

Zusammenfassung der Physiologie

1. Grundlagen der Zellphysiologie

1.1 Die Zelle

Membran

Die Zelle ist von einer Plasmamembran umschlossen, die aus Lipiden (vor allem Phospholipiden aber auch Glykolipiden) besteht. Dazwischen liegen Cholesterinmoleküle, die die Plasmamembran stabilisieren. In die Membran sind als Hauptfunktionsträger die Proteine eingebaut. Die Proteine können nur an einer Seite liegen oder die Membran durchdringen. Viele Proteine der Außenseite sind Glykoproteine.

Zellorganellen

Das ausgedehnteste ist das endoplasmatische Reticulum, es zählen aber auch die Lysosomen und Peroxisomen dazu. Der Zellkern und die Ribosomen werden von zwei Membranen umgeben.

Das Zytoplasma wird vom Zytoskelett durchzogen. Das Zytoskelett besteht aus Mikrotubuli, Aktinfilamenten und intermediären Filamenten.

Zytosol

nimmt etwa die Hälfte des Zellvolumens ein. Es besteht zu etwa 20% aus Eiweißen in deren wässriger Lösung Ionen mit sehr präziser Konzentration gelöst sind.

Das häufigste Ion in der Außenlösung ist das Na^+ und in der Zelle das K^+ . Der größte Gradient besteht für das Ca^{++} , das außen 10000mal größer ist als innen.

Der größte Teil der Eiweiße sind Enzyme, die für den Intermediärstoffwechsel zuständig sind.

1.2 Stoffaustausch der Zelle mit der Umgebung

Diffusion

Der einfachste Stoffaustausch ist die Diffusion, die durch das Fick'sche Gesetz beschrieben wird:

$$dm / dt = -D \frac{A}{d} (c_1 - c_2)$$

In der Zelle wird die Diffusion durch die Membran behindert, für viele Stoffe ist sie aber durchgängig. Frei diffundieren können gelöste Gase wie Sauerstoff und CO_2 . Auch lipidlösliche Stoffe können gut diffundieren. Für geladene Moleküle ist die Membran aber nahezu undurchlässig. Für diese Stoffe stehen in der Membran Kanäle zur Verfügung. Der Kanal ist ein mit Wasser gefülltes Protein mit etwa 1 nm Durchmesser. Die Kanäle sind für bestimmte Ionen relativ selektiv. Diese Selektivität wird durch Ladungen an der Wand der Kanäle erreicht. Die Kanäle schalten sehr schnell zwischen geschlossenem und offenem Zustand um.

Ruhepotential der Zelle

In der Zelle muß ein Gleichgewicht zwischen Diffusion und Transportprozessen bestehen. Für Ionen wirkt zusätzlich noch ein elektrisches Feld. Dieses Gleichgewichtspotential wird mit der Nernst-Gleichung berechnet:

$$E_{\text{Ion}} = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{[\text{Ion}]_a}{[\text{Ion}]_i}$$

Aus dieser Gleichung ergibt sich für die Zelle ein Ruhepotential von -90 mV für Kalzium. Das Gesamtpotential wird aber noch durch andere Ionenströme beeinflusst. Aber weil die Kalziumkanäle bei ruhenden Membranen immer offen sind wird das Potential hauptsächlich durch das Kalzium bestimmt.

Aktiver Transport

Da die Ionenkonzentration in der Zelle nicht konstant bleibt, muß sie durch Transportprozesse konstant gehalten werden. Der wichtigste Prozeß ist die Na-Ka-Pumpe. Sie ist ein Transportprotein, das drei Na aus der Zelle und zwei Ka in die Zelle pumpt unter Verbrauch von ATP. Die Na-K-Pumpe ist also elektrogen und macht das Membranpotential um 10mv negativer. Die Na-K-Pumpe ist stark Energie- und Temperaturabhängig. Für die Pumpe ist auch charakteristisch, daß sich mit steigender Konzentration der Stoffumsatz nicht erhöht, da ein Sättigungspunkt erreicht ist (im Gegensatz zur Diffusion, wo der Durchsatz proportional mit dem Konzentrationsunterschied ansteigt).

Neben der Na-K-Pumpe gibt es noch eine Ca-Pumpe.

Metastabilität der Zelle und Konstanz der Zellvolumens

Wenn der Na-Gehalt in der Zelle ansteigt, wird der Pumpenstrom erhöht, wenn der Pumpenstrom erhöht wird nimmt der Na-Gehalt ab. Das heißt, das Membranpotential ist metastabil. Wenn das System im Gleichgewicht ist nehmen alle Werte eine bestimmte Größe an. Da der Na-Einstrom und der K-Ausstrom stabil gehalten wird, ist auch der osmotische Druck in der Zelle stabil. Die Anionen sind in der Zelle hauptsächlich durch große Proteine vertreten, die fest sitzen und zu ihrem Ausgleich stehen K-Ionen zur Verfügung. Die Gesamtionenmenge kann nur durch Einstrom von Anionen wie Chlor bei niedrigerem Membranpotential geschehen.

Symporte, Antiporte

Die im Na-Gradienten gespeicherte Energie wird für Transportmechanismen genutzt. Beim Symport schafft ein Transportprotein z.B. ein Zuckermolekül gegen einen Konzentrationsgradienten in die Zelle, wobei ein Na als Energielieferant mitwandert. Auch Aminosäuren werden so transportiert. Bei Antiporten fließt ein Ca-Ion im Austausch von drei Na-Ionen aus.

Endozytose, Exozytose

Bei der Endozytose werden an Organellen Vesikel gebildet, die mit der Plasmamembran verschmelzen und den Inhalt an die Umgebung abgeben. Bei der Exozytose lagert sich Material an die Membran an und die Membran stülpt sich ein und bildet ein Vesikel. An den Einstülpungen sind immer kontraktile Elemente des Zytoplasmas beteiligt, die durch Rezeptoren an der Zelloberfläche ausgelöst werden können.

1.3 Stoffaustausch innerhalb der Zelle

Diffusion

Findet im Zytoplasma aber auch an der Plasmamembran statt. Dort diffundieren die Lipide in ihrer Schicht. Auch die Proteine sind beweglich, sie können aber auch durch Strukturen des Zytoplasmas gebunden sein.

Aktiver Transport an Organellen

Es gibt zum Beispiel Ca-Pumpe am sarkoplasmatischen Reticulum der Muskelzellen oder die ATP Synthese an den Mitochondrien durch einen H^+ Gradienten.

Transport im Vesikeln

Viele Stoffe werden zwischen den Organellen oder der Plasmamembran über Vesikel transportiert.

Transport durch An- oder Abbau

kann durch Plasmamembran (Vesikel), durch Mikrofilamente (Aktin), das an einer Seite ständig neue Aktin-Moleküle anlagert oder durch Mikrotubuli (ebenfalls durch Polymerisation von Tubulin) erfolgen.

Aktive Bewegungen

Mikrotubuli und Aktin-Fillamente können mit Myosin (für Aktin) oder Dynein (für die Bewegung von Zillien) kopolymerisiert sein.

Axonaler Transport

Der **schnelle axonale Transport** (440 mm/Tag) benutzt als „Träger“ Vesikel oder Organellen. Die Träger werden mit Myosin und Dynein Molekülen unter Spaltung von ATP bewegt.

Der **langsame axonale Transport** ist an Tubulin und Aktin gekoppelt (1 mm/Tag und 5 mm/Tag). Die Geschwindigkeiten des langsamen axonalen Transports stimmen mit dem Wachstum des Nerven überein. Es werden Proteine und Enzyme transportiert.

Mit dem **retrograde Transport** werden zum Beispiel Acetylcholin und Informationsproteine transportiert. Es erfolgt etwa halb so schnell wie der schnelle axonale Transport.

1.4 Steuerung der Zellfunktion

Membranpotential und Rezeptoren

Das Membranpotential kann sich durch Strom von anderen Zellen oder durch Veränderung der Kanäle verändern.

Das Membranpotential kann über extrazelluläre Steuerstoffe (Transmitter, Hormone oder Antigene) gesteuert werden. Dazu gehören lokale chemische Wirkstoffe wie Histamin, Prostaglandine oder Wachstumshormone.

Steuernde Informationen in der Zelle

Kalzium

Es kann über Kanäle während der Depolarisation eindringen oder aus dem sarkoplasmatischen Reticulum freigesetzt werden und in der Zelle bestimmte Reaktionen auslösen (Interaktion von Aktin und Myosin).

Zyklisches Adenosinmonophosphat

Ein Rezeptor wird an der Zelloberfläche von einem Stoff aktiviert. Der Rezeptor stimuliert ein Protein an der Zellinnenseite. Das Protein wird über GTP aktiviert und setzt die Adenylcyclase in Aktion, die zyklisches Adenosinmonophosphat herstellt. Der selbe Weg ist für eine Hemmung denkbar.

Phosphoinositol, IP3

Ein Rezeptor wird gereizt, er aktiviert ein über GTP aktiviertes Protein G, das ein Lipid aus der Membran in Phosphoinositol umwandelt. Der Botenstoff ist wasserlöslich und wirkt auf das sarkoplasmatische Reticulum und setzt Kalzium frei.

2. Informationsvermittlung durch elektrische Signale

2.1 Ruhepotential

Das Ruhepotential an Nervenzelle kann zwischen -70mV und -100mV betragen. Es wird über Elektroden gemessen, die in die Zelle gestoßen werden. Das Ruhepotential ist solange stabil, bis eine Erregung eintritt.

Das Potential entsteht hauptsächlich aus dem K^+ -Diffusionspotential, weil in Ruhe die K^+ -Kanäle offen sind. Wenn die K^+ -Konzentration in der Zelle jedoch abnimmt, wird das Ruhepotential um etwa 10mV positiver, weil bei niedrigerem Potential die Na^+ -Kanäle geöffnet werden.

Änderungen der extrazellulären K^+ -Konzentration. Die K^+ -Konzentration wird zwar im Blutplasma normalerweise gut auf ihrem normalen Wert von 4 mmol/l konstant gehalten. Die meisten Nervenzellen stehen jedoch nicht in schnellem Austausch mit dem Plasma, und $[K^+]$ kann beträchtlich vom Normwert abweichen. Es werden bei starker Aktivität der Nervenzellen Erhöhungen der extrazellulären K^+ -Konzentration von normal 3-4 mmol/l auf bis zu 10 mmol/l festgestellt.

Neben der K^+ -Konzentration kann sich extrazellulär im ZNS bei Aktivität auch **die Ca^{2+} -Konzentration ändern**. Bei niedriger Ca^{2+} -Konzentration steigt die Erregbarkeit der Neurone.

Gliazellen

Das Potential der Gliazellen folgt sehr genau der K^+ -Konzentration. An dieser Wiederherstellung der extrazellulären K^+ -Konzentration sind die Gliazellen ursächlich beteiligt. Die Gliazellen sind nämlich untereinander über Kontaktverbindungen (gap junctions) elektrisch verbunden. Aufgrund ihrer guten K^+ -Membranleitfähigkeit und ihrer elektrischen Verbindungen wirken somit die Gliazellen als Puffer gegenüber erhöhten extrazellulären K^+ -Konzentrationen.

Die Innenkonzentrationen der Ionen werden weitgehend durch die Na^+-K^+ -Pumpe konstant gehalten, die damit mittelbare Ursache des Ruhepotentials ist.

Die Austauschvorgänge zwischen Gliazellen und Interzellularspalten schützen Gehirnzellen vor möglicherweise toxischen Substanzen im Blutplasma und bilden damit einen wesentlichen Teil der Blut-Hirn-Schranke. Einerseits erreichen viele toxische Substanzen, aber auch Bakterien und Viren, die Gehirnzellen nicht. Andererseits erreichen auch viele Medikamente, die per Os oder intramuskular oder intravenös injiziert verabreicht werden, die Gehirnzellen nicht.

2.2 Aktionspotentiale

Aktionspotentiale können an Nerven- und Muskelzellen mit Hilfe von intrazellulären Elektroden gemessen werden. Bei all diesen Aktionspotentialen springt das Potential ausgehend vom negativen Ruhepotential, sehr schnell auf einen positiven Spitzenwert nahe +30 mV. Danach kehrt es mit verschiedener Geschwindigkeit zum Ruhewert zurück: Das Aktionspotential dauert am Nerv etwa 1 ms, am Muskel etwa 10 ms und am Herzmuskel mehr als 200 ms.

Das Aktionspotential beginnt mit einer sehr schnellen positiven Potentialänderung, dem **Aufstrich**. Der Aufstrich wird deshalb auch **Depolarisationsphase** genannt. Nach der **Spitze**

stellt sich wieder die alte Membranruheladung her, diese Phase des Aktionspotentials heißt deshalb **Repolarisation**.

Aktionspotentiale werden immer dann ausgelöst, wenn die Membran, vom Ruhepotential ausgehend, auf etwa -50 mV depolarisiert wird. An diesem Schwellenpotential wird die Membranladung instabil, sie baut sich selbsttätig schnell ab und kehrt ihre Polarität um. Zellen, an denen Aktionspotentiale ausgelöst werden können, nennt man erregbar.

Basis der Erregung ist also eine Erhöhung der Membranleitfähigkeit für Na^+ , die durch die Depolarisation zur Schwelle ausgelöst wird. Eine Erhöhung der K^+ -Leitfähigkeit der Membran ist für die Repolarisation wichtig.

Membranstrommessung

Diese Na-Ströme sind bei Testpotentialen unter +40 mV negativ, die Na^+ strömen in den Nerven. Bei +30 mV ist der Na-Strom noch negativ und klein, und bei +60 mV, jenseits des Na-Gleichgewichtspotentials hat er seine Richtung umgekehrt. Die Na-Ströme erreichen nach den Depolarisationssprüngen jeweils sehr schnell ihren Maximalwert, gehen aber dann, bei bestehender Depolarisation, wieder auf Null zurück (=Inaktivierung der Na-Ströme).

Die K-Ströme sind im ganzen Testpotentialbereich positiv: Das Kaliumgleichgewichtspotential liegt bei etwa -100 mV, und bei -60 mV bis +60 mV fließen folglich K^+ -Ionen aus dem Nerv. Im Gegensatz zum Na-Strom zeigen also die K-Ströme am Nerven keine Inaktivierung.

2.3 Inaktivierung und Refraktärität nach einem Aktionspotential, Schwellenverschiebungen

Die für den Na-Strom typische Inaktivierung wird mit steigender Depolarisation schneller. Wird nach einer solchen vollständigen Inaktivierung die Membran kurz repolarisiert und wieder depolarisiert, so läßt sich kaum neuer Na-Strom auslösen, in diesem Zustand der Membran ist das Na-System nicht aktivierbar.

Durch langdauernde Depolarisation kann also Erregung verhindert werden; Zellen, deren Potential positiver wird als -60 bis -50 mV, werden unerregbar.

Depolarisiert man unmittelbar nach einem Aktionspotential die Membran bis zur Schwelle für das vorhergehende Aktionspotential, so tritt keine Erregung auf, und auch durch beliebig hohe Depolarisationen ist die Zelle nicht erregbar (etwa 2 ms = **absolute Refraktärität**). In einer relativen Refraktärphase können durch große Depolarisationen Aktionspotentiale ausgelöst werden. Erst mehrere ms nach einem Aktionspotential kann mit normaler Schwellendepolarisation ein Aktionspotential mit normaler Amplitude ausgelöst werden.

Die absolute Refraktärphase begrenzt die maximale Frequenz mit der in der Zelle Aktionspotentiale ausgelöst werden können (Frequenz von 500/s).

Na-Ströme vom Testpotential können in vielfacher Weise beeinflusst werden. Die Potentialabhängigkeit der Membranströme wird in charakteristischer Weise durch **Konzentrationsänderungen von extrazellulärem Ca^{2+} , verschoben**. Bei $[\text{Ca}^{2+}]_a = 0$ werden große Erhöhungen von PNa schon bei geringen Depolarisationen erzielt, während bei hohen $[\text{Ca}^{2+}]_a$ um 35 mV mehr depolarisiert werden muß, um die gleichen Na-Ströme auszulösen. $[\text{Ca}^{2+}]$ sinkt im ZNS bei steigender Aktivität besonders der Synapsen. Generelle Senkungen von $[\text{Ca}^{2+}]_a$ im Blutplasma sind Grundlage des Krankheitsbildes der Tetanie.

2.4 Ströme durch potentialabhängige Membrankanäle

Mit Hilfe einer Membranflechklemme („patch clamp“) können Membranbezirke im $1 \mu\text{m}^2$ Bereich elektrisch isoliert und in ihnen Ströme durch einzelne Kanalmoleküle gemessen werden.

Na-Kanal

Die Dauer der Stromstöße, der Kanalöffnungen, schwankt beträchtlich, gemäß einer Wahrscheinlichkeitsverteilung, um einen Mittelwert von 0,7 ms. Die Wahrscheinlichkeit zur Öffnung von Kanälen nach der Depolarisation steigt steil an, nach 1,5 ms ist sie maximal und

dann fällt sie wieder ab. 10 ms nach dem Depolarisationssprung ist die Wahrscheinlichkeit der Kanalöffnung minimal (=Inaktivierung).

Der Na-Kanal wird somit durch die Depolarisation nicht streng determiniert geöffnet, sondern es wächst nur die Wahrscheinlichkeit des offenen Zustandes.

Der Übergang von geschlossen-aktivierbar zu offen wird durch Depolarisation gefördert. Depolarisation beschleunigt jedoch auch den Übergang in den inaktivierten Zustand. Das Gleichgewicht zwischen geschlossen-aktivierbaren und geschlossen-inaktivierten Zuständen wird durch das Membranpotential eingestellt.

Die Summe der wahrscheinlichen Reaktionen der Na-Kanäle auf einen Spannungssprung ergibt die makroskopischen Na-Ströme.

K-Kanal

Während der Kanalöffnungen treten allerdings häufig kurze Zwischenschließungen auf, der Kanal oszilliert schnell zwischen einem offenen und einem geschlossenen Zustand. Im Gegensatz zum Na-Kanal wird während der Depolarisation der K-Kanal nicht inaktiviert.

Es gibt jedoch viele andere Typen von K-Kanälen (z.B. eine andere Potentialabhängigkeit, die inaktiviert werden oder durch Ca gesteuert werden).

Die Depolarisation öffnen sich neben Na-Kanälen auch solche für Ca. Der resultierende Ca-Einwärtsstrom depolarisiert ebenso wie Na-Strom die Zellmembran.

Nur beim Herzmuskel und noch mehr bei der glatten Muskulatur sind Steigerungen von g_{Ca} ähnlich groß oder größer als die von g_{Na} .

Die Erhöhung von $[Ca^{2+}]$, hat oft **intrazelluläre Steuerfunktion**. Nach etwa 70 % der Depolarisationen werden relativ langdauernde Gruppen („bursts“) von Stromstößen mit jeweils etwa 1 pA Amplitude ausgelöst während bei 30% der Depolarisationen der Kanal geschlossen bleibt. Die Einzelöffnungen innerhalb der Gruppenentladungen dauern im Mittel etwa 1 ms die Schließungen dazwischen nur 0,2 ms.

Ihre Öffnungswahrscheinlichkeit wird durch cAMP in der Zelle heraufgesetzt (Modulation, z.B. an Herzmuskelzellen bewirkt durch Adrenalin).

Aufbau der Kanäle am Beispiel des Na-Kanals

Es wird spekuliert, daß sie alle vom Ca-Kanal abstammen. Das Na-Kanalmolekül ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 300000. Es ergeben sich an verschiedenen Membranen 1-50 Na-Kanäle $/\mu m^2$.

Die Na-Kanäle müssen also selektiv sein. Die Selektivität kann nur durch spezifische Bindungen während des Durchtritts durch den Kanal erklärt werden. Anionen werden durch negative Ladungen am Kanaleingang ausgeschlossen.

Der Kanal besteht aus 6 die Membran querenden α - Helices, Segmente genannt, die durch Extra- und intrazelluläre Aminosäureketten verbunden sind. Bei Na^+ - und Ca^{2+} -Kanälen lagern sich 4 Domänen zusammen und umschließen den Kanal. In jedem Segment wechseln sich positive und zwei hydrophobe Aminosäureketten ab. Änderungen der Membranspannung üben auf diese geordnete, geladene Struktur Kräfte aus, die offenbar den räumlichen Aufbau des Moleküls so ändern, daß sich der Kanal öffnet oder schließt.

Die Inaktivierung des offenen Kanals geschieht durch eine intrazelluläre Kette von Aminosäuren zwischen Domäne III und IV. Diese Kette verschließt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Innenseite des geöffneten Kanals.

2.5 Reiz und Elektrotonus

Eine überschwellige Depolarisation der Zellmembran, die ein Aktionspotential auslöst, wird Reiz genannt, besonders wenn der depolarisierende Strom von außen in die Zelle eingeführt wird.

Kugelige Zelle

Wird ein konstanter positiver Strom eingeschaltet, so werden die einströmenden positiven Ladungen die Membran depolarisieren. Diese Depolarisation verlangsamt sich jedoch sehr bald und es fließen vermehrt K^+ -Ionen aus der Zelle aus. So erreicht die Depolarisation, ständig langsamer werdend, schließlich einen Endwert. Bei homogener Stromverteilung in kugeligen Zellen steigen die elektrotonischen Potentiale negativ-exponentiell mit der Membranzeitkonstante τ an.

Langgestreckte Fasern

Bei langgestreckten Zellen nimmt die Amplitude des elektrotonischen Potentials negativ-exponentiell mit der Entfernung mit der Membranlängskonstante λ ab.

Über extazelluläre Elektroden applizierte Stromstöße lösen nahe der Kathode Depolarisation, nahe der Anode Hyperpolarisation der Zellmembranen aus.

2.6 Fortleitung des Aktionspotentials

Die Amplitude des Aktionspotentials ist dabei an allen Stellen gleich groß, das Aktionspotential erscheint jedoch gegenüber dem Reiz mit Verzögerung, die proportional zum Abstand wächst.

Bei einer Registrierung vom gesamten Nerven erscheinen deshalb nach einer gewissen Leitungsstrecke zuerst Aktionspotentiale der schnellstleitenden Fasern und danach verschiedene Gruppen von Aktionspotentialen anderer, langsamer leitender Fasern.

Kennzeichnend für das fortgeleitete Aktionspotential ist, daß an jeder Stelle der Nervenfaser eine vollständige Erregung, ein Aktionspotential gleicher Amplitude, abläuft. Ein Aktionspotential wird fortgeleitet, indem von der durch Na^+ -Einstrom depolarisierten Membran eine davor liegende, „ruhende“ Membranstelle elektronisch depolarisiert und, nach Erreichen der Schwelle, dort in neues Aktionspotential ausgelöst wird. Die Stromschleifen kreuzen vor und hinter dem depolarisierten Bereich die Zellmembran und depolarisieren sie (bis zur Schwelle elektrotonisch).

Ursachen für die Geschwindigkeit der Leitung

- Na-Einstrom

Je mehr Strom nach der Umladung der Membran in der Erregung noch zur Verfügung steht, desto mehr Strom kann in anliegende, noch nicht erregte Bezirke fließen und ihre Depolarisation und damit die Fortleitung beschleunigen.

- Faserdurchmesser

Die Membranfläche des Nerven ist dem Durchmesser proportional, während der Querschnitt mit dem Quadrat des Durchmessers zunimmt. Bei einer Vergrößerung des Faserdurchmessers nimmt relativ zum Membranwiderstand der durch den Faserquerschnitt bestimmte Längswiderstand des Faserinneren ab.

-Myelin

Diese Nervenfasern exponieren nur für sehr kurze Abschnitte, die Ranvier-Schnürringe, eine normale Zellmembran. In den dazwischen liegenden Internodien sind Membranen in vielen

Schichten um die Zelle „gewickelt“, was den Membranwiderstand kräftig erhöht. So wird die Leitungszeit über die Internodien eingespart, die Erregung springt von Schnürring zu Schnürring. Die Membran des Schnürrings ist auf Erregung besonders spezialisiert. Die Dichte der Na-Kanäle ist hier etwa 100 mal größer als bei marklosen Nervenfasern.

2.7 Auslösung von Impulsserien durch langdauernde Depolarisation

An Sensorzellen der Sinnesorgane oder an Synapsen werden längerdauernde Depolarisationen erzeugt, die die Amplitude von Signalen abbilden. Erregbare Zellmembranen können solche Depolarisationen in Serien von Aktionspotentialen umsetzen, die in Axonen zur nächsten Synapse weitergeleitet werden. Auf diese Umsetzung spezialisierte Membranbezirke enthalten verschiedene Typen von K-Kanälen, die die Repolarisation der Aktionspotentiale so modifizieren, daß Impulsserien verschiedener Frequenz und Dauer, die der Größe der Dauerdepolarisation entsprechen, ausgelöst werden.

3. Erregungsübertragung von Zelle zu Zelle

13.1 Chemische synaptische Übertragung, erregend und hemmend

Bei der chemischen synaptischen Übertragung wird nach Depolarisation der Nervenendigung von ihr ein Überträgerstoff freigesetzt, der an Rezeptoren der Membran der postsynaptischen Zelle bindet, worauf sich Ionenkanäle öffnen.

Endplattenpotential. (=EPSP) Die Endigungsbereiche der motorischen Nervenfasern auf den Muskelfasern sind mit Lupenvergrößerung sichtbar und werden Endplatten genannt. Wird der motorische Nerv gereizt, so mißt man das Endplattenpotential. Normalerweise depolarisiert das einzelne Endplattenpotential um 30 mV und mehr und ist sicher Überschwellig, d. h. es löst ein Aktionspotential aus, das über die Muskelfaser geleitet wird und die Kontraktion der Muskelfibrillen veranlaßt.

Endplattenstrom. Der Strom fließt längs der Faser in ihrem Inneren weiter und außerhalb der Endplatte wie der aus der Faser heraus. Der Endplattenstrom ist viel kürzer als das Endplattenpotential.

Als Überträgerstoff dient in den Endplatten Acetylcholin.

Im Organismus gibt es im Vergleich zu den erregenden Synapsen zumindest ebenso häufig Synapsen, an denen **Hemmung** übertragen wird. Wird eine hemmende Nervenfaser erregt, die an der gleichen postsynaptischen Zelle angreift wie die erregende, so ergibt sich ein hemmendes postsynaptisches Potential, meist eine kleine Hyperpolarisation (IPSP; I: inhibitorisch), und ein entsprechender Auswärtsstrom (IPSC).

An hemmenden Synapsen öffnet der Überträgerstoff K- oder Cl-Kanäle, was den Membranwiderstand ohne größere Potentialänderung herabsetzt und depolarisierende Erregungsprozesse behindert. Wird nun die hemmende Synapse mit hoher Frequenz aktiviert, so verschiebt sich die Stromspannungskurve beim Ruhepotential etwas in Richtung Hyperpolarisation, und sie wird steiler und zeigt damit eine **Abnahme des Membranwiderstandes** an. Diese Änderung des Membranwiderstandes ist der wichtigste Effekt der Hemmung. Die Widerstandsabnahme schließt damit erregende Ströme kurz und verhindert dadurch Erregung. Dazu kommt der Effekt der **Hyperpolarisation**.

3.2 Synaptische Überträgerstoffe

Kleinmolekulare Überträgerstoffe.

Azetylcholin, Glutamat, Glyzin, Aldrenalin, Noradrenalin und Dopamin (=Katecholamine) Serotonin und Histamin.

Sie binden jeweils an einen spezifischen Rezeptor in der postsynaptischen Membran, worauf, sich die Leitfähigkeit für Na^+ (mit K^+) erhöht und Erregung übertragen wird oder die Leitfähigkeit für K^+ oder Cl ansteigt und Hemmung erfolgt. Spezifisch ist dabei nur die Reaktion des Überträgers mit dem Rezeptor.

Peptidüberträgerstoffe

Enkephaline, Angiotensin II, vasoaktives intestinales Peptid, Somatostatin und LHRH.

Häufig sind sie synaptische Modulatoren (bewirken unmittelbar keine Leitfähigkeitsänderungen in den synaptischen Membranen, sondern beeinflussen Intensität und Dauer der Wirkung der klassischen Überträgerstoffe).

Agonisten und Antagonisten

Die Spezifität für den Überträgerstoff ist jedoch nicht absolut, es gibt für praktisch alle Rezeptoren auch noch weitere Substanzen, die an sie binden. Folgt auf die Bindung auch die entsprechende Leitfähigkeitsänderung, so ersetzt die Substanz den Überträgerstoff völlig, solche Substanzen nennt man **Agonisten**. (nur Teilweise = partielle Agonisten).

Es gibt schließlich Substanzen, die an den synaptischen Rezeptor binden, aber keine Leitfähigkeitsänderung verursachen (= **Antagonist**). Kompetitive Antagonisten lösen sich wieder, nicht kompetitive binden irreversibel).

Die Wirkung der Überträgerstoffe an den postsynaptischen Rezeptoren wird zeitlich begrenzt durch spaltende Enzyme (wie z.B. Cholinesterasen an der Endplatte), durch aktiven Transport entweder in die präsynaptische Nervenendigung (Wiederaufnahme des Transmitters) oder in benachbarte Gliazellen sowie durch Wegdiffusion in das Interstitium.

3.3 Interaktionen von Synapsen

An den meisten Synapsen, v. a. des ZNS sind dagegen die einzelnen synaptischen Potentiale weit unterschwellig, oft kleiner als 1 mV. Dafür haben die postsynaptischen Zellen viele Synapsen, deren Effekte sich summieren, und auch hemmende Synapsen die der Erregung entgegenwirken.

Synaptische Ströme und Potentiale mehrerer Synapsen an einer Nervenzelle summieren sich, wenn sie gleichzeitig (=räumliche Summation) an verschiedenen Synapsen oder wenn sie nacheinander (=zeitliche Summation) während der Dauer eines synaptischen Potentials entstehen.

Die meisten Nervenzellen haben eine Vielzahl von Synapsen. An den Nervenzellen können sich synaptische Potentiale und Ströme summieren, wenn sie im gleichen Zeitraum selbst d In verschiedenen Stellen der Zelle auftreten (räumliche und zeitliche Summation). Hemmende Synapsen behindern die Effekte der erregenden an der gleichen Zelle. Bei präsynaptischer Hemmung wirkt eine axoaxonale Synapsen hemmend auf die Überträgerstofffreisetzung der erregenden Nervenendigung. Bei heterosynaptischer Bahnung steigert eine axoaxonale Synapse die Freisetzung erregenden Überträgers, oder die Effektivität der postsynaptischen Wirkung einer Synapse wird durch eine andere Synapse verstärkt.

3.4 Mechanismus der Freisetzung der Überträgerstoffe

Überträgerstoffe werden in der Nervenendigung in Vesikeln gespeichert, die durch Exozytose den Überträgerstoff freisetzen, worauf postsynaptisch ein „Quantenpotential“ erscheint. Die Freisetzung erfolgt innerhalb einer Millisekunde nach Depolarisation der Nervenendigung, die auch die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration erhöht, indem während der Depolarisation Ca^{2+} einströmt. Bei kurz aufeinander folgenden Depolarisationen tritt Bahnung ein: Die erste Depolarisation hinterlässt eine noch erhöhte Ca^{2+} -Konzentration, worauf bei der nächsten Depolarisation die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration erhöhte Werte erreicht und die Überträgerstofffreisetzung verbessert wird. Längere hochfrequente Serien von Depolarisationen können auch das Gegenteil von Bahnung, nämlich synaptische Depression auslösen.

3.5 Ligandengesteuerte Membrankanäle

Die Bindung des Überträgerstoffs an den postsynaptischen Rezeptor führt bei direkt ligandengekoppelten Kanälen zu kurzen Öffnungen des Ionenkanals des Rezeptormoleküls (Beispiel: nikotinischer ACh-Rezeptor). Bei indirekt ligandengekoppelten Kanälen erzielt die Bindung von Überträgerstoff an den Rezeptor die Aktivierung eines G-Proteins der inneren Schicht der Membran. Das G-Protein bindet entweder an ein Kanalmolekül, das sich öffnet (Beispiel: muskarinischer ACh-Rezeptor), oder das G-Protein wirkt über Enzymketten und sekundäre Botenstoffe wie cAMP oder Stickoxyd auf Ionenkanalmoleküle (Beispiel: adrenerge Übertragung). Neben diesen ionotropen Wirkungen können über sekundäre Botenstoffe auch intrazelluläre Funktionen metabotrop gesteuert werden.

Langzeitpotenzierung (LTP) und -depression (LDP) können zentralnervöse Synapsen für Tage im Sinne eines Lerneffektes in ihrer Effektivität verstärken oder vermindern. Bei diesen Vorgängen wirken verschiedene glutamatbindende Synapsentypen und second messengers zusammen.

3.6 Elektrische synaptische Übertragung

Elektrische Synapsen leiten Strom durch Nexus (gap junctions), die die Membran beider Zellen überbrücken, und sie koppeln damit die Potentiale der prä und postsynaptischen Zellen. Die Kopplung kann linear sein, oder beinhaltet eine Gleichrichtung, es fließt z. B. viel Strom bei Depolarisation, aber wenig bei Hyperpolarisation. Mit vielfachen elektrischen Synapsen zu benachbarten Zellen werden z.B. Herzmuskel und glatter Muskel zu funktionellen Synzytien. Unter pathologischen Bedingungen können auch ohne gap junctions Erregungen ephaptisch in Faserbündeln von einem Axon zum anderen überspringen.

4. Muskel

4.1 Molekulare Mechanismen der Kontraktion

Die quergestreiften Myofibrillen der Muskelfasern bestehen aus unzähligen hintereinander geschalteten Sarkomeren, die ihrerseits aus anisotropen, dunklen A-Banden und hellen isotropen I-Banden bestehen. Letztere enthalten die sehr dünnen Aktinfilamente, die in den A-Banden mit den etwas dickeren Myosinfilamenten überlappen. Bei der Muskelverkürzung leiten die dünnen Filamente an den dicken Myosinquerbrücken zur Sarkomermitte gerudert.

Bei der Verlängerung des Muskels werden die dicken und dünnen Filamente wieder auseinandergezogen (ohne Änderung der Filamentlänge) wie die Hüllen eines Teleskops.

Myosin ist ein molekularer Motor, mit ATP als Muskelkraftstoff, der die Ruderbewegung der Querbrücken antreibt. Myosinquerbrücken bestehen aus den Köpfchen der Myosinmoleküle, die am Aktinfilament in jedem Querbrückenzyklus anfassen, rudern, wieder loslassen und erneut am Aktinfaden anheften („nachgreifen“), wobei für jeden Ruderschlag ein Molekül ATP verbraucht wird. Myosin ist also eine ATPase, welche die bei der ATP-Hydrolyse freiwerdende chemische Energie in mechanische Arbeit (Ruderschlag!) und Wärme transformiert. Um die Querbrücken vom Myosin zu lösen ist die Bindung von ATP notwendig. Fehlt ATP, so verfällt der Muskel in Totenstarre. Bei sehr niedriger Ca^{2+} -Konzentration (etwa 10^{-7} mol/l, wie sie im ruhenden Muskel vorherrscht, hemmt das Troponin/Tropomyosin-System die Querbrückentätigkeit. Bindet jedoch Ca^{2+} (bei Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration) an die Troponin-C-Untereinheit, so erfolgt eine Konformationsänderung des Troponin/Tropomyosin-Komplexes, die eine feste Bindung der Querbrücken an Aktin, und damit das Rudern (erst) erlaubt.

4.2 Regulation der Muskelkontraktion

Bei der elektromechanischen Koppelung laufen die Aktionspotentiale über das T-System in die Muskelfaser hinein und bewirken die Freisetzung von Ca^{2+} aus den terminalen Zisternen des sarkoplasmatischen Retikulums. Ca^{2+} bindet an Troponin und löst - via Konformationsänderung - im Troponin/Tropomyosin-System eine Querbrückenrudertätigkeit sowie eine Aktivierung der Myosin-ATPase aus. Wird das Ca^{2+} wieder durch die Kalziumpumpe in das sarkoplasmatische Retikulum zurückgepumpt, so hört die Querbrückenrudertätigkeit auf, weil die abgelösten Querbrücken nicht mehr neu geschlagen werden können. Der Muskel erschlafft. Bei repetitiver Reizung kommt es zur Summation der Einzelzuckungen (unvollständiger Tetanus) und bei Erreichen der Tetanusverschmelzungsfrequenz (Reizintervall $< 1/3$ der Einzelzuckungszeit) zum vollständigen Tetanus.

Die Muskelkraft wird durch das ZNS über 2 Mechanismen reguliert, nämlich (1) durch Rekrutierung motorischer Einheiten und (2) durch Steigerung der Erregungsrate der α -Motoneuronen. Dadurch erhöht sich die Muskelkraft, weil ein unvollständiger Tetanus in einen vollständigen übergeht, und weil (in den Muskelfasern von Säugern) bei Erhöhung der Stimulationsrate auch die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration ansteigt.

4.3 Muskelmechanik

Bei einer **isometrischen Kontraktion** entwickelt ein Muskel Kraft, ohne seine Länge zu ändern; verkürzt er sich bei der Kraftentwicklung, spricht man hingegen von auxotonischer Kontraktion. Die isometrische Kontraktionskraft hängt von der Vordehnung des Muskels bzw. von der aktuellen Sarkomerlänge ab. Sie ist bei einer Sarkomerlänge von ca. 2,2-2,0 μm größer als bei kürzeren oder längeren Sarkomerzuständen. Wird nämlich die Muskelfaser über die Optimallänge hinaus gedehnt, so nimmt die Filamentüberlappung und die Muskelkraft ab. Die aktive Muskelkraft überlagert sich der passiven Kraft, die durch Anspannen der ruhenden Muskelfaser bei der Dehnung entsteht. Die Beziehung zwischen Kraft und Muskellänge des ruhenden Muskels wird durch die Ruhe-Dehnungskurve beschrieben.

Bei einer **isotonischen Kontraktion** verkürzt sich der Muskel bei konstanter Muskelspannung bzw. Belastung wird die Last vor Beginn der Kontraktion unterstützt, so spannt sich der Muskel so lange isometrisch an, bis seine Kraft der Last ebenbürtig ist; dann kontrahiert er isotonisch (Unterstützungskontraktion). Je größer die Muskelbelastung ist, um so geringer ist

die Muskelverkürzung bzw. die Hubhöhe. Verkürzt sich ein Muskel unbelastet bis zu einem Anschlag und spannt sich dann isometrisch an - wie zum Beispiel beim „Zähnezusammenbeißen“ -, so spricht man von Anschlagskontraktion.

4.4 Muskelenergetik

Während eines Tetanus produziert ein Muskel Wärme die der Kraft und der Dauer der Kontraktion proportional ist. Zusätzliche Wärme wird produziert, wenn sich ein Muskel verkürzt und dabei Arbeit leistet, wobei er chemische Energie (E) in Arbeit (A) und Wärme umsetzt. Der Wirkungsgrad ($A/E \cdot 100\%$) beträgt 20-30%. Beim Kältezittern dient die Wärmeproduktion des Muskels auch der Regulation der Körpertemperatur.

Die Energie für die Muskelkontraktion stammt aus der Oxidation von Fettsäuren die auf dem Blutweg herantransportiert werden und Kohlenhydraten, aber auch aus der Glykolyse und dem Abbau von energiereichen Phosphatverbindungen (z. B. Kreatinphosphat). Diese Energiequellen dienen dazu, den verbrauchten Muskelkraftstoff ATP zu regenerieren, so daß sein Gehalt (etwa $5 \mu\text{mol/g}$ Muskel) während der Muskeltätigkeit weitgehend konstant bleibt.

4.5 Glatte Muskulatur

Der glatten Muskulatur fehlt die für Herz- und Skelettmuskulatur so typische Querstreifung, denn die Aktin und die Myosinfilamente sind nicht regelmäßig angeordnet. Bei der Kontraktion verschieben sich diese übereinander und aneinander vorbei, jedoch erfolgt dieser Verschiebeprozess und die ATP-Spaltung sehr viel langsamer als bei der Skelettmuskulatur. Tonische glatte Muskeln sind deshalb besonders geeignet für unermüdliche Halteleistungen. Funktionell lassen sich glatte Muskeln in den neurogen-aktivierten „**multi-unit-Typ**“ und in den myogen-aktiven „**single-unit-Typ**“ einteilen.

Bei der kontraktiven Aktivierung des glatten Muskels strömen Ca^{2+} -Ionen durch spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle der Zellmembran sowie, IP_3 -vermittelt, durch Ca^{2+} -Kanäle aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Myoplasma. Die freie Ca^{2+} -Konzentration und die Reaktionsfähigkeit der Myofilamente gegenüber Ca^{2+} ist für den Kontraktionszustand (Tonus) entscheidend. Ca^{2+} bindet an Kalmodulin; der Ca^{2+} -Kalmodulin-Komplex aktiviert die Myosin-Leichte-Ketten-Kinase, die ihrerseits die leichten Ketten des Myosin phosphoryliert, so daß der glatte Muskel kontrahiert. Bei der Muskelrelaxation werden die leichten Ketten dephosphoryliert und die Kalziumionen durch Natrium-Kalzium-Austauscher sowie durch Kalziumpumpe der Zellmembran und des sarkoplasmatischen Retikulums aus dem Myoplasma entfernt.

Spontan aktive glatte Muskeln vom „single-unit-Typ“ werden durch Schrittmacherzellen erregt, deren elektrische Aktivität durch langsame rhythmische Schwankungen („slow waves“) des Membranpotentials und überlagernde schnelle Membranpotentials und überlagernde schnelle Aktionspotentialfolgen („spikes“) gekennzeichnet ist. Da sich die periodische elektrische Aktivität über gap junctions über den glatten Muskel ausbreitet, entsteht myogen eine basale organeigene Rhythmik (BOR) im Sekunden- oder Minutenbereich. Die myogene Aktivität kann durch das vegetative Nervensystem moduliert werden; ihre Verstärkung durch passive Dehnung (Bayliss-Effekt) ist von Bedeutung für die Autoregulation der glatten Muskulatur. Im ruhenden Zustand jedoch gibt die glatte Muskulatur einer Dehnung plastisch nach.

5. Motorische Systeme

5.1 Überblick über die funktionelle und strukturelle Organisation der Motorik

Die motorischen Zentren des zentralen Nervensystems erstrecken sich über seine verschiedensten Abschnitte von der Hirnrinde bis zum Rückenmark. Zum motorischen Kortex im weiteren Sinn gehören 1. der **primär-motorische Kortex** (Area 4) und 2. benachbarte sekundär-motorische Areale (v.a. Area 6 mit supplementär-motorischem Areal, SMA, und prämotorischem Kortex, PM). Der motorische Kortex ist somatotopisch organisiert (motorischer Homunculus), und er ist Ausgangspunkt der Pyramidenbahn und absteigender Bahnen zu den motorischen Zentren des Hirnstamms. Das Zerebellum und die Basalganglien sind über Schleifenverbindungen, die aus dem Kortex über den motorischen Thalamus zurück zum motorischen Kortex führen, an der Planung, Ausführung, Kontrolle (über sensorische Rückmeldungen) und Korrektur von Haltung und Bewegung beteiligt.

5.2 Stehen und Gehen

Die dauernde, aktive Anspannung der Haltemuskulatur, Tonus genannt, wirkt beim aufrechten Stehen der Schwerkraft entgegen. Dieser Tonus wird auf Grund von Rückmeldungen aus der Somatosensorik, dem Gleichgewichtsorgan und dem visuellen System kontinuierlich und automatisch so abgestimmt, daß die Zielvorgabe des aufrechten Stehens möglichst störungsfrei erhalten bleibt. Diese zentralnervöse, insbesondere vom Hirnstamm ausgehende Regelung des aufrechten Stehens wird Stützmotorik genannt. Externe Störungen der Stützmotorik werden von reaktiven Tonusadaptationen gefolgt, aktive Bewegungen von proaktiven Tonusadaptationen begleitet.

Die Lokomotion des Menschen erfolgt rhythmisch. Rhythmen sind aber auch in vielen anderen Verhaftensäußerungen anzutreffen: bei der Atmung, dem Kauen, Kältezittern, Schwimmen, Armschwingen beim Gehen, Tanzen, Singen und Musizieren; in unregelmäßigerer Form auch beim Sprechen und Schreiben. Es ist anzunehmen, daß die neuronale Organisation der Gangrhythmen beispielhaft ist für die Organisation des rhythmischen motorischen Verhaltens überhaupt. Allen Rhythmen gemeinsam ist die große Flexibilität, ihre Unterordnung und ihr Einbau in ein intentionelles und zweckmäßiges „Programm“. Rhythmenbildung in neuronalen Populationen ist eine fundamentale Erscheinung in der Neurobiologie. Rhythmusstörungen sind auch klinisch relevant, weil krankhafte „unwillkürliche“ Bewegungen, wie z.B. die verschiedenen Zitterformen, rhythmischer Natur sind.

5.3 Reflexe und propriospinaler Apparat des Rückenmarks

Über die integrativen interneuronalen Netzwerke des Rückenmarkes können durch Zuflüsse aus den Hinterwurzeln und den absteigenden Bahnen Populationen von Motoneuronen zu Erregungsmustern zusammengefaßt werden, die als Teilschritte eines Haltungs- oder Bewegungsprogramms aufgefaßt werden können. Die Motoneurone, die über die Vorderwurzeln die Skelettmuskeln versorgen, bilden die gemeinsame Endstrecke jeglicher motorischer Aktivität.

Jeder Reflexbogen besteht aus den gleichen 5 Anteilen, nämlich Sensor, Afferenz, Reflexzentrum, Efferenz und Effektor. Der monosynaptische Dehnungsreflex (Eigenreflex, weiteres Synonym („myostatischer Reflex“) ist das einfachste Beispiel eines kompletten motorischen Reflexbogens. Er hat nur eine synaptische Verschaltung der Ia-Afferenz auf das Motoneuron. Seine Hauptfunktion ist die reflektorische Konstanthaltung der Muskellänge (Längenservo).

Die Muskelspindeln bestehen aus Kernkettenfasern (für die statische Antwort) und Kernsackfasern (für die dynamische Antwort). Die afferente Ia-Faser erreicht beide Elemente und enthält daher statische und dynamische Reize. Die II-Fasern erreichen nur die Kernkettenfasern und enthalten daher nur statische Informationen. Die γ -Motoneurone innervieren an beiden Elementen.

Die Funktion des Spindelantriebes durch die γ -Motoneurone liegt in ihrer optimalen Bereitschaftstellung der Muskelspindeln. Dadurch ist dieser Meßfühler ungeachtet der Längenänderungen des Muskels bei intentionellen Bewegungen stets in der Lage, auf externe Störungen (plötzliche Belastungen) zu reagieren und dazu beizutragen, die Gliedposition zu stabilisieren.

Reflexprüfungen sind ein unentbehrlicher Bestandteil der klinisch-neurologischen Prüfung des motorischen Systems. Mit Hilfe von Sehnenreflexen (monosynaptischer phasischer Dehnungsreflex, T-Reflex) und der Messung und Auswertung von H-Reflexen lassen sich Störungen der Erregbarkeit von Rückenmarksegmenten feststellen bzw. quantitativ dokumentieren. Bei erhöhtem Muskeltonus sind die Sehnenreflexe oft gesteigert.

Polysynaptische Reflexe (Fremdreflexe) sind automatische Schutzreaktionen, die meist durch schmerzhafte Reize ausgelöst werden. Ein typischer Vertreter des Flexorreflexes ist der Fußsohlenreflex. Die Flexorreflex Afferenzen bilden keine homogene Fasergruppe, der Reflexweg ist polysynaptisch. Die Reflexantwort ist variabel, die Antwort nimmt bei wiederholter Reizung häufig ab (Habituation). Bei Schädigung des Rückenmarkes oder der absteigenden Bahnen sind die Fremdreflexe entweder unterdrückt oder gesteigert. Der Babinski-Reflex ist ein pathologischer Fußsohlenreflex, der typischerweise bei Schädigung der Pyramidenbahn auftritt. Von den vegetativen Reflexen sind v.a. die Blasen- und Darmentleerung von großer klinischer Bedeutung. Nach Durchtrennung des Rückenmarks (Querschnittslähmung) sind diese Reflexe nicht mehr unter willentlicher Kontrolle.

5.4 Sensomotorische spinale Integration und Hemmechanismen

Äußere Störgrößen werden über eine multisensorische Rückmeldung automatisch korrigiert und soweit möglich ausgeglichen. Die Reaktionen erfolgen über spinale Reflexwege, z.T. auch über supraspinale Schleifen („long-loops“), die den Hirnstamm, das Zerebellum oder den sensomotorischen Kortex einschließen. Auf spinalem Niveau kommt hemmenden Interneuronen mit rückläufigen (oder Feedback') Verschaltungen zu Motoneuronen (Renshaw-Hemmung) sowie Ia - und Ib-Interneuronen mit "Feedforward" Verschaltungen eine Schlüsselstellung zu bei der Regulation von antagonistischen Muskeln. Da die Interneurone unter starker supraspinaler Kontrolle stehen, kann ihre Erregbarkeit hinauf oder hinunter reguliert werden. Über den presynaptischen Hemmechanismus können zudem die einzelnen sensorischen Eingänge zu Gunsten von anderen Eingängen unterdrückt werden. Der Einsatz der Interneurone geschieht in Abhängigkeit des momentanen motorischen Programmes. Pathologische Fälle von somatosensorischer Deafferenzierung unterstreichen die immense Bedeutung der somatosensorischen Führung und Kontrolle für die Stütz- und Zielmotorik, die normalerweise spielend und ohne große mentale Anstrengung "von selbst", auch in der Dunkelheit, ablaufen. Für die Automatik eingeschliffener Motorik scheint die Körpersensibilität noch wichtiger zu sein als der Gesichtssinn.

5.5 Zielbewegungen des Armes und Greifen

Zielgerichtetes Greifen schließt eine kognitive Leistung ein: erst nach Lokalisation und Erkennen des Objektes kann die zielgerichtete Bewegung und der Greifakt eingeleitet werden. Der adäquate Griff richtet sich nach Größe, Gewicht und Form des Objektes: Kraftgriff für

schwere und größere Objekte, Präzisionsgriff für delikate, kleine Gegenstände und Instrumente. Das Ensemble der aktivierten Muskel, d. h. eine Synergie, erzeugt die Kraft, welche die Hand gegen die Schwer- und Tragheitskräfte mit der gewünschten Geschwindigkeit, Richtung und Distanz in die neue Position bringt. Die höheren motorischen Zentren liefern nur die Zielvorgabe. Durch die automatischen sensomotorischen Regulationsmechanismen wird die Hand durch Approximation und Vergleich zum Ziel geführt. Tatsächlich verbessert sich während vieler Wiederholungen eine Zielbewegung progressiv. Das motorische Lernen durch Iteration der Bewegung ist in der kindlichen Entwicklung besonders eindrucksvoll.

Invariantes Erreichen des Zieles mit variablen Trajektorien ist typisch für die Zielmotorik; man nennt dies auch das Prinzip der motorischen Äquivalenz. Es besagt, daß das gleiche Ziel mit verschiedenen Effektoren erreicht werden kann. Schnelle Armbewegungen haben ein glockenförmiges Geschwindigkeitsprofil. Wenn die Bewegung mit der Absicht erfolgt, ein kleines Objekt mit Präzision zu ergreifen, wird das Geschwindigkeitsprofil asymmetrisch mit einer stärkeren Abbremsung in der Endphase und einer Vororientierung der Hand. Die Treffgenauigkeit geht auf Kosten der Geschwindigkeit (Prinzip von Fitts); d. h. man muß eine Priorität festlegen: Geschwindigkeit oder Präzision! Die Anpassung der Greifkraft an die Last und die Haftung erfolgt zu einem großen Teil proaktiv und auf Unterstützt wird diese Grund des sensomotorischen Gedächtnisses. Unterstützt wird diese Anpassung durch sensorische Rückmeldung bei Änderungen der Reibung oder der Last; reaktive Korrekturen erfolgen über polysynaptische Funktionskreise.

Korrektes Greifen und Manipulieren von Gegenständen beansprucht eine zentralnervöse Kontrolle, die sich auf multiple Areale der sensomotorischen Hirnrinde sowie auch auf die Basalganglien und das Zerebellum erstreckt. Gezielte Bewegungen des Armes beruhen auf einer richtungsspezifischen Kodierung durch eine verteilte Neuronenpopulation der motorischen Hirnrinde. Der Greifakt und die Manipulation von Objekten erfordert eine besonders mächtige Kontrolle durch den primär-motorischen Kortex und den parietalen Assoziationskortex. Für den Präzisionsgriff ist eine intakte Pyramidenbahn mit ihren CM-Verbindungen (=direkte Verbindung von Fasern der Pyramidenbahn mit Motoneuronen, über monosynaptische Verbindungen), das Zerebellum, Basalganglien und subkortikale motorische Kerne erforderlich.

5.6 Funktionelle Organisation der motorischen Rindenfelder

Der primär-motorische Kortex MI wird via motorischem Thalamus vom Zerebellum und von den Basalganglien beeinflusst. Eine große Zahl von kortikalen Afferenzen aus sekundär-motorischen und sensorischen Rindenarealen beeinflussen ebenfalls das Areal MI. Schließlich üben aufsteigende, extrathalamische Fasersysteme eine modulierende Wirkung aus; Noradrenalin und Dopamin sind die wichtigsten Modulatoren. Die Ausgangssignale haben massiv divergente Projektionen zu kortikalen und subkortikalen Strukturen. Diese weit verteilten, kleinen Projektionsherde können als strukturelle Basis für Efferenzkopien der Befehlssignale aufgefaßt werden. Nur ein relativ kleiner Anteil des gesamten Outputs von MI wird über die kortikospinale Bahn und die indirekten Verbindungen via motorische Zentren im Hirnstamm zum Rückenmark übermittelt. Die Funktionsprüfung dieses somatotopisch organisierten, absteigenden Systems zum Rückenmark läßt sich beim Menschen mit der transkraniellen Magnetstimulation untersuchen. Tierexperimentell kann man durch Mikrostimulation eine kortikale Feinorganisation in efferenten Mikrozonen nachweisen, die nur wenige motorische Einheiten beeinflussen. Das kortikospinale System ist sowohl durch Konvergenz als auch durch Divergenz gekennzeichnet.

Entladungssalven von MI-Neuronen gehen als Befehlssignal der Bewegung um etwa 100 ms voraus. Wird der Bewegungsablauf durch externe Stößen behindert, wird diese Störung über

schnelle aufsteigende sensorische Bahnen dem motorischen Kortex signalisiert. Dies führt zu einer Entladungssalve, die sich auf das Kommandosignal aufsummiert. Über diese transkortikale Schleife kommt es dadurch zu einer reflexartigen Muskelreaktion, die dem segmentalen Reflex nachfolgt. Das bedeutet, daß sich der ausgegebene motorische Befehl an die äußere Situation anpaßt

Anatomische und physiologische Argumente sprechen dafür, daß die sekundär-motorischen Areale - mit einer gewissen Arbeitsteilung - sowohl an der Vorbereitung als auch an der Kontrolle der ausgeführten Bewegung beteiligt sind. Präzise funktionelle Zuordnungen sind z.Zt. noch nicht möglich.

5.7 Funktionelle Organisation des Zerebellums

Die mittlere Abschnitte des Zerebellums mit Vermis, Flocculus, Nodulus sowie der Pars intermedia sind Kontrollinstanzen für die Stützmotorik und die Okulomotorik. Die lateralen Anteile (erhalten ihre Einflüsse aus dem Pons, der vom Assoziationskortex und sensomotorischen Rindenfeldern) mit den beim Menschen mächtig entwickelten Hemisphären haben eine koordinierende Wirkung auf Bewegungssequenzen und sorgen für eine korrekte Parametrisierung der kinematischen Abfolge der Bewegungen. Der Schaltplan imponiert durch seine außerordentliche Regelmäßigkeit. Die zwei Haupteingänge zur Kleinhirnrinde werden vom Moosfaser-Parallelfasersystem sowie vom Kletterfasersystem gebildet. Die Neurone des ersten Systems zeigen eine starke Divergenz, während eine Erregung in einer Kletterfaser mit großer Sicherheit auf etwa 10 Purkinjezellen übertragen wird. GABAerge hemmende Interneurone der Elemente für die zeitliche und räumliche Strukturierung der Erregungsherde von Purkinjezellen.

Die Kleinhirnrinde besteht aus drei Schichten (Stratum moleculare, Str. purkinje und Str. granulare).

Der Schaltplan des Foliums läßt eine präzise Anordnung der Purkinje-Zellschicht zu den zwei Haupteingängen (Moosfaser-Parallelfasersystem und Kletterfasersystem) erkennen. Hemmende Interneurone erzeugen durch ihre Kontrastwirkung scharf begrenzte Erregungsherde in der Purkinje-Zellschicht. Durch Kletterfasern erzeugte Erregungsherde sind sagittal orientiert, während Aktivierung eines Bündels von Parallelfasern durch die Moosfasern kleine Erregungstreifen erzeugen, die längs zum Folium angeordnet sind. Neben seiner unmittelbaren sensomotorischen Koordinationsfunktion spielt das Zerebellum auch bei langfristigen motorischen Adaptation und beim motorischen Lernen eine Rolle.

5.8 Funktionelle Organisation der Basalganglien

Die Funktion der Basalganglien kann man nur im Zusammenhang mit ihren Zuflüssen aus großen Teilen der Hirnrinde und ihren rückläufigen, transthalämischen Verbindungen zur Rinde des Frontallappens verstehen. Eine Reihe von Komponenten mit funktioneller Eigenständigkeit ergeben sich aus den separaten Verknüpfungen mit bestimmten Kortexarealen. Bei Bewegungsstörungen sind hauptsächlich die skeletomotorische und die okulomotorische Schleife betroffen. Die Informationsübertragung in den motorischen Schleifen ist somatotopisch geordnet. Aufgrund klinischer und neuropathologischer Beobachtungen kann man schließen, daß beim Menschen die Basalganglien auch für komplexe mentale Prozesse, wie kognitive Wahrnehmung, Langzeitplanung, Motivation und Denken eine Rolle spielen.

Hemmung und Enthemmung sind prominente Mechanismen in der synaptischen Übertragung in den neuronalen Schleifen, wobei peptiderge Transmitter, die mit dem hemmenden Transmitter GABA koloalisiert sind, sowie die exzitatorischen, glutamatergen und cholinergen Transmitter an der Bildung der phasischen Erregungsmuster am Ausgang der

Basalganglien beteiligt sind. Der Neuromodulator Dopamin (DA) hat eine Schlüsselposition für die normale Funktion der Basalganglien. Die Hauptfunktion von DA besteht in der Feinkontrolle über die glutamaterge Transmission der kortikalen Zuflüsse zum Striatum.

Aus der Pathophysiologie der Basalganglien kann man in Bezug auf die Physiologie der Basalganglien folgendes schließen:

- Voraussetzung für eine normale synaptische Übertragung ist die genügende Versorgung der Basalganglien mit dem Neuromodulator Dopamin, der über das nigrostriatale System im ganzen Corpus striatum freigesetzt wird.
- Die Dopaminwirkung kann, je nach Aktivierung der verschiedenen DA-Rezeptoren, bahnend oder hemmend sein. Die D1-Rezeptoren sind mit dem direkten Übertragungsweg vom Putamen zum GPi, die D2-Rezeptoren mit dem indirekten Übertragungsweg, via Nucl. subthalamicus, assoziiert.
- Je nach Gewichtung der Übertragung im direkten oder indirekten Weg ist die Aktivität am Ausgang der Basalganglien vermindert oder verstärkt.
- Wegen des hemmenden Einflusses der Basalganglien auf den motorischen Thalamus ist die Aktivität am Ausgang der Basalganglien negativ korreliert mit der Aktivität des thalamischen Zuflusses zum motorischen Kortex.
- Die normale Funktion der Basalganglien beruht ebenfalls auf einem Zusammenspiel der übrigen Transmitter (GABA, Acetylcholin, Peptide), die zusammen mit Dopamin, in einem subtilen gegenseitigen Gleichgewicht stehen.

15.9 Bereitschaft und Einstellung um Handeln

Mentales Training steigert die motorische Leistung. Im Reaktionszeitparadigma verkürzt sich die Latenzzeit bei einer Vorwarnung oder wenn eine Information über die zu wählende Reaktion vorgegeben wird; das motorische Programm kann dann schon bereitgestellt werden, bevor der Befehl zur Ausführung kommt. Aufmerksamkeit und Motivation sind ebenfalls Faktoren, die den motorischen Akt beeinflussen. Die Bereitschaft zum Handeln ist an bestimmte neutrale Substrate gebunden: Bei Läsionen im Praefrontalkortex werden Handlungen in nicht adäquatem Kontext ausgeführt; bei mediofrontalen Läsionen ist der generelle Bewegungsantrieb reduziert bei Läsionen im parietalen Assoziationskortex ist der Bewegungsplan gestört; schließlich verursachen Läsionen des limbischen Systems motivationsbedingte Defizite.

Die Bereitschaft zum Handeln, ein mentaler Prozeß, der dem Bewegungsakt vorausgeht, manifestiert sich in einer Aktivierung neuraler Prozesse in weit verteilten Gebieten des Gehirns. Diese können beim Menschen als langsam ansteigende Summenpotentiale mittels elektroenzephalographischer Methoden registriert werden. Desynchronisation im EEG und „Bereitschaftspotentiale“ gehen den Bewegungen, die aus eigenem Antrieb erfolgen, um 1 -1,5 Sekunden voraus; „Erwartungspotentiale“ (expectancy waves, contingent negative variation, CNV) treten in der Warteperiode vor Reaktionsbewegungen auf. Aus den Entladungsmustern von Einzelneuronen läßt sich die Kodierung für verschiedene Aspekte der motorischen Vorbereitung erkennen. Lokalisierte Aktivitätsänderungen des menschlichen Hirns lassen sich indirekt, auf der Basis der induzierten metabolischen Änderungen, mit Hilfe der Positronemissionstomographie bildlich darstellen. Die elektrophysiologischen und metabolischen Methoden ergänzen sich gegenseitig, und die dabei gewonnenen Ergebnisse sind mit dem Konzept einer massiv parallelen Verarbeitungsweise der sensomotorischen Kortexareale vereinbar. Das Konzept schließt aber auch eine gewisse Arbeitsteilung zwischen den verschiedenen Kortexarealen nicht aus. Schließlich sind die sensomotorischen Kortexareale häufig am Entwurf wie auch an der Ausführung der Bewegungen beteiligt

6. Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde

6.1 Aufbau der Großhirnrinde

Die große Mehrheit der kortikalen Neurone ist vom Typ der Pyramidenzellen, die anderen werden als Sternzellen zusammengefaßt. Pyramidenzellen sind exzitatorisch, die meisten Sternzellen inhibitorisch, ansonsten entsprechen die biophysikalischen Eigenschaften dieser Neurone und ihre Transmitter denen subkortikaler Neurone. Alle Axone, die die Gehirnrinde als Projektions-, Assoziations- und Kommissurenfasern verlassen, stammen von Pyramidenzellen. Jede Pyramidenzelle ist mit Tausenden von anderen Pyramidenzellen synaptisch verbunden. Ihre Synapsen sind aktivitätsabhängig modifizierbar (plastisch). Dies führt zur Deutung des Kortex als einem großen assoziativen Speicher, d. h. dort ist das Wissen niedergelegt, das im Laufe eines Lebens erworben und z. B. beim Denken genutzt wird. Was die Kartierung des sechsschichtigen Kortex angeht, so hat sich in der Humananatomie die auf zytoarchitektonischen Kriterien beruhende Brodmann-Karte durchgesetzt. Der weitgehend exzitatorische Aufbau der Hirnrinde bedingt synchrone elektrische Entladungen und Oszillationen einzelner Hirnareale, die die Bedeutung und Gestalt von kognitiven Repräsentationen abbilden könnten. Die synchronen Oszillationen sind das Resultat langsamer summierter exzitatorischer Potentiale (EPSPs) in den oberen Rindenschichten.

6.2 Analyse der Großhirntätigkeit mit dem Elektroenzephalogramm, EEG

Die von der Kopfhaut abzuleitenden elektrischen Potentialschwankungen werden Elektroenzephalogramm, EEG, genannt. Erfolgt die Ableitung direkt von der Hirnoberfläche, führt dies zum Elektrokortikogramm, ECoG. Die zugehörigen Schwankungen der magnetischen Felder lassen sich als Magnetoenzephalogramm, MEG, registrieren. Das EEG ist in Ruhe (α -Wellen) und besonderes im Schlaf (ξ - und δ -Wellen) niederfrequent und synchronisiert, bei Sinnesreizen und geistiger Tätigkeit (β -Wellen) und bei Lernprozessen (γ -Wellen) hochfrequent und desynchronisiert. Bei epileptischen Anfällen treten im EEG Krampfpotentiale auf. Neben ihrem Einsatz in der Klinik sind EEG und MEG wichtige Methoden der psychophysiologischen Verhaltensforschung.

Die erregenden synaptischen Potentiale der apikalen Dendriten der Pyramidenzellen sind die Hauptquelle der Potentialschwankungen des EEG und des begleitenden MEG. Die Richtung (Polarität) der Potentialschwankungen hängt davon ab, wie weit die aktivierten Synapsen von der Oberfläche der Hirnrinde entfernt liegen. Die Elektroden erfassen jeweils die Gesamtaktivität von vielen Hunderttausenden aktiver Synapsen gleichzeitig. Die rhythmische Tätigkeit der Kortexneurone ist z.T. Folge rhythmischer Zuflüsse aus anderen Hirnstrukturen, v.a. dem Thalamus (α -Wellen) und dem Hippokampus (ξ -Wellen) bei gespannter Aufmerksamkeit), z.T. entsteht der Rhythmus in den Kortexzellen selbst. Hochfrequente 40Hz- Oszillationen treten bei bewußtem Erleben, nicht aber im Tiefschlaf auf.

6.3 Analyse der Großhirntätigkeit mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen, EKP

Sensorische, motorische und psychische Ereignisse führen zu Veränderungen des Elektroenzephalogramms, die wegen ihrer kleinen Amplitude nur nach Aufsummation vieler EEG-Abschnitte als ereigniskorrelierte Potentiale, EKP, sichtbar werden. Eine Form dieser Potentiale sind die nach somatosensorischer, akustischer oder visueller Reizung ableitbaren evozierten Potentiale, EP, die in der klinischen Neurophysiologie vielfache diagnostische Anwendung finden. Die späten Komponenten ereigniskorrelierter Potentiale werden als

endogen bezeichnet, da sie im wesentlichen von psychischen Prozessen abhängen. Langsame negative Potentialänderungen (länger als 200 ms) spiegeln Depolarisation und Mobilisation des unter der Elektrode liegenden Rindenfeldes wieder. Positivierungen hängen mit Nachlassen des Erregungszustandes des neuronalen Gewebes zusammen.

16.4 Analyse der Großhirntätigkeit mit bildgebenden Verfahren

Alle geistigen Leistungen unseres Gehirns können nur erbracht werden, wenn die für diese Leistungen zuständigen Neuronennetzwerke betriebsbereit sind. Diese Feststellung läßt zunächst die Frage offen, ob und in welcher Form „Geist“ und Neuronenaktivität miteinander verknüpft sind. Soviel muß man aber aus den eben geschilderten Versuchen zur Kenntnis nehmen: Meßbare, das heißt durch Handlungen oder Mitteilungen der Versuchsperson erfahrbare psychische Leistungen eines Menschen, sind immer von bestimmten, sehr spezifischen neuronalen Aktivitäten begleitet und treten ohne diese nicht auf.

7. Wachen, Aufmerksamkeit und Schlafen

7.1 Neurobiologie der Aufmerksamkeit

Automatische (nichtbewußte) Aufmerksamkeit und kontrollierte (bewußte) Aufmerksamkeit beanspruchen unterschiedliche Hirnstrukturen. Erstere findet im sensorischen Gedächtnis und im Langzeitgedächtnis statt, letztere im limitierten Kapazitätskontrollsystem. Kontrollierte Aufmerksamkeit, die Ziele setzt und Handlungen auswählt, tritt nur nach neuen, nicht eindeutigen oder biologisch bedeutsamen Reizen in Aktion und führt zu einer Begrenzung der Reizverarbeitung und Reaktionsausführung. Der bewußten Aufmerksamkeit liegt die synchrone Depolarisation der apikalen Dendriten des Neokortex zugrunde. Die Aufzeichnung langsamer Hirnpotentiale (Negativierung bei Aufmerksamkeitsmobilisierung), ereigniskorrelierter Potentiale (zum Erfassen des Zeitablaufs) und der lokalen Hirndurchblutung (Zunahme bei erhöhter Aufmerksamkeit) erlauben die Registrierung dieser Vorgänge am Menschen.

7.2 Subkortikale Aktivierungssysteme

Ein anatomisch und neurochemisch heterogenes System des medialen Hirnstamms ist für die Steuerung tonischer (langer anhaltender) Wachheit verantwortlich. Dieses System wird aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem, ARAS, genannt. Die diencephalen dieses Systems, vor allem der Nucleus reticularis thalami, und Teile der Basalganglien sind mit selektiven Aufmerksamkeitsprozessen befaßt. Präfrontaler und parietaler Kortex sind die obersten Entscheidungsinstanzen für die Auswahl biologisch bedeutsamer und die Hemmung irrelevanter Information. Die Gesamtheit aller an der Steuerung kontrollierter (bewußter) Aufmerksamkeit beteiligten Hirnstrukturen wird als limitiertes Kapazitätskontrollsystem, LCCS, bezeichnet. Wesentliche Anteile sind der retikuläre Thalamus, Teile der Basalganglien und der präfrontale und parietale Neokortex.

7.3 Wach-Schlaf-Verhalten des Menschen

Die verschiedenen Schlafstadien lassen sich durch die Registrierung des Elektroenzephalogramms (EEG) und des Elektrookulogramms (EOG) erfassen. Wir unterscheiden vier Stadien zunehmender Schlaftiefe mit zunehmend langsamen Wellen im EEG. Der Langsame-Wellen-Schlaf (SWS, „Tiefschlaf“) geht in ein dem Wachzustand

vergleichbares Stadium mit schnellen Augenbewegungen (REM) und „Wach-EEG“ über; diese REM-Perioden werden im Laufe der Nacht länger. Eine Abfolge von Nicht-REM-Schlaf (NREM) und REM-Schlaf wird als Basic-Rest-Activity-Cycle, BRAC, bezeichnet. Die Dauer der einzelnen Schlafstadien ändert sich im Laufe des Lebens: Während Neugeborene und Kleinkinder erhebliche Teile des Tages und der Nacht im REM-Schlaf verbringen, bleibt der REM-Anteil nach der Pubertät konstant. Im späten Erwachsenenalter und im hohen Alter nimmt auch der Anteil des tiefsten SWS kontinuierlich ab, das Schlafstadium 2 nimmt dann den größten Anteil der Schlafzeit ein.

17.4 Zirkadiane Periodik als Grundlage des Wach-Schlaf-Rhythmus

Die regelmäßige Abfolge von Wachen, Schlafen und Träumen wird von endogenen Oszillatoren (inneren Uhren) autonom gesteuert. Die Rhythmen werden von genetischen Mechanismen v.a. in Zellen des Nucleus suprachiasmaticus generiert. Äußere oder innere Reize können die Dauer und Abfolge dieser Rhythmen innerhalb enger Grenzen beeinflussen. Der subjektive Erholungswert des Schlafes hängt vom regelhaften Durchschreiten von vier Non-REM-Stadien und erst danach dem Auftreten des REM-Stadiums ab. Für die einzelnen Schlafstadien und ihre Rhythmisierung sind mehrere subkortikale Oszillatoren verantwortlich, die sowohl über sekretorische wie elektrische Impulse die Aktivität vieler kortikaler und subkortikaler „Erforgsorgane“ synchronisieren. Während die REM-Schlafperioden von einem Oszillator im 90-min-Abstand erzeugt werden, scheint der SWS eher homöostatisch, in Abhängigkeit zur Dauer und Intensität der vorausgegangenen körperlichen und geistigen Aktivität, organisiert zu sein.

7.4 Die Bedeutung von Schlaf und Traum

Die spezifische physiologische Bedeutung der verschiedenen Schlafstadien ist noch nicht klar. Sowohl SWS (slow wave sleep) wie REM-Schlaf sind zum Überleben notwendig. Nach Schlafdeprivation wird als erstes SWS nachgeholt, der also für die körpereigenen Homöostasen (Hirntemperatur?) Vorrang haben dürfte. REM-Schlaf hängt mit Gedächtnisspeicherung und damit Wachstum und Aktivitätsniveau plastischer Synapsen zusammen.

8. Lernen und Gedächtnis

18.1 Plastizität des Gehirns und Lernen

Lernen ist der Erwerb neuer Verhaltensweisen. Neben der genetisch bestimmten Reifung ist dazu die Ausbildung spezifischer synaptischer Verbindungen unter dem Einfluß früher Umwelteinflüsse notwendig, die in anregender Umgebung besser als in verarmter gelingt. Die makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen des Gehirns, vor allem des Kortex, durch Lernen folgen der Hebb-Regel: gleichzeitige Aktivierung einer Zelle oder eines Hirnareals durch zwei ankommende Erregungen verstärkt die Verbindung zwischen diesen Zellen bzw. Hirnregionen. Als Ort des Lernens konnten plastische Synapsen an den dendritischen Spines der Neurone identifiziert werden. Lernen führt unter Mitwirkung des Nervenwachstumsfaktors (NGF) zu strukturellen Änderungen dieser und zum „Verkümmern“ unbenutzter Synapsen sowie zur Ausbreitung und Neuformierung kortikaler Repräsentationen.

8.2 Formen von Lernen und Gedächtnis

Es werden heute grob zwei große Gruppen von Lern- und Gedächtnismechanismen unterschieden; die eine Gruppe wurde vor allen vom Behaviorismus studiert, die andere von der Wissens- oder Kognitionspsychologie. Sie werden traditionell als Verhaltens- und Wissensgedächtnis, in den letzten Jahren zunehmend als implizites und explizites Lernen bezeichnet. Während Verhaltensweisen implizit d.h. auch, ohne Beteiligung des Bewußtseins erworben und wiedergegeben werden können, braucht man zum Erwerb und zur Wiedergabe von Wissen und Ereignissen meist expliziten, bewußten Zugriff zum Gedächtnismaterial.

Der fundamentale Mechanismus, der allem Lernen zugrunde liegt, ist die Assoziation. Diese wird beim klassischen Konditionieren über zeitlich simultan auftretende Reize erworben (Kontiguität), beim instrumentellen Konditionieren über Kontiguität und die Verursachung einer Konsequenz nach einer Verhaltensweise (Kontingenz). Auf neuronaler Ebene wird Assoziation über die Hebb-Regel gebildet.

8.3 Neuropsychologie von Lernen und Gedächtnis

Anterograde Amnesien treten nach beidseitiger Entfernung oder Zerstörung des medialen Temporallappens und der darunter liegenden Strukturen wie Hippokampus und Teilen des limbischen Systems auf. Die Patienten können keinerlei neue explizite Information nach dem Läsionszeitpunkt erwerben, lernen aber durch aus motorische und kognitive Fertigkeiten implizit neu.

Die bewußte Speicherung und das Abrufen von Wissen benötigt das mediale Temporalsystem und den Hippokampus, während klassische Konditionierung und der Erwerb von Fertigkeiten die Intaktheit der beteiligten sensomotorischen Systeme und die Basalganglien benötigt.

8.4 Molekulare und zelluläre Mechanismen von Lernen und Gedächtnis

Langzeitpotenzierung erhöht die Erregbarkeit hippokampaler und kortikaler Zellen nach der Darbietung von Lernmaterial über Minuten bis Stunden. In dieser Phase erhöhter Erregbarkeit für eine spezifische Information, die in Form spezifischer afferenter Frequenzmuster oder Oszillationen verschlüsselt ist, könnte die Konsolidierung der Lerninhalte, also ihr Überführen vom Kurzzeitgedächtnis ins Langzeitgedächtnis, stattfinden.

Die molekularen Mechanismen einfacher Assoziationsbildung bestehen in einer Verstärkung der synaptischen Verbindungen zwischen denjenigen sensorischen Neuronen, die konditionalen (CS) und unkonditionalen (US) Reiz an die efferenten Neurone leiten. Dabei löst die Gleichzeitigkeit der beiden ankommenden Erregungen eine Kaskade intrazellulärer Vorgänge aus, die zu verstärkter Ca^{++} -Konzentration und erhöhter Transmitterausschüttung führen. Für die Überführung der einmal gelernten Information ins Langzeitgedächtnis wird Langzeitpotenzierung im Hippokampus und Kortex verantwortlich gemacht. Dabei wird am NMDA-Rezeptor der postsynaptischen Membran der am Lernen beteiligten Neuronen die Leitfähigkeit zwischen prä - und postsynaptischer Membran erhöht. Die abschließende Fixierung der Information im Langzeitgedächtnis erfolgt schließlich durch Anregung oder Hemmung der vom genetischen Apparat gesteuerten Synthesen von Kanalproteinen der Zellmembran.

9. Motivation und Emotion

9.1 Homöostatische Triebe: Durst und Hunger

Wir unterscheiden einen osmotischen und einen vaskulären Mechanismus der Durstentstehung. Beide arbeiten zusammen und erreichen eine Konstanz des intra - und extrazellulären Flüssigkeitsvolumens innerhalb enger Grenzen (0,5 % des Körpergewichts). Durststillung erfolgt in der Regel antizipatorisch, bevor der Wassermangel in den Körperzellen beseitigt ist (präresorptive und resorptive Durststillung). Dabei sind Lernprozesse und Sensoren im Rachenraum und Duodenum beteiligt, mit deren Hilfe präzise das Wasserbedürfnis des Körpers abgeschätzt wird.

Hunger wird primär durch Abnahme der Glukosekonzentration im lateralen Hypothalamus, aber auch in der Leber und im gastrointestinalen Trakt ausgelöst. Wie bei der Durststillung wird die Nahrungsaufnahme zeitlich vor der Glukosekompensation (ca. 20-40 min) beendet. Dabei sind Geruch, Geschmack und Dehnung des oberen gastrointestinalen Traktes sowie Lernfaktoren beteiligt. An der Langzeitsättigung sind dieselben Vorgänge wie bei Hunger, nur mit umgekehrten Vorzeichen beteiligt, vor allem der ventromediale Hypothalamus (VMH), das Sättigungszentrum. Die motorischen Verhaltensweisen der Nahrungssuche, -aufnahme und Beendigung der Aufnahme werden über neuronale Verbindungen zu motorischen Hirnregionen auf allen Ebenen des motorischen Systems, bevorzugt über dopaminerge Fasern geregelt.

Essstörungen haben in der Regel psychologische Ursachen, führen aber zu pathophysiologischen Konsequenzen. Dickleibigkeit ist vor allem hereditär bedingt, aber psychologischen Einflüssen zu seiner Modifikation zugänglich.

9.2 Nichthomöostatische Triebe: Sexualverhalten

Sexualverhalten und sexuelle Orientierung werden primär durch die pränatale Entwicklung von Teilen des Zwischenhirns unter dem Einfluß von peripheren Sexualhormonen bestimmt. Hetero und homosexuelle Orientierung hängen von den organisierenden Effekten von Androgenen auf das ZNS ab. Weibliches und männliches Gehirn zeigen daher in Regionen, die eine hohe Dichte von Rezeptoren für Sexualhormone aufweisen, anatomische Unterschiede. Die präoptische Region des Hypothalamus scheint für die Organisation koordinierten Sexualverhaltens von Attraktion bis Kopulation zentral zu sein, allerdings hängt sie, zumindest beim männlichen Organismus, in ihrer Funktionstüchtigkeit von der Produktion der Androgene in den Sexualorganen ab.

9.3 Emotionen als physiologische Anpassungsreaktionen

Sechs verschiedene Gruppen von Basisemotionen können psychophysiologisch unterschieden werden. Solche Basisemotionen sind durch die parallel ablaufenden subjektiven Gefühle, motorischen Reaktionen und vegetativen Reaktionen charakterisiert. Ihre neuronalen Grundlagen (Repräsentationen) finden sich v.a. im limbischen System. Sowohl vegetative als auch motorische Begleiterscheinungen lassen sich zwischen verschiedenen Emotionen (z. B. Furcht und Freude) differenzieren und auf ein spezifisches zentrales Programm im limbischen System und Kortex zurückführen.

9.4 Die Rolle des limbischen Systems bei Motivation und Emotion

Das limbische System besteht aus phylogenetisch alten Teilen des Großhirns, die zwischen Neokortex und Zwischenhirn angeordnet sind. Es reguliert Verhalten im Kontext von Umwelt und Körperinnerem. In der Amygdala werden komplexe sensorische Informationen und Gedächtnisinhalte mit Informationen aus dem Körperinneren assoziiert. Die sensorischen Informationen bekommen motivationale Bedeutung und führen dann zur Aktivierung jener affektiven Verhaltensmuster, die sich in der Vergangenheit bei entsprechenden Umweltkonstellationen als zweckmäßigerwiesen haben, d. h. verstärkt wurden.

9.5 Positive Emotionen: Freude und Sucht

Die neurobiologischen Grundlagen von positiven Emotionen und Verstärkung wurden durch die Selbstreizversuche von Olds etabliert. Das dopaminerge mesolimbische positive Verstärkungssystem bildet einen wichtigen Teil eines ausgedehnten subkortikal-limbischen Systems, das die Wirkung von Belohnungsreizen in allen Arealen des Vorderhirns bestimmt. Intrakranielle Selbstreizung dieses und eines benachbarten Systems, führt zu suchartigem Verhalten mit extrem hoher Stimulationsrate.

Ein negatives Verstärkungssystem, das teilweise benachbart zum positiven Verstärkungssystem läuft, könnte die neuronale Grundlage für Bestrafung und negative Emotionen sein.

10. Kognitive Funktionen und Denken

10.1 Zerebrale Asymmetrie

Die rechte und die linke Hirnhemisphäre unterscheiden sich in ihrem makro - und mikroanatomischen Aufbau. Darauf könnte die Tatsache zurückzuführen sein, daß bestimmte Denkmuster und Bewegungsprogramme von einer Hemisphäre bevorzugt werden: von der rechten eine auf Ähnlichkeit und visuell-räumliche Gestalten ausgerichtete Informationsverarbeitung, von der linken syntaktisch-sprachliche und sequentiell-kausale Verarbeitung. Das Ausmaß der Hemisphärenasymmetrie für bestimmte mentale motorische oder sensorische Tätigkeiten bestimmt teilweise die Ausprägung von Talenten mit. Die Ursachen der zerebralen Lateralisierung sind unbekannt, beim Menschen entsteht sie für einige Leistungen bereits im Mutterleib, ist aber bis zum 4. Lebensjahr veränderbar.

10.2 Neuronale Grundlagen von Kommunikation und Sprache

Die phylogenetische und ontogenetische Entstehung der neuronalen Grundlage von Syntax und anderen linguistischen Funktionen ist bisher unklar. Höhere Säuger können Sprache erwerben und auch spontan anwenden. Beim Menschen sind syntaktische Regeln und Funktionswörter primär links in der perisylvischen Region lokalisierter (sprachdominante Hemisphäre). Sprachverständnis, vor allem von Inhaltswörtern findet sich aber auch rechts. Obwohl beiden verschiedenen Aphasieformen unterscheidbare Läsionsorte vorliegen können, ist bei der Mehrzahl der Fälle eine genaue Lokalisation der einzelnen Sprachfunktionen in bestimmte Kortextareale nicht möglich. Dennoch gilt :Schädigung der Broca-Region (Areae 44,45) führt meist zu Sprachproduktionsproblemen (Broca-Aphasie), Schädigung der Wernicke-Region (Area 22) und angrenzen der Gebiete zu Defiziten im Sprachverständnis (Wernicke-Aphasie); Schädigung der gesamten perisylvischen Region der sprachdominanten Hemisphäre resultiert in globaler Aphasie.

10.3 Die Assoziationsareale des Neokortex höhere geistige Funktionen

Die Assoziationsareale des menschlichen Kortex lassen sich als großes Gedächtnissystem auffassen, wobei die posterioren Regionen sensorische Inhalte, die präfrontalen Rindenfelder motorische Planung und Bewegungshemmung produzieren. Selbstkontrolle über das eigene Verhalten und normales Funktionieren des Arbeitsgedächtnisses benötigen den Aufschub unmittelbar von Trieben und Gefühlen motivierten Verhaltensweisen (Verzögerung von Verstärkung). Dafür sind die präfrontalen Hirnregionen verantwortlich, während parietale Felder Aufmerksamkeit und Erkennen der jeweiligen sensorischen Reizquellen ermöglichen.

11. Allgemeine Sinnesphysiologie

11.1 Sinnesphysiologie und Wahrnehmungspsychologie

Die Sinnesphysiologie befaßt sich mit den physikochemischen Vorgängen bei der Erregung von Sinnesorganen und deren Verarbeitung im Nervensystem. Sie hat sich aber auch mit den subjektiven Wahrnehmungen zu befassen, welche durch die Sinnesreize hervorgerufen werden. Die Wahrnehmungen sind kein passives Abbild der Umwelt, sondern kommen durch aktive Leistungen des Gehirns zustande.

Über den Zusammenhang von physiologischen Vorgängen im Gehirn mit dem Bewußtsein gibt es verschiedene philosophische Auffassungen, die sich grob in monistische, dualistische und Emergenz-Auffassungen einteilen lassen. Hirnfunktionen und Bewußtseinsvorgänge folgen jeweils eigenen Gesetzmäßigkeiten.

11.2 Sinnesmodalitäten und Selektivität der Sinnesorgane für adäquate Reizformen

Sinneswahrnehmungen werden in ihrer Modalität durch das aktivierte Sinnesorgan bestimmt (Gesetz der spezifischen Sinnesenergien); die Qualitäten der Wahrnehmung spiegeln dabei die Eigenschaften des Reizes wider. Sinnesorgane wurden in der Evolution entwickelt, um bestimmte, überlebenswichtige Reize aus unserer Umwelt oder in unserem Körper aufzunehmen; dies sind die adäquaten Reize (z.B. Licht beim Auge, Schall beim Ohr etc.). Diese biophysikalische oder biochemische Selektivität ist aber nicht absolut, Erregung durch inadäquate Reize ist möglich.

Neben den klassischen 5 Sinnen (Gesicht, Gehör, Geschmack, Geruch, Gefühl) gibt es noch eine Vielzahl anderer Sinnesorgane (z.B. Gleichgewichtssinn, Temperatursinn, Tiefensensibilität, Schmerzsin). Es besteht noch keine Einigung über ihre endgültige Anzahl. Viele Sinnesorgane haben Überwiegend oder ausschließlich die Aufgabe, als Meßfühler an der Regelung physiologischer Prozesse mit zu wirken. Manche von ihnen vermitteln keine bewußten Empfindungen.

11.3 Informationsübermittlung in Sensoren und afferenten Neuronen

In den Sensoren der Sinnesorgane werden die unterschiedlichsten physikalischen und chemischen Reize in elektrische Potentiale, die Sensorpotentiale, umgewandelt, die auch Rezeptor oder Generatorpotentiale genannt werden. Diesen Vorgang nennt man Transduktion. Die Sensorpotentiale sind depolarisierende Potentiale da sie Folge der Öffnung nichtselektiver Kationenkanäle und der dadurch entstehenden Ionenströme sind. Eine Ausnahme bilden die Stäbchen und Zapfen der Retina, bei deren Reizung durch Licht sich solche Ionenkanäle schließen, wodurch die Membran hyperpolarisiert.

Die Sensorpotentiale sind abgestufte Antworten auf Reize verschiedener Intensität. Sensoren haben einen bestimmten Arbeitsbereich, d.h. die Reizintensität muß über einer Erregungsschwelle liegen, um ein Sensorpotential auszulösen; überschreitet die Reizintensität den Arbeitsbereich, wächst das Sensorpotential nicht weiter an. In afferenten Neuronen wird die Größe der Potentialänderung des Sensorpotentials in Aktionspotentialfolgen unterschiedlicher Frequenz transformiert. Im Gegensatz zum lokalen Sensorpotential werden die Aktionspotentiale fortgeleitet. Viele Sensoren zeigen neben einer tonischen Antwort, die der Reizgröße proportional ist eine phasische Antwort welche die Geschwindigkeit der Reizänderung kodiert.

11.4 Informationsverarbeitung im neuralen Netz

Die Anzahl der Kollateralen der primär afferenten Axone und ihre mehr oder weniger weite Ausbreitung im innervierten Gewebe bestimmen Form und Größe der peripheren rezeptiven Felder. Bei nachgeschalteten Neuronen im ZNS wird die Größe der rezeptiven Felder zudem bestimmt durch die Konvergenz verschiedener afferenter Neurone. Die Größe peripherer und zentraler rezeptiver Felder ist funktionsangepast. Kleine Felder bedingen ein besseres sensorisches Auflösungsvermögen.

Sensorische Bahnen sind als Ketten hintereinandergeschalteter Neurone organisiert. Sie nehmen ihren Ausgang von den Sensoren der primär afferenten Fasern, die wiederum auf sekundäre, diese auf tertiäre etc. Neurone aufgeschaltet werden. Letzte Station ist meist die Hirnrinde. Durch Konvergenz und Divergenz der synaptischen Verschaltungen zentraler Neurone werden sensorische Bahnen zu neuronalen Netzwerken. In diesen spielen hemmende Synapsen eine wichtige Rolle bei der Erregungsbegrenzung sowie der Verstärkung und Funktionsanpassung. Alle sensorischen Systeme haben Verbindungen zu unspezifischen, multimodalen Neuronenpopulationen, die z.B. der Steuerung der Aufmerksamkeit und des Wachheitsgrades dienen.

Die rezeptiven Felder zentraler sensorischer Neurone sind oft komplex. Sie können z.B. aus erregendem Zentrum und hemmendem Umfeld bestehen. Diese Organisation dient der Kontrastverstärkung in Form der lateralen Hemmung. Diese ist nur ein Sonderfall der Eigenschaftsextraktion in zentralen Neuronen.

11.5 Sensorische Schwellen

Unter Reiz- oder Absolutschwelle versteht man diejenige minimale Reizintensität, die gerade oder eben noch eine Empfindung in einem Sinnessystem hervorruft. Die Unterschiedsschwelle ist derjenige Reizzuwachs, der nötig ist, um eine eben merklich stärkere Empfindung auszulösen. Nach Webers Gesetz ist dieser Reizzuwachs ein konstanter Bruchteil des Ausgangsreizes, der Weberquotient. Bei kleinen Reizen, nahe der Reizschwelle ist dieser Quotient allerdings nicht mehr konstant, sondern nimmt zu, wenn man sich der Reizschwelle nähert.

Ei allen Schwellenbestimmungen müssen Reize mehrfach und in abgestufter Intensität dargeboten werden, um die Variabilität der Sinnesschwellen berücksichtigen. Wichtige Verfahren sind die Grenzmethode, bei der abwechselnd auf und absteigende Reizserien dargeboten werden, und die Konstantreizmethode, bei der derjenige Reiz als Schwelle gilt, der bei 50 % aller Reizversuche wahrgenommen wird. Die Sensorische Entscheidungstheorie (Signalentdeckungstheorie) geht davon aus, daß bei der Wahrnehmung schwacher Reize neben der sensorischen Trennschärfe auch Entscheidungsprozesse (z.B. Festlegung einer „Kriterium“ genannten Trennlinie) wichtig sind.

11.6 Psychophysische Beziehungen

Fechners psychophysische Beziehung besagt, daß einer logarithmischen Reizzunahme eine lineare Zunahme der Empfindungsintensität entspricht. Diese Beziehung beschreibt eher die Unterscheidbarkeit von Reizen, als die subjektive Empfindungsstärke. Stevens psychophysische Beziehung besagt, daß Reizstärke und Empfindungsstärke über eine Potenzfunktion miteinander verbunden sind. Diese Beziehung ergibt sich, wenn die Empfindungsstärke nicht indirekt über Unterschiedsschwellen bestimmt, sondern direkt geschätzt wird.

12. Das somatoviszzerale sensorische System

12.1 Psychophysik des Tastsinns

Mit subjektiv wahrgenommenen definierten Berührungsreizen wurde der Tastsinn quantitativ charakterisiert. Klinisch können mit diesem Ansatz der Psychophysik auch neurologische Störungen erfaßt werden. Die Erkennbarkeit räumlicher Details der Tastobjekte ist ungleichmäßig über den Körper verteilt, Finger und Mundregion sind dabei durch eine besonders hohe Leistungsfähigkeit ausgezeichnet.

12.2 Mechanosensoren der Haut

Die empfindlichen Mechanosensoren der haarlosen Haut werden funktionell als SA-, RA- und PC-Sensoren klassifiziert, die selektiv auf Intensität, Geschwindigkeit und Beschleunigung von Hautreizen ansprechen.

Räumliche Muster von mechanischen Hautreizen werden durch die Entladungen vieler Mechanosensoren aus dem gereizten Hautareal an das Zentralnervensystem übermittelt. Die für das räumliche Auflösungsvermögen (Zweipunktschwelle) relevanten Informationen sind dabei in den Populationsentladungen der SA-I- und RA-Sensoren enthalten.

12.3 Thermorezeption

Die Psychophysik der Thermorezeption zeigt separate Systeme für Warm- und Kaltrezeption auf. Die Empfindlichkeit der Wahrnehmung von Warm- und Kaltreizen steigt mit der Geschwindigkeit der Temperaturänderung; sie ist im Gesichtsbereich am höchsten. Die Thermosensoren der Haut werden aufgrund ihrer Antworten bei steigen der bzw. Fallen der Temperatur als Warm- oder Kaltsensoen klassifiziert. Die Neurophysiologie der Thermosensoren und die Psychophysik des Temperatursinns zeigen gute Übereinstimmung.

12.4 Viszerozeption

Afferente Entladungen aus Viszerosensoren werden normalerweise nicht bewußt wahrgenommen, mit Ausnahme der des Magen- Darm-Traktes. Zu viszerale Wahrnehmungen wie Durst oder Schmerz kommt es vor allem dann, wenn Mangel- oder Schadenssituationen im Bereich der inneren Organe auftreten, die durch Verhaltensreaktionen behoben werden können. Die Wahrnehmung vegetativ kontrollierter Funktionen (z.B. Blutdruck) über technische Sensoren ermöglicht das Erlernen willkürlicher Beeinflussung dieser Funktionen über Biofeedback.

12.5 Propriozeption

Bei der Wahrnehmung der Körperlage und -stellung wirken afferente Meldungen aus Mechanosensoren aller der Organe mit, die direkt oder indirekt durch die Kräfte, Positionen und Positionsänderungen, sowie durch die Schwerkraft beeinflusst werden. Die Ausnutzung aller neuraler Informationen durch das Zentralnervensystem ist auch hier ein vorherrschendes Prinzip.

12.6 Funktionell-anatomische Übersicht des zentralen somatoviszeralen sensorischen Systems

Das zentrale somatoviszerale System ist anatomisch und funktionell vom Rückenmark bis zum Endhirn unterteilbar in das Hinterstrangsystem und das Vorderseitenstrangsystem. Das Hinterstrangsystem dient dem Tastsinn und der Propriozeption es schließt eine Projektion zum kontralateralen Kortex ein. Das Vorderseitenstrangsystem dient der Thermozeption und der Nozizeption, es ist vor allem mit subkortikalen Arealen verbunden.

12.7 Verarbeitung somatoviszeraler Informationen im Rückenmark und Hirnstamm

Das Rückenmark stellt die erste Verschaltungsebene des Zentralnervensystems für afferente Zuflüsse aus dem Rumpf und den Extremitäten dar. Alle Arten somatoviszeraler Afferenzen werden hier in die motorischen und sympathischen Reflexe einbezogen sowie in aufsteigende Bahnen geleitet, v.a. den Vorder- Seitenstrang. Die niederschwelligen Mechanorezeptoren der Haut und Muskeln werden in den Hinterstrangkernen des verlängerten Marks selektiv synaptisch auf Neurone geschaltet, die weiter zum Thalamus und Kortex führen. Dabei bleiben Orts- und Sensorspezifität der Afferenzen erhalten.

An den Trigeminkernen des Hirnstamms findet die Vorverarbeitung somatoviszeraler Informationen des Gesichtsbereichs statt, entsprechend zur Funktion des Rückenmarks und der Hinterstrangkern. Im unspezifischen System der Formatio reticularis wird die somatoviszerale Sensorik in die Steuerung vegetativer Funktionen und der kortikalen Erregbarkeit einbezogen.

12.8 Das thalamokortikale somatosensorische System

Der Thalamuskern und der Kortex des somatosensorischen Systems enthalten zusammen eine neuronale Abbildung der kontralateralen Körperoberfläche, wobei Zuflüsse aus niederschwelligen Mechanosensoren dominieren. Erregungen dieses thalamokortikalen Systems führen zu bewußten Tastwahrnehmungen.

Der somatosensorische Kortex mit den zwei Arealen SI und SII weist eine Somatotopie mit der Peripherie auf. Verbände von Neuronen, im Kortex zu Kolumnen zusammengefaßt, sind als Funktionsmodule für umschriebene Bereiche der Sinnesoberfläche anzusehen. Hier werden u. a. Eigenschaften somatosensorischer Reize herausgefiltert, die für die Erkennungsleistungen der Wahrnehmung relevant sind.

12.9 Kontrolle des afferenten Zustroms durch zentrifugale Hemmsysteme

Das somatoviszerale sensorische System enthält auf allen Verarbeitungsebenen zentrifugale hemmende Kontrollen. Auch die motorische Steuerung reguliert die Funktion der Sensoren. Dadurch wird das Ausmaß der übertragenen afferenten Informationen gesteuert. Diese aktive Empfindlichkeitseinstellung bedeutet eine Funktionserweiterung der Sinnesorgane.

13. Nozizeption und Schmerz

13.1 Schmerzcharakterisierung

Der Schmerz ist ein Sinnes- und ein meist unlustbetontes Gefühlserlebnis mit Signal- und Warnfunktion. Je nach seiner Lokalisation wird der Schmerz somatisch (Oberflächen- und Tiefenschmerz) oder viszeral genannt; je nach seiner Dauer wird er als akut oder chronisch bezeichnet. Chronische Schmerzen können auch psychologische Ursachen haben und zu einem eigenständigen Krankheitsbild werden. Das Jucken ist mit dem Schmerz eng verwandt; es kommt nur in der Haut und den Übergangsschleimhäuten vor.

In Schmerzbewertung (kognitive Komponente) und Schmerzäußerung (psychomotorische Komponenten) gehen die sensorischen, affektiven, vegetativen und motorischen Komponenten in wechselndem Ausmaß ein, wobei die Bedeutung des aktuellen Schmerzes an Hand der bisherigen Schmerzerfahrungen beurteilt wird. Schmerzen lassen sich experimentell und klinisch mit den Methoden der Psychophysik und der Psychophysiologie messen.

13.2 Physiologie der peripheren Nozizeption

Nach der Spezifitätstheorie des Schmerzes ist dieser eine eigenständige Sinnesmodalität. Den Schmerz vermittelnde periphere und zentrale neuronale Apparate werden als nozizeptives System genannt; die in ihm ablaufenden Prozesse der Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung noxischer Reize werden als Nozizeption zusammengefasst. Praktisch alle Organe und Gewebe enthalten (meist) polymodale Nozizeptoren unterschiedlicher Schwelle, die aus dünnen Afferenzen der Gruppen III und IV stammen und deren Terminalstrukturen sich als nicht korpuskuläre („freie“) Nervenendigungen im Gewebe verzweigen. Die in Nozizeptoren ablaufenden Prozesse der Transduktion und Transformation sind wahrscheinlich denen in anderen Sensoren des somatoviszeralen Systems analog. Bei Gewebsschädigungen kommt es zur Schwellenabsenkung (Sensibilisierung) der Noziseptoren durch Entzündungsmediatoren. Gleichzeitig werden aus ihnen Neuropeptide freigesetzt, die eine neurogene Entzündung auslösen.

13.3 Zentralnervöse Weiterleitung und Verarbeitung

In Rückenmark und Hirnstamm werden die noxischen Signale nach einer ersten Verarbeitung auf aufsteigende Bahnen aufgeschaltet, die direkt oder indirekt zum Thalamus ziehen. Gleichzeitig werden motorische und vegetative Reflexe ausgelöst. Vom Thalamus werden die nozizeptiven Signale an den Kortex weitergeleitet, was schließlich zur bewussten Schmerzempfindung führt. Die spinale nozizeptive Verarbeitung wird durch absteigende Hemmung moduliert. Analog der peripheren Sensibilisierung kommt es auch an den nozizeptiven Neuronen des ZNS bei peripheren Entzündungsprozessen zu Änderungen des Antwortverhaltens (zentrale Sensibilisierung). Der wichtigste erregende Transmitter im zentralen nozizeptiven System ist das Glutamat mit seinen verschiedenen postsynaptischen Rezeptoren. Mit dem Glutamat sind verschiedene Peptide koloalisiert, die als Neuromodulatoren wirken. Die endogenen Opiode wirken hemmend auf das zentrale nozizeptive System.

13.4 Neurobiologie klinisch häufiger Schmerzformen

Schmerzen durch Berührungsreize auf einer sonnenverbrannten Haut sind ein einfaches Beispiel einer Allodynie, also der Auslösung von Schmerzen durch nichtnoxische Reize; eine

erhöhte Empfindlichkeit auf noxische Reize wird dagegen Hyperalgesie genannt. Aktivierung nozizeptiver Afferenzen proximal von den nozizeptiven Terminalstrukturen resultiert in Schmerzen, die in das Versorgungsgebiet dieser Afferenzen projiziert werden, da die schmerzauslösende Aktivität normalerweise von dort stammt; chronische projizierte Schmerzen werden als neuralgische Schmerzen oder Neuralgie bezeichnet. Die Konvergenz nozizeptiver Afferenzen aus Eingeweiden und Haut auf dieselben sekundär afferenten Neurone ist wahrscheinlich hauptsächlich für das Entstehen übertragener Schmerzen verantwortlich. Bei völliger Schmerzunempfindlichkeit kommt es wegen der fehlenden Warnfunktion des Schmerzes rasch zu schweren Schädigungen und zu einer deutlich reduzierten Lebenserwartung.

13.5 Neurobiologische Aspekte der Schmerztherapie

Eine optimale Schmerztherapie gelingt nur nach einer sorgfältigen Diagnose vor dem Hintergrund der Kenntnis der Schmerzmechanismen sowie der Angriffspunkte und Wirkweisen der pharmakologischen, physikalischen und psychologischen Therapieverfahren. Pharmaka haben teils periphere, teils zentrale Angriffspunkte; die physikalischen Verfahren greifen teils direkt am noxischen Prozeß, teils indirekt über vegetative Reflex in das Schmerzgeschehen ein; die psychologischen Verfahren wirken im wesentlichen auf die emotionalen und kognitiven Komponenten der Schmerzes ein.

14. Der Gleichgewichtssinn

14.1 Physiologie des peripheren Sinnesapparates

In den Bogengängen befindet sich eine Membran aus einer gallertartigen Masse, die Bewegungen an die Sinneszelle überträgt. Bei Abbiegung der Villi in Richtung auf das Kinozilium wird die Entladungsrate in den afferenten Nervenfasern erhöht, bei Ablenkung vom Kinozilium weg wird sie erniedrigt. Jede Sinneszelle hat auch eine efferente Nervenfasern, die die Empfindlichkeit verändert.

Für die Makulaorgane sind Translationsbeschleunigungen der adäquate Reiz, sie sprechen also insbesondere auf die allgegenwärtige Gravitation an. Die Empfindlichkeit für derartige Linearbeschleunigungen beruht auf der Einlagerung spezifisch dichter Partikel (Kalzit) in die Otolithenmembran. Bei Änderungen der Kopfstellung ändern sich die Aktivitäten in den Makulaafferenzen.

Die Bogengangorgane sind unempfindlich gegenüber Linearbeschleunigungen, da die Cupula die gleiche Dichte besitzt, wie die Endolymph. Sie sprechen aber auf Drehbeschleunigungen an. Trotzdem ist bei kurzen Drehbewegungen die Cupulaauslenkung der Drehgeschwindigkeit und nicht der Drehbeschleunigung proportional. Entsprechend verhalten sich die Entladungsraten in den Bogenangafferenzen.

14.2 Das zentrale vestibuläre System

Afferenzen aus dem Vestibularapparat ziehen in die Medulla oblongata zu den Vestibulariskernen. In diese Kerne projizieren außerdem Afferenzen aus dem Halsbereich. Ausgänge aus den Vestibulariskernen dienen der Gleichgewichtserhaltung bei Stand und Gang, der Steuerung von Augenbewegungen, der Feinabstimmung der Motorik im Kleinhirn und, über kortikale Projektionen, der bewußten Empfindung von Körperstellungen.

14.3 Die Vestibularisreflexe und deren klinische Prüfung

Die Vestibularisreflexe werden in statische und statokinetische Reflexe eingeteilt. Statische Reflexe nehmen ihren Ausgang von den Makulaorganen, statokinetische von den Bogengangsorganen und den Makulaorganen. Ein wichtiger statokinetischer Reflex ist der vestibuläre Nystagmus, der die Augen langsam gegen eine Drehbewegung führt. Beim Anschlag der Augen erfolgt eine schnelle Rückführung in Drehrichtung. Der vestibuläre Nystagmus ermöglicht so eine Fixation von Gegenständen durch das Auge, auch während Drehbewegungen.

15. Hören und Sprechen

15.1 Die physikalischen Eigenschaften der Schallreize

In einem Schallfeld bauen die schwingenden Moleküle einen Schalldruck auf, der in PASCAL (Pa) gemessen wird. Weiter verbreitet ist jedoch die Angabe des Schalldruckpegels. Für dieses relative Maß wurde die Bezeichnung dB SPL gewählt. Die Schallfrequenz wird in Hertz (Hz) angegeben.

15.2 Die Leistungen des Hörsystems

Der Mensch kann Frequenzen zwischen 20 Hz bis 16 kHz hören. Ein Schall wird subjektiv hörbar, wenn er die Hörschwelle überschreitet. Um die Lautstärke verschiedener Töne zu vergleichen, wird ein subjektives Vergleichsverfahren verwendet, das den Lautstärkepegel von Tönen in phon angibt. Näherungsweise kann man aber auch über ein technisches Verfahren den Lautstärkepegel messen, die Angabe erfolgt dann in dB(A). Solche Meßverfahren sind wichtig, da das Ohr nicht nur gegenüber Schallreizen sehr empfindlich ist, sondern auch gegenüber Schädigungen. Dauerlärm oberhalb von 90 dB(A) führt zu Schwerhörigkeit.

Die subjektiv empfundene Tonhöhe korreliert mit der Schallfrequenz. Das Frequenzunterscheidungsvermögen ist bei konsekutiver Darbietung von Tönen sehr gut (bei 1000 Hz etwa 3 Hz). Bei gleichzeitiger Darbietung integriert das Hörsystem jedoch das Schallereignis zu keiner einheitlichen Empfindung, und Teiltöne werden erst dann aufgelöst, wenn sie mehr als eine Terz auseinander liegen.

15.3 Die Wirkungsweise des peripheren Hörapparates

Das äußere Ohr fängt den Schall auf und leitet ihn über die Kette der Gehörknöchelchen an das Innenohr weiter. Das Innenohr besteht aus drei schneckenförmigen gewundenen Kanälen, die mit Peri bzw. Endolymphe gefüllt sind. Die Perilymphe ähnelt in ihrer Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit (140 mmol/l Na) und die Endolymphe der Interzellularflüssigkeit (145 mmol/l K⁺). Das auf der Basilarmembran gelegene Corti-Organ trägt die Sinneszellen. Es sind die äußeren und die inneren Haarzellen. Von letzteren wird über afferente Nervenfasern die Information über den Schallreiz an das Gehirn geleitet.

Das Mittelohr dient dazu, den Schall der Luft an das flüssigkeitsgefüllte Innenohr zu leiten. Die Konstruktion von Trommelfell und Gehörknöchelchen verringert dabei Reflexionsverluste, die normalerweise beim Übertritt von Schallenergie von Luft auf Flüssigkeiten entstehen. So wird die Hörbarkeit von Schallsignalen wesentlich verbessert.

Auf das Innenohr kann der Schall auch über die Knochen übertragen werden.

Durch die Schwingungen der Stapesfußplatte wird entlang der Basilarmembran eine Wellenbewegung ausgelöst, die Wanderwelle. Die läuft in Richtung Helicotrema und bildet für jede Schallfrequenz an einem anderen Ort der Basilarmembran ein Schwingungsmaximum aus. Somit werden bestimmten Orten der Basilarmembran bestimmte Schallfrequenzen zugeordnet. Am Ort des Schwingungsmaximums findet für diese Frequenz dann die Reiztransduktion statt. Dadurch werden die Haarzellen erregt. Das positive endocochleäre Potential liefert für den Transduktionsprozeß die treibenden Kräfte. Durch das Abbiegen der Villi strömen K-Ionen in die Haarzellen (aus der Endolymphe) und depolarisieren sie. Die K-Ionen verlassen die Haarzellen die Perilymphe, die kein Potential aufweist.

Beim Transduktionsvorgang öffnet der mechanische Reiz zunächst Ionenkanäle an den äußeren Haarzellen. Diese reagieren auf den Ioneneinstrom mit oszillierenden Kontraktionen. Dadurch wird, beschränkt auf diesen Ort der Basilarmembran, die mechanische Schwingungsamplitude erhöht, die Wanderwelle wird lokal verstärkt. Diese so verstärkten Schwingungen erregen dann die benachbarten inneren Haarzellen, die den Reiz mit einer Transmitterausschüttung beantworten.

Elektrophysiologische Begleiterscheinungen des Transduktionsvorganges sind zunächst die cochleären Mikrofonpotentiale (gemessen am runden Fenster, entspricht dem Schalldruck), die von den Haarzellen stammen. Eine dem Reiz folgende Transmitterfreisetzung durch die **inneren Haarzellen** erregt die afferenten Nervenfasern, es entstehen Aktionspotentiale. Sie kodieren den Reiz auf zwei verschiedene Weisen. (1) Durch den Ort ihres Ursprungs auf der Basilarmembran wird eine Spektralanalyse des Schalls vorgenommen. Bestimmte Nervenfasern kodieren also bestimmte Schallfrequenzen. (2) Da der genaue Zeitpunkt der Aktionspotentiale durch die Schwingung der Basilarmembran determiniert wird, wird in ihren Sequenzen zusätzlich die Zeitstruktur des Schallreizes wiedergegeben. Dies ermöglicht dem Gehirn die Periodizitätsanalyse. In der geschädigten Cochlea fällt der Verstärkungsprozeß der äußeren Haarzellen aus. Es entsteht ein Hörverlust.

15.4 Das zentrale auditorische System

Das zentrale auditorische System führt die Musteranalyse durch. In den aufsteigenden Stationen der Hörbahn werden verschiedene Charakteristika des Schallsignals extrahiert, z.B. Anfang und Ende, Frequenzübergänge, Intensitätsmuster, Zeitstrukturen etc. Die Neurone reagieren dann spezifisch auf diese Eigenschaften. So werden in zunehmendem Maß bedeutsame Muster von Schallreizen (z.B. Sprache, arteigene Kommunikationslaute) herausgearbeitet, bis schließlich im Kortex Prozesse der Mustererkennung ablaufen und die semantische Bedeutung erablaufen und die semantische Bedeutung erkannt wird.

15.5 Spezielle Leistungen des auditorischen Systems

Das Hören mit zwei Ohren dient zum einen der akustischen Raumorientierung, zum anderen der Verbesserung der Hörbarkeit akustischer Signale in gestörter Umgebung. In beiden Fällen nutzt das ZNS Intensitäts- und Laufzeitunterschiede aus, mit denen ein akustisches Nutzsignal (z.B. Sprache) am Ohr des Hörers ankommt. Auch die akustischen Eigenschaften der Ohrmuschel werden vom Gehirn ausgenutzt. Schallrichtungen können so bis auf 3° genau angegeben werden. Die Hörbarkeit von Signalen kann um bis zu 15 dB verbessert werden.

15.6 Wichtige Methoden der Hörprüfung

Es gibt Schalleitungsstörungen, die im Mittelohr entstehen, Schallempfindungsstörungen, bei denen im Innenohr die Sinneszellen geschädigt sind und retrocochleäre Hörschäden, die Teile

des zentralen auditorischen Systems betreffen. Die verschiedenen Formen sind über audiometrische Verfahren zu diagnostizieren und voneinander abzugrenzen. Wichtigstes audiometrisches Verfahren ist die Schwellenaudiometrie. Ein Vergleich der Werte für Luft- und Knochenleitung erlaubt die Unterscheidung von Mittel- und Innenohrschaden. Sprachaudiometrische Verfahren geben bessere Auskunft über die Behinderung der Patienten. Ursachen von Hörstörungen sind Altersvorgänge, Schallschäden, Arzneimittelnebenwirkungen, Infekte und genetische Defekte. Bei Kleinkindern ist die Diagnose eines angeborenen Hörschadens besonders dringend, da diese Kinder schon im ersten Lebensjahr mit Hörgeräten versorgt werden müssen. Sonst entstehen irreversible Defizite in der Sprachentwicklung.

15.7 Physiologie des Sprechens

Die Stimmlage wird durch die Phonation (Stimmbildung) kontrolliert, die im Kehlkopf abläuft. Der Mechanismus, der den Inhalt (a,e,i usw.) bestimmt, wird Artikulation genannt. Er läuft im Nasen-Rachen-Raum ab. Die Stimmbänder im Kehlkopf können durch den Luftstrom zu Schwingungen angeregt werden und dadurch die Stimme bilden. Die erzeugte Tonhöhe hängt dabei in erster Linie von der Spannung der Stimmbänder ab. Kehlkopfmuskeln können diese Spannung beeinflussen. Bei einer Stimmbandlähmung ist eine Flüsterstimme noch möglich.

Die phonetisch wichtigen Bestandteile der Sprache, Vokale und Konsonanten, werden im Mund-Rachen-Raum gebildet, im sog. Ansatzrohr. Seine Form ist über Zungen- und Mundstellung sehr variabel. Die so entstehenden unterschiedlichen Räume haben verschiedene Eigenresonanzen. Diese Eigenresonanzen werden durch die Stimme angeregt und bilden die Charakteristika von Vokalen (sog. Formanten). Auch die Konsonanten werden, stimmhaft oder stimmlos, im Ansatzrohr gebildet.

Sprechstörungen können peripher oder zentral bedingt sein. Dabei ist eine Stimmbandlähmung weniger gravierend als eine Lähmung der Zungenmuskulatur, bei der die Formanten nicht gebildet werden können. Eine Sprachproduktion wird auch sehr mühsam bei motorischer Aphasie, bei der das Broca-Sprachzentrum betroffen ist.

16 Gesichtssinn und Okulomotorik

16.1 Sehen - Schauen - Blicken

Jedes Auge wird durch 6 äußere Augenmuskeln bewegt, die bei konjugierten Augenbewegungen, Vergenzbewegungen und Torsionsbewegungen koordiniert zusammenarbeiten. Die Augen bewegen sich während der Fixationsperioden von 0,2-0,6s Dauer nur minimal. Die visuelle Signalaufnahme erfolgt während dieser Zeit. Wechselt das Blickziel, so werden die Fixationsperioden durch kurze Sakkaden unterbrochen. Ein bewegtes Objekt wird durch gleitende Augenfolgebewegungen verfolgt, die dafür sorgen, daß das Bild des bewegten Objektes im Bereich der Fovea centralis gehalten wird. Dies gilt allerdings nur bis zu einer Objektgeschwindigkeit von etwa 60 %s. Bei höheren Geschwindigkeiten helfen Korrektursakkaden und Kopfbewegungen bei der Verfolgung des bewegten Objektes mit dem Blick.

Der optokinetische Nystagmus ist eine regelhafte Folge von gleitenden Augenfolgebewegungen und Rückwärtssakkaden, die ausgelöst werden, wenn sich großflächige visuelle Muster um den Beobachter drehen. Wie gut die Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase mit der Winkelgeschwindigkeit des bewegten Reizmusters übereinstimmt, hängt von der Winkelgeschwindigkeit des Reizmusters und der Aufmerksamkeit des Beobachters ab (Schaunystagmus/Stiernystagmus). Beim Umherblicken werden die Sakkaden von den Strukturmerkmalen (Konturen, Konturunterbrechungen) und

von besonders wichtigen Teilen eines Objektes gesteuert. Eine regelhafte Folge von Sakkaden und Fixationsperioden stellt sich beim Lesen ein.

16.2 Licht und Auge

Sichtbares Licht ist physikalisch gesehen ein Ausschnitt des elektromagnetischen Spektrums in einem Wellenlängenbereich zwischen etwa 400 und 750 nm. Durch verschiedene Adaptationsmechanismen beträgt der Leuchtdichtebereich, innerhalb dessen gesehen werden kann, etwa $1:10^{11}$. Bei konstanter Umweltbeleuchtung variiert die mittlere Reflektanz der meisten Gegenstände allerdings nur in einem Bereich von 1:40.

Lichtwahrnehmungen sind auch ohne physikalisches Licht und ohne Stimulation der Netzhaut durch ein retinales Bild möglich. Solche Lichtwahrnehmungen reichen von dem in völliger Dunkelheit gesehenen unstrukturierten Eigengrau über die Wahrnehmung farbiger Muster, Gesichter oder bildhafter Szenen im Dunkeln (phantastische Gesichterscheinungen) bis zu den pathologischen visuellen Halluzinationen. Inadäquate Reizung der Netzhaut oder des zentralen visuellen Systems löst ebenfalls Lichtwahrnehmungen aus, von denen die Migränephosphome klinisch eine besonders wichtige Rolle spielen.

Der dioptrische Apparat des Auges ist ein zusammengesetztes Linsensystem, das auf der Netzhaut ein umgekehrtes und verkleinertes Bild der Umwelt entwirft. Die äußere Oberfläche des dioptrischen Apparates, die Hornhaut, wird durch den Tränenfilm geschützt. Die Gesamtbrechkraft des Auges beträgt 58,6 Dioptrien, die Distanz des Knotenpunktes im reduzierten Auge von der Netzhaut 16,67 mm. Wenn der Sehwinkel eines Objektes bekannt ist, kann aus diesem Wert die Bildgröße auf der Netzhaut berechnet werden.

Die Größe der Pupillen und damit der mittlere Lichteinfall auf die Netzhaut wird durch die Ilrismuskulatur (M. sphincter pupillae, M. dilatator Pupillae) kontrolliert. Die zur Miosis (Verengung) führende Lichtreaktion der Pupillen kann durch getrennte Belichtung jedes Auges in eine direkte und eine konsensuelle Komponente unterteilt werden. Die Pupillen werden auch bei Verlagerung des Blickziels aus der Ferne in die Nähe enger (Naheinstellungsreaktion), wodurch die Tiefenschärfe des dioptrischen Apparates zunimmt. Da die Ilrismuskulatur durch das vegetative Nervensystem kontrolliert wird, ist die mittlere Pupillenweite auch ein Indikator der vegetativen Tonuslage.

Im menschlichen Auge werden verschieden weit entfernte Gegenstände auf der Netzhaut dadurch scharf abgebildet daß sich der Krümmungsradius der vorderen Linsenfläche ändert (Akkommodation). Die Linsenform wird durch die Wechselwirkung zwischen der Spannung im Ziliarmuskel und in den Zonulafasern bestimmt. Die Zonulafasern übertragen elastische Kräfte aus der Chorioidea und der Sklera über die Linsenkapsel auf die Linse. Wie groß die Akkommodationsbreite ist, hängt von der Elastizität der Linse ab. Mit zunehmendem Alter nimmt dieselbe und damit auch die Akkommodationsbreite ab. Im Alter zwischen 60 und 70 Jahren sinkt die Akkommodationsbreite unter 0,5 Dioptrien (Alterssichtigkeit, Presbyopie).

L Der dioptrische Apparat des Auges weist einige physiologische „Abbildungsfehler“ auf, die durch neuronale Kontrastmechanismen zum Teil kompensiert werden: der physiologische Astigmatismus ist in der Regel durch in horizontaler Richtung stärker als in vertikaler Richtung bestehende Krümmung der Hornhautoberfläche bedingt. Die sphärische Aberration kann wie in allen optischen Systemen durch Pupillenverengung reduziert werden. Die chromatische Aberration bewirkt, daß die Akkommodation von der spektralen Zusammensetzung des Lichtes abhängt, das von einem Objekt reflektiert wird. Streulicht und Trübungen im dioptrischen Apparat reduzieren ebenfalls die Sehschärfe. Kurzsichtigkeit (Myopie) und Übersichtigkeit (Hypermetropie) sind häufige Refraktionsfehler des Auges. Sie werden durch zerstreulichte bzw. sammelnde Linsen in Brillen oder Kontaktlinsen korrigiert. Durch Augenspiegeln im aufrechten Bild kann der Augenhintergrund etwa 15mal vergrößert

betrachtet werden. Mit dieser Methode läßt sich ein Urteil über pathologische Veränderungen der Netzhaut, der Papille, der retinalen Blutgefäße und des Sehnerven gewinnen.

Der Augeninnendruck schwankt normalerweise zwischen etwa 16 und 20 mm Hg. und hat eine wichtige Funktion für die Bulbusform und die richtige Distanz der Teile des dioptrischen Apparates vom Hornhautscheitel. Durch kombinierte Ultrafiltration und Sekretion wird die Menge des pro Zeiteinheit gebildeten Kammerwassers bestimmt. Die Abflußmöglichkeit des Kammerwassers über den Schlemmschen Kanal regelt den Augeninnendruck, dessen Werte durch Tonometrie gemessen werden können.

16.3 Signalaufnahme und Signalverarbeitung in der Netzhaut

Das skotopische Sehen mit den Stäbchen der Netzhaut ist an die Beleuchtungsbedingungen einer sternklaren Nacht angepaßt, das photopische Sehen mit den Zapfen dagegen an Tageslicht. In der menschlichen Netzhaut gibt es eine Klasse von Stäbchen und drei Klassen von Zapfen mit unterschiedlichen spektralen Absorptionskurven. In der Fovea centralis gibt es nur Zapfen. Der Transduktionsprozess des Sehens wird durch die Lichtquantenabsorption in den Sehfärbstoffen der Photorezeptoren eingeleitet. Durch einen mehrstufigen Zerfall von Sehfärbstoff entsteht Metarhodopsin II, das in eine intrazelluläre Enzymkaskade eingreift und über ein G-Protein der Photorezeptormembran die cGMP-Konzentration reduziert, was eine Abnahme des Natriumleitwertes und eine Hyperpolarisation des Membranpotentials der Photorezeptoren bei Belichtung zur Folge hat. Die Amplitude dieses hyperpolarisierenden Rezeptorpotentials nimmt nicht-linear mit dem Photoneneinfall pro Zeiteinheit zu.

Die rezeptiven Felder retinaler Neurone sind z.T. antagonistisch organisiert, d.h. wenn Belichtung des RF-Zentrums zu einer Erregung führt, bewirkt Belichtung der RF-Peripherie eine Hemmung und umgekehrt (On bzw. Off Neurone). Die Ganglienzellen des On und des Off-Systems übertragen Signale über retinale Hell- Dunkel- oder Farbwerte, während die On-Off-Ganglienzellen meist zum System der bewegungsempfindlichen Neurone gehören.

Nach den Leitungsgeschwindigkeiten der Opticusaxone lassen sich die retinalen Ganglienzellen in drei Klassen einteilen. Die On-Zentrum und Off-Zentrum-Neurone des magnozellularen Systems bilden schnell leitende dicke Axone und gehören zum achromatischen System. Die Ganglienzellen des parvocellularen Systems bilden dünnere markhaltige Axone und übertragen z.T. chromatische Information. Viele Ganglienzellen der Netzhaut haben markarme Opticusaxone. Dieses „koniozelluläre“ System besteht überwiegend aus On-Off-Neuronen, die z.T. bewegungsempfindlich sind, z.T. der Steuerung der Pupillomotorik und anderer vegetativer Reaktionen dienen. Insgesamt wird durch den Transduktions und Verarbeitungsprozess in der Netzhaut das optische Bild auf der Retina in das Erregungsmuster von mindestens 10 verschiedenen Neuronenklassen umgesetzt, was dem Prinzip einer parallelen Signalübertragung im Zentralnervensystem entspricht. Nervensystem entspricht.

16.4 Neurophysiologie und Psychophysik der Hell-Dunkel-Wahrnehmung

Die Impulsrate der Neurone des On-Systems ist linear mit der subjektiven Helligkeit, die des Off-Systems mit der subjektiven Dunkelheit eines Gesichtsfeldbereiches korreliert. Mit Hilfe dieser linearen Korrelationsregeln lassen sich einige elementare Phänomene des Hell-Dunkel-Sehens einfach deuten: Die Veränderung der Sehschärfe und des Simultankontrastes mit Abnahme der mittleren retinalen Beleuchtungsstärke korreliert mit einer Ausdehnung der RF-Zentren retinaler Neurone. Die retinale Lokaladaptation der On-Zentrum und Off-Zentrum-Neurone, die nach längerer gleichförmiger retinaler Belichtung zu anhaltenden Nachbildern führt.

Eine Lichtwahrnehmung kommt auch ohne Lichtquantenabsorption durch Deformierung des Augapfels in völliger Dunkelheit zustande. Entsprechend der psychophysischen Korrelationsregel werden während der Wahrnehmung dieser hellen „Deformationsphosphene“ die Ganglienzellen des On-Systems aktiviert, die des Off-Systems gehemmt.

Die subjektive Flimmerfusionsfrequenz nimmt im photopischen Bereich näherungsweise linear mit dem Logarithmus der Leuchtdichte eines Lichtreizes zu. Gleiches gilt für die Flimmerfusionsfrequenz der Impulsantwort retinaler Ganglienzellen. Bei hellen Lichtreizen erreicht die Flimmerfusionsfrequenz Werte bis maximal 90 Leuchtreize pro Sekunde.

16.5 Die Signalverarbeitung im retinotop organisierten visuellen System des Gehirns

Die Projektion der Axone der retinalen Ganglienzellen in subkortikale visuelle Zentren ist retinotop organisiert. Das Corpus geniculatum laterale (CGL), die Colliculi superiores, die prätektale Region, der Kern des optischen Traktes und der Hypothalamus sind die wichtigsten Projektionsziele der Axone retinaler Ganglienzellen. Das CGL dient der Übertragung der Signale über Form-, Farb-, Raum- und Bewegungswahrnehmung in die primäre Sehrinde.

Die Neurone der Area V1 verarbeiten jeweils ausgewählte Form-, Farb- oder Bewegungskomponenten der visuellen Reizmuster. Zytoarchitektonisch ist diese Signalverarbeitung durch die Bindung von oberflächenparallelen Zellschichten und senkrecht dazu angeordneten „Säulen“ aus Nervenzellen charakterisiert. Nervenzellen einer Säule haben receptive Felder im gleichen Bereich des Gesichtsfelds und oft näherungsweise gleiche funktionelle Eigenschaften. Fast alle afferente visuelle Information erreicht die Hirnrinde über die Verbindung des CGL mit der Area V1. Aus dieser werden die Signale zur Area V2, V3, V4 und die parietalen visuellen Hirnrindenfelder übertragen. Diese Hirnareale haben ihrerseits rückläufige Verbindungen zur Area V1. Durch die Verknüpfungen der Area V1 werden die neuronalen Signale, die unterschiedliche Struktureigentümlichkeiten der visuellen Reizmuster repräsentieren, auf unterschiedliche Hirnrindenareale verteilt (Prinzip der parallelen und rückgekoppelten Informationsverarbeitung in der Großhirnrinde).

Die extrastriären visuellen Hirnrindenareale (Areae V2, V3, V4) des Hinterhauptlappens übernehmen die afferenten visuellen Signale aus den verschiedenen Neuronenklassen der Area V1. Hierbei erfolgt eine Aufteilung nach funktionellen Gesichtspunkten. Die Area V2 hat überwiegend die Aufgabe der visuellen Gestalterkennung stationärer Reizmuster, die Area V3 Gestalterkennung kohärent bewegter Objekte oder Objektteile und die Area V4 Objekterkennung aufgrund charakteristischer Oberflächenfarben und Farbkontraste. Zur ungestörten Wahrnehmung eines visuellen Gegenstandes ist die koordinierte Aktivität aller drei Areale erforderlich.

16.6 Beispiele für die klinisch-diagnostische Anwendung der elementaren Sehphysiologie

Kenntnisse der elementaren Sehphysiologie sind erforderlich, um die Ergebnisse klinisch-diagnostischen Verfahren zur Untersuchung des Sehens zu deuten. Der Visus, die Sehschärfe an der Stelle des schärfsten Sehens, wird mit Landolt-Ringen oder normierten Buchstabentafeln bestimmt. Mit der quantitativen Perimetrie werden die äußeren Gesichtsfeldgrenzen und eventuelle Gesichtsfeldausfälle nachgewiesen. Aus der Art der Gesichtsfeldausfälle für beide Augen kann eine Läsion im afferenten visuellen System lokalisiert werden. Mit den einfachen visuell-evozierten Potentialen (VEP) und dem Musterwechsel-VEP können Läsionen in der Netzhaut und im afferenten visuellen System diagnostiziert werden. Die durch komplexe visuelle Reizmuster (Bilder von Objekten, Gesichtern usw.) ausgelösten VEP's enthalten gestaltspezifische „kognitive“ Komponenten.

16.7 Das Tiefensehen

Die Wahrnehmung der Tiefe des uns umgebenden extrapersonalen Raumes der dreidimensionalen Körperlichkeit der Sehdinge ist durch monokulare und binokulare Komponenten des Tiefensehens möglich. Das auf eine normale binokulare Fusion angewiesene stereoskopische Tiefensehen beruht auf der unterschiedlichen Abbildung der Gegenstände auf den Netzhäuten beider Augen (Querdissparation). In den Areae V1. und V2 des Hinterhauptlappens gibt es neuronale Mechanismen der binokularen Fusion und Nervenzellen, die die Distanz eines Gegenstandes vom jeweiligen Horopter messen.

16.8 Das Farbensehen

Das Farbensehen des normal Farbtüchtigen ist durch die Fähigkeit zur Wahrnehmung von etwa 7 Millionen Farbvalenzen ausgezeichnet, die sich durch Farbton, Sättigung und Dunkelstufe unterscheiden. Alle Farbvalenzen sind in einem dreidimensionalen Farbenraum darstellbar. Durch additive Farbmischungen von ausgewählten Spektralfarben können die Mischungsgleichungen zur Herstellung der Farbe „Weiß“ oder anderer Farbtöne dazu benützt werden, die Farbtüchtigkeit zu prüfen. Gleichzeitig kann man mit dieser Methode quantitative Daten zur Entwicklung einer Theorie des Farbensehens erhalten.

Die trichromatische Theorie des Farbensehens gilt für den Bereich der Signalaufnahme in den Photorezeptoren der Netzhaut, die Gegenfarbentheorie für die zeitliche und räumliche Signalverarbeitung in der Retina und dem afferenten visuellen System sowie den Areae V1 und V2. In extrastriären visuellen Regionen, vor allem Area V4 werden die Farbvalenzen des Farbenraumes in unterschiedlichen Nervenzellsystemen repräsentiert.

Die „peripheren“ Farbsinnesstörungen lassen sich in die Farbanomalien (trichromatisches Sehen) und die Farbenblindheiten (dichromatisches Sehen) einteilen. Die meisten dieser Störungen werden X-chromosomal vererbt, weshalb Männer wesentlich häufiger als Frauen „farbenblind“ sind. Stäbchenmonochromaten sind total farbenblind und besonders lichtempfindlich. Sie haben in Stäbchen und Zapfen nur einen Farbstoff, das Rhodopsin.

16.9 Hirnphysiologische Grundlagen der kognitiven visuellen Leistungen: Raum-, Objekt- und Zeichenerkennung

Im posterioren und inferioren Bereich der parietalen Großhirnrinde gibt es visuelle Assoziationsfelder, die für die Raumwahrnehmung (Areae 7, 39, 40] und die visuelle Bewegungswahrnehmung im extrapersonalen Raum (Areae MT, MST, FST) zuständig sind. Sie informieren den Organismus, wo sich im extrapersonalen Raum Objekte befinden und in welche Richtung und wie schnell dieselben sich bewegen. Diese Hirnregionen haben Verbindungen mit den blickmotorischen Zentren des Hirnstammes und erhalten andererseits Erregungszuflüsse aus okulomotorischen und blickmotorischen Hirnregionen. Sie sind für die bewusste Steuerung von Aufgelenkbewegungen wichtig. Eine unilaterale Läsion der Areae 7, 39 und 40 bewirkt einen räumlichen Hemineglect kontralateral zur Hirnläsion. Eine bilaterale Funktionsstörung der Areae MT und MST bewirkt eine schwere Beeinträchtigung der visuellen Bewegungswahrnehmung. Der Bereich des okzipitotemporalen Übergangsgebietes und der inferiore Temporallappen dienen beim Menschen und anderen höheren Primaten überwiegend neuronalen Mechanismen dieser Region sind daher wesentlich von Lernprozessen abhängig. Eine besonders wichtige Klasse von „Objekten“ unserer Umwelt sind die Gesichter der Artgenossen. Die visuellen Signale von Gesichtern werden in dafür spezialisierten neokortikalen Arealen des inferioren Temporallappens und in limbischen Hirnregionen verarbeitet. Der inferiore Temporallappen ist mit dem Gyrus fusiformis und dem Gyrus parahippocampalis an der medialen Hirnoberfläche

verbunden. Dies sind zerebrale Strukturen, die zur Identifikation individueller Gesichter unerlässlich sind. Bilaterale Läsionen im Bereich des okzipito-temporalen Übergangsgebietes bewirken eine Objektagnosie: ein Gegenstand kann noch genau im Raum lokalisiert, nicht jedoch in seiner Gegenständlichkeit erkannt werden. Bilaterale Läsionen im Bereich des Gyrus fusiformis und Gyrus parahippocampalis bewirken eine Prosopagnosie: ein Gesicht wird noch als solches erkannt, jedoch können Personen nicht mehr am Gesicht voneinander unterschieden werden. Oft ist auch die Erkennung mimischer Ausdrucksbewegungen aufgehoben.

Die Zuordnung von Farben zu Objekten oder Namen ist eine kognitive Hirnleistung, die von der Intaktheit der Verbindungen der Area V4 mit dem Gyrus angularis des parieto-temporalen Übergangsbereiches abhängt. Eine Läsion des linken Gyrus angularis bewirkt u. a. eine Beeinträchtigung der kategorialen Ordnung des Farbenraumes und eine Anomie (Benennungsstörung) für Farben. Auch die Zuordnung abstrakter visueller Zeichen zu Gegenständen, wie sie zum Lesen und Schreiben erforderlich ist, wird durch eine umschriebene Läsion des Gyrus angularis schwer beeinträchtigt (verbale oder literale Alexie). Hierbei ist der linke Gyrus angularis für die alphabetischen Schriftsysteme, der rechte für die ideographischen Schriftsysteme (z. B. chinesische Schriftzeichen) zuständig.

Wie in allen Sinnessystemen ist auch die visuelle Wahrnehmung von emotionalen Reaktionen begleitet, die vom Lernen in der Kindheit und Jugendzeit abhängen. Visuell ästhetische und visuell emotionale Reaktionen werden daher von der kulturellen und familiären Tradition und dem Zeitstil geprägt. Neurophysiologisch liegen diesen Reaktionen Verbindungen der temporalen und parietalen visuellen Integrationsregion mit menschspezifischen Strukturen in phylogenetisch alten Teilen des limbischen Systems zugrunde.

17. Geschmack und Geruch

17.1 Bau der Geschmacksorgane und ihre Verschaltung

Die Geschmackssinneszellen sind, eingebettet in Geschmacksknospen, in verschiedenen Typen von Papillen auf der Zunge repräsentiert. Als sekundäre Sinneszellen werden sie von afferenten Hirnnervenfasern (Nn. facialis, glossopharyngeus, vagus) versorgt, die die Information zum Nucleus solitarius der Medulla oblongata leiten. Von dort ziehen Fasern zum Gyrus postcentralis und zum Hypothalamus, wo sie gemeinsame Projektionsgebiete mit olfaktorischen Eingängen haben.

17.2 Geschmacksqualitäten

Es lassen sich 4 Grundqualitäten des Geschmacks unterscheiden, für die sich nur schwer topographische Verteilungsmuster auf der Zungenoberfläche erkennen lassen. Jede Papille ist für mehrere, meist alle vier, Geschmacksqualitäten empfindlich; selbst für einzelne Sinneszellen innerhalb einer Papille könnte ein breites Spektrum an Spezifität nachgewiesen werden. Die Qualitätskodierung der Geschmacksinformation beruht auf sich überlappenden Reaktionsprofilen der Sinneszellen.

17.3 Molekulare Mechanismen der Geschmackserkennung

Beim Geschmack lassen sich die vier Grundqualitäten süß, sauer, salzig und bitter unterscheiden, von denen jede durch spezifische Membranrezeptoren und unterschiedliche molekulare Signaltransduktionsmechanismen charakterisiert werden kann. Dabei werden sauer und salzig durch einen einfachen, selektiv permeablen Kationenkanal geregelt, während für süß und bitter

spezifische Rezeptormoleküle existieren, die über zweite Botenstoffe an Ionenkanäle gekoppelt sind. Soweit bekannt, sind in den meisten Geschmackssinneszellen die Rezeptortypen für mehrere Qualitäten repräsentiert. Die Kodierung Erkennung der Geschmacksinformationen beruht auf sich überlappenden Reaktionsprofilen der Sinneszellen. Diese werden bis in die zentralen Projektionsgebiete beibehalten. Adaptation der Geschmacksreize beruht vorwiegend auf peripheren Mechanismen.

17.4 Das Riechsystem

Riechsinneszellen sind primäre, bipolare Sinneszellen, die am apikalen Teil dünne Sinneshaare (Zilien) tragen und am anderen Ende einen Nervenfortsatz, der direkt auf die Mitralzellen in den glomerulären Strukturen des Bulbus olfactorius projiziert. Dort kommt es zu einer starken Konvergenz der Information. Periglomeruläre Zellen in der äußeren plexiformen Schicht des Bulbus und Körnerzellen in der inneren Schicht tragen durch ausgeprägte nur laterale Hemmelemente zur Signalverarbeitung bei. Die Ausgangsneurone aus dem Bulbus ziehen direkt zum limbischen System und weiter zu vegetativen Kernen des Hypothalamus und der Formatio reticularis sowie zu Projektionsgebieten im Neocortex. Die Einteilung der Tausende von Düften, die wir erkennen können, in verschiedene Klassen erfolgt recht willkürlich aufgrund von ähnlichem Geruch, Anosmien und Kreuzadaptation; eine molekulare Grundlage dafür fehlt bisher.

17.5 Neurophysiologie des Geruchs

Die Riechrezeptoren gehören zu einer viele Hunderte von Mitgliedern umfassenden Genfamilie, die sich in ihrer molekularen Struktur sehr ähnlich sind. Rezeptoren, spezifisch für eine Klasse von Duftstoffen, verteilen sich im Nasenepithel in Expressionszonen, die Grundlage für die Chemotopie des olfaktorischen Systems sind. Die Signaltransduktion wird über eine Erhöhung der cAMP-Konzentration (z.T. auch über IP_3) in der Zelle vermittelt. cAMP ist in der Lage, direkt einen Kanal zu öffnen, durch den Kationen in die Zelle fließen können. Dies führt zur Zellerregung. Dieser intrazelluläre Signalverstärkungsmechanismus erklärt die sehr niedrigen Schwellenkonzentrationen der Dufterkennung. Neben dem olfaktorischen ist auch das trigeminale System an der Duftwahrnehmung beteiligt. Beide zusammen ermöglichen unserem Geruchssinn, seine wichtige Rolle im Bereich der sozialen Beziehungen, der Fortpflanzung und der vegetativen und hormonalen Steuerung wahrzunehmen.

18. Grundlagen physiologischer Regelungsprozesse

18.1 Grundbegriffe biologischer und technischer Regelkreise

Vitale Funktionsgrößen (z.B. Blutdruck, Kerntemperatur) werden durch physiologische Regelkreise automatisch überwacht und konstant gehalten. Charakterisierendes Merkmal eines Regelkreises ist die negative Rückkopplung (negative Feedback) die Regelgröße wird kontinuierlich an den Regler (Kreislaufzentrum gemeldet) der über Stellglieder (Herz, Widerstandsgefäße) auf die Regelgröße zurückwirkt und selbsttätig Abweichungen vom Sollwert korrigiert. Viele Reflexe sind Äußerungen physiologischer Regelsysteme.

18.2 Dynamisches und stationäres Verhalten von Regelkreisen bei Störungen der Regelgröße

Die dynamische Übergangsfunktion eines Regelkreises beschreibt den Zeitverlauf der Regelgröße nach einer definierten plötzlichen Störung. Die Schnelligkeit der Regelung wird

durch die Totzeit, d.h. der Summe aller Latenzen im Regelkreis, begrenzt. Große Genauigkeit der Regelung bedingt Instabilität, also das Risiko ungedämpfter Schwingungen des Systems. Im stationären (Gleichgewichts-)Zustand werden die Elemente eines Regelkreises durch Kennlinien charakterisiert, also jeweils durch den quantitativen Zusammenhang zwischen den Eingangs- und Ausgangssignalen. Die Kennlinie des gesamten Regelkreises bestimmt, wie er stark er bei Störungen korrigierend auf die Regelgröße zurückwirkt.

18.3 Besonderheiten und komplexe Eigenschaften von physiologischen Regelkreisen

Bei der Analyse physiologischer Regelkreise lassen sich Grundsätze und Eigenschaften erkennen, die auch bei technischen Regelkreisen gelten bzw. realisiert sein können. Die Genauigkeit der Funktion eines Regelkreises wird durch das Auftreten von Instabilitäten begrenzt, die zum Auftreten von Regelschwingungen führen können. Die Regulation der Körpertemperatur wird durch eine direkte Eingabe der Störgröße am Regler effizienter, diese Funktion hat Ähnlichkeit mit der Arbeitsweise eines Außenfühlers bei der Regelung einer Hausheizung. Durch Sollwertführung läßt sich ein Regelkreis als Servosystem betreiben. Physiologische Regelkreise haben meistens multiple Stellglieder.

19. Vegetatives Nervensystem

19.1 Peripheres vegetatives Nervensystem: Sympathikus und Parasympathikus

Das periphere vegetative Nervensystem besteht aus Sympathikus (thorakolumbales System), Parasympathikus (kraniosakrales System) und dem Darmnervensystem. Die ersten beiden bestehen aus prä und postganglionären Neuronen, die in den vegetativen Ganglien synaptisch miteinander verschaltet sind. Sie innervieren eine Vielzahl vegetativer Effektororgane. Das Darmnervensystem ist ein spezialisiertes Nervensystem des Darmes, welches unabhängig vom ZNS funktioniert. Afferenzen von inneren Organen werden als viszerale Afferenzen bezeichnet.

19.9 Transmitter und ihre Rezeptoren in Sympathikus und Parasympathikus

Die Überträgerstoffe im peripheren Sympathikus und Parasympathikus sind Azetylcholin und Noradrenalin. Azetylcholin wirkt über nikotinerge Rezeptoren (Ganglien) und muskarinerge Rezeptoren (Effektororgane). Noradrenalin wirkt über α - und β - Adrenozeptoren. Neben Azetylcholin und Noradrenalin werden auch andere Substanzen als Transmitter im peripheren vegetativen Nervensystem benutzt, wie z.B. ATP, Stickoxid und Neuropeptide. Katecholamine aus dem Nebennierenmark wirken in hauptsächlich als Stoffwechselhormone.

19.3 Synaptische Übertragung in Sympathikus und Parasympathikus

Aus den Varikositäten der postganglionären Neurone freigesetzte Überträgerstoffe wirken primär über subsynaptische Rezeptoren auf die Effektoren. Exogen appliziert wirken jedoch über extrasynaptische Rezeptoren. Bei vielen Effektoren sind beide Rezeptoren entweder verschieden und/oder sie vermitteln ihre Wirkungen über verschiedene intrazelluläre Signalwege. Welche Rolle die extrasynaptischen Rezeptoren unter biologischen Bedingungen in dicht innervierten vegetativen Effektororganen wie den Arteriolen und den Herzschrittmacherzellen spielen, ist unbekannt.

Die Freisetzung von Transmitter wird auch im vegetativen Nervensystem durch Rückwirkung der Transmitter auf die präsynaptischen Endigungen bzw. Varikositäten meist hemmend, aber z.T. auch fördernd beeinflusst. Die Transmitter können auf ihre eigenen und auf die

präsynaptischen Endigungen benachbarter Synapsen zurückwirken. Nach Denervierung entwickeln einige Effektororgane eine Überempfindlichkeit (Supersensibilität) auf ihre Transmitter und diesen verwandten Pharmaka. Die meisten vegetativen Ganglien übertragen und verteilen die Aktivität der präganglionären Neurone. Prävertebrale Ganglien haben auch integrative Funktionen.

19.4 Das Darmnervensystem

Das Darmnervensystem reguliert Mobilität, Sekretion, Reabsorption und lokale Durchblutung der Mukosa im Magendarmtrakt. Es besteht aus afferenten Neuronen, Interneuronen und Motoneuronen, die in multiplen Reflexkreisen organisiert sind. Die propulsive Peristaltik wird durch drei Reflexe koordiniert. Parasympathikus und Sympathikus greifen modulierend in diese lokalen Reflexe ein.

19.5 Organisation des vegetativen Nervensystems im Rückenmark

Sympathikus und Parasympathikus sind in der Peripherie in vegetative motorische Endstrecken organisiert, welche die zentral erzeugten Aktivitäten auf die Effektororgane übertragen. Viele vegetative Neurone haben Spontanaktivität, deren Modulation Abnahme und Zunahme der Aktivität der Effektororgane erzeugt. Die Basis der zentralen Integration spinaler vegetativer Systeme ist die spinale vegetative Reflexmotorik, auf die die supraspinalen Einflüsse einwirken. Diese spinale Reflexmotorik funktioniert auch nach Durchtrennung des Rückenmarks im chronischen Zustand.

19.6 Organisation des vegetativen Nervensystems im unteren Hirnstamm

In der Medulla oblongata befinden sich die neuronalen Korrelate der Regulation des arteriellen Blutdrucks, des Magendarmtrakts und der Atmung und ihre Koordination. Die Afferenzen von den Organsystemen projizieren viszerotopisch in den Nucleus tractus solitarii. Die efferenten Ausgangssysteme projizieren durch den N. vagus zu den inneren Organen und über spinale descendierende Systeme zu den Motoneuronen und präganglionären Neuronen im Rückenmark. Am besten sind die Pressorezeptorreflexe untersucht, über die die phasische Regulation des arteriellen Blutdruckes abläuft.

19.7 Miktion und Defäkation

Speicherung und Entleerung der Inhalte von Harnblase und Dickdarm werden neuronal reflektorisch geregelt und stehen unter kortikaler Kontrolle. Hieran sind sakrale viszerale Afferenzen, parasympathische Efferenzen, Motoneurone (zu den Sphinkteren) spinale Reflexkreise und supraspinale Kontrollmechanismen beteiligt. Während der Entleerung kontrahieren sich die Organe bei gleichzeitiger Erschlaffung der Sphinkteren. Während der Speicherphasen sind die Sphinkteren kontrahiert.

19.8 Genitalreflexe

Die Veränderungen der Genitalorgane, die während des sexuellen Reaktionszyklus stattfinden, werden vom sakralen Parasympathikus und lumbalen Sympathikus erzeugt. Die neuronalen Mechanismen bestehen aus spinalen (sakralen und sakrolumbalen) Reflexen und supraspinalen Einflüssen, die über spezifische vegetative Neurone die erektilen Gewebe und Drüsen sowie die glatte Muskulatur der inneren Genitalorgane beeinflussen.

19.9 Aufgaben des Hypothalamus

Der Hypothalamus als ventraler Teil des Zwischenhirns ist afferent und efferent mit nahezu allen Hirnteilen verbunden. Er integriert vegetative, endokrine und somatomotrische Systeme zu homöostatischen Regulationen und Verhaltensweisen, die das Überleben der Individuen und der Art gewährleisten. Die hypothalamischen Programme werden durch Signale aus der Peripherie und vom Telenzephalon aktiviert.

20. Endokrinologie

20.1 Allgemeine Aspekte der Endokrinologie

Hormone werden von Drüsenzellen sezerniert und gelangen auf dem Blutweg an ihre Zielorgane, welche durch spezifische Rezeptoren ausgezeichnet sind. Diese Rezeptoren können in der Zellmembran sitzen, dann wirken sie über einen zweiten Botenstoff. Hormone, welche die Plasmamembranen gut passieren können (Steroid- und Schilddrüsenhormone) haben entweder zytosolische oder Kern-Rezeptoren und wirken direkt genomisch, d.h. sie hemmen oder stimulieren die Proteinsynthese.

Zahlreiche Organe im Körper besitzen Drüsenzellen, welche ihr Hormon nicht in die Blutbahn, sondern in das umliegende Gewebe abgeben. Die Hormone wirken dann an den sie produzierenden oder benachbarten Zellen (Auto-Parakrinie). Auch Nervenzellen können Hormone produzieren (Neurohormone), welche in die Blutbahn abgegeben werden, aber ebenfalls im Sinne parakriner Regulation im Zentralnervensystem wirken können. Auch synaptische Wirkungen dieser Substanzen sind beschrieben worden. Ultrasensible Nachweismethoden für Hormone haben immer eine immunologische Basis. Dabei kommen spezifische Antikörper gegen Hormone zum Einsatz. Als Indikator werden dann immer radioaktiv- oder andersartig markierte Hormone zugesetzt, welche mit der unbekannten Menge um die Antikörper (kompetitiv) konkurrieren.

Wie fast alle Funktionen im Körper sind auch die Mechanismen der Hormonproduktion und -sekretion geregelt. Die Wirkungen von Hormonen im Körper werden dabei dem hormonproduzierenden Organ direkt oder indirekt mitgeteilt, so dass ein geschlossenes Regelkreissystem über positive oder negative Rückkopplung entsteht. Die Rückkopplung kann über Nerven, ein zweites Hormon oder über das Hormon selbst laufen.

20.2 Hypophysenhinterlappensystem

Der Hypophysenhinterlappen (HHL) stellt ein Speicherorgan für das Oxytocin und das antidiuretische Hormon (ADH) dar. Präproformen dieser Hormone werden in den Zellkörpern der Neurone des Nucl. supraopticus und paraventricularis im Hypothalamus gebildet. Durch axonalen Transport gelangen die Hormone in den HHL, wobei das posttranslationale Processing schon im Zellkörper beginnt, im Axon fortgesetzt und in den Terminalien im HHL beendet wird. Das biologisch aktive Hormon wird dann bei jedem Aktionspotential ausgeschüttet (Elektrosekretionskopplung). Das antidiuretische Hormon (ADH) wirkt in erster Linie an den Sammelrohren der Niere, welche durch die ADH-Wirkung für Wasserpermeabel werden. Dadurch kann Wasser den aktiv reabsorbierten Ionen folgen, was zur Konzentrierung des Urins (Antidiurese) führt. Die Rückkopplung auf die ADH-produzierenden Neurone erfolgt durch Osmo bzw. Volumenrezeptoren. Wenn der HHL zerstört ist und kein ADH produziert wird, wird viel Urin produziert (Diabetes insipidus). Die osmotische

Zusammensetzung des Blutes wird den Hypothalamus direkt oder über Rezeptoren im Magen-Darm-Trakt vermittelt.

Das Oxytozin wirkt am Myoepithel der Brustdrüse und an den Muskelzellen des Uterus. Während der Schwangerschaft werden die uterinen Muskelzellen durch östrogene besonders für die Oxytozinwirkung sensibilisiert. Das ermöglicht die Beendigung der Schwangerschaft durch die Wehentätigkeit. Die Oxytocinfreisetzung wird zusätzlich über die Mechanorezeptoren verstärkt. Nach dem Einsetzen der Milchsynthese wird als Folge der mechanischen Reizung der Mamillen durch den Saugakt Oxytozin ausgeschüttet, welches zur Kontraktion des Myoepithels der Brustdrüse und damit zum Milchejektionsreflex führt. Die Mutter hilft dem Säugling also aktiv beim Stillakt. Oxytozinwirkungen beim Mann sind nicht bekannt.

20.3 Hypophysenvorderlappenssystem

Die Hormone des Hypophysenvorderlappens (HVL) sind entweder glandotrope oder nicht-glandotrope Hormone, d. h. sie haben in der Peripherie des Körpers drüsige oder nicht drüsige Erfolgsorgane. Die glandotropen Hormone sind die beiden gonadotropen Hormone follikelstimulierendes Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH), das thyreoideastimulierende Hormon (TSH) und das adrenokortikotrope Hormon (ACTH). Die beiden nichtglandotropen Hormone sind das Wachstumshormon (STH) und das Prolaktin. Die Freisetzung aller Hormone des Hypophysenvorderlappens (HVL) wird durch Hormone des Hypothalamus reguliert. Wenn diese Hormone stimulierend wirken, werden sie Releasing-Hormone (RH) genannt, während die hemmenden Hormone als Inhibiting-Hormone (IH) bezeichnet werden. Diese RH und IH werden von den neuronalen Axonterminalien in das portale Gefäßsystem ausgeschüttet, welches Hypothalamus und Hypophyse verbindet. Der Hypothalamus wird durch mesenzephal und limbische Strukturen über Innen- und Umwelteinflüsse informiert, so daß die Hormonsekretion des HVL immer auf diese Einflüsse reagieren kann. Nur die beiden nicht-glandotropen Hormone haben auch ein Inhibiting-Hormon.

20.4 Regulation der Gonadenfunktion

Die Freisetzung von FSH und LH wird durch ein Releasing-Hormon, das GnRH (LHRH) gefördert. Bei der Frau stimuliert FSH die Östrogen (Östradiol)-, LH die Gestagensynthese (Progesteron). Die Leydig-Zellen des Hodens werden durch LH zu vermehrter Androgenproduktion (Testosteron) angeregt, während FSH vermutlich nicht in die Steroidbiosynthese eingreift.

LH stimuliert die Leydig-Zellen zu vermehrter Testosteronproduktion. Das FSH stimuliert die Spermatogenese. Die Spermatogenese erfolgt in 3 Stufen: mitotische Teilung der Spermatogonien, Meiosis und Reifung der Spermatiden zu Spermatozoen. Für diese Prozesse sind hohe intratestikuläre Testosteronwerte notwendig. Die endgültige Reifung der Spermatozoen erfolgt in den langen Gängen der Nebenhoden. Zusätzlich produziert der Hoden noch ein FSH-inhibierendes Hormon, das Inhibin, so daß der Hoden über Testosteron die GnRH-Sekretion beeinflussen, über Inhibin direkt die FSH-Sekretion regulieren kann. Die Androgene haben eine eiweißanabole Wirkung und sind für das im Vergleich zur Frau stärkere Muskel- und Knochenwachstum des Mannes verantwortlich. Ferner stimulieren sie Sexual- und aggressives Verhalten (direkte Rückkopplung auf hypothalamische und limbische Systeme). Im Hoden wird aus Testosteron auch Östrogene erzeugt, die für die Reifung wichtig sind.

Das FSH stimuliert die Reifung einer Kohorte von Follikeln, von denen durch unbekannte Selektionsmechanismen ein Follikel dominant und da mit ovulationsbereit wird. Dieser

signalisiert durch hohe Östradiolsekretion ins Blut dem Hypothalamus und der Hypophyse Ovulationsbereitschaft, so daß dadurch die mittzyklische LH- und FSH-Ausschüttung ausgelöst wird. Das LH bewirkt die Ovulation und die Umwandlung des Follikels in ein Corpus luteum, welches neben Östradiol nunmehr auch Progesteron produziert. Dadurch erreicht die LH und FSH Sekretion wieder basale Werte. Hohe Östradiolspiegel in der Follikelreifungsphase bewirken im Endometrium des Uterus Proliferation. In Zusammenwirken mit Progesteron wird die Schleimhaut dann in ein sekretorisches Endometrium umgewandelt. Erfolgt keine Befruchtung, sistiert zwischen dem 12. und 14. Tag die Progesteronproduktion, und das Endometrium wird abgestoßen. Das ist die Menstruationsblutung.

GnRH wird in Pulsen ausgeschüttet. Das FSH stimuliert Follikelwachstum und die Östrogenproduktion im Ovar. Wenn ein ovulationsbereiter Follikel vorliegt, sind die Progesteronspiegel so hoch, daß vermehrt GnRH vom Hypothalamus ausgeschüttet wird. Dieses trifft auf hochsensible FSH- und LH-produzierende Zellen der Hypophyse, so daß es zu der stark vermehrten präovulatorischen Gonadotropinausschüttung kommt. Das LH bewirkt die Ovulation und die Bildung des Corpus luteums sowie die hohe Progesteronsekretion. Östradiol stimuliert das Endometrium des Uterus zum Wachstum. Das Progesteron wandelt das proliferierte Endometrium in ein sekretorisches um, so daß im Falle einer Befruchtung der Eizelle optimale Einnistungs- (Nidations-) Bedingungen für den Embryo vorliegen. Bleibt eine Schwangerschaft aus, vermindert das Corpus luteum nach ca. 14 Tagen die Progesteronproduktion. Als Folge davon wird das Endometrium abgestoßen (Menstruationsblutung).

20.5 Regulation von Schwangerschaft, Laktation und sexueller Differenzierung

Die Befruchtung der Oozyte erfolgt normalerweise in der Tube. Die befruchtete Eizelle beginnt sich sofort lebhaft zu teilen und humanes Choriongonadotropin zu bilden, welches die Progesteronsekretion des Corpus luteum aufrechterhält. Deshalb bleibt die Menstruationsblutung aus. Der Embryo findet deshalb auch ein nidationsberechtigtes Endometrium vor.

Einige Wochen nach der Nidation hat der Fetus eine Plazenta gebildet. Über die Nahrungs- und Sauerstoffversorgung durch die Mutter gewährleistet wird. Ebenso werden die Stoffwechselprodukte des Fetus über die Plazenta an das mütterliche Blut abgegeben. Im Verlaufe der fetalen Entwicklung werden große Mengen an DHEA gebildet, welches in der Plazenta zu Östriol umgewandelt und in den mütterlichen Blutkreislauf abgegeben wird. Ferner bildet die Plazenta noch ein laktogenes Hormon (HPL). In der Zeit übernimmt die Plazenta die Progesteronsynthese.

Über unbekannte Mechanismen kommt es nach 280 tägiger (40wöchiger) Schwangerschaft zur Wehentätigkeit. Der Östrogenspiegel und Progesteronspiegel steigt an. Progesteron inhibiert Östrogen, vor der Geburt fällt der Progesteronspiegel und Östrogen kann wirken. Im Verlauf der Wehentätigkeit wird vom HHL in Intervallen Oxytozin ausgeschüttet, welches die Wehentätigkeit aufrechterhält. Durch Kontraktionen des Myometriums wird das Baby aus dem Uterus durch die Scheide geboren. Mit Beendigung der Schwangerschaft kann Prolaktin die Milchsynthese stimulieren. Durch mechanische Reizung der Mamillen wird episodisch Oxytozin vom HHL ausgeschüttet. Durch Kontraktion des Myoepithels wird die Milch in die Milchgänge gepreßt (Milchejektionsreflex), welche vom Säugling leergesaugt werden können. Der Prog. und Öst.-spiegel fällt nach der Geburt (die Strukturen werden ausgeschieden).

In Anwesenheit eines Y-Chromosoms entwickeln sich im Fetus die Hoden, von denen sehr früh das Müllersche inhibierende Hormon produziert wird. Dadurch wird die Entwicklung der Müller-Gänge unterdrückt. Die ebenfalls früh produzierten Androgene stimulieren das Wachstum der Wolff-Gänge, aus denen sich Nebenhoden, Samenblase und Vas deferens bilden.

Wenn keine Hoden angelegt werden, also in Abwesenheit eines Y-Chromosoms, entwickeln sich durch Fehlen des Müllerschen inhibierenden Hormons die Müller-Gänge zum internen weiblichen Genital (Eileiter, Uterus und oberer Teil der Vagina). Das externe Genitale sowie die sekundären Geschlechtsmerkmale werden ausschließlich durch gonadale Steroidhormone determiniert. Bei Vorhandensein von hohen Androgenspiegeln schließt sich die Urethralfalte, und die Klitoris hypertrophiert zum Penis. Sind die Androgenspiegel niedrig, bleibt die Urethralfalte offen (Scheideneingang), die Klitoris bleibt klein.

20.6 Regulation von Pubertät und Menopause

Pubertät ist ein hypothalamisches Phänomen. Der GnRH-Pulsgenerator kommt in Gang, so daß die Hypophyse FSH und LH ausschüttet. Dieser Prozeß kommt erst langsam und zunächst nur nachts in Gang. Bei Jungen bewirken die nachts ansteigenden LH-Spiegel die Reifung des Hodens mit ansteigender Testosteronproduktion. Diese ansteigenden Testosteronspiegel bewirken die somatischen Veränderungen des Knaben zum Mann. Ferner wird durch das FSH und die hohen intratestikulären Testosteronkonzentrationen die Spermatogenese angeregt. Da die Androgene stärkere anabole Wirkungen besitzen als die Östrogene, sind Männer in der Regel muskelstärker und größer als Frauen. Bei beiden Geschlechtern bewirken die Sexualhormone zunächst epiphysäres Längenwachstum, dann jedoch am Ende der Pubertät Verknöcherung der Epiphysen und damit Stillstand des Längenwachstums. Die nächtlich vermehrt produzierten Östrogene bewirken die somatische Differenzierung des Mädchens zur jungen Frau. Mit fortschreitender Pubertät funktioniert der GnRH-Pulsgenerator auch tagsüber, was schließlich zu ausreichender Reifung eines Follikels und zur Ovulation führt.

Wenn der Follikelbesatz des Ovars "aufgebraucht" ist, bleibt die negativ rückkoppelnde Wirkung von Östradiol in den Hypothalamus aus. Als Folge davon wird vermehrt GnRH in Pulsen ausgeschüttet. Die Hypophyse reagiert mit vermehrter LH- und FSH-Sekretion, so daß postmenopausal die LH- und FSH-Werte auf hohem Basalwert mit hoher Amplitude pulsieren. Da Östrogene bei der Frau eine eiweißanabole Wirkung haben, kann es mit Aufhören der Ovarfunktion zur Enteiweißung und dadurch zum Mineralverlust des Knochens kommen. Die Diagnose einer solchen postmenopausalen Osteoporose ist klinisch außerordentlich wichtig, da sie durch Substitution (also Herstellung des physiologischen Zustandes) verhindert werden kann. Ein abgebauter Knochen kann durch Gabe von Östrogenen nicht wieder hergestellt werden.

21. Funktionen des Blutes

21.1 Grundbegriffe der Blutphysiologie

Blut ist Transportmedium für Atemgase, Nährstoffe, Stoffwechselend- und Zwischenprodukte, für Hormone und Vitamine sowie für Wärme. Der erwachsene Mann hat rund 5 l Blut. 44-46% dieses Volumens nehmen die Blutzellen ein (Hämatokrit). Frauen haben ein kleineres Blutvolumen und einen niedrigeren Hämatokrit als Männer. Die Blutviskosität (etwa 4,5) nimmt mit dem Hämatokrit zu.

21.2 Blutplasma

Blutplasma besteht aus Wasser, Eiweiß und kleinmolekularen Stoffen. Für die Erhaltung der vollen Funktionsfähigkeit der Zellen des Körpers ist die Isotonie des Blutplasmas, d. h. die Aufrechterhaltung eines konstanten osmotischen Druckes (wird zu etwa 96% von kleinmolekularen Anorganischen Elektrolyten erzeugt), eine Grundvoraussetzung (etwa 5600 mm/Hg). Neben der Isotonie bedürfen die Zellen der Isoionie, d. h. der Anwesenheit bestimmter Ionen in einem kritisch ausgewogenen Verhältnis.

Im Blutplasma sind 65-80 g/l einer Mischung von Proteinen mit unterschiedlichen Molekulargewichten gelöst. Ihre Anwesenheit verleiht dem Plasma seine relativ hohe Viskosität (1,9-2,6) im Vergleich zu Wasser. Zu den Funktionen der Plasmaeweißkörper gehören

- die Nährfunktion als rasch verfügbares Eiweißreservoir (das RES kann die Eiweißkörper in Aminosäuren umwandeln, die von den Zellen verwendet werden können),
- die Vehikelfunktion beim Transport von kleinmolekularen Stoffen mit dem Blutstrom
- die unspezifische Trägerfunktion bei der Bindung von Ionen in nicht diffusibler Form,
- die Erzeugung des kolloidosmotischen Druckes (im Plasma 25 mmHg, im Interstitium 5 mmHg),
- die Pufferfunktion der ampholytischen Plasmaeweißkörper, die zur Konstanthaltung des Blut-pH beiträgt,
- die Blutgerinnungsfähigkeit, die auf der Anwesenheit des Plasmaeweißkörpers Fibrinogen beruht,
- die Schutz und Abwehrfunktion des Blutes.

Mit Hilfe von Trennverfahren, wie z.B. der Dichtegradientenzentrifugation oder der Immunelektrophorese, lassen sich die Plasmaeweißkörper fraktionieren und quantitativ bestimmen. Da die Zusammensetzung der Plasmaeweißkörper sich bei vielen Krankheiten spezifisch verändert, hat die Analyse des Plasmaeweißgemisches große klinische Bedeutung erlangt.

Die **Albumin**fraktion erzeugt 80 % des kolloidosmotischen Druckes des Plasmas, weil es sehr viele gibt. Deshalb haben sie eine sehr große Oberfläche und können viel transportieren (Bilirubin, Fettsäuren, Penicillin,...). **α_1 -Globuline** transportieren Glucose (2/3), Vit.-B12, Thyroxin. **α_2 -Globuline** haben 8 Kupferatome gebunden und haben Oxidaseeigenschaften. **β -Globuline** transportieren Lipide und Polysaccharide und Transferrin. **γ -Globuline** tragen Antikörper und stehen im Dienste der Abwehr.

Das Plasma enthält Lipide, Kohlenhydrate und Aminosäuren. Die Konzentration dieser Stoffe kann nach Mahlzeiten stark ansteigen. Vitamine und Hormone gelangen mit dem Blutplasma zu

ihren Zielorten. Einige Substrate (z. B. Milchsäure) werden nach ihrem Transport im Blut erneut von Zellen aufgenommen. Stickstoffhaltige Stoffwechselendprodukte werden zu ihrer Ausscheidung in die Nieren transportiert.

21.3 Erythrozyten

Wie alle Blutzellen entwickeln sich die Erythrozyten aus pluripotenten Stammzellen unter dem Einfluß hormonähnlicher Wachstumsfaktoren (CSF); ihre Lebensdauer beträgt 100-120 Tage. Erythrozyten entwickeln sich aus pluripotenten Stammzellen im roten Mark der platten Knochen (Erythropoiese). Die reifen Erythrozyten sind flache, tellerförmige mit Hämoglobin gefüllte, kernlose Scheiben. Sie kreisen 120 Tage lang im Blut und werden dann abgebaut. Retikulozyten lassen sich von Erythrozyten durch in ihrem Zytoplasma enthaltene (anfärbbare) Granula mikroskopisch unterscheiden. Beim Gesunden sind 5-10 % der roten Blutzellen Retikulozyten. Die Erythrozythenneubildung wird durch Erythropoetin, das in der Niere durch Sauerstoffunterversorgung gebildet wird, angeregt. Die Wirkung von Erythropoetin wird beim Mann durch Androgen verstärkt, wodurch es beim Mann mehr Erys. im Blut gibt. Bei gesteigerter Erythropoiese kann ihr Anteil auf über 40 % ansteigen. Erythrozyten sind durch Hämoglobin, das den größten Teil der Festmasse ausmacht, für den Sauerstofftransport spezialisiert. Der Mangel an Hämoglobin wird als Anämie bezeichnet. Für den erythrozytären Status gelten folgende Mittelwerte: Erythrozytenkonzentrationen im Blut 5100000 / μ l (Männer) und 4100000 / μ l (Frauen), mittleres Erythrozytenvolumen (MCV) 88 fl, mittlere erythrozytäre Hämoglobinbeladung (MCH) 30 pg und mittlere erythrozytäre Hämoglobinkonzentration MCHC 335 g/l.

Der reife Erythrozyt gewinnt seine Energie aus anaerober Glykolyse. Es entsteht ATP, NADH und NADPH. ATP dient zur Aufrechterhaltung des Ionengradienten, NADH wandelt Methämoglobin in Hämoglobin um und NADPH reduziert Glutathion (Puffer für Oxidationen). Erythrozyten sind stark verformbar, wodurch ihre relative Viskosität in den Kapillaren abnimmt.

Die relativ hohe Eiweißkonzentration wird durch einen niederen Elektrolytspiegel kompensiert.

21.4 Leukozyten

Unter dem Sammelbegriff Leukozyten werden drei Gruppen von kernhaltigen Blutzellen zusammengefaßt, die wichtige Aufgaben bei der Abwehr von Krankheitserregern haben: Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Blut eines gesunden Erwachsenen enthält 4 000-10 000 Leukozyten. Granulozyten und Monozyten entwickeln sich im Knochenmark. Lymphozyten wachsen in lymphatischen Organen heran (durch Interleukin II stimuliert). Alle Leukozyten sind amöboid beweglich und können die Blutbahn verlassen (Leukodiapedese). Die Zellen können durch chemotaktische Stoffe (Interleukin 8, Komplementfaktoren) angelockt werden.

60% der Leukozyten im Blut sind Granulozyten. Davon sind 50-70% Neutrophile (die meisten Zellen haften an Gefäßwänden und können durch Streß oder Entzündungen mobilisiert werden; sie können in sauerstoffarmen Geweben Fremdkörper durch lysosomale Enzyme zerstören und phagozytieren), 2-4% Eosinophile (die Zahl schwankt mit dem Tagesablauf [vom Glukokortikoidspiegel abhängig]; sie können phagozytieren und sind an Wurminfektionen und allergischen Reaktionen beteiligt) und 0,5-1 % Basophile (sie haben ein Granula aus Heparin und Histamin, sie sind mit Lipasen am Fettabbau beteiligt [mehr freie Fettsäuren, durch Heparin] und sie tragen an Oberfläche IgE's, die Histamin freisetzen und die allergischen Symptome verursachen).

7% der Leukozyten im Blut sind Monozyten. Sie sind besonders aktive Phagozyten. Nach 2-3 Tagen im Blut wandern sie in das Gewebe und werden als Histiozyten oder Gewebemakrophagen sesshaft. Sie haben Rezeptoren für Immunglobuline und Komplementfaktoren und können zytotoxische Stoffe freisetzen. 25-40 % der Leukozyten im Blut sind Lymphozyten. Sie lösen spezifische Immunreaktionen aus.

Die kernlosen kleinen Thrombozyten (abgeschnürt aus den Megakaryozyten [stimuliert durch Interleukine 3 und 6] aus dem Knochenmark) im Blut (150 000 - 350 000) werden an verletzten Gefäßwänden aktiviert. Dabei geben sie Membranbestandteile und Inhaltsstoffe ihrer Granula ab, die die Blutstillung einleiten. PF3 ist kein Inhalt sondern ein Bestandteil der Membran.

21.6 Blutstillung

primäre Hämostase (durch Vasokonstriktion und mechanische Verstopfung der Gefäße)

Adhäsion: die Anlagerung der Thrombozyten an die Gefäßwand, durch den von Willebrandfaktor vermittelt (Rezeptor: Glykoproteine Ib). Die Plättchen verformen sich und es kommt zum Ca^{2+} Einstrom und dadurch zu Thromboxansynthese.

Aggregation: wird durch ADP (zum Teil aus zerstörten Geweben) eingeleitet. Aus dem Gewebe entweicht Gewebsthromboplastin, das Fibrin bildet. Fibrin aggregiert die Thrombozyten (über GP IIb und IIIa Ca^{2+}). Es strömt Ca^{2+} in den Thromozyten, welches Arachnoidinsäure in Thromboxan A₂ und in Endoperoxide umwandelt. Die Stoffe führen in den Thrombozyten zur *Sekretion* von Serotonin, Kaecholaminen und ATP, die zur Vasokonstriktion und weiter Aggregation führen. Durch die Strukturveränderung wird der PF3 an der Oberfläche frei.

Von intaktem Endothel wird immer Prostazyklin synthetisiert, welches die Aggregation verhindert, indem es cAMP freisetzt (stabilisiert den Thrombozyten) und Ca^{2+} wieder ins Zytosol transportiert.

Sekundäre Hämostase

Es gibt das *edogene* und das *exogene* System. Beide münden in eine **gemeinsame Endstrecke:**

Der Faktor Xa, Va (durch Thrombin aktiviert), Ca^{2+} und Phospholipoproteine (aus dem Blutplasma oder dem verletzten Gewebe) bilden eine Enzymkomplex der Protrombin in Trombin umwandelt. Das Fibrinogen spaltet sich in seine zwei Untereinheiten auf die aus α, β, γ Ketten bestehen. Von den α - und β -Ketten werden Fibrinopeptide A und B abgespalten (vasokonstriktorisch). Die Monomere lagern sich längsparallel an (in Anwesenheit von Ca^{2+} , Plasmafaktors und Fibrinopeptid A. In Anwesenheit von Trombin, Ca^{2+} und F XIIIa (durch Trombin aktiviert) entstehen kovalente Querverbindungen.

Edogene System:

Der Faktor XII, eine negative Oberfläche, HMKL, Kallikrein (und auch Trombin oder Trypsin) bilden einen Enzymkomplex der den Faktor XI und der den Faktor IX aktivieren. F IXa, Ca^{2+} PF 3 und VIII (durch Thrombin aktiviert) aktivieren F X.

Exogene System:

Lipoproteine (Gewebsthromboplastin) aus den Gewebszellen verbinden sich mit den F VII zu VIIa der Den Faktor X in Xa überführt.

Querverbindungen:

VIIa und Gewebsthromboplastin können den F IX aktivieren. VII kann durch IXa und XII aktiviert werden.

Fibrinolyse

intrinsisches System:

Ein Blutaktivator (durch Lysokinasen, Streptokinasen oder Sapohtokinasen) führt Plasminogen in Plasmin über. Plasmin spaltet den Thrombus.

Extrinsisches System:

Ein Gewebsaktivator (durch Trypsin oder Urokinase aktiviert) führt Plasminogen in Plasmin über.

Gerinnungsstörungen

erworbener Mangel; vorallem durch Leberschäden (kein II, VII, IX, X) oder Vit. K-Mangel.

Angeborene Mängel; Hämophilie A ($\neq$ F VII) oder Hämophilie B ($\neq$ F IX).

Grinnungshemmung

Temperatursenkung, nicht benetztbare Oberflächen, Ca-Komplexbilder (EDTA, K-Oxalat), Heparin (Bildet eine Komplex mit Anthithrombin III) und Kumarinderivate (Vit. K-Antagonist)

21.7 Abwehrfunktion des Blutes

Das Immunsystem besteht aus drei Komponenten:

- spezifisches Immunsystem: ist gegen bestimmte Antigene gerichtet (humoral: Antikörper und zellulär: T-Zellen, B-Zellen)
- unspezifisches humorales System: Komplementesystem
- unspezifisches zelluläres System: Makrophagen und phagozytierende Leukozythen.

Die Lymphozythen werden im Knochenmark gebildet. Die **B-Lymphozythen** werden auch dort geprägt und wandern in die sekundäre lymphatische Organe (Lymphknoten und Milz) aus. Die T-Lymphozythen werden im Thymus geprägt.

An der Oberfläche der B-Lymphozythen sind Antikörper (IgG und IgM) die als Rezeptoren fungieren. Bei Kontakt wandeln sie sich in Plasmazellen um, die Antikörper synthetisieren. Dazu brauchen sie Zytokine (aus T-Helferzellen oder Makrophagen). Einige werden zu Gedächtniszellen, die lange leben und proliferationsfähig bleiben.

Die T-Zellen teilen sich in T-Effektor und T-Gedächtniszellen (bei neuen Kontakt schnellere Antwort). Die Effektorzellen teilen sich in T4 und T8 Zellen. T4 Zellen sind Helferzellen (Zytokine, Chemotxis und CSF). T8 Zellen sind Killer und Supressorzellen (hemmen die B- und T-Zellen). Die T-Zellen haben keine membranständigen Antikörper. Sie erkennen sie nur präsentiert und Histokompatipilitätskomplexen. Klasse I an allen Kernhaltigen Zellen, erkannt von T8 und Klasse II an den mononukleären Phagozythen, erkannt von T4.

Null Zellen (hämatopoetische Vorläufer). Dazu gehören K-Zellen (zerstören mit IgG beladene Zellen) und NK-Zellen (unabhängig von Antige-Antikörperkomplexen; z.B. Tumorzellen).

Antigene

besteht aus eine hochmolekularen Trägermolekül ($M_g < 10\,000$) und den Determinaten.

Haptene verbinden sich mit Antikörpern, lösen aber keine Immunreaktion aus.

Immunglobuline

besten aus 4 Ketten (2 leichte 2 schwere) in Y-Form. Am Fad Teil binden die Antikörper (variable Region) und mit Fc Teil reagieren das Komplementesystem und die Rezeptoren (Makrophagen,...).

- IgG: aktiviert das Komplementesystem und binden an Oberflächen wodurch sie leichter zu phagozytieren sind.
- IgM: Pentamer, kann Zellen Agglutinieren (ABO) und kommt monomer in der Membran von B-Lymphozyten vor.
- IgA: monomer oder polymer in den Schleimhäuten.

- IgD: an der Oberfläche von B-Lymphozyten. IgE ist bei allergischen Reaktionen an der Oberfläche von basophilen Granulozyten und Mastzellen gebunden.

Komplementsystem

wird durch Antigen-Antikörperkomplexe und bakterielle Wirkstoffe aktiviert. Beim klassischen Weg bildet der C1 einen Komplex der C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 und C9 aktivieren. Beim alternativen Weg wirken bakterielle Wirkstoffe und Properdin. Die Faktoren zerfallen immer in zwei Teile. Der größere Teil bindet an die Zellmembran und aktiviert den nächsten Faktor und der kleine Teil wirkt chemotaktisch und permeabilitätssteigernd. Durch die Veränderung der Oberfläche kann die Zelle leichter phagozytiert werden. Der zytotoxische Komplex C5b-9 zerstört die Zellmembran.

Neutrophile Granulozyten und Monozyten binden mittels ihrer Fc-Rezeptoren antikörperbeladene und mittels ihrer C3-Rezeptoren komplementbeladene Fremdkörper und phagozytieren diese. Monozyten aktivieren zudem T-Lymphozyten durch die oberflächliche Präsentation von Antigenen und die Sekretion Immunmodulierender Zytokine.

C-reaktives Protein

wird gebildet bei bakteriellen Infektionen. Es aktiviert das Komplementsystem und gehört zu den Akut-Phase-Proteinen.

Interferone

sind anti-Viral Wirksam. α - Interferone (Lymphozythen), β - Interferone (Fibroblasten) und γ - Interferone (T-Lymphozythen). Sie hemmen die Fähigkeit der Viren zur Proteinsynthese.

Allergische Reaktionen und Immuntoleranz

Die wiederholte Exposition zu dem gleichen Fremdstoff führt in der Regel zu einer verstärkten Abwehrreaktion des Organismus. Dadurch bewirken „Impfungen“ aktiv eine Immunisierung. Andererseits können überschießende Immunreaktionen zu Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (ausgelöst durch Entzündungsmediatoren aus mit IgE beladenen Mastzellen und basophilen Granulozyten und durch humorale Antikörpern) oder vom verzögerten Typ (ausgelöst durch aktivierte T-Lymphozyten) führen. Bei der Immuntoleranz kommt es trotz Fremdstoffexposition nicht zur Abwehrreaktion.

21.8 Blutgruppen des Menschen

Das genetisch festgelegte Muster antigener Glykolipide der Erythrozytenmembran bestimmt die Blutgruppenzugehörigkeit im ABO-System. Alle Menschen, die die Eigenschaft A und B nicht haben, bilden Antikörper, die gegen die A- bzw. B-Antigene gerichtet sind. Bei der Blutgruppe 0 sind also Anti-A und Anti-B, bei der Blutgruppe A Anti-B, bei der Blutgruppe B Anti-A und bei der Blutgruppe AB keine Antikörper vorhanden. Die Antikörper im ABO-System gehören überwiegend zur agglutinierenden IgM-Klasse.

Im Rhesus-System ist das Erythrozytenmerkmal D das wichtigste innerhalb einer Gruppe von Partialantigenen (C, D, E, c, (d), e). Blut, dem das Antigen D fehlt, wird als rh-negativ (rh -) bezeichnet. Rh-negative Menschen bilden Anti-D Antikörper, wenn ihnen Rh-positive Erythrozyten übertragen werden. Anti-D-Antikörper sind in der Regel inkomplette IgG. Da diese die Plazentaschranke passieren können, droht Rh - positiven Feten einer rh-negativen Mutter eine hämolytische Unverträglichkeitsreaktion.

Zur Transfusion darf nur ABO- und Rhesus (D) gruppengleiches Blut verwendet werden. Außerdem muß vor jeder Blutübertragung eine Kreuzprobe durchgeführt werden. Thrombozytäre und leukozytäre Alloantigene können Transfusionsreaktionen verursachen.

22.1 Mechanik der Herzaktion

22.1 Allgemeine strukturelle Aspekte und Funktionszyklus des Herzens

Das Herz besteht aus zwei funktionellen Anteilen - der rechten und der linken Herzhälfte. Die rechte Herzhälfte nimmt sauerstoffarmes Blut vom Körper auf und pumpt es über die Lunge zum linken Herzen [kleiner Kreislauf]. Die linke Herzhälfte treibt mit Sauerstoff angereichertes Blut durch viele Parallelkreisläufe des Körpers wieder der rechten Hälfte zu (großer Kreislauf). Streng genommen existiert demnach nur ein Kreislauf mit zwei Antriebsmotoren. Bei der Geburt wird die Parallelschaltung beider Hälften des fetalen Herzens in eine Serienschaltung umgewandelt. Die Anforderungen des Kreislaufs an das Herz verlangen eine große Anpassungsbreite, die ein geordnetes Zusammenwirken aller Teilfunktionen voraussetzt.

Die Herzklappen haben die Funktion von Ventilen und verhindern, daß Blut in der Systole in die Vorhöfe zurückgetrieben wird (AV-Klappen) bzw. in der Diastole aus den großen Gefäßen in die Ventrikel zurückströmt (Aorten- und Pulmonalklappen). Die Systole der Herzkammer beginnt mit der isovolumetrischen Anspannungsphase gefolgt von der Austreibungsphase. Die entsprechenden Aktionsphasen der Diastole sind die isovolumetrische Entspannung und die Füllung. In den isovolumetrischen Phasen sind alle Klappen geschlossen: es erfolgen nur Anänderungen des intraventrikulären Drucks. In der Austreibungs- bzw. Füllungsphase öffnen sich die Arterien- bzw. AV-Klappen; es erfolgen Volumenverschiebungen bei relativ geringen Änderungen des Drucks. Unter Ruhebedingungen trägt die Vorhofkontraktion nur unwesentlich zur Kammerfüllung bei, und jede Herzkammer wirft etwas mehr als die Hälfte des enddiastolischen Blutvolumens von etwa 140 ml aus. Der sogenannte Ventilebenen Mechanismus bewirkt, daß während der Austreibungsphase der Ventrikel gleichzeitig Blut aus den herznahen Venen in die Vorhöfe hinein angesaugt wird. Auch die Ventrikelschlaffung ist von einer gewissen Sogwirkung begleitet.

22.2 Äußere Signale der Herztätigkeit

Wichtige Auskünfte über die Herztätigkeit lassen sich anhand von Signalen gewinnen, die unblutig (nicht-invasiv) und ohne nennenswerte Belastigung des Patienten gewonnen werden können. Von besonderer Bedeutung sind neben der Elektrokardiographie, der Herzschall, der Karotispuls (**Venenpuls**: a-Welle: Systole rechts; c-Welle: vorwölben der Trikuspidalklappen; x-Welle: verschieben der Ventilebene; v-Welle: Rückkehr der Ventilebene bei geschlossenen Klappen; y-Welle: einstrom des Blutes in den Ventrikel) und die Röntgenuntersuchung bzw. die Echokardiographie. (**Herztöne**: I. Anspannen der Ventrikelmuskulatur am Beginn der Systole; II. Schließen der Aorten und Pulmonalklappen; III. Einströmen des Blutes in der frühen Füllungsphase; IV. Vorhosystole) Der Herzschall (Auskultation, Phonokardiographie) gibt vor allem Auskunft über die Funktion der Herzklappen und ihre krankhaften Veränderungen. Mittels der Echokardiographie können Bewegungen der inneren Grenzflächen des Herzens dargestellt und sowohl funktionelle wie strukturelle Abweichungen erkannt werden. Unter klinischen Bedingungen sind für die Beantwortung spezieller Fragen invasive Meßmethoden, vor allem in Form von intravasal eingeführten Kathetern, im Gebrauch. Sie dienen u.a. der intrakardialen Druckmessung, der Blutgasanalyse, der röntgenologischen Gefäßdarstellung sowie der intrakardialen elektrischen Ableitung von speziellen Strukturen, wie z.B. dem HIS-Bündel.

22.3 Druck-Volumen-Beziehungen

Die Herzmuskulatur besitzt ähnliche Grundeigenschaften wie die Skelettmuskulatur: Ihre Kontraktion kann als vorwiegende Längenänderung bei konstanter Kraft (isotonisch) erfolgen oder als vorwiegende Spannungsentwicklung bei konstanter Länge (isometrisch). Die normale Kontraktionsform entspricht in etwa einer Untertützungskontraktion. Für das Intakte Herz gelten bei der Umsetzung von Wandspannung in Druck besondere Gesetzmäßigkeiten: Bei gegebener Wandspannung der Herzkammern hängt der resultierende intraventrikuläre Druck von der Herzgröße ab (Laplace-Beziehung). $p = k \frac{2d}{r}$ Kleine Herzen mit dicker Wand sind besser

geeignet, einen hohen Druck zu entwickeln als große Herzen mit relativ dünner Wand. Die unterschiedlichen Anforderungen an den rechten bzw. linken Ventrikel finden ihren Ausdruck in der Anordnung der Muskelzüge in der Ventrikelwand und in dem daraus resultierenden Bewegungsmuster.

Bei Auftragung des intraventrikulären Drucks gegen das Kammervolumen stellt sich ein Aktionszyklus der rechten bzw. linken Kammer wie als Schleifenfigur dar. Die von der Schleife umschlossene Fläche ist ein Maß für die geleistete Arbeit - daher auch die Bezeichnung Arbeitendiagramm. Das Arbeitendiagramm ist eine klassische Form der Darstellung, die wichtige Einblicke in die Herzdynamik ermöglicht. Zeitliche Beziehungen treten dabei nicht in Erscheinung.

Bei einem denervierten, von außen unbeeinflussten Herzen (z. B. im Herz-Lungen-Präparat) erfolgen die Druck-Volumen-Änderungen der Herzkammern innerhalb bestimmter Grenzen, denen im Druck Volumen-Diagramm die Gleichgewichtskurven entsprechen. Solche Gleichgewichtskurven sind die Ruhe-Dehnungs-Kurve (passive Druck-Volumen-Beziehung in der Diastole), die Kurve der isovolumtrischen Maxima und die Kurve der isobarischen Maxima. Diese Kurven gelten jeweils für verschiedene Füllungszustände. Die normale Ventrikelsystole stellt eine Unterstützungskontraktion dar. In der Diastole wird der betreffende Ventrikel unter Druck passiv gefüllt (Vorbelastung); in der Systole entwickelt er isovolumetrisch Druck bis zur Öffnung der Arterienklappen (Nachbelastung). Die systolischen Druck-Maxima liegen dabei auf der Kurve der Unterstützungsmaxima (U-Kurve). Jedem Füllungszustand entspricht eine eigene U-Kurve, die zwischen den zugehörigen isovolumetrischen und isobarischen Maxima verläuft. Die Kraft die entwickelt wird hängt nicht nur von der Überlappung der Faser ab sondern auch von der Ca^{2+} Konzentration die durch Dehnung erhöht wird.

22.4 Anpassung an wechselnde Belastungen

Der sogenannte Frank-Starling-Mechanismus befähigt das Herz aus sich heraus d.h. ohne neuro-hormonale oder sonstige Einflüsse, seine Forderleistung an veränderte Volumen-(Vor-) bzw. Druck-(Nach-)Belastungen anzupassen. Bei erhöhter Volumen-Belastung wird über eine stärkere diastolische Füllung ein größeres Schlagvolumen ausgeworfen. Bei erhöhter Druck-Belastung erfolgt die Anpassung stufenweise. Dabei wird über die Einstellung eines vergrößerten Restvolumens (stärkere Vordehnung) ein erhöhter Druck erzeugt und ein annähernd gleiches Schlagvolumen gefördert. Bei beiden Adaptationsvorgängen wird durch das Zusammenwirken beider Ventrikel die Anpassung verbessert, wobei der rechte Ventrikel als Druckverstärker für die Füllung des linken Ventrikels wirkt.

Beim innervierten Herzen in situ überlagern sich u.a. neuro-hormonale Einflüsse des Sympathikus (pos. Innotrope Wirkung) dem Frank-Starling-Mechanismus. Dementsprechend ist das Herz unter erhöhtem sympathischen Antrieb in der Lage, ohne Veränderung seiner Füllung ein erhöhtes Schlagvolumen auszuwerfen bzw. das gleiche Schlagvolumen gegen erhöhten Druck zu fördern. Darüber hinaus wird unter natürlichen Bedingungen ein wesentlicher Teil der

Anpassung an wechselnde Belastungen über eine Veränderung der Schlagfrequenz bewirkt. Der Frank-Starling-Mechanismus spielt jedoch auch beim Herzen in situ noch eine wichtige Rolle, wenn sich das Herz an veränderte Füllungsbedingungen anpassen muß, ohne das eine generelle Aktivitätssteigerung vorliegt. Leistungssteigerungen des Herzens, die nicht auf dem Frank-Starling-Mechanismus beruhen, werden auch als erhöhte Kontraktilität charakterisiert. Kardiale Kontraktilitätsmaße sind die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt \text{ max}$) in der Isovolumetrischen Anspannungsphase sowie die als Auswurfsfraktion (Schlagvolumen / enddiastolisches Volumen) in der Austreibungsphase. Das Herz hat auch endokrine Funktion (Wirkstoff Atriopeptin), die bei der Regulation des Blutvolumens mitwirken (zu hohe Dehnung des Vorhofes führt zur Freisetzung → vermehrte Wasserausscheidung in der Niere).

An häufig wiederholte Mehrbelastungen (sportliches Training) paßt sich das Herz durch Hypertrophie des Myokards an. Dabei nimmt bis zu einem kritischen Herzgewicht von ca. 500 (normal 300-350 g) die Größe der Herzmuskelzellen noch ohne gleichzeitige Zellvermehrung zu. Unter langdauernder pathologischer Belastung (Hypertonie, Klappenfehler) kommt es ebenfalls zur Hypertrophie und bei gleichzeitiger Volumenbelastung zur Dilatation. Versagen diese Kompensationsmechanismen, tritt eine Myokardinsuffizienz ein.

22.5 Energetik der Herzaktion

Das Herz leistet Arbeit, indem es das Schlagvolumen gegen den Gefäßwiderstand unter Druckaufwand verschiebt und indem es dessen träge Masse beschleunigt. Die Druck-Volumen-Arbeit pro Systole errechnet sich für eine Herzkammer vereinfacht aus dem Produkt von Schlagvolumen und systolischem Mitteldruck am Ventrikeldusgng. Sie liegt für das gesamte Herz unter Ruhebedingungen in der Größenordnung von 1 Nm. Die Beschleunigungsarbeit errechnet sich nach der Formel für die kinetische Energie $= \frac{1}{2}mv^2$, wobei m die Masse des zu beschleunigenden Blutes und v dessen Geschwindigkeit bedeuten. Unter Ruhebedingungen beträgt der Anteil der Beschleunigungsarbeit an der gesamten Herzarbeit nur etwa 1%. Dieser Anteil kann vor allem unter pathologischen Bedingungen erheblich ansteigen.

Das Herz bestreitet seinen Energiebedarf überwiegend aus dem oxydativen Abbau von Nährstoffen mit einem großen Anteil an Fettsäuren. Bei Körperruhe liegt der O_2 -Bedarf des , Herzens in der Größenordnung von $0,1 \text{ ml } O_2 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Dies entspricht etwa 10 % des Gesamt- O_2 -Verbrauchs des Körpers. Der O_2 -Verbrauch der Herzmuskulatur wird vor allem durch die entwickelte Faserspannung bestimmt und wächst mit deren Dauer. Frequenzänderungen wirken auf den O_2 -Verbrauch, indem sie die Netto-Arbeitszeit des Herzens verändern. Der Wirkungsgrad der Herzarbeit (Anteil des in mechanische Arbeit umgewandelten Energieaufwands) liegt zwischen 15 und 40 % und ist höher bei Volumenbelastung als bei Druckbelastung. Hinsichtlich des Nährstoffbedarfs ist das Herz ein „Allesfresser“. Die Entnahme von Nährstoffen aus dem Koronarblut richtet sich nach dem arteriellen Angebot. Durch den oxidativen Abbau von Milchsäure trägt das Herz zur Saure-Basen-Regulation bei (Laktat wird bei starker Muskelarbeit erzeugt). Der ATP-Bestand des Herzmuskels wird beim tätigen Herzen mehrfach pro Sekunde abgebaut und resynthetisiert.

Der Koronarkreislauf des Herzens ist ein Parallelzweig des Körperkreislaufs. Bei Körperruhe liegt der koronare Blutfluß beim Erwachsenen in der Größenordnung von knapp 1 ml/g min ; dies sind ca. 5% des Herzminutenvolumens. Im Unterschied zu anderen Teilkreisläufen zeigt der Koronarkreislauf starke Stromungsschwankungen, die eng mit der Herztätigkeit zusammenhängen. Der arterielle Einstrom erfolgt vor allem in der Diastole (rechts auch in der Systole; sonst hängt der Zustrom immer von Druck in der Aorta ab), der venöse Abstrom in der Systole (das Blut wird ausgepresst). Außerdem ist die O_2 -Aufnahme aus dem arteriellen Koronarblut erheblich größer als im Körperdurchschnitt. Ein steigender O_2 -Bedarf muß daher vor allem durch erhöhte Durchblutung gedeckt werden. Einer der am stärksten vasodilatierend

wirkenden Reize ist der O_2 -Mangel. Unter dem Einfluß verschiedener Wirkstoffe (Adenosin, K^+) und bei Einwirkung von mechanischen Scherkräften wird von den Endothelzellen der Gefäße Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt, das zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führt. Sauerstoffmangel führt zum Nachlassen der Herzkraft und zum Herzstillstand. Dauert der Sauerstoffmangel länger als 30 Minuten, treten irreversible Veränderungen des Herzens auf. Eine Herzinsuffizienz liegt vor, wenn das Herz bei genügendem venösem Blutangebot und unter Einsatz von Kompensationsmechanismen unfähig ist, den Organismus seinen Bedürfnissen entsprechend mit Blut zu versorgen.

23. Erregungsphysiologie des Herzens

23.1 Ursprung und Ausbreitung der Erregung

Muskuläre Funktionselemente des Herzens sind die Fasern des Arbeitsmyokards der Vorhöfe und Ventrikel und die Fasern des spezifischen Erregungsbildungs- und -leitungssystems. Die Herzmuskelfasern bilden ein verzweigtes Netzwerk, in dem sich Erregung ungehindert (1-2 m/s) ausbreitet (funktionelles Synzytium). Wie bei anderen Muskeltypen ist die Erregung der Auslöser der Kontraktion. Normalerweise entsteht die Herzerregung im Sinusknoten im rechten Vorhof und breitet sich zunächst über die Vorhöfe aus (100 ms). Nach einer Verzögerung (90 ms) im Atrioventrikularknoten folgt eine schnelle Ausbreitung (100 ms) über His-Bündel, Bündelschenkel und Purkinje-Fäden auf die Kammermuskulatur.

Die Zellen des ventrikulären Erregungsleitungssystems besitzen die Fähigkeit zur automatischen rhythmischen Erregungsbildung, jedoch mit herzsitzenwärts abnehmender Eigenfrequenz. Bei Ausfall der Erregungsbildung in einem übergeordneten Zentrum können nachgeordnete Stationen des Erregungsleitungssystems die Erregungsbildung übernehmen (Ersatzrhythmus). Störungen der Automatie mit sehr niedriger Kammerfrequenz können durch künstliche elektrische Stimulation der Herzkammern mittels implantierter Schrittmacher ausgeglichen werden.

23.2 Charakteristika des elementaren Erregungsablaufs

Die Grundform des Aktionspotentials der Herzmuskulatur zeigt, ausgehend vom Ruhopotenzium Gipfel des Overshoot (ca. +30 mV), gefolgt von einer langsamen Repolarisation mit einem charakteristischen Plateau. Die Gesamtdauer des Aktionspotentials beträgt ca. 200-400 ms. Bei der Entstehung des Aktionspotentials wirken verschiedene Populationen von spannungsgesteuerten Ionenkanälen zusammen. In Ruhe dominiert die K^+ Leitfähigkeit. Während des Aktionspotentials laufen folgende Vorgänge ab: Aufstrichphase: Anstieg der Na^+ Leitfähigkeit und schneller Na^+ Einwärtsstrom, anschließend Inaktivierung der Na^+ Kanäle. Plateauphase: Erhöhung der Ca^{++} Leitfähigkeit und langsamer Ca^{++} -Einwärtsstrom, gleichzeitig Reduktion der K^+ -Leitfähigkeit. Repolarisation zum Ruhopotenzial: verzögerte Aktivierung spezieller K^+ Kanäle, Abnahme der Ca^{++} Leitfähigkeit und Wiederanstieg der Ruhe K^+ Leitfähigkeit.

Es gibt K_1 -Kanäle die bei der Depolarisation geschlossen werden und K -Kanäle, die durch Depolarisation aktiviert werden.

Während der Plateauphase des Aktionspotentials ist die Ansprechbarkeit der Herzmuskulatur auf Reize aufgehoben (absolute Refraktärperiode). Im Verlauf der anschließenden Repolarisation kehrt sie zum Ruhewert zurück (relative Refraktärperiode). Das Refraktärverhalten beruht auf der Inaktivierung der Na^+ -Kanäle infolge Depolarisation. Die lange Refraktärzeit schützt das Herz im Dienste seiner Pumpfunktion vor zu rascher Neuerregung und verhindert das Kreisen von Erregungen im Netzwerk der Herzmuskulatur.

Im Arbeitsmyokard der Vorhöfe und der Ventrikel werden Aktionspotentiale durch Zuleitung ausgelöst. In Schrittmacherzellen erfolgt die Erregungsauslösung durch Spontandepolarisation im Anschluß an die Repolarisation der Aktionspotentials (langsame diastolische Depolarisation auch durch unspezifische Kationenkanälen). Die Steilheit der diastolischen Depolarisationen von potentiellen Schrittmachern (AV-Knoten, ventrikuläres Erregungsleitungssystem) nimmt im Herzen mit der Entfernung vom Sinusknoten ab. Im Sinusknoten entstehen die diastolischen Depolarisationen durch Abnahme der K-Leitfähigkeit und Zunahme der Na^+ -Leitfähigkeit. Im ventrikulären Erregungsleitungssystem existiert nur der letztere Mechanismus. In verschiedenen Herzregionen finden sich typische Abweichungen von der Grundform des Aktionspotentials: Niedrige Amplitude und träger Anstieg im Sinus- und im AV-Knoten, kurze Aktionspotentialdauer im Vorhofmyokard, lange Aktionspotentialdauer in den terminalen Purkinjefasern des ventrikulären Erregungsleitungssystems (Frequenzsieb).

23.3 Verknüpfung von Erregung und Kontraktion

Anders als beim Skelettmuskel wird beim Herzmuskel die Kontraktionskraft über Veränderungen der Aktionspotentialdauer bzw. über direkte Eingriffe in die elektromechanische Koppelung gesteuert. Bei der Kontraktionsauslösung durch das Aktionspotential löst der langsame Ca^{2+} -Einwärtsstrom eine Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern aus (Ca^{2+} getriggerte Ca^{2+} -Freisetzung). Die Aktivierung des kontraktile Apparates durch Ca^{2+} entspricht weitgehend den Vorgängen beim Skelettmuskel. Für die Erschlaffung ist eine Senkung des zytosolischen Ca^{2+} verantwortlich, vor allem durch Speicherung im sarkoplasmatischen Retikulum. Außerdem wird Ca^{2+} durch einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher und eine Ca^{2+} -Pumpe aus der Zelle transportiert. Die Kontraktionskraft der Herzmuskulatur kann beeinflusst werden durch Veränderung der Ca^{2+} -Aufnahme Aktionspotentialdauer, Frequenz, Sympathomimetika, Kalzium-Antagonisten) bzw. durch Veränderung der Ca^{2+} -Elimination (Herzglykoside). Veränderungen der Kontraktionskraft durch unterschiedliche Vordehnung (Frank-Starling-Mechanismus) beruhen z.T. auf einer dehnungsabhängigen Veränderung der Ca^{2+} -Empfindlichkeit des kontraktile Systems.

23.4 Einflüsse der vegetativen Herznerven und des Ionenmilieus

Sympathikus und Parasympathikus (N. vagus) beeinflussen das Herz vermittelt ihrer Überträgerstoffe Noradrenalin bzw. Azetylcholin. Einflüsse auf die Erregungsbildung (positiv bzw. negativ chronotrope Wirkung) greifen vor allem an den langsamen diastolischen Depolarisationen in den Schrittmacherzellen an. Noradrenalin bewirkt eine Versteilung, Azetylcholin eine Abflachung der diastolischen Depolarisationen. Der Vagus vermindert die Kontraktionskraft vor allem in den Vorhöfen (negativ inotrope Wirkung). Der Sympathikus verstärkt sie in Vorhöfen und Ventrikeln (positiv inotrope Wirkung). Einflüsse der vegetativen Herznerven auf die Erregungsleitung betreffen nur die AV-Region. Der Sympathikus beschleunigt die atrioventrikuläre Leitung (positiv dromotrope Wirkung), der Vagus verlangsamt sie (negativ dromotrope Wirkung).

Grundwirkungen von Azetylcholin sind Erhöhung der K^+ -Leitfähigkeit und Verminderung der Ca^{2+} -Leitfähigkeit im Bereich der Vorhöfe sowie eine sympathikus-antagonistische Wirkung. Noradrenalin erhöht die Ca^{2+} -Leitfähigkeit, stimuliert die intrazelluläre Kalziumspeicherung und verstärkt den Schrittmacherstrom (Leitfähigkeit). Unter den Einflüssen des Ionenmilieus auf die Herztätigkeit dominieren Veränderungen der extrazellulären K^+ -Konzentration. Fortschreitende Erhöhung von $[\text{K}^+]_e$ führt über eine Stimulation der Erregungsleitung zur Leitungsblockierung. Senkung von $[\text{K}^+]_e$ stimuliert die Automatie in den ventrikulären Schrittmachern und kann zu schweren Rhythmusstörungen führen.

23.5 Elektrokardiogramm: Kurvenform, Terminologie und Entstehung

Das Elektrokardiogramm (EKG) entsteht durch Stromschleifen, die während der Erregung des Herzens an die Körperoberfläche gelangen. In den EKG-Kurven werden zeitliche Spannungsänderungen zwischen definierten Stellen der Körperoberfläche dargestellt. Die einzelnen Ausschläge (P bis T) enthalten u.a. folgende Informationen über den kardialen Erregungsablauf : p-Welle = Erregungsausbreitung über die Vorhöfe; QRS-Gruppe = Erregungsausbreitung über die Kammern; T-Welle = Erregungsrückbildung in den Kammern.

Bei der Entstehung des EKG spielen nur solche Potentialdifferenzen eine Rolle, die im Außenmedium der Herzmuskelfasern längs der Faserachse auftreten dabei wie ein elektrischer Dipol. Dieser wird durch einen Vektor (Dipolvektor) dargestellt, der in Richtung des Faserverlaufs von minus (erregt) nach plus (unerregt) weist. Ruhende oder gleichmäßig erregte Fasern erzeugen kein Dipolvektor. Der Dipolvektor an der Erregungsfront (Depolarisationsvektor) zeigt in Richtung der Erregungsausbreitung, der Repolarisationsvektor zeigt in die Gegenrichtung. Die starken Aufzweigungen des Erregungsleitungssystems bewirken, daß jeweils nur kurze Abschnitte der Kammermuskulatur kontinuierlich von der Erregung passiert werden. Die fortschreitende Erregungswelle (Länge ca. 30 cm) ist daher immer nur in kurzen Abschnitten tatsächlich präsent. Zu jedem Zeitpunkt der Herzerregung summieren sich die Dipolvektoren zu einem räumlichen Integralvektor, dessen Größe und Richtung die Form der EKG-Kurve bestimmt.

Strecke = Intervall (= Abstand zwischen zwei Zacken); Intervall (Abstand mit den Zacken). $PQ < 0,2$, $QT = 0,32-0,39$, $QRS = 0,12$.

Die Veränderungen von Größe und Richtung des Integralvektors im Verlauf eines Herzzyklus lassen sich in einer Hüllkurve darstellen, der sog. Vektorschleife. Sie besteht aus drei EKG-analogen Komponenten (P-, QRS- und T-Schleife). Die Größe und Richtung der EKG-Ausschläge ergibt sich aus der Größe des entsprechenden Integralvektors (Nullabweichung der Vektorschleife) und seiner Projektion auf die Abgriffsrichtung. Das Fehlen einer Auslenkung im EKG (Nulllinienverlauf) kann verursacht sein durch: Verschwinden des Integralvektors oder Einstellung des Vektors senkrecht zur Abgriffsrichtung.

23.6 Ableitungsformen und diagnostische Aussagen des Elektrokardiogramms

Mit einer geeigneten Registriertechnik kann die Vektorschleife in verschiedenen Projektionsebenen auf einem Oszillographen-Bildschirm dargestellt bzw. registriert werden (Vektorkardiographie). Die gebräuchlichen Extremitäten- und Brustwandableitungen sind im Prinzip Projektionen der Vektorschleife auf entsprechende Ableitungslinien auf entsprechende Ableitungslinien. Bei den bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven (I-III) lassen sich die Ableitungslinien als Seiten eines gleichseitigen Dreiecks (Einthoven-Dreieck) darstellen, dessen Ecken von den Ableitungspunkten rechter Arm, linker Arm und linkes Bein gebildet werden. Die Winkelhalbierenden dieses Dreiecks entsprechen den Ableitungslinien der unipolaren Goldberger-Ableitungen (aVR, aVL, aVF). Bei den unipolaren Brustwandableitung nach Wilson liegt die Ableitungslinien in der Horizontalebene. Die Längsachse der frontal projizierten QRS-Schleife (elektrische Herzachse) gibt diagnostische Auskunft über die anatomische Herzlage. Sie kann aus den Extremitätenableitung ermittelt werden.

Das EKG liefert u.a. diagnostische Hinweise auf: Frequenz und Ursprung der Erregung, Rhythmus- und Leitungsstörungen, extra- und intrakardiale Einflüsse auf die Herzerregung, Durchblutungsstörungen des Herzens bis zum Myokardinfarkt. Die Bedeutung der EKG-Symptome ergibt sich erst aus dem klinischen Gesamtbild. Extrasystolen sind vorzeitige Herzaktionen außerhalb des regulären Grundrhythmus. Bei supraventrikulären Extrasystolen

wird der Grundrhythmus um die Vorzeitigkeit der Extrasystole verschoben; bei ventrikulären Extrasystolen stellt sich der Grundrhythmus nach einer kompensatorischen Pause wieder her.

AV-Block I: Überleitungszeit (PQ-Intervall >200 ms) verlängert; II: Nicht aus jede Vorhoferregung folgt eine Kammererregung; III: Kammer und Vorhof schlagen unabhängig. O_2 Mangel führt zum Plateauverlust ($\rightarrow$ neg. T-Welle, ST-Senkung).

Kammerflattern bzw. Kammerflimmern beruhen auf Wiedereintritt (Kreisen) von Erregungen im Netzwerk der Herzmuskulatur, wobei die Pumpfunktion des Herzens versagt und der Blutkreislauf sistiert. Voraussetzung ist eine Verkürzung der Erregungswelle infolge Herabsetzung der Leitungsgeschwindigkeit und Verkürzung der Refraktärzeit. Zwischen Flattern und Flimmern bestehen graduelle Unterschiede in der Erregungsfrequenz. Die Auslösung von Kammerflattern bzw. Kammerflimmern erfolgt meist durch vorzeitige Erregungen (Extrasystolen) während der frühen Erregungsrückbildung (vulnerable Periode). Lebensrettend wirken möglichst frühzeitig eingeleitete Beatmung und Herzmassage und schließlich die elektrische Defibrillation durch einen Stromstoß, der über großflächige Brustwandelektroden appliziert wird.

24. Gefäßsystem und Kreislaufregulation

24.1 Hämodynamische Grundlagen

Für die Strömung des Blutes im Gefäßsystem gelten die Gesetzmäßigkeiten der Hämodynamik. Danach ist die Stromstärke gleich der treibenden Druck dividiert durch den Strömungswiderstand. Sind verschieden weite Gefäße hintereinander geschaltet, so nimmt die mittlere Strömungsgeschwindigkeit mit abnehmendem Gefäßquerschnitt zu. Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz ist der Strömungswiderstand direkt proportional der Viskosität der strömenden Flüssigkeit und der Länge des Rohres sowie umgekehrt proportional der 4. Potenz des Radius. Dieses Gesetz gilt nur für die stationäre laminare Strömung einer homogenen Flüssigkeit in einem starren Rohr und ist daher auf die Strömung des Blutes nur eingeschränkt anwendbar. Es erklärt jedoch, warum der Hauptströmungswiderstand in den Arteriolen lokalisiert ist. Die laminare geht in eine turbulente Strömung über, wenn die Reynolds-Zahl einen kritischen Wert von 2000-2200 überschreitet.

Die scheinbare Viskosität des strömenden Blutes beträgt in großen Gefäßen 3-4 mPa $\times$ s. Bei kleiner Strömungsgeschwindigkeit und geringer Schubspannung nimmt die scheinbare Viskosität stark zu, weil sich in diesem Fall reversible Erythrozytenaggregate bilden. In Blutgefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 300 μ m bewegen sich die Erythrozyten vor allem im Axialstrom. Aufgrund der dadurch entstehenden zellarmen Randzone nimmt die scheinbare Viskosität deutlich ab. Dieser Effekt wird durch die Fluidität (Verformbarkeit) der Erythrozyten verstärkt. Auch in den Kapillaren, die von den Erythrozyten hintereinander passiert werden kommt es zu einer strömungsbedingten Verformung der Zellen. Die Erniedrigung der scheinbaren Viskosität des Blutes mit abnehmendem Gefäßdurchmesser wird als Fahraeus-Lindqvist-Effekt bezeichnet.

24.2 Eigenschaften der Gefäßwände und arterielle Hämodynamik

Der Dehnungszustand eines Gefäßes wird durch den transmuralen Druck, d.h. die Differenz zwischen dem intra- und dem extravasalen Druck, sowie durch die Dehnbarkeit des Gefäßes bestimmt. Ein Maß für die elastischen Eigenschaften eines Gefäßes ist der Volumenelastizitätskoeffizient E' , der als Verhältnis einer Druckänderung zu der entsprechenden Volumenänderung definiert ist. Dessen Kehrwert, die Compliance C , kennzeichnet die elastische Weitebarkeit des Gefäßes.

Der rhythmische Blutausschuss des Herzens erzeugt in der Aorta und in der A. pulmonalis Pulswellen, die sich bis zu den Kapillaren fortpflanzen. Dabei unterscheidet man einen Druckpuls, einen Strompuls und einen Querschnittspuls (Volumenpuls). Die Pulswelle wird an Orten, an denen der Wellenwiderstand sich ändert (Gefäßabzweigungen, Änderungen des Gefäßquerschnitts oder der Elastizität) reflektiert. Die Überlagerung der peripherwärts laufenden und der reflektierten Pulswellen führt in der Peripherie des Arteriensystems zu einer Zunahme der Druckpulsamplitude und zu einer Abnahme der Strompulsamplitude.

Beim Blutausschuss des Herzens steigt die Stromstärke in der Aorta bis zu einem Spitzenwert von 500-600 ml/s steil an und fällt danach auf Null ab. Ein kurzdauernder Rückstrom am Ende der Systole ist Ursache für die Inzisur in der zentralen Druckpulscurve. Diese Curve ist gekennzeichnet durch einen Anstieg bis zu einem Maximum, dem systolischen Blutdruck, gefolgt von einem Abfall bis zur Inzisur und einer langsameren kontinuierlichen Abnahme bis zu einem Minimum am Ende der Diastole, dem diastolischen Blutdruck. Die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck stellt die Blutdruckamplitude dar. Beim gesunden Erwachsenen in körperlicher Ruhe betragen der systolische Blutdruck ca. 120 mm Hg und der diastolische Blutdruck ca. 80 mm Hg. In den herzfernen Arterien kommt es aufgrund der Reflexion der Pulswelle zu einer Überhöhung der Blutdruckamplitude. Nach erneuter Reflexion (z.B. der rücklaufenden Pulswelle an der Aortenklappe) führt die wieder peripherwärts laufende Welle zur Ausbildung eines zweiten Gipfels in der herzfernen Druckpulscurve (Dikrotie). Die Pulswellengeschwindigkeit beträgt in der Aorta 4-5 m/s und nimmt infolge der abnehmenden Gefäßdehnbarkeit in den peripheren Arterien bis auf das Doppelte zu. Die terminalen Arterien und Arteriolen sind mit 45-50% am peripheren Gesamtwiderstand beteiligt und werden daher als Widerstandsgefäße bezeichnet.

23.4 Niederdrucksystem

Das Niederdrucksystem umfasst die Körpervenen, das rechte Herz, die Lungengefäße, den linken Vorhof und den linken Ventrikel während der Diastole; es enthält 85% des gesamten Blutvolumens. Der Druck im Venensystem nimmt von den Venolen (15-20 mm Hg) bis zu den großen herznahen Venen bzw. dem rechten Vorhof (3-5 mm Hg beim Liegenden) stetig ab. Maßgebend für den zentralen Venendruck sind die Füllung und die elastische Weitharkeit des Venensystems sowie die Herzaktion. Die Form des Venenpulses resultiert aus den Rückwirkungen der Herzaktion auf den Druck und den Durchmesser herznaher Venen. Die elastische Weitharkeit (Compliance) des Venensystems ist etwa 200mal größer als die des arteriellen Systems. Da Venen bei niedrigen Drücken große Volumina aufnehmen können, werden sie als Kapazitätsgefäße bezeichnet. In aufrechter Körperposition (Orthostase) bildet sich unter dem Einfluss der Schwerkraft im Gefäßsystem ein hydrostatischer Druckgradient aus. Die auf den Fußvenen lastende Blutsäule erzeugt hier einen hydrostatischen Druck von 85 mm Hg, während der zentrale Venendruck auf -3 mm Hg abfällt. Die Venen im Thoraxraum werden jedoch wegen des noch stärker negativen intrathorakalen Drucks (-3 / -5) offen gehalten; dagegen führt der negative hydrostatische Druck im Halsbereich zu einem Kollaps der Venen. Die hydrostatische Indifferenzebene, in der sich der venöse Druck (von etwa 11 mm Hg) bei einem Positionswechsel vom Liegen zum Stehen nicht ändert, liegt 5-10 cm unterhalb des Zwerchfells.

An der Förderung des venösen Rückstroms zum Herzen ist die Muskelpumpe beteiligt. Bei Kontraktion der Beinmuskulatur wird das Blut aus den zugehörigen Venengepöß und herzwärts befördert, wobei die Ventilwirkung der Venenklappen einen Reflux verhindert. Es entsteht keine geschlossene Blutsäule. Nur wenn der Druck zu groß wird, werden die Klappen auseinandergedrängt. Die Atmung verstärkt ebenfalls den venösen Rückstrom. Die Abnahme des intrathorakalen Drucks bei der Inspiration führt zu einer Aufdehnung der intrathorakalen Venen

und damit zu einer Zunahme des Blutstroms. Schließlich bewirkt die Verlagerung der Ventilebene des Herzens in der Austreibungsphase eine Druckabnahme im rechten Vorhof, wodurch ein Sogeffekt auf das Venenblut ausgeübt wird. Durch die Atmung entsteht auch ein höherer Druck im Abdomen (das Blut kann nicht nach unten [Klappen], nur nach oben).

24.4 Mikrozirkulation

Zu den Gefäßen der Mikrozirkulation gehören die Arteriolen, die terminalen Arteriolen, die Metarteriolen, die Kapillaren, die postkapillären Venolen und die Venolen. In einigen terminalen Strombahnen finden sich arteriovenöse Anastomosen. Die 8-10 Milliarden durchströmten Kapillaren des Menschen in Ruhe haben einen Gesamtquerschnitt von 0,2-0,4 m² und eine effektive Austauschfläche von etwa 300 m² (Durchmesser 4-5 µm). Bei den Kapillaren vom kontinuierlichen Typ erfolgt der Stoffaustausch hauptsächlich durch die Interzellularspalten. Die Dichte und die Anordnung der interzellulären Verbindungsleisten (tightjunctions) in diesen Spalten bestimmt das Ausmaß der Permeabilität. Bei den fenestrierten Kapillaren können Stoffe durch intrazelluläre Poren (50-60 nm → 100-1000 mal permeabler für Wasser, z.B. Niere), bei den diskontinuierlichen Kapillaren durch inter- und intrazelluläre Lücken ausgetauscht werden (0,1 - 1 µm, z.B. Milz, Knochenmark).

Lipidlösliche Stoffe werden durch Diffusion über die gesamte Endothelfläche der Kapillaren und postkapillären Venolen ausgetauscht (durchblutungsbeschränkt). Dagegen ist der diffusive Transport von Wasser und wasserlöslichen Stoffen auf die Passagewege der Poren und Interzellularspalten beschränkt (diffusionsbeschränkt). Dabei hängt der effektive Diffusionskoeffizient vom Verhältnis Molekül- zu Porengröße ab. Während kleine Moleküle, wie Glukose, bei der Wandpassage kaum behindert werden, bilden die kleinen Poren (Radius: 5 nm) für Makromoleküle eine Schranke (Konzept der molekularen Siebung). Da jedoch Plasmaproteine und damit auch Immunglobuline und proteingebundene Substanzen in das Interstitium gelangen, nimmt man an, daß auch große Poren (Radius: 20-30 nm, 1:12000) vorhanden sind, die durch Fusionierung von Membraninvaginationen entstehen könnten.

Beim Flüssigkeitsaustausch im Kapillarbereich bewirkt die hydrostatische Druckdifferenz zwischen Kapillare und Interstitium (ΔP) eine Auswärtsfiltration, die kolloidosmotische Druckdifferenz zwischen Blutplasma und interstitieller Flüssigkeit ($\Delta \pi$) eine Einwärtsfiltration (Reabsorption). Der effektive Filtrationsdruck ergibt sich aus $\Delta P - \Delta \pi$. Bei der Berechnung des pro Zeiteinheit filtrierten Volumens (Starling-Gleichung) sind zusätzlich noch der Filtrationskoeffizient und der Reflexionskoeffizient zu berücksichtigen. Im arteriellen Schenkel der Kapillaren überwiegt die Auswärtsfiltration, im venösen Schenkel die Reabsorption. Im gesamten Organismus werden etwa 20 l/Tag filtriert, aber nur 18 l/Tag reabsorbiert; der Rest von 2 l/Tag wird über die Lymphgefäße abtransportiert. Ödeme, d.h. pathologische Flüssigkeitsansammlungen im Interstitium oder in den Zellen, können entstehen bei Erhöhung des kapillären Blutdrucks (z. B. kardiales Ödem), bei Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks im Plasma (z. B. Hungerödem), bei gesteigerter Permeabilität der Kapillarwände (z. B. Entzündungsödem) oder bei Störung des Lymphabflusses (regionales Lymphödem). Ödeme sind aber seltener als sie zu erwarten wären, weil das Interstitium nur schwer dehnbar und der Abfluß auf das Aufkommen eingestellt wird.

Zum Lymphgefäßsystem gehören die Lymphkapillaren, deren Endothelien gut permeabel sind, und die größeren Lymphgefäße, die als Ductus thoracicus und als Ductus lymphaticus dexter in das Venensystem einmünden. Die eingeschalteten Lymphknoten verhindern das Einschwemmen schädlicher Substanzen in das Blut. Die überschüssige interstitielle Flüssigkeit mit den darin enthaltenen Proteinen wird in die Lymphkapillaren aufgenommen und durch rhythmische Kontraktionen der glatten Muskulatur der größeren Lymphgefäße zu den Venen transportiert, wobei zahlreiche Klappensysteme den Rückfluß verhindern. Kontraktionen der

Skelettmuskulatur können den Transport beschleunigen. Die Lymphe enthält etwa 3- 4 % Proteine und intestinal aufgenommene Lipide. Sie ist aufgrund ihres Fibrinogengehaltes gerinnungsfähig.

24.5 Lokale Durchblutungsregulation

RUHETONUS

In den einzelnen Organstromgebieten weisen die Gefäße einen unterschiedlichen Ruhetonus auf, der sich aus dem basalen Tonus und einem sympathisch-adrenerg vermittelten Tonus ergibt. Dementsprechend variiert die Ruhedurchblutung. Das aus den Varikositäten freigesetzte Noradrenalin wird zu annähernd 80 % wieder aktiv aufgenommen, der Rest enzymatisch abgebaut oder mit dem Kapillarblut abtransportiert. Die Entladungsfrequenz der sympathisch konstriktorischen Fasern beträgt in Ruhe 1 -2 Impulse und führt bereits bei 8-10 Impulsen zu maximaler Konstriktion. Bei Absenkung der tonischen Entladungsfrequenz kommt es zur Vasodilatation. Die sympathisch ausgelöste Konstriktion der kleinen terminalen Arterien und Arteriolen und damit die Abnahme der Durchblutung ist besonders stark in der Haut und Skelettmuskulatur, weniger stark in den Niere und am Intestinaltrakt ausgeprägt, während im Myokard, im Gehirn und in der Lunge bei Sympathikusaktivierung keine wesentliche Durchblutungsänderung eintritt. Eine starke Konstriktion der Widerstandsgefäße führt zur Flüssigkeitsverschiebung aus dem extravasalen in den intravasalen Raum. Außerdem kommt es bei einer Steigerung der sympathisch-adrenergen Aktivität infolge Abnahme des Venendrucks und aktiver Venokonstriktion zu einer Reduktion des venös gespeicherten Blutvolumens.

Bei einigen Tieren und möglicherweise auch beim Menschen existiert ein System, das - ausgehend vom frontalen Kortex - über sympathische cholinerge vasodilatatorische Fasern die Widerstandsgefäße der Skelettmuskulatur innerviert. In Stresssituationen kann hierüber eine transiente Dilatation der Muskelgefäße ausgelöst und damit ein exzessiver arterieller Blutdruckanstieg verhindert werden. Parasympathische cholinerge vasodilatatorische Fasern dürften eine funktionelle Bedeutung haben für die Vasomotorik der Genitalgefäße, Piaarterien und Koronararterien. Die durch Aktivierung parasympathisch-cholinerg Fasern ausgelöste Dilatation kommt in einigen Gefäßregionen auf indirektem Wege, durch Bildung und Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus den terminalen Nervenendigungen, zustande. So wird die für die Erektion des Penis wichtige Dilatation der Arteriolen der Corpora cavernosa vollständig über NO kontrolliert. Durch Reizung von Nozizeptoren in der Haut kann eine lokale Vasodilatation ausgelöst werden. Diese Reaktion soll dadurch entstehen, daß Erregungen nicht nur afferent (orthodrom) zum Rückenmark geleitet werden, sondern auch ohne Einschaltung einer Synapse über kollaterale Fasern efferent (antidrom) zu den Arteriolen des betreffenden Hautgebietes gelangen (sog. Axonreflex). Die durch Bestreichen der Haut mit einem spitzen Gegenstand ausgelöste Dreifachantwort (fokale Rötung, sich ausbreitende Rötung, Ödem) wird ebenfalls auf einen Axonreflex zurückgeführt.

LOKALE METABOLITEN

Die rasche Erhöhung des transmuralen Drucks führt in terminalen Arterien und Arteriolen zu einer Kontraktion der Gefäßmuskulatur (Bayliss-Effekt). Diese myogene Antwort stellt als Grundmechanismus der Autoregulation in vielen Organen eine weitgehende Unabhängigkeit der Durchblutung vom arteriellen Druck sicher. Bei Stoffwechselsteigerungen (Zunahme von P_{CO_2} , $[H^+]$, $[K^+]$ und Abnahme von P_{O_2} sowie verstärktem Anfall von Adenosin) kommt es zu einer Vasodilatation. Histamin (aus Mastzellen) löst eine Dilatation der Arteriolen und eine Steigerung der Kapillarpermeabilität aus. Serotonin (Thrombozyten) (5-HT) bewirkt an Arterien mit intaktem Endothel eine Dilatation und an solchen mit geschädigtem Endothel eine

Konstriktion, wobei die Effekte von der Anzahl und Verteilung der 5-HT-Rezeptoren abhängen. Eikosanoide sind Derivate des Arachidonsäuremetabolismus und haben ein vielfältiges Wirkungsspektrum: Prostaglandin 12 (Prostazyklin) führt an den meisten Gefäßen zu einer Dilatation. Die Prostaglandine E_1 , E_2 und D_2 wirken ebenfalls überwiegend vasodilatatorisch, dagegen Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und Thromboxan AZ vasokonstriktorisch. Der „Endothelium-derived hyperpolarizing factor“ (EDHF) ist wahrscheinlich ein Epoxid der Arachidonsäure. Leukotriene sind wichtige Mediatoren bei entzündlichen Reaktionen. Der plättchenaktivierende Faktor (PAF) ist an lokalen und systemischen vasomotorischen Reaktionen unter pathologischen Bedingungen beteiligt.

Die Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin, die unter Ruhebedingungen 0,1-0,5 bzw. 0,5-3 nmol/l betragen, steigen bei körperlicher Arbeit bis auf 5-10 nmol/l an. Beide Hormone haben aufgrund ihrer Reaktion mit α_1 -Adrenozeptoren vasokonstriktorische Effekte. Adrenalin, das auch eine starke Affinität zu β -Adrenozeptoren besitzt, bewirkt allerdings in physiologischen Konzentrationen eine Vasodilatation in der Skelettmuskulatur, im Myokard und in der Leber. Die Freisetzung von Renin führt zur Bildung von Angiotensin II, das stark vasokonstriktorisch und damit Blutdrucksteigernd wirkt. Neben dem zirkulierenden Angiotensin II kann evtl. auch das extrarenale Renin-Angiotensin-System, das in vielen Organen vorkommt, die lokale Durchblutung beeinflussen. Atriopeptin (ANP) wird bei Dehnung der Vorhöfe freigesetzt und bewirkt eine Reduktion des Blutdrucks sowie des Blutvolumens. Adiuretin (Vasopressin) löst in den meisten peripheren Gefäßen (jedoch nicht in den Hirn- und Koronargefäßen) eine starke Konstriktion aus.

ENDOTHEL

Das Endothel moduliert die Konzentrationen der im Blut zirkulierenden vasoaktiven Substanzen (Serotonin, Noradrenalin, ATP, ADP, Angiotensin II, Bradykinin) und ist an der Regulation des Gefäßtonus durch Bildung und Freisetzung vasoaktiver Autakoide beteiligt. Die wichtigste Rolle spielt hierbei Stickstoffmonoxid (NO), das schubspannungsabhängig freigesetzt wird und eine Dilatation der kleinen Arterien und Arteriolen bewirkt. Dadurch wird die myogen oder neurogen ausgelöste Vasokonstriktion abgeschwächt. Außerdem hemmt NO die Noradrenalinfreisetzung aus den sympathischen Varikositäten. Die Bildung von NO im Endothel erfolgt mit Hilfe einer Ca^{2+} -abhängigen NO-Synthase. Endothelin-1, das vasokonstriktorische Eigenschaften besitzt, wird bei Schädigung des Endothels verstärkt freigesetzt.

Die Autoregulation der Organdurchblutung ist die Resultante aus verschiedenen lokalen Einflüssen. Die myogene Reaktion, die eine konstante Durchblutung bei arteriellen Druckänderungen in vielen Organstromgebieten (mit Ausnahme der Lunge) gewährleistet, wird dabei durch die schubspannungsabhängige NO-Freisetzung moduliert. Auf diese Weise erfolgt eine Anpassung der Durchblutung an den jeweiligen Bedarf der Gewebe. Die funktionelle Hyperämie resultiert aus der Dominanz der lokal-chemischen über die neurogenen Einflüsse, wobei an den terminalen Arterien und Arteriolen, die nicht mehr lokal-chemisch kontrolliert werden, die schubspannungsabhängige NO-Freisetzung die neurogen vermittelte Konstriktion aufhebt. Eine reaktive Hyperämie, die nach vorübergehender Unterbrechung der Blutzufuhr eintritt, wird durch myogene, metabolische und endotheliale Mechanismen ausgelöst.

24.6 Regulation des Gesamtkreislaufs

KURZFRISTIGE REGULATION

Die kurzfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks wird vorallem durch arterielle Pressorezeptoren (Barorezeptoren) vermittelt, die im Karotissinus und im Aortenbogen lokalisiert sind. Die Aktivität der Pressorezeptoren hängt von der Höhe des arteriellen Mitteldrucks und

von der Anstiegssteilheit der Blutdruckamplitude ab. Die Nervenimpulse gelangen über den N. glossopharyngeus bzw. N. vagus zur ersten zentralen Synapse im Nucleus tractus solitarii der Medulla oblongata. Von hier aus werden über polysynaptische Wege die für die Sympathikus-Grundaktivität verantwortlichen Neurone in der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata gehemmt und die präganglionären Neurone des N. vagus im Nucleus ambiguus aktiviert. Bei plötzlichem Blutdruckanstieg kommt es auf diesem Wege zu einer Abnahme des totalen peripheren Widerstandes und des Herzzeitvolumens sowie zu einer Volumenzunahme der Kapazitätsgefäße. Insgesamt handelt es sich um einen geschlossenen Regelkreis, über den der mittlere arterielle Blutdruck konstant gehalten wird. Die Aktivität der arteriellen Pressorezeptoren beeinflusst auch andere zentral gesteuerte Funktionen, wie die Atmung und den Muskeltonus. Darüber hinaus sind die Pressorezeptoren über den Einfluß auf das kapillare Filtrations-Reabsorptions-Gleichgewicht an der Regulation des Blutvolumens beteiligt.

An der kurzfristigen Kreislaufregulation sind auch Dehnungsrezeptoren (A-Typ und B-Typ) in beiden Vorhöfen des Herzens beteiligt. Die durch passive Dehnung der Vorhöfe ausgelöste Aktivierung der B-Rezeptoren führt zu einer Hemmung der Sympathikusaktivität, insbesondere an den Nierengefäßen. Auf diesem Wege kommt es bei einem erhöhten venösen Angebot zu einer Blutdrucksenkung. Darüber hinaus spielen die kardialen Dehnungsrezeptoren eine wichtige Rolle bei der langfristigen Volumenregulation. So führt die Hemmung der renalen Sympathikusaktivität zu einer Abnahme der Reninfreisetzung. Des weiteren kommt es bei verstärkter Entladung der kardialen Dehnungsrezeptoren zu einer Hemmung der ADH-Sekretion. Die Rezeptoren in den Ventrikeln wirken neg. chronotrop und bei starker Dehnung zur Dilatation der Gefäße.

Die Erregung der arteriellen Chemorezeptoren bei Hypoxie führt zu einer durch verstärkte sympathische vasokonstriktorische Aktivität zu einer Zunahme des peripheren Widerstands, zum anderen durch Aktivierung parasymphatischer Neurone zu einer Abnahme der Herzfrequenz. Aufgrund der stärkeren Widerstandserhöhung kommt es jedoch zu einer Blutdrucksteigerung. Eine Mangel durchblutung des Gehirns führt ebenfalls zu vasokonstriktorischen Reaktionen und infolgedessen zu einer Steigerung des Blutdrucks (Ischämiereaktion).

Ein Anstieg des im Blut zirkulierenden Adrenalins führt zu einer β -Adrenozeptoren vermittelten Dilatation der Skelettmuskelgefäße und einer α -Adrenozeptoren vermittelten Konstriktion der Haut- und Splanchnikusgefäße. Hieraus resultiert eine Umverteilung des Herzzeitvolumens, wobei der totale periphere Widerstand geringfügig abnimmt. Noradrenalin führt dagegen durch Erregung der α -Adrenozeptoren stets zu einer Erhöhung des Strömungswiderstands.

LANGFRISTIGE REGULATION

Die Anpassung des Blutvolumens an die Gefäßkapazität stellt das wesentliche Prinzip für die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks dar. Dies wird über eine Kontrolle der **renalen Flüssigkeitsausscheidung** erreicht. Eine Zunahme des Blutdrucks führt zu einer verstärkten renalen Flüssigkeitsausscheidung und damit zu einer Abnahme des Blutvolumens und konsekutiv des Herzzeitvolumens. Hierdurch kommt es zu einer Abnahme des arteriellen Blutdrucks. Eine Senkung des Blutdrucks führt zu entgegengesetzten Reaktionen. An dem renalen Volumenregulationssystem sind neben den sympathischen Nierennerven eine Reihe humoraler Systeme und Hormone beteiligt. Hierzu gehören vor allem das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Aldosteron: wirkt auf die Niere; mehr Wasser und Na), das Adiuretin (ADH aus der Neurohypophyse, durch die Dehnung der Vorhöfe moduliert, mehr Wasserausscheidung), die aus dem Herzen freigesetzten natriuretischen Peptide und möglicherweise das renale Kallikrein-Kinin-System (führt zur starken Nierendurchblutung).

Die zentrale Kontrolle des Kreislaufs wird primär über kreislaufsteuernde Neurone in der Medulla oblongata ausgeübt. Von sympatho-exzitatorischen Neuronen in der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata wird dabei die kontinuierliche Grundaktivität für die präganglionären sympathischen Neurone im Seitenhorn des Rückenmarks geliefert. Neben zahlreichen aktivierenden Zuströmen (Afferenzen von Mechanorezeptoren und Nozizeptoren, von arteriellen Chemorezeptoren, von respiratorischen Neuronen und von höhergelegenen Abschnitten des ZNS) werden diese Neurone über einen polysynaptischen Weg durch die Afferenzen von den Pressorezeptoren inhibiert. Auch die präganglionären parasympathischen Neurone im Nucleus ambiguus, die das Herz innervieren, besitzen zahlreiche aktivierende Afferenzen, wobei die über den Nucleus tractus solitarii von den Pressorezeptoren kommenden Afferenzen den stärksten Einfluß besitzen. Vom Hypothalamus werden bei Alarmzuständen und Abwehrsituationen kardiovaskuläre Reaktionen ausgelöst, die Teil eines komplexen Reaktionsmechanismus mit mororischen und hormonellen Komponenten darstellen, im Hypothalamus integriert wird (verstärkte Muskeldurchblutung, Anstieg des Herzzeitvolumens und des Blutdrucks). Ähnliche kardiovaskuläre Reaktionen lassen sich auch von den medianen Anteilen des Zerebellums auslösen. Diese Antworten werden wahrscheinlich über Projektionen von Purkinje-Zellen zu den kreislaufsteuernden Neuronen in der rostralen ventrolateralen Medulla und im Nucleus tractus solitarii vermittelt. Durch zentrale Mitinnervation der kreislaufsteuernden Neurone werden von der Hirnrinde Erwartungs- und Startreaktionen initiiert, die der Umstellung des Kreislaufs auf die zu erwartende Leistung dienen.

24.7 Anpassung des Kreislaufs an wechselnde Bedingungen

Der systolische Blutdruck, der beim 20-jährigen ca. 120 mm Hg beträgt, steigt im statistischen Mittel bis zum 70. Lebensjahr um 20-30 mm Hg an, während der diastolische Blutdruck annähernd konstant bei 80 mm Hg bleibt. Als Blutdruckschwankung I. Ordnung bezeichnet man die durch die Herzaktion ausgelösten Druckpulsationen. Die atemsynchron auftretenden Schwankungen werden als Blutdruck Schwankungen des Sympathikustonus am Herzen und den Gefäßen ausgelösten Rhythmen als Schwankungen III. Ordnung bezeichnet. Die Zunahme des Sympathikustonus bei bevorstehender Belastungssituation führt häufig zu einem Anstieg des Blutdrucks (Erwartungshochdruck). Erwartungsangst und starke Emotionen können jedoch auch einen plötzlichen Blutdruckabfall bis hin zur Ohnmacht auslösen. Nach Nahrungsaufnahme und bei akuten Schmerzen nimmt der systolische Blutdruck zu. Ein arterieller Hochdruck (Hypertonie) liegt vor, wenn beim Erwachsenen (bis zum 40. Lebensjahr) der Blutdruck dauerhaft höher als 140/90 mm Hg ist. Von einer Hypotonie spricht man bei systolischen Werten unter 100 mm Hg.

Beim Übergang vom Liegen zum Stehen (Orthostase) werden 400-600 ml Blut aus den intrathorakalen Gefäßen in die Beine verlagert. Die Abnahme des zentralen Blutvolumens, die von den arteriellen und venösen Dehnungsrezeptoren registriert wird, führt reaktiv zur Konstriktion der Widerstands- und Kapazitätsgefäße vor allem in der Skelettmuskulatur, dem Splanchnikusgebiet und der Niere, zur Zunahme der Herzfrequenz, zur Katecholaminausschüttung sowie zu vermehrter Freisetzung von Renin, Aldosteron und ADH. Obwohl das Herzzeitvolumen (um etwa 25%) reduziert wird, bleibt der mittlere Blutdruck infolge des stark erhöhten peripheren Widerstands bei Lagewechsel praktisch unverändert. Beim Vorliegen einer orthostatischen Regulationsstörung kommt es im Stehen zum Blutdruckabfall und als Folge davon zu zerebraler Minderdurchblutung (orthostatische Synkope, Kollaps). Hierbei unterscheidet man eine hyperdiastolische und eine hypodiastolische Form.

Bei körperlicher Arbeit wird durch die lokalen Regulationsmechanismen eine Mehrdurchblutung der arbeitenden Muskulatur ausgelöst. Die allgemeine Aktivierung des

sympathischen Systems hat in diesen Muskeln keinen vasokonstriktorisches Effekt zur Folge, jedoch kommt es in der ruhenden Muskulatur, im Splanchnikusgebiet und in der Niere zu einer Einschränkung der Durchblutung (kollaterale Vasokonstriktion). Obwohl insgesamt eine Abnahme des totalen peripheren Widerstands eintritt, steigt der mittlere Blutdruck an, da das Herzzeitvolumen in noch stärkerem Maße zu nimmt. Bei extremer Wärmebelastung kann die Hautdurchblutung bis auf 7l/min ansteigen. Die Aufrechterhaltung des arteriellen Drucks erfordert dabei eine massive Zunahme des Herzzeitvolumens (bis auf 15l/min) sowie eine kompensatorische Vasokonstriktion in der Skelettmuskulatur, der Niere und im Splanchnikusgebiet. In kalter Umgebung kommt es dagegen zur Konstriktion der Widerstands- und Kapazitätsgefäße in der Haut.

Nach einem Blutverlust kommt es infolge der reduzierten Füllung des Gefäßsystems zu einer Abnahme des venösen Rückstroms und damit des Schlagvolumens. Die verminderte Erregung der Vorhofrezeptoren löst reflektorisch eine Vasokonstriktion und eine Zunahme der Herzfrequenz aus, so daß der arterielle Blutdruck weitgehend konstant gehalten werden kann. Erst wenn der Verlust bei einem Erwachsenen 1 l übersteigt, fällt der Blutdruck ab. Volumenregulatorische Reaktionen bewirken eine Normalisierung des Plasmavolumens nach kleineren Blutverlusten (bis 500 ml) innerhalb von 15-30 min, nach größeren Verlusten innerhalb von 12-72 h. Ein Kreislaufschock tritt ein, wenn infolge akuter Minderdurchblutung die Funktion lebenswichtiger Organe nachhaltig gestört ist. Bei einem hypovolämischen Schock (Volumenmangelschock) führt eine allgemeine Aktivierung des Sympathikus zunächst zu einer Umverteilung der Perfusion zugunsten lebenswichtiger Organe (Zentralisation). Erst wenn bei einem schwereren Verlauf ein kompensierter Zustand nicht mehr erreicht werden kann, kommt es zur Dezentralisation und der Schock geht in ein irreversibles Stadium mit Gewebenekrosen und intravasaler Gerinnung über.

24.8 Lungenkreislauf

In der A. pulmonalis betragen der systolische Druck ca. 20-25 mm Hg, der diastolische Druck ca. 9-12 mm Hg und der mittlere Druck ca. 14 mm Hg. Dies erklärt Strömungswiderstand des Lungengefäßsystems, der nur knapp 10% des Gesamtwiderstandes im Körperkreislauf beträgt. Die regionale Lungenperfusion ist jeweiligen hydrostatischen Drücken und damit von der Körperposition abhängig. Aufgrund ihrer großen Compliance können Lungengefäße ein beträchtliches Blutvolumen (im Mittel etwa 500 ml) aufnehmen. Das zentrale Blutvolumen, bestehend aus dem Volumen der Lungengefäße und dem diastolischen Volumen des linken Herzens, stellt ein Sofortdepot dar, aus dem der Mehrbedarf für den Auswurf des linken Ventrikels bei gesteigerter Leistung kurzfristig gedeckt werden kann. Bei Abnahme des alveolären O_2 -Partialdrucks kommt es zu einer lokalen Vasokonstriktion und Abnahme der Durchblutung in den betroffenen prä- und postkapillären Lungengefäßen. Hierdurch wird erreicht, daß das Blut bevorzugt durch die Lungenpartien mit hohem O_2 -Partialdruck geleitet wird.

24.9 Spezielle Kreislaufabschnitte

Die Hirndurchblutung wird bei Lagewechsel durch eine starkatsgeprägte Autoregulation konstantgehalten und wird bei Anstieg des CO_2 -Partialdrucks und der H^+ -Konzentration sowie durch Freisetzung von NO aus dem Endothel und den Neuronen gesteigert. Eine Änderung der Splanchnikusdurchblutung erfolgt im Zusammenhang mit allgemeinen Kreislaufumstellungen. Bei Arbeit kommt es durch Aktivierung des Sympathikus zu einer Vasokonstriktion, nach Nahrungsaufnahme durch dessen Hemmung zu einer Vasodilatation; Serotonin und Kinine steigern zusätzlich die Darmdurchblutung. Die Dilatation der

Skelettmuskelgefäße bei Muskelarbeit wird durch lokalmetabolische und endotheliale Faktoren ausgelöst, wobei rhythmische Kontraktionen durchblutungsfördernd wirken. Die Hautdurchblutung steht v.a. im Dienste der Thermoregulation; eine Durchblutungssteigerung erfolgt im Bereich der Akren durch zentrale Hemmung des sympathischen Aktivität, im Rumpfbereich durch Freisetzung von Bradykinin. Die Plazenta dient dem Stoffaustausch zwischen mütterlichem und fetalem Blut. Im fetalen Kreislauf sind die beiden Ventrikel über das Foramen ovale sowie den Ductus arteriosus weitgehend parallel geschaltet. Nach der Geburt kommt es infolge der veränderten Drucksituation und der CO_2 -Anreicherung im Blut zum Einsetzen der Lungenatmung und zu einer zunächst transitorischen, danach permanenten Umstellung der Kreislaufverhältnisse.

24.10 Messung von Kreislaufgrößen

Die direkte Blutdruckmessung wird mit einem intravasal oder außerhalb des Körpers gelegenen Membranmanometer durchgeführt. In der ärztlichen Praxis erfolgt die Blutdruckmessung meist im indirekten Verfahren nach Riva-Rocci. Hier zu wird eine Oberarmmanschette über den systolischen Druck hinaus aufgepumpt und danach langsam entlastet. Der systolische und der diastolische Druck lassen sich dabei durch Beurteilung der (Korotkow-Geräusche) bestimmen, die mittels eines Stethoskops über der A. brachialis wahrgenommen werden (auskultatorische Methode). Geeignete Verfahren zur nichtinvasiven (unblutigen) Messung der Strömungsgeschwindigkeit in oberflächennahen Gefäßen sind das Ultraschall-Doppler-Verfahren und die Laser-Doppler-Fluxmessung. Die Durchblutung einer Extremität kann mittels der Venenverschußplethysmographie bestimmt werden. Grundlage für die Messung des Herzzeitvolumens (HZV) ist das Ficksche Prinzip. Bei Verwendung von O_2 als Indikator ergibt sich das HZV aus der pulmonalen O_2 -Aufnahme, dividiert durch die arteriovenöse O_2 -Differenz. Geeignet für die HZV-Bestimmung sind auch Indikatorverdünnungsverfahren und die Thermodilutionsmethode.

25. Epithelien

25.1 Struktur und Funktion der Epithelien

Epithelien grenzen die funktionelle Außenseite des Körpers zur Umgebung ab und umschließen die inneren Flüssigkeitsräume (Kompartimente). Ihre beiden Hauptaufgaben sind Barrierefunktion und Transport. Durch das geregelte Zusammenspiel beider Funktionen sind sie in der Lage, eine unterschiedliche Zusammensetzung der Kompartimente zu erzeugen und aufrecht zu erhalten. Die Voraussetzung für den transepithelialen Transport ist ihr typischer polarer Aufbau aus apikaler und basolateraler Zellmembran und ihre mehr oder weniger starke Abdichtung durch die Schlußleisten (Besteht aus der Schlußleiste und Gürteldesmosomen, die den Schlußleistenkomplex bilden; die Zellen sind noch durch Punktedesmosomen für den mechanischen Zusammenhalt verbunden; Konnexonen dienen der Ionalen Kopplung. . Der Transepitheliale Transport kann 2 Wege nehmen, entweder transzellulär durch die Zellmembranen oder parazellulär durch die Schlußleiste; der Interzellularspalt ist Bestandteil beider Wege.

Man unterscheidet 2 Arten von transportvermittelnden integralen Membranproteinen, Kanäle und Carrier. Kanäle interagieren weniger intensiv mit den transportierten Teilchen und transportieren wesentlich schneller als Carrier. Die Zellmembran enthält allerdings sehr viel weniger Kanäle als Carrier. Kanäle können durch „gating“ aktiviert werden. Carrier transportieren entweder nur eine Teilchensorte (Uniporter) oder obligat mehrere Teilchensorten gemeinsam (Kotransporter), wobei Symporter diese Teilchen in gleicher Richtung und Antiporter in entgegengesetzter Richtung befördern. Pumpen können ATP als Antrieb für den Transport nutzen (Beispiel: $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase).

25.2 Barrierefunktionen der Epithelien

Die epitheliale Barriere wird außer durch den präepithelial gelegenen Mukus vor allem durch die Schlußleiste (tight junction) gebildet. Die für die Transportcharakteristik des Epithels wichtige Leckheit ist durch die Permeabilität der Schlußleiste in Relation zu der der apikalen Zellmembran definiert (Leck: die Schlußleiste ist permeabler als die apikale Membran; Mitteldicht: die Schlußleiste ist weniger permeabler als die apikale Membran; Dicht: die Schlußleiste ist wesentlich weniger permeabler als die apikale Membran). Röhrenförmige Epithelien zeigen von proximal nach distal eine Abnahme der Leckheit und arbeiten nach einer einheitlichen Strategie: Die proximalen Epithelien sind leck und transportieren große Mengen in fast isoosmotischer Weise. Die distalen Epithelien sind mitteldicht und transportieren zwar nur kleinere Mengen, dies jedoch u.U. gegen erhebliche elektrochemische Gradienten. Ihr Transport ist hormonell geregelt und bewirkt eine Feineinstellung des Ausscheidungsprodukts. Die Harnblase ist dicht und transportiert praktisch nicht, kann jedoch ihren Inhalt auch bei hohem Konzentrationsunterschied unverändert gespeichert halten. Die transepitheliale Permeabilität der Schlußleiste wird durch eine Vielzahl von Faktoren, zumeist unter Vermittlung des Zytoskeletts, geregelt.

25.4 Transportmechanismen der Epithelien

Passiver Transport wird durch äußere Gradienten getrieben und verläuft stets bergab. Hydrostatischer Druck an einem Endothel verursacht **Filtration** von gelösten Teilchen. Spannungsgradient und/oder Konzentrationsgradient (Zusammen: elektrochemischer Gradient) verursachen **Diffusion**. Erleichterte Diffusion bezeichnet alle Formen von Kanal-, Carrier- oder

Vesikel vermittelter Diffusion. **Osmose** ist Diffusion des Wassers. **Solvent drag** ist eine Teilchenmitführung im Lösungsmittel aufgrund der Trägheit der Teilchen. Der **Donnan-Effekt** entsteht aufgrund der Impermeabilität für Proteine und führt bei einwertigen Ionen zu einer 5%igen Ungleichverteilung.

Aktiver Transport kann gegen einen Konzentrations- und/oder Spannungsgradienten „bergauf“ erfolgen. Primär aktiver Transport wird definitionsgemäß direkt durch Stoffwechselenergie (ATP) angetrieben. Kotransporter weisen Flußkopplung auf, d.h. sie transportieren die für den Transporter spezifischen Teilchen (z.B. Na^+ und Glukose für den Na^+ Glukose-Carrier) ausschließlich gemeinsam. In diesem Beispiel kann das Glukosemolekül unter Ausnutzung des bergab führenden elektrochemischen Gradienten für Na^+ auch bergauf transportiert werden. Dieser Glukosetransport ist sekundär aktiv, weil die als Antrieb dienende niedrige intrazelluläre Na^+ -Konzentration von der primär aktiven Na^+/K^+ -ATPase erzeugt wird. In analoger Weise dient bei tertiär aktivem Transport ein sekundär aktiver Transport als Antrieb. Proteintransport: Prot. Wird im Symport mit H^+ in die Zelle aufgenommen. Das H^+ wird im Antiport mit Na^+ aus der Zelle transportiert.

25.4 Typische Anordnung epithelialer Transporter

Einige typische Anordnungen von Transportern kommen in mehreren Epithelien in gleicher Weise vor:

- Na^+ Resorption und K^+ Sekretion:

Über apikale Kanäle (Durch Aldosteron stimuliert) wird Na^+ aufgenommen. Dadurch entsteht eine Lumen neg. Spannung von -60 mV, wodurch K^+ parazellulär ausgeschieden wird.

- Glukose und Aminosäurenresorption

Sie werden mit Na^+ Symporten transportiert. Es gibt zwei Typen: 1 $\text{Na}^+ / 1$ Glukose (niedere Affinität) 2 $\text{Na}^+ / 1$ Glukose (hohe Affinität, bei niedriger Konzentration)

- Cl^- Sekretion und Resorption

Sekretion: Cl^- wird an der basolateralen Membran mit dem $\text{Na}^+/\text{Cl}^-/\text{K}^+$ Symporter aufgenommen. Apikal wird es durch einen Kanal abgegeben. Wasser folgt.

Resorption: Genau wie Sekretion, nur umgekehrt.

- HCO_3^- Resorption/Sekretion

Sekretion: Blut: $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{CO}_2$ Wasser; CO_2 diffundiert in die Zelle, wo wieder HCO_3^- entsteht, das im Symport mit Cl^- ins Lumen abgegeben wird. H^+ Ionen werden im Antiport mit Na^+ ins Blut abgegeben.

Resorption: H^+ wird im Antiport mit Na^+ ins Lumen abgegeben, wo es mit HCO_3^- zu CO_2 und Wasser reagiert. In der Zelle entsteht wieder H^+ und HCO_3^- . H^+ verläßt die Zelle ins Lumen und HCO_3^- wird im Symport mit Cl^- ins Lumen abgegeben.

26. Funktion der Niere

26.1 Grundlagen der Nierenfunktion

Die Nieren sind die Hauptausscheidungsorgane des Körpers für Stoffwechselendprodukte, Fremdstoffe, Elektrolyte und Wasser. Beim erwachsenen Menschen produzieren sie ca. 1,5 l Urin/d. Bei Wassermangel kann die Urinproduktion bis auf 0,7 l/d reduziert sein (Antidiurese), bei Wasserüberschuß dagegen bis auf mehrere l/d ansteigen (Diurese). Die Zusammensetzung

des Urins kann ebenfalls stark variieren sie unterscheidet sich deutlich von der des Blutplasmas, Die menschliche Niere enthält ca. 2 Mio. Nephronen, Das Nephron besteht aus Glomerulus, proximalem Tubulus, Henle-Schleife und distalem Tubulus. Es mündet in das Sammelrohrsystem. Die Blutgefäße besitzen 2 Kapillargebiete in Serie, die Glomerulumkapillaren und die peritubulären Kapillaren.

Die Grundmechanismen der Nierenfunktion sind:

- Bildung eines Vorurins durch glomeruläre Filtration,
- Veränderung von Volumen und Zusammensetzung des Vorurins durch tubuläre Resorption und Sekretion,
- Ausscheidung des Endurins,
- hinzu kommen endokrine Funktionen (Synthese, Aktivierung und Abbau von Hormonen). Bei Insuffizienz der Nierenfunktion kommt es zu einem komplexen pathophysiologischen Zustand, u.U. zur Urämie.

Urinanalyse: Beurteilung der Volumens und der Zusammensetzung (Wasser, Na^+ , Cl^- , Harnstoff,..). Clearance: Das Verhältnis der pro Zeiteinheit ausgeschiedene Substanzmenge zur

Plasmakonzentration des betreffenden Stoffes (in ml/min). $C_x = \frac{V_u \cdot [X]_u}{[X]_p}$

26.2 Durchblutung und Sauerstoffverbrauch des Nierengewebes

Die Nieren fallen durch eine hohe spezifische Durchblutung auf (20 % HMV), die vor allem die Rinde betrifft. Der hohe O_2 -Antransport ermöglicht einen hohen renalen O_2 -Verbrauch, der in der Rinde vor allem der tubulären Na^+ -Resorption dient. In der Nierenrinde ist die arteriovenöse O_2 Differenz niedrig (1,5 Vol. %) und unabhängig von der Durchblutungsgröße. Diese kann zwar von humoralen und nervalen Faktoren reguliert werden, ist aber gegen arterielle Druckschwankungen autoreguliert. Die Nierenmarkdurchblutung ist dagegen druckabhängig.

Die Durchblutung wird über afferenten und efferenten Widerstandsgefäße reguliert. Die Durchblutung wird über Stoffe gemessen, die von der Niere vollständig ausgeschieden werden. Die Regulation erfolgt über den myogenen Mechanismus, der Macula densa (durch den schnellen Vorbeistrom wird mehr NaCl resorbiert, wodurch die lokale Wirksamkeit von Angiotensin II verstärkt wird. Der Renin-Angiotensin-Mechanismus kann auch durch Wandspannung aktiviert werden.

26.3 Funktionen der Glomeruli

Die Glomeruli sind als Ultrafilter der Ort der Bildung des Primärurins, der aus dem Blut abgepreßt wird. Das Filter besteht aus dem fenestrierten Epithel, der Basalmembran (bis 200 kDa) und den Podozyten (65 kDa). Auch die neg. Ladung stößt neg. geladene Teile ab. Dadurch ergibt sich eine Filtergröße von 2-4nm. Regulierende Faktoren und Autoregulation bestimmen das Kräftespiel und damit die Größe der GFR. Die Filtration ist auch von kolloidosmotischen Druck abhängig. Diese kann mit Hilfe exogener (Inulin) und endogener (Kreatinin) Clearanceverfahren gemessen werden. Glomeruli, vor allem das in ihnen enthaltene Mesangiumssystem, haben darüber hinaus wichtige Funktionen bei der Abwehr, im Rahmen endokriner Regulation und sind kontrahil. Für die klinische Beurteilung von GFR-Einschränkungen ergibt sich, daß sich die Plasmakonzentration von Kreatinin, das im Körper normalerweise in konstanter Menge gebildet wird, umgekehrt proportional zur GFR verhält.

26.4 Tubulärer Transport von Natrium, Chlorid und Wasser

Etwa 60% der filtrierten Mengen von Na^+ Cl^- und Wasser werden im **proximalen Tubulus** resorbiert. Na^+ wird primär aktiv resorbiert und treibt mit seiner apikalen Aufnahme in die Zelle zahlreiche Kotransporte mit Nährstoffen und anderen Soluten an. Es gibt einen H^+ Antiport. Cl^- wird passiv auf dem parazellulären Weg resorbiert. Der dicke **aufsteigende Teil der Henle-Schleife** ist wasserimpermeabel; dort wird über einen apikalen Na^+ 2Cl^- K^+ -Kotransporter resorbiert, so daß die Tubulusflüssigkeit verdünnt wird. Im **distalen Tubulus** wird Na^+ und Cl^- apikal im Kotransport aufgenommen, während im **kortikalen Sammelrohr** Na^+ unter der Kontrolle von Aldosteron und Wasser unter der Kontrolle von ADH durch apikale Na^+ - bzw. Wasserkanäle aufgenommen wird.

26.5 Kaliumresorption und -sekretion

Kalium wird proximal passiv und parazellulär aufgenommen (auch aktiv: durch die Schlußleiste, dann Na/K-ATPase , in der Zelle K^+/Cl^- Symport) und in der dicken Henle-Schleife über den Na^+ Cl^- K^+ -Kotransporter sowie parazellulär resorbiert. Im distalen Tubulus und Sammelrohr wird K^+ entweder primär aktiv resorbiert (Aldosteronkonzentration niedrig) oder passiv sezerniert (Aldosteron hoch).

26.6 Tubuläre Resorption von Kalzium, Magnesium, Phosphat und Sulfat

Kalzium (geregelt durch Kaziotonin, Parathormon und Vit. D Hormon) und Magnesium sind z.T. an Plasmaproteine gebunden und werden daher nur zu 60 bzw. 75 % filtriert. Beide Elektrolyte werden proximal und im dicken Schenkel der Henle-Schleife vorwiegend parazellulär resorbiert. Der proximale Tubulus ist für Mg^{2+} weniger permeabel als für Ca^{2+} . Phosphat und Sulfat werden vorwiegend im proximalen Tubulus im Kotransport mit Na^+ resorbiert.

26.7 Tubuläre Resorption von Zuckern Aminosäuren und Peptiden

Glukose und Aminosäuren werden im proximalen Tubulus sekundär aktiv im Kotransport mit Na^+ resorbiert. Di- und Tripeptide werden tertiär aktiv im Kotransport mit H^+ resorbiert. Bei normaler Plasmakonzentration dieser Nährstoffe ist ihre Resorption schon frühproximal abgeschlossen. Bei erhöhter Plasmakonzentration werden zunächst weitere Bereiche des proximalen Tubulus am Transport beteiligt, bis schließlich bei Überschreitung einer Schwellenkonzentration die Transporter gesättigt sind und die betreffenden Substanzen ausgeschieden werden. Man spricht dann von Glukosediabetes (Diabetes mellitus) oder Aminosäurediabetes.

26.8 Tubuläre Transporte von Harnstoff, Harnsäure und Oxalat und anderen organischen Ionen

Harnstoff wird zu etwa 50% proximal passiv resorbiert, während dist. Tubulie und Sammelrohre fast impermeabel für Harnstoff sind. Im medullären Teil des Sammelrohres wird er durch einen leistungsfähigen apikalen Uniporter resorbiert und in der Henle-Schleife wieder passiv sezerniert. Dieser Kreislauf trägt wesentlich zur Gegenstromkonzentrierung bei. Wenn die GFR sinkt, sinkt auch die Harnstoffausscheidung und kann sich ansammeln.

Harnsäure (bzw. Urat) und Oxalat werden proximal vorwiegend resorbiert, aber auch sezerniert. Bei erhöhter Plasmakonzentration kann es leicht zur Bildung von Kristallen und in der Niere zur Bildung von Nieren- und Harnsteinen kommen.

Im proximalen Tubulus (pars recta) existieren zwei relativ unspezifische sekretorische Transportsysteme für eine große Zahl organischer Anionen und Kationen, darunter viele Medikamente. Die Sekretion organischer Anionen (Beispiele PAH, Furosemid, Penicillin) erfolgt basolateral im tertiär aktiven Antiport mit Dicarboxylat, das seinerseits sekundär aktiv mit Na^+ aufgenommen wird. Organische Kationen (Beispiel N-Methylnikotinamid) werden apikal ebenfalls im tertiär aktiven Antiport, jedoch mit H^+ , sezerniert.

26.9 Tubuläre Transporte von Protonen, Bikarbonat und Ammonium im Dienst der Aufrechterhaltung eines Säuren-Basen-Gleichgewichtes

Bei Azidose wird der Urin angesäuert, indem das gesamte filtrierte HCO_3^- resorbiert und vermehrt Saure ausgeschieden wird. Bei Atkatoose wird der Urin alkalisiert, indem die HCO_3^- -Resorption vermindert und weniger Saure ausgeschieden wird. Im proximalen Tubulus wird die Ansäuerung durch einen apikalen Na^+/H^+ Antiporter bewirkt, der wahlweise mit einer Phosphat-Ausscheidung (sek. Phosphat wird im Tubulus durch H^+ in prim. Phosphat umgewandelt, das nicht resorbiert werden kann), einer Ammonium-Ausscheidung (durch Glutamat) oder einer Bikarbonat-Resorption einhergeht. Im Sammelrohr wird eine K^+/H^+ -ATPase nach Stoffwechsellaage in die apikale Membran der Zwischenzellen vom Typ A oder in die basolaterale Membran der Zwischenzellen vom Typ B eingebaut und verursacht dementsprechend eine Ansäuerung oder Alkalisierung des Urins.

26.10 Konzentrierung und Verdünnung des Urins

Der Urin kann Hypo- oder Hyperosmolar sein (im Bezug auf das Plasma). Wenn der Urin Hyperosmolar ist, wird etwa nur 1% des Ultrafiltrats wirklich ausgeschieden. Die Konzentration ist von ADH abhängig.

Die Osmolarität des Nierengewebes nimmt zum Mark hin stark (Na^+ , Cl^- und Harnstoff).

Der Harn wird durch drei Prinzipien konzentriert: **Na^+ , Cl^- Transport, Harnstofftransport, Wasserpermeabilität in den Sammelrohren.**

Im dünnen absteigenden Teil tritt das Wasser aus, weil die Osmolarität zunimmt. Der dicke aufsteigende Teil ist Wasserimpermeabel und es wird Na^+ , Cl^- heraustransportiert. Wodurch der Harn hypoosmal wird. Im Sammelrohr gleicht sich die Osmolarität durch ADH abhängige Aquaporin II Kanäle wieder aus.

In der Konzentration im Mark ist vor allem der Harnstoff beteiligt, der in den medullären Teilen der Sammelrohre resorbiert wird. Von dort wird er entweder von Blutgefäßen aufgenommen oder in den dünnen aufsteigenden Segmenten aufgenommen. Durch das Gegenstromprinzip der Blutgefäße werden die Stoffe in der Niere nicht herausgewaschen.

Die Diurese hat drei Formen:

Wasserdiurese: In den Sammelrohren induziert ADH an Aquaporin II einen vermehrten Wassereinstrom, der bei 12-15% seine theoretische Obergrenze erreicht.

Osmotische Diurese: Wenn weniger Solute resorbiert als filtriert werden, folgt das osmotische Äquivalent an Wasser (Anstieg der Solute im Blut [Plasma], Hemmung [medicamentös] der Elektrolytresorption zB. *Karbonanhydrase-Hemmer* (proximal), *Schleifendiuretika* [Na^+ , Cl^- K^+ Kcotransport], *Thiazide* [früdistale Na^+ , Cl^- Kcotransport], *Na^+ -Kanalblocker* und *Aldosteron-Angiotensin-Antagonisten*).

Druckdiurese: Durch einen erhöhten mittleren arteriellen Blutdruck werden im Nierenmark vermehrt Solute ausgewaschen, wodurch die Osmolarität und somit der Wasserausstrom aus den Tubulie reduziert wird.

27. Lungenatmung

25.1 Morphologische Grundlage der Atemfunktion

Bei der Einatmung (Inspiration) führt die Kontraktion der Mm. intercostales externi zu einer Hebung der Rippenbögen und damit zu einer seitlich und nach vorn gerichteten Erweiterung des Thoraxraums. Bei der normalerweise passiv erfolgenden Ausatmung (Expiration) können zusätzlich die Rippenbogen durch die Zugwirkung der entgegengesetzt orientierten Mm. intercostales interni interossei gesenkt werden. Die Interkostalmuskulatur wird insbesondere bei tiefer Atmung durch die axilläre Atmungsmuskulatur unterstützt (M. pectoralis minor und major, M. scaleni und der M. sternocleidomastoideus). Der wirkungsvollster Atmungsmuskel ist das Diaphragma. Bei Kontraktion seiner Faserzüge flacht sich die Zwerchfellkuppel ab, wobei sich der Thoraxraum unter Eröffnung der Sinus phrenicocostales nach unten erweitert.

Die Atemwege, die vor allem der Luftleitung dienen, bilden ein verzweigtes Röhrensystem mit 23 Teilungsgenerationen. Unter dem Einfluß des Sympathikus kommt es zur Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur (Bronchodilatation), die Aktivierung des Parasympathikus bewirkt deren Kontraktion (Bronchokonstriktion). Die Reinigung der Inspirationsluft erfolgt dadurch, daß eingeatmete Partikel in den Bronchialschleim (gebildet von den Becherzellen) gelangen und mit diesem durch rhythmische Zilienbewegungen mundwärts befördert werden. Die Erwärmung und Befeuchtung der Inspirationsluft findet überwiegend bereits im oberen Teil des Respirationstrakts statt.

Die Alveolen haben eine Gesamtoberfläche von etwa 140 m². Ihr Gasraum ist vom Lungenkapillarblut durch die sog. alveolokapilläre Membran getrennt die mit einer Dicke von etwa 1 µm nur ein geringes Hindernis für die Diffusion der Atemgase bietet (besteht nur aus Kapillarendothel, Basalmembran und dem Alveolarepithel). Der Flüssigkeitsfilm auf der Innenwand der Alveolen hat die Tendenz, deren Oberfläche zu verkleinern. Diese Oberflächenspannung wird durch oberflächenaktive Substanzen (Surfactants, aus den Alveolarzellen II), insbesondere Lezithinderivale, herabgesetzt. Die Surfactants sorgen außerdem für die Stabilisierung der kommunizierenden Alveolen.

27.2 Ventilation

Das Atemzugvolumen wird den Erfordernissen angepasst und beträgt bei Ruheatmung beim Erwachsenen etwa 0,5 l. Die sog. Vitalkapazität (maximales Expirationsvolumen nach tiefster Inspiration) ist ein diagnostisches Maß für die Ausdehnungsfähigkeit von Lunge und Thorax. Diese Größe hängt von Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körperposition und Trainingszustand ab. Die funktionelle Residualkapazität (Lungenvolumen nach normaler Expiration) diht dem Ausgleich der inspiratorischen und expiratorischen Atemgasfraktionen im Alveolarraum. Die Atemvolumina lassen sich im geschlossenen System mit einem Spirometer bestimmen. Die Registrierung der Atemvolumina über längere Zeit erfolgt im offenen spirometrischen System. Dabei wird mit einem Pneumotachographen die Atemstromstärke fortlaufend gemessen und daraus das Spirogramm durch Integration ermittelt (Atemstrimstärke über die Zeit integriert ist das Volumen). Die funktionelle Residualkapazität kann entweder im indirekten Verfahren mit der Heliumeinwaschmethode bzw. der Stickstoffauswaschmethode oder mit dem Körperplethysmographen gemessen werden.

Der anatomische Totraum umfaßt die leiten den Atemwege; sein Volumen beträgt beim Erwachsenen etwa 150 ml. Die Messung des Totraumvolumens (VD) beruht auf einer Massenbilanz, deren Ergebnis, die Bohr-Formel, eine VD-Bestimmung aus dem Expirationsvolumen, VE sowie den alveolären und expiratorischen CO₂-Fraktionen ermöglicht.

$$\begin{aligned}
V_E &= V_D + V_{EA} \\
V_E \cdot F_E &= V_D \cdot F_D + V_{EA} \cdot F_A \\
\frac{V_D}{V_E} &= \frac{F_{A_{CO_2}} - F_{E_{CO_2}}}{F_{A_{CO_2}}}
\end{aligned}$$

Dem funktionellen Totraum werden außer dem Atemwegsvolumen auch noch diejenigen Alveolarräume zugerechnet, die zwar belüftet, aber nicht durchblutet sind. Beim Vorliegen von Lungenfunktionsstörungen kann der funktionelle Totraum erheblich größer sein als der anatomische Totraum.

Das Atemzeitvolumen, das Produkt aus Atemzugvolumen und Atmungsfrequenz, beträgt beim Erwachsenen in Ruhe etwa 7 l/min und kann bei körperlicher Belastung bis auf 120 l/min ansteigen. Diese Größe setzt sich aus 2 Anteilen zusammen, der alveolären Ventilation und der Totraumventilation. Bei Ruheatmung (Atmungsfrequenz: 14/min) entfallen auf die funktionsbestimmende alveoläre Ventilation 5 l/min und auf die Totraumventilation 2 l/min. Bei gegebenem Atemzeitvolumen führt eine vertiefte Atmung (nicht jedoch eine Frequenzsteigerung) zu einer besseren Belüftung der Alveolen.

Bei einem plötzlichen Atemstillstand ist die Atemspende als lebensrettende Sofortmaßnahme die Methode der Wahl. Sie kann als Mund-zu-Nase-Beatmung oder als Mund-zu-Mund-Beatmung durchgeführt werden. Zur Wiederbelebung der Atmung kann auch eine Atemmaske mit angeschlossenem Beutel, der manuell ausgepreßt wird, Verwendung finden. Bei den heute üblichen Gasnarkoseverfahren erfolgt die maschinelle Beatmung über einen Trachealtubus. Im Falle einer längerdauernden Atmungslähmung kann die Ventilation mit Hilfe eines Tankrespirators aufrechterhalten werden.

27.3 Atmungsmechanik

Die Lunge hat das Bestreben, sich zusammenzuziehen, so daß im Interpleuralspalt ein subatmosphärischer Druck entsteht, der über den Ösophagus gemessen werden kann. Die elastischen Widerstände sind nur bei der Inspiration zu überwinden, während die Expiration weitgehend passiv erfolgt. Bei Verletzungen der Thoraxwand zieht sich die Lunge zusammen, wobei sich der Raum zwischen den Pleurablättern mit Luft füllt (Pneumothorax). Um die elastischen Eigenschaften von Lunge und Thorax zu erfassen, muß die Atmungsmuskulatur ausgeschaltet werden. Die dann gemessenen Druck-Volumen-Beziehungen werden als Ruhedehnungskurven (Relaxationskurven) bezeichnet. Die Steilheit dieser Kurven ist ein Maß für die Volumendehnbarkeit $C_{Th+L} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{Pul}}$ oder Compliance. Aus dem Verhältnis der

Volumenänderung zur Änderung des jeweils dehnungsbestimmenden Drucks ergeben sich die Compliancewerte für das Gesamtsystem (Lunge + Thorax) sowie gesondert für den Thorax und die Lunge. Messung: Man beschränkt sich auf die Messung der Lunge (ein bestimmtes Volumen wird eingeatmet, die Epiglottis geöffnet und der Druck in den Alveolen entspricht dem in der Luft).

Die Strömung der Luft durch die leitenden Atemwege ist überwiegend laminar und lediglich an Verzweigungsstellen und Einengungen der Bronchien turbulent. Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz ergibt sich der Atemwegswiderstand, der auch als Resistance bezeichnet wird, aus dem Verhältnis des intrapulmonalen Drucks (Druckdifferenz zwischen Alveolen und Außenraum)

zur Atemstromstärke $R = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$. Der Resistancewert, der mit dem Körperplethysmographen gemessen wird, beträgt bei Ruheatmung etwa 0,2 kPa l⁻¹. Am viskosen Atmungswiderstand ist zu etwa 10% auch der Gewebewiderstand beteiligt.

Bei sehr langsamer Atmung sind nur die elastischen Atmungswiderstände wirksam und führen

in der Inspirationsphase zu einer zunehmenden Negativierung des intrapleuralen Drucks. Bei regularer Atmung kommt es aufgrund des Einflusses der viskösen Widerstände zu einer Negativierung des intrapulmonalen Drucks in der Inspirationsphase und zu einer Positivierung in der Expirationsphase. Diese intrapulmonalen Druckänderungen wirken sich additiv auf den intrapleuralen Druckverlauf aus. Die Aufzeichnung der geförderten Atemvolumina in Abhängigkeit von den jeweiligen intrapleuralen Drücken wird als Atemschleife bezeichnet. Aus ihr erkennt man, daß bei Ruheatmung die Expiration passiv erfolgt. Dagegen muß bei vertiefter und beschleunigter Atmung auch die Expirationmuskulatur zur Überwindung der Strömungswiderstände eingesetzt werden. Bei Ruheatmung erfordert die Atmungsarbeit etwa 2 % des gesamten Energieumsatzes.

Eine restriktive Ventilationsstörung liegt vor, wenn die Ausdehnungsfähigkeit von Lunge oder Thorax eingeschränkt ist. In diesem Fall findet man eine Abnahme der jeweiligen Compliance und der Vitalkapazität. Von einer obstruktiven Ventilationsstörung spricht man, wenn die Atemwege eingengt sind und damit der Strömungswiderstand erhöht ist. Kennzeichen einer solchen Störung sind eine Zunahme der Resistance sowie eine Abnahme der relativen Sekundenkapazität und der maximalen expiratorischen Atemstromstärke (Atemstoß). Der Atemgrenzwert, das Atemzeitvolumen bei maximal forcierter, willkürlicher Hyperventilation, nimmt sowohl bei restriktiven als auch bei obstruktiven Ventilationsstörungen ab.

27.4 Pulmonaler Gasaustausch

Die alveolären O₂- bzw. CO₂-Fraktionen sind vom Verhältnis der O₂-Aufnahme bzw. CO₂-Abgabe zur alveolären Ventilation abhängig. Bei der Berechnung der Atemgasfraktionen müssen die entsprechenden Meßwerte für gleiche Volumenmeßbedingungen angegeben werden: mWerte, die unter Körperbedingungen (BTPS) gemessen wurden, sind mit Hilfe der allgemeinen Gasgleichung auf Standardbedingungen (STPD) umzurechnen. Bei Ruheatmung beträgt die alveolare O₂-Fraktion 14 Vol % und die alveolare CO₂-Fraktion 5,6 Vol.%. Die Atemgasfraktionen können fortlaufend registriert werden, wobei für die Messung von dessen paramagnetische Eigenschaften und von CO₂ dessen Infrarotabsorption ausgenutzt werden.

$$F_{AO_2} = F_{I_{O_2}} - \frac{\dot{V}_{O_2}}{V_A}, \quad F_{ACO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{V_A}, \quad \dot{V} = \text{Aufnahme durch das Blut}$$

Für die Beschreibung des pulmonalen Gasaustausches ist es zweckmäßig, anstelle der Fraktionen die Partialdrücke der Atemgase nach dem Dalton-Gesetz (Gesamtdruck der Luft minus Druck von Wasser = 863xGasfraktion) einzuführen. Die alveolären Partialdrücke, die mit Hilfe der sog. Alveolarformel berechnet werden können, betragen unter Ruhebedingungen im Mittel 100 mm Hg (13,3 kPa) für O₂ und 40 mm Hg (5,3 kPa) für CO₂. Aus der Alveolarformel folgt, daß die alveolären Atemgaspartialdrücke vom Verhältnis der alveolären Ventilation zur Lungenperfusion abhängig sind. Wird die Ventilation über die Stoffwechselbedürfnisse hinaus gesteigert, so kommt es zum Anstieg des O₂- und zum Abfall des CO₂-Partialdrucks in den Alveolen (Hyperventilation); eine Minderung der Ventilation hat den gegenteiligen Effekt (Hypoventilation). Für die Kennzeichnung der Atmung unter pathologischen Bedingungen sind die Begriffe Apnoe, Dyspnoe, Orthopnoe und Asphyxie von Bedeutung.

Der pulmonale Gasaustausch läßt sich mit Hilfe des 1. Fickschen Diffusionsgesetzes beschreiben, $\dot{M} = K \frac{F}{d} \Delta P$ wonach der Diffusionsstrom der jeweiligen Partialdruckdifferenz und der Fläche proportional sowie der Schichtdicke umgekehrt proportional ist. Der Proportionalitätsfaktor, der Krogh-Diffusionskoeffizient, hat für CO₂ einen etwa 23mal

größeren Wert als für O_2 . Der längste Diffusionsweg ist im Inneren der Erythrozyten zu überwinden, wo jedoch der Diffusionsprozeß durch "facilitated diffusion" beschleunigt wird. Während der Kontaktzeit von etwa 0,35 kommt es zum vollständigen Angleich der Partialdrücke im Blut an die Werte der Alveolarluft. Dabei werden in Ruhe etwa 300 ml O_2 aufgenommen. Ein Maß für die Diffusionsverhältnisse in der gesamten Lunge ist die Diffusionskapazität, die normalerweise für den Erwachsenen in Ruhe $30 \text{ ml min}^{-1} \text{ mm Hg}^{-1}$ beträgt. Die Abnahme des Verhältnisses der O_2 -Diffusionskapazität zur Lungenperfusion kennzeichnet eine Diffusionsstörung.

27.5 Lungenperfusion und Arterialisierung des Blutes

Das Lungengefäßsystem besitzt nur einen geringen Strömungswiderstand. Bei Erhöhung des Pulmonalarteriendrucks während körperlicher Arbeit kommt es zu einer zusätzlichen Widerstandsminderung weil die Gefäße druckpassiv erweitert und Reservekapillaren eröffnet werden. In Orthostase sind wegen der hydrostatischen Druckdifferenz die basalen Lungenpartien wesentlich stärker durchblutet als die Lungenspitzen. Alveolare Hypoventilation führt zu einer hypoxie bedingten Konstriktion der Arteriolen und damit zu einer Widerstandserhöhung, so daß die Durchblutung an die verminderte Ventilation angepaßt wird (Euler-Lilje-strand-Mechanismus). Ein kleiner Teil des zirkulierenden Blutes (2%) hat keinen Kontakt mit den Alveolen und nimmt nicht am Gasaustausch teil (venösarterielle Shuntperfusion).

Die O_2 und CO_2 -Partialdruckwerte, die sich nach der Lungenpassage im Blut einstellen, werden primär durch die alveoläre Ventilation, die Lungenperfusion und die Diffusionskapazität bestimmt. Zusätzlich beeinflusst die regionale Verteilung (Distribution) dieser Größen den Arterialisierungsgrad. In den Lungenspitzen hat das Ventilations-Perfusions-Verhältnis und damit auch der alveoläre O_2 -Partialdruck einen größeren Wert als in der Lungenbasis. Nach Mischung des arterialisierten Blutes aus allen Regionen und Beimischung des Shuntblutes ergibt sich dann ein arterieller O_2 -Partialdruck, der um etwa 10 mm Hg unter dem mittleren alveolären Wert liegt und beim Jugendlichen etwa 90 mm Hg beträgt. Dieser Wert vermindert sich mit zunehmendem Alter. Die arteriellen O_2 - und CO_2 -Partialdrücke können mit kunststoffüberzogenen Mikroelektroden im Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen gemessen werden.

28. Regulation der Atmung

Die Atemmuskeln werden aus dem Hals- und dem Brustmark innerviert. Die Bahnen laufen zu den Motoneuronen der Medulla oblongata wo sich die räumlich getrennten expiratorischen und inspiratorischen Neuronen befinden. Die Erregung geht von wenigen inspiratorischen Neuronen aus und breitet sich schnell auf die anderen Neurone aus. Gleichzeitig werden die expiratorischen Neurone gehemmt. Die Erregung bildet sich aber wieder zurück, weil von den Dehnungsrezeptoren die inspiratorischen Neurone hemmen und die expiratorischen erregen.

Das Ausmaß der Atemtätigkeit wird über den O_2 und CO_2 Partialdruck geregelt. Die Rezeptoren in der Peripherie liegen in der Aorta und in der A. carotis. Es wird der arterielle P_{O_2} Druck gemessen und über den N. glossopharyngeus an das Atemzentrum weitergegeben. Ein CO_2 abfall oder pH-Abfall haben die gleiche Wirkung.

Die zentralen Rezeptoren reagieren auf einen CO_2 Anstieg. Sie können aber nach einiger Zeit adaptieren.

Weitere Faktoren:

- Muskelspannung (bei Bewegung)

- Höhere Zentren (Erwartungsreaktion)
- Pressorezeptoren (Mehratmung bei Blutdruckabfall)
- Körpertemperatur (gest. Atmung bei Veränderung)
- Hormone

29 Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes

29.1 Aufbau und Eigenschaften des Hämoglobins

Das Hämoglobinmolekül (MG:64500) besteht aus 4 Polypeptidketten, denen je eine Hämgruppe, ein Protoporphyrin mit zentralem Eisen, zugeordnet ist. An das zweiwertige Eisen kann ohne Wertigkeitsänderung O_2 angelagert werden, wodurch das Hämoglobin zum Oxyhämoglobin wird. Beim Übergang des zweiwertigen in dreiwertiges Eisen entsteht Hämoglobin (Methämoglobin), das für den O_2 -Transport blockiert ist. Das Hämoglobin des Feten unterscheidet sich von dem des Erwachsenen durch die spezielle Anordnung der Aminosäuren in 2 Polypeptidketten (die β -Ketten sind durch γ -Ketten ersetzt). Das Absorptionsspektrum des Oxyhämoglobins weist 2 Absorptionsbanden, das des desoxygenierten Hämoglobins eine breite Bande im gelbgrünen Spektralbereich auf. Nach dem Lambert-Beer-Gesetz ist die Extinktion proportional der Konzentration des gelösten Farbstoffs und der Dicke der durchstrahlten Schicht.

Die Hämoglobinkonzentration des Blutes beträgt im Mittel bei Männern 155 g/l und bei Frauen 140 g/l. In Anpassung an die reduzierte intrauterine O_2 -Versorgungssituation, liegt der mittlere Wert für Neugeborene bei 200 g/l. Die Konzentrationsmessung erfolgt photometrisch, wobei zuvor das Hämoglobin in das stabile Zyanhämoglobin umgewandelt wird. Bei Abnahme der Hämoglobinkonzentration unter den normalen Variationsbereich spricht man von einer Anämie. Die Hämoglobinbeladung des einzelnen Erythrozyten, die sich aus dem Quotienten Hämoglobinkonzentration / Erythrozytenzahl ergibt, wird als Färbekoeffizient (MCH) bezeichnet. Dessen Wert (Norm: 30 pg) ermöglicht die Differenzierung zwischen verschiedenen Anämieformen.

29.2 O_2 -Transportfunktion des Blutes

Die Atemgase werden in der Lunge und in den Geweben in physikalisch gelöster Form ausgetauscht. Nach dem Henry-Dalton-Gesetz ist die Konzentration eines gelösten Gases dessen jeweiligem Partialdruck proportional. Der Proportionalitätsfaktor, der Bunsen-Löslichkeitskoeffizient, hat im Blut für CO_2 einen etwa 20mal größeren Wert als für O_2 .

1 mol Hämoglobin ist in der Lage, maximal 4 mol O_2 zu binden (die Hüfner'sche Zahl gibt an wieviel ml O_2 ein Gramm Hämoglobin binden kann = 1,34). Daraus folgt, daß normalerweise die maximale O_2 -Bindungskapazität des Blutes 0,20 (O_2 / l Blut) beträgt. Im physiologischen Bereich hängt die O_2 -Sättigung des Hämoglobins vom jeweiligen O_2 -Partialdruck ab. Dieser Zusammenhang wird graphisch durch die O_2 -Bindungskurve dargestellt, die einen charakteristischen S-förmigen Verlauf besitzt. Dieser Verlauf erweist sich als günstig, sowohl die O_2 -Aufnahme in der Lunge als auch für die O_2 -Abgabe im Gewebe. Aus der jeweiligen O_2 -Sättigung und Hämoglobinkonzentration ergibt sich, daß der arterielle O_2 -Gehalt 0,20 und der O_2 -Gehalt im venösen Mischblut 0,15 (l O_2 ml Blut) betragen. Die Sättigung in der Lunge beträgt 95% und nach verlassen des Gewebes 73%.

Die Steilheit der O_2 -Bindungskurve, d.h. die O_2 -Affinität zum Hämoglobin, hängt von mehreren Parametern ab. Eine Zunahme der Temperatur und des CO_2 -Partialdrucks sowie eine Abnahme des pH-Werts führen zu einem flacheren Anstieg der O_2 -Bindungskurve. Der CO_2 -

und H^+ -Einfluß auf das O_2 -Bindungsverhalten des Hämoglobins wird als Bohr-Effekt bezeichnet (besonders in der Plazenta wichtig). Dieser Effekt unterstützt in geringem Maße die O_2 -Austauschprozesse. Das bessere O_2 -Bindungsvermögen des fetalen Blutes beruht hauptsächlich auf der höheren Konzentration, weniger auf der größeren O_2 -Affinität des fetalen Hämoglobins. Die O_2 -Sättigung des Hämoglobins kann in vivo mit einem Pulsoxymeter und in vitro mit einem Häm-Oxymeter bestimmt werden. Die Giftigkeit von Kohlenmonoxyd (CO) ist auf seine starke Affinität zum Hämoglobin zurückzuführen. Bereits bei kleinsten CO-Partialdrücken lagert sich CO dem Hämoglobin an, das damit für den O_2 -Transport blockiert ist. Normalerweise liegt etwa 1 % des Hämoglobins als HbCO vor; bei starken Rauchern sind es bis zu 15%.

27.3 CO_2 -Transportfunktion des Blutes

Das im Stoffwechsel gebildete CO_2 gelangt in gelöster Form ins Blut. In den Erythrozyten wird CO_2 unter Mitwirkung der Karboanhydratase zu Kohlensäure hydratisiert, die sofort in Protonen und Bikarbonat dissoziiert. Während die Protonen überwiegend an Hämoglobin gebunden werden, diffundiert HCO_3^- im Austausch gegen Cl^- ins Plasma (Hamburger-Shift), CO_2 reagiert außerdem mit Aminogruppen des Hämoglobins unter Bildung von Karbamat. Alle diese Prozesse werden bei der pulmonalen CO_2 Abgabe in umgekehrter Richtung durchlaufen. Die CO_2 -Bindungskurve des Blutes, welche die Abhängigkeit des CO_2 -Gehalts vom CO_2 -Partialdruck wiedergibt, besitzt keine Sättigungscharakteristik. Da Oxyhämoglobin stärker sauer reagiert und weniger CO_2 in Form von Karbamat binden kann als desoxygeniertes Hämoglobin, führt die O_2 -Anlagerung zu einer Abnahme des CO_2 -Gehalts. Diese Abhängigkeit der CO_2 -Bindung vom Oxygenierungsgrad des Hämoglobins wird als Haldane-Effekt bezeichnet. Der CO_2 -Gehalt beträgt im arteriellen Blut etwa 0,48, im venösen Mischblut etwa 0,52 (ml CO_2 /ml Blut).

29.4 Säure-Basen-Status des Blutes

Der pH-Wert des arteriellen Blutes beträgt 7,40 und wird u.a. durch die Wirkung von Puffersystemen sehr genau konstant gehalten. Die Funktion eines Puffersystems, bestehend aus einer schwachen Säure und der korrespondierenden Base, läßt sich durch die Henderson-Hasselbalch-Gleichung beschreiben. Die größte Pufferkapazität hat ein System, wenn der aktuelle pH-Wert dem pK' -Wert, d. h. dem negativen Logarithmus der Gleichgewichtskonstanten K' entspricht. Das Bikarbonatsystem ist ein sehr effektiver Puffer, weil mit der CO_2 -Abgabe in der Lunge eine H^+ -Elimination aus dem Blut verbunden ist, so daß die Pufferwirkung verstärkt wird. Für den Puffereffekt des Proteinatsystems ist vor allem die Ionisierbarkeit des Imidazolrings im Histidin verantwortlich. Die Konzentration der Pufferbasen, d.h. aller Pufferwirksamen Anionen, beträgt (unabhängig vom CO_2 -Partialdruck) 48 mmol/l. Abweichungen von diesem Wert werden als Basenüberschuß bzw. Basendefizit bezeichnet.

Respiratorische Alkalose

Wird durch eine Lungenstörung verursacht. Durch Hyperventilation wird in der Lunge der CO_2 Partialdruck verringert. Es regiert vermehrt HCO_3^- und H^+ zu CO_2 und H_2O . Das H^+ wird aus den Proteinpuffern zur Verfügung gestellt, wodurch der pH steigt, der BE aber gleich bleibt. Der CO_2 Partialdruck nimmt ab und die HCO_3^- Konzentration nimmt ab.

Die Störung kann durch verminderte HCO_3^- Ausscheidung kompensiert werden.

Respiratorische Acidose

Wird durch eine Lungenstörung verursacht. Durch Hypoventilation steigt der CO_2 Partialdruck. Es entsteht vermehrt HCO_3^- und H^+ . H^+ wird durch Proteinpuffer abgepuffert, die sich aber in den sauren Bereich verschieben. HCO_3^- gleicht den Basenüberschuß aus.

Die Störung kann durch HCO_3^- ausscheidung kompensiert werden.

Nichtrespiratorische Alkalose

Aus der Zelle wird vermehrt OH^- ausgeschieden, das mit CO_2 zu HCO_3^- reagiert. Führt zu einem Basenüberschuß und somit zu einer pH-Erniedrigung.

Über die pH-Erniedrigung wird das Atemzentrum gehemmt. Der CO_2 Partialdruck in der Lunge steigt. Es wird in der Lunge vermehrt HCO_3^- und H^+ gebildet. Das H^+ steigert den pH und kommt aus den Proteinpuffern, die sich regenerieren und den Basenverlust ausgleichen.

Nichtrespiratorische Acidose

Aus der Zelle wird vermehrt H^+ freigesetzt. Es reagiert mit HCO_3^- zu H_2O und CO_2 , das über die Lunge abgegeben wird (auch die Proteinpuffer beteiligen sich). Der verminderte BE führt zu einem sauren pH.

Durch den verminderten pH wird das Atemzentrum stimuliert, wodurch der CO_2 Partialdruck sinkt. Es reagiert vermehrt HCO_3^- mit H^+ zu CO_2 und H_2O . Das H^+ wird aus den Proteinpuffern zur Verfügung gestellt, wodurch sie sich regenerieren. (kein vielleicht vermuteter pH-Abfall !!!).