70, 74
– frühes 100
– Hirnrinde 366
– peptiderges 100
– spätes 100
eq, Maßeinheit 414
Erbrechen 266
– Salz/Wasserhaushalt 195, 197
Erektion 240, 340
– M. ischiocavernosus 340
Erektionszentrum 340
Erfrierungen 248
erg, Maßeinheit 414
Ergocalciferol 320
Ergometrie 94
Erhaltungswärme 92
Erkennungsschwelle
– Geruchssinn 380
– Geschmackssinn 378
Ermüdung 90, 92, 94
– periphere 94
– zentrale 94
Ernährung, pflanzliche 164
erogene Zone 340
Erythroblasten 108
Erythropoese 108
– Cobalamine 108
– Folsäure 108
– Höhenaufenthalt 158
– ineffiziente 108
Erythropoetin 106, 170, 244
– Rezeptor 306
Erythrozyten 106
– Stechapfelform 110
– Stoffwechsel 310
Euler-Liljestrand-Mechanismus, Vasokonstriktion, hypoxische 142
Eustachio-Röhre (Tuba auditiva) 156
Evans-Blau, Indikator 190
exergonische Reaktion 52
Exkretion 170
Exopeptidasen 274
exotherme Reaktion 52
Exozytose 40
– Adrenalin 104

– Glucagon 312
– konstitutive 42
– Schilddrüse 314
– Speichelproteine 264
Expansion, klonale 116
Exponent, Rechnen mit 420
Exportproteine, Synthese 24
Exspiration 128
– Muskeln 128
Exspirationsarbeit 136
Extrasystolen 226
Extrazellulärflüssigkeit (EZF) 174
– Ionen 109, 111
Extrazellulärraum (EZR) 190
– Funktion 14
Extremitätenableitungen (EKG) 222
Exzitations-Inhibitions-Balance 344
exzitatorisches postsynaptisches Potenzial 70
EZF, *siehe* Extrazellulärflüssigkeit
EZR (Extrazellulärraum) 190

F

°F (Grad Fahrenheit) 415
F (Faraday-Konstante) 34, 44
Fähraeus-Lindqvist-Effekt 110
Fahrradergometrie 94
Fanconi-Bickel-Syndrom 180
Faraday-Konstante (F) 34, 44
Farbenblindheit 392, 396
Farbendreieck 396
Farbkonstanz 396
Farbmischung
– additive 396
– subtraktive 396
Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) 276
Farnochinon 288
Fas (CD 95) 116
Fas-Ligand 116
Fasten 310
– T_3-Bildung 316
FATP (Fatty acid transporting protein) 280
Fäzes 292
– Farbe 278
Fe (Eisen) 106
– Absorption
–– Duodenum 108
–– Erythropoetin 106
– Aufnahme 108
– Bedarf 108, 252
– Hämoglobin 150
–– Abbau 278
– Mangel 108
FE (fraktionelle Ausscheidung, fraktionelle Exkretion) 174
Fechner-Beziehung 394
feet, Maßeinheit 412
Feld, rezeptives 354, 392, 394
Fenster, ovales, rundes 404
Ferguson Reflex 336
Fernakkommodation 384, 386
Fernpunkt, Auge 386
Ferritin 108
Ferroportin 106
fetoplazentarer Einheit 334
Fettdepot 256, 310
Fette
– Emulgierung im Magen 268, 280
– Energiesubstrat 254
– kalorische Äquivalent 254
– Strukturformel 251, 253
– tägliche Aufnahme 280
– Verdauung
–– Pankreas 274
–– Phasen 279, 281
Fettgewebe 282
– Aufnahme freier Fettsäuren 282
– beiges 248, 256
– braunes 101, 103, 316
–– Wärmebildung 248
Fettleber 282, 312
Fettsäuren 290
– Energiequelle 90
– essenzielle 252
– freie 268, 310
–– Aufnahme in Zellen 282
–– Bestimmungsorte 282
–– Glucagonwirkung 310
–– Lipoproteinlipasen 282
–– Myokardstoffwechsel 236
–– Quellen 283, 285
–– Speicherung 283, 285
–– Transport im Blut 284
– Geschmackssensor 378
Fettsucht 256
Fettzellen 248
Fetus 246
FEV_1 (exspiratorische Einsekundenkapazität) 138
FF, *siehe* Filtrationsfraktion
FGF (Fibroblast growth factor) 202, 304
FGF23 (fibroblast growth factor 23) 58
Fibrin 120, 124
Fibrin-stabilisierender Faktor (FSF) 122
Fibrinbildung 122
Fibrinogen 120, 124
Fibrinolyse 120, 124
Fibrinopeptide 124
Fibroblast growth factor (FGF) 202, 304
fibroblast growth factor 23 (FGF23) 58
Fibroblasten
– Interferonfreisetzung 114
– Migration 42
Fibronectin 120
– Thrombospondin 120
Fibrose, zystische 130
Ficksches Diffusionsgesetz 32, 429
Ficksches Prinzip 126, 152, 430
– Niere 172
Fieber 118, 250, 316
Fila olfactoria 380
Filamentgleiten
– glatte Muskulatur 87–89
– quergestreifte Muskulatur 80
Filtration 36
– Kapillarendothel 234
– Niere 174
Filtrationsdruck
– effektiver 234, 431
–– Niere 174
– Schock 244
Filtrationsfraktion (FF) 36, 174, 430
Filtrationsgleichgewicht 174
Filtrationskoeffizient 234
Fitzgerald-Faktor 122
Fixationsperioden 400
Flagellen 48
Fleck, blinder 388, 398
Fletcher-Faktor 122
Fließgleichgewicht 55
Flimmerepithel 130
– Zilien sekundäre 130
Flipflop 124
Flocculus 358
Fluchtreflex 362
fluid ounce, Maßeinheit 413
Fluidität 110
Fluor (F) 252
Flüssigkeit
– interstitielle 110, 190
– transzelluläre 190
Flüssigkeitsräume des Körpers 190
– Messung 190
Flüstern 410
fMRI (funktionelle Magentresonanztomgrafie) 346, 368
fMRT (funktionelle Magnetresonanztomografie) 346, 368

Folattransporter 288
Folgeregelung 16
Follikel
– dominanter 328, 330
– Progesteronbildung 330
– Schilddrüse 314
Follikel-stimulierendes Hormon, *siehe* FSH
Follikelphase 328, 330
Follitropin, *siehe* FSH
Folsäure 108, 252, 288
– Absorption im Darm 288
– Mangel, Ursachen 108
– Speicherung 288
– Tagesbedarf 288
foot, Maßeinheit 412
Foramen ovale 246
– offenes 246
forcierte Vitalkapazität (FVC) 138
Formanten 410
Formatio reticularis 354, 360, 362, 380
– Brechzentrum 266
Formkonstanz 396
Forskolin 304
Fovea centralis 384, 388, 398
Fraktion
– Atemgase 126
– Maßeinheit 415
fraktionelle Ausscheidung 176
Frank-Starling-Mechanismus 86, 230, 244
FRC (funktionelle Residualkapazität) 132, 134, 136
Fremdreflex 362
Frequenz, Maßeinheit 413
Frequenz-Orts-Abbildung, Schall 404
Frequenzinotropie 220, 230
Frequenzkodierung 346
Frequenzunterschiedsschwelle, Hören 408
Fructose
– Absorption im Darm 286
– renale Resorption 178
Frühgeburt 334
FSF (Fibrin-stabilisierender Faktor) 122
FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) 297, 328
– Ausschüttung, Hemmung 330
– Mann 338
– Menstruationszyklus 328
– Neuropeptid Y 330
– Noradrenalin 330
– Östrogene 330
– Progesteron 330
– pulsatile Freisetzung 330
– Rezeptordichte 330
– Second Messenger 302
FSH-Ausschüttung
– Activin 338
– DHT 338
– Inhibin 338
– Östradiol 338
– Testosteron 338
FSH-Peak 330
Füllungsphase, Herz 216, 228
Funktionseisen 108
Furosemid 196
Fusimotor-Set 350
Fußsohlenreflex 362
FVC (forcierte Vitalkapazität) 138
FXR (Farnesoid-X-Rezeptor) 276

G

ΔG (freie Enthalpie) 52
g (Leitfähigkeit) 44
GABA (γ-Aminobuttersäure) 46, 70
– GnRH-Freisetzung 330
– Rezeptoren 72–73
– Rezeptoren, Typen 72–73
– Second Messenger 72–73, 302
$GABA_A$-Rezeptor 344
GABA-Rezeptoren 70
Gähnen 154
Galactose
– Absorption im Darm 286
– renale Resorption 178
Galaktorrhö 336
Galanin 68, 104, 372
– Insulinsekretion 310
Galle
– Bestandteile 276
– Bilirubinausscheidung 278
– Steroidhormonausscheidung 324
Gallenblase 276
Gallensalzbestand des Körpers 276
Gallensalze 274
– Absorption, Dünndarm 280
– Carrier 276
– enterohapatischer Kreislauf 280
– Funktion 280
– konjugierte 276, 280
– primäre 276
– Regulation durch FXR 276
– sekundäre 276
Gallensteine 276
– posthepatische Ikterus 278
gallon, Maßeinheit 413
Ganglien, vegetative 96, 100
– Erregungsübertragung 99, 101
Ganglienzellen, Retina 384, 394, 398
Ganglion
– spirale 408
– vestibulare 382
Ganzkörper-Plethysmografie 134
GAP (GTPase-activating protein) 390
Gap Junctions 76
– glatte Muskulatur 88
– Herzmuskel 218
– Steuerung 49, 51
– Uterus 334, 336
– Vorkommen 28
Gasaustausch 126
– Störungen 140
Gasembolie, Tauchen 156
Gasgleichung, ideale 132
Gaskonstante, allgemeine (R) 32, 36, 44
Gastrin 262, 268, 270
– Insulinsekretion 310
– Magen 262, 268
– Ösophagus 266
– Second Messenger 304
gastrin-releasing peptide , *siehe* GRP
Gasvolumina, Umrechnung 132
Gauer-Henry-Reflex 194, 244
GCAP (guanylyl cyclase-activating protein) 390
GDP (Guanosindiphosphat) 302
– Transducin 388
Gebrechlichkeit 56
Geburt
– hormonele Regulation 334
– Kreislaufsituation 246
Gedächtnis 364, 370, 374
– deklaratives 374
– immunologisches 112
– prozedurales 372, 374
– sensorisches 374
Gedächtnisstörung 376
Gefrierpunkt von H_2O 415
Gegenfarbenkanäle 396
Gegenfarbentheorie 394
Gegenstromaustausch
– Niere 186
– Wärme 250
Gegenstrommultiplikationssystem 186

Gegentransport 38
Gehirn 342
– Durchblutung 212
–– Regulation 238
– Glucocorticoidwirkung 326
– Glucosemangel 270
– Kortex, Narben 378
– Stoffwechsel 310
– Überlebenszeit bei Anoxie 152
Geißeln 48
Gelbkörper 328, 330
– Progesteronbildung 333
– Schwangerschaft 334
Gelbkörperphase 328
Gelbsucht 278
Gelenksensoren 350
Generatorpotenzial 346
Genexpression 20
– Regelung 24
Genitalien 240, 338
– vegetative Innervation 95, 97
Genregulation, posttranskriptionale 22
Gerinnungsaktivierung 122
Gerinnungshemmung 124
Gerinnungsstörungen, Blut 252
Gerinnungstest 122
Geruchssensoren 48
Gesamtpufferbasen, Messung 168
Geschlecht
– chromosomales 338
– genetisches 338
Geschlechtsdifferenzierung 338
Geschlechtshormone
– männliche 338
– weibliche 328
Geschlechtsmerkmale
– männliche 338
– weibliche 332
Geschlechtsorgane, weibliche 328
Geschlechtsverkehr 340
Geschmacksknospen 378
Geschmacksqualitäten 378
Geschmacksrezeptoren 378
Geschmackssinn 378
Geschwindigkeit, Maßeinheit 413
Geschwindigkeitsensoren 348
Gesichtsfeld 398
– binokulares 400
Gestagene 330, 333
Gewebefaktor (tissue factor, TC) 122
Gewebethromboplastin 122
Gewebeverletzung, Blutgerinnung 119, 121
Gewebshormone 296
Gewebsplasminogenaktivator 124
Gewebsthrombokinase 122
Gewicht, Maßeinheiten 414
Gewichtskraft 414
GH (growth hormone) 297, 308
Gibbs-Helmholtz-Gleichung 52
GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) 262, 268
– Insulinsekretion 310
– Magen 270
– Ösophagus 266
Glandula(e)
– intestinales (Lieberkühn-Krypten) 272, 290
– parotis 264
– pinealis 370
– sublinguales 264
– submandibularis 264
Glaskörper 384
– Trübung 158
Glaukom 384
Gleichgewicht, Körper 360
Gleichgewichtskonstante 54
Gleichgewichtskonzentration 44
Gleichgewichtsorgan 360
– Nystagmus 400
Gleichgewichtspotenzial 44, 344
– diverse Ionen 61, 63
Gleichgewichtsstörung 56
Gleichstrom 68, 415
Glia, radiale 378
Gliazellen 378
Glicentin 312
Gliom 378
γ-Globulin 110
Globulin
– cortisolbindendes 326
– thyroxinbindendes 316
Globuline 110
Globus pallidus 342, 358
Glomera
– aortica 154
– carotica 154
GLP1 (glucagon-like peptide) 258, 310
– Insulinsekretion 310
Glucagon 300, 310, 316
– Glykogenolyse 310
– Lipolyse 284
– Second Messenger 302
– Wirkungen 310–311, 313
glucagon-like peptide (GLP1) 258, 310
Glucocorticoide
– Rezeptor 22, 326
– Sysnthese 324
– Wirkungen 326
Gluconeogenese 90, 310
– renale 170
Glucose
– Abbau
–– aerob 90, 310
–– anaerob 90, 164, 310
– Absorption im Darm 286, 290
– Brennwert 254
– Carrier 34, 38, 286, 310
– Chemosensoren 310
– Energiesubstrat 236
– Glucagonfreisetzung 312
– kalorische Äquivalent 254
– Myokard 236
– osmotische Diurese 196
– Plasmakonzentration
–– Regelung 300
–– Schwangerschaft 334
– renale Resorption 178
– Speicherung 310
– Stoffwechsel 310
Glucose-Carrier 178
– SGLT1 286
glucose-dependent insulinotropic peptide, *siehe* GIP
Glucose-Transporter, *siehe* GLUT
Glucosekonzentration, Plasma 310
Glucosemangel 270
Glucosesensoren 364
Glucuronat, Koppelung 182
Glucuronidkonjugate, Carrier 278
Glucuronyltransferase 278
Glukosurie 180, 196, 312
GLUT (Glucosetransporter) 34, 178
GLUT2 180, 286
GLUT4 310
GLUT5 286
γ-Glutamyltransferase 180
Glutamat 46, 68, 198, 286
– AMPA-Rezeptor 72–73, 376
–– Kochlea 406
– Astrozyten 378
– genetischer Code 20
– NMDA-Rezeptor 70, 72–73
– Rezeptortypen 72–73
– Second Messenger 72–73, 302, 304

– Transmitter, Haarzellen 382
Glutamat-Dehydrogenase, tubuläre 200
Glutamatrezeptoren 72–73, 344
Glutamin
– Ammoniakausscheidung 200
– Astrozyten 378
– Gluconeogenese 310
– Nierentubulus 200
Glutaminase, tubuläre 200
Glutathion 180, 182
– Konjugierung 182, 278
– Schilddrüse 314
Glutathionkonjugate 278
Glutmat, Rezeptortypen 344
Glycerin 310
Glycin 46, 70, 276
– Koppelung an 278
– Second Messenger 72–73
Glycinrezeptor 72–73, 344
Glykogen
– Abbau 302
– Aufbau 302
– Skelettmuskel 76, 89, 91
Glykogenese 310
Glykogenolyse 90, 101, 103, 310, 312
– STH 308
Glykogenphosphorylase 302
Glykogensynthase 302
Glykokalix 24, 26
Glykolipide 26
Glykolyse 310
– Muskel 90
Glykoproteinhormone 302
Glykosylierung 24
GnRH (Gonadoliberin) 258, 308, 338
– Menstruationszyklus 328, 330
GNRP (guanine-nucleotide-releasing protein) 42
Goldberger-Ableitungen (EKG) 222
Golgi-Apparat 24
Golgi-Organe 350
Golgi-Zellen 360
Gonaden 338
Gonadoliberin, *siehe* GnRH
G-Protein (Guanylnucleotid-bindendes Protein) 49–51, 72–73, 302, 304
– Adrenozeptoren 103, 105
– Untereinheiten 302
– G_i-Protein 100
– G_{olf}-Protein 380
– G_s-Protein 102, 380
Graaf-Follikel 328
Grad Celsius 415
Grad Fahrenheit 415
Gradient, elektrochemischer 38, 44
Granulosazellen 330
Granulozyten 106, 124
– basophile, Allergie 118
– Bildung 112
– eosinophile 112
– neutrophile
–– Immunabwehr 112
–– Migration 42
Granzym B 116
α-Grenzdextrin 274, 286
Grenzstrangganglien 96
Größenkonstanz, visuelle Wahrnehmung 396
growth hormone (GH) 297, 308
GRP (gastrin-releasing peptide) 104, 262, 268, 270
– Magenwand 270
– Second Messenger 304
Grundumsatz 252
GTP (Guanosintriphosphat) 302, 304, 388
– Transducin 388
GTPase 302
– Transducin 390
GTPase-activating protein (GAP) 390
Guanin 20
guanine-nucleotide-releasing protein (GNRP) 42
Guanosindiphosphat, *siehe* GDP
Guanosinmonophosphat, zyklisches 388
Guanosintriphosphat, *siehe* GTP
guanylyl cyclase-activating protein (GCAP) 390
Guanylylcyclase
– Retina 390
– zytoplasmatische 306
α-Gustducin 304
Gustducin 378
Gynäkomastie 324
Gyrus
– angularis 410
– cinguli 342, 364
– parahippocampalis 364
– postcentralis 354, 378
G-Zellen, Magenantrum 270

H

H_1-Rezeptor 238
– Second Messenger 72–73
H_2 (Wasserstoff), Dickdarm 292
H_2-Rezeptor, Second Messenger 72–73
H_2O_2-Generator 314
H^+-ATPase 26, 38, 198
– Lysosomen 26
H^+-Ionen, Konzentration, Blut 160
H^+-Phospat-Cotransport 27, 29
H^+-Pyruvat-Cotransport 27, 29
H^+-Sekretion, Magen 270
H^+/K^+-ATPase 38, 40, 198, 274
– Kolon 290
– Magenbelegzellen 270
– Sammelrohr 208
H-Reflex 350
H-Rezeptoren (Histamin) 270
H-Zellen, Magenwand 270
Haarfollikelsensoren 348
Haarzellen 76, 382
– äußere 76, 404, 408
– innere 404
– Vestibularorgan 382
Habituation 258, 374
Hageman-Faktor 122
Hagen-Poiseuille-Gesetz 214, 431
halber Satz 338
Halbsättigungskonstante (KM) 40
Haldane-Effekt 146, 148
Halsreflex, tonischer 360
Haltearbeit 92
Haltemotorik 358
Haltereflex 360
Halteregler 16
Häm 106, 150
Häm-Eisen 108
Hämatokrit 106, 172, 190
– Blutviskosität 110
– Höhenaufenthalt 158
Hamburger-Shift 146
Hammer 404
Hämochromatosen 108
Hämoglobin (Hb) 106, 108, 110, 150
– Abbau 278
– Blutpuffer 146, 160, 162, 168
– Carbamatbildung 146
– fetales 150, 246
– Synthese 22, 108
Hämoglobinmasse, mittlere 427
Hämolyse 106
– Fehltransfusion 118
– prähepatischer Ikterus 278

Hämopexin 108
Hämophilie A 124
Hämosiderin 108
Hämoxigenase 108
Hämproteine 278
Haptene 118
Haptocorrin 288
Haptoglobin 108, 110
Harnblase 96, 170
Harnkonzentrierung 186
Harnleiter 170
– vegetative Innervation 95, 97
Harnröhre 340
Harnsäure
– renale Ausscheidung 198
– Resorption 178, 180
– Sekretion 178
Harnsteine 180, 202
Harnstoff 165, 167
– Ausscheidung 188, 326
– Bildung 200
– Carrier 188
– Harnkonzentrierung 188
– renale Resorption 178, 180
Harntrakt 170
Harnzeitvolumen 186
Hartnup-Krankheit 180
Hauptpunkt, Optik 386
Hauptsprachbereich 402
Hauptzellen 270
– Magen 268
– Niere 184, 206
Haustrierung, Dickdarm 292
Haut
– Adrenozeptoren 238
– Calciol 320
– Durchblutung 212
– Mechanosensoren 348
– Sensibilität 348
– Temperatur 248
Hautdurchblutung 248
hBSEP (human bile salt export pump) 276, 278
HCG (human chorionic gonadotropin) 334
HCl 164, 266
– Magen 266
HCN-Kanäle (hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated ion channels) 170
HCO_3^-
– Magenepithel 270
– renale Resorption 178
– Sekretion
–– Gallengänge 276
–– Pankreas 274
–– Speicheldrüse 264
– Speichel 264
HCO_3^--Ausscheidung 160, 164, 166, 196, 198
– bei Höhenatmung 158
HCO_3^--Verluste, Durchfall 290
HCP1 (heme carrier protein 1) 108
HCS (human chorionic somato[mammo]tropin) 334
HDL (high density LPs) 282
– Östrogenwirkung 332
Head-Reflex 154
Head-Zonen 352
heat shock proteins (HSP) 306
hEGF (human epidermal growth factor) 272
Helicase-Gen, Altern 58
Helikotrema 404
Helium, Residualvolumenbestimmung 134
Helladaptation 394
Helligkeitskanal, Sehen 396
heme carrier protein 1 (HCP1) 108
Hemeralopie 392
Hemianopsie 398
Hemisphärendominanz 376
Hemmung
– antagonistische 350, 362
– autogene 350
– deszendierende 352
– kompetitive 40
– laterale 346, 360
–– Hörbahn 408
– rekurrente 350, 360
– synaptische 344
Hemmung, laterale 346
Henderson-Hasselbalch-Gleichung 159–162, 168, 419, 430
Heparin 124, 282
Hepcidin 106, 108
hereditary folate malabsorption (HFM) 288
Hering, Gegenfarbentheorie 394
Hering-Breuer-Reflex 154
Hertz (Hz), Maßeinheit 413
Herz
– after load 230
– Aktionspotenziale 217, 219
– Alles-oder-Nichts-Kontraktion 86, 218
– Anspannungsphase 228
– Autonomie (Autorhythmie) 218
– cholinerge Transmission 99, 101
– Diastolendauer 216
– Druck/Volumen-Diagramm 86, 228
– Ejektionsfraktion 216
– enddiastolisches Volumen 216, 228
–– Einfluss des Aortendrucks 230
– endsystolisches Volumen 216
– Erregung
–– Ausbreitungszeiten 221, 223
–– AV-Block 226
–– Cholinozeptoren 100
–– vulnerable Phase 217, 219
– Erregungsleitung, Geschwindigkeiten 219, 221
– Frank-Starling-Mechanismus 86
– Gewicht, Ausdauersportler 93, 95
– isovolumetrische Kontraktion 216
– Nachlast 230
– preload 230
– Schlagvolumen 212, 216
–– Bestimmung 126
–– körperliches Training 94
–– maximales 93, 95
– Senken der Klappenebene 216
– Ventilebenensenkung 230
– Ventrikeldruck 215–217
– Vorhofdruck 216
– Vorhöfe, Dehnungssensoren 240
– Vorhofflattern 226
– Vorhofflimmern 226
– Vorhofkontraktion 216
– Vorhoftachykardie 226
– Vorlast 230
Herzachse, elektrische, Lagetypen 224
Herzarbeit 228
Herzerregung
– Aktionspotenzial 218
– AV-Rhythmus 218
– EKG 222
– ektope 226
– Elektrolytstörung 224
– Extrasystolen 226
– Inotropie 220, 230
– nervale Einflüsse 220
– Reentry 218, 226
– Rhythmusstörungen 206
– Schenkelblock 226
– Schrittmacher 218
– Schrittmacherpotenzial 218
– Störungen 226

– vulnerable Phase 226
Herzfrequenz 212, 216, 218
– AV-Block 226
– Blutdruckregulation 16
– Einfluss auf Ca^{2+}-Ströme 220
– fetale 246
– Höhenatmung 158
– Inotropie 230
– körperliche Arbeit 92
– maximale 93, 95
– Schock 244
– Wirkungen von T_3/T_4 316
Herzglykoside 220
Herzindex 212
Herzinfarkt, EKG-Zeichen 224
Herzinsuffizienz 194, 242
– chronische 210
– Ödemursache 234
– Salz/Wasserhaushalt 195, 197
Herzklappen 216
Herzkontraktilität 230
– Einflüsse 220, 326
Herzkontraktion, Geschwindigkeit 230
Herzlähmung 224
Herzleistung 228
Herzmuskel 76, 84, 218
– Aktionspotenzial 75, 77
– Ca^{2+}-ATPase 220
– Dihydropyridinrezeptoren 220
– Durchblutung 212
– Einflüsse der Kontraktilität 220
– EKG 222
– elektromechanische Koppelung 220
– Erregung 218
– Kontraktion 75, 77
– Na^+/Ca^{2+}-Austauschcarrier 220
– Na^+-K^+-ATPase 220
– O_2-Bedarf 236
– O_2-Versorgung 236
– zytosolische Ca^{2+}-Konzentration 220
Herznerven 220
Herzschrittmacher, ventrikulärer 218
Herztöne 215–217
Herzversagen 244
Herzzeitvolumen 212, 214
– Bestimmung 126
– fetales 246
– Höhenatmung 158
– körperliche Arbeit 92
– maximales 93, 95
– Schock 244
Herzzyklus 216
Heuschnupfen 118
HFM (hereditary folate malabsorption) 288
HGPS (Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom) 58
Hinterstrangbahnen 354
Hinterstrangkerne 354
Hippocampus 364
– Schädigung 374
Hippurat, tubuläre Sekretion 178
Hirnkapillare, Endothel 30
Hirnnerven 342
Hirnrinde 342
Hirnschwellung 196
Hirnstamm 352, 356
– Teile 342
Hirnstimulation, tiefe 368
Hirntod 366
His-Bündel, Herz 218
Histamin 234, 238, 372
– Allergie 118
– Koronargefäße 236
– Magen-Darm-Trakt 262
– Magensäuresekretion 270
– Rezeptortypen 72–73, 302
– Schock 244
– Second Messenger 304
– Transport, tubulärer 182
– Vasodilatator 240
– Wirkung auf Permeabilität 240
Histaminfreisetzung, Cortisol 326
Histidin 198, 252
Histone 20
HLA-G-Antigene 333
HLA-Proteine (human leukocyte antigene) 114
3-HMG-CoA-Reduktase 284
HMK (hochmolekulares Kininogen) 122
hNaDC-1 (human Na^+-dicarboxylate transporter) 182
Hochdruck (Hypertonie) 210, 232, 242, 256
– essenzieller 242
– Folgen 242
– primärer 242
– renaler 210, 242
Hochdrucksystem 212
Hochzahlen, Rechnen mit 420
Hoden 296, 338
– FSH-Wirkung 338
– HDL-Rezeptoren 282
Hoffmann-Reflex 350
Höhenatmung 154
Höhenaufenthalt 144, 158
– Erythropoetinausschüttung 106
– hypoxämische Hypoxie 152
Höhenformel für Luftdruck 158
Höhengewinn 158
Höhenhypoxie 142
Höhenkrankheit, akute 142
Höhensonne, Calcitriolsynthese 320
Homoiothermie 248
Homöostase 14
Hörbahn 344, 408
Hörbereich 402
Hören
– binaurales 408
– Hörbahn 408
– Maskierung 402
Horizontalzellen, Retina 384, 394
Hormon(e)
– aglandotrope 294, 308
– Aufgaben 294
– autokrine 294
– chemische Struktur 296
– Down Regulation 40
– endokrine 294
– glandotrope 294, 296, 308
– Hierarchie 296
– Hypothalamus 296
– künstliche Zuführung 300
– laktotropes (LTH), *siehe* Prolactin
– Magen-Darm-Trakt 262
– mammotropes 297
– Melanozyten stimulierendes 297
– natriuretisches 194
– parakrine 294
– prinzipielle Wirkungen 300
– Rezeptoren 294, 296
– Rückkoppelungmechanismen 300
– somatotropes (STH) 297
– Transport im Blut 296
Hormondrüsen, Wachstum 300
Hornhaut (Kornea) 384
Horopterkreis 400
Hörrinde 408
Hörschwelle 402
Hörverlust 406
5-HP ETE (5-Hydroperoxyeikosatetraenoat) 297
HPL (human placental lactogen) 334
HSP (heat shock protein) 306
hubs (Schaltstellen) 344

Hüfner-Zahl 150
human bile salt export pump (hBSEP) 276, 278
human chorionic gonadotropin (HCG) 334
human chorionic somato[mammo]tropin (HCS) 334
human epidermal growth factor (hEGF) 272
human leukocyte antigen (HLA) 114
human Na^+-dicarboxylate transporter (hNaDC-1) 182
human placental lactogen (HPL) 334
Hunger 164
– Energiereserven 310
– Stoffwechselwirkungen 309, 311
Hungerödeme 234
Husten 154, 362, 410
Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS) 58
Hydrocortison, Bildungsort 326
1-α-Hydroxylase, Calcitriolsynthese 320
11-Hydroxylase, Nebennierenrinde 324
11β-Hydroxysteroid-Oxidoreduktase 208, 326
17-Hydroxylase, Nebennierenrinde 324
17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 330
21-Hydroxylase, Nebennierenrinde 324
24-Hydroxylase, Calcidiol 320
β-Hydroxybuttersäure 164
Hydrozephalus 342
Hyperaldosteronismus 208, 266
– Salz/Wasserhaushalt 195, 197
Hyperalgesie 352
Hyperämie, reaktive 238
Hyperaminoazidurie 180
Hypercalzämie 204
Hypercholesterinämie 284
Hyperemesis gravidarum 266
Hyperglykämie 312
– osmotische Diurese 196
Hyperkaliämie 164, 206
– Aldosteronsekretion 208
– Herzerregung 224
Hyperkalzämie 202, 204, 318, 320
– Herzerregung 224
Hyperkapnie 166
Hyperkolumnen 398
Hyperlipoproteinämie 284
Hypermagnesiämie 204
Hyperopie 386
Hyperosmolalität, Extrazellulärraum 194
Hyperoxie 158
Hyperparathyreoidismus 320
Hyperpnoe 128
Hyperpolarisation
– Aktonspotenzial 64
– Photosensoren 390
hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated ion channels (HCN-Känale) 170
Hyperprolaktinämie 336
Hyperthermie, maligne 80
Hyperthyreose 314
Hypertonie 232
– pulmonale 142
Hypertrophie, kompensatorische 300
Hyperventilation 128, 140, 166, 318
– Höhenatmung 158
– nichtrespiratorische Azidose 164
– Salz/Wasserhaushalt 195, 197
– Tauchen 156
– Wasserabgabe 190
Hypervolämie 194, 204
Hypoglykämie 312
– Glucagonsekretion 312
Hypokaliämie 198, 290
– Erbrechen 266
– Herzerregung 224
Hypokalzämie 202, 318, 320
– Herzerregung 224
Hypokapnie 166
Hyponatriämie 194
Hypoosmolalität, Extrazellulärraum 194
Hypophosphatämie 318
Hypophyse 296, 308
– Lage 342
– Testosteronwirkung 338
– TRH-Rezeptoren 314
Hypophysenhinterlappen 296
– Hormonfreisetzung 308
Hypophysenvorderlappen 296
– Einfluss von Neurotransmittern 308
– TSH-Sekretion 330
Hypopnoe 128
Hypothalamus 96, 308, 336, 342, 364, 399
– Angiotensin II 210
– Funktion 294
– Geruch 380
– Hormonregulation 296
– Körpergewicht 256
– limbisches System 380
– Nucl. arcuatus 256
– Nucl. paraventricularis 256
– Osmosensoren 192
– Somatostatin-Sekretion 314
– Testosteronwirkung 338
– Thermoregulation 250
– TRH-Sekretion 314
Hypothalamuskerne, magnozelluläre 308
Hypothyreose 314, 336
Hypotonie 232
Hypoventilation 128, 144, 166
Hypovolämie 244
– chronisches Erbrechen 266
Hypoxämie 144
Hypoxie 164
– Typen 152
– Vasokonstriktion 246

I

ICAM (intercellular adhesion molecule) 114
I^-/Cl^--Austauscher, Pendrin 314
IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) 312
IDL (intermediate density LP) 282
IEL (intraepitheliale Lymphozyten) 260
IFN (Interferone) 114
IFNγ 116
IFT (intraflagellärer Transport) 48
IFT-Partikel 48
Ig, *siehe* Immunglobuline
IGF-1 (insulin-like growth factor) 304, 308
Ikterus 278
– intrahepatischer 278
– posthepatischer 278
– prähepatischer 278
IL, *siehe* Interleukine
Ileum, Cobalaminspeicherung 288
Immunabwehr
– Antigenpräsentation 114
– Magen-Darm-Trakt 260

– Sekundärantwort 118
– spezifische
–– humorale 116
–– zelluläre 114
– unspezifische 112
Immunantwort, verzögerte 114
Immunglobuline (Ig) 110, 116
– Aufgabe 112
– Ausschüttung bei Infektionen 112
– IgA 260, 384
–– Speichel 264
– IgE 118
– IgG (Rhesuseigenschaften) 118
– IgM, ABO-System 118
– Klassenwechsel 116
– Konzentration, Serum 109, 111
– Plazentagängigkeit 110
– Proteinzusammensetzung 110
– Rezeptoren 112
Immunisierung 118
– aktive 112
– passive 112
Immunität 112
Immunoseneszenz 56
Immunsuppression 116
Immunsystem, Alter 56
Immuntoleranz
– periphere 114
– zentrale 112
Immunverträglichkeit Mutter/Kind 333
Impedanzwandlung, Innenohr 404
Impfung 112
Implantation 333
inch, Maßeinheit 412
Indifferenzpunkt, Venendruck 230
Indifferenztyp, elektrische Herzachse 224
Indikatorverdünnungsmethode 190
Induktion, hormonabhängige 306
Inhibin 330, 338
– FSH-Ausschüttung 338
– Menstruationszyklus 328
inhibitorische postsynaptische Potenzial, *siehe* IPSP
Innenohr 404
Innenohrschwerhörigkeit 410
Inositol 192
Inositol-1,4,5-Trisphosphat (IP_3) 100
Inotropie, Herz 220, 230
Insel 380
Insomnie 372
Inspiration 128
Inspirationsarbeit 136
Insulin 258, 300, 302, 310, 316
– Abbau 310
– anabole Wirkung 310
– Bildung 310
– Freisetzung, IGF-1 304
insulin receptor substrate-1 (IRS-1) 306, 310
insulin-like growth factor (IGF-1) 304, 308
Intensitätssensor 348
Intensitätsunterschiedsschwelle
– Geruch 380
– Geschmack 378
– Schall 408
Intentionstremor 360
intercellular adhesion molecule (ICAM) 114
Interferone (IFN) 114, 116
Interleukine (IL) 112, 250
– IL 1 326
– IL 2 116, 326
– IL 3 120
– IL 4 116
– IL 5 116
– IL 6 116, 120
– IL 8 112
– IL 11 120
Intermediärfilamente 26
intermittent positive pressure ventilation (IPPV) 130
Interneurone 344, 356
– erregende 362
– hemmende 362
Internodien 66
Interstitialflüssigkeit, Ionen 109, 111
Interstitium 190
intraepitheliale Lymphozyten (IEL) 260
intraflagellärer Transport (IFT) 48
Intrazellulärflüssigkeit (IZF), Ionen 109, 111
Intrazellulärraum (IZR) 190
Intrinsic Factor 288
– Cobalaminmangel 108
– Magensaft 270
Intron 20
Inulin
– Indikator für EZR 190
– Niere, Clearance 174, 176
Iod
– Ausscheidung 316
– butanolextrahierbares (BEI) 316
– Haushalt 314
– proteingebunden 316
– Tagesbedarf 252, 316
Iod^--Aufnahme 314
Iodmangel 314
Iodstoffwechsel 316
Ionen 414
– Diffusion 34
– Konzentrationen 61, 63
– Körperflüssigkeiten 109, 111
Ionenkanäle 46
– Leitfähigkeit 44
– ligandengesteuerte 46, 72–73
– Offenwahrscheinlichkeit 46
– Steuerung 46, 304
Ionenpumpen (ATPasen) 38
Ionenstrom 44, 415
IP_3 (Inositol-1,4,5-Trisphosphat) 100, 264, 302, 304
– adrenerge Übertragung 102
IP_3-Rezeptor (IRAG) 306
IPPV (intermittent positive pressure ventilation) 130
ipRGC 370
IPSP (inhibitorisches postsynaptisches Potenzial) 70
– Hirnrinde 366
– peptiderges 100
IRAG (IP-Rezeptor) 306
Iris 384
Irisin 248, 256
IRS-1 (insulin receptor substrate-1) 306, 310
Isoleucin 252
Isomaltase 286
Isophone 402
Isoprenalin 103, 105
Istwert 16
IZF (Intrazellulärflüssigkeit), Ionen 109, 111
IZR (Intrazellulärraum) 190
Izumo1 340

J

JAM (junction adhesion molecule) 30
Jejunum
– GIP-Bildung 262
– Magnesium, Absorption im Darm 318
Jetlag 370
JGA (juxtaglomerulärer Apparat) 196, 210

Joule (J), Maßeinheit 414
J-Sensoren 154
junction adhesion molecule (JAM) 30
Juno 340
juxtaglomerulärer Apparat (JGA) 196, 210

K

K (Dissoziationskonstante) 418
K (Kelvin), Maßeinheit 415
K^+-Adaptation 208
K^+-Aufnahme 206, 208
K^+-Ausscheidung 206, 208
K^+-Ausstrom, motorische Endplatte 74
K^+-Cl^--Cotransportern 406
K^+-Diffusion 44
K^+-Gleichgewichtspotenzial 62
K^+-Kanäle
– KCNE2 (Magen) 270
– KCNJ10 (Niere) 184
– KCNQ1 (Magen) 270
– Leitfähigkeit, Aktionspotenziale 64
– potenzialgesteuerte 64
– renale 206
– ROMK 204
K^+-Kontraktur, Skelettmuskulatur 84
K^+-Konzentration, intrazelluläre 38, 62
K^+-Leitfähigkeit, Ruhepotenzial 62
K^+-Mangel 206
K^+-Resorption, renale 178
K^+-Sekretion
– Darm 290
– Niere 196
– Speicheldrüse 264
K^+-Verlust 196, 290
K^+-Verteilung 312
Kalium, *siehe* K^+
Kallidin 240
Kallikrein 124, 240
– Speicheldrüse 264
Kalorimetrie 254
Kaltsensoren 250, 348
Kammerflimmern 226
Kammertachykardie 226
Kammerwasser 384
Kapazität
– elektrische 344
– limitierte, Kontrollsystem 374
Kapazitation 332, 340
Kapazitätsgefäße 214
Kapillardruck 234
Kardia 268
Kartagener-Syndrom 48
Karyolymphe 20
Karyozyten 106
Katabolismus
– Cortisol 326
– Glucagon 312
Katalase 26, 112
Katarakt 386
Kathode 68
kcal, Maßeinheit 414
KCNE2 (K^+-Kanal) 270
KCNJ10 (renaler K^+-Kanal) 184
KCNQ 406
KCNQ1 (K^+-Kanal) 270
Kehlkopf 410
– Testosteron 338
Keimdrüsen 338
Keimzellen 338
Keratinfilamente 26
Kerckring-Falten 272
Kernhülle 22
Kernkettenfasern 350
Kernkörper 20
Kernmembran 20
Kernporen 22
– Funktion 28
– Signalsequenzen 22
Kernsackfasern 350
Kernsaft 20
Kernschlaf 370
Kerntemperatur 248, 250
α-Ketoglutarat
– renale Bildung 200
– renaler Transport 182
Ketose 312
17-Ketosteroide 338
– Synthese 324
Killerzellen
– natürliche 112, 114, 333
– T-Killerzellen 116
Kinase-Kaskaden 302
Kinesin 60, 74, 80
Kinesin-2-Motoren 48
Kinetose 266
Kininogen 240
– hochmolekulares (HMK) 122
– Speicheldrüse 264
Kinozilie 382
Kisspeptide 330
Klang 402
Klangfarbe 402
Klappenebene, Herz 216
Klärfaktor 282
Kleinhirn 342, 344, 356, 358, 382
– Augenbewegungen 400
– Hemisphäre 360
– Kerne 360
– Kortex 358
– Läsionen 360
– Nystagmus 400
– pars intermedia 358
– sprechen 410
Kletterfasern 360
Klimakterium 328
Klimax 340
Klitoris 340
KLOTHO 58
Knochen
– Altern 58
– Ca^{2+}-Haushalt 320
– Calcitonin 320
– Calcitriolwirkung 320
– Endokrinologie 322
– Östrogenwirkung 332
– PTH-Wirkung 320
Knochenabbau 320
Knochenleitung 406
Knochenmark
– Blutbildung 106
– Eisenhaushalt 108
– Lymphozytenprägung 106, 112
– Megakaryozyten 120
Knochenstoffwechsel 322
Knorpel 308
Knotenpunkt, Optik 386
Kobalt (Co) 252
Kochlea 404
Kochleariskern 408
Kohabitation 340
Kohlendioxid, *siehe* CO_2
Kohlenhydrate
– Absorption im Darm 286
– Energiesubstrat 254
– Ernährung 252
– kalorische Äquivalent 254
– Pankreasenzyme 274
– Stoffwechsel, Cortisolwirkung 326
Kohlenmonoxid (CO) 150
– Hämoglobinbindung 150
Kohlenwasserstoff-Kontinuum, Fettverdauung 280
Kohlrausch-Falte 292
Kohlrausch-Knick 392
Koinzidenzdetektor 376
Kollagen 120
Kollaps, orthostatischer 230
Kolloid, Schilddrüse 314
kolloidosmotischer (onkotischer) Druck 36, 106, 110, 417
Kolon 292
– Wasserabsorption 290
Kolumnen 366
Kommissurbahnen 366
Kompensation
– renale 166

– respiratorische 164
Komplementärfarben 396
Komplementsystem 112, 114, 118
Kondensatoreigenschaften, Membran 66
Konnexone 28
Konsolidierung, Gedächtnis 374
Konsonanten, Bildung 410
Kontaktaktivierung 122
Kontaktdermatitis 118
Kontaktphase, Blutgerinnung 119, 121
Kontraktilität, Herz 220
Kontraktionsgeschwindigkeit
– Myokard 230
– Skelettmuskulatur 84
Kontraktur, Skelettmuskel 84
Kontrastierung 408
– Retina 394
Kontrastverstärkung 346
Konvektion, Wärmeabgabe 248
Konvergenz 398
Konvolut, distales 184
Konzentration, Maßeinheit 415
Kooperativität, positive, Hämoglobin 150
Kopfstimme 410
Koppelung, elektromechanische 80
Koprostanol 284
Korbzellen 360
Kornea 386
Kornealreflex 362, 399
Körnerzellen
– Bulbus olfactorius 380
– Kleinhirn 360
Körnerzellschicht 358
Koronargefäße, Autoregulation 236
Koronarinsuffizienz 236
Koronarreserve 236
Korotkow-Geräusche 232
Körpergewicht 252
– Regelung 256, 308
Körperhaltung 362
Körperkerntemperatur 364
körperliche Arbeit 164
– Wärmebildung 248
Körpertemperatur 415
– Atmung 154
– Menstruationszyklus 328
– Sollwert 250
– Tagesschwankungen 250
Korrelation 421
Korsakoff-Syndrom 376
Kortex 342, 352
– Area 1 341, 343, 355, 357
– Area 2 341, 343, 355, 357
– Area 3 341, 343, 355, 357
– Area 4 341, 343, 355, 357
– Area 5 341, 343, 355, 357
– Area 6 341, 343, 355, 357
– Area 7 341, 343, 355, 357
– Area 22 341, 343
– Area 44 341, 343
– Area 45 341, 343
– Area MI 355, 357
– Area PM 355, 357
– Area SI 353, 355
– Area SII 355, 357
– Area SMA 355, 357
– Brodmann-Aeale 341, 343
– Feinbau 366
– frontaler 358
– limbischen 358
– motorischer 356, 360
– olfaktorischer 380
– orbitofrontaler 380
– perirhinaler 373, 375
– prämotorischer 356
– primärer motorischer 356
– somatosensorischer 354
– supplementär-motorischer 356
– visueller 360
Kortexafferenzen 356
Kortexefferenzen 356
Kortexpotenziale 366
Kortexsäulen 354, 366
Kotransport, Definition 38
Kraft, Maßeineiten 414
Krafttraining 94
Krämpfe 320
Kreatin 90
Kreatinin, endogene Clearance 174
Kreatinphosphat 90, 94, 254
– freie Standardenthalpie 55
– Muskelvorrat 89, 91
Krebs, antihormonelle Therapie 332
Kreislauf
– Blut 212
–– bei der Geburt 246
–– Pulswellengeschwindigkeit 216
–– Regulation 238, 240
–– totaler peripherer Widerstand 232
–– venöser Rückstrom 230
–– Widerstandsverteilung 211, 213
–– Zentralisation 244
– cholehepatischer 276
– enterohepatischer 276
–– Bilirubin 278
–– Gallensalze 280
Kreislauf-Zentrum 240
Kreislaufreflexe 240
Kreislaufregulation, lokalmetabolische 238
Kreislaufsensoren 240
Kreislaufsteuerung
– Bayliss-Effekt 238
– hormonale 238
– neuronale 240
– Sympathikus 240
Kreislaufversagen, generalisiertes 244
Kreislaufzentralisation 240
Kremasterreflex 362
Kretinismus 316
Kreuzprobe, Blutgruppenbestimmung 118
Krogh-Diffusionskoeffizient 34, 140, 429
Krogh-Zylinder 152
Kropf 300, 314
Krypten
– Dickdarm 292
– Dünndarm 272, 290
Kupfer (Cu) 252
Kupffer-Sternzellen 114, 260
Kurzsichtigkeit 386
Kurzzeitgedächtnis 374, 408
kWh (Kilowattstunde), Maßeinheit 414

L

Labyrinth, basales, Tubulusepithel 176
Labyrinthreflexe, tonische 360
Lactase 286
Lactat 89–92, 164, 198, 310
– Abbau 90
– Bildung, Herzmuskel 236
– Gluconeogenese 310
– körperliche Arbeit 94
– Myokardstoffwechsel 236
– renale Resorption 178, 180
Lactose 286
– Verdauung 286
Lactose-Intoleranz 286
Lähmung
– motorische 354
– spastische 360
Laktationsreflex 336
Laktazidose 90, 94
Laktogenese 336
laktotropes Hormon (LTH, PRL), *siehe* Prolactin
Lamellipodium 42
Landolt-Ringe 387–389
Langerhans-Inseln 310
Langerhans-Zellen 114

Langzeitgedächtnis 374
Lanosterin 324
Laplace-Beziehung 138, 214, 228, 236, 431
Lateralisation, Hören 406
Laufbandergometrie 94
Lauschen 408
Lautheit 402
Lautstärke 402
– Stimme 410
Lautstärkepegel 402
LCAT (Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase) 282
LDL (low density LP) 282
– Östrogenwirkung 332
LDL-Rezeptoren 282
Lebenserwartung, mittlere 56
Lebensspanne, maximale 56
Leber
– Ausscheidungsfunktion 182
– Calcidiol-Synthese 320
– Eisenhaushalt 108
– fetale Blutbildung 106
– Gerinnungsfaktoren, Synthese 120
– Gluconeogenese 310
– Glykogenese 310
– Harnstoffbildung 200
– Ikterus 278
– Säure-Basen-Haushalt 166, 200
Lebergalle 276
Leberschaden, Blutgerinnung 124
Lecithin 280
– Galle 276
Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) 282
Leichtkette, Myosin 78
Leistungsfähigkeit, körperliche
– Maß für 92
– Messung 94
Leistungsgrenze 94
Leitfähigkeit 64
– elektrische 34
– hydraulische 36
– Ionen 44
Lemniscus medialis 354
Leptin 256, 322
Leptin-Rezeptoren 256, 364
Lernen 374
– motorisches 358
Leu-Enkephalin 262
Leucin 252, 310
Leukotriene 297
– Allergie 118
– Second Messenger 304
Leukozyten 106
– Interferonfreisetzung 114
Leydig-Zwischenzellen 338
LFA1 (lymphocyte function-associated antigen-1) 114
LH (Lutropin) 297, 308, 324, 338
– Menstruationszyklus 328
– pulsatile Freisetzung 328
LH-Freisetzung, Einflüsse 330
LH-Peak 330
Liberine 296
Libido, Testosteron 338
Lichtreiz, retinale Verarbeitung 394
Lider 399
Lidschlag 384
Lieberkühn-Krypten (Glandulae intestinales) 272, 290
Liganden 180
Lignin 252, 292
limbisches System 342, 364
Linkstyp, elektrische Herzachse 224
Linolensäure 252
Linolsäure 252
Linse, Auge 384
Lipase(n)
– hepatische 282
– Magen 280
– orale 378
– Pankreas 280
– saure 284
– Speichel 378
Lipatrophie 256
Lipide 280
– Membran 26
– Speicherung 282
– Synthese 22–23, 25
Lipogenese 310
Lipokine 297
Lipolyse 102, 284, 310
– Einflüsse 284
– Insulinwirkung 312
– STH 308
– Stimulation, Thermoregulation 248
Lipoproteine 282
– Rezeptoren 40, 282
Lipoproteinlipase (LPL) 282
– Thermoregulation 248
Lipostasemechanismus 256
Lipoxygenase 297
Liquor 342
Liquor cerebrospinalis 342
Liter, Maßeinheit 412
Litocholat 276
Lobus anterior 358
Lochialsekret 336
Locus coeruleus 360, 372
Logarithmenrechnen 420
Lokalanästhetika 352
Lokomotionsreflexe 362
long-loop Reflex 350
long-term potentiation (LTP) 374
Losartan 210
Löslichkeitskoeffizient
– CO_2 148
– O_2 150
Löslichkeitsprodukt 318
– Calcium/Phosphat 318
LPC (Lysophosphatidylcholin) 297
LPC-DHA 30
LTH (laktotropes Hormon), *siehe* Prolactin
LTP (long-term potentiation) 374
Luft, Zusammensetzung 125, 127
Luftembolie, Tauchen 156
Luftfeuchtigkeit, Thermoregulation 250
Luftleitung 406
Luftraum, Stimme 410
Lumirhodopsin 388
Lunge 126
– Durchblutung 126, 212, 234
–– Fetus 245, 247
– Eiserne 129–131
– hypoxische Vasokonstriktion 142
– Inhomogenität 142
– Krogh-Diffusionskoeffizient 140
– O_2-Diffusionskapazität 34
– Strömungswiderstand 136
– transpulmonalen Druck 136
Lunge und Thorax
– Compliance 138
– Eröffnungsdruck 138
– Oberflächenspannung 138
– Ruhedehnungskurve 136
Lungendehnungssensoren 154
Lungendurchblutung, Fetus 246
Lungeninfarkt 140
Lungenkapazität, totale (TLC) 132
Lungenkapillaren 126
Lungenkrankheiten 142
Lungenkreislauf 212
Lungenödem 138, 140, 142, 154, 166, 196, 234
– alveoläres 144
Lungenperfusion 142
Lusitropie 220

Lutealphase 328, 330
Luteinisierung, Follikel 330
Lutropin, *siehe* LH
Lymphe 234
– Darm 260
Lymphfluss 233, 235
Lymphknoten 106
lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA1) 114
Lymphokine, Cortisol 326
Lymphopoese 106
Lymphozyten 106
– B- 112, 116
–– Aktivierung 116
–– klonale Selektion 116
– intraepitheliale (IEL) 260
– klonale Selektion 112
– naive 112
– Prägung 106, 112
– Proliferation 112
– T- 112
–– bewaffnete 112, 114
–– CD4 116
–– CD8 116
–– Differenzierung 116
–– inflammatorische, T-Zellen (TH1) 116
–– klonale Expansion 116
–– naive 114
–– Rezeptor 116
–– T-Killerzellen 116
–– Typ2-T-Helferzellen (TH2) 116
– T-Helferzellen (TH) 116
– T-Killerzellen 112, 260
Lyse 112
Lysin 180, 198, 252, 286
Lysophosphatidylcholin (LPC) 297
Lysosomen 38, 40
– Enzyme 26
– Funktion 26
– H^+-ATPase 26
– Herkunft 26
Lysozym 112, 114, 260
– Speichel 264

M

M-Reflex 350
M-Zellen, Mukosaepithel 260
M6 P (Mannose-6-Phosphat) 26
Macula
– densa 170, 196, 210
– lutea 384
Maculadegeneration 384
Maculadystrophie 384
Maculaorgane 382
Magen
– Bau 268
– distaler 268
– Drüsen 270
– Gastrinbildung 262
– Glucocorticoidwirkung 326
– Größe 268
– interdigestive Phase 268
– Motilität 268
– Muskulatur 268
– Proteinverdauung 286
– proximaler 268
Magen-Darm-Trakt
– Durchblutung 212, 260
– Entleerungszeiten 259, 261
– Hormone 262
– Innervation 96, 262
– nervale und hormonale Integration 262
– Neurotransmitter 262
– Passagezeiten 260
Magenentleerung 268
Magengeschwüre 270
Magenknurren 258
Magenlipasen 280
Magensaftreflux 260
Magensäure 270
Magenschleimhaut, Schutzmechanismen 270
Magnesium 204
– Funktion 318
Magnetenzephalografie (MEG) 368
Magnetresonanztomografie 368
– funktionelle (fMRT, fMRI) 346, 368
Magnetstimulation, transkranielle (TMS) 368
major histocompatibility complex (MHC) 114
α_2-Makroglobulin 124
Makrophagen 114, 250
– Aktivierung 112
– Atemtrakt 130
– Eisenhaushalt 108
– Erythrozytenabbau 106
– Hämoglobinabbau 278
– Immunabwehr 112
– Migration 42
– Standorte 114
Malabsorption, Folsäuremangel 108
Malaria 122
Maldigestion, Enzymmangel 274
Malpighi-Nieren-Körperchen 170
Maltase 286
Maltoseverdauung 274, 286
Maltotrioseverdauung 274, 286
Mamillen 340
Mamma-Karzinom 332
Mandelkern 380
Mangan (Mn) 252
Mannitol, osmotische Diurese 196
Mannose-6-Phosphat (M6P) 24, 26
Mannose-Bindungsprotein (MBP) 114
Manschette, orgastische 340
MAO (Monoaminooxidase) 104
MAP(Mitogen-activated protein)-Kinase 304
Margination 112
Markscheide 60
Maskengesicht 358
Masse, Maßeinheiten 414
Massenbewegung, Dickdarm 292
Masseneinheit, atomare 414
Massenkonzentration 415
Massenwirkungsgesetz 418
Mast 312
Mastdarm 292
Mastzellen 124
– Allergie 118
Matrix, extrazelluläre 26
Maxima
– exspiratorische 136
– inspiratorische 136
– isotonische 228
– isovolumetrische 228
MBP (Mannose-Bindungsprotein) 114
MCH (mean corpuscular hemoglobin) 105–107
MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) 105–107
MCV (mean corpuscular volume) 105–107
MDR1 (multidrug resistance protein 1) 182, 278
MDR3 (multidrug resistance protein 3) 278
Mechanosensoren 348
– Haut 348, 350
Mediatoren 296
Medikamente, Galleausscheidung 276
medium spiny neurons 358
Medulla oblongata 342, 354
– Brechzentrum 266
– Rhythmusgenerator, Atmung 154

MEG (Magnetenzephalografie) 346, 368
Megakaryozyten 106, 120
Megalin 180
Meissner-Plexus (Plexus submucosus) 272
Meissner-Zellkomplex 348
α-Melanocortin 297, 308
Melanocortinrezeptoren 256
Melanopsin 388
Melanotropin 297
α-Melanozyten stimulierendes Hormon 297
Melanozyten 308
Melatonin 370
– Second Messenger 302, 370
Membran
– Bau 26
– Funktion 14
Membranangriffskomplex, Komplementsystem 114
Membranleitfähigkeit 44
– fraktionelle 44
Membranpotenzial 44, 62
– glatte Muskulatur 88
– Nierentubuluszellen 178
– Photosensoren 394
Membranproteine 26
– Glykosylierung 24
– Synthese 24
Membransyndrom des Neugeborenen 138
Membrantransport 28
– aktiver 38
– intrazellulärer 28
– passiver 32
– potenzialgetriebener 44
Membranwiderstand 344
Menarche 328
Menopause 328, 332
Menstruationsblutung 308, 328
Menstruationszyklus
– Dauer 328
– Körpertemperatur 250
MEPE = matrix extracellular phosphoglycoprotein 200
Merkaptursäuren 278
Merkel-Zellen 348
Mesenterium 272
Mesenzephalon 342
Messenger
– first 302
– second 296, 302
Met-Enkephalin 262
Met-Hämoglobin (Met-Hb) 150
Met-Hb (Met-Hämoglobin) 150
Metabolischen Syndrom 256
Metarhodopsin I 388
Metarhodopsin II 388
– Phosphorylierung 388
Metastasierung 42
Metenzephalon 342
Metformin 58, 312
Methan, Darm 292
MetHb-Reduktase 150
Methionin 198, 252
Methotrexat 288
Methyltetrahydrofolsäure 288
Metopiron-(Metyrapon-)Test 324
Mg^{2+} 204, 302
– Absoprtion im Darm 290
– Ca^{2+}-Einstrom, Hemmung 68
– NMDA-Rezeptor 376
– Plasmakonzentration 204
– renale Resorption 178, 196, 204
Mg^{2+}-Ausscheidung 204
Mg^{2+}-Mangel 204
Mg^{2+}-Sensoren 204
mGLU, Second Messenger 302, 304
MHC (major histocompatibility complex) 114
MHC-Proteine 114
Michaelis-Menten-Kinetik 40, 423, 429
– renaler Glucosetransport 180
migrating motor complex (MMC) 268
Migration 42
– Phagozyten 112
Mikrofilamente 26, 28
Mikroglia 114, 378
α_1-Mikroglobulin, renale Resorption 180
β_2-Mikroglobulin, renale Resorption 180
Mikrografie 358
Mikroneurografie 346
Mikrophonpotenziale 406
mikroRNA (miRNA, miR) 22
Mikrotubuli 26
Miktion 95, 97, 170
Milch 280
– Calcium 318
– Einschießen 336
– Iodgehalt 316
– Laktationsreflex 336
– Oxytocin 336
– Prolactin 334
Milchbildung 336
Milchdrüsen 320
Milchejektion 308
Milchfett 280
Milchsäure 90, 164, 198
– Muskelstoffwechsel 90
– siehe auch Lactat 89, 91
– Vagina 332
Milchzucker (Lactose) 286
mile (Meile), Maßeinheit 412
Milieu, inneres 14, 96, 294
Milz
– Erythrozytenüberprüfung 106
– fetale Blutbildung 106
Mineralcortico(stero)ide 208
– Bildung 324
Mineralstoffe, Ernährung 252
Mini-Pille 333
Miniatur-Endplattenpotenzial 73, 75
Miosis 384, 399
miR (mikroRNA) 22
miRNA (mikroRNA) 22
MIT-Reste (Monoiodtyrosyl) 314
Mitochondrien
– Bau und Funktion 24
– Skelettmuskel 76, 79, 81
– Thermoregulation 248
– Wirkungen von T_3/T_4 316
Mitralklappe 216
Mitralzellen, Bulbus olfactorius 380
Mittelhirn 342
Mittelohr 404
Mizellen
– Darm 280, 288
– Galle 276
MLCK (Myosin-Leichtketten-Kinase) 50, 88
MMC (migrating motor complex) 268
mmH_2O, Maßeinheit 414
mmHg, Maßeinheit 414
Mobilferrin 108
Modifikation
– posttranskriptionale 22
– posttranslationale 24, 296
Modulation, top-down 346
Molekularschicht 358, 360
Molybdän (Mo) 252
2-Monoacylglycerine 274, 280
monoaminerge Bahnsysteme 364
Monoaminooxidase (MAO) 104
Monoiodtyrosyl-Reste (MIT) 314
mononukleäres phagozytisches System (MPS) 114
Monooxigenasen 278

Monosaccharide, Absorption 286
Monozyten 106, 112, 114
Moosfasern 360
Morbus Menière 382
Morbus Parkinson 358
Morbus Werner 58
– Progeria Typ II 58
Morphin 352
– Transport, tubulärer 182
Motilin 268
– Freisetzung 262
– interdigestive Motilität 262
– Ösophagus 266
Motilität, molekulare Grundlagen 74
Motoneurone 60, 76, 350, 356, 362
– Zuflüsse 356
Motorik, Kleinhirn 358
motorische Einheit (Muskel) 76
Motorproteine 74
MPS (mononukleäres phagozytisches System) 114
mRNA (messenger RNA) 20
MRP2 (multidrug resistance protein 2) 182, 278
α-MSH (α-Melanozyten stimulierendes Hormon) 256, 297, 308
mtDNA (mitochondriale DNA) 22
Mukoviszidose (zystische Fibrose) 130, 274
Mukus
– Darm 272
– Magen 270
Müller-Versuch 136
Müller-Zellen 378
multidrug resistance protein 1 (MDR1) 182, 278
multidrug resistance protein 2 (MRP2) 182, 278
multidrug resistance protein 3 (MDR3) 278
Multiorganversagen 244
Mund-zu-Mund-Beatmung 130
Musculus(i)
– dilatator pupillae 384
– intercostales externi 128
– intercostales interni 128
– ischiocavernosus 340
– puborectales 292
– scaleni 128
– sphincter pupillae 384
– stapedius 404
– tensor tympani 404
Muskarin 100
Muskel 74–75, 77
– glatter 88
–– Aktionspotenzial 75, 77
–– Caldesmon 88
–– Kontraktion 75, 77
–– M_3-Cholinozeptor 100
–– Typen 88
–– Vorkommen 88
– quergestreifter 75, 77
–– Kontraktionszyklus 82
Muskeldehnungsreflex 350
Muskeldurchblutung 92
Muskelfasern
– extrafusale 350
– intrafusale 350
Muskelhypertrophie 94
Muskelkater 94
Muskelpumpe 230
Muskelrelaxation 74
Muskelspannung, Regelung 350
Muskelspindel 350
– Funktion 349, 351
Muster, zentral-motorisches 362
Mutter-Kind-Beziehung; Oxytocin 336
Muttermund, Menstruationszyklus 328
Myasthenia gravis 138
Mydriasis 384
Myelinscheide 60, 66, 378
Myelopoese 106
Myelose, funikuläre 288
Mykobakterien, Immunabwehr 114
Myofibrillen 78
Myoglobin 90, 108, 150
Myokard 218
Myokardinfarkt 224, 244
Myopalladin 78
Myopie 386
Myosin 74
Myosin I 42
Myosin-II
– glatte Muskulatur 88
– molekularer Aufbau 78
– Skelettmuskel 78
Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK) 50
– glatte Muskulatur 88
Myotonie 80

N

N (Newton), Maßeinheit 414
N_2 (Stickstoff) 156
Na^+ (s. a. NaCl)
– Absorption im Darm 290
– Bestand des Körpers 194
– Einstrom, motorische Endplatte 74
– intrazelluläres 38, 62
– Kanäle
–– Aktivierbarkeit 64
–– Darm 290
–– epitheliale (ENaC) 378
–– Inaktivierung 64
–– Leitfähigkeit, Aktionspotenzial 64
–– Leitfähigkeit, Ruhepotenzial 62
–– Niere 196, 206
–– potenzialgesteuerte 64
– parazellulärer Transport 264
– renale Ausscheidung 184
– renale Resorption 178
– Retention 242
– Symportcarrier 38
–– Aminosäuren 286
–– Darm 290
–– Gallensalze 276
Na^+/Ca^{2+}-Antiportcarrier 220
– Myokard 220
– NCX1 202
– Niere 206
– Photosensoren 388
Na^+-Antiportcarrier (s. a. Na^+/Ca^{2+}... u. Na^+/H^+...) 38
Na^+-Ausscheidung, fraktionelle 184
Na^+-Bicarbonat-Cotransporter (NBC) 184, 198, 274
Na^+-$2Cl^-$-K^+-Symportcarrier 48
– Belegzelle 270
– Hemmung 196
– Niere 184
– Pankreas 264, 274
Na^+-2Cl-K^+-Cotranporter (NKCC2) 204
Na^+-Cl^--Symportcarrier 38, 184
Na^+-Cotransporter (Mfsd2a), Endothelzelle 30
Na^+/H^+-Antiportcarrier (NHE) 38, 198
– NHE1 274
– NHE3 184
Na^+-HCO_3^--Symportcarrier (NBC) 184, 198, 274
Na^+-I^--Symportcarrier (NIS) 314
Na^+-K^+-ATPase 38, 40, 206
– Hemmung, Myokard 220
– Herzglykoside 38
– Herzmuskel 220
– Nachhyperpolarisation 64
– Ouabain 38
– Phosphorylierung 38

– renaler Tubulus 176, 178, 184
– renales Sammelrohr 206
– Ruhepotenzial 62
– Salzabsorption im Darm 290
– Transportzyklus 38
– Wirkungen von T 3/T 4 316
Na^+-K^+-$2Cl^-$-Symportcarrier, Speicheldrüse 264
Na^+-Phosphat-Symportcarrier 202
Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) 276
Nabelarterie 246
Nabelvene 246
Nachhyperpolarisation 64
Nachlast, Herzfüllung 230
Nachtblindheit 252, 390, 392
NaCl
– Aufnahme 194
– Haushalt, Regulation 194
– Hochdruck 242
– Mangel 194
– Resorption
–– Hemmung 196
–– Speicheldrüse 264
– Überschuss, Gegenregulation 194
NAD^+(oxidiertes Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid 58
NaDC 1-Carrier 180
NADH (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, reduziertes) 51, 53
Nahakkommodation 384, 386
Naheinstellungsreaktion 399–400
Nahpunkt, Auge 386
Nahrung 252
– Verweildauer im Magen 268
Narkolepsie 372
NaS 1-Carrier 180
natriuretisches Hormon 194
NBC (Na^+-Bicarbonat-Cotransporter) 184, 198, 274
NCC = Na^+-Cl^--Cotransporter 184
ncRNA 22
NCX1 ($3Na^+/1Ca^{2+}$-Antiportcarrier) 202
Nebenniereninsuffizienz 208
Nebennierenmark 104, 210, 300
– Hormone 104
Nebennierenrinde 324
– Androgene 338
– fetale 334
– Glucocorticoide 326
– HDL-Rezeptoren 282
– Hormonsynthese 324, 334
– Progesteron 333
Nebennierenrindentumor 242
Nebenschilddrüse 296, 318
Nebenzellen, Magen 268
Nebulin 78, 86
Neglect 399
Nemalin-Myopathie 78
Neostigmin 74
Neozerebellum 358
Nephrin 170
Nephrocalcin 202
Nephrotisches Syndrom 180
Nernst-Gleichung 44, 429
Nerv 342
nerve growth factor (NGF) 60, 304
Nervenendigungen, freie, Geruchssinn 380
Nervenfaser 60
Nervensystem
– autonomes 96
– enterisches (ENS) 262, 294
– Integration des Organismus 294
– parasympathisches 100
– somatisches 294
– sympathisches 100
– vegetatives (VNS) 97–98, 100, 294
–– Zentren 96
Nervus(i)
– glossopharyngeus 154
– opticus 384, 398
– pelvici splanchnici 340
– pudendus 292
– trigeminus 352, 354, 380, 399
– vagus 154, 270, 274, 276, 410
Netzhaut 384
Netzwerk-Oszillationen 358
Neugeborenenikterus 278
Neugeborenes 109, 111, 138, 316, 333, 335
– Membransyndrom 138
– Retinopathia praematurorum 158
Neurit
– Durchmesser 60, 65, 67
– kapazitativer Strom 66
– Leitungsgeschwindigkeit 65–67
– markhaltiger 60, 66
– markloser 60, 66
– Membrankapazität 66
– Myelinscheide 60
– Ranvier-Schnürring 60
– saltatorische Erregungsausbreitung 66
Neurofibrillen 60
Neurofilamente 26
Neurohypophyse 296, 308
Neuron(e)
– adrenerge 364
– Axolemma 60
– Axon 60
– axonaler Transport 60
– Axonhügel 60
– Bau 59, 61
– Ca^{2+}-Leitfähigkeit 62
– Cl^--Leitfähigkeit 62
– Dendrit 60
– dopaminerge 358, 364
– Durchmesser 65, 67
– Endknöpfe, Aktionspotenzial 60
– Fortleitung, elektrotonische 66
– Innenlängswiderstand 66
– Kollaterale 60
– Leitungsgeschwindigkeit 65–67
– nitrerge 306
– serotoninerge 364
– Soma 60
– Summation, räumliche/zeitliche 70
Neuropeptid Y (NPY) 104, 258, 308
– Rezeptor, Typen 72–73
– Second Messenger 72–73, 302
Neuropeptide 352
Neurosekretion 308
Neurotensin 72–73
– Second Messenger 304
Neurotransmitter 68, 72–73, 294
– enzymatischer Abbau 70
– erregende 68
– Exozytose 68
– Freisetzung 68
– hemmende 70
– ionotrope 72–73
– metabotrope 72–73
– prinzipielle Funktion 60
– Wiederaufnahme 70
– Wirkungsbeendigung 71–72
Neurotubuli 60
Newborn Respiratory Distress Syndrome (NRDS) 138
Nexin 48
NF-κB 304

NGF (nerve growth factor) 60, 304
NH_3 200
NH_4^+ 200
NHE1 (Na^+/H^+-Antiportcarrier) 274
NHE3 (Na^+/H^+-Antiportcarrier) 184, 200
Niacin 288
Niacinamid 252
Nicht-Bicarbonat-Puffer 148, 160, 162, 166
Nickel (Ni) 252
Nidation 328, 333
NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus) 312
Niederdrucksystem 212
Niere
– ADH-Rezeptoren 188
– α1-Adrenozeptor 238
– Anatomie 169, 171
– Aquaporine 188
– Atriopeptinwirkung 174
– Aufgaben 170
– Ausscheidung
–– Bicarbonat 164
–– Elektrolyte 177, 179
–– fraktionelle 174
–– Glucocorticoidwirkung 326
–– organische Stoffe 177, 179, 182
–– Urobilinogen 278
–– Wasser 176–177, 179, 186
– Autoregulation 172, 238
–– Regulationsbereich 171, 173
– Balance, glomerulotubuläre 186
– Ca^{2+}-Resorption, TRPV5-Carrier 202
– Calcitriol-Synthese 320
– Cl^--Resorption 184
– Clearance 430
–– Inulin 174, 176
–– PAH 172
–– Wasser 186
– Clearance-Quotient 174
– Diurese 196, 200
– Durchblutung (RBF) 172
– Endopeptidasen 180
– Energiebilanz 184
– Filtration, gelöste Stoffe 176
– Filtrationsdruck, effektiver 174
– Filtrationsfraktion 174
– Filtrationsgleichgewicht 174
– fraktionelle Resorption 176
– Gefäße 170–171, 173, 210
–– Druck 171, 173
–– Hochdruck 242
– Gegenstromaustausch 186
– GFR 172
– Glomerulus 172
– Glutaminstoffwechsel 200
– H^+-ATPase 198
– Harnstoff 188
– Henle-Schleife 170, 186
–– Calciumresorption 202
–– Magnesiumresorption 204
–– Natriumtransport 184
–– Wasserdurchlässigkeit 188
– Inulin-Clearance 174, 176
– juxtaglomerulärer Apparat 210
– juxtamedullären Nephrone 172
– K^+-Kanal (Typ KCNJ10) 184
– K^+-Verlust 196
– Kaliumhaushalt 206
– Konjugierungsprozesse 182
– Konzentrierungsmechanismus 188
– $3Na^+/1Ca^{2+}$-Antiportcarrier, NCX1 202
– Na^+-K^+-ATPase 176, 184
– Na^+-Kanäle 196
– Na^+-Resorption 184
– Nephrontypen 170
– O_2-Verbrauch 172
– PAH-Clearance 172
– Potenzial, transepitheliales 178
– PTH-Wirkung 320
– renaler Plasmafluss (RPF) 172
– Renin 210
– Resorption
–– Bicarbonat 198
–– Ca^{2+} 196
–– Citrat (NaDC 1-Carrier) 180
–– D-Glucose 178
–– Dicarboxylate (NaDC 1-Carrier) 180
–– HCO_3^- 198
–– Kalium 206
–– Lactat (SLC 5A8-Carrier) 180
–– Mg^{2+} 196
–– Oligopeptide 198
–– organische Stoffe 177, 179
–– organische Substanzen 178
–– Sulfat (NaS 1-Carrier) 180
–– Urat (Urat1-Carrier) 180
–– Wasser 176, 186
– Sekretion 176
–– HCO_3^- 198
–– K^+ 196
–– Kalium 206
–– organische Stoffe 182
–– Oxalat 180
– Solvent Drag 184
– Stoffwechsel 172, 310
– Tight Junctions 176
– transepitheliales Potenzial 184
– Transportvorgänge 175, 177
– Tubuli 170
– tubuloglomeruläre Rückkoppelung 196
– Ultrafiltrat 176
– Urin, pH-Wert 198
– Wasser-Clearance 186
Nierenerkrankung, autosomal dominante polyzystische (ADPKD) 48
Niereninsuffizienz 164, 200
– Vitamin D 320
Nierenmarkdurchblutung 196
Niesen 154
Nikotin 100
NIS (Na^+-I^--Symportcarrier) 314
NKCC 1 (Na^+-$2Cl^-$-K^+-Symportcarrier) 48
NMDA-Rezeptor 70, 72–73, 376
NO (Stickstoffmonoxid) 92, 104, 112, 236, 238, 266, 306
– Erektion 340
– Immunabwehr 112
– Koronargefäße 236
NO-Synthase (NOS) 100, 306
Nodulus 358
Noniussehschärfe 386
Noradrenalin 70, 96, 102, 258, 296, 308
– ARAS 372
– extraneuronale Aufnahme 102
– Herz 220
– Inaktivierung, MAO 104
– Insulinsekretion 310
– Koronargefäße 236
– Magen-Darm-Trakt 262
– Nebennierenmark 104
– Phäochromozytom 242
– Rezeptor, Typen 72–73

– Second Messenger 72–73, 102, 302, 304
– Speichelsekretion 264
– Synthese 102
– Thermoregulation 248
– Wiederaufnahme 104
– Wirkungsbeendigung 102
Normalgewicht 256
NOS (NO-Synthase) 100, 306
Nozisensoren 348, 354
– Modalität 352
– schlafende 352
Nozizeption 348, 352
Nozizeptoren 348, 352
NPY, *siehe* Neuropeptid Y
NRDS (Newborn Respiratory Distress Syndrome) 138
NREM)-Schlaf 370
NTCP (Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide) 276
Nucleolus 22
– Chromatin 20
Nucleus, reticularis thalami 344
Nucleus accessorius 408
Nucleus, Lokalisationssignal 22
Nucleus/Nuclei (im ZNS)
– accessorius 408
– arcuatus 256
– caudatus 342, 358
– corticalis amygdalae 380
– cuneatus 354
– dentatus 360
– emboliformis 360
– fastigii 360
– globosus 358
– gracilis 354
– olfactorius anterior 380
– parabrachialis 372
– paraventricularis 256, 336
– pedunculopontinus 358, 372
– raphes 372
– ruber 360
– septi 364
– subthalamicus 358
– suprachiasmaticus 370, 372
– supraopticus 336
– tegmentalis posterolateralis 372
– thalami anterior 364
– tractus solitarii 378
– tuberomamillaris 372
Nuel-Räume 404
Nukleosom 20
Nukleotide 20
Null-Linien-EEG 366
Nullstrompotenzial 46
Nutritionsreflexe 362
Nykturie 194
Nystagmus 382, 400
– kalorischer 382
– krankhafter 400
– optokinetischer 400
– postrotatorischer 382

O

O_2 90, 126
– Löslichkeitskoeffizient 150
– Wirkungen von T_3/T_4 316
O_2-Atmung 158
O_2-Aufnahme
– Arbeit, körperliche 92
– maximale 90, 93–95
O_2-Ausschöpfung 90, 152
– Herzmuskel 236
– Skelettmuskel 90
O_2-Beatmung, künstliche 154
O_2-Bedarf, vermehrter 152
O_2-Bindungskurve
– Blut 150
– fetales Hämoglobin 149, 151, 246
– Myoglobin 149, 151
O_2-Defizit 90
O_2-Differenz
– alveolär-arterielle 142
– arteriovenöse 92, 126
O_2-Diffusion 31, 33
– Gewebe 152
– Lunge 140
O_2-Extraktionskoeffizient, Koronarstoffwechsel 236
O_2-Halbsättigungsdruck ($P_{0,5}$) 150
O_2-Kapazität 150
O_2-Konzentration im Blut, maximale 150
O_2-Konzentrationsdifferenz, Herzmuskel 236
O_2-Mangelatmung 158
O_2-Partialdruck 32
– alveolärer, Tauchen 156
– arterielles Blut 150
– chemische Atemreize 154
– gemischt-venöses Blut 150
– Höhenatmung 158
– Hyperventilation 140
– kritischer, Mitochondrien 152
O_2-Radikale (ROS) 58, 112
O_2-Sättigung 148
– Fetus 245, 247
O_2-Sättigung (S_{O2}) 150
O_2-Sättigung (S_{O2}) 148
– Fetus 246
O_2-Schuld 90
O_2-Therapie 158
O_2-Verbrauch 126, 254
– Anteil der Organe 211, 213
– Herzmuskel 236
– Organ 152
– renaler 172
O_2-Vergiftung 158
– Tauchen 156
OAT (organischer Anionen-Transporter) 182, 296
Oberflächensensibilität 348
Oberflächenspannung, Alveolen 138
Obertöne 402
Obesitas 256
Obstipation 292
Occludine 30
OCT 182
Ocytozin 297
Ödem 234
– lokales 332
Off-Bipolarzellen 394
– Ganglienzellen 394
– Zentralfeld 394
Off-Ganglienzellen 394
Offenwahrscheinlichkeit, Ionen-Kanäle 46
OH^--Ionen 160
Ohm, Maßeinheit 415
Ohm-Gesetz
– Ionentransport 44, 429
– Kreislauf 214
– Ventilation 136
Ohnmacht 372
17α-OH-Pregnenolon 324
Ohr, äußeres 404
Ohrmuschel 404
Oktave 410
Okulomotorik 360, 399
Öl-Wasser-Verteilungskoeffizient 32
Oligodendrozyten 60, 378
Oligosaccharide 286
Oligurie 186
– Schock 244
Olive
– obere 408
– untere 360
Omega-3-Fettsäure 297
On-Bipolarzellen 394
– Ganglienzellen 394
– Zentralfeld 394
On-Ganglienzellen 394
onkotischer Druck 36
Oogenese 328, 338
Oogonie 328
Oozyten 1. Ordnung 328
Opioid-Rezeptoren
– Magen-Darm-Trakt 262

– Typen 72–73
Opioide 308
– exogene 352
– GnRH-Freisetzung 330
– Second Messenger 72–73, 302
Opsin 388, 390
Opsonisierung 112
optischer Apparat 384
optisches System, einfaches 386
ORCC (Cl^--Kanal) 274
Orexin 258, 372
Organ, zirkumventrikuläres (OVLT) 308, 342
Organabstoßung 118
– Immunsuppression 116
Organdurchblutung 211, 213, 240
– Fetus 245, 247
Organe, zirkumventrikuläre 364
organischer Anionen-Transporter (OAT) 182, 296
Organtransplantation 116
Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT) 192, 308
Orgasmus 336, 340
Orientierungssäulen 398
Ornithin 286
Orthopnoe 128
Orthostase 230, 242
– Reflex 17, 19
Osmolalität 416
– Plasma 110, 417
– Regelung 192
Osmolarität (s. a. Osmolalität) 416
Osmolyte, organische 192
Osmometer 416
Osmoregulation 192
Osmosensoren 192, 364
Ösophagus 266
– EKG-Ableitung 222
– Pleuradruck, Messung 128
Ösophagussphinkter 266
Osteoblasten 322
Osteocalcin 322
Osteoklasten 318, 322
Osteolyse, maligne 320
Osteomalazie 202, 322
Osteoporose 322, 332
Östradiol 328, 332
– Hoden 338
– Synthese 324
Östriol 332, 334
Östrogene 296, 328
– Bildung 332
– Menstruationszyklus 328
– oral wirksame 332
– Plazenta 334
– Synthese 324
Östron 332
– Synthese 324
γ-Oszillationen 344
Ouabain 38, 194
ounce, Maßeinheit 414
Ovar 296
– Eireifung 328
– HDL-Rezeptoren 282
– Menstrautionszyklus 328
– Testosteronbildung 338
Overshoot, Aktionspotenzial 64
OVLT (organum vasculosum laminae terminalis) 192, 308
Ovulation 328, 330
Ovulationshemmer 330
Oxalat 290
– Hemmung der Blutgerinnung 122
– renale Sekretion 180, 182
β-Oxidation 284
Oxidation biologischer Moleküle 55
Oxidationswasser 190
Oxigenation, Hämoglobin 150
2-Oxoglutarat 182, 200
Oxitocin, Sozialverhalten 336
β-Oxybuttersäure 312
Oxytocin 194, 297, 308, 336
– Funktion bei der Geburt 336
– Mutter-Kind-Beziehung 336
– Paarbindungsverhalten 336
– Rezeptor 72–73
– Second Messenger 72–73
– Stillen 336
– Uterus 334, 340
Oxytocin-Rezeptoren, Uterus 336
Oxytocinase 336
Oxytocinausschüttung 336

P

P (Permeabilitätskoeffizient) 34
$P_{0,5}$ (O_2-Halbsättigungsdruck) 150
p-Aminohippurat (PAH) 172, 182
Pa (Pascal), Maßeinheit 414
Pacini-Körperchen 348
Pacini-Lamellen 348
PAF (platelet-activating factor) 118, 120
PAH (p-Aminohippurat) 172, 182
PAI-1 120
Paläozerebellum 358
Pankreas
– Enzyme 274
– Sekret 274, 280
α-(Pankreas-)Amylase 286
Pankreas-Inseln 296
Pankreaslipase 274
Pankreasnekrose, akute 274
Pankreatisches Polypeptid (PP) 310
Pantothensäure 252
Papilla N. optici 384
Paracellin 204
Paraflocculus 358
Parallelfasern 360
Paralyse, familiäre hyperkaliämische periodische 80
Parasiten, Abwehr 112
Parasympathikus 96, 104
– Genitaliendurchblutung 240
– Herz 220
– innervierte Organe 100
– Magen-Darm-Trakt 262
– Speicheldrüsendurchblutung 240
– Speichelsekretion 264
Parathormon, *siehe* PTH
Parathyrin, *siehe* PTH
Partialdrücke (Dalton-Gesetz) 126
Parvalbumin, Muskelfaser 82
PAS-Domäne 370
Patch-clamp-Technik 46
Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRRs) 114
Pause
– kompensatorische 226
– postextrasystolische 226
PCFT = proton-coupled folate transporter 288
PD-Sensor 346
PDGF (platelet-derived growth factor) 120, 306
Pendelbewegungen, Darmmotilität 272
Pendelnystagmus 360
Pendrin 198, 314–315, 317
Penicillin, tubuläre Sekretion 178
Penis 340
– Erektion 306
Pepsine 266, 270, 286
Pepsinogene 270, 286
PepT 1-Carrier (Darm) 286

PepT2-Carrier (Niere) 180
Peptidasen 180, 286
Peptide
– Abbau, renaler 170
– renale Resorption 178
– Symport, tertiär-aktiver 38
– Transmitter 72–73
– Verdauung 286
Peptidhormone 296, 302
Peptid/H^+-Symportcarrier 38
PER 370
Perforine 114, 116, 333
periaquäduktales Grau 372
Periglomeruläre Zellen, Bulbus olfactorius 380
Perilymphe 404
Perimeter 398
Periode, zirkadiane 370
Peristaltik
– Darm 272
– Dickdarm 292
– Magen 268
– Ösophagus 266
Permeabilitätskoeffizient (P) 34
Peroxisomen 26
Perspiratio insensibilis 248
Pertussis-Toxin 304
PET (Positronen-Emmissions-Tomografie) 368
Peyer-Plaques 260
Pfortader, Leber 260
Pfortaderstau 234
Pfortadersystem, Hypothalamus 308
PG 240
pH-Clearance, Ösophagus 266
pH-Wert
– Blut 160
– Einfluss auf Diffusion 34
– im Harn 178
– Kaliumhaushalt 206
– Ösophagus 266
– Speichel 264
Phagozyten 112
Phagozytose 26, 40, 112
Phäochromozytom 242
Phase, vulnerable 226
Phenolrot, tubuläre Sekretion 182
Phenprocoumon 124
Phentolamin 102
Phenylalanin 252
Phenylephrin 103, 105
Phon 402
Phosducin 390, 392
Phosphat
– Absorption im Darm 290
– Ausscheidung 198, 202
– Blutpuffer 160
– DNA-Bestandteile 20
– H^+-Ausscheidung 200
Phosphat/Calcium-Homöostase 58
Phosphat-Mangel 202, 320
Phosphat-Überfluss 202
Phosphatase(n) 302
– alkalische 278
Phosphatidylcholin 26, 280
– Galle 276
– Leberzellcarrier 278
Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP) 304
Phosphatidylserin 124
Phosphatkonzentration, Serum 318
Phosphatonine 202
Phosphatresorption 204
– Tubulus 320
Phosphaturie 202
Phosphodiesterase 302, 388
– cGMP-spezifische 306
Phospholamban (= PLN = PLB) 220
Phospholipase A2 274, 280
Phospholipase C (PLC) 49, 51, 100, 102, 304
Phospholipide 280
Photopsin 390
Photosensoren 48, 384
– Membranpotenzial 394
– Sensorpotenzial 394
Phyllochinon 288
Phytin 290
Pigmentepithel 384, 390
PIH (prolactin inhibiting hormone) 297, 308, 336
– Menstruationszyklus 328
Pille 330
Pilze, Abwehr 112
Pinozytose 40
Pinselzellen, Bulbus olfactorius 380
PIP_2 (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat) 304
Pirenzepin 100
PKA (Proteinkinase A) 102, 302
pK_a-Wert 160, 162, 418
pK_b 418
PKC (Proteinkinase C) 49–51, 88, 102, 304
PKG (Proteinkinase G) 304
PKK (Präkallikrein) 122
Plasma 106
– Zusammensetzung 110
plasma thromboplastin antecedent (PTA) 122
Plasmaproteinbindung 35–37, 106
– Calcium 202
Plasmaproteine 417
– Blutpuffer 160
– Funktion 106, 110, 417
Plasmavolumen
– Messung 190
– Salzmangel 194
Plasmazellen 112, 116
Plasmin 124
Plasminogen 124
Plasminogenaktivator 124
Plastizität 374
– glatte Muskulatur 88
– synaptische 360
platelet-activating factor (PAF) 118, 120
platelet-derived growth factor (PDGF) 120
Plättchen-Faktor 120
Plazenta 318, 333, 336
– Funktion 246, 334
– Hormonbildung 334
Plazenta-Transfusion 246
Plazentaschranke, Immunglobuline 110
PLC (Phospholipase C) 49, 51, 100, 102, 304
Plethysmografie, Residualvolumen 134
Pleura 128
Pleuradruck (P_{pl}) 128
Plexus
– chorioidei 342
– myentericus (Auerbach-Plexus) 262, 272
– submucosus (Meissner-Plexus) 262, 272
PM (prämotorischer Kortex) 356
PMCA1b, Ca^{2+}-ATPase, Niere 202
Pneumotachograph 138
Pneumothorax 130, 156
Podozyten, Glomerulus 170
Polakisurie 194
Polkissen 210
Polyethylenglykol 290
Polypeptid, pankreatisches 310
Polyribosomen 22
Polysaccharide
– chemische Struktur 251, 253
– Verdauung 286
Polysomen 22
Polyurie 186
POMC (Pro-Opiomelanocortin) 256, 308
– Plazenta 334
pond, Maßeinheit 414
Pons 342, 356, 360

– Augenbewegungen 400
Pontozerebellum 358
Porphyrin 150
positive prediction error 364
Positronen-Emmissions-Tomografie (PET) 368
posttranslationale Modifikation 22, 24
Potentia
– coeundi 338
– generandi 338
Potenz 338
Potenzen, Rechnen mit 420
Potenzial
– elektrochemisches 44
– endokochleares 404
– evoziertes 346, 368
– exzitatorisches postsynaptisches 70
– lumennegatives transepitheliales 184, 264, 290
– lumenpositives transepitheliales 184, 202
– maximales diastolisches, Herzschrittmacher 218
Potenzialumkehr 63, 65
pound, Maßeinheit 414
PP (Pankreatisches Peptid) 310
ppb, Maßeinheit 416
ppm, Maßeinheit 416
PQ-Intervall (EKG) 222
PQ-Strecke (EKG) 222
Präadipositas 256
Präkallikrein (PKK) 122
Präpotenzial, Herzschrittmacher 218
Präproinsulin 310
Präpropeptide 194
Präsentation, Antigene 114
prätektale Region 399
Prävitamin D 320
Prazosin 103, 105
Pregnandiol 324, 333–334
Pregnenolon 324, 333
preload, Herzfüllung 230
Presbyakusis 402, 406, 410
Presbyopie 386
Pressosensoren 240
Prestin 406
Primärantwort, Immunabwehr 112
Primärharn 186
Primärspeichel 264
Primordialfollikel 328
PRL, *siehe* Prolactin
Pro-Carboxypeptidasen 274
Pro-Colipasen 274, 280
Pro-Elastase 274
Pro-Opiomelanocortin (POMC) 308
Probenecid 182
Processus ciliaris 384
Progeria adultorum 58
Progerie 58
Progerie Typ I 58
Progerin (Lamin A) 58
Progesteron 330, 333
– Abbau 333
– Atmung 154
– Bildung 324, 333
– Menstruationszyklus 328
– Ösophagus 266
– Plazenta 333
– Wirkungen 324, 333
Proglucagon 310
– enterales 310
Prohormone 194
Proinsulin 310
Prokonvertin 122
Prolactin 297, 302, 308, 320, 328, 334, 336
– Milchbildung 334
– Rezeptoren 296
Prolactin-IH 297
Prolactostatin 297
Prolaktinom 336
Proliferation 300
– Lymphozyten 112
Proliferationsphase, Uterus 328
Propriosensoren 350
– Hals 360
Propriozeption 348, 350, 354
Prostacyclin (PGI_2) 124, 297
Prostaglandine (PG) 184, 240, 262, 297
– Autoregulation 238
– Bicarbonatsekretion, Magen 270
– Darm 290
– Fetalkreislauf 246
– Fieber 250
– PGE_2 240, 352
– $PGF2_\alpha$ 240
– PGI_2 (Prostacyclin) 236, 297
– Second Messenger 302, 304
– Uterus 336
Prostata 338
Protanomalie 396
Protanopie 396
Proteasen, Pankreassaft 274, 286
Proteinaufnahme 198
Proteinbindung 176
Protein C 124
Proteine 180
– Abbau, renaler 170
– Energielieferant 254
– Enzyme 274
– Ernährung 252
– kalorische Äquivalent 254
– Kapillarpermeabilität 234
– nukläere Kernporen 22
– Primärstruktur 251, 253
– renale Resorption 178
– Synthese 23, 25
Proteinhormone 296
Proteinkinase A (PKA) 102, 302
Proteinkinase C (PKC) 49–51, 88, 102, 304
Proteinkinase G (PKG) 304
Protein S 124
Proteinsynthese 22
Proteinurie 180, 234
Proteinverdauung 286
Prothrombin 122
PRRs (Pattern-Recognition-Rezeptoren) 114
pruning 378
PS, Maßeinheit 414
Pseudohypoparathyreoidismus 320
P-Selectin 120
P-Sensor 346, 348
PTA (plasma thromboplastin antecedent) 122
Pteroylglutamat 288
Pteroylpolyglutamathydrolasen 288
PTH (Parathyrin) 49–51, 202, 204, 318
– Calcitriol 320
– Wirkungen 318
PTH-Mangel 320
Ptyalin 264, 286
Pubertät, Spermatogenese 338
Puffer 418
– Hämoglobin 146, 150
Pufferbasen 164
Pufferbasenkonzentration 160
Pufferkapazität 160
Pulmonalarterien 212
– Blutdruck 232
Pulmonalklappe 216
Pulmonalkreislauf, Widerstand 232
Pulmonalvenen 212
Puls, Druck 216
pulsatile Freisetzung 328
Pulswellengeschwindigkeit 216
Punkt, toter 90
Pupille 386
Pupillenreflex 392, 399

Pupillenweite 398
Purine
– Rezeptortypen 72–73
– Second Messenger 72–73
Purinozeptoren 236, 248
Purkinje-Fasern 218
– Aktionspotenzial 226
Purkinje-Zellen 358, 360
Putamen 342, 358
P-Welle (EKG) 222
P2X, ATP-Rezeptoren 104
P2Y, ATP-Rezeptoren 104
PTA (plasma thromboplastin antecedent) 122
Pylorus 268
Pyramide, Kleinhirn 358
Pyramidenbahn, Motorik 356
Pyramidenzellen 366
Pyridoxal 288
Pyridoxamin 288
Pyridoxin 288
Pyrogene 250
Pyruvat 89, 91

Q

Q_{10}-Wert 54
QRS-Vektor, mittlerer (EKG) 222
QT-Intervall (EKG) 222
Querschnittslähmung 360
Quotient, respiratorischer (RQ) 140, 144, 158, 254
Q-Zacke (EKG) 222
– pathologische 224

R

R (allgemeine Gaskonstante) 32, 36, 44
Rachitis 202, 252, 322
Radialspeichen 48
Rahn-Ventil 134
Ranvier-Schnürring 60, 66
Rapamycin (= Sirolimus), mTOR-Hemmer 58
Raphekerne 360
RAS (Renin-Angiotensin-System) 210
RAS-Aldosteron-Mechanismus 244
RA-Sensor 348
Ratenkonstante, chemische Reaktion 54
Raumfahrt 158
Raumklima 250
Raumorientierung 408
Raumschwelle, simultane 348
Reaktion
– akrosomale 340
– endergonische 52
– endotherme 52
– exergonische 52
– exotherme 52
– gekoppelte 55
– Geschwindigkeit 54
– Gleichgewichtskonstante 54
– Ratenkonstante 54
Rebound-Phänomen 300
Rechtstyp, elektrische Herzachse 224
Recoverin 390, 392
5α-Reduktase, Testosteron 338
Reentry, Herzerregung 218, 226
Reflex(e)
– bedingte 270
– bedingte, Speichelproduktion 264
– diagnostische 362
– enterogastrischer 268
– gastrokolischer 292
– konsensueller 399
– Magen-Darm-Trakt 262
– monosynaptischer 350
– orthostatischer 230
– peristaltischer 262, 272
– statokinetischer 362
– vago-vagaler, Ösophagus 266
– vegetative 362
– vestibulookulärer 382
Reflexbogen 96
Reflexe 356
Reflexionskoeffizient 36
Reflextonus, Skelettmuskulatur 84
Refraktärphase 64
– Herzerregung 226
Regelblutung 328
Regelkreis 16, 18
– neuroendokriner 300
Regelschwingung 18
Regelung 16, 18, 294
– humorale 300
Regio olfactoria 380
Regler 16
– Störgrößenaufschaltung 18
Reifeteilung
– Eizelle, erste 330
– meiotische 338
– Spermatozytenbildung 338
Reissner-Membran 404
Reiz
– adäquater 346
– Qualität 346
– Transformation 346
Rekrutierung, motorische Einheit 76
Rektum 292
Relaxation, rezeptive 266, 268
Relaxin 192
Release-Inhibiting-Hormone 296
Releasing-Hormone 296, 308
REM-Schlaf 370
Renin, Hochdruck 242
Renin-Angiotensin-System (RAS) 210
Renin-AT-II-System 192
Reninsubstrat 210
Renshaw-Zellen 350, 356
Replikation, Zelle 20
Repolarisationsphase, Aktionspotenzial 64
Repressorprotein 20
Reproduktion 336
RES (retikuloendotheliales System) 114
Reservevolumen
– exspiratorisches 132
– inspiratorisches 132
Residualkapazität, funktionelle (FRC) 132, 134, 136
Residualvolumen (RV) 132
Respiratorischer Quotient (RQ) 140, 144, 158, 254
Resveratrol 56
retikuloendotheliales System (RES) 114
Retikulozyten 106
Retikulum
– endoplasmatisches 22, 38
– sarkoplasmatisches 80, 220
Retina 384
– Ganglienzellen 398
Retinal 388
Retinol 288, 390
Retinopathia praematurorum 158
Retraktion, Thrombus 120
reverses T_3 (rT_3) 316
α_2-Rezeptoren 258
β_2-Rezeptoren 312
Rezeptor(en) 14, 72–73, 346
– ADH 72–73, 238
– Angiotensin II 238
– CCK 72–73
–– Gallenblase 276
– Endothelin 238
– G-Protein-abhängige 70
– Histamin 72–73, 238
– Hormone 294
– Immunglobuline 112
– Internalisierung 70

– ionotrope 70, 72–73, 100
– metabotrope 70, 72–73, 100
– Recycling 23, 25–26, 39, 41
– Synapse 72–73
– Tyrosinkinase 306, 310
Rezeptor-Guanylylcyclasen 304
Rezeptor-Serin/Threonin-Kinasen 306
Rezeptor-Tyrosin-Phosphatasen 306
Rezeptorprotein
– zytoplasmatisches 306
– zytosolisches 296
Rhesus-System 118
Rhodopsin 388, 392
Rhodopsinkinase 390
Rhythmusgenerator 370
Rhythmusstörungen, Herz 206
Riboflavin 288
Ribonukleinsäuren (s. a. RNA) 20
Ribose 20
Ribosomen 20
Richtungshören 408
– Schwelle 408
Riechbahn 380
Riechepithel 380
Rigor 358
– Skelettmuskel 84
Rinne-Versuch 406
Riva-Rocci, Blutdruckmessung 232
Rivaroxaban 124
RNA 20
– Hemmung 22
RNA-Polymerasen 20
RNasen, Pankreas 274
Rohrzucker 286
RPF (renaler Plasmafluss) 172
RQ (respiratorischer Quotient) 140, 144, 158, 254
rT_3 (reverses T_3) 316
Rückenmark 342, 356, 360
– Halbseitenläsion 354
– Segmente 342
– vegetative Zentren 96
Rückenmarksdurchtrennung 360
Rückkoppelung
– negative 300, 316, 330, 338, 352
–– TSH-Freisetzung 314
– positive 300, 330, 334, 336
– tubuloglomeruläre 210
Rückschlagphänomen 360
Rückstrom, venöser 230
– Atmung 230
– künstliche Beatmung 130
– treibende Kräfte 230
Ruffini-Kolben 348
Ruhedehnungskurve
– Herzventrikel 228
– Lunge und Thorax 128, 136
– Skelettmuskel 84
Ruhetremor 358
Ruheumsatz 252
Ryanodinrezeptor (RYR) 80–83
RYR1 79, 81
RYR2 79, 81
R-Zacke (EKG) 222

S

Saccharase 286
Saccharin, Geschmack 378
Saccharose, Verdauung 286
Sacculus 382
Sakkaden 388, 400
Salbutamol 103, 105
Saluretika 196
Salz 192
Salzappetit 194
Salzhaushalt, Störungen 195, 197
Salzüberschuss 194
Samenbläschen, Testosteronwirkung 338
Samenemission 340
Samenzellen 338
Sammelrohr, s. a. Niere 170, 188
Sarkolemm 74, 78
Sarkomer 78
– Vordehnung 84
Sarkoplasma 78
Sarkosomen 78
SA I-Sensoren 348
Sauerstoffverbrauch, Messung 140
Saugen 362
Saugreiz 336
Säure
– fixe 198
– titrierbare 198, 202
Säure-Basen-Bilanz 164
– Regulation 164
– Störungen 164
Säureausscheidung 198
Scala
– media 404
– tympani 404
– vestibuli 404
Scavenger-Rezeptor, LDL 284
SCF (Steel-Faktor, Stammzell-Faktor) 120
Schall
– Entfernung, Schallquelle 408
– Lautstärke 402
– Luftleitung 404
– Schwerhörigkeit 406
– Sensoren 406
Schalldruck 402, 408
Schalldruckpegel 402
Schallempfindungsschwerhörigkeit (SES) 406
Schallgeschwindigkeit 402
Schallintensität 408
Schallleitungsschwerhörigkeit (SLS) 404, 406
Schallrichtung 408
Schallwellen 402
Schaltzellen, renales Sammelrohr 198
Schamlippendrüsen 340
Scheide 340
– pH-Wert 332
Schenkelblock, Herzerregung 226
Scheuklappenblindheit 398
Schielamblyopie 400
Schielen 400
Schilddrüse 296
– Hormone 314
– parafollikuläre C-Zellen 50, 314, 320
Schlaf 370
– Stadien 366, 370
– Strörungen 372
Schlafentzug 370
Schlaflosigkeit 372
Schlafwandeln 372
Schlagfrequenz, Herz 218
Schlagvolumen, Herz 212, 216
– erhöhte Nachlast 230
– erhöhte Vorlast 230
– körperliche Arbeit 92
Schleife
– kortiko-thalamo-kortikale 358
– okulomotorische 358
Schleifendiuretika 196, 202
Schleifenkern, seitlicher 408
Schlemm-Kanal 384
Schlucken 154, 266, 268, 362
Schlussleisten 30
– renaler Tubulus 176
Schmerz 352
– Muskelkater 93, 95
– projizierter 352
– übertragener 352
Schmerzmatrix 352
Schnorchel 156

Schnürring, Ranvier 60
Schock 212, 244
– anaphylaktischer 118, 244
– hämorrhagischer 244
– hypoglykämischer 244, 312
– hypovolämischer 244
– kardiogener 244
– spinaler 360
Schockindex 244
Schocklunge 142
Schreitreflex 362
Schrittmacher
– Darmmotorik 272
– glatte Muskulatur 88
– Herz 218, 226
–– künstlicher 226
–– tertiärer 218
–– ventrikulärer 226
– Magen 268
Schrittmacherpotenzial, Herz 218
Schrittmacherzellen, Ureter 170
Schüttelfrost 250
Schutzreflexe 362
Schwangerschaft 192
– Ca^{2+}-Bedarf 318
– Erbrechen 266
– Hormonkonzentration 334
– Nachweis 324, 334
– Rhesuseigenschaft 118
– Venendruck, zentraler 230
– Vitamin-D-Bindungsprotein 320
Schwann-Zellen 60
Schwefelsäure 164
Schweißdrüsen 248
– Innervation 95–97, 250
Schweißsekretion 250
Schwelle
– aerobe 94
– anaerobe 90, 94
– Geruchssinn 380
– Geschmackssinn 378
– Hören 402
– Sehen 392
Schwellenaudiogramm 406
Schwellenpotenzial 64
Schwellkörper 340
Schwerhörigkeit 406
Schwindel 360, 382
SCN (Nucleus suprachiasmaticus) 370
Scramblase 124
Second Messenger 296, 302
– Adrenozeptoren 102
– M-Cholinozeptoren 100
– Neurotransmitterrezeptoren 72–73
Segmentierung, rhythmische 272
Sehbahn 344, 394
Sehen
– photopisches 388
– plastisches 400
– skotopisches 388
Sehfarbstoffe 384, 388
Sehnensensoren 350
Sehnerv (Nervus opticus) 384
Sehschärfe 388, 398
Sekretgranula 24
Sekretin 262, 268
– Insulinsekretion 310
– Magen 270
– Ösophagus 266
– Pankreassekretion 274
– Second Messenger 302
Sekretion, konstitutive 23, 25
Sekundärantwort 112
Sekundärspeichel 264
Selbstbewusstsein 374
Selektine 26, 116
Selektion, klonale, Lymphozyten 112
Selen (Se) 252
Seneszenz, replikative 56
Sensibilisierung 112, 352
– Reflexwege 374
– Rhesusblutgruppe 118
Sensibilität, somatoviszerale 348
Sensomotorik 356
Sensor 346
Sensorpotenzial
– Haarzellen 406
– Photosensoren 390, 394
SERCA-Hemmung 220
Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) 72–73, 120, 258, 297, 322, 372
– Rezeptor, Typen 72–73
– Rezeptoren 322
– Second Messenger 72–73
Sertoli-Stützzellen 338
Serum 106
Serumkrankheit 118
Servoregelung 16
Sexualentwicklung, verzögerte 316
Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) 296, 332, 338
Sexualverhalten 364
SFO (Subfornikalorgan) 192, 308
SGLT 1 (sodium glucose transporter, Type I) 178, 286
SGLT 2 (sodium glucose transporter, Type I) 178
SH2-Domäne 306, 310
SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) 296, 332, 338
Shunt 140, 144, 152
– arteriovenöser 142
– links-rechts 246
– rechts-links 246
SI-Einheiten 412
Sichelzellanämie 110
Siebkkoeffizient 36
Siedepunkt des Wassers 415
Siggaard-Andersen-Nomogramm 167–169
signal-recognition particle (SRP) 24
Signalcodierung 346
Signalschleifen, kortikokortikale 358
Signalsequenz 24
Signaltransduktion 302
SIH (Somatostatin) 104, 268, 297, 308, 310
– Glucagonfreisetzung 300, 312
– Insulinsekretion 300, 310
– Magen 262, 270
– Rezeptor 72–73
– Second Messenger 72–73, 302
– Sekretion 312
– Wirkungen 312
Sildenafilcitrat (Viagra®) 306
Silencing 22
Silizium (Si) 252
Simultankontrast 394
Singen 410
Single-Unit, Muskeltyp 88
Sinnesmodalitäten 346
Sinneszellen
– primäre 346, 380
– sekundäre 346, 378
Sinusarrhythmie 226
Sinusbradykardie 226
Sinusknoten 216, 218, 226
Sinusrhythmus 218
Sinustachykardie 226
Sirtuine 56
Skelettmuskel 74, 356
– Aktin-Myosin-Interaktionen 86
– Aktionspotenzial 74–75, 77
– Alles-oder-Nichts-Regel 84
– Aufbau 78
– Ca^{2+}-Konzentration, zytosolische 84
– Dauerdepolarisation 84

– Durchblutung, Regulation 240
– Energiequellen 282
– Energieverbrauch 86
– Fasern, Typen 76
– Glykogengehalt 76
– Kontraktion 75, 77
–– Geschwindigkeit 86
– Kontraktur 84
– Kraft-Abstufung 84
– Kurzzeitleistungen 90
– Lähmung 74
– Längen-Spannungs-Beziehung 84
– Milchsäurebildung 94
– Mitochondrien 79, 81
– motorische Einheit 76, 84
– O_2-Ausschöpfung 90
– Reflextonus 84
– Rigor 84
– Rigorkomplex 82
– Summation 84
– Tetanus 76, 84
– Vergleich mit Herz- und glattem Muskel 86
– Weichmacherwirkung des ATP 82
Skelettwachstum, STH 308
Sklera 384
Skorbut 252
Skotome 398
Skotopsin 388
SLC 5A8-Carrier 180
SLC 6A19-Carrier 180
slow wave sleep 370
SMA (supplementär-motorisches Areal) 356
small-world-Prinzip 344
SNAP-25 68
SNARE (synaptosome-associated protein receptor) 42
Sollwert 16, 250
Solvent Drag 36, 178, 184, 417
Somatoliberin (SRH) 297, 308
Somatomedin 308, 312
Somatosensorik 348
Somatostatin, *siehe* SIH
Somatotopie 354
Somatotosensorik 354
Somatotropin, *siehe* STH
Somnambulismus 372
sone 402
Sorbit 290
Sorbitol 192
Sorting 23–25
sound pressure level (SPL) 402
SP (Substanz P) 104
Spannung, elektrische, Maßeinheit 415
Speicheldrüsen 264
– Durchblutung 240
Spermatiden 338
Spermatogenese 338
Spermatogonien 338
Spermatozoen 338
Spermien 48, 338
– Befruchtungsvorgang 340
– Beweglichkeit 42, 74
– Östrogenwirkung 332
– Uterus 332
Spermienaszension 340
Spermienfortbewegung 74
Spermotozyt 1. Ordnung 338
Sphingomyelin 26
Sphinkter
– Ösophagus 266
– präkapilläre 214
Spinalganglien 342
Spinalnerv 342
Spinnbarkeit, Zervixschleim 328
Spinozerebellum 358
Spirometer 132, 136
Spironolacton 196
SPL (sound pressure level) 402
Spliceosom 20
Splicing 20
– alternatives 296
Spontanpneumothorax 130
Sport, Energieumsatz 252
Sprache 374, 376
– Störungen 410
Sprachzentrum, motorisches 356
Sprechzentren 410
Spurenelemente 252
Squalen 324
Src-Proteine 306
SRH (Somatoliberin) 297, 308
SRP (signal-recognition particle) 24
ST-Strecke (EKG) 222
– Hebung 224
Stäbchen (s. a. Photosensoren) 384, 388, 392
Stäbchenmonochromat 392
Stammzell-Faktor (Steel-Faktor, SCF) 120
Stammzellen 106, 338
Standard Temperature Pressure Dry (STPD) 132
Standard-Bicarbonatkonzentration 164
– Messung 168
Star
– grauer 386
– grüner 384
Stärke, Verdauung 264, 286
Starling-Beziehung 234
Statine 296
Statolithen 382
Stauungsschock 244
steady state 55
Steel-Faktor (Stammzell-Faktor, SCF) 120
Steigbügel 404
Steiltyp, elektrische Herzachse 224
Stellglieder 16
Stellreflexe 360
Stercobilin 278
Stercobilinogen 278
Stereovilli 382
Sternzellen 360, 366
Steroiddiabetes 326
Steroidhormone 296
– Abbau 324
– Ausscheidung 276, 278, 324
– Rezeptoren 306
STH (Somatotropin) 297, 308, 312, 334
– Rezeptor 306
Stickstoff (N_2) 156
– Partialdruck, Tauchen 156
Stickstoffbilanz 252
Stickstoffmonoxid, *siehe* NO
Stillen 264, 318, 336
– Ca^{2+}-Bedarf 318
– Oxytocin 336
Stimmbänder 410
Stimmbandlähmung 138
Stimmbruch 338
Stimme 410
Stoffmengenkonzentration, Maßeinheit 415
Stokes-Einstein-Gleichung 32
store-operated Ca^{2+} release-activated Ca^{2+}-channel 50
Störgrößen 16
STPD (Standard Temperature Pressure Dry) 132
Strabismus 400
Strahlungswärme 248
Streckmuskulatur 362
Streckreflex, gekreuzter 362
Streptokinase 124
Stress 370
– Cortisolfreisetzung 326
– CRH-Freisetzung 326
Stria vascularis 404
Striatum 356, 358
Strom/Spannungs-Kurve 43, 45–46
Stromstärke
– Blut 214

– elektrische, Maßeinheit 415
Stromunfall 226
Strömungsgeschwindigkeit, Blut 214
Strömungswiderstand
– Kreislauf 212, 214
– Luftwege 136
– totaler, peripherer 214
Strophantin 220
Struma 314
Stuart-Prower-Faktor 122
Stufentest 94
Stuhl 290, 292
– Farbe 278
Stuhldrang 292
Stützmotorik 356, 358, 362, 382
Subfornikalorgan (SFO) 192, 308
Substantia nigra 358
Substanz P 68, 352, 358
– Gallenblase 276
Substanz P (SP) 104
Succinat, tubulärer Transport 182
Sukzessivkontrast 392
– farbiger 394
Sulfat
– Darmabsorption 290
– Koppelung an 182, 278
– renale Resorption 180
– Steroidhormone 324
Sulfatkonjugate
– Carrier 278
– tubuläre Sekretion 182
Summation
– räumliche, im Neuron 70
– Skelettmuskelzuckung 84
– zeitliche, Sehen 392
Superoxid-Dismutase 112
Superposition, Skelettmuskelzuckung 84
Suppression, sakkadische 400
Surfactant 138, 142
– Hyperoxie 158
Surfactant-Proteine 138
Süßsensoren 258
Suxamethonium 64, 74
SWS-(slow wave sleep-) Schlaf 370
Symbiontenhypothese, Mitochondrien 24
Sympathikus 96, 104
– Alarmreaktion 364
– Arbeit, körperliche 92
– Gallenblase 276
– Herz 218
– Magen-Darm-Trakt 262
– neuronale Kreislaufsteuerung 240
– Speichelsekretion 264
– Venenkonstriktion 244
Symport, Definition 38
Synapse 68
– Abschaltung der Übertragung 70
– Bahnung 68
– chemische 68
– elektrische 30, 68
– Latenz 70
– postsynaptische Rezeptoren 68, 72–73
– Potenzierung 68
– prinzipielle Funktion 60
– reziproke 380
– Übersicht 59, 61
– Ventilfunktion 66
Synapsin 68
Synaptobrevin 68
synaptosome-associated protein receptor (SNARE) 42
Synaptotagmin 68
Syndrom, metabolisches 256
Synkope 372
Synzytium 218
System
– geschlossenes 52, 54
– koniozelluläres 398
– limbisches 342, 352, 364
– magnozelluläres 398
– offenes 54
– parvozelluläres 398
Systole, Herz 216
S-Zacke (EKG) 222

T

T_3 (Triiodthyronin) 296, 314
– Kernrezeptoren 306
T_3/T_4 Kernrezeptor 316
T_4 (Tetraiodthyronin = Thyroxin) 296, 314
Tachykardie 226
– Kreislaufschock 244
Tachykinin 72–73
– Second Messenger 304
Tachypnoe 128
Tag-Nacht-Rhythmus 326
Tagessehen, Schwelle 392
Tamoxifen 332
Tastmotorik 348
Tastsinn 348
Tauchen, O_2-Vergiftung 158
Taucherkrankheit 156
Taurin 276
Tawara-Schenkel, Herz 218
TBG (Thyroxinbindendes Globulin) 316
TC (Gewebefaktor, tissue factor) 122
Tectum 358
Tektorialmembran 404
Telenzephalon 342
Telomer 56
Telomerase 58
Telomerdysfunktion 56
Temperatur (s. a. Wärme) 415
– Maßeinheit 415
Tension-Time-Index 236
Testgasverdünnungsmethode, Residualvolumenbestimmung) 134
Testosteron 296, 322, 330, 338
– Synthese 324
Tetanie 64, 318, 320
Tetanus 344
– glatte Muskulatur 88
– Skelettmuskel 84
Tetrahydrofolsäure 288
Tetraiodthyronin (T_4) 314
Tetrodotoxin (TTX) 63, 65
TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) 122
TGF (tubuloglomerulärer feedback) 196, 210
TGF-β 306
Thalamus 342, 352
Thekazellen 330
Theophyllin 304
Theorie, trichromatische 396
Thermodynamik 52
Thermogenin (UCP1) 248, 256, 316
Thermoregulation, TRH-Freisetzung 314
Thermosensoren 250, 348
– Hypothalamus 364
– periphere 250
– zentrale 250
Thiamin 288
Thiazid-sensitiver Cotransporter (TSC) 184
Thiazide 196
Thiocyanat 314
Thiouracil 314
Thorax 128
Threonin 252
Thromben 124
Thrombin 120
Thrombomodulin 124
Thrombopathie 124
Thrombopoetin (TPO) 106, 120
Thrombose 124
Thromboseschutz 124
Thromboxane 297
– A_2 (TXA_2) 120, 240, 297

– Second Messenger 304
Thrombozyten 106, 120
– Aggregation 120
–– Hemmer 124
–– β_2-Adrenozeptoren 101, 103
– Entzündung 120
– Granula 120
Thrombozytopenie 118, 124
Thrombozytopoese 120
Thrombus 122
– Bildung 122
– Retraktion 120
Thymin 20
Thymosin 296
Thymus 106, 112
Thyreoglobulin 314
Thyreoglobulinsynthese 314
Thyreoperoxidase (TPO) 314
Thyroliberin, *siehe* TRH
Thyrotropin 297
Thyroxinbindendes Globulin 316
Tiefenrausch, Tauchen 156
Tiefensensibilität 350, 354
Tiefenwahrnehmung, Sehen 398, 400
Tiefschlaf 366, 370
Tiffeneau-Test 138
Tight Junctions 30
– renaler Tubulus 176
Tip Links 382, 406
tissue factor (Gewebefaktor, TC) 122
Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) 122
Titin 78, 84
T-Killerzellen 112, 260
TLC (Lungenkapazität, totale) 132
TLR (Toll-like receptor) 114, 122
TLR9 334
TMS (transkranielle Magnetstimulation) 368
TNFα, Wirkung auf CRH-Sekretion 326
Tocopherol 288
Tod 56
Todesursache 56
Toleranz, immunologische 112
– periphere 114
– zentrale 112
Toll-like receptor (TLR) 114, 122
Tonfrequenz 402
Tonhöhe 402
Tonizität 416
Tonotopie 404
– Hörbahn 408
Tonus
– glatte Muskulatur 88
– myogener 88
– neurogener 88
Tonusregulation 88
Torr, Maßeinheit 414
Totenstarre 82
toter Punkt 90
Totraum
– Atmung 134, 140
– Beatmung 130
– funktioneller 134, 142
–– Erhöhung 140
– Schnorchelatmung 156
Totraumventilation 126
Totraumvolumen (V_D) 134
tPA (tissue plasminogen activator) 124
TPO (Thrombopoetin) 106, 120
TPO (Thyreoperoxidase) 314
TPR (totaler peripherer Widerstand) 212
Trachea 410
Tractus
– corticospinalis 356
– olfactorius 380
– opticus 398
– reticulospinalis lateralis 362
– reticulospinalis medialis 362
– retinohypothalamicus 370
– rubrospinalis 362
– spinoreticularis 352
– spinothalamicus 354
– vestibulospinalis 362
Training, Ausdauer 94
Tränendrüsen 384
Tränenfluss 362
Tränenflüssigkeit 384
Tränengänge 384
Tränensack 384
Tranexamsäure 123–125
Transcobalamin 110, 288
Transcortin 110, 326
Transducin 304, 388, 392
Transduktion 346
– mechanoelektrisches 406
– photoelektrische 388
– Reiz 346
– Signal 302
Transformation 346
transient receptor potential melastatin (TRPM6) 204
Transkription, hormonaktivierte 306
Transkriptionsfaktoren, hormonaktivierte 316
Translation 22
Translationsbewegung 382
Translokation, Rezeptor-Hormon-Komplex 306
Translokatorprotein, ribosomales 24
Transmembranproteine 26
Transplantation 116
Transport
– axonaler 60, 74
– axoplasmatischer 308
– elektrogener 38
– elektroneutraler 38
– Energieabhängigkeit 38
– intraflagellärer (IFT) 48
– intraziliärer 48
– Konvektion 36
– nichtionischer 198
– parazellulärer 30
– passiver 32
– potenzialgetriebener 44
– primär-aktiver 38
– rheogener 38
– Sättigbarkeit 40
– sekundär-aktiver 38
– spezifischer 40
– tertiär-aktiver 38
– transzellulärer 30
Transportproteine Rhcg 200
Transthyretin 316
Transzytose 30, 180
Traumschlaf 370
Trehalase 286
Trehalose 286
TRH (Thyroliberin) 297, 308, 314, 336
– Second Messenger 302, 304
Triacylglycerine 280
– Absorption im Darm 282
– Aufbau in Fettzellen 282
– Aufnahme 280
– chemische Formel 251, 253
– Lipoproteine 282
– Quellen 283, 285
– Speicherung 283, 285
– Verdauung 274, 282
Triacylglycerinlipase 280
Triade 80
Trieb 52
Triggereffekt, Ca^{2+}–, Herzmuskel 220
Triggerzone, chemosensorische 266
Triglyceride 280
Trikuspidalklappe 216
Trimetaphan 100
Tripalmitin, respiratorischer Quotient 254
Tripeptide, Absorption im Darm 286
Tritanomalie 396

Tritanopie 396
tRNA 20, 22
Trommelfell 404
Trophoblast 333
Tropomodulin 78
Tropomyosin 78
Troponin 78
Troponin-C 80
Troponin-Tropomyosin-Komplex 82
TRP(transient receptor potential)-Kanalfamilie 348
TRPM6 (transient receptor potential melastatin) 204
TRPV1 348
Trypsin 274, 286, 288
– Aktivierung 273, 275
– CCK-Sekretion 274
– Colipaseaktivierung 280
– Phospholipaseaktivierung 280
– Wirkungen 273, 275
Trypsinogen 274
Tryptophan 252
TSC (Thiazid-sensitiver Cotransporter) 184
TSH (Thyrotropin) 297, 314
– Second Messenger 302, 304
TSH-Rezeptor, Autoantikörper 316
T-System, Skelettmuskulatur 80
TTX (Tetrodotoxin) 63, 65
Tuba auditiva (Eustachio-Röhre) 156
Tube 340
Tuberculum olfactorium 380
Tubocurarin 74, 100
Tubuli
– longitudinale, Skelettmuskulatur 80
– renale 170
– seminiferi 338
– transversale, Skelettmuskulatur 78
Tubulin 42, 74
tubuloglomeruläre Rückkoppelung 196, 210
tubuloglomerulärer feedback (TGF) 196, 210
Tubulus, später, distaler 184
Tubulusepithel, Bau 176
Tumorzellen, Immunabwehr 114
T-Welle (EKG) 222, 224
TXA_2 (Thromboxan A_2) 120, 297
Typ-Ia-Neuronen 350
Typ-II-Neuronen 350
Tyrosinderivate, hormonale 296
Tyrosinkinase-assoziierter Rezeptor 306

U

Übelkeit 266, 360
Überdruckbeatmung, maschinelle 130
Überempfindlichkeitsreaktion 118
Übergewicht 252, 256
Überleitungszeit, atrioventrikuläre (EKG) 222
Übersichtigkeit 386
UCP (Uncoupling Protein) 248, 256, 258
Ultrafiltrat 176
Ultrafiltrationskoeffizient 174
Umfeldhemmung 346
Umkehrpotenzial, motorische Endplatte 74
Umlaute, Sprechen 410
Uncoupling Protein (UCP) 248, 256, 258
Unfruchtbarkeit 330
Uniporter 40
Unterdruckbeatmung, maschinelle 130
Unterschiedsschwelle 346
– Hören 408
– Riechen 380
– Schmecken 378
– Sehen 392
Unterstützungsmaxima, Kurve 228
Unterstützungszuckung 84
– Herzzyklus 228
Uracil 20
Urat1-Carrier 180
urea transporter, Typ 1 (UT 1) 188
Ureter 170
– Schrittmacherzellen 170
Uridin 258
Urinkonzentrierung, Störung 188
Urobilinogen 278
Urogastron 272
Urokinase 124
Urolithiasis 202
UT 1 (urea transporter, Typ 1) 188
UT 2 188
Uterus
– Adrenozeptoren 334
– Aufrichtung 340
– Erregbarkeit 334
– Gap Junctions 334, 336
– Menstruationszyklus 328
– Östrogen 332
– Oxytocin 336
–– Rezeption 336
– Progesteron 333
– Prostaglandine 336
Uterusmotilität 336
Uterusmuskulatur 333
Utriculus 382
UV-Bestrahlung 320
Uvula, Kleinhirn 358

V

Vagina, Östrogenwirkung 332
val, Maßeinheit 414
Valin 252
Valsalva, Pressversuch 136
Vanadium (V) 252
van't Hoff-Staverman Gesetz 36, 417, 429
Vas afferens (s. a. Niere, Gefäße) 170, 210
Vas efferens (s. a. Niere, Gefäße) 170, 210
Vasa recta (s. a. Niere, Gefäße) 186
vasoactive intestinal peptide, *siehe* VIP
Vasodilatation 237–239
– NO 306
Vasokonstriktion 237–239
– hypoxische 142, 238, 246
–– Euler-Liljestrand-Mechanismus 142
–– Fetus 245, 247
– Thermoregulation 250
– Venen 244
VEGF (vascular endothelial growth factor) 120
Vektorkardiogramm 222
Venen 214
– venöser Rückstrom 230
Venendruck
– Indifferenzpunkt 230
– Kurve 215, 217
– Schock 244
– zentraler 212, 216, 230
Venenklappen 230
Venolen 213, 215
– postkapilläre 214
Ventilation 126
– alveoläre 140
Ventilations-Perfusions-Inhomogenität, Folgen 142
Ventilations-Perfusions-Quotient, Inhomogenität 144

Ventilations-Perfusions-Verhältnis 142
Ventilebenen-Mechanismus 230
Ventilpneumothorax 130
Ventrikel, Liquor 342
Veratridin 63, 65
Verbrauchskoagulopathie 124
Verbrennung 244
Verbrennungskalorimeter 254
Verdauung 264
Verdunstung, Wärmeabgabe 248
Vererbung 20
Vergenzbewegung 400
Verhalten 364
– Thermoregulation 250
Verhaltensprogramm, Hypothalamus 364
Vermis 358
Verschlussdruck, kritischer 231, 233
Verstärker, kochleärer 406
Verteilungsstörung 152
Vesikel, sekretorische 24, 40
Vestibulariskerne 358, 382
Vestibularkerne 360, 382
Vestibularorgan 382
Vestibular-Reflexe 382
Vestibulozerebellum 358
Viagra® (Sildenafilcitrat) 306
Vibrationssensoren 348
Vigilanz 342
Vimentin 26
VIP (vasoactive intestinal peptide) 68, 104, 260, 262, 264, 266, 308
– Rektum 292
Viren, Immunabwehr 112, 114, 116
Virilisierung 338
Viskosität, Blut 110, 214
Visus (Sehschärfe) 386, 388
Vitalkapazität (VK) 132, 138
– forcierte (FVC) 138
Vitamin D binding protein (DBP) 320
Vitamine 252
– Absorption im Darm 288
– fettlösliche 252, 280, 288
– täglicher Bedarf 427
– Toxizität 252
– Vitamin A 252, 280, 288, 390
– Vitamin B 288
– Vitamin B1 252
– Vitamin B2 252
– Vitamin B6 252
– Vitamin C 252, 288
–– renale Resorption 178
– Vitamin D 252, 280
–– Mangel 290, 322
– Vitamin D2 252, 320
– Vitamin D3 252, 320
– Vitamin E 252, 280
– Vitamin H 252
– Vitamin K 122, 124, 252, 280, 292
–– Antagonisten 124
–– Mangel 124
– Vitamin K1 252
– Vitamin K2 252
– wasserlösliche 288
VK (Vitalkapazität) 132
VLA-4 (Adhäsionsmolekül) 116
VLDL (very low density LP) 282, 288
– Östrogenwirkung 332
VLDL-Reste 282
Vokale, Sprechen 410
voltage clamp 46
Volumen
– enddiastolisches (EDV) 216, 228
– endsystolisches (ESV) 216, 228
– interstitielles 190
– Mangel 192, 195, 197
–– Herz 244
–– Schock 244
– Maßeinheit 412
– Überschuss 195, 197
Volumenclearance, Ösophagus 266
Volumengeschwindigkeit, Maßeinheit 413
Volumenhochdruck 242
Volumenregulation 194
Volumenverhältnis, Konzentrationsmaß 416
Vomitus matutinus 266
von-Willebrand-Faktor 119–121
Vordepolarisation 64
Vorderseitenstrang 354
Vorhofseptumdefekt 246
Vorlast, Herzfüllung 230
VR1 (vanilloid receptor Typ 1) 348
V_1-Rezeptor 304
V_2-Rezeptor (ADH) 36
V_D (Totraumvolumen) 134
V_T (Atemzugvolumen) 134
V-Typ 26

W

W (Watt), Maßeinheit 414
Wachheitsgrad 354, 366
Wach-Schlaf-Zyklus 370
Wachstum
– Hormone 310
– Insulin 312
– Somatotropin 312
– T_3/T_4 314
Wachstumsfaktoren, Rezeptortyp 296, 304
Wahrnehmung 346
Wahrnehmungsschwelle, Geruchssinn 380
Wanderwelle 404
Wandspannung 214
Warfarin 124
Wärme, Maßeinheit 414
Wärmebildung
– Energieumsatz 254
– zitterfreie 250
Wärmehaushalt, nervale Beeinflussung 249, 251
Wärmeproduktion 248
– Wirkungen von T_3/T_4 316
Wärmestrahlung 248
Wärmestrom
– äußerer 248
– innerer 248, 250
Warmsensoren 348
Wasser
– freies 186, 196
–– Ausscheidung 196
–– Clearance 186
– Permeabilität 234
– Regulation, Störungen 195, 197
– Transport 36
– Umverteilungen 195, 197
Wasserabsorption 290
Wasserbilanz 190
Wasserdampfpartialdruck 126
Wasserdefizit, im Alter 194
Wasserdiffusion 36
Wasserdiurese 186, 196
– Harnstoffausscheidung 188
– maximale 188
Wasserfluss, osmotischer 36
Wassergehalt des Körpers 190
Wasserintoxikation 194
Wasserkopf 342
Wasserstoffperoxid 112
Wasserüberschuss 194
Wasserumsatz 190
Wattsekunde (Ws) 415
WCT (Windchill-Temperatur) 248
Weber-Beziehung 392
Weber-Versuch 406
Wechselstrom 415
Wehen 308, 336

Wehentropf 336
Weichmacherwirkung, ATP 82
Weitsichtigkeit 386
α-Wellen 366
β-Wellen 366
γ-Wellen 366
δ-Wellen 366
θ-Wellen 366
Wellen, langsame
– Darmmotorik 272
– Magen 268
Werner-Krankheit 58
Wernicke-Region 410
Wertigkeit
– biologische, Proteine 252
– Ion 414
Widerstand
– Maßeinheit 415
– totaler, peripherer (TPR) 212, 230
Widerstandsgefäße 212, 214
Widerstandshochdruck 242
Willkürmotorik 356
– Hemmung 358
Wilson-Ableitung (EKG) 222
Windchill-Temperatur (WCT) 248
Windkesselfunktion 214, 228
Windraum 410
Winkelbeschleunigung, Sensoren 382
Wirkung, spezifisch-dynamische 254
Wissensgedächtnis 374
Wochenfluss 336
Wortfindungsstörungen 410
W-Zellen, Retina 398

X

X-Chromosom 337, 339
Xenobiotika, Ausscheidung 182
X-Zellen, Retina 398

Y

Y-Chromosom 20, 337, 339
yard, Maßeinheit 412
Yohimbin 103, 105
Y-Zellen, Retina 398

Z

Zäkum 292
Zäpfchen, Medikament 292
Zapfen (s. a. Photosensoren) 384, 388
– Adaptation 392
– Photosensoren 388
Zehnerpotenzen, Rechnen mit 420
Zeitgeber, externer 370
Zeitverschiebung 370
Zellen
– antigenpräsentierende (APC) 114
– Bau und Funktion 20
– Dedifferenzierung 300
– dendritische 114
– Differenzierung 300
– Motilität 48
– neuroendokrine 294
Zellkern
– Bau und Funktion 20
– Kernporen 22
– RNA-Synthese 20
Zellmembran 14, 20
– apikale 30
– basolaterale 30
– Bau 26
– Bestandteile 26
– Durchlässigkeit 14
– Funktion 14, 26
– Ionenleitfähigkeit 44
– Proteine 26
Zellmigration 42, 74
Zellorganellen 20
Zellschrumpfung 192
Zellschwellung 192
Zellteilung 20
Zellulose 252, 292
Zellvolumen, Regulation 192
Zentraler Venendruck 212, 216, 230
– Schock 244
Zentralisation, Kreislauf 244
Zentralnervensystem, vegetatives Zentren 96
Zentrosom 26
Zerebellum 342
Zervix 332
– Menstruationszyklus 328
– Progesteronwirkung 333
Zervixschleim 328
Zeugungsfähigkeit 338
Zielmotorik 356, 362
Ziliarmuskel 384
Zilien 76
– Aufgaben, sensorische 48
– Eigenbeweglichkeit 48
– Flimmerepithel 130
– primäre 48
– sekundäre 48, 130
– Vestibularorgan 382
Ziliopathien 48
Zinn (Sn) 252
Zirbeldrüse 370
zirkumventrikuläres Organ (OVLT) 342
Zischlaute, Stimme 410
Zisternen, endoplasmatisches Retikulum 24
Zitronensäure, renale Ausscheidung 198
Zitronensäurezyklus 24, 89, 91
Zittern, Thermoregulation 248
ZNS 342
Zona
– fasciculata 324, 326
– glomerulosa 324, 326
– reticularis 326
Zonareaktion 340
Zone, thermoneutrale 250
Zonulafasern 384
Z-Scheiben, Sarkomer 78
Zungengrundlipase 280
Zweipunkt-Raumschwelle 348
Zwerchfell 128
Zwergwuchs, T_3/T_4- Mangel 316
Zwischenhirn 342
Zwischenzellflüssigkeit, Zusammensetzung 61, 63, 109, 111
Zwischenzellraum (Interstitium) 190
Zyanose 130, 152
Zyklus, anovulatorischer 328
Zystinurie 180, 286
zystische Fibrose 130
Zytokinese 74
Zytolyse 114
Zytoplasma 20
Zytose 40, 74
Zytoskelett, Migration 42
Zytosol 20
– ionale Zusammensetzung 61, 63, 109, 111