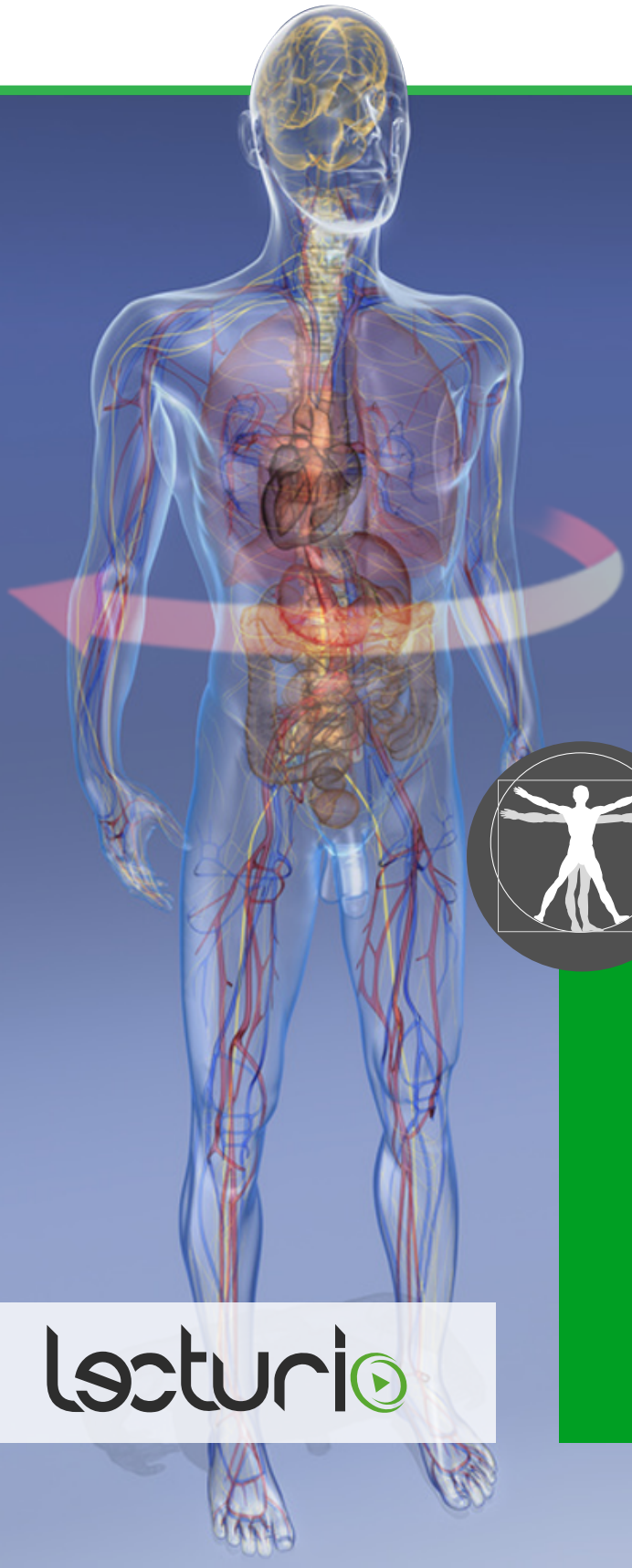
Vegetative Physiologie

Wissen zur Prüfungsvorbereitung



„Die Physiologie ist keine Wissenschaft und auch kein Beruf, sondern ein Standpunkt.“

(Ralph W. Gerard)

lecturio

Vegetative Physiologie: Wissen zur Prüfungsvorbereitung

Die Physiologie für Studierende der Humanmedizin beinhaltet einen neurologischen und vegetativen Teil. Die vegetative Physiologie stellt aufgrund ihres Umfangs und der vielen physikalischen Grundlagen eine Herausforderung im vorklinischen Abschnitt dar, bietet jedoch auch einen Vorteil: Viele Prüfungsfragen, speziell jene des 1. Abschnitts der ärztlichen Prüfung, sind mit gut verankerten Grundlagen leicht zu beantworten, ohne vorher viele einzelne Fakten auswendig zu lernen. Dafür ist ein Grundverständnis der Zusammenhänge von Organ- und Systemfunktionen des menschlichen Körpers notwendig, das mit dieser Schwerpunktzusammenfassung geschaffen werden soll.

Inhaltsverzeichnis

1 Die Physiologie der Atmung 5

1.1 Grundlagen des Atemgastransports 5
1.2 Einlagevolumen und -kapazitäten 5
1.3 Atemmechanik 6
1.4 Compliance 6
1.5 Die Atemruhelage 6
1.6 Messung der Lungenparameter 7
1.7 Der Atemzyklus 8
1.8 Ventilationsstörungen 9
1.9 Literaturempfehlung 10

2 Energie und Wärmehaushalt 11

2.1 Energielieferanten 11
2.2 Bestimmung des Energieumsatzes 11
2.3 Körpertemperatur und ihre Regulation 12
2.4 Wärmebildung 13
2.5 Änderungen der Körperkerntemperatur 13
2.6 Literaturempfehlung 13

3 Die Physiologie der Verdauung 15

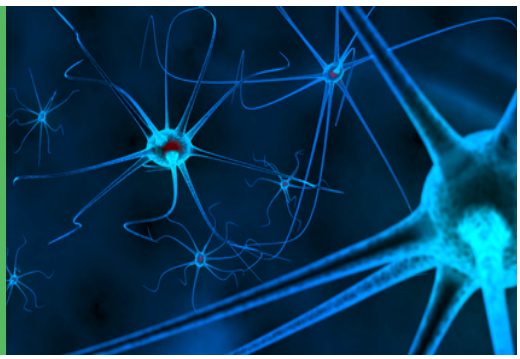
3.1 Gastrointestinale Motilität 15
3.1.1 Schlucken 15
3.1.2 Magen 16
3.1.3 Dünndarm 16
3.1.4 Dickdarm 17
3.1.5 Defäkation 17
3.2 Sekretion 18
3.2.1 Speichel 18
3.2.2 Magensaft 19
3.2.3 Pankreassaft 20
3.2.4 Galle 20
3.2.5 Dünn- und Dickdarm 21
3.3 Regulation der Nahrungsaufnahme 21
3.3.1 Kurzzeitregulation 21
3.3.2 Langzeitregulation 21
3.4 Literaturempfehlung 21

4 Die Physiologie der Niere 23

4.1 Nierenkörperchen 23
4.2 Filtration 24
4.2.1 Konstanthaltung des effektiven Filtrationsdrucks 24
4.3 Clearance 24
4.4 GFR = Glomeruläre Filtrationsrate 24
4.5 Resorption und Sekretion im Tubulussystem 25
4.5.1 Proximaler Tubulus 25
4.5.2 Henle-Schleife 25
4.5.3 Distaler Tubulus und Sammelrohr 25
4.6 Gegenstromsystem 25
4.7 Hormonelle Regulation 26
4.8 Endokrine Funktion 27
4.9 Literaturempfehlung 27

5 Die Physiologie des Blutes 29

5.1 Zusammensetzung des Blutes 29
5.1.1 Blutplasma 30
5.1.2 Erythrozyten 30
5.1.3 Leukozyten 30
5.1.4 Thrombozyten 31
5.2 Die Blutgruppen 31
5.3 Blutstillung und Blutgerinnung 32
5.3.1 Primäre Hämostase 32
5.3.2 Sekundäre Hämostase 32
5.4 Wirkung von Aspirin 34
5.5 Literaturempfehlung 34



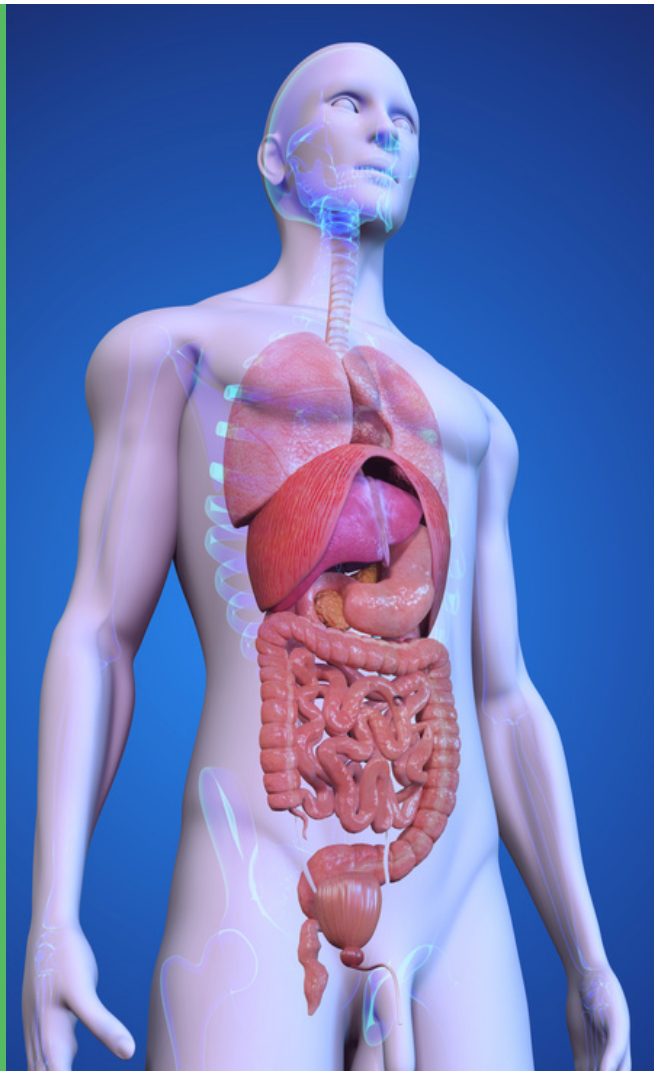
6 Die Physiologie des Herzens 35

6.1 Elektrophysiologie des Herzens 35
6.1.1 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem 35
6.1.2 Elektromechanische Kopplung 36
6.1.3 Aktionspotentiale des Ventrikelmyokards und Sinusknotens 36
6.1.4 Elektrokardiogramm EKG 38
6.2 Die Mechanik des Herzens: Der Herzzyklus 39
6.3 Regulation der Herzleistung 39
6.3.1 Der Frank-Starling-Mechanismus 39
6.3.2 Die vegetative Innervation des Herzens 42
6.4 Literaturempfehlung 42

7 Kreislaufregulation 44

7.1 Physikalische Grundlagen 44
7.2 Systematik der Regulationsmechanismen 45
7.3 Kurzfristige Regulationsmechanismen 45
7.3.1 Vegetative Innervation 45
7.3.2 Barorezeptoren 46
7.3.3 Chemorezeptoren 46
7.4 Langfristige Regulationsmechanismen 46
7.4.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) 46
7.4.2 Antidiuretisches Hormon (ADH) 47
7.4.3 Atriales-Natriuretisches-Peptid (ANP) 47
7.4.4 Gauer-Henry-Reflex 47
7.5 Lokale Regulationsmechanismen 48
7.5.1 Myogene Autoregulation 48
7.5.2 Endotheliale Faktoren 48
7.5.3 Lokale Metabolite 48
7.5.4 Euler-Liljestrand-Mechanismus 49
7.6 Literaturempfehlung 49

8 Schlusswort 50



1 Die Physiologie der Atmung

1.1 Grundlagen des Atemgastransports

Ziel der Lungenatmung ist die Versorgung der körpereigenen Zellen mit O_2 und die Abgabe von CO_2 an die umgebende Luft. Der **O_2-Transport** von der umgebenden Luft bis zu den sauerstoffverbrauchenden Zellen erfolgt in vier Schritten:

1. Konvektiver Transport des O_2 durch die eingeatmete Luft zu den Lungenalveolen (der Sauerstoff wird durch die Einatemluft zu den Alveolen befördert)
2. Diffusion des O_2 aus den Alveolen in die Lungenkapillaren (passiver Einstrom des Sauerstoffs in die Lungenkapillaren)
3. Konvektiver Transport des O_2 durch das Blut zu den Kapillaren im peripheren Gewebe (Sauerstofftransport durch Bindung an Hämoglobin (Hb) = chemische Bindung)
4. Diffusion des O_2 aus den Kapillaren in die sauerstoffverbrauchenden Zellen (passiver Einstrom des Sauerstoffs in die Zelle)

Der O_2-Transport von der umgebenden Luft zu den körpereigenen Zellen erfolgt durch Konvektion und Diffusion!

1.2 Lungenvolumina und -kapazitäten

In Abhängigkeit der Atemtiefe und anatomischen Verhältnisse sind verschiedene **Lungenvolumina** definiert. **Lungenkapazitäten** beschreiben eine additive Zusammenfassung einzelner Volumina. In Abbildung 1 sind die Volumina und Kapazitäten, welche quantitativ für einen durchschnittlichen Erwachsenen gelten, dargestellt.

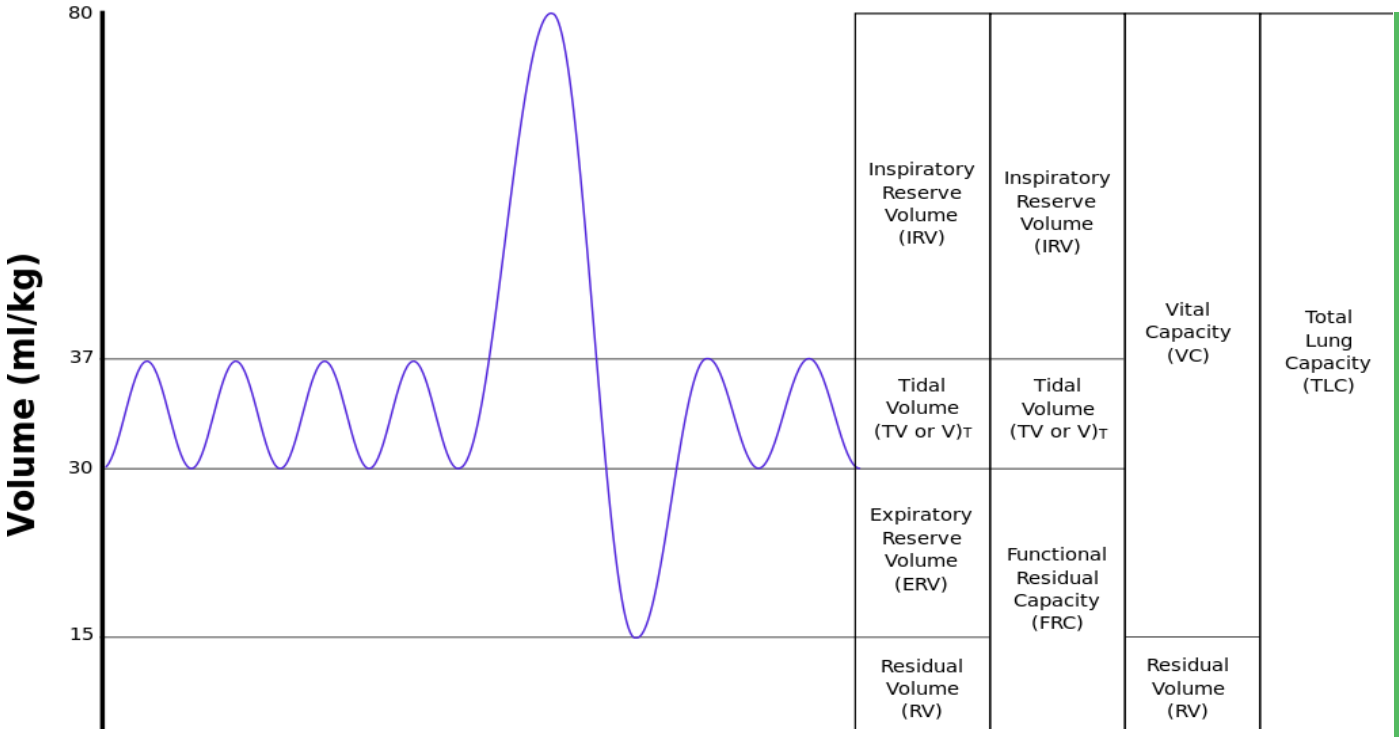
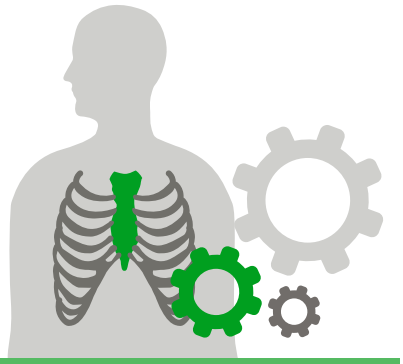


Abb. 1: Lungenvolumina und –kapazitäten einer durchschnittlichen erwachsenen Person [1]

1.3 Atemmechanik

Damit Luft und somit Sauerstoff einen gerichteten Volumenstrom erfahren, muss eine **Druckdifferenz** hergestellt werden (= **Strömungsdruck**). Diese wird bei der Einatmung in Ruhe durch eine Vergrößerung der Lungenvolumina mithilfe des Diaphragmas und der Interkostalmuskulatur erreicht.

Die Ausatmung erfolgt bei Ruheatmung größtenteils passiv durch die Erschlaffung der zuvor kontrahierten Muskeln. Bei forcierter Atmung werden zusätzliche **Atemhilfsmuskeln** rekrutiert. Hierzu zählen:



Inspiratorisch:

- **Mm. pectoralis major und minor**
- **M. sternocleidomastoideus**
- ~~**Mm. serratus posterior superior, posterior inferior und anterior**~~
- **Mm. scaleni**

Exspiratorisch:

- ~~**M. rectus abdominis**~~
- ~~**M. transversus abdominis**~~
- ~~**M. quadratus lumborum**~~
- ~~**Mm. obliquus externus abdominis und internus abdominis**~~
- ~~**Autochtone Rückenmuskulatur**~~

Bei forcierter Ausatmung kann die intrapleurale Druckdifferenz positive Werte erreichen!

1.4 Compliance

Die **Compliance (C)** beschreibt allgemein die Dehnbarkeit eines elastischen Systems und ist definiert als:

$$\cancel{C = \frac{\Delta V}{\Delta p} = \frac{\text{Volumenänderung}}{\text{Druckänderung}}}$$

Die Compliance der Lunge wird durch die elastischen Eigenschaften des Bindegewebes und durch die Oberflächenspannung der Alveolen bestimmt. Die Compliance des Thorax wird durch Teile des passiven (Bänder) und aktiven (Muskeln) Bewegungsapparates des Rumpfes bestimmt.

Die Compliance beschreibt die Dehnbarkeit eines elastischen Systems. Sie ist für Lunge und Thorax unterschiedlich!

1.5 Die Atemruhelage

Die Lunge hat aufgrund der Spannung ihrer elastischen Elemente und der Oberflächenspannung der Alveolen das Bestreben zu kontrahieren. Durch die **Adhäsionskräfte zwischen Lamina visceralis und parietalis** der Pleura, fällt die Lunge jedoch in situ nicht in sich zusammen, sondern folgt den Bewegungen der Thoraxwand. Der Thorax hingegen bestrebt zu expandieren, wobei das Retraktionsbestreben der Lunge entgegenwirkt. Die **Atemruhelage** ist erreicht, wenn die resultierende Kraft (Fresult) dieser beiden entgegengesetzten Kräfte auf das Gesamtsystem Lunge-Thorax gleich null ist.

Die Atemruhelage ist erreicht, wenn für das System Lunge-Thorax gilt: $F_{result} = 0$!

Die Atemruhelage ist somit bei Ruheatmung nach Exspiration erreicht, wenn das Volumen der Lunge der funktionellen Residualkapazität entspricht (FRC = ERV + RV, siehe oben).

1.6 Messung der Lungenparameter

Bei der messtechnischen Untersuchung der Lungenparameter sind statische Größen von dynamischen Größen, welche eine Zeitabhängigkeit aufweisen, zu unterscheiden. Mithilfe der **Spirometrie**, welche eine **zeitabhängige Bestimmung der Volumenänderungen** erlaubt, können diese Parameter bestimmt werden.

Der **Tiffeneau-Test**, durch den die relative Einsekundenkapazität (rFEV1) ermittelt werden kann, ist hierbei ein wichtiges diagnostisches Mittel zur Differenzierung unterschiedlicher Lungenerkrankungen. Die rFEV1 errechnet sich wie folgt:

$$\text{rFEV1} = \frac{\text{Einsekundenkapazität}}{\text{Vitalkapazität}}$$

Dabei beschreibt die Einsekundenkapazität das Volumen, das ein Patient nach maximaler Einatmung in einer Sekunde bei maximal möglicher Anstrengung ausatmen kann (= forciertes exspiratorisches Volumen, FEV1)

Abbildung 2 zeigt eine idealisierte Aufnahme eines Tiffeneau-Tests und die pathologischen Veränderungen bei einer obstruktiven Ventilationsstörung. Bei dieser Störung ist der **Atemwegswiderstand erhöht**, sodass der Patient bei maximaler Ausatmung eine verringerte Atemstromstärke (dV/dt) in der Ausatemphase aufweist, die zu einer Verringerung der rFEV1 führt.

Im Gegensatz dazu führt eine pathologische Verringerung der Compliance nicht zu einer Verringerung der rFEV1, da Patienten bei restriktiven Ventilationsstörungen nicht erschwert ausatmen, sondern eine Lunge mit zu geringer Dehnbarkeit besitzen. Dies führt zu einer Verringerung der Vitalkapazität und damit zu einer Erhöhung der rFEV1.

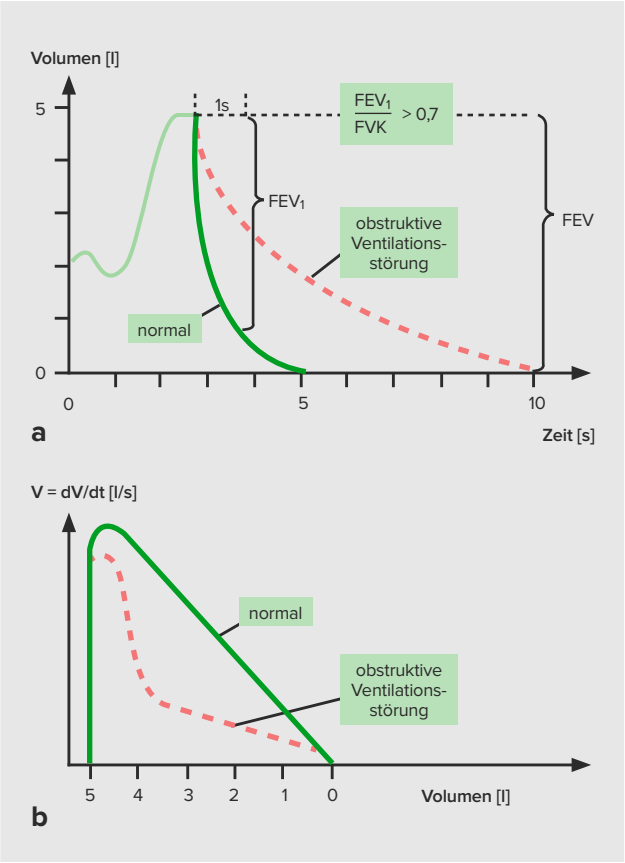


Abb. 2: Tiffeneau-Test [2]

Eine Zusammenfassung der verschiedenen Ventilationsstörungen und der damit verbundenen Änderungen der Lungenparameter liefert eine Tabelle am Ende des Kapitels.

Mithilfe des Tiffeneau-Tests wird die relative Einsekundenkapazität bestimmt!

1.7 Der Atemzyklus

Abbildung 3 zeigt verschiedene Druckdifferenzen, Volumina und Atemstromstärken in Abhängigkeit der Zeit eines Atemzugs. Der intrapleurale Druck (dunkelgrüne Linie Abbildung 3a) beschreibt die Druckdifferenz zwischen Pleuraspalt und Umgebung. Im selben Diagramm ist mit einer hellgrünen Linie der transmurale Druckverlauf aufgetragen. Die Differenz dieser beiden Druckdifferenzen bildet den **alveolären Druck**, der die Druckdifferenz zwischen Alveole und Umgebung darstellt. Diese Druckdifferenz ist für den Gasaustausch zwischen Umgebung und Lunge verantwortlich und in Abbildung 3c dargestellt. Ist dieser **Druck positiv, erfolgt eine Exspiration**; ist er **negativ, erfolgt eine Inspiration**.

Die Atemstromstärke ergibt sich aus dem Strömungsdruck und dem Atemwegswiderstand, und weist bei Inspiration ein negatives Vorzeichen, und bei Exspiration ein positives Vorzeichen auf.

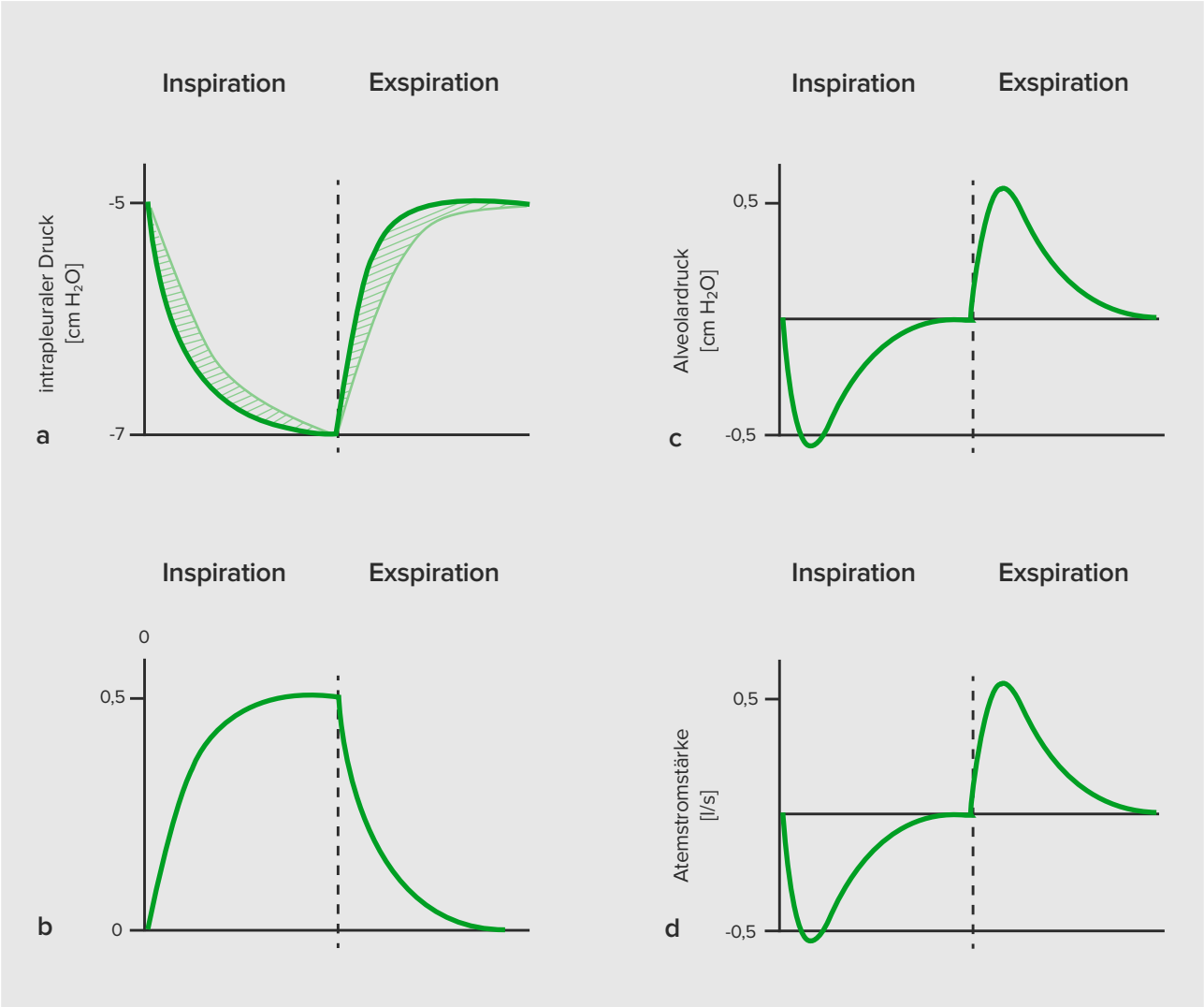


Abb. 3: Drücke, Volumina und Atemstromstärken während eines Atemzyklus [1]

1.8 Ventilationsstörungen

Man unterscheidet **obstruktive von restriktiven Ventilationsstörungen**. Mögliche Ursachen und damit einhergehende Veränderungen der Lungenparameter sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Typ	Obstruktiv	Restriktiv
Mögliche Ursachen	Verlegung der Atemwege, Schwellung der Schleimhäute, Lungenemphysem	Lungenfibrose, Insuffizienz der Atemmuskeln, Einschränkung Thoraxbeweglichkeit
Folge	Verminderter Durchmesser der Atemwege à Erhöhung des Gesamtatemwegwiderstandes, verminderte Atemstromstärke → deutlich verminderte Belüftung des betroffenen Lungensegments	Reduktion der Compliance des Gesamtsystems Lunge-Thorax → vermindertes Lungenvolumen (verminderte Vitalkapazität, funktionelle Residualkapazität, Residualvolumen)
$rFEV_1$	< 0,7	Keine Angabe
$VC_{Patient}$/ VC_{Norm}	< 0,8	Keine Angabe

Literaturempfehlung

Wer sich mit diesem Thema intensiv auseinandersetzen möchte, sollte sich das entsprechende Kapitel im **Lehrbuch Schmidt, Lang, Heckmann: Physiologie des Menschen (2010)** ansehen. Für eine möglichst effiziente Vorbereitung auf die Physiologieprüfung oder das Physikum empfiehlt sich zusätzlichdas **Kurzlehrbuch Huppelsberg u.a. Physiologie (2009)**.

? Beliebte Prüfungsfragen zur Physiologie der Atmung:

1. Wenn ein gesunder Mann (35 Jahre, 180 cm, 70 kg) aus maximaler Einatemstellung maximal tief ausatmet, so trifft am Ende dieses Atemmanövers im Allgemeinen zu:

A. Das Zwerchfell ist maximal kontrahiert.

B. Der Druck im Pleuraspalt (intrapleuraler Druck) erreicht seinen niedrigsten (am stärksten negativen) Wert.

C. Der endexspiratorische CO_2-Partialdruck des Ausatemgases entspricht etwa dem alveolären CO_2-Partialdruck.

D. Der intrapulmonale (intraalveoläre) Druck erreicht seinen höchsten (am stärksten positiven) Wert.

E. Es befindet sich noch ein Gasvolumen von 0,2 – 0,5 l in der Lunge.

2. Der Strömungswiderstand der Atemwege...

A. ...wird bei Aktivierung der bronchialen Rezeptoren größer als bei deren Blockade.

B. ...ist bei obstruktiven Ventilationsstörungen vermindert.

C. ...ist definiert als Volumenänderung pro Druckänderung ($\Delta V/\Delta P_{pul}$).

D. ...wird hauptsächlich von den Bronchioli respiratorii bestimmt.

E. ...wird am spezifischsten durch die Messung des Atemgrenzwerts quantifiziert.

3. Die (forcierte) exspiratorische Sekundenkapazität (FEV1) wird am wahrscheinlichsten herabgesetzt durch:

A. Blockierung von Acetylcholin-Rezeptoren der Bronchialmuskulatur.

B. maximale Inspiration vor der Exspiration.

C. Mund- statt Nasenatmung.

D. Weitstellung der Stimmritze.

E. Zunahme der Resistance.

Lösungen (1C, 2E, 3E)

2 Energie und Wärmehaushalt

Die täglich zugeführten Energieträger Zucker, Eiweiß und Fett werden im Stoffwechsel schrittweise zu Verbindungen geringerer Energie umgesetzt. Die dabei frei werdende Energie wird vom Körper zum Aufbau von **ATP**, der **universellen Energieeinheit**, genutzt. Bei all diesen Prozessen wird ein Teil der zugeführten Energie in Form von Wärme frei.

2.1 Energielieferanten

Es existieren drei Gruppen von Energieträgern: **Kohlenhydrate, Fette und Proteine**. Kohlenhydrate sind wichtige Energielieferanten für alle Zellen des Körpers. Speziell das Gehirn deckt seinen Bedarf physiologischerweise fast zu 100 % durch Glukose. Im Hungerzustand kann das Gehirn zudem Ketonkörper als Energiequelle verwenden. Fette stellen den größten Anteil des Energiespeichers des Körpers dar, wobei sie ebenso entscheidend für den Aufbau von körpereigenen Substanzen sind. Proteine bestehen aus Aminosäuren. Diese werden vor allem als Bausteine für körpereigene Strukturen benötigt. Der Energiegehalt und die prozentual empfohlene Tageszufuhr kann folgender Tabelle entnommen werden. Proteine zeigen einen Unterschied zwischen physikalischem und biologischem Brennwert. Diese Differenz ist damit zu erklären, dass die Stoffwechselendprodukte der Proteine (v.a. Harnstoff) selbst einen Brennwert besitzen.

Auch Alkohol hat einen biologischen Brennwert. Mit 29,7 kJ/g liegt dieser sogar knapp unter dem der Fette und kann daher beträchtlich zur Energiezufuhr beitragen.

2.2 Bestimmung des Energieumsatzes

Das **Kalorische Äquivalent (k.Ä.)** bezeichnet den Energiewert, der bei Zufuhr eines bestimmen Nährstoffes pro eingeatmetem Liter O_2 gewonnen wird. Wenn die Tageszufuhr der einzelnen Nährstoffe und der O_2-Verbrauch pro Zeit bekannt ist, kann damit der Energieumsatz eines Menschen errechnet werden.
(siehe nächste Seite)

Hinweis: 1 cal = 4 kJ

Nährstoff	Physikalischer Brennwert [kJ/g]	Biologischer Brennwert [kJ/g]	Empfohlene Tageszufuhr [%]	Äquivalent [kJ/l]
Kohlenhydrate	17 = 4 cal	17	50 – 60	17
Fette	39	39	30	39
Proteine	23	17	10 – 20	23
Mischkost	–	–	–	20

Beispielrechnung:
~~Bei Mischkost entspricht das k.Ä. 20 kJ/l O_2. Der Sauerstoffverbrauch liegt physiologischerweise bei 300 ml/min. Daraus lässt sich der Energieumsatz wie folgt errechnen:~~
~~k.Ä. x O_2-Verbrauch = Energieumsatz~~

~~20 kJ/l O_2 x 300 ml/min = 8640 kJ/Tag~~

~~Sind die Anteile der Nährstoffe nicht bekannt, kann der vorherrschende Energieträger mithilfe des respiratorischen Quotienten (RQ) bestimmt werden.~~

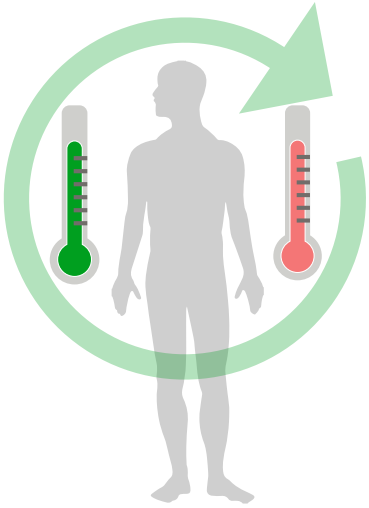
$$RQ = \frac{CO_2\text{-Abgabe}}{CO_2\text{-Aufnahme}}$$

Nährstoff	Respiratorischer Quotient
Kohlenhydrate	1,0
Fette	0,81
Proteine	0,70
Mischkost	0,82 – 0,85

Bei dem Abbau von Kohlenhydraten wird genauso viel CO_2 abgegeben wie O2 aufgenommen wird!

2.3 Körpertemperatur und ihre Regulation

Beim Menschen unterscheidet man Körperkerntemperatur von Körperschalentemperatur. Die Temperatur des Kerns unterliegt einer strengen köpereigenen Regulation, wobei die Körperschale stark von der herrschenden Außentemperatur abhängig ist. Dabei ist die Körperschale Teil des Regelsystems der Körperkerntemperatur, da über sie überschüssige Wärme über **Konduktion** (Wärmeleitung) oder **Konvektion** (Wärmeabtrag durch Blutströmung) abgegeben werden kann.



Diese Wärmeabgabe wird wiederum durch die Hautdurchblutung reguliert. Zudem kann die Haut durch Sekretion von Schweiß die Wärmeabgabe regulieren (**Evaporation**). Der größte Teil der Wärmeabgabe (ca. 60 %) geschieht physiologischerweise über **Strahlung**, deren Stärke von der Temperaturdifferenz zwischen Körperoberfläche und Außentemperatur abhängig ist.

Mechanismen der Wärmeabgabe sind Konvektion, Konduktion, Evaporation und Strahlung!

Das Regelzentrum der Körperkerntemperatur liegt im **Hypothalamus**, in Teilen des **Hirnstamms** und im **Rückenmark**. Dort befinden sich die zentralen temperatursensiblen Neuronen. In der Haut liegen die peripheren Temperatursensoren. Diese Kälte- und Wärmerezeptoren dienen bei Änderung der Außentemperatur als „Frühwarnsystem“ für den Körperkern.

Die Regulation der Hautdurchblutung geschieht über den Sympathikus. α_1-Rezeptoren vermitteln über Noradrenalin – dem Neurotransmitter des Sympathikus – eine **Vasokonstriktion**, wodurch die Wärmeabgabe verringert wird. Bei Verringerung der Sympathikusaktivität führt eine **Vasodilatation** zu einer verstärken Wärmeabgabe.

Das Regelzentrum der Körperkerntemperatur befindet sich im Hypothalamus, Hirnstamm und Rückenmark!

2.4 Wärmebildung

Wenn die Wärmebildung durch den Ruhestoffwechsel nicht ausreicht, um den Sollwert von 37,0 °C zu halten, verfügt der Körper über Mechanismen zur Wärmegenerierung. Durch verstärke Muskelaktivität (willkürlich) kann zusätzliche Wärme erzeugt werden. Muskelzittern, welches unwillkürlich gesteuert ist, führt ebenfalls zu einer erhöhten Wärmeproduktion und ist beim Erwachsenen der wichtigste Mechanismus zur zusätzlichen Wärmeproduktion.

Zitterfreie Wärmebildung stellt vor allem bei Neugeborenen einen wichtigen wärmebildenden Mechanismus dar. Deren braunes Fettgewebe ist in der Lage, die Atmungskette durch das Protein Thermogenin zu entkoppeln. Dadurch wird die ATP-Synthese unterbunden, wodurch große Mengen an Wärme frei werden.

2.5 Änderungen der Körperkerntemperatur

Bei Fieber ist der Sollwert des Regelsystems im Hypothalamus erhöht. Dadurch wird die Wärmeabgabe des Körpers reduziert. Die Symptome Blässe (**Vasokonstriktion** der Hautgefäße) und Schüttelfrost (Muskelzittern) bilden damit die Reaktion des Körpers auf eine Sollwerterhöhung der Körperkerntemperatur ab. Faktoren, die eine Sollwerterhöhung bezwecken, werden als pyrogen bezeichnet. Ein wichtiges endogenes Pyrogen ist Interleukin-1, welches von Leukozyten bei Entzündungsreaktionen freigesetzt wird.

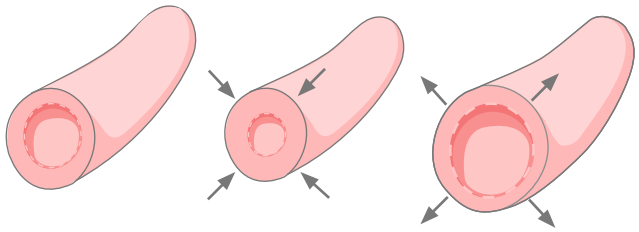


Abb. 4: Vergleich Vasokonstriktion und Vasodilatation von Hautgefäßen.

Bei einer Veränderung des Ist-Wertes spricht man entweder von Hyperthermie (wenn die Körperkerntemperatur > 37,5 °C ist), oder von einer Hypothermie (Körpertemperatur < 35,0 °C). Dies tritt auf, wenn die Wärmeabgabe größer als die Wärmeaufnahme ist. In beiden Fällen sind lediglich die Istwerte der Körperkerntemperatur verändert, nicht die Sollwerte.

Bei Fieber ist der Sollwert der Temperaturregelung verändert, bei Hypo- und Hyperthermie ist der Istwert verändert!

Literaturempfehlung

Für dieses im Rahmen der Vorklinik kompakte Kapitel ist das **Kurzlehrbuch Huppelsberg u.a. Physiologie (2009)** empfehlenswert. Darin ist eine gute Kurzfassung aller wichtigen Fakten zu diesem Thema enthalten und kann gut zur Prüfungsvorbereitung dienen, da alle wichtigen Fakten zu diesem Thema enthalten sind.

? Beliebte Prüfungsfragen zu Energie und Wärmehaushalt:

1. Ein Patient, dem vorübergehend eine nahezu fettfreie Diät verordnet wurde, nimmt täglich 150 g Eiweiß zu sich. Etwa wie viel Gramm Kohlenhydrate muss er zusätzlich zu sich nehmen, um ausreichend Brennwerte für eine Energiezufuhr von insgesamt etwa 7100 kJ (1700 kcal) pro Tag zuzuführen?

A. 70 g

B. 170 g

C. 270 g

D. 370 g

E. 470 g

2. Bei einer Person soll durch indirekte Kalorimetrie der Energieumsatz ermittelt werden. Hierfür wird u.a. benötigt:

A. EMG (Elektromyogramm) der Beinmuskulatur

B. Gesamt-O_2-Verbrauch

C. Konzentration von freiem Thyroxin (fT4) im Blutplasma

D. Körperkerntemperatur

E. Vitalkapazität

3. Ein fiebernder 20-jähriger Patient wird mit einem fiebersenkenden Medikament behandelt. Welche Veränderung tritt bei beginnendem Abfall des Fiebers am wahrscheinlichsten auf?

A. Abnahme der Hauttemperatur an den Akren

B. Erhöhung des arteriellen Blutdrucks

C. Konstriktion der Hautgefäße an den Fingern

D. Muskelzittern

E. Vermehrtes Schwitzen

Lösungen (1C, 2B, 3E)

3 Die Physiologie der Verdauung

Verdauung bezeichnet die **Zerlegung von Bestandteilen** der Nahrung in niedermolekulare Formen im Gastrointestinaltrakt, welche nach diesem Prozess in das Blut und die Lymphe aufgenommen werden können. Die Verdauung gliedert sich in folgende Phasen:

- **Kephale Phase**
- **Gastrale Phase**
- **Digestive Phase**

3.1 Gastrointestinale Motilität

Die aufgenommenen Nahrungsbestandteile werden mithilfe der **gastrointestinalen Motilität** durch den Verdauungstrakt befördert, durch mechanische Bewegungen zerkleinert und mit Sekreten aus Drüsen gemischt. Die Steuerung der gastrointestinalen Motilität wird durch **nervale** und **humorale Signale** realisiert. Interstitielle Cajal-Zellen (Schrittmacherzellen) erzeugen durch Slow waves einen **basalen elektrischen Rhythmus**, dessen Frequenz verdauungsabschnittsspezifisch ist. Wird der Schwellenwert dieser Schrittmacherzellen durch Depolarisation überschritten, entstehen Ca2+-getragene Spike-Potentiale, die phasische **Kontraktionen** der **Wandmuskulatur** auslösen.

Der basale elektrische Rhythmus des Verdauungstraktes wird durch Cajal-Zellen erzeugt!

Das **enterische Nervensystem** ist das autonome Nervensystem des Verdauungstraktes und steuert die gastrointestinale Motilität. Es umfasst den Plexus myentericus (**Auerbach**) und den Plexus submucosus (**Meissner**). Zudem modulieren Sympathikus und Parasympathikus sowie humorale Signale seine Aktivität.

3.1.1 Schlucken = Kephale Phase

Der Schluckvorgang wird in **drei Phasen** eingeteilt. In der **oralen Phase**, welche willkürlich gesteuert ist, wird die Nahrung durch Kauen zerkleinert, mit Speichel durchmischt und der Nahrungsbolus Richtung Rachen geschoben. Der eigentliche Schluckreflex, der unwillkürlich gesteuert ist, findet in der **pharyngealen und oesophagealen Phase** statt.

Der Schluckvorgang wird in eine orale, pharyngeale und oesophageale Phase unterteilt!

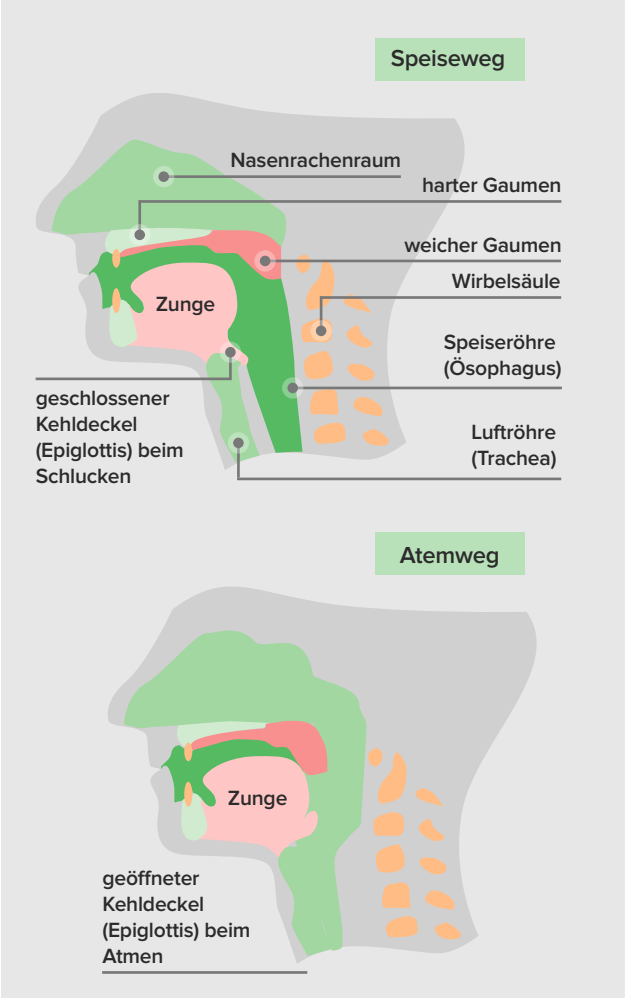


Abb. 5: Der Schluckvorgang anatomisch.

In der pharyngealen Phase werden Mechanorezeptoren durch den ankommenden Bolus im Pharynx aktiviert und der Reflex über das Schluckzentrum der **Medulla oblongata** eingeleitet. Hierbei werden die Atemwege verschlossen und der obere **Oesophagussphinkter** erschlafft. Der Bolus gelangt somit in den **Oesophagus**, womit die oesophageale Phase beginnt. Durch die Dehnung des Oesophagus wird eine peristaltische Welle ausgelöst, welche den Bolus nach aboral befördert.

Eine vagovagal gesteuerte rezeptive Relaxation sorgt für eine Erschlaffung des unteren Oesophagussphinkters und des proximalen Magens, sodass der Bolus ungehindert in den Magen gelangen kann.

Damit bei einem möglichen Reflux des sauren Mageninhalts die Oesophagus-Schleimhaut nicht zerstört wird, wird durch eine reflektorisch ausgelöste peristaltische Welle die Nahrung zurück in den Magen transportiert (**Volumen-Clearance**) und der physiologische pH des Oesophagus durch nachfließenden HCO3--haltigen Speichel wieder hergestellt (**pH-Clearance**).

Volumen- und pH-Clearance schützen den Oesophagus bei Reflux!

3.1.2 Magen = Gastrale Phase

Der **proximale Magen** dient der Speicherung der Nahrung. Durch vagovagal gesteuerte rezeptive und adaptive Relaxation werden der Übertritt des Bolus von Oesophagus zu Magen erleichtert *(siehe oben)* und das Magenlumen dem aufgenommenem Nahrungsvolumen angepasst.

Der **distale Magen**, der sich funktionell vom proximalen Abschnitt unterscheidet, zeigt spontane oszillierende motorische Aktivität. Der basale elektrische Rhythmus hat eine Frequenz von 3 Kontraktionen/min. Durch die Peristaltik des Magens wird der Speisebrei in Richtung Pylorus befördert. Stößt der Speisebrei auf einen verschlossenen Pylorus, wird dieser zurück in den proximalen Magen befördert (**Retropulsion**), womit eine Durchmischung und mechanische Zerkleinerung erreicht wird. Die Entleerung des Magens unterliegt einer **neurohumoralen Regelung**.

Fett ist der potenteste Hemmer der Magenentleerung.

3.1.3 Dünndarm = Intestinale Phase

Während der digestiven Phase (**Verdauungsphase**) lösen Schrittmacherzellen mit einer Frequenz von 8 – 12 Kontraktionen/min Segmentations- und Pendelbewegungen aus, wodurch es zur besseren Durchmischung des Speisebreis mit den Verdauungsenzymen kommt. Gleichzeitig erfolgt eine **propulsive Peristaltik**, welche durch peristaltische Reflexe des enterischen Nervensystems ausgelöst wird, wodurch der Nahrungsbrei nach aboral befördert wird.

Abbildung 6 zeigt schematisch den **peristaltischen Reflex**. Dehnungsrezeptoren, welche bei Dehnung der Darmwand durch einen Nahrungsbolus aktiviert werden, führen aboral des Bolus zu einer Erschlaffung der zirkulären Muskelschicht und zu einer Kontraktion der Längsmuskelschicht.

Gleichzeitig bewirkt ihre Aktivität oral des Bolus eine Kontraktion der zirkulären Muskelschicht und eine Erschlaffung der Längsmuskelschicht. Durch diese beiden – durch das Neuronennetz des enterischen Nervensystems gesteuerten Zustände – wird die Fortbewegung des Bolus ermöglicht.

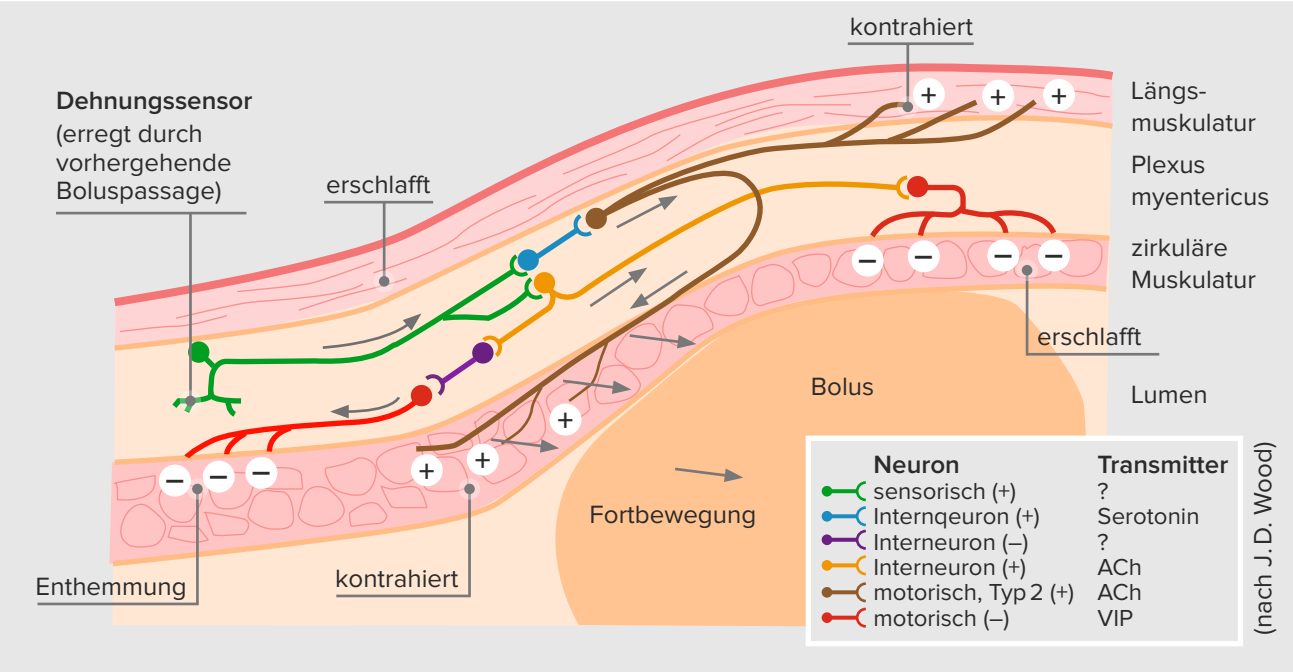


Abb. 6: Der peristaltische Reflex [3]

Nach aktiver Verdauung in der digestiven Phase im Dünndarm folgt die **interdigestive Phase**, welche folgende Merkmale aufweist:

- **Ruhephase**
- **Ungerichtete Kontraktionen**
- **Durch Cajal-Zellen ausgelöste Peristaltik (myoelektrischer Motorkomplex) zur Reinigung des Dünndarms von Chymus**
- **Rückkehr zur Ruhephase**

3.1.4 Dickdarm

Hier sind besonders **nichtpropulsive Peristaltik** und Segmentationsbewegungen zu beobachten. Die Wandausbuchtungen, in denen die Muskulatur temporär erschlafft, werden ~~**Haustren**~~ genannt. Die Längsmuskulatur ist in Bändern ~~(**Tänien**)~~ angeordnet, welche sich am Appendix vermiformis vereinigen. Circa zwei- bis viermal pro Tag findet eine Massenbewegung statt, welche die Fäzes bis zum **Sigmoid** und **Rektum** bewegen. Diese Bewegung wird durch das enterische Nervensystem ausgelöst und findet häufig nach Nahrungsaufnahme statt (gastrokolischer Reflex).

3.1.5 Defäkation

Bei zunehmender Dehnung des Rektums wird eine **reflektorische Relaxation** des **M. sphincter ani internus** eingeleitet. Nach Eintritt des Stuhls in den Analkanal steigert der **M. sphincter ani externus** seinen Tonus und Stuhldrang wird erzeugt. Wird der Stuhldrang willkürlich unterdrückt, schließt sich der **M. sphincter ani internus** wieder und das Rektum passt sich durch adaptive Relaxation der Füllung an.

Zur Defäkation wird der M. sphincter ani externus willkürlich entspannt. Zudem entspannen sich der M. sphincter internus sowie die Beckenbodenmuskulatur und das **Rektosigmoid** kontrahiert. Unterstützt wird die Defäkation durch Bauchpresse (**Diaphragma + Bauchmuskeln**) und Hockstellung.

3.2 Sekretion

Täglich werden dem Speisebrei ca. 8 l Verdauungssekrete zugeführt, welche von Speicheldrüsen des Kopfes, von Zellen der Magenschleimhaut, vom **exokrinen Pankreas**, von der Leber und von Drüsen des Dünndarms sezerniert werden. Zum Schutz vor Verdauungsenzymen und dem sauren pH-Wert bilden Becherzellen der **Mukosa** im gesamten Magen-Darm-Trakt eine Schleimschicht.

3.2.1 Speichel

1,5 l **Speichel** täglich produzieren Glandulae submandibulares (ca. 70 %), parotideae (ca. 25 %) und sublinguales (ca. 5 %) gemeinsam. Wichtige **Bestandteile** sind:

- **Wasser**
- **Elektrolyte**
- **Muzine**
- **Enzyme (Amylase, Lipase, Lysozym)**
- **Immunglobuline (IgA)**

Die Bildung des Speichels findet im **Azinus** der Drüsen statt. Hier wird Cl- durch den **Pump-leak-Mechanismus** sezerniert, wodurch Wasser und Na+ passiv parazellulär folgen können. Zudem werden proteinhaltige Bestandteile durch **Exozytose** sezerniert. Im Ausführungsgangsystem findet eine Modifizierung des primär sezernierten Speichels statt. NaCl wird resorbiert, K+ sowie HCO3- werden sezerniert. Die Elektrolytkonzentrationen des Speichels sowie seine **Gesamtosmolarität** sind abhängig vom Speichelfluss, siehe Abbildung 7.

Die Gesamtosmolarität des Speichels nähert sich bei starkem Speichelfluss der Osmolarität des Blutplasmas an, bleibt jedoch immer hypoton!

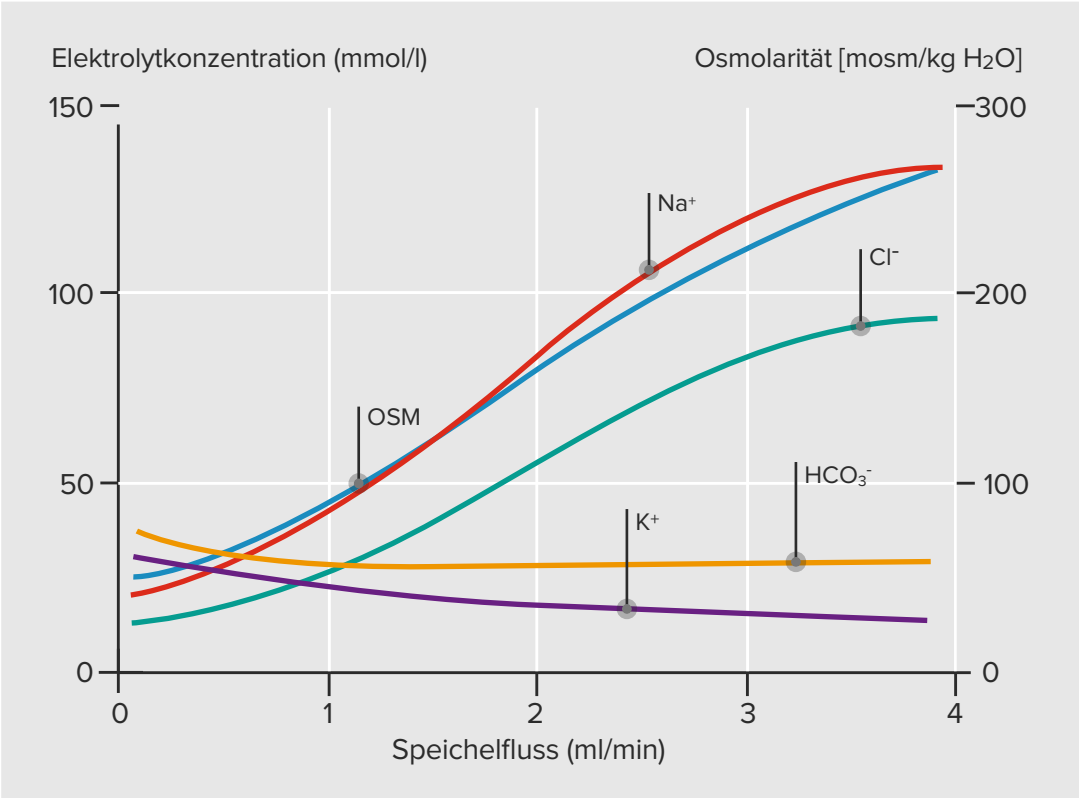


Abb. 7: Elektrolytkonzentrationen in Abhängigkeit des Speichelfluss [3]

3.2.2 Magensaft

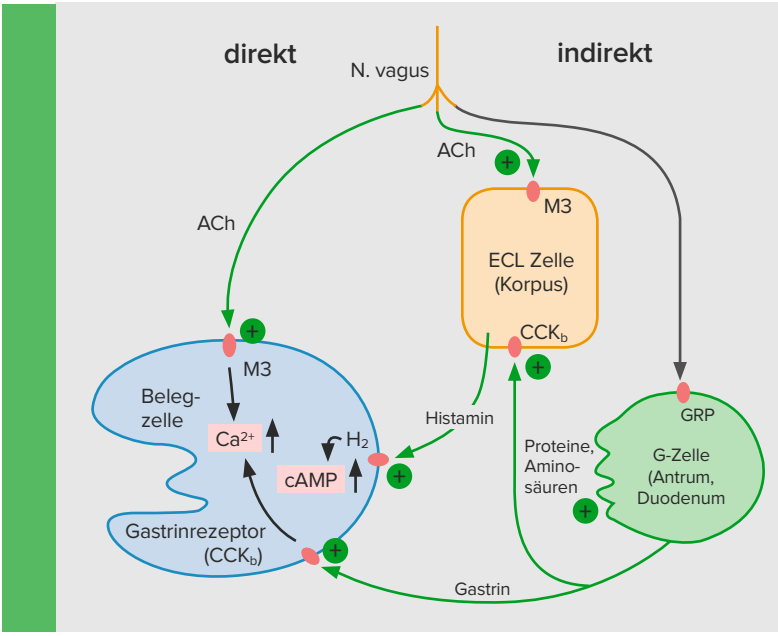
Der Magen produziert täglich ca. 2 l Magensaft. Dieser beinhaltet:

- **HCl und Intrinsic factor aus den Parietalzellen (Belegzellen)**
- **HCO_3- und Muzine aus den Nebenzellen und den Oberflächenepithelzellen**
- **Pepsinogen und Lipasen aus den Hauptzellen**

Die HCl-Produktion unterliegt einer **nervalen, parakrinen** sowie **humoralen Regelung** und wird bereits während der kephalen Phase der Nahrungsaufnahme eingeleitet. Die Belegzellen sezernieren primär aktiv H^+ im Austausch gegen K^+. Cl^- folgt apikal dem **elektrischen Gradienten** durch einen Kanal und gelangt somit über den Pump-leak-Mechanismus in das Magenlumen.

Abbildung 8 zeigt vereinfacht die Regulation der HCl-Produktion der Belegzellen. Hierbei sind die **drei benannten unterschiedlichen Mechanismen** dargestellt:

- **Nerval:** N. vagus über Acetylcholin (ACh)
- **Parakrin:** über N. Vagus – ACh aktivierte ECL-Zellen und deren Sekretion von Histamin
- **Humoral:** G-Zellen über Gastrin durch Proteine und AS ausgelöst



Zudem existieren zwischen den benannten Strukturen weitere Regulationsmechanismen zur Modulation der Sekretionsrate von HCl.

Abb. 9: Skizze eines menschlichen Magens mit Speisebrei gefüllt.

Pro H^+-Ion wird ein Cl^--Ion in das Magenlumen sezerniert!

Der **Intrinsic-Faktor** aus den Paritealzellen ist für die Absorption von Vitamin-B12 notwendig. Das im Speichel enthaltene Haptocorrin bildet mit dem Vitamin einen **magensäureresistenten Komplex**. Im Dünndarm wird dieser Komplex durch Pankreasenzyme gespalten, sodass der Intrinsic-factor an das Vitamin binden kann. Im Ileum findet dann die Resorption des Vitamins mittels Endozytose statt.

Pepsinogene aus den Hauptzellen bezeichnet eine Gruppe von **proteinspaltenden Proenzymen**. Diese werden von den Hauptzellen sezerniert und durch den sauren pH der Magensäure zu **Pepsin** aktiviert. Zudem findet eine autokatalytische Reaktion durch das aktivierte Pepsin statt. Die ebenfalls von den Hauptzellen sezernierten **Lipasen** spielen vor allem für die Aufspaltung der Milchfette während der Säuglingsernährung eine Rolle.

Abb. 8: Regulation der HCl-Produktion in Belegzellen [1]

3.2.3 Pankreassaft

Das Pankreas produziert täglich ca. 1,5 – 2 l **plasmaisotonen, alkalischen Verdauungssaft**. Die wichtigsten Bestandteile sind:

Mehr als **20** verschiedene hydrolytische **Enzyme** (fettspaltende Enzyme, Peptidasen, kohlenhydratspaltende Enzyme, nukleolytisch wirkende Enzyme)
HCO_3-

Sezerniertes Bikarbonat dient der Neutralisation des sauren Chymus und somit dem Schutz der Darmschleimhaut. Zudem wirkt die daraus folgende pH-Änderung aktivitätsoptimierend auf die sezernierten Pankreasenzyme. **Peptidasen** und **Phospholipasen** werden zum Schutz vor Selbstverdauung als Proenzyme, alle weiteren Pankreasenzyme in aktiver Form sezerniert. Elektrolytkonzentrationen, pH-Wert und **Gesamtosmolarität** des Pankreassekrets sind abhängig von der Sekretionsrate, siehe Abbildung 9. Die Modulation dieser Parameter findet in den Ausführungsgängen der exokrinen Drüsen des Pankreas durch **Resorptions- und Sezernierungsprozesse** statt.

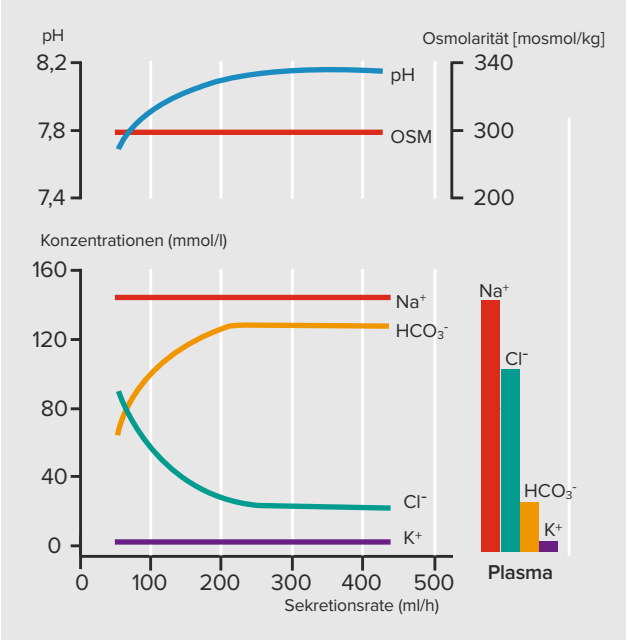


Abb. 9: Zusammensetzung des Pankreassekrets [4]

Bei steigender Sekretionsrate erhöht sich die HCO_3^--Konzentration und somit der pH-Wert des Pankreassekrets!

3.2.4 Galle

Die Leber sekretiert täglich ca. 0,5 – 1 l **Lebergalle**. Ihre wichtigsten Bestandteile sind:

- **NaCl**
- **HCO_3-**
- **Gallensäuren**
- **Cholesterin**
- **Phospholipide**
- **Gallenfarbstoffe (v.a. Bilirubin)**

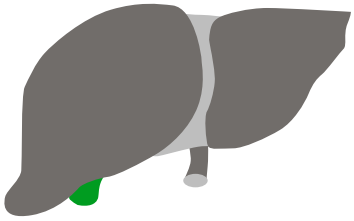


Abb. 10: Skizze einer menschlichen Leber und Galle.

Während der **interdigestiven Phase** wird die primär sezernierte Lebergalle in der Gallenblase konzentriert und gespeichert. Die Galle dient der Verdauung von Fetten und der Entgiftung des Körpers.

Primäre Gallensäuren, welche in den **Hepatozyten** synthetisiert werden, sowie **sekundäre Gallensäuren** aus dem **enterohepatischen Kreislauf** werden durch Konjugationreaktionen wasserlöslich und primär aktiv in die Gallenkanälchen sezerniert. Parazellulär folgen Wasser und Na^+ osmotisch nach.

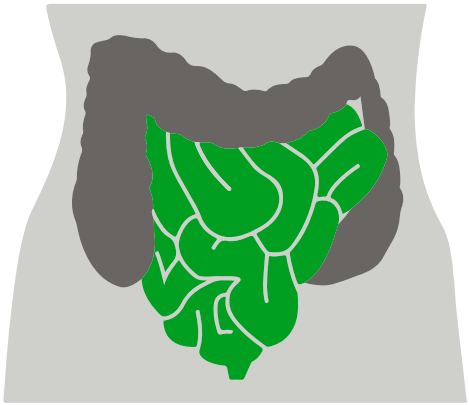
Das Primärsekret der Lebergalle ist plasmaisoton!

3.2.5 Dünn- und Dickdarm

Der Dünndarm sezerniert ca. 1l eines plasmaisotonen Sekrets pro Tag. Es beinhaltet vor allem HCO_3^- zur Neutralisation des sauren Chymus und Muzine zum Schutz der Schleimhaut. Drei verschiedene Zelltypen sind bei der Sekretion beteiligt:

Brunner-Drüsen (nur im Duodenum!): Sezernierung eines alkalischen Schleims
Krypten-Epithelzellen: Sezernierung von Bikarbonat und NaCl
Becherzellen: Sezernierung von Muzinen

Der Dickdarm sezerniert ein plasmaisotones Sekret in geringen Mengen, welches reich an K^+, HCO_3^- und Muzinen ist.



3.3 Regulation der Nahrungsaufnahme

Hunger und Sattheit sind Gefühle, welche die Nahrungsaufnahme regulieren. Im ZNS sind verschiedene Strukturen am Regelkreis zur Nahrungsaufnahme beteiligt:

Hypothalamus: laterale Hypothalamusfelder und Perifornikalregion (Hungerzentrum), Ncl. ventromedialis und Ncl. paraventricularis (Sattheitszentrum), Ncl. arcuatus **Medulla oblongata**: Ncll. tractus solitarii **Neuronale und humorale Signale** werden hier verarbeitet und in den ~~**Ncll. tractus solitarii**~~ integriert.

3.3.1 Kurzzeitregulation

Die Kurzzeitregulation erfolgt durch neuronale und humorale Signale aus dem **Gastrointestinaltrakt**. Sowohl mechanische Reize, welche durch die Dehnung von Magen und Dünndarm erzeugt und mittels vagaler und **sympathischer Afferenzen** den übergeordneten Zentren zugeleitet werden, sowie chemische Reize, welche direkt durch Nahrungsbestandteile wie Glukose oder indirekt durch Mediatoren wie Cholezystokinin, ~~Neuropeptid YY, Glucagon-like-peptide-1 oder Ghrelin~~ ausgelöst werden, regulieren die Nahrungsaufnahme kurzfristig.

3.3.2 Langzeitregulation

Die Regulation der Fettmasse des Körpers bestimmt langfristig die Regulation der Nahrungsaufnahme. Die Hormone Leptin und Insulin, welche proportional zum Fettgewebsvolumen im Blut vorliegen, fördern den katabolen Stoffwechsel durch Erregung der Neurone im Ncl. arcuatus. Diese vermitteln eine Stimulation des Sattheitszentrums im Hypothalamus, dessen Transmitter durch eine Wirkung auf die Ncll. tractus solitarii die Nahrungsaufnahme hemmen.

Literaturempfehlung

Die Physiologie der Verdauung ist schwer von biochemischen Prozessen im Magen-Darm-Trakt zu trennen. Daher empfiehlt es sich diese beiden Themen parallel zu lernen, um ein möglichst gutes Verständnis für die dabei wirkenden Mechanismen zu entwickeln. Für den physiologischen Anteil ist das entsprechende Kapitel in der **Dualen Reihe – Behrends u.a., Physiologie** (2. Aufl. 2012) zu empfehlen.

? Beliebte Prüfungsfragen zur Physiologie der Verdauung:

1. Eine Stimulation der Magensäuresekretion wird am wahrscheinlichsten bewirkt durch:

A. Blockade von H2-Rezeptoren (Histamin-Rezeptoren Typ 2) der Belegzellen.

B. Blockade von muscarinergen Acetylcholin-Rezeptoren der Belegzellen.

C. Gastrin in der Magenschleimhaut.

D. Secretin in der Magenschleimhaut.

E. Somatostatin (SIH) in der Magenschleimhaut.

2. Enteropeptidase...

A. ...aktiviert Trypsinogen durch limitierte Proteolyse luminal im Dünndarm.

B. ...ist typischer Bestandteil des exokrinen Pankreassekrets.

C. ...spaltet am N-Terminus von Chymotrypsinogen ein Decapeptid ab.

D. ...spaltet Peptide an der basolateralen Membran von Enterozyten.

E. ...spaltet von den Enterozyten resorbierte Oligopeptide in Aminosäuren.

3. Bei einem Patienten führt eine chronische Schädigung der Belegzellen des Magens zu einer unzureichenden Ansäuerung des Mageninhalts. Diese unzureichende Ansäuerung führt regulativ am wahrscheinlichsten zu einer vermehrten Sekretion von...

A. ...Cholecystokinin.

B. ...Gastrin.

C. ...Motilin.

D. ...Secretin.

E. ...Somatostatin.

Lösungen (1C, 2A, 3B)

4 Die Physiologie der Niere

Die Nieren dienen der Ausscheidung von wasserlöslichen Stoffwechselendprodukten und der Entgiftung des Blutes. Zudem sind sie für die Regulation des Blutvolumens, des Elektrolyt- sowie des Säure-Base-Haushalts verantwortlich.

4.1 Nierenkörperchen

Ein Nierenkörperchen bildet eine histologisch differenzierbare Struktur, welche funktionell in ein Glomerulum und eine Bowmann-Kapsel zu unterteilen ist. Das **Glomerulum** besteht aus einem Kapillarknäuel mit zuführendem (**Vas afferens**) und abführendem (**Vas effenes**) Gefäß.

Die **Bowmann-Kapsel** besteht aus zwei Blättern, wobei das innere Blatt die Kapillaren umschließt und das äußere Blatt einen Raum bildet, welcher das Filtrat (**Primärharn**) aufnimmt und dem **proximalen Tubulus** zuleitet.

Die glomeruläre Filtration findet zwischen Kapillarlumen und dem Spaltraum zwischen äußerem und innerem Blatt der Bowmann-Kapsel statt. Das Filter besteht aus folgenden aufeinanderfolgenden Strukturen, welche gemeinsam die Blut-Harn-Schranke bilden:

- **Kapillarendothel**
- Basalmembran des **Kapillarendothels**
- Basalmembran der **Podozyten** (Zellen des inneren Blattes der Bowmann-Kapsel)
- **Podozytenfortsätze**

Diese Strukturen sind in Summe negativ geladen, wodurch negativ geladene Blutbestandteile (wie beispielsweise Proteine) zurückgehalten werden. Der effektive Porendurchmesser beträgt 1,5 – 4,5 nm, womit verhindert wird, dass zelluläre Blutbestandteile wie Erythrozyten in das **Tubulussystem** gelangen.

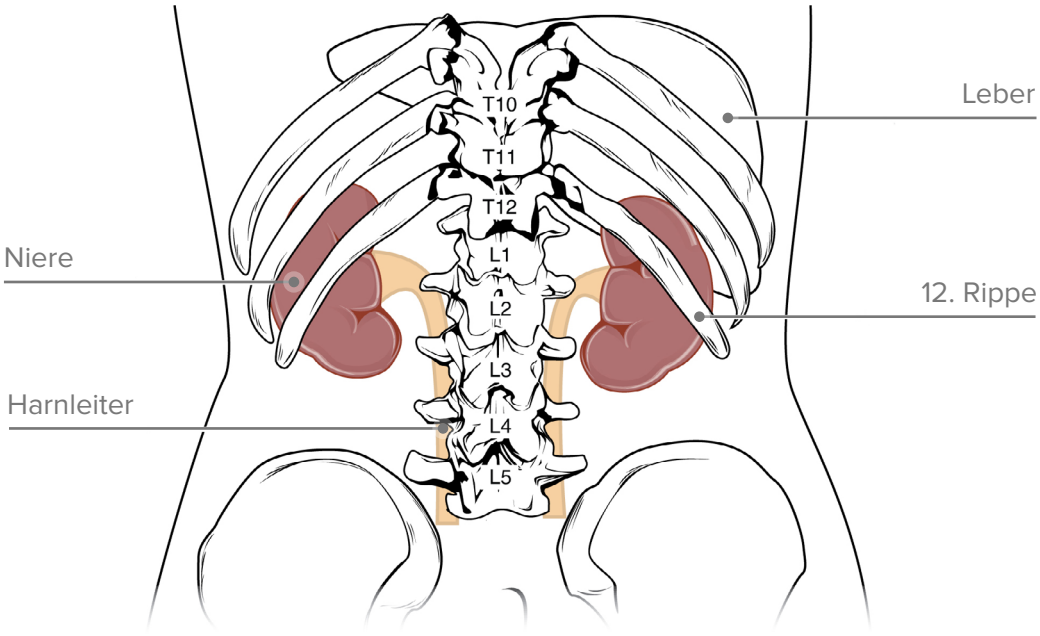


Abb. 11: „Kidneys“ von philschatz.com. Lizenz: (CC BY 4.0)

4.2 Filtration

Die Triebkraft für die glomeruläre Filtration bildet der effektive Filtrationsdruck (p_{eff}). Dieser berechnet sich aus:

$$\cancel{P_{eff} = \Delta p - \Delta \pi}$$

~~Dabei bildet Δp die hydrostatische und Δπ die onkotische Druckdifferenz zwischen Kapillare und Bowmann-Kapsel.~~

4.2.1 Konstanthaltung des effektiven Filtrationsdrucks

Bei Blutdruckschwankungen in den **afferenten Gefäßen** der Glomeruli ermöglichen zwei Mechanismen einen konstanten Filtrationsdruck zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion und zum Schutz der Glomeruli. Die Myogene Autoregulation (siehe Kapitel: Kreislaufregulation) führt bei Dehnung der afferenten Gefäße zur Kontraktion der Gefäßmuskulatur und somit zur Druckminderung in den Glomueruli.

Das **Tubuloglomeruläre Feedback (TGF)** wird durch die Macula-densa-Zellen, die Teil des **juxtaglomerulären Apparates** sind, gesteuert. Eine Zunahme der NaCl-Konzentration im distalen Tubulus, welche eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate anzeigt, wird von den **Macula-densa-Zellen** detektiert. Diese bedingen daraufhin eine Vasokonstriktion der afferenten Gefäße der Glomeruli, was zu einem Blutdruckabfall in den Glomeruli und somit zu einer verringerten glomerulären Filtrationsrate führt. Zudem wird die Ausschüttung von **Renin** aus den Polkissenzellen des juxtaglomerulären Apparats, welches eine humorale Signalkaskade zur Erhöhung des Blutdrucks aktiviert, gehemmt.

Abbildung 12 zeigt, dass die Myogene Autoregulation durch Änderung des Gefäßwiderstandes der afferenten Arteriolen der Glomeruli Druckschwankungen des Blutkreislaufs im Bereich von ca. 80 – 160 mmHg abfängt.

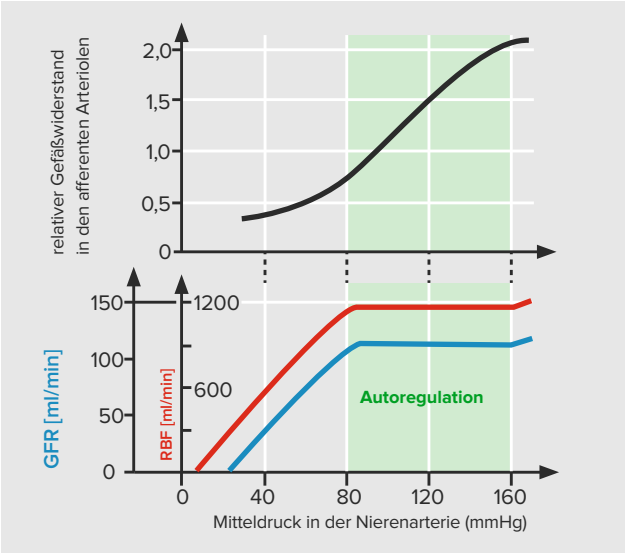


Abb. 12: Myogene Autoregulation [1]

4.3 Clearance

Die Clearance (Cl in [ml/min]) ist definiert als das Plasmavolumen, welches pro Zeiteinheit von einem renal ausgeschiedenen Stoff (X) befreit wird. Sie errechnet sich aus:

$$Cl_x = \frac{U_x \times V_{Urin}}{P_x} = \frac{\text{Ausscheidungsrate von x}}{\text{Konzentration von x im Blutplasma}}$$

Hierbei ist U_X die Konzentration des Stoffes X im ausgeschiedenen Urin, V_{Urin} das Urinvolumen, welches pro Zeiteinheit ausgeschieden wird, und P_X die Konzentration des Stoffes X im Blutplasma.

4.4 GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

Die GFR wird für beide Nieren gemeinsam angegeben und beschreibt die Menge an Primärharn, welcher pro Zeiteinheit durch

die glomeruläre Filtration erzeugt wird. Sie beträgt physiologisch bei Erwachsenen (20 Jahre) ca. 120 ml/min, nimmt mit dem Alter ab und ist durch die Clearance von Inulin bestimmbar. **Inulin** kann intravenös verabreicht werden und wird von den Nieren frei filtriert. Dies bedeutet, dass Inulin weder resorbiert noch sezerniert wird, sodass seine Konzentration im Blut gleich der Konzentration im Primärharn ist. Damit entspricht die Clearance für Inulin der GFR.

Die Clearance von Inulin entspricht der glomerulären Filtrationsrate!

In der Praxis wird zur Ermittlung der GFR meist die **Clearance von Kreatinin** verwendet, da Kreatinin endogen von Muskelzellen an das Blut abgegeben wird und die Sekretion von Kreatinin im Tubulussystem vernachlässigbar ist. Die Bestimmung der GFR ist ein diagnostisches Mittel zur Beurteilung der Nierenfunktion.

4.5 Resorption und Sekretion im Tubulussystem

Das Tubulussystem ist funktionell in drei Abschnitte zu untergliedern, deren Resorptionsfunktion im Folgenden einzeln dargestellt wird.

4.5.1 Proximaler Tubulus

Die Hauptfunktion des proximalen Tubulus ist die Resorption wichtiger Stoffe. Hier werden **NaCl**, **Wasser**, K^+ und $Ca2^+$ zu je ca. 66 %, $Mg2^+$ zu ca. 33 % und HCO_{3-}, **Zucker** sowie **Phosphate** jeweils zu 90 % resorbiert. **Aminosäuren** und **Peptide** werden hier zu fast 100 % und **Harnstoff** zu ca. 50 % resorbiert. Zudem werden hier organische Anionen und Kationen sowie auszuscheidende Pharmaka sezerniert.

4.5.2 Henle-Schleife

Die Henle-Schleife dient dem Aufbau eines osmotischen Gradienten. Im absteigenden Teil wird v.a. Wasser resorbiert, sodass die **Osmolarität des Tubuluslumens** ansteigt. Im aufsteigenden Teil werden NaCl, Mg^{2+} und Ca^{2+} resorbiert, jedoch kein Wasser. Zudem wird hier K^+ in Summe sezerniert (Kalium-Recycling).

4.5.3 Distaler Tubulus und Sammelrohr

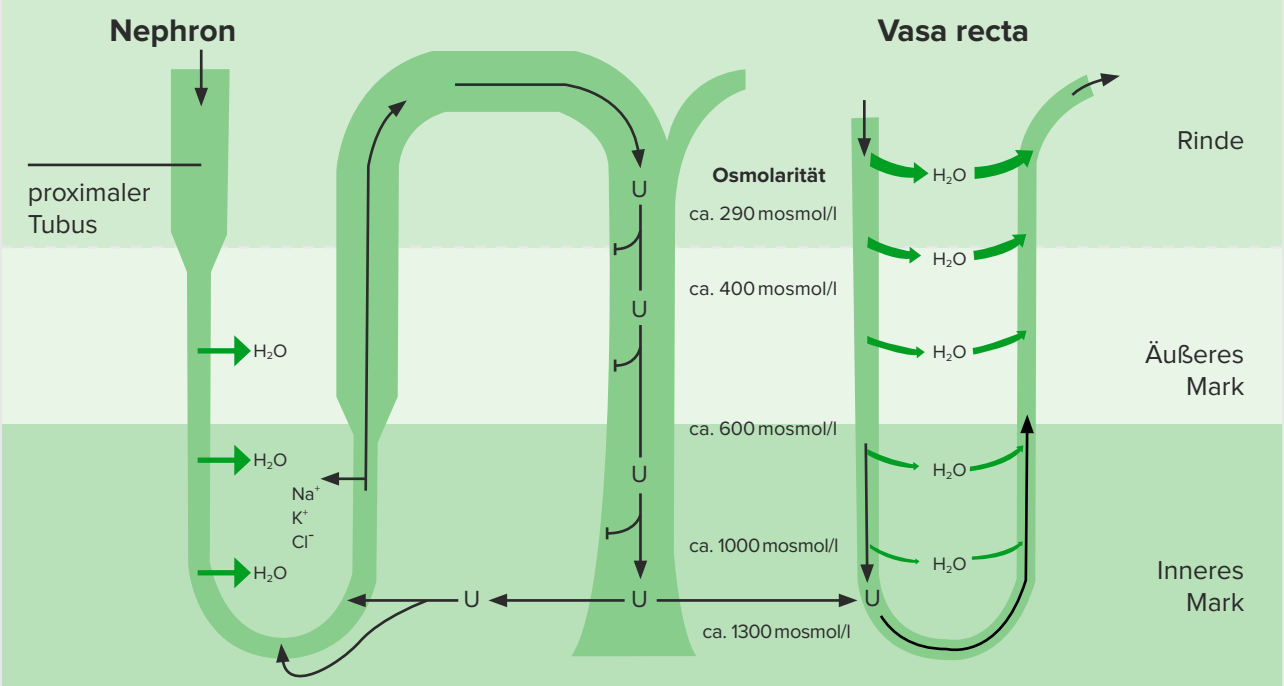
In diesem Abschnitt werden Wasser- und Elektrolythaushalt unter Einfluss von Hormonen reguliert. Im distalen Tubulus werden Wasser, NaCl, Ca^{2+} und Mg^{2+} resorbiert. Im Sammelrohr wird Na^+ resorbiert und im Gegenzug K^+ sezerniert. Zudem werden hier **Wasser und Harnstoff in endokriner Abhängigkeit** resorbiert. Schaltzellen sezernieren pH-abhängig HCO_{3-} oder H^+.

4.6 Gegenstromsystem

Das Gegenstromsystem beruht auf einem physikalischen Prinzip, bei dem die **gegensätzliche Flussrichtung** von Flüssigkeiten genutzt wird, um in benachbarten Strukturen einen Stoffaustausch zu erreichen.
In der Niere wird dieses System genutzt, um Wasser und Elektrolyte effektiv zu resorbieren, um somit einen **hypertonen Urin** zu erzeugen und Elektrolyte in größtmöglichen Maße zurückzuhalten. Hierzu tragen in den Nieren folgende Strukturen bei (siehe Abbildung 13):

- **Henle-Schleife**
- **Vasa recta**
- **Sammelrohr (bei Antidiurese)**

Im aufsteigenden Teil der **Henle Schleife** werden der Tubulusflüssigkeit durch sekundär aktiven Transport Elektrolyte entzogen, ohne, dass dabei gleichzeitig Wasser entzogen wird (Schlussleistenkomplex ist wasserdicht). Damit entsteht im Interstitium ein



Die im Nierenmark parallel verlaufenden Strukturen (arterielle und venöse Vasa recta, ab- und aufsteigende Henle-Schleife, Sammelrohre) ermöglichen im Interstitium die Entstehung eines kortikomedullären Osmolaritätsgradienten von 290 – 1300 mosmol/l, der die Wasserresorption aus der Henle-Schleife und dem Sammelrohr bedingt.

Abb. 13: Strukturen des Gegenstromsystems [1]

kortikomedullärer Osmolaritätsgradient von der Rinde (ca. 290 mosmol/l) zum Mark (ca. 1300 mosmol/l). Dadurch kann im absteigenden Teil der Henle-Schleife Wasser passiv dem osmotischen Gradienten folgend resorbiert werden. Dieses Wasser wird durch die **Vasa recta**, welche dem Tubulussystem folgen, abtransportiert.

Die Elektrolyte hingegen werden durch den parallelen gegensätzlichen Verlauf der Vasa recta nur in geringem Maße abtransportiert und akkumulieren im Mark. Zusätzlich kann im **Sammelrohr bei Antidiurese** Harnstoff vermehrt resorbiert werden, was ebenfalls zu einer erhöhten Osmolarität im Mark und damit zu einer **verbesserten Wasserresorption** in absteigender Henle-Schleife und Sammelrohr führt.

4.7 Hormonelle Regulation

Die Funktion der Niere zur Regulation des Wasserhaushalts wird hauptsächlich durch folgende Hormone bestimmt:

- **Aldosteron**
- **ADH = Antidiuretisches Hormon**
- **ANP = Atriales natriuretisches Peptid**

Aldosteron ist ein **Mineralcorticoid** aus der Nebennierenrinde und Effektor des RAAS (siehe Kapitel: Kreislaufregulation). Es steigert die Rückresorption von Na^+ und die Ausscheidung von K^+ durch den vermehrten Einbau **epithelialer Natriumkanäle** (ENaC) und kaliumselektiver Ionenkanäle (~~ROMK~~) apikal sowie der Na^+-K^+-ATPase basolateral im Sammelrohr des Nierentubulussystems. Die verstärkte Natriumrückresorption fördert aus osmotischen Gründen die Wasserrückresorption, wodurch das Blutvolumen zunimmt.

ADH wird aus der **Hypophyse** ausgeschüttet und wirkt auf die Funktion der Niere durch Aktivierung der V_2-Rezeptoren im Sammelrohr und dem daraus folgenden vermehrten Einbau von **Aquaporin-2** und Harnstofftransportern (UT-1). Hierdurch wird der **kortikomedulläre Osmolaritätsgradient** erhöht und Wasser in erhöhtem Maße rückresorbiert, was ebenfalls zu einer Erhöhung des Blutvolumens führt.
ANP wird v.a. vom rechten Herzvorhof bei Volumenbelastung sezerniert und hemmt die Natriumrückresorption in der Niere sowie die Freisetzung von Renin, Aldosteron und ADH. Zudem steigert ANP die GFR durch eine Vasodilatation der afferenten Gefäße der Glomeruli bei gleichzeitiger Vasokonstriktion der efferenten Gefäße.

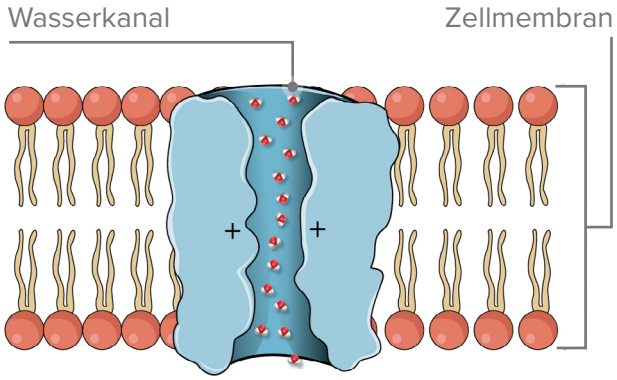


Abb. 14: „Aquaporin Water Channel“ von philschatz.com. Lizenz: (CC BY 4.0)

4.8 Endokrine Funktion

von Erythrozyten im Rahmen der Erythropoese. Das Signal für eine vermehrte Bildung von EPO ist ein Abfall des O_2-Partialdrucks in den Kapillaren der Niere, welcher zu einer Verlagerung des Hypoxie-induzierten-Faktors (HIF) vom Zytoplasma der Endothelzelle in den Zellkern führt. HIF bildet mit weiteren Faktoren einen Komplex mit Transkriptionsfaktoren, welcher eine verstärkte Transkription des EPO-Gens einleitet.

Bei O_2-Mangel in den Nierenkapillaren wird verstärkt EPO über den Signalgeber HIF gebildet!

Literaturempfehlung

Das **Lehrbuch Duale Reihe – Behrends u.a., Physiologie** (2. Aufl.2012) enthält ein geeignetes Kapitel zu diesem nicht ganz einfachen Thema und kann weiterführende Fragen beantworten.

? Beliebte Prüfungsfragen zur Physiologie der Verdauung:

1. Die Na+-Resorption durch die apikale Zellmembran der Hauptzellen des Sammelrohrs (aus dem Lumen des Sammelrohrs in die Zelle hinein) erfolgt hauptsächlich über...

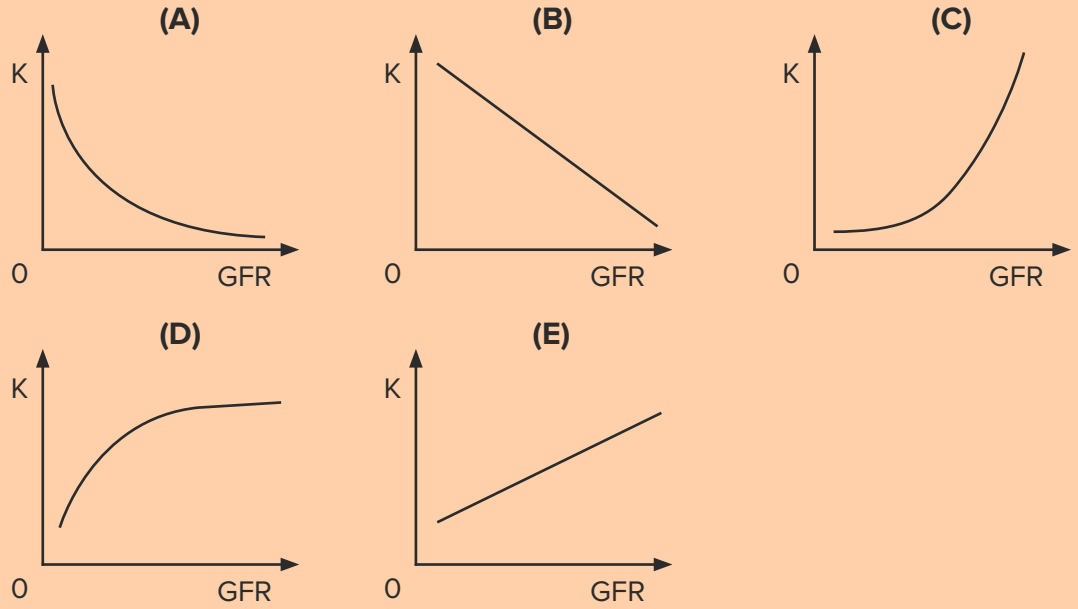
A. ...Na+,Phenylalanin-Symporter

B. ...Na+,Phosphat-Symporter

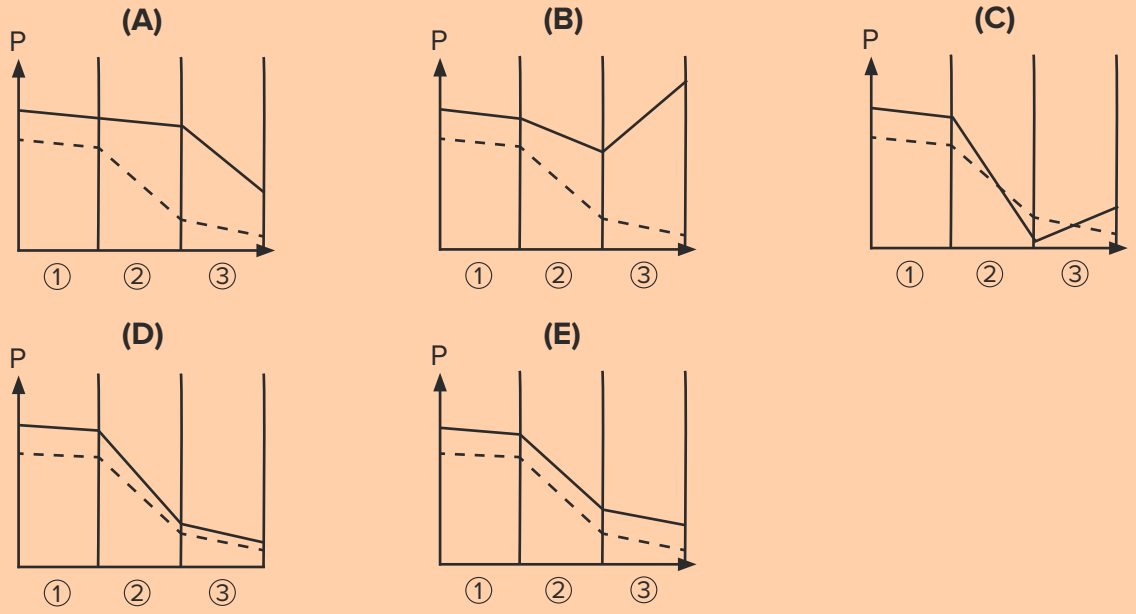
C. ...Na+/K+-ATPase

D. ...Na+-Kanäle

2. Welches der Diagramme (A) bis (E) gibt (bei konstanter Creatinin-Bildung) die Abhängigkeit der Creatinin-Konzentration K im Blutplasma von der glomerulären Filtrationsrate GFR am besten wieder (bei linearem Maßstab der Koordinatenachsen)?



3. Die myogene Autoregulation dient der Anpassung der Durchblutung eines Gefäßgebiets bei wechselndem Perfusionsdruck. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die Niere. Eine der nachstehenden Zeichnungen zeigt für zwei Blutdrucksituationen grobschematisch den mittleren intravaskulären Druck p in drei hintereinandergeschalteten Gefäßgebieten: 1) größere Nierenarterien, 2) kleinere Nierenarterien/Nierenarteriolen, 3) glomeruläre Kapillaren. Dabei gilt die gestrichelte Linie für einen normalen arteriellen Blutdruck, während die durchgezogene Linie die Situation bei erhöhtem (aber noch im Autoregulationsbereich der Niere liegenden) Blutdruck zeigt. Welche der Zeichnungen (A) bis (E) passt am besten zu dieser Beschreibung?



Lösungen (1E, 2A, 3D)

5 Die Physiologie des Blutes

5.1 Zusammensetzung des Blutes

Blut besteht aus den beiden Bestandteilen **Blutplasma** und **Blutzellen**. Zum Plasma werden alle nicht zellulären Komponenten gezählt. Blutzellen werden in 3 Fraktionen untergliedert: **Erythrozyten, Thrombozyten** und **Leukozyten**. Als **Blutserum** bezeichnet man die flüssige Komponente des Blutes, nachdem es vollständig geronnen ist. Vereinfacht gilt näherungsweise:

Blutserum = Blutplasma – Fibrinogen

Der **Hämatokrit** (Hk) bezeichnet den relativen Anteil der zellulären Bestandteile am Gesamtvolumen des Blutes und beträgt physiologisch ca. 45 %. Der **Erythrokrit** bezeichnet den relativen Anteil der Erythrozyten am Gesamtvolumen und bestimmt im Wesentlichen den Hk. Die unten stehende Abbildung liefert eine quantitative Zusammenfassung aller Bestandteile des Blutes.

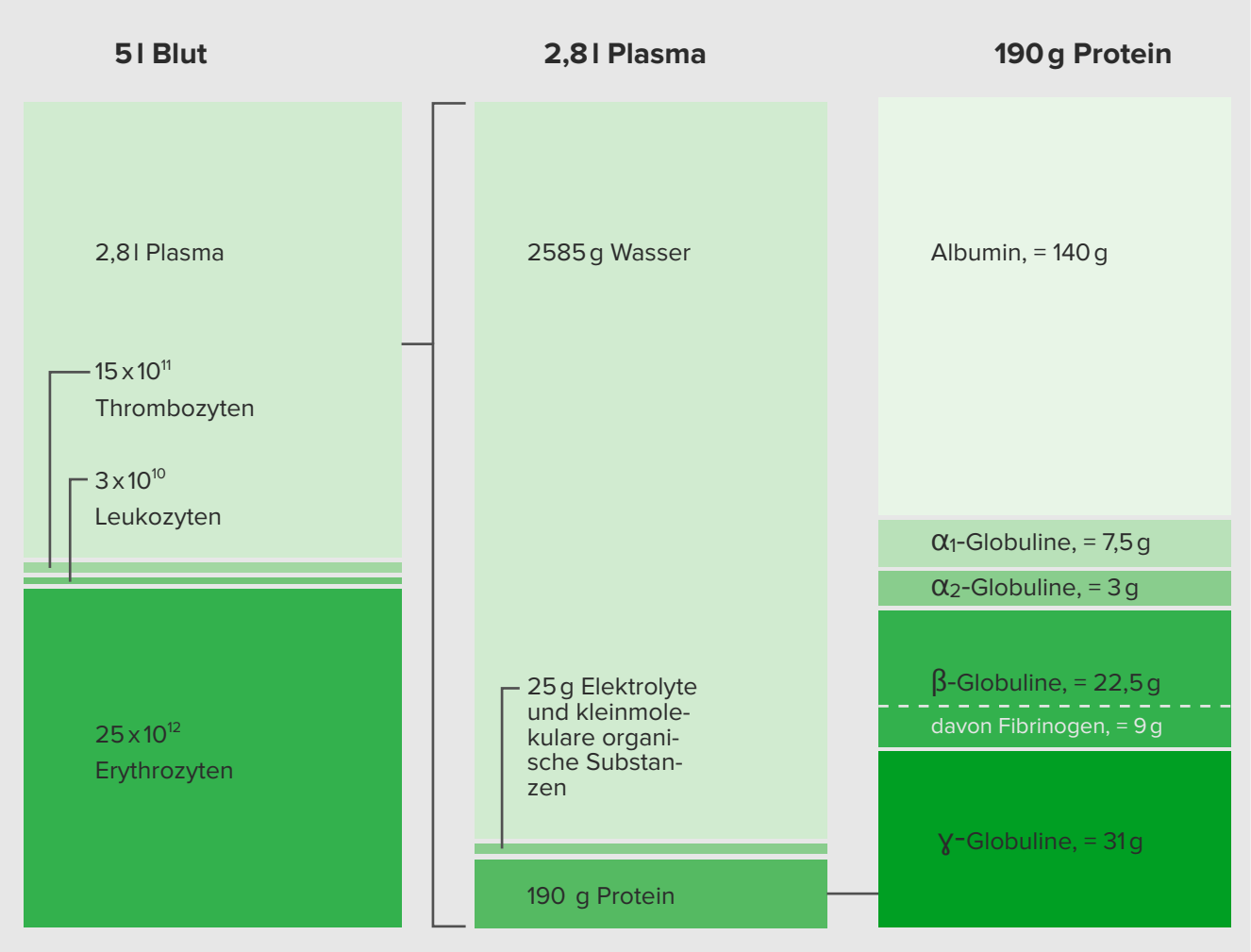


Abb. 15: Bestandteile des Blutes [2]

5.1.1 Blutplasma

Das Blutplasma hat eine physiologische **Osmolarität** von ca. 290 mosmol/kg. Die Proteinkonzentration beträgt 60 – 80 g/l und der **kolloidosmotische Druck** ca. 25 mmHg. Der kolloidosmotische Druck beschreibt den **osmotischen Druck**, welcher v.a. durch die Proteine im Blutplasma erzeugt wird und ist vektoriell in Richtung des potentiellen Wasserflusses gerichtet, also vom Ort geringer Osmolarität zum Ort hoher Osmolarität.

~~*„4er-Regel" für die Proteineinteilung: α_1-Globulin 4 %, α_2-Globulin 8 %, β-Globulin 12 %, γ-Globulin 16 %, Albumin 60 %!*~~

5.1.2 Erythrozyten

Hauptaufgaben der Erythrozyten sind der **Gastransport** und die **pH-Pufferung**. Sauerstoff bindet in der Lunge an das Hämoglobin (Hb) der Erythrozyten und kann in der Peripherie an das Gewebe abgegeben werden. Wichtige Parameter sind:

Parameter	Normwert
Erythrozytenzahl Mann	5×106/µl
Erythrozytenzahl Frau	4,5×106/µl
Hb-Konzentration Mann	130 – 180 g/l
Hb-Konzentration Frau	110 – 160 g/l
Hüfner-Zahl = maximale O_2-Bindung an 1 g Hb	1,34 ml O_2/1 g Hb
MCV = mittleres korpuskuläres Volumen	Hb/Erythrozytenzahl = 80 – 96 pg
MCH = mittleres korpuskuläres Hb	Hb/Erythrozytenzahl = 28 – 34 pg

5.1.3 Leukozyten

Die Gruppe der Leukozyten beinhaltet:

- Neutrophile Granulozyten ca. 60 %
- Lymphozyten ca. 30 %
- Monozyten ca. 6 %
- Eosinophile Granulozyten ca. 3 %
- Basophile Granulozyten ca. 1%.

Ihre Aufgabe ist die Immunabwehr. Die physiologische Leukozytenzahl beträgt 4.000 – 10.000/µl.

~~*Never (60) Let (30) Monkeys (6) Eat (3) Bananas (1)!*~~

Bei Anämie können die Parameter MCV, MCH und Erythrozytenzahl verändert sein!

Erythrozyten sind **kernlos** und ihre Lebensdauer beträgt ca. 120 Tage. Täglich werden ca. 1% aller Erythrozyten neugebildet. Der Abbau von veralteten Erythrozyten erfolgt vorwiegend in der **Milz**. Der durchschnittliche Durchmesser beträgt normalverteilt nach ~~Price-Jones 7,5 µm.~~

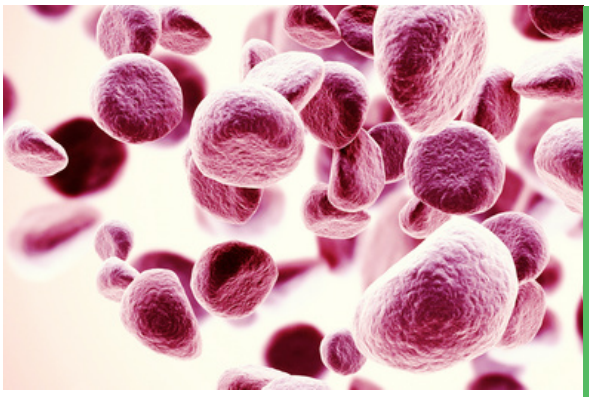


Abb. 16: Blut – Erythrozyten.

5.1.4 Thrombozyten

Die Hauptaufgabe der Thrombozyten ist die Blutstillung und Blutgerinnung. Die physiologische Thrombozytenanzahl beträgt 150.000 – 400.000/µl. Thrombozyten sind kernlos und haben eine Lebensdauer von ca. 9 – 10 Tagen.

5.2 Die Blutgruppen

Es existieren verschiedene Blutgruppen, welche mit dem **AB0-System** erfasst werden. Diese Unterscheidung erfolgt aufgrund unterschiedlicher **Antigene** der **Erythrozyten**. Bei Bluttransfusionen ist die Übereinstimmung der Blutgruppe zwischen Spender und Empfänger unbedingt zu beachten, da es bei Nichtbeachtung zu einer **Agglutinationsreaktion** kommt, welche durch Antikörper der Klasse IgM ausgelöst wird. Die folgende Tabelle und Abbildung 17 stellen die charakteristischen Eigenschaften des AB0-Systems dar und zeigen, welche Blutgruppenkombinationen zu vermeiden sind:

Blutgruppe	A	B	AB	0
Genotyp	AA, A0	BB, B0	AB	00
Antigene auf Erythrozyten	A	B	A und B	(nur H)
Antikörper im Plasma	Anti-B	Anti-A	–	Anti-A und Anti-B
Häufigkeit in Mitteleuropa [%]	44	10	4	42

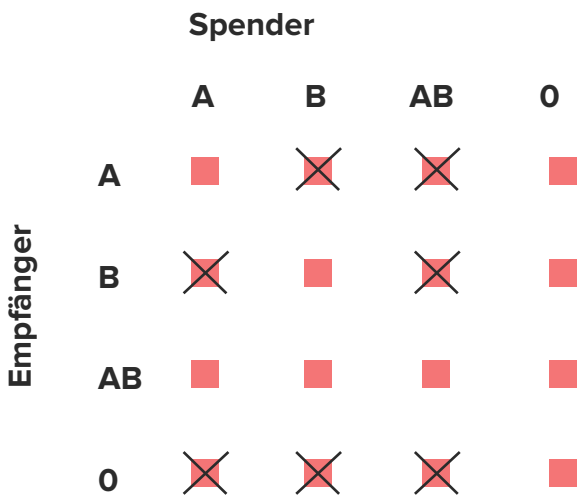


Abb. 17: Blutgruppen – Spender und Empfänger, Quelle: http://www.roteskreuz.at/typo3temp/pics/AB0_System_jpg_4c8f20a-bb4.jpg

Zur weiteren Differenzierung der Eigenschaften des Blutes existiert zudem das Rhesus-System, welches über 50 Merkmale umfasst. Von der Anwesenheit eines dieser Merkmale, welches mit dem Buchstaben D benannt ist, hängt es ab, ob die Blutgruppe als **Rhesus-positiv** = **RhD**$^+$ oder **Rhesus-negativ** = **rhd**$^-$ bezeichnet wird.

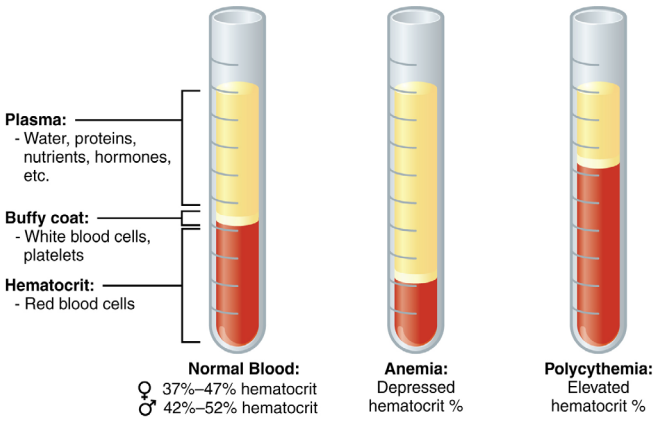


Abb. 18: Bestandteile des Blutes, von philschatz.com. Lizenz: (CC BY 4.0)

5.3 Blutstillung und Blutgerinnung

Die **Blutstillung (Hämostase)** findet in zwei Schritten statt. Zunächst erfolgt in der primären Hämostase durch **Vasokonstriktion** und **Thrombozytenaggregation** die Bildung eines weißen Thrombus, welcher die Blutung vorerst stillt.

Dieser Thrombus ist gegenüber Scherkräften nicht ausreichend stabil, sodass eine weitere Reaktion notwendig ist, um die Blutung langfristig zu stoppen: die sekundäre Hämostase. Hierbei wird ein Fibrinnetz gebildet, welches einen roten Thrombus bildet, der die Blutaustrittstelle abdichtet.

5.3.1 Primäre Hämostase

Ein Endotheldefekt führt zur Freilegung subendothelialen Kollagens. ~~Als Reaktion darauf adhärieren Thrombozyten mittels Glykoprotein (GP) Ib/IX über den Von-Willebrand-Faktor (vWF) an das Kollagen. Der vWF ist ein Protein, welches im Blut an den Gerinnungsfaktor VIII gebunden vorliegt. Die Bildung des vWF findet in Endothelzellen und Megakaryozyten statt.~~ Zudem adhärieren die Thrombozyten an das Kolllagen direkt über GP Ia/IIa und GP VI.

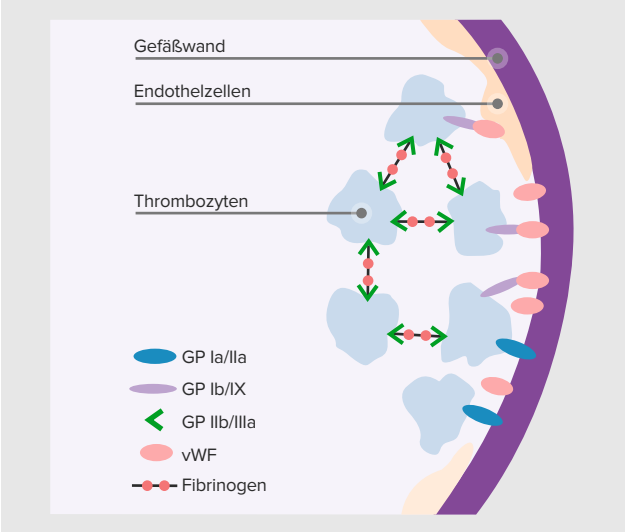


Abb. 19: Endotheldefekt [2]

Das Willebrand-Jürgens-Syndrom führt zu einer verlängerten Blutungszeit, da der vWF verringert oder verändert vorliegt!

Die **Adhäsion** dient als Signal für die Aktivierung der Thrombozyten. Diese bedeutet eine **Ausbildung von Pseudopodien**, welche einer besseren Verzahnung und Haftung dienen. Zudem findet eine **Degranulation der Thrombozyten** durch Sekretion statt.

Dabei wird eine Vielzahl von Faktoren ausgeschüttet, welche für die Prozesse Thrombozytenaggregation, Vasokonstriktion, sekundäre Hämostase, Fibrinolysehemmung, Gerinnungshemmung und Wundheilung notwendig sind. Im letzten Schritt aggregieren die Thrombozyten untereinander mithilfe von GP IIb/IIIa, Fibrinogen, Fibronektin und Thrombospondin.

~~*Thrombozytopenie und Glanzmann-Thrombasthenie (Defekt des GP IIb/IIIa) führen zu einer verlängerten Blutungszeit!*~~

5.3.2 Sekundäre Hämostase

Die sekundäre Hämostase kann in drei Phasen eingeteilt werden:

- **Aktivierungsphase:** Prothrombin (II) wird zu Thrombin (IIa) aktiviert.
- **Koagulationsphase:** Fibrinogen (I) wird zu Fibrin (Ia) aktiviert.
- **Retraktionsphase:** Der Thrombus konstringiert durch Kontraktion der Thrombozyten.

In vitro kann ein exogener von einem endogenen Weg des Gerinnungssystems unterschieden werden. Diese Unterscheidung existiert in vivo physiologischerweise nicht. Hier beginnt die **Gerinnungskaskade** mit

dem exogenen Weg, welcher wiederum Teile des endogenen Weges aktiviert. Beide Wege aktivieren die gemeinsame Endstrecke zur **Bildung des roten Thrombus**.

Endogener Weg

Der Faktor XII wird durch einen Kontakt mit fremden Oberflächen (Kollagen, Implantate etc. in vivo oder Oberflächen in vitro) in einem Komplex mit weiteren Faktoren, welche dem **Kontaktaktivierungssystem** angehören, aktiviert. ~~Der Faktor XIIa (a = aktiviert) aktiviert proteolytisch den Faktor XI und Faktor XIa aktiviert seinerseits den Faktor IX. Faktor IXa bildet zusammen mit VIIIa, Phospholipiden (PL), und Ca^{2+} den Faktor-X-Aktivatorkomplex, welcher den Faktor X aktiviert.~~

Exogener Weg

Der exogene Weg wird durch den Kontakt zwischen dem **Tissue Factor (TF = Gerinnungsfaktor III)** und dem Faktor VIIa gestartet. TF ist ein Membranlipoprotein und wird konstitutiv (dauerhaft) unter anderem von der **Adventitia** der Gefäße exprimiert. Ein Endotheldefekt führt zur Freilegung des TF und somit zur Aktivierung des exogenen Weges.

~~Der Komplex aus TF und VIIa führt zur Aktivierung von VII, womit eine positive Rückkopplung besteht. Hierfür liegt immer ein Teil des Faktor VII durch **Autokatalyse** in Form von VIIa vor (ca. 1%). Ein weiterer Faktor-X-Aktivatorkomplex aus VIIa, TF, PL, und Ca^{2+} a~~ktiviert den Faktor X sowie den Faktor IX, womit eine Quervernetzung zum endogenen Weg gegeben ist.

Gemeinsame Endstrecke

Faktor Xa im Komplex mit Va, PL, und Ca^{2+} aktiviert Faktor II zu IIa = Thrombin. Thrombin wirkt positiv verstärkend zurück auf die Aktivierung der Faktoren V, VIII und XI. Zudem aktiviert Thrombin Faktor XIII und Faktor I. Der aktivierte Faktor I entspricht dem Fibrin, welches mittels Faktor XIIIa (aktiviert durch Thrombin) einen Fibrinthrombus bildet. Die rote Färbung des Thrombus ist auf die zwischen den vernetzten Fibrinfäden gefangenen Erythrozyten zurückzuführen. Durch die Kontraktion des Aktin-Myosin-Skeletts der Thrombozyten, welche durch Thrombosthenin ausgelöst wird, werden die Wundränder zusammengezogen, was als Retraktion beschrieben wird. Die folgende Abbildung bietet eine Übersicht der beiden Wege und deren gemeinsamer Endstrecke.

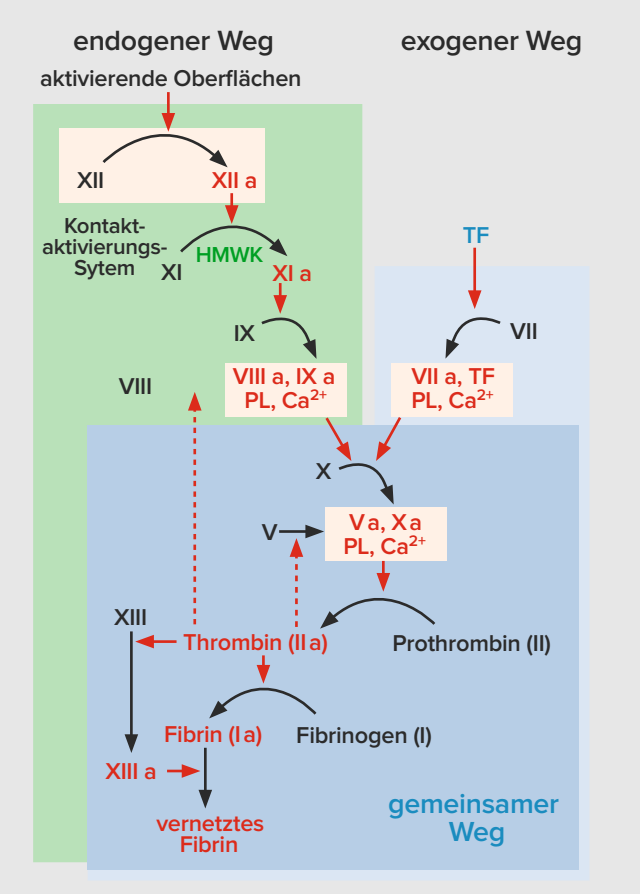


Abb. 20: Endogener und exogener Weg [2]

Abb. 21: „Granular Leukocytes“ von philschatz.com. Lizenz: (CC BY 4.0)

5.4 Wirkung von Aspirin

Aspirin (Acetylsalicylsäure) **hemmt irreversibel die Cyclooxygenase**, welche das Schlüsselenzym für die Synthese von Thromboxan-A2 = TXA2 (Vasokonstriktor) und Prostaglandin-I2 = PGI2 (Vasodilatator) darstellt. Thrombozyten sekretieren TXA2, Endothelzellen PGI2. Die irreversible Hemmung des Schlüsselenzyms führt zu einer **Verlagerung des Gleichgewichtes** dieser beiden Faktoren in Richtung PGI2, da Thrombozyten keinen Zellkern besitzen und somit nicht in der Lage sind, das gehemmte Enzym neu zu synthetisieren.
Endothelzellen besitzen einen Zellkern und synthetisieren das fehlende Enzym neu, womit sich das Verhältnis der beiden Faktoren ändert und die Vasodilatation überwiegt. Aus diesem Grund wird **Aspirin als Thrombozytenaggregationshemmer** bezeichnet, da es die primäre Hämostase beeinflusst und die Blutungszeit verlängert.

Aspirin ist ein Thrombozytenaggregationshemmer und hat keine direkten Auswirkungen auf die sekundäre Hämostase!

Literaturempfehlung

Zum Thema Blut gibt es ein gut geschriebenes Kapitel im **Lehrbuch Speckmann – Physiologie**, 6. Auflage 2013 Elsevier: Speckmann, Erwin-Josef (Hrsg.); Hescheler, Jürgen (Hrsg.); Köhling, Rüdiger (Hrsg.) ISBN: 978-3-437-41319-3.

? Beliebte Prüfungsfragen zur Physiologie der Verdauung:

1. Ein typischer (reifer) Erythrozyt...

A. ...besitzt keine Na+/K+-ATPase mehr

B. ...gewinnt ATP durch anaerobe Glycolyse

C. ...gewinnt Energie über die mitochondriale Atmungskette

D. ...hat ein Membranpotential von −70 mV bis −90 mV

E. ...hat für Kationen eine höhere Membranpermeabilität als für Anionen

2. Das Blutserum einer erwachsenen Person wird jeweils mit Test-Erythrozyten gemischt, und zwar zunächst mit Erythrozyten der Blutgruppe A, dann mit Erythrozyten der Blutgruppe B und zuletzt mit Erythrozyten der Blutgruppe AB. In allen drei Fällen kommt es zur Agglutination. Im typischen Fall spricht dies im AB0-Blutgruppensystem für folgende Blutgruppe der Person:

A. A

B. AB

C. 0

D. A oder B

E. A, B oder AB

3. Welche der folgenden Gerinnungsfaktoren bewirkt nach seiner Aktivierung die kovalnte Vernetzung der Fibrinmonomere?

A. Faktor II

B. Faktor V

C. Faktor VII

D. Faktor XII

E. Faktor XIII

(1B, 2C, 3E)

6 Die Physiologie des Herzens

Unser Herz ist eine **leistungsstarke Pumpe**, die rund um die Uhr ihren Dienst verrichtet. Dafür sind unter anderem eine autonome Steuerung und ein einmaliger Muskelaufbau verantwortlich.

6.1 Elektrophysiologie des Herzens

6.1.1 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem

Erregungsentstehung und -leitung wird durch die **Herzmuskelzellen** möglich. Diese werden zur quergestreiften Muskulatur gezählt, sind jedoch im Unterschied zur Skelettmuskulatur ausschließlich vegetativ innerviert und damit **nicht willkürlich steuerbar**.

Herzmuskelzellen sind durch **Gap junctions** elektrisch miteinander verbunden und bilden damit ein funktionelles Synzytium. Man unterscheidet das Arbeitsmyokard (die Herzmuskelzellen, die für die Kontraktion des Herzens verantwortlich sind) von den Zellen des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem. Dem **Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem** gehören folgende Strukturen an:

- **Sinusknoten**
- **AV-Knoten**
- **His-Bündel**
- **Kammerschenkel links und rechts**
- **Purkinje-Fasern**

Davon sind **Sinusknoten**, **AV-Knoten** und **His-Bündel** zur Autorhythmie befähigt, das heißt zur autonomen Erregung des Arbeitsmyokards. Diese Eigenschaft wird durch einen speziellen Ionenkanal in diesen Herzmuskelzellen ermöglicht (siehe Kapitel: Aktionspotentiale des Ventrikelmyokards und Sinusknotens).

Sinusknoten, AV-Knoten und His-Bündel sind zur Autorhythmie befähigt!

6.1.2 Elektromechanische Kopplung

Die Übertragung eines ankommenden elektrischen Signals in Form eines Aktionspotentials in eine mechanische Kontraktion der Herzmuskelzelle beschreibt die **elektromechanische Kopplung**. Diese ähnelt der elektromechanischen Kopplung in Skelettmuskelzellen, unterscheidet sich jedoch an einem Punkt prinzipiell.

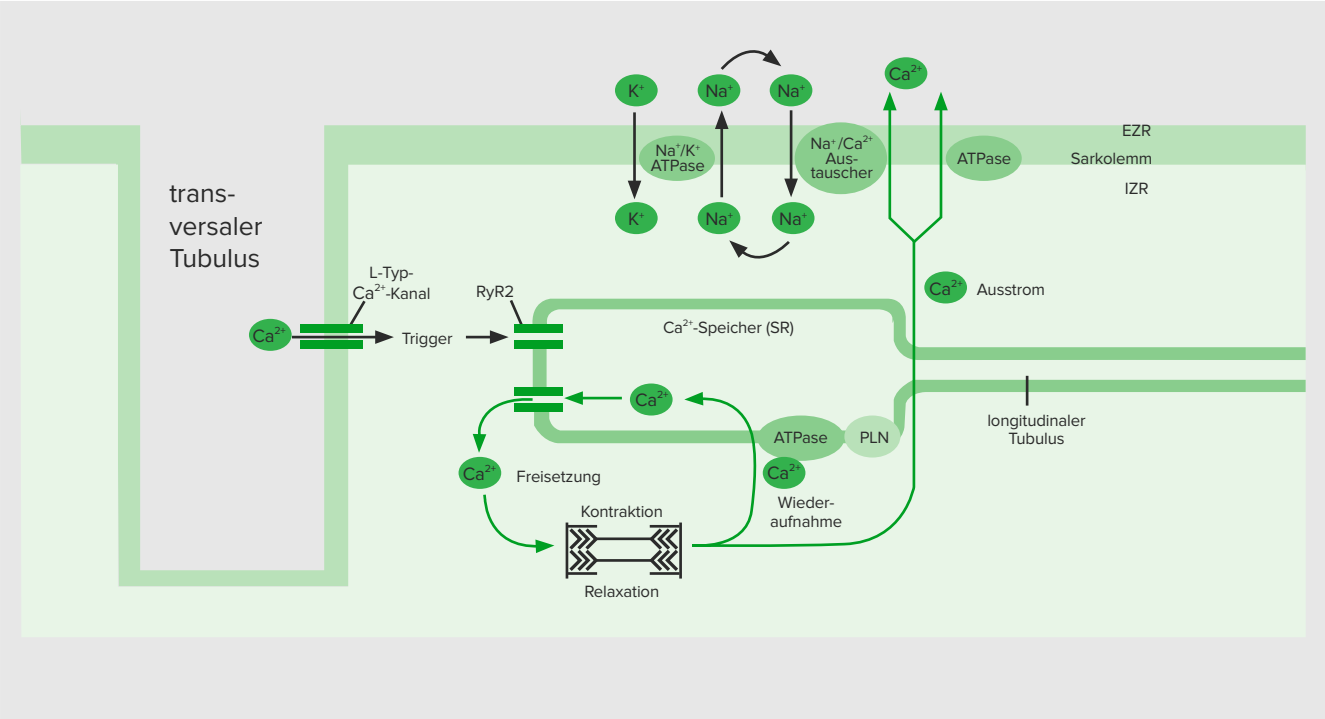
In den Herzmuskelzellen sorgt ein **Kalzium-getriggerter-Kalziumausstrom** aus dem **sarkoplasmatischen Retikulum** für den intrazellulären Kalziumanstieg, welcher für die Kontraktion des Herzmuskels notwendig ist. ~~Hierbei werden bei Depolarisation der Zellmembran **L-Typ-Kalziumkanäle** (Dihydropyridin-Rezeptoren = DHPR) geöffnet, die Kalzium aus dem transversalen Tubulus in das **Zytosol** fließen lassen. Dieses Trigger-Kalzium erreicht den kalziumsensitiven Ryanodin-Rezeptor (RyR2), welcher nach Aktivierung öffnet und das gespeicherte Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, welches das longitudinale Tubulussystem bildet, in das Zytosol entlässt, siehe Abbildung 22.~~

~~Im Vergleich hierzu sorgt im Skelettmuskel ein mechanisch gekoppelter Dihydropyridin-Rezeptor in der Zellmembran bei Depolarisation für einen Kalziumanstieg im Zellinneren.~~

In Herzmuskelzellen wird die Kontraktion durch einen Kalzium getriggerten Kalziumstrom eingeleitet!

6.1.3 Aktionspotentiale des Ventrikelmyokards und Sinusknotens

Aktionspotentiale sind **charakteristische Potentialänderungen** über einer Zellmembran. Im Herzen ist der Spannungs-Zeit-Verlauf des Aktionspotentials abhängig von der betrachteten Zelle und weist qualitative als auch quantitative Unterschiede auf. Zum besseren Verständnis der Abhängigkeit der Funktion des Gewebes von seinem zugehörigen Aktionspotential, werden die Aktionspotentiale des **Ventrikelmyokards** und **Sinusknotens** dargestellt.



~~*Abb. 22: Elektromechanische Kopplung des Herzmuskels [2]*~~

Arbeitsmyokardzellen, wozu u.a. das Ventrikelmyokard zählt, sowie Teile des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems besitzen ein Ruhemembranpotential von ca. 90 mV. Erfährt eine dieser Zellen eine Depolarisation, die zu einem **Membranpotential** > 70 mV führt, wird das Aktionspotential ausgelöst, welches in Abbildung 23 in 4 Phasen dargestellt ist.

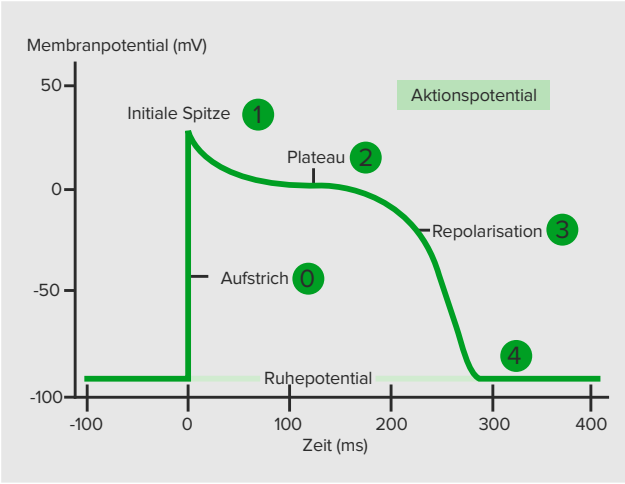


Abb. 23: Aktionspotential des Ventrikelmyokards [2]

Die erste Phase des **Aktionspotentials** („Aufstrich“) wird durch einen Natriumeinstrom (iNa) getragen. Schnelle spannungsabhängige Natriumkanäle öffnen und sorgen für einen **overshoot** (+20 mV). Ein transienter (vorübergehender) **Kaliumausstrom** (ito = itransient open) zusammen mit einem Cl^--Einwärtsstrom (iCl) bedingen eine initiale Spitze und leiten eine limitierte Repolarisation ein.

Die **Plateauphase** bei ca. 0 mV wird durch ein Gleichgewicht zwischen einem langsamen Kalziumeinstrom (iCa) durch L-Typ-Kalziumkanälen (long-lasting) und depolarisierenden Strömen bewirkt. Sie bewirkt eine lange absolute Refraktärphase, womit das Herz vor Tetanisierung (Krampfung) geschützt werden soll. Nach Inaktivierung der Kalziumströme beginnt die endgültige Repolarisation, welche hauptsächlich von einem Kaliumausstrom getragen wird. Hierbei unterscheidet man eine schnelle Komponente (iKr = iKalium rapid) von einer langsamen (iKs = iKalium slow). Nach erfolgter **Repolarisation** bestimmt ein Kaliumausstrom das Potential und realisiert ein **Ruhemembranpotential** bei ca. 90 mV (Phase 4).

Die Zellen des Sinusknotens besitzen keine Ruhemembranspannung. Sie besitzen HCN-Kanäle, deren Bezeichnung die Funktion beschreibt: ~~**hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel**. Dieser Kanal wird durch eine beginnende **Hyperpolarisation** aktiviert, er kann durch zyklische Nukleotide (cAMP, cGMP) geöffnet werden und lässt ausschließlich Kationen (v.a. Na^+ und Ca^{2+}) passieren.~~
Durch die hyperpolarisierende Aktivierung des Kanals wird in der Diastole der Herzaktion, in welcher die Zellen repolarisieren, eine erneute Depolarisation durch den **„funny-Strom“** der unspezifischen Kationenkanäle HCN (if) bewirkt, sodass kein Ruhemembranpotential erreicht werden kann. Damit besitzen die Zellen des Sinusknotens die Fähigkeit zur **Autorhythmie**. Der Aufstrich des Aktionspotentials wird von einem Kalziumeinstrom getragen, welcher durch T-Typ Kalziumkanäle (iCa-t) und **L-Typ-Kalziumkanäle** (long – lasting) gesteuert wird. Die **Repolarisation** wird durch einen Kaliumausstrom (iK) bewirkt, welcher den overshoot zu einem negativen Membranpotential überleitet.

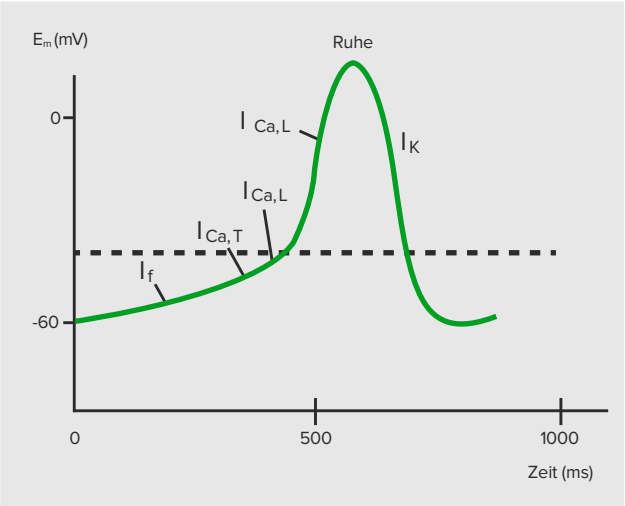


Abb. 24: Aktionspotential des Sinusknotens mit diastolischer Depolarisation durch if [2]

Zellen, die zur Autorhythmie befähigt sind, besitzen kein Ruhemembranpotential!

6.1.4 Elektrokardiogramm EKG

Durch **Ladungsverschiebungen** während der Erregungsausbreitung entstehen **elektrische Felder auf der Hautoberfläche** des Körpers, welche mithilfe von Elektroden erfasst und als **Potentialdifferenzen im EKG** visualisiert werden (Ableitungen). Hierbei gilt die Konvention, dass der mathematische Vektor, welcher Stärke und Richtung des elektrischen Feldes beschreibt, von erregten zu nicht erregten Zellen zeigt. Bei den Ableitungen nach Einthoven werden **bipolare Ableitungsformen**, welche in Abbildung 25 dargestellt sind, gewählt. Die dargestellten Pfeile stellen hierbei die im **EKG** als positiv gewerteten Potentialdifferenzen dar.

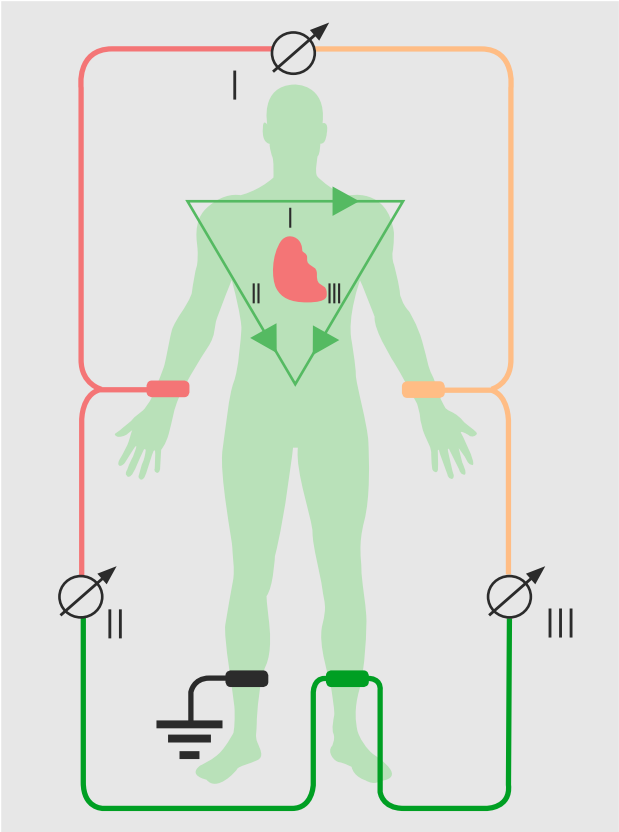


Abb. 25: Ableitung nach Einthoven [1]

Die **Ableitungen nach Goldberger** sind unipolar. Dabei werden jeweils zwei Elektroden mithilfe einer **Operationsverstärkerschaltung** hochohmig zu einer indifferenten Elektrode verschaltet, sodass folgendes **Ableitungsmuster** entsteht:

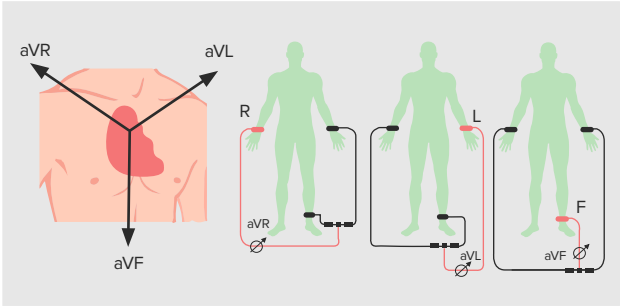


Abb. 26: Ableitung nach Goldberger [1]

Mit diesem Wissen kann nun grundsätzlich der **Spannungsverlauf im EKG** verstanden werden. Der aktuelle resultierende Vektor wird auf die jeweilige Ableitung projiziert dargestellt. Wenn ein Vektor senkrecht zu der Ableitungsrichtung steht, wird eine Potentialdifferenz von 0 mV in dieser Ableitung gemessen, da das Skalarprodukt (Projektion zweier Vektoren aufeinander) dabei 0 ist. Steht ein Vektor parallel zu einer Ableitungsrichtung, wird sein vollständiger Betrag als Potentialdifferenz gemessen.

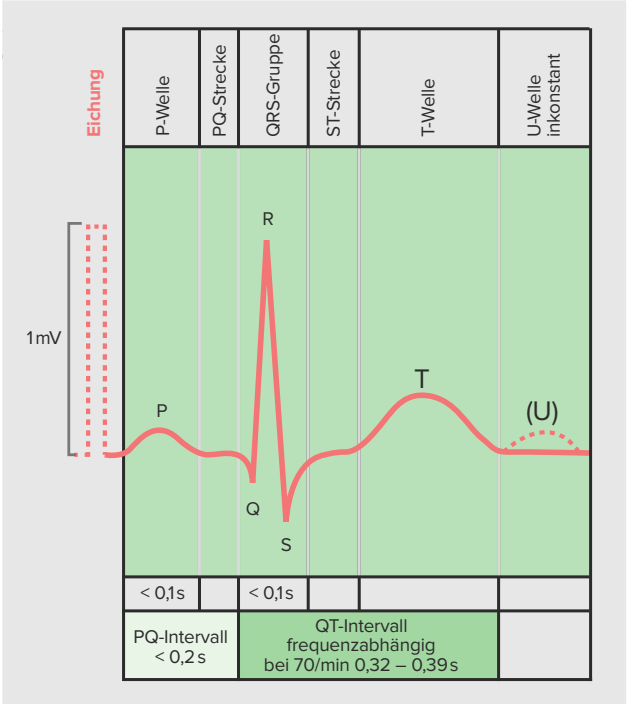


Abb. 27: II-Ableitung nach Einthoven [4]

6.2 Die Mechanik des Herzens: Der Herzzyklus

Der Herzzyklus besteht aus **Systole** und **Diastole**. Die Systole unterteilt sich weiterhin in Anspannungsphase und Austreibungsphase. Die Diastole wird zudem in Entspannungsphase und Füllungsphase untergliedert.

Der Herzzyklus unterteilt sich in Anspannungsphase, Austreibungsphase, Entspannungsphase und Füllungsphase!

Wenn der Druck innerhalb der **Ventrikel** den Druck innerhalb der Vorhöfe überschreitet, schließen die **atrioventrikulären Klappe**n (AV-Klappen). In der Anspannungsphase sind sämtliche Klappen geschlossen und die Ventrikel beginnen sich zu kontrahieren, sodass man von einer isovolumetrischen Kontraktion spricht. Die Austreibungsphase beginnt mit dem Öffnen der **Taschenklappen**, wenn der ventrikuläre Druck den Druck in **Aorta und Truncus pulmonalis** übersteigt. Jetzt spricht man von einer auxotonen Kontraktion. Das bedeutet, dass während dieser Kontraktion der ventrikuläre Druck zu- und gleichzeitig das **ventrikuläre Volumen** abnimmt. Diese Druck-Volumen-Änderung ist physikalisch mit dem Laplace-Gesetz zu erklären:

$$K = P_{tm} \times \left(\frac{r}{2} \times d\right)$$

~~Dabei gilt: **K = Wandspannung**, **Ptm = transmuraler Druck**, **r = Ventrikelradius**, **d = Wanddicke**.~~ Bei einer Verkleinerung des ventrikulären Volumens, und somit des Ventrikelradius, nimmt die Wanddicke zu. Daraus folgt bei konstanter Wandspannung ein erhöhter transmuraler Druck, womit eine auxotone Kontraktion möglich ist (der Tonus nimmt weiter zu). Während der Systole wird die Ventilebene aufgrund der Befestigung des Perikards am Diaphragma in Richtung Herzspitze gezogen.

Während der Austreibungsphase der Systole kontrahieren die Ventrikel auxoton!

Die Entspannungsphase beginnt mit dem Schließen der Taschenklappen. Die Erschlaffung des Ventrikelmyokards erfolgt **isovolumetrisch**. Unterschreitet der Ventrikeldruck den Druck der Vorhöfe, öffnen sich die AV-Klappen und die Füllungsphase beginnt. Während der Diastole wird die Ventilebene zurück in ihre Ausgangslage gebracht, wodurch sich die AV-Klappen über die Blutvolumina der Vorhöfe stülpen, womit ein Großteil der Ventrikelfüllung erreicht wird (80 – 90 %). Dieser Vorgang wird als Ventilebenenmechanismus bezeichnet. Zudem bedingt die Vorhofkontraktion während der Füllungsphase die Ventrikelfüllung (10 – 20 %). Mit dem Schließen der AV-Klappen wird ein neuer Zyklus eingeleitet.

Der Ventilebenenmechanismus erbringt 80 – 90 % des enddiastolischen Volumens!

6.3 Regulation der Herzleistung

6.3.1 Der Frank-Starling-Mechanismus

Der Frank-Starling-Mechanismus ist neben der vegetativen Innervation ein weiterer **Regulationsmechanismus des Herzens**. Seine Funktion ist die Aufrechterhaltung des Kontinuitätsgesetzes zwischen linker und rechter Herzkammer. Eine **Balance zwischen dem Auswurf des rechten und linken Herzens** ist notwendig, um einen Blutstau und damit Ödeme in Lunge und Körperperipherie zu vermeiden.

Das Arbeitsdiagramm des Herzens

Um den Mechanismus zu erklären, wird zunächst eine Herzaktion ohne Belastung in einem Druck-Volumen-Diagramm (Abbildung 28) dargestellt:
Punkt A kennzeichnet den Druck bei Erreichen des enddiastolischen Volumens, also des Blutvolumens, welches sich am Ende der Diastole in den Ventrikeln befindet. Die Druckerhöhung in der **isovolumetrischen Anspannungsphase** bildet die Strecke zwischen **Punkt A und B** ab. In der Systole wird das Blut durch eine auxotone Kontraktion ausgeworfen, sodass **Punkt C** erreicht wird. Die Entspannungsphase der Diastole verläuft isovolumetrisch und ist an **Punkt D** beendet.

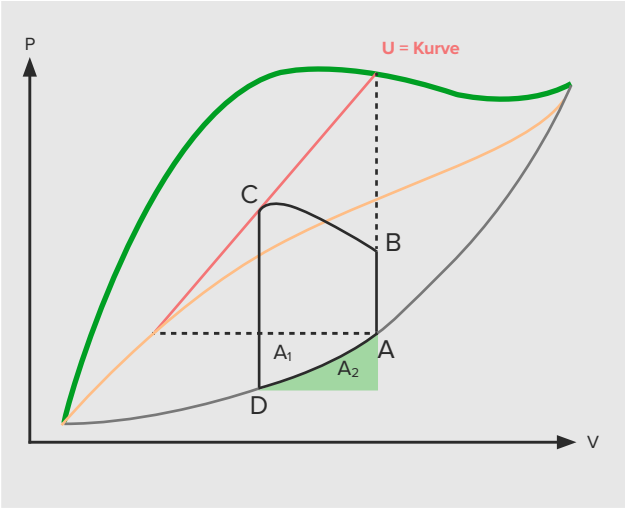


Abb. 28: Arbeitsdiagramm des Herzens ©Lecturio

Die Fläche A_1, welche durch die beschriebenen Punkte begrenzt wird, ist ein Integral, das die äußere Herzarbeit abbildet. Diese ist das Produkt aus **Schlagvolumen und Druck**, der vom Herz zum Auswurf des Blutes überwunden werden muss. Die **Fläche A_2** bildet die Füllungsarbeit ab. Die Volumendifferenz von Punkt B und Punkt C beschreibt das Schlagvolumen.
~~Folgende, experimentell ermittelte Kurven werden benötigt, um den beschriebenen Druck-Volumen-Verlauf einer Herzaktion abzuleiten:~~

- ~~**Ruhedehnungskurve** (grau): Diese kann ermittelt werden, wenn das Herz mit einem bestimmten Volumen gefüllt und der daraus entstehende Druck gemessen wird, ohne, dass dabei das Herz kontrahiert. Aus dem Verlauf der Kurve ist abzulesen, dass bei steigendem Füllungsvolumen die Dehnbarkeit des **Myokards** abnimmt.~~
- ~~Kurve der **isovolumetrischen Maxima** (grün): Sie ist zu ermitteln, wenn bei geschlossenen Herzklappen und einem bestimmten Füllungsvolumen eine Kontraktion durchgeführt und der dabei entstehende maximale Druck gemessen wird.~~
- ~~Kurve der **isobaren Maxima** (gelb): Bei offenen Herzklappen wird ausgehend von einem bestimmten Druck auf der Ruhedehnungskurve eine Kontraktion durchgeführt und das dabei maximal ausgeworfene Volumen bestimmt.~~
- ~~Kurve der **Unterstützungsmaxima** (U-Kurve, rot): Die Kurve der Unterstützungsmaxima kann wie folgt geometrisch konstruiert werden: Von Punkt A auf der Ruhedehnungskurve, welcher das enddiastolische Volumen mit dem dazugehörigen Druck im Ventrikel beschreibt, wird eine isovolumetrische (Senkrechte) und eine isobare (Waagrechte) Verbindung zu den isovolumetrischen Maxima bzw. isobaren Maxima gezeichnet. Die hierdurch ermittelten Schnittpunkte werden durch eine Gerade verbunden, welche die Kurve der Unterstützungsmaxima darstellt. Diese bildet **geometrisch einen Mittelwert zwischen den möglichen Extremwerten** einer rein isovolumetrischen und rein isobaren Kontraktion des Herzens.~~

Eine Anpassung der Herztätigkeit ist bei einer erhöhten Vorlast oder erhöhten Nachlast gefordert. Das **enddiastolische Volumen** (Punkt A) ist ein **Maß für die Vorlast des Herzens** und hat eine Volumenbelastung zur Folge.

Die **Nachlast** entspricht dem Druck an Punkt B, also dem Druck in der Aorta bzw. im Truncus pulmonalis beim Öffnen der Taschenklappen. Eine erhöhte Nachlast bedeutet, dass das Herz einen erhöhten Druck aufbringen muss, um das Blut auswerfen zu können.

Der Frank-Starling-Mechanismus bei erhöhter Vorlast

Sowohl bei Volumen- als auch Druckbelastung steigt durch den Frank-Starling-Mechanismus die **äußere Herzarbeit** an, siehe Abbildung 29. Grundlage für die erhöhte Herzarbeit in diesen Situationen ist eine gesteigerte **Kalziumsensitivität des kontraktilen Apparats bei verstärkter Dehnung**. Zudem erreichen die Sarkomere durch eine Dehnung eine für die Kontraktion optimale Länge, womit die Kontraktilität der Herzmuskelzellen gesteigert wird.

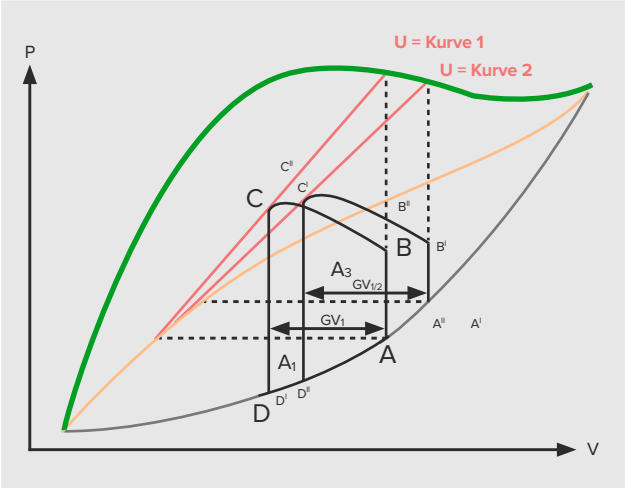


Abb. 29: Frank-Starling-Mechanismus ©Lecturio

- Der Punkt A verschiebt sich aufgrund eines erhöhten **enddiastolischen Volumens** auf der Ruhedehnungskurve zu höheren Volumina (A).
- Punkt B' folgt der Volumenänderung des Punktes A'. Der zugehörige Druck, welcher den aufzubringenden Druck zum Auswurf des Füllungsvolumens darstellt, bleibt konstant. Die U-Kurve 2 wird durch Projektion von Punkt A' auf die Kurve der isovolumetrischen und isobaren Maxima konstruiert, sodass Punkt C' ermittelt wird.
- Punkt D' folgt hierdurch ebenfalls der Verschiebung zu höheren Volumina.
- Die neu entstandene Integral A_3 ist größer als unter normalen Bedingungen. Zudem ist das Schlagvolumen erhöht.

Das Herz reagiert auf eine erhöhte Volumenbelastung in Form eines erhöhten enddiastolischen Volumens mit einem erhöhten Schlagvolumen, welches durch eine erhöhte äußere Arbeit erreicht wird!

Der Frank-Starling-Mechanismus bei erhöhter Nachlast

- Punkt A bleibt konstant, da sich das enddiastolische Volumen und der dazugehörige Druck nicht ändern.
- Punkt B verlagert sich zu höheren Drücken, da der Druck, welcher zum Öffnen der Taschenklappen notwendig ist, bei erhöhter Nachlast ansteigt (B'').
- Punkt C ist auf der gleichbleibenden U-Kurve zu höheren Drücken verschoben (C''). Das Schlagvolumen ist somit zunächst verkleinert, da Punkt D'' zu höheren Volumina verschoben ist.
- In der nächsten Herzaktion strömt das gleiche Volumen in den Ventrikel wie bei der Herzaktion zuvor, womit es jetzt zu einem erhöhten enddiastolischen Volumen kommt (A').

Das Herz reagiert auf eine erhöhte Nachlast mit einer erhöhten Vorlast durch eine erhöhte Herzarbeit!

6.3.2 Die vegetative Innervation des Herzens

Die Wirkungen von **Sympathikus und Parasympathikus** auf die Leistungsparameter des Herzens sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Die Wirkung des Sympathikus wird am Herzen v.a. über die **Aktivierung von β1-Rezeptoren** durch **Noradrenalin** bestimmt.

Der Parasympathikus wirkt über die Ausschüttung von Acetylcholin, welches am Herz v.a. **M_2-Rezeptoren** aktiviert. Beide Rezeptoren sind metabotrop und G-Protein gekoppelt.

Sympathikus	Parasympathikus
Positiv inotrop: ↑ Kontraktilität des Herzens	**Negativ inotrop:** ↓ Kontraktilität des Herzens
Positiv chronotrop: ↑ Herzfrequenz	**Negativ chronotrop:** ↓ Herzfrequenz
Positiv dromotrop: ↑ Überleitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten	**Negativ dromotrop:** ↓ Überleitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten
Positiv lusitrop: ↑ Relaxationsgeschwindigkeit Arbeitsmyokard	**Negativ lusitrop:** ↓ Relaxationsgeschwindigkeit Arbeitsmyokard

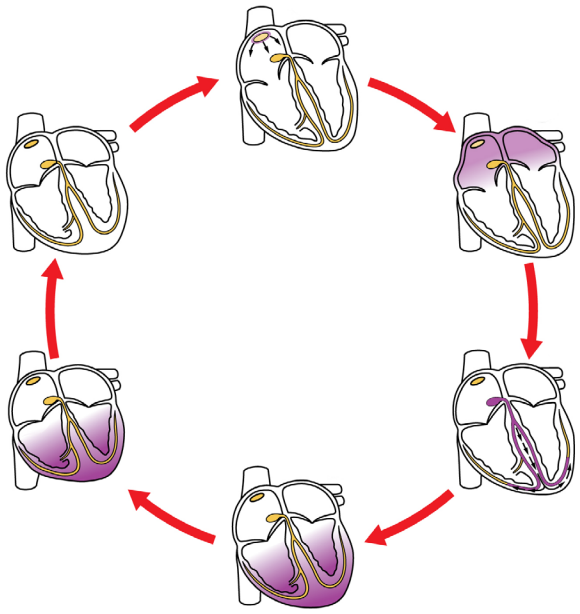


Abb. 30: „Cardiac Conduction“ von philschatz.com. Lizenz: (CC BY 4.0)

Literaturempfehlung

Im **Lehrbuch Schmidt, Lang, Heckmann – Physiologie des Menschen** (2010) ist ein sehr ausführliches und dennoch verständliches Kapitel zum Thema Herz zu finden, dass zu einem tieferen Verständnis verhelfen kann.

? Beliebte Prüfungsfragen zur Physiologie des Herzens:

1. Mit welcher der Bezeichnungen wird die Kontraktionsform der Ventrikelmyokardzellen während der ersten Hälfte der Austreibungsphase am besten beschrieben?

A. Auxotone Kontraktion

B. Isometrische Kontraktion

C. Isotone Kontraktion

D. Isovolumetrische Kontraktion

E. Tetanische Kontraktion

2. Der steile Aufstrich des Aktionspotentials in den Schrittmacherzellen des Sinusknotens...

A. ...beruht auf einer Öffnung spannungsgesteuerter, schneller Natriumkanäle.

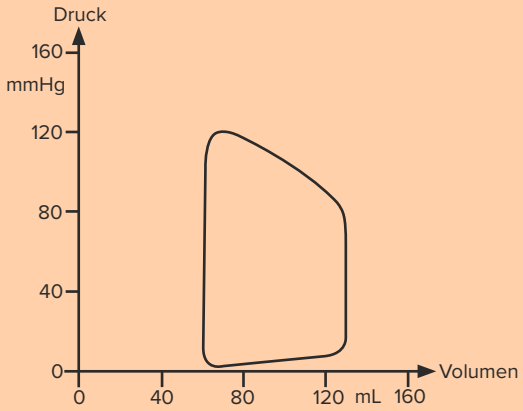
B. ...beruht auf einem Einstrom von Ca^{2+}-Ionen.

C. ...wird durch Symphatikusaktivierung verlangsamt.

D. ...kann durch Tetradotoxin gehemmt werden.

E. ...wird durch eine erhöhte Kaliumleitfähigkeit verursacht.

3. Die Abbildung zeigt schematisch das Druck-Volumen-Diagramm des linken Herzventrikels eines Patienten. Welche Aussage zu diesem Befund trifft am besten zu?



A. Am Ende der isovolumetrischen Anspannungsphase beträgt der Druck im linken Ventrikel etwa 80 mmHg.

B. Das enddiastolische Volumen im linken Ventrikel beträgt etwa 60 mL.

C. Das endsystolische Volumen im linken Ventrikel beträgt etwa 130 mL.

D. Das Schlagvolumen beträgt etwa 130 mL.

E. Während der auxobaren (auxotonen) Austreibungsphase steigt der Druck im linken Ventrikel um etwa 70 mmHg.

(1A, 2B, 3A)

7 Kreislaufregulation

Unser Körper ist ständig wechselnden Umwelt- und Lagebedingungen ausgesetzt. Zugleich werden die physiologischen Funktionen von einem nicht bewusst steuerbaren System beeinflusst, welches unseren Körper auf drohende Gefahren vorbereitet oder eine körperliche Ruhephase einleitet. Die physiologischen Mechanismen, die unseren Blutkreislauf und somit die Sauerstoffversorgung unseres Körpers regulieren, bilden zusammen ein **ausgeklügeltes Regelungssystem**, welches die körperliche Leistungsfähigkeit an jede Situation anpassen kann.

7.1 Physikalische Grundlagen

Der Blutstrom durch unsere Gefäße wird durch verschiedene physiologische Mechanismen reguliert. Diese Beeinflussung können wir mit Hilfe physikalischer Parameter beschreiben.
Zur Vereinfachung wird das **Blut als Newton'sche Flüssigkeit** betrachtet, womit man von einer Flüssigkeit ausgeht, welche eine konstante Viskosität (Zähigkeit) besitzt. Obwohl diese Eigenschaft bei Blut nicht gegeben ist (Fåhraeus-Lindqvist-Effekt), reicht die vereinfachte Betrachtungsweise aus, um die prinzipiellen physikalischen Abhängigkeiten zu erklären. Bei Newton'schen Flüssigkeiten gilt das **Ohm'sche Gesetz**:

$$R = \frac{\Delta p}{\dot{V}}$$

Zeichen	Bedeutung	Einheit
R	Strömungswiderstand	[Ω]
Δp	Blutdruck	[Pa]
V̇	Blutstrom	m^3/s

Hieraus ist zu folgern, dass eine Veränderung des Blutstroms durch eine Regulation des Blutdrucks und des Strömungswiderstandes erreicht werden kann, da er von beiden abhängig ist. In unserem Körper werden beide Parameter beeinflusst, um eine Kreislaufregulation zu erreichen.

Der Gesamtwiderstand aller Gefäße in der Peripherie wird als totaler peripherer Widerstand (TPR) bezeichnet!

Nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille, welches bei Newton'schen Flüssigkeiten und laminar strömendem Blut vereinfacht angenommen werden kann, gilt, dass der Strömungswiderstand folgender Gleichung entspricht:

$$R = \frac{8 \times \pi \times l}{\pi \times r^4}$$

Zeichen	Bedeutung	Einheit
R	Strömungswiderstand	[Ω]
η	dynamische Viskosität	[Pa×s]
r	Radius	[m]
l	Länge	[m]

Der **Strömungswiderstand** ist antiproportional zur vierten Potenz des Radius, womit eine kleine Änderung des Durchmessers eines Gefäßes durch Vasokonstriktion (**Verminderung des Lumens: ↓ r**) oder Vasodilatation (**Erweiterung des Lumens: ↑ r**) eine starke Auswirkung auf den Strömungswiderstand und somit auf den Blutstrom bei gleichbleibendem Blutdruck hat.

7.2 Systematik der Regulationsmechanismen

Man unterscheidet **kurzfristige von langfristigen Kreislaufregulationsmechanismen**.

Zudem sind lokale von systemischen Mechanismen zu trennen. Die folgende Tabelle liefert eine Übersicht über die wichtigsten Elemente der Regulationsmechanismen, welche im Anschluss jeweils einzeln erörtert werden.

systemisch		lokal
Kurzfristige Regulation	**Langfristige Regulation**	
Vegetative Innervation	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	**Myogene Autoregulation (Bayliss Effekt):** vor allem in Niere und Gehirn
Barorezeptoren	Antidiuretisches Hormon (ADH)	**Endotheliale Faktoren:** Stickstoffmonoxid (NO)
Chemorezeptoren	Atriales-Natriuretisches-Peptid (ANP)	Lokale Metabolite
–	Gauer-Henry-Reflex Diurese	**Euler-Liljestrand-Mechanismus:** nur in der Lunge!

7.3 Kurzfristige Regulationsmechanismen

7.3.1 Vegetative Innervation

Die Gefäßmuskulatur ist überwiegend sympathisch innerviert. Der **Neurotransmitter des Sympathikus ist Noradrenalin** (NA), welches präsynaptisch ausgeschüttet wird und postsynaptisch an membranständigen **metabotropen Adrenorezeptoren**. Diese Rezeptoren leiten das Signal mittels G-protein und second messengers weiter und lösen im inneren der Zelle eine Signalkaskade aus. Hierbei sind 4 verschiedene Rezeptoren zu unterscheiden, welche zudem Adrenalin binden können, das im Nebennierenmark (NNM) gebildet und durch Sympathikusaktivität ausgeschüttet wird.

Adrenerger Rezeptor	Signalkaskade	Physiologische Wirkung	
α_1	~~G-Protein ↑ DAG, IP3 ↑~~	Vasokonstriktion	◯ → ○
α_2	~~G-Protein ↑ cAMP ↓~~	Vasokonstriktion	◯ → ○
β_1	~~G-Protein ↑ cAMP ↑~~	Vasodilatation	○ → ◯
β_2	~~G-Protein ↑ cAMP ↑~~	Vasodilatation	○ → ◯

Da die Rezeptoren **antagonistische Wirkungen** bedingen, ist die physiologische Wirkung der Hormone NA und Adrenalin abhängig von der lokalen Verteilung der Rezeptoren.

Ein Beispiel: Die Gefäße, welche die Verdauungsorgane versorgen, sind mit -Rezeptoren ausgestattet, damit bei körperlicher Anstrengung und einer damit verbundenen Sympathikusaktivität eine Vasokonstriktion und somit eine Hemmung der Versorgung dieser Organe erfolgen kann.

7.3.2 Barorezeptoren

Diese Rezeptoren befinden sich vor allem im **Sinus caroticus** und im **Arcus aortae**. Sie sind für den **Barorezeptorreflex** verantwortlich und somit wichtig für die Erzeugung eines konstanten Blutdrucks in unserem Kreislauf (Orthostase).

Hohe Drücke führen zu einer Dehnung der Gefäßwand und damit zu einer erhöhten Entladungsrate der dehnungssensitiven Rezeptorzellen, welche ein **Proportional-Differenzial-Verhalten (PD)** zeigen. Dies bedeutet, dass die Rezeptoren absolute und sich ändernde Drücke wahrnehmen können. Die Afferenzen werden über den **N. glossopharyngeus** (Sinus caroticus) und den N. vagus (Arcus aortae) zur **Medulla oblongata** des Hirnstamms geleitet, wo eine Verschaltung stattfindet. Diese bewirkt eine Hemmung des Sympathikus und eine Aktivierung des Parasympathikus, was zur Folge hat, dass Herzfrequenz, Schlagvolumen, Gefäßwiderstand und Blutdruck sinken.

Ein Abfallen des Blutdrucks führt zu einer verringerten Entladungsrate und somit letztlich zu einer Enthemmung (Aktivierung) des Sympathikus und einer Hemmung des Parasympathikus!

7.3.3 Chemorezeptoren

Periphere Chemorezeptoren sind vor allem im **Glomus caroticum** und im **Glomus aorticum** zu finden. Ihre Entladungsrate ist abhängig von den Parametern O_2, CO_2, und dem pH-Wert. Im Zentrum der **Signalkaskade** stehen Kalium-Kanäle, welche bei geringem O_2-Gehalt und saurem pH schließen und somit eine **Depolarisation der Rezeptorzelle** verursachen. Dies führt nach erfolgter Signaltransformation zu einer erhöhten Entladungsrate, welche über Afferenzen des **N. glossopharyngeus** und **N. vagus** zum Hirnstamm geleitet werden, wo eine Verschaltung zum Atemzentrum eine Erhöhung des Atemantriebs bewirkt. Zudem wird durch eine Verschaltung im Hirnstamm eine Aktivierung des Sympathikus erreicht.

Zentrale Chemorezeptoren sind über den Hirnstamm verteilt und reagieren vor allem auf sich ändernde pH-Werte!

7.4 Langfristige Regulationsmechanismen

7.4.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Bei einem erniedrigten Blutdruck in den **Vas afferens** der Nierenkörperchen und bei Sympathikusaktivität wird **Renin** von spezialisierten Muskelzellen des **juxtaglomerulären Apparats der Niere** ausgeschüttet. Seine Funktion entspricht der einer **Protease**, welche im Blut **Angiotensinogen** zur Angiotensin I spaltet. Angiotensin I wird anschließend durch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), welches sich vor allem auf der Oberfläche von Endothelzellen der Lungengefäße befindet, in Angiotensin II gespalten.

Angiotensin II ist das Effektorpeptid des RAAS und führt u.a. zur Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde!

Angiotensin II wirkt über AT_1-Rezeptoren an Gefäßmuskulatur konstringierend und erhöht somit den totalen peripheren Widerstand (TPR, Strömungswiderstand). Zusätzlich fördert **Angiotensin II Salzappetit**, Durst und die Ausschüttung von ADH aus der Hypophyse. Diese Mechanismen haben alle zum Ziel das Blutvolumen zu erhöhen und damit den Blutdruck zu steigern. So erhöht Aldosteron in der Niere die Natriumretention, wodurch mehr Wasser rückresorbiert wird und somit das Blutvolumen steigt.

7.4.2 Antidiuretisches Hormon (ADH)

Die Stimuli für die Ausschüttung dieses Hormons aus der Hypophyse sind eine **erhöhte Osmolarität**, welche von Osmorezeptoren im Hypothalamus gemessen wird, ein verringertes Blutvolumen (Gauer-Henry-Reflex, siehe unten) und Angiotensin II aus dem RAAS.

ADH wirkt über V_1-Rezeptoren konstringierend auf Gefäßmuskulatur und führt zusätzlich über die **Bindung an V2-Rezeptoren** am Sammelrohr des Nephrons zu einer vermehrten **Retention von Natrium und Harnstoff** sowie zu einem verstärkten Einbau von Porinen, damit mehr Wasser zurückströmen kann. Somit wird auf zwei unterschiedlichen Wegen eine Erhöhung des Blutdrucks erreicht.

Alkohol führt übrigens zu einer Hemmung des ADH, wodurch vermehrt Wasser samt Mineralstoffen ausgeschieden wird – mitunter eine der Ursachen für Nachdurst und Salzappetit nach vermehrtem Alkoholkonsum.

7.4.3 Atriales-Natriuretisches-Peptid (ANP)

ANP wird vor allem in spezialisierten Muskelzellen im rechten Herzvorhof gebildet und bei starker Dehnung des rechten Vorhofs bei einem erhöhten Blutdruck in das Blut ausgeschüttet. Die Freisetzung wird durch **mechanosensitive Ionenkanäle** gesteuert. Der Rezeptor für das Hormon befindet sich auf der Gefäßmuskulatur und beinhaltet eine **membranständige Guanylatcyclase**, welche intrazellulär über den **second messenger cGMP** eine Vasodilatation bewirkt. Zudem wirkt ANP auf die ADH-Ausschüttung der Hypophyse und auf die Natriumretention der Niere hemmend. Die Folge ist eine Blutdrucksenkung.

7.4.4 Gauer-Henry-Reflex

Dieser Reflex wird ebenfalls durch Dehnungsrezeptoren in den Vorhöfen ausgelöst. Bei erhöhter Volumenbelastung der Vorhöfe (Bluthochdruck) depolarisieren die Rezeptorzellen und vermitteln über Afferenzen des N. vagus eine verminderte Ausschüttung von ADH aus der Hypophyse. Dies führt zu einem verminderten Einbau von Aquaporinen in die Sammelrohre der Nephrone und somit zur vermehrten Diurese. Auch dies bewirkt eine Blutdrucksenkung.

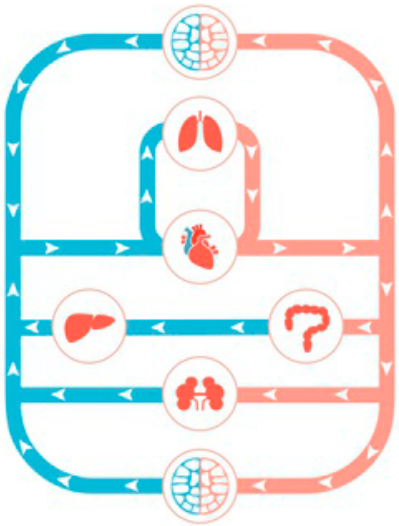


Abb. 31: „heart anatomy, circulatory system, human blood artery," von eveleen007

7.5 Lokale Regulationsmechanismen

7.5.1 Myogene Autoregulation

Die myogene Autoregulation wird nach ihrem Erstbeschreiber auch als **Bayliss Effekt** bezeichnet. Hierunter versteht man die **reaktive Vasokonstriktion** auf eine Erhöhung des Blutdrucks und die reaktive Vasodilatation auf eine Senkung. Durch diesen lokalen Regulationsmechanismus wird versucht den Blutstrom durch das jeweilige Versorgungsgebiet, also die Perfusion, konstant zu halten.

Eine starke myogene Autoregulation findet sich im Gehirn und in der Niere. In Gehirn und Niere wären starke Druckschwankungen gewebeschädigend und werden deshalb durch diesen Mechanismus in einem Druckintervall von ca. 80 – 160 mmHg ausgeglichen. In der Lunge ist dieser Mechanismus NICHT zu beobachten!

Bei steigendem **transmuralen Druck** öffnen sich mechanosensitive Ionenkanäle, woraufhin Gefäßmuskelzellen depolarisieren und Kalziumkanäle geöffnet werden. Der **Anstieg der Kalziumkonzentration** sorgt für eine Vasokonstriktion, sodass der Durchmesser des betrachteten Gefäßes sinkt und der Strömungswiderstand lokal ansteigt. Damit sinkt der Blutdruck im Versorgungsgebiet distal dieser Stelle.

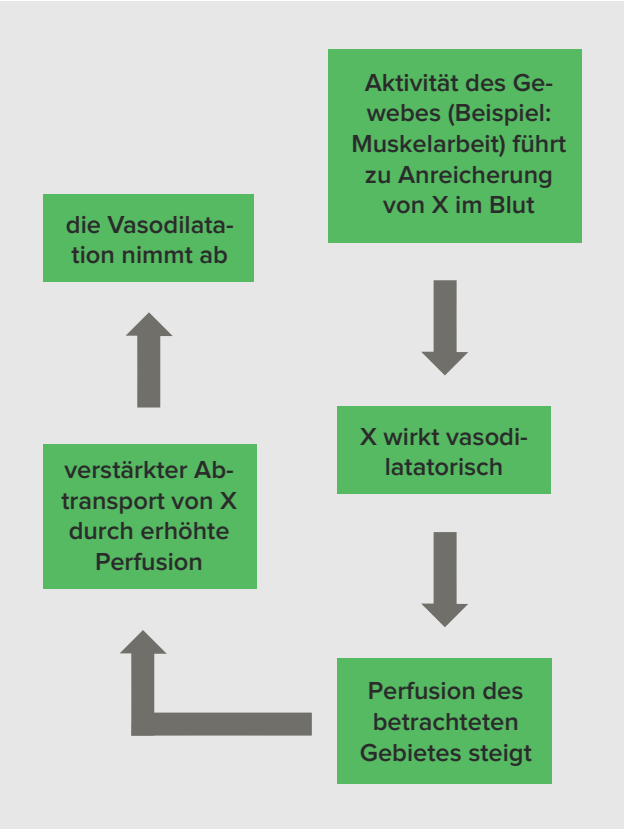
7.5.2 Endotheliale Faktoren

Das Endothel der Gefäße produziert und sezerniert kontinuierlich Faktoren, welche lokal **dilatierende** oder **konstringierende Funktionen** erfüllen. Hierzu gehören u.a. Prostaglandine, Stickstoffmonoxid (NO) und Endotheline. Einer der wichtigsten Faktoren ist NO, dessen Synthese und Freisetzungsmechanismus hier genauer dargestellt werden soll.

NO wird im Endothel aus Arginin mithilfe des Enzyms eNOS (endotheliale NO-Synthase) bereitgestellt, welches rezeptorabhängig durch eine **Vielzahl von Stimuli** aktiviert werden kann. Zudem existiert ein physikalischer Stimuli. Eine erhöhte Scherkraft am **Endothel** führt zu einer vermehrten Synthese von NO, welches in das Blut freigesetzt wird und lokal eine dilatierende Wirkung besitzt. NO ist membrangängig und aktiviert im Inneren der Gefäßmuskelzellen eine lösliche Guanylatcyclase, welche über die Synthese von cGMP eine Vasodilatation auslöst.

7.5.3 Lokale Metabolite

Lokale **Metabolite (X)** sind Produkte des Stoffwechsels und wirken jeweils über den im Folgenden beschriebenen Regelkreis lokal auf die Perfusion des betrachteten Gebietes. Zu diesen Metaboliten gehören unter anderen: ADP, AMP, Adenosin, H^+, K^+ und CO_2.



7.5.4 Euler-Liljestrand-Mechanismus

Dieser Mechanismus ist ausschließlich in den Gefäßen der Lunge zu finden und kann eine lokale **hypoxische Anämie** bedingen. Niedrige O_2-Konzentrationen im Blut der Lungengefäße führen durch das Schließen von Kaliumkanälen zu einer Depolarisation der Gefäßmuskelzellen und somit zu einer Vasokonstriktion. Damit verhindert der Körper, dass in Bereichen der Lunge, die unzureichend ventiliert werden, eine **starke Perfusion** stattfindet. Es werden nur diejenigen Abschnitte der Lunge gut perfundiert, welche durch eine **adäquate Ventilation** ausreichend mit O_2 versorgt werden.

In der Lunge ist keine myogene Autoregulation zu beobachten!

Literaturempfehlung

Obwohl dieses Kapitel schwierig zu begrenzen ist, findet sich in der **Dualen Reihe [Thie.] – Behrends u.a., Physiologie** (2. Aufl. 2012) ein verständliches Kapitel zu diesem Thema zur möglichen weiteren Vertiefung der Inhalte.

? Beliebte Prüfungsfragen zur Kreislaufregulation:

1. Renin...

A. ...ist ein biogenes Amin.

B. ...senkt den arteriellen Blutdruck.

C. ...spaltet Angiotensin II von Angiotensin I ab.

D. ...wird bei hämodynamisch wirksamer Einengung einer Nierenarterie vermehrt freigesetzt.

E. ...wird überwiegend in der Leber gebildet.

2. Welche Aussage zum Angiotensin II trifft am ehesten zu?

A. Es hemmt den Salzappetit.

B. Es hemmt die Reninsekretion.

C. Es hemmt die Sekretion von Adiuretin (ADH).

D. Es hemmt die Synthese von Aldosteron.

E. Es senkt den Blutdruck.

2. Ein Anstieg der Konzentration von Adiuretin (ADH) im Blutplasma bewirkt typischerweise eine(n)...

A. ...raschen Abbau von Tight junctions zwischen den renalen Sammelrohrzellen.

B. ...Senkung des arteriellen Blutdrucks.

C. ...verstärkten Abbau der Aquaporine Typ 2 aus der basolateralen Zellmembran von renalen Sammelrohrzellen.

D. ...verstärkten Einbau von Aquaporinen Typ 2 in die glomeruläre Basalmembran der Niere.

E. ...Zunahme der Wasserpermeabilität der luminalen Zellmembran von renalen Sammelrohrzellen.

(1D, 2B, 3E)

8 Schlusswort

Da die Physiologie zu den wichtigsten und gleichzeitig komplexesten Fächern der Vorklinik gehört, empfiehlt es sich, die Inhalte wiederholt in einer Lerngruppe zu besprechen und Schaubilder selbst anzufertigen, um die Wechselwirkungen der einzelnen Organe mit übergeordneten Systemen zu erfassen und erinnerbar zu machen. Je besser die physikalischen Grundlagen verstanden werden, desto einfacher wird es im Folgenden Fakten zu lernen und sich später an diese zu erinnern. Es hilft bereits gelerntes Wissen, parallel zum Erlernen neuer Inhalte, systematisch zu wiederholen.

Der Körper: Ein offenes System mit innerem Milieu

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

Claude Bernard (1865)

Leben in der einfachsten Form führt uns die Existenz eines Einzellers vor Augen. Schon für ihn gilt es, zwei für sein Überleben notwendige, aber im Prinzip gegensätzliche Forderungen zu erfüllen: Einerseits muss er sich gegen die „Unordnung" der unbelebten Umgebung abschotten; andererseits ist er als „offenes System" (→ S. 40) auf den Austausch von Wärme, Sauerstoff, Nahrungs- und Abfallstoffen sowie von Informationen mit seiner Umgebung angewiesen.

Das „Abschotten" besorgt vor allem die **Zellmembran**, deren hydrophobe Eigenschaften die wässrigen Lösungen außerhalb und innerhalb der Zelle vor der tödlichen Vermischung ihrer hydrophilen Bestandteile bewahren. Für die Durchlässigkeit dieser Barriere sorgen Proteinmoleküle in der Zellmembran, sei es in Form von *Poren* (*Kanälen*) oder von komplexeren Transportproteinen, sog. *Carriern* (→ S. 26 ff.). Sie sind selektiv für bestimmte Stoffe, und ihre Aktivität ist meist geregelt. Für hydrophobe Moleküle (z. B. Gase) ist die Zellmembran dagegen relativ gut durchlässig. Das ist für den Austausch von O_2 und CO_2 und die Aufnahme lipophiler Signalstoffe von Vorteil, doch ist die Zelle damit auch giftigen Gasen (z. B. CO) und anderen lipophilen Schadstoffen, etwa organischen Lösungsmitteln, ausgeliefert. Als weitere Proteine enthält die Zellmembran *Rezeptoren*, die dem Empfang von humoralen Signalen aus der Umwelt dienen und Informationen ins Zellinnere übertragen (Signaltransduktion), sowie *Enzyme*, die es erlauben, extrazelluläre Substrate metabolisch aufzuarbeiten.

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

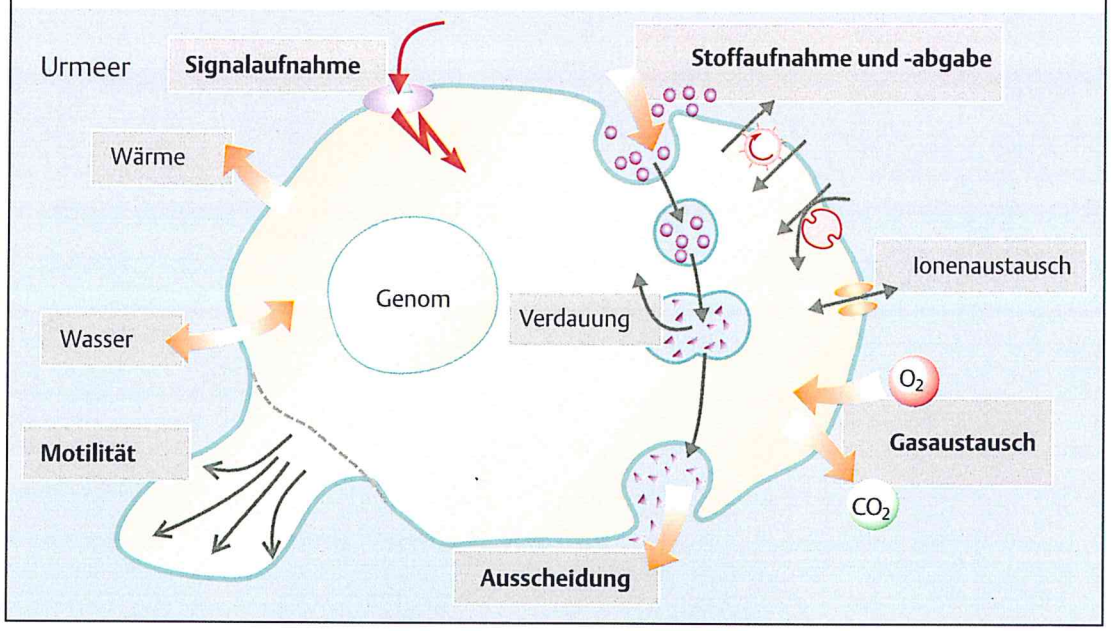
Die Entwicklung vom Einzeller zum Vielzeller, die Spezialisierung von Zellgruppen zu Organen, das Auftauchen der Zweigeschlechtlichkeit und des Zusammenlebens in sozialen Gruppen sowie der Übergang vom Wasser zum Land haben die Leistungs- und Überlebensfähigkeit, den Aktionsradius und die Unabhängigkeit der Lebewesen immens erhöht. Voraussetzung dafür war allerdings die gleichzeitige Entwicklung einer komplexen Infrastruktur im Organismus. Die einzelne Zelle im Körper braucht nämlich nach wie vor das Milieu des Urmeers zum Leben und Überleben. Es ist die Flüssigkeit im **Extrazellulärraum**, die diese konstanten Umgebungsverhältnisse nun bieten muss (→ **B**). Ihr Volumen ist aber jetzt nicht mehr unendlich groß, ja es ist sogar kleiner als das intrazelluläre Volumen (→ S. 168). Durch ihre Stoffwechselaktivität würden die Zellen den Gehalt dieser Flüssigkeit an Sauerstoff und Nährstoffen sehr rasch erschöpfen und ihre Umgebung mit Abfallprodukten überschwemmen, wenn sich nicht Organe entwickelt hätten, die dieses **„innere Milieu"** dadurch aufrechterhalten (**Homöostase**), dass sie neue Nahrung, Elektrolyte und Wasser aufnehmen sowie Endprodukte mit Stuhl und Urin ausscheiden. Über den *Blutkreislauf* sind diese Organe mit jedem Winkel des Körpers verbunden, wo der Stoffaustausch zwischen Blut und Zwischenzellraum (Interstitium) für ein konstantes Milieu der Zellen sorgt. Für die Aufnahme von Nahrungsstoffen und deren Aufbereitung, Stoffwechsel und Verteilung im Körper sind u. a. der Verdauungstrakt und die Leber verantwortlich. Die Lunge sorgt für den Gasaustausch (O_2-Aufnahme, CO_2-Ausscheidung), Leber und Niere für die Ausscheidung von Abfall- und Fremdstoffen und die Haut für die Wärmeabgabe. Eine wichtige Funktion bei ▶

Klinik: Kreislaufversagen, renale und respiratorische Insuffizienz

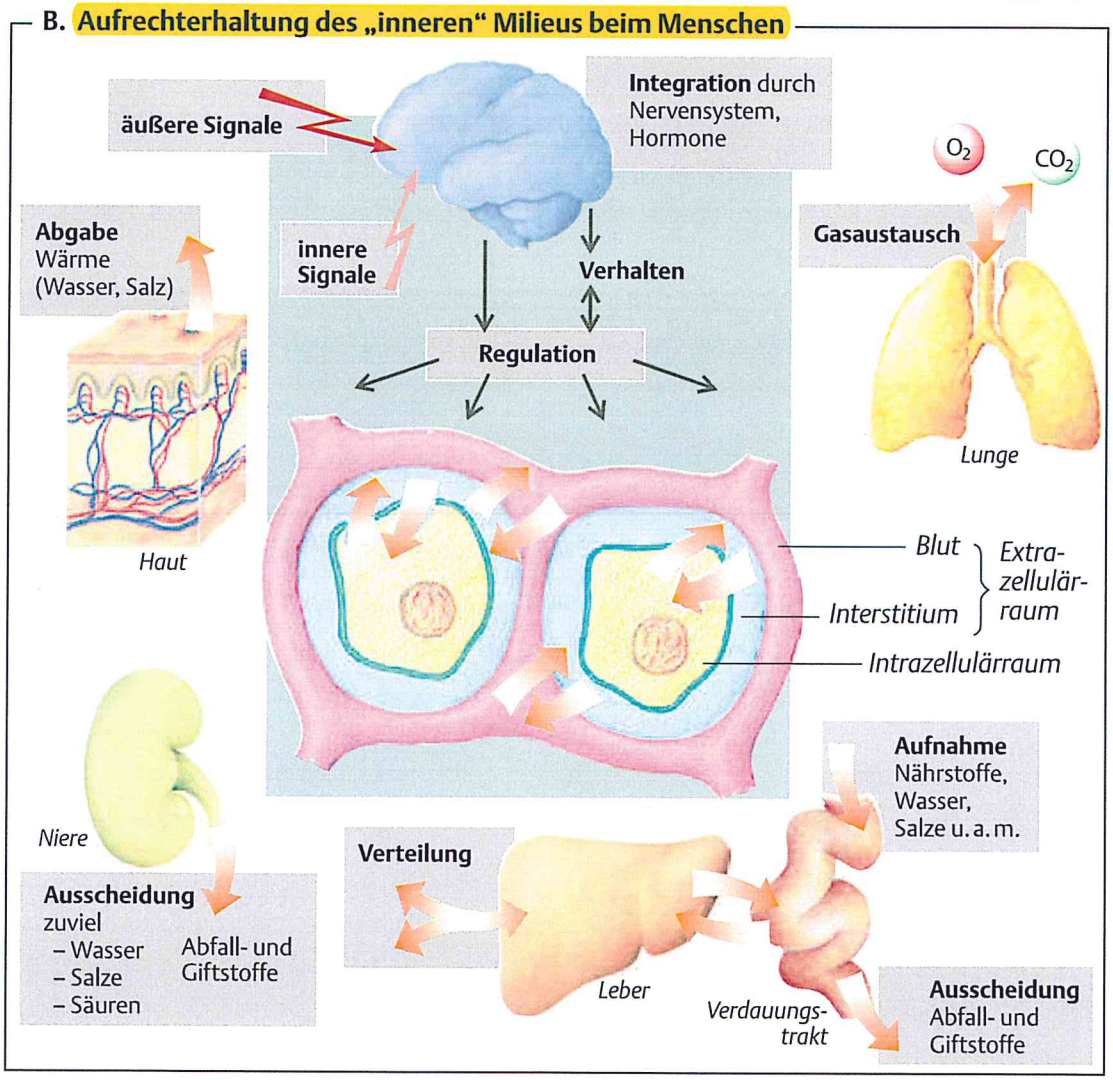
Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

A. Der Einzeller im konstanten äußeren Milieu des Urmeers



B. Aufrechterhaltung des „inneren" Milieus beim Menschen



Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie (ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

der *Regulation* (s. u.) des „inneren Milieus" haben u. a. die Niere (Wasserbestand, Osmolalität, Ionenkonzentrationen, pH-Wert) und die Lunge (O_2- und CO_2-Drücke, pH-Wert) (→ B).

Eine solche Spezialisierung von Zellen und Organen für bestimmte Aufgaben bedarf natürlich der **Integration.** Konvektiver Ferntransport, humorale Informationsübermittlung (Hormone) und elektrische Signalübertragung im Nervensystem sorgen u. a. dafür. Sie dienen nicht nur der Ver- und Entsorgung und damit der Konstanthaltung des „inneren Milieus" auch unter extremen Anforderungen und Belastungen, sondern steuern und regeln auch Funktionen, die dem Überleben im weiteren Sinne, der **Arterhaltung**, dienen. Die zeitgerechte Entwicklung der Sexualorgane und die Bereitstellung befruchtungsfähiger Keimzellen nach Erreichen der Geschlechtsreife gehören dazu ebenso wie die Steuerung von Erektion, Ejakulation, Befruchtung und Ei-Einnistung, die Abstimmung der Funktionen von mütterlichem und fetalem Organismus während der Schwangerschaft sowie die Regelung des Geburtsvorganges und der Laktationsperiode.

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

Steuerung und Regelung

Sinnvoll kooperieren können die spezialisierten Organe des Körpers nur, wenn ihre Funktionen auf die jeweiligen Bedürfnisse abgestimmt werden können, d. h., sie müssen steuer- und regelbar sein. **Steuerung** heißt, dass eine Zustandsgröße, z. B. der Blutdruck, gezielt verändert wird, etwa durch Änderung der Herzfrequenz (→ z. B. S. 218). Wegen der vielen sonstigen Einflüsse auf Blutdruck und Herzfrequenz ist dieses Ziel allerdings nur dann erreichbar, wenn der tatsächlich erreichte Blutdruck wiederholt registriert, mit dem gewünschten Wert verglichen und Abweichungen laufend nachkorrigiert werden. Ist etwa der Blutdruck beim raschen Aufstehen aus dem Liegen abgesunken, so wird die Herzfrequenz so lange erhöht, bis er wieder einigermaßen normalisiert ist. Die Steigerung der Herzfrequenz hört dann auf, und, wenn der Blutdruck jetzt über den Normalwert ansteigt, wird sie wieder gesenkt. ~~Eine Steuerung mit einer solchen **negativen Rückkopplung** wird **Regelung** genannt. Zum *Regelkreis* (→ **C1**) gehört der *Regler*, dem das Regelziel (*Sollwert*) vorgegeben wird und von dem aus Funktionen (*Stellglieder*) zur Erreichung dieses Ziels angesteuert werden. Den Kreis schließen *Sensoren*, die den tatsächlichen Wert (*Istwert*) der zu regelnden Größe laufend messen und an den Regler zurückmelden, wo der Istwert mit dem Sollwert verglichen und von wo aus nachgeregelt wird, wenn *Störgrößen* den Istwert verändert haben. Der Regelkreis läuft dabei entweder im Organ selbst (*Autoregulation*) oder über ein *übergeordnetes Organ* (Zentralnervensystem, Hormondrüse) ab. Im Vergleich zur Steuerung können die Komponenten der Regelung relativ ungenau arbeiten, ohne dass der Sollwert (zumindest im Mittel) verfehlt wird. Außerdem können unerwartete Störgrößen (bei der Blutdruckregelung [→ **C2**] etwa ein Blutverlust) bei der Regelung berücksichtigt werden.~~

~~Regler, die eine Größe konstant halten, heißen **Halteregler.** Bei ihnen sind es die *Störgrößen*, die Abweichungen des Istwertes vom Sollwert verursachen (→ **D2**). Im Organismus~~ ▶

Klinik: harnpflichtige Stoffe, Säure-Basen-Störungen, Hypertonie

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

~~ist der Sollwert allerdings selten eine unveränderliche Konstante, sondern kann „verstellt" werden, wenn übergeordnete Bedürfnisse dies erfordern. In diesem Fall ist es die *Sollwertverstellung*, die eine Istwert-Sollwert-Differenz bewirkt und damit die Stellglieder aktiviert (→ D3). Hier folgt die Regelung der Sollwertverstellung (und nicht der Störgröße), so dass man von **Folge-** oder **Servoregelung** spricht. Fieber (→ S. 226) und die Verstellung der geregelten Muskellänge durch Muskelspindeln und γ-Motoneuronen (→ S. 318) sind~~ Beispiele dafür.

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

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

~~Die Istwertschwankungen nach Auftreten einer Störgröße, lassen sich dadurch dämpfen, dass (a) das Sensorsignal umso stärker ist, je rascher sich der Istwert aus seiner Solllage entfernt (*D[ifferenzial]-eigenschaften* des Sensors, → S. 314 ff.) und (b) das voraussichtliche Ausmaß der Störung schon vorab an den Regler gemeldet wird (*Störgrößenaufschaltung*). Letzteres ist bei der Thermoregulation verwirklicht, bei der die Kältesensoren der Haut bereits eine Gegenregulation auslösen, bevor sich der Istwert (Kerntemperatur) überhaupt verändert hat (→ S. 226). Den Nachteil von D-Sensoren im Regelkreis illustrieren die arteriellen Pressosensoren bei der akuten Blutdruckregulation: Sehr langsame, aber stetige Änderungen, wie etwa die Entwicklung eines arteriellen Hochdrucks, entgehen der Regelung, ja rasche Blutdrucksenkungen bei einem Hochdruckpatienten werden u. U. sogar mit einer Wiederanhebung des Drucks beantwortet. Für die langfristige Blutdruckregulation sind also andere Regelkreise erforderlich.~~

Klinik: Regelkreisstörung, orthostatische Fehlregulation, Hypotonie

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Die Zelle ist die kleinste Einheit des Lebendigen, d. h., die Zelle (und keine kleinere Einheit) ist in der Lage, die Grundfunktionen des Organismus, also Stoffwechsel, Wachstum, Bewegung, Vermehrung und Vererbung (*W. Roux*), zu erfüllen (→ S. 4). Wachstum, Vermehrung und Vererbung sind durch *Zellteilung* möglich.

Zellbestandteile sind die *Zellmembran*, das *Zytosol* oder *Zytoplasma* (ca. 50 Vol%) und die darin eingebetteten subzellulären Strukturen mit eigener Membranbegrenzung, die *Zellorganellen* (→ **A, B**). Die Organellen der eukaryotischen Zelle sind hochspezialisiert. Ihr genetisches Material z. B. ist im Zellkern konzentriert, ihre „Verdauungs"-Enzyme in Lysosomen, und ihre oxidative ATP-Produktion findet in den Mitochondrien statt.

Der **Zellkern** enthält Kernsaft (Karyolymphe), den Kernkörper (*Nucleolus*) und *Chromatin* mit den Trägern der erblichen Information, den *Desoxyribonukleinsäuren* (**d**esoxyribo**n**ucleic **a**cids, **DNA**). Die DNA-Doppelstränge (*Doppelhelix*; bis zu 7 cm Länge) sind so gerollt und gefaltet, dass die 10 µm langen *Chromosomen* entstehen. Der Mensch besitzt davon 46, nämlich 22 Autosomen-Paare sowie 2 X-Chromosomen (Frau) bzw. 1 X- und 1 Y-Chromosom (Mann). Die DNA besteht aus einer Kette dreiteiliger Moleküle, den *Nukleotiden*, die je eine Pentose (Desoxyribose), Phosphat und eine Base enthalten: Am Zucker des monotonen Zucker-Phosphat-„Rückgrats" (... Desoxyribose-Phosphat-Desoxyribose ...) hängt je eine von vier verschiedenen Basen. Das Muster der Basenfolge stellt den **genetischen Code** für je eines der rund 100 000 unterschiedlichen Proteine dar, die eine einzige Zelle während ihres Lebens synthetisiert (**Genexpression**). Zwei solcher DNA-Stränge sind in der Doppelhelix über die sich jeweils gegenüberliegenden Basen verbunden, immer *Adenin* (A) mit *Thymin* (T) und *Guanin* (G) mit *Cytosin* (C). Die Basenfolge des einen DNA-Bandes (→ **E**) ist daher stets ein „Spiegelbild" des anderen. Somit kann ein Strang als Matrix zur Neusynthese eines komplementären Strangs mit identischem Informationsgehalt dienen, was vor jeder Zellteilung zur Verdoppelung der Erbinformation genutzt wird (**Replikation**).

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

~~Die **RNA-Synthese** im **Zellkern** steht unter der Kontrolle von *RNA-Polymerasen* (Typ I–III), deren Einwirkung auf die DNA normalerweise durch ein Repressorprotein blockiert ist. Wird der Repressor beseitigt (Derepression) und werden außerdem die *generellen Transkriptionsfaktoren* an die sog. Promotorsequenz der DNA (z. B. T-A-T-A im Falle der RNA-Polymerase II) gebunden, so wird die Polymerase phosphoryliert. Derart aktiviert, löst diese nun an einer bestimmten Stelle die beiden DNA-Ketten voneinander, so dass an einer davon der Code abgelesen und in Form einer mRNA-Kette umcodiert werden kann (**Transkription**, → **C1 a, D**). Diese von der Polymerase synthetisierte *hnRNA* (heterogenous nuclear RNA) wird am 5'-Ende mit einer Kappe und am 3'-Ende mit einem Polyadenin-Schwanz versehen (→ **D**) und anschließend sofort in eine Hülle von Proteinen „eingepackt", so dass *hnRNPs* (heterogenous nuclear ribonucleoprotein particles) entstehen. Deren *primäre RNA* oder *Prä-mRNA* enthält nicht nur Basensequenzen, die als Code für die Aminosäuren des zu bildenden Proteins dienen (*Exons*), sondern auch solche, die nichts mit der eigentlichen Codierung zu tun haben (*Introns*). Die Introns, die 100 bis 10 000 Nukleotide enthalten können, werden aus der primären mRNA-Kette herausgetrennt (**Splicing**, → **C1 b, D**) und abgebaut, wobei die Introns selbst die Information zur präzisen Trennstelle enthalten. Das Splicing ist ATP-abhängig und wird durch Zusammenwirken zahlreicher Proteine in einem Ribonucleopro-~~

Klinik: Genetische Erkrankungen, Transkriptionsstörungen

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie (ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

▶ ~~tein Komplex (*Spliceosom*) bewerkstelligt. Introns machen gewöhnlich den Löwenanteil der Prä-mRNA aus. Beim Gerinnungsfaktor VIII, der 25 Introns enthält, sind es z.B. 95% der Nukleotidkette. Im Rahmen dieser **posttranskriptionalen Modifikation** kann die mRNA schließlich noch modifiziert werden (z.B. Methylierung).~~

~~Die RNA verlässt nun den Kern durch die **Kernporen** (rund 4000/Zelle) ins Zytosol (→ **C1c**). Sie sind hochmolekulare Proteinkomplexe (125 MDa) in der Kernhülle, die den selektiven Transport von großen Molekülen in den Kern hinein (z.B. Transkriptionsfaktoren, RNA-Polymerasen oder zytoplasmatische Steroidhormonrezeptoren) oder aus dem Kern heraus (z.B. mRNA, tRNA) oder in beide Richtungen (z.B. ribosomale Proteine) ermöglichen. Für den (ATP-abhängigen) Durchtritt eines Moleküls in der einen oder anderen Richtung ist ein spezifisches *Signal* notwendig, mit dem das Molekül in die Pore gelotst wird. Für den Austritt der mRNA aus dem Kern ist dies die *Kappenstruktur* am 5' Ende (s.o.), für den Eintritt von Proteinen in den Kern sind eine oder zwei bestimmte Sequenz(en) weniger (meist basischer) Aminosäuren notwendig, die Teil der Peptidkette eines solchen *nukleären Proteins* sind und wohl eine Peptidschleife auf der Proteinoberfläche bilden. Dieses *nukleäre Lokalisationssignal* ist z.B. beim zytoplasmatischen Rezeptor für Glucocorticoide (→ S. 280) in Abwesenheit des Glucocorticoids durch ein Chaperonprotein (hsp90 = heat shock protein 90) verdeckt und wird erst freigelegt, wenn das Hormon bindet und sich hsp90 dadurch vom Rezeptor löst. Der so „aktivierte" Rezeptor gelangt dann in den Zellkern, wo er an spezifische DNA-Sequenzen bindet und die Transkription bestimmter Gene reguliert.~~

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

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

~~Das **endoplasmatische Retikulum (ER**, → **C, F)** spielt eine zentrale Rolle bei der Protein- und Lipidsynthese der Zelle und dient zudem als intrazellulärer Ca^{2+}-Speicher (→ S. 17, A). Es besteht aus einem netzähnlichen Labyrinth verzweigter Kanäle und flacher Bläschen, deren Innenräume (*Zisternen*; ca. 10% des Zellvolumens) miteinander verbunden und von einer Membran umgeben sind, die bis zu 70% der Membranmasse der Zelle ausmachen kann. An der Außenseite eines Teils des ER sind diejenigen *Ribosomen* angeheftet (**raues ER**), die die Transmembranproteine (→ **G**) für Plasmamembran, ER, Golgi-Apparat, Lysosomen etc. sowie die Exportproteine synthetisieren. Bei Beginn der Synthese eines Proteins (Start~~ ▶

Klinik: Translationsstörungen, Viruspathogenität, Tumorentstehung

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Die lipophile Zellmembran schottet das Zellinnere gegen die ganz anders zusammengesetzte Extrazellulärflüssigkeit ab (→ S. 2). Dies ist Voraussetzung dafür, dass die Zelle ihr *Innenmilieu* unter Aufwendung von Stoffwechselenergie schaffen und aufrechterhalten kann. Kanäle (Poren), Carrier, Ionenpumpen (→ S. 26 ff.) und der Prozess der Zytose (→ S. 28) ermöglichen den **transmembranalen Transport** nur ganz bestimmter Stoffe, sei es den Import und Export von Stoffwechselsubstraten oder Metaboliten oder den gerichteten Transport von Ionen, mit dem u. a. das *Zellpotenzial* (→ S. 32) aufgebaut und geändert wird, was bei Nerven- oder Muskelzellen die Voraussetzung für deren Erregbarkeit ist. Auch die Folgen des Durchtritts von Substanzen, für die die Zellmembran meist relativ gut permeabel ist, z. B. Wasser und CO_2, können durch gerichteten Transport anderer Substanzen gemildert werden. Unerwünschte Veränderungen des Zellvolumens und des zellinternen pH-Wertes z. B. sind so regulatorisch kompensierbar.

Intrazelluläre Transportprozesse

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

- der RNA-Export und der Proteinimport durch die *Kernporen* der Kernhülle (→ S. 11 C),
- der Proteintransport vom *RER zum Golgi-Komplex* (→ S. 13 F),
- der *axonale Transport* in Nervenfasern, der Distanzen bis zu 1 m überwinden muss (→ S. 42). Diese Transporte finden großteils entlang von Filamenten des Zytoskeletts statt. Unter Verbrauch von ATP werden z. B. von den Mikrotubuli Dynein-gebundene Vesikel in die eine und Kinesin-gebundene in die andere Richtung bewegt (→ S. 13 F).

Intrazellulärer transmembranaler Transport

geschieht u. a.

- an den *Lysosomen*: Aufnahme von H^+-Ionen aus dem Zytosol und Abgabe von Metaboliten, z. B. Aminosäuren, ins Zytosol (→ S. 12);
- am *ER*, das neben seinem Translokatorprotein (→ S. 10) u. a. auch zweierlei Ca^{2+}-transportierende Proteine besitzt (→ A): Mit einer Ca^{2+}-ATPase kann Ca^{2+} aus dem Zytosol herausgepumpt werden und über einen Ca^{2+}-Kanal das so gespeicherte Ca^{2+} auf ein Signal hin wieder ins Zytosol abgegeben werden (→ S. 36);
- an den *Mitochondrien*. Deren äußere Membran enthält große Poren (*Porine*; permeabel für Moleküle < 5 kDa) und ihre innere Membran spezifische Carrier und Enzyme in hoher Dichte (→ B). ~~Die Enzymkomplexe der *Atmungskette* übertragen Elektronen (e^-) von einem hohen zu einem niedrigen Energieniveau und pumpen damit gleichzeitig H^+-Ionen aus dem Matrixraum in den intermembranösen Raum (→ **B1**). Dadurch entsteht ein in die Matrix gerichteter *H^+-Ionen-Gradient*. Dieser treibt nun nicht nur die ATP-Synthetase an (ATP-Produktion; → **B2**), sondern u. a. auch den Einstrom von Pyruvat$^-$ und anorganischem Phosphat, P_i^- (Symport; → **B2 b,c** und S. 28). *Ca^{2+}-Ionen*, die im Muskel Ca^{2+}-sensitive mitochondriale Enzyme regeln, können unter ATP-Verbrauch in den Matrixraum gepumpt werden (→ **B2**); somit können die Mitochondrien eine Art Pufferraum für den Fall gefährlich hoher Ca^{2+}-Konzentrationen im Zytosol bilden. Das (durch den H^+-Austritt) innen negative *Membranpotenzial* treibt die Aufnahme von *ADP^{3-}* im Austausch gegen *ATP^{4-}* (potenzialgetriebener~~ Transport; → **B2 a** und S. 22).

Transport zwischen benachbarten Zellen

Im Organismus findet Transport auch zwischen benachbarten Zellen statt, sei es durch Diffusion durch den Extrazellulärraum (z. B. parakrine Hormonwirkung) oder durch kanalartige Zellverbindungen (**Konnexone**) im Bereich bestimmter Membranareale (**Gap Junctions = Nexus;** → **C**). ~~Ein Konnexon (→ **C1**) ist ein Halbkanal, der aus 6 Connexin-Molekülen (→ **C2**) besteht und dem genau gegenüber ein Konnexon einer Nachbarzelle sitzt, so dass beide gemeinsam einen Kanal bilden, der Stoffe mit einer Molekülmasse bis etwa 1 kDa durchlässt. Da dies sowohl für Ionen (z. B. Ca^{2+}) als auch für zahlreiche organische Stoffe (z. B. ATP) gilt, werden derartige Zellen zu einem engen elektrischen und metabolischen Verband (**Synzytium**) gekoppelt, wie er z. B. in Epithelien, in der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Trakts, im Uterus (am Ende der Schwanger-~~ ▶

Klinik: Ischämie, Speicherkrankheiten, Nervenregeneration

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie (ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

schaft), in der Leber, im Myokard und in der Glia des ZNS verwirklicht ist. Die elektrische Kopplung erlaubt es z.B., dass sich die Erregung von *Muskelzellen* auf ihre Nachbarzellen ausbreitet und somit eine Erregungswelle über weite Teile eines Organs auslösen kann (Magen, Darm, Gallengang, Uterus, Ureter, Herzvorhof, Herzkammer usw., nicht aber Skelettmuskel; s.a. S. 70). Auch bestimmte Neurone der Retina und des ZNS kommunizieren so (*elektrische Synapse*). Die Gap Junctions in der *Glia* (→ S. 344) und in den *Epithelien* ermöglichen es, dass Belastungen, die im Rahmen der Transport- und Barrierefunktionen (s.u.) auftreten, vom ganzen Zellverband gemeinsam getragen werden. Steigt allerdings in einer Zelle die Ca^{2+}-Konzentration (Extremfall: Loch in der Zellmembran) oder die H^+-Konzentration zu stark an, so schließen sich die Konnexone (→ **C3**), d.h. die Zelle wird im Interesse des Funktionserhalts des ganzen Zellverbandes mit ihren Problemen allein gelassen.

Transport durch Zellverbände

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

~~Im Gegensatz zu Zellen mit rundum gleichartigen Eigenschaften ihrer Plasmamembran (z.B. Blutzellen), handelt es sich bei Epi- und Endothelzellen bezüglich ihres Baues (→ S. 9 A, B) und ihrer Transportfunktion um *polare Zellen*. So enthält die *apikale Membran* (nach „außen" gewandt) einer Epithelzelle einen anderen Satz an Transportproteinen als ihre *basolaterale Membran* auf der Blutseite. Die sog. Schlussleisten (*Tight Junctions, Zonula occludens*; → D), mit denen die Zellen aneinander geheftet sind, verhindern eine Durchmischung dieser beiden Membrantypen (s.u. und → D2).~~

~~Durch Zellbarrieren kann jedoch nicht nur transzellulär transportiert werden, sondern auch zwischen den Zellen hindurch: **parazellulärer Transport**. Bestimmte *Epithelien* (z.B. im Dünndarm und im proximalen Nierentubulus) sind in dieser Hinsicht für kleine Moleküle relativ durchlässig („leck"), andere sind dagegen weniger leck (z.B. distales Nephron, Kolon). Dies hängt davon ab, wie stark die **Schlussleisten** ausgebildet sind und welche Proteine sie enthalten: Occludine, JAM [junction adhesion molecule] und *Claudine*. So sind bisher 16 Claudine bekannt, die auch für die Spezifität der Durchlässigkeit entscheidend sind; z.B. ist ein intaktes Claudin 16 für die parazelluläre Mg^{2+}-Resorption in der Henle-Schleife des Nierentubulus Voraussetzung (→ S. 180).~~

~~Der parazelluläre Weg und das Ausmaß seiner Durchlässigkeit (z.B. Kationen- oder Anionenspezifität) sind wesentliche funktionelle Elemente des jeweiligen Epithels. Die Schranke des *Endothels* der Gefäßwände kann von Makromolekülen durch *Transzytose* (→ S. 28) überwunden werden, doch spielt auch in diesem Fall der parazelluläre Transport eine wesentliche Rolle, insbesondere natürlich beim fenestrierten Endothel. Anionische Makromoleküle wie das Albumin, das ja wegen seiner kolloidosmotischen Wirksamkeit in der Blutbahn verbleiben muss (→ S. 210), werden dabei aufgrund von Wandladungen der Interzellularspalten und z.T. auch an den Fenstern zurückgehalten.~~

Ferntransport

Schließlich ist auch ein Ferntransport zwischen den Organen des Körpers und zwischen ihm und der Außenwelt notwendig. Das wesentliche Transportprinzip ist hier die *Konvektion* (→ S. 24).

Klinik: Entzündung und Verätzung von Schleimhaut und Haut, Meningitis

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie (ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

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

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

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

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

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

~~wobei die Proportionalitätskonstante R die allgemeine Gaskonstante (8,3144 J · K^{-1} · mol^{-1}) und N_A die Avogadrokonstante (→ S. 380) ist.~~

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

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

~~(C = Konzentration, x = Diffusionsstrecke).~~

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

~~Wenn im o.g. Beispiel der freien O_2-Diffusion in Flüssigkeit (→ **A2**) der P_{O_2} über dem Wasser konstant gehalten wird, wird sich nach einiger Zeit der gleiche P_{O_2} auch in der Flüssigkeit eingestellt haben; die Nettodiffusion hört dann auf: *Diffusionsgleichgewicht*. Im Organismus ist die Diffusion von O_2 aus der Lungenalveole ins Blut und von CO_2 in umgekehrter Richtung ein Beispiel dafür (→ S. 120).~~

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

$$\cancel{J_{diff} = F \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x}\ [mol \cdot s^{-1}]}. \qquad \cancel{[1.3]}$$

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

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

Klinik: Ödem- und Aszitesentstehung, Hypoxie- und Ischämiefolgen

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

An vielen Stellen im Organismus ist es nötig, Stoffe energetisch „bergauf" zu transportieren, d.h. gegen ihr chemisches Konzentrationsgefälle und/oder – im Falle von Ionen – gegen ein elektrisches Potenzial (→ S. 22), zusammengenommen *gegen ihr elektrochemisches Gefälle* (Gradient, Potenzial). Diese Aufgabe lässt sich *nicht* mit Hilfe passiver Transportprozesse lösen (die ja in der Gegenrichtung, d.h. energetisch „bergab" ablaufen; → S. 20 ff.), sondern nur mit sog. **aktiven Transportmechanismen**, die **energieabhängig** sind. Ein beträchtlicher Teil der dem Körper in Form von Nahrung zugeführten chemischen Energie wird – nach Umwandlung in unmittelbar verwendbares ATP (→ S. 41) – für den aktiven Transport verbraucht. Die Energie, die bei der ATP-Hydrolyse freigesetzt wird, treibt zahlreiche transmembranale Transporte von Ionen, Stoffwechselsubstraten und Ausscheidungsprodukten an. Mit diesem Energieaufwand entsteht bei all diesen Reaktionen, thermodynamisch gesehen, *Ordnung* in den Zellen und in deren Organellen, was Voraussetzung für das Überleben und die normale Funktion aller Zellen und damit des ganzen Organismus ist (→ S. 38 ff.).

~~Wird die Energie der ATP-Hydrolyse *direkt* für den Transport oder „Pump" Mechanismus verwendet, spricht man von **primär aktivem Transport**. Solche **Ionenpumpen** werden daher auch **ATPasen** genannt. Sie bauen relativ langsam (Na^+-K^+-ATPase: ca. 1 µmol s^{-1} m^{-2} Membranfläche) einen elektrochemischen Gradienten auf. Dieser Gradient wird dann, nach Erhöhung der Ionenkanaldurchlässigkeit (→ S. 32 ff.), für *schnelle (passive) Ionenflüsse* in der Gegenrichtung ausgenutzt (z.B. Na^+-Einstrom beim Aktionspotenzial: ca. 1000 µmol s^{-1} m^{-2}).~~

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

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

~~Von **sekundär aktivem Transport** spricht man, wenn der „Bergauf" Transport eines Moleküls (z.B. Glucose) mittels eines Carrierproteins (im Beispiel: SGLT2) an den passiven Transport eines Ions (im Beispiel Na^+) gekoppelt ist (→ **B1**). In diesem Fall stellt das ins Zellinnere gerichtete elektrochemische Na^+-Gefälle (für das die Na^+-K^+-ATPase an einer anderen Stelle der Zellmembran sorgt, → **A**) die treibende Kraft für die sekundär aktive Aufnahme der Glucose in die Zelle dar. Eine solche Koppelung wird **Cotransport** genannt. Dabei spricht man von **Symport**, wenn die betreffende Substanz in dieselbe Richtung transportiert wird wie das treibende Ion (→ **B1, 2, 3**), und von **Antiport** (Gegentransport, Countertransport), wenn der Na^+-Gradient z.B. H^+-Ionen in die Gegenrichtung sekundär aktiv transportiert (→ **B4**). Ein so entstehendes elektrochemisches H^+-Gefälle kann nun in der Folge u.a. für den *tertiär aktiven Symport* z.B. von Peptiden (→ **B5**) oder Eisen-Ionen (→ S. 90) genutzt werden.~~

~~Während beim Na^+/H^+-Antiport (→ **B4**) und beim Na^+-Cl^--Symport (→ **B2**) keine elektrische Nettoladung transportiert wird (**elektroneutraler Transport**), ist dies bei Symportern~~ ▶

Klinik: Nerv- und Muskelerregbarkeitsstörungen, Anoxiefolgen, Herzglykoside

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Eine erregbare Zelle reagiert auf einen Reiz mit einer Änderung ihrer Membraneigenschaften (→ S. 32). Es gibt zweierlei Typen erregbarer Zellen, nämlich *Nervenzellen*, die Impulse übertragen und im Zellverband modifizieren können, und *Muskelzellen*, die sich auf diese Impulse hin oder autonom kontrahieren (→ S. 59).

Das menschliche Nervensystem besteht aus mehr als 10^{10} Nervenzellen (Neuronen). Das **Neuron** (→ **A1**) ist *die strukturelle und funktionelle Einheit des Nervensystems*. Ein typisches (motorisches) Neuron hat einen Zellkörper (*Soma*) und besitzt, wie andere Zellen auch (→ S. 8 ff.) einen Zellkern, Mitochondrien (→ **A2**) etc. und zudem *Neurofibrillen* und *Neurotubuli*. Das Neuron hat zwei Arten von Fortsätzen, die *Dendriten* und das *Axon* (*Neurit*) (→ **A1**). Über die meist baumartig verzweigten **Dendriten** nimmt das Neuron (fördernde und hemmende) *afferente* Signale von anderen (oft von tausenden) Neuronen auf und bildet über die Zellmembran des Somas eine *Signalsumme*. Das **Axon**, das am *Axonhügel* des Somas entspringt, hat die Aufgabe, das *efferente* Nervensignal auf häufig weit entfernte *Effektoren* (Muskel- oder Drüsenzellen) sowie auf nachgeschaltete Neurone zu übertragen. Es gibt in seinem Verlauf oft Äste (*Kollateralen*) ab, die sich am Ende nochmals aufsplittern. Überschreitet die Signalsumme am Axonhügel einen Schwellenwert, wird im Axon ein **Aktionspotenzial** abgeschickt (→ S. 46), das an den *Endknöpfen* (→ **A1,3**) die nächste Synapse (s. u.) erreicht.

Vom Golgi-Komplex (→ S. 13 F) des Somas zu den Enden der Dendriten und des Axons hin findet ein *schneller* **axonaler Transport** (40 cm/d) von Vesikeln statt, die Proteine, Lipide, Zucker, Überträgersubstanz u. a. enthalten. Dieser *anterograde* Transport entlang der Neurotubuli läuft mit Hilfe des myosinähnlichen Proteins *Kinesin* unter ATP-Verbrauch ab (s. a. S. 16). *Retrograd* (aus der Peripherie zum Soma; ca. 25 cm/d) transportiert werden u. a. NGF (nerve growth factor), aber auch Herpes- und Poliomyelitisviren, Tetanustoxin u. a. Der *langsame* axonale Transport (ca. 1 mm/d) spielt beim Nachwachsen von abgetrennten Neuriten eine Rolle.

Die Zellmembran des Somas setzt sich als Axolemma (→ **A1,2**) entlang des Axons fort, das im ZNS von **Oligodendrozyten** (→ S. 344), im peripheren Nervensystem von **Schwann-Zellen** (→ **A1,2**) umgeben ist (Axon + Hülle = Nervenfaser). Bei einem Teil der Neuronen bilden die Schwann-Zellen viele konzentrische Phospholipid-Doppelschichten um das Axon herum, die sog. **Myelin-** oder **Markscheide** (→ **A1,2**). Sie wirkt als *Isolator* für Ionenströme und ist entlang des Axons ca. alle 1,5 mm an den sog. **Ranvier-Schnürringen** (→ **A1**) unterbrochen. Solche *markhaltigen (myelinisierten) Nervenfasern* haben eine sehr viel höhere **Leitungsgeschwindigkeit** als die *marklosen Nervenfasern*. Sie ist darüber hinaus umso höher, je größer der *Durchmesser* der Nervenfaser ist (→ S. 49 C).

Die **Synapse** (→ **A3**) ist die Kontaktstelle des Axons einer Nervenzelle mit den Effektoren oder einem anderen Neuron (s. a. S. 50 ff.). Bei den Säugern findet an der Synapse (mit wenigen Ausnahmen) keine elektrische, sondern eine **chemische Übertragung** statt. Dabei wird durch das elektrische Signal im Axon aus exozytotischen *Vesikeln* an der **präsynaptischen Membran** ein **Überträgerstoff** (**Neurotransmitter**) freigesetzt, der durch den *synaptischen Spalt* (10 – 40 nm) zur **postsynaptischen Membran** diffundiert und dort erneut elektrische Veränderungen bewirkt (→ **A3**). Je nach Art des Überträgerstoffes und je nach postsynaptischem Rezeptortyp wird die postsynaptische Membran erregt (z. B. Acetylcholin am Skelettmuskel) oder ihre Erregung gehemmt (z. B. Glycin im ZNS). Da die postsynaptische Membran (mit wenigen Ausnahmen, → z. B. S. 346) keine Neurotransmitter ausschüttet, lassen Synapsen das Signal nur in einer Richtung durch, d. h. sie haben *Ventilfunktion*, ohne die eine geordnete Informationsübertragung nicht möglich wäre. Synapsen sind außerdem der Ort, an dem die neuronale Signalübertragung durch andere (fördernde oder hemmende) Neurone *modifiziert* werden kann.

Kinik: Parästhesien bei Markscheidenschäden, Multiple Sklerose, Kinderlähmung

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

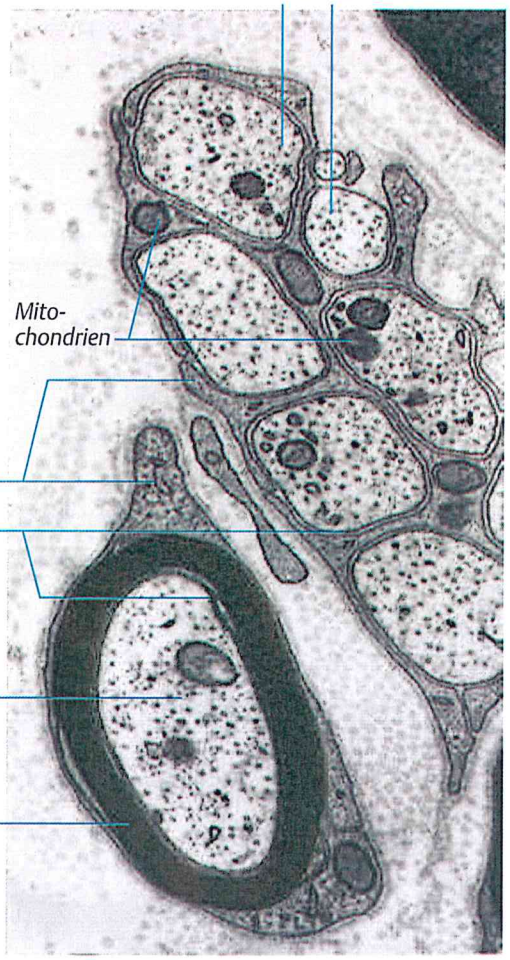
Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

A. Bau und Funktion der Nervenzelle

1 Neuron und Synapse

Soma
Dendriten
Axonhügel
Axon (Neurit)
Axolemma
Endoneurium
Ranvier-Schnürring
Kern einer Schwann-Zelle
Kollaterale
präsynaptische Endigung (Endknopf)

2 marklose und markhaltige Nervenfasern



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

3 Synapse (Schema)

elektrische Übertragung
chemische Übertragung (Neurotransmitter)
elektrische Übertragung
präsynaptische Membran
synaptischer Spalt
postsynaptische Membran

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie (ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

An der Membran lebender Zellen besteht ein elektrisches Potenzial, E_m, das bei nichterregten Muskel- und Nervenzellen *Ruhe(membran)potenzial* heißt und je nach Zelltyp *– 50 bis – 100 mV* beträgt (*Zellinneres negativ*). Die Ursache des Ruhepotenzials ist eine *ungleiche Ionenverteilung* (→ B) zwischen der intrazellulären Flüssigkeit (IZF) und der extrazellulären Flüssigkeit (EZF). Folgende Phänomene tragen zum Ruhepotenzial bei (s. a. S. 32 ff.):

◆ **Aufrechterhaltung der ungleichen Ionenverteilung:** Durch die **Na^+-K^+-ATPase** (→ S. 26) wird laufend **Na^+** aus der Zelle und **K^+** in die Zelle „gepumpt" (→ **A2**), so dass im Zellinneren die K^+-Konzentration rund 35-mal höher, die Na^+-Konzentration jedoch ca. 20-mal niedriger ist als außen (→ **B**). Wie bei jedem aktiven Transport wird dabei Energie verbraucht, hier in Form von ATP. Bei Energiemangel oder Hemmung der Na^+-K^+-ATPase wird das Ionenkonzentrations-Gefälle flacher und das Membranpotenzial bricht zusammen.

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

~~◆ **Geringe Ruhe Na^+-Leitfähigkeit g_{Na}:** Unter Ruhebedingungen ist die Zellmembran für **Na^+** (und Ca^{2+}) Ionen *kaum durchlässig* (g_{Na} beträgt in Ruhe nur wenige % der Gesamtleitfähigkeit; → S. 32 ff.), so dass der Na^+-Konzentrationsunterschied (→ **A3–5**) nicht gleich wieder durch passive Na^+-Rückdiffusion in die Zelle aufgehoben werden kann.~~

~~◆ **Hohe K^+-Leitfähigkeit g_K:** Die Membran der ruhenden Zelle ist für **K^+** relativ *gut durchlässig* (ca. 90% der Gesamtleitfähigkeit; → S. 32 ff.). Wegen des hohen Konzentrationsunterschiedes (→ Punkt 1) diffundieren daher K^+-Ionen von der IZF zur EZF (→ **A3**). Schon die Diffusion weniger K^+-Ionen führt wegen ihrer positiven Ladung zu einer Ladungsverzerrung (*Diffusionspotenzial*) an der Membran. Dieses Diffusionspotenzial steigt so lange an, bis es den Konzentrationsgradienten als Triebkraft für den K^+-Ausstrom fast (s.u.) kompensiert (→ **A4**): Membranpotenzial $E_m \sim$ K^+-Gleichgewichtspotenzial~~ E_K (→ S. 32).

◆ ~~**Cl^--Verteilung:** Da die Zellmembran auch für **Cl^-** leitfähig ist (g_{Cl} in Muskelzellen > in Nervenzellen), treibt das Membranpotenzial (elektrische Triebkraft) Cl^--Ionen aus der Zelle hinaus (→ **A4**), und zwar so lange, bis das Cl^--Konzentrationsgefälle (chemische Treibkraft) diese genauso stark zurück in die Zelle treibt, bis also im Zellinneren eine Cl^--Konzentration herrscht, bei der das Cl^--Gleichgewichtspotenzial $E_{Cl} = E_m$ (→ **A5**). Diese $[Cl^-]_i$ lässt sich nach der *Nernst-Gleichung* errechnen (→ S. 32, Gl. 1.18 mit z = – 1). Eine solche, sog. passive Cl^--Verteilung zwischen IZR und EZR besteht aber nur, solange Cl^- nicht aktiv in die Zelle aufgenommen wird (→ S. 34).~~

◆ ~~**Warum ist E_m weniger negativ als E_K?** Trotz der in Ruhe sehr geringen Na^+- und Ca^{2+}-Leitfähigkeit diffundieren doch laufend Na^+-Ionen (und einige Ca^{2+}-Ionen) ins Zellinnere (→ **A4,5**), da beide Ionen ihr Gleichgewichtspotenzial weit im Positiven haben (hohe elektrische und hohe chemische Triebkraft! → **B** und S. 32 f.). Dieser Einstrom depolarisiert die Zelle, was außerdem zur Folge hat, dass für jede einströmende positive Ladung ein K^+-Ion die Zelle verlässt. $[Na^+]_i$ und $[Ca^{2+}]_i$ nähmen also laufend zu, $[K^+]_i$ nähme ab und E_K und damit E_m würden weniger negativ, wenn die Na^+-K^+-ATPase diese Gradienten nicht laufend wiederherstellen würde (bei Ca^{2+} indirekt über den 3 Na^+/Ca^{2+}-Austauscher; → S. 36).~~

~~Alle lebenden Zellen weisen ein (Ruhe-) Membranpotenzial auf, aber nur die erregbaren Zellen (Nerv, Muskel) haben die Fähigkeit, die Ionenleitfähigkeit ihrer Membran auf einen Reiz hin stark zu verändern: *Aktionspotenzial*~~ (→ S. 46).

Klinik: Neuronale und muskuläre Erregungsstörungen bei Elektrolytveränderungen

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Das *somatische Nervensystem* (Nerven der Skelettmuskeln, der Oberflächensensibilität, der Sinnesorgane usw.) reagiert auf Reize aus der Umwelt meist wieder mit einer *Antwort nach außen* (z. B. Fluchtreflex; → S. 322). Viele seiner Aktivitäten stehen unter *willkürlicher Kontrolle* und laufen *bewusst* ab. Das **vegetative Nervensystem (VNS)** hingegen besorgt v. a. die **Regelung der Funktionen innerer Organe** und des **Kreislaufs**, passt sie an die jeweiligen Bedürfnisse an (z. B. Orthostasereaktion, Startreaktion bei körperlicher Arbeit) und kontrolliert so auch das **innere Milieu** des Körpers (→ S. 2). Da diese Aktivitäten der willkürlichen Kontrolle weitgehend entzogen sind, wird das VNS auch *autonomes Nervensystem* genannt.

In der Peripherie des Körpers ist das vegetative Nervensystem vom somatischen anatomisch und funktionell weitgehend getrennt (→ **A**), während im Zentralnervensystem zwischen beiden enge Verknüpfungen bestehen (→ S. 268). Das *periphere VNS ist efferent* (d. h. peripherwärts meldend), doch enthalten die Nerven, in denen es verläuft, meist auch afferente (d. h. zentralwärts meldende) Fasern. Sie kommen von Sensoren der inneren Organe (Ösophagus, Magen-Darm-Trakt, Leber, Lunge, Herz, Arterien, Harnblase etc.) und werden daher *viszerale Afferenzen* genannt. Auch Benennungen nach dem Nerv, in dem sie verlaufen, sind üblich (z. B. vagale Afferenzen).

Funktionell basiert das vegetative Nervensystem meist auf dem **Reflexbogen** mit einem afferenten Schenkel (viszeral und/oder somatisch) und einem efferenten Schenkel (vegetativ und/oder somatisch). Afferente Fasern melden u. a. *Hautreize* (z. B. nozizeptive Reize → S. 318) sowie Signale der *Mechano-* und *Chemosensoren* aus Lunge, Magen-Darm-Trakt, Harnblase, Gefäßsystem, Genitalorganen etc. Efferente Fasern steuern als Reflexantwort die *glatte Muskulatur* (→ S. 70) der verschiedenen Organe (Auge, Lunge, Verdauungstrakt, Blase etc.) und die Funktion von *Herz* (→ S. 196) und *Drüsen*. Beispiele für die *Einbeziehung des somatischen Nervensystems* sind Afferenzen aus der Haut oder von Sinnesorganen (z. B. Lichtreiz) und Efferenzen, die zum Husten oder Erbrechen führen.

Einfache Reflexe können *innerhalb des jeweiligen Organs* ablaufen (→ z. B. S. 246), komplexere werden hingegen von übergeordneten **vegetativen Zentren im ZNS** (Rückenmark, s. u.) gesteuert (→ **A**). Deren übergeordnetes Integrationszentrum ist der *Hypothalamus*, der das VNS in die Ausführung seiner Programme einbezieht (→ S. 332). Der *zerebrale Kortex* ist eine noch höhere Integrationsebene des VNS mit anderen Systemen.

Das **periphere VNS** besteht aus zwei weitgehend getrennten Anteilen (→ **A** u. S. 80 f.), dem *Sympathikus* und dem *Parasympathikus*. Die dazugehörigen vegetativen Zentren liegen im Fall des Sympathikus im *Brust-* und *Lendenmark*, im Fall des Parasympathikus im *Hirnstamm* (für Auge, Drüsen und vom N. vagus versorgte Organe) und im *Sakralmark* (für Blase, Teile des Dickdarms, Genitalorgane) (→ **A**). Von diesen Zentren ziehen *präganglionäre Fasern* zur Peripherie, wo sie in den **Ganglien** synaptisch auf *postganglionäre Fasern* umgeschaltet werden.

~~Die präganglionären Fasern des **Sympathikus** aus dem Rückenmark enden an den *Grenzstrangganglien*, an den *Hals-* und *Bauchganglien* oder an sog. terminalen Ganglien. Dort erfolgt die synaptische Übertragung *cholinerg* (Überträgerstoff: *Acetylcholin*; → S. 82) auf die postganglionären Fasern, die (außer an den Schweißdrüsen) das Endorgan dann aber *adrenerg* erregen (Überträgerstoff: *Noradrenalin*; → **A** u. S. 84 ff.).~~

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

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

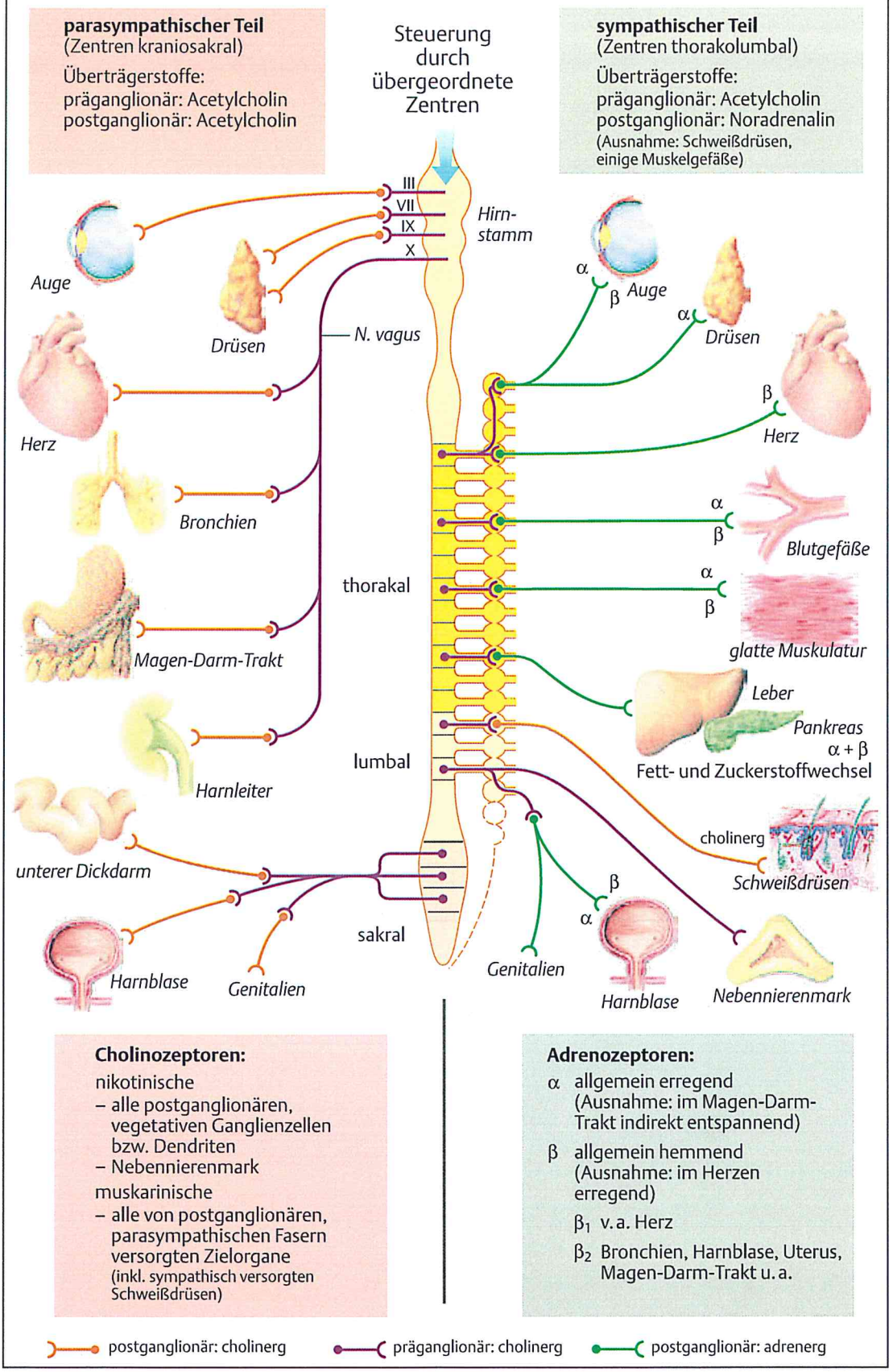
~~Das **Nebennierenmark** ist eine Art Mischung aus Ganglion und Hormondrüse: Präganglionäre Fasern des Sympathikus (cholinerg, s. o.) setzen hier *Adrenalin* und *Noradrenalin* in die *Blutbahn* frei (→ S. 86).~~

Klinik: Ganglienblocker, autonome Störungen, vegetative Dysfunktionen

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

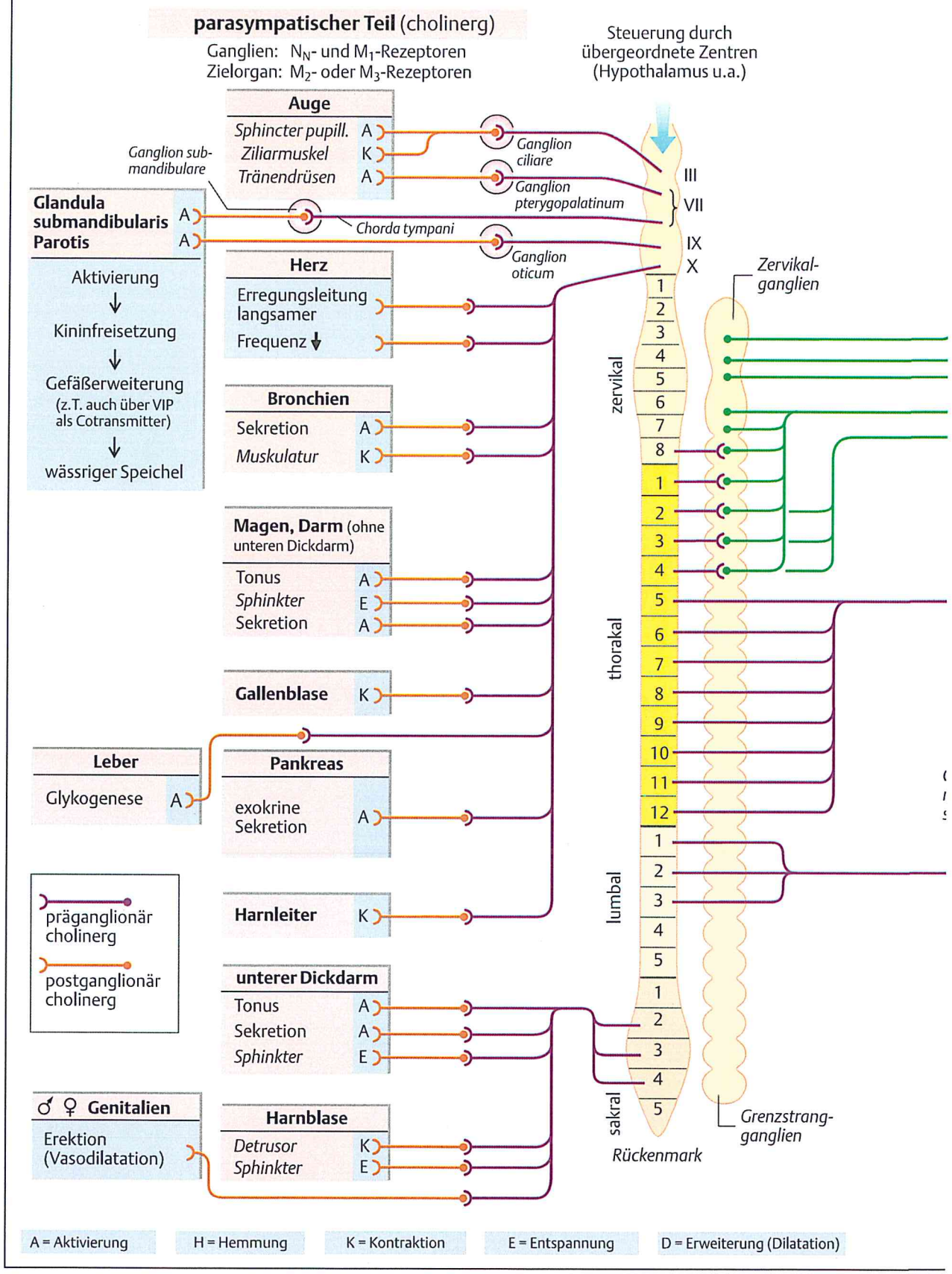
A. Vegetatives (autonomes) Nervensystem (schematische Übersicht)



Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie (ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

A. Funktionen des vegetativen Nervensystems



Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie (ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Grundprinzipien

Der Körper besitzt eine *unspezifische, angeborene* und eine (damit verzahnte) *spezifische, erworbene* oder *adaptive Immunabwehr* gegen Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) und gegen „fremde" Makromoleküle. Sie alle stellen **Antigene** dar, auf die das spezifische Abwehrsystem mit der Aktivierung und Vermehrung antigenspezifischer **T- und B-Lymphozyten** (kurz: T- bzw. B-Zellen) reagiert. B-Zellen differenzieren dabei zu *Plasmazellen*, die antigenspezifische **Antikörper** (**Immunglobuline, Ig**) produzieren (→ **C** u. S. 93 D). *Aufgabe der Ig* ist es, Antigene a) zu neutralisieren, b) zu opsonisieren sowie c) das Komplementsystem zu aktivieren (s. u.). Diese hochspezifischen Mechanismen dienen der *Erkennung* des jeweiligen Antigens, dagegen erfolgt dessen Eliminierung dann relativ unspezifisch. Außerdem wird das Antigen durch T- bzw. B-Gedächtniszellen „in Erinnerung" behalten: *immunologisches Gedächtnis*.

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

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

~~Versagt diese Unterscheidung, entstehen *Autoimmunerkrankungen*.~~

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

Unspezifische Abwehr

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

~~Normalerweise wird die Konzentration der Oxidantien durch reduzierende Enzyme wie Katalase und Superoxid-Dismutase niedrig gehalten. Besonders bei der Aktivierung der Makrophagen (s. u. und **B3**)~~ ▶

Klinik: aktive und passive Immunisierung (Impfung), Autoimmunkrankheiten, Infektion, Entzündung

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

▶ ~~wird diese „Zügelung" jedoch aufgegeben, um die bakterizide Wirkung der Oxidantien voll zu nutzen. Bei der so ausgelösten *Entzündung* (→ A2,4) werden auch die Abwehrzellen selbst und u. U. sogar andere körpereigene Zellen geschädigt.~~

Die Phagozytose wird verstärkt (und bei Bakterien mit Polysaccharidkapsel erst ermöglicht), wenn die Antigenoberfläche mit IgM, IgG oder der Komplementkomponente C3b „gespickt" ist (**Opsonisierung**, → **A1,2**): Die Phagozyten besitzen **Rezeptoren** für den (antigenunabhängigen) *Fc*-Teil der Ig und für *C3b*, über die sie an das opsonisierte Antigen andocken können (wichtig v.a. bei TI-Antigenen; s.u.). Damit wird die an sich unspezifische Phagozytose in die spezifische Immunabwehr einbezogen. Auch das *Mannose-Bindungsprotein* (MBP), das an Mannan-Gruppen auf der Oberfläche von Bakterien und Viren bindet, wirkt als „unspezifischer Antikörper" opsonisierend.

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

Auf die unspezifische Abwehr v.a. von Viren, Mykobakterien und Tumorzellen sind die **natürlichen Killerzellen** (**NK-Zellen**) spezialisiert. Sie erkennen infizierte Zellen und Tumorzellen an der „fremden" Oberfläche und koppeln sich mit ihren Fc-Rezeptoren an IgG-opsonisierte Oberflächen-Antigene dieser Zellen an (ADCC = antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; → **A3**). Die NK-Zellen durchlöchern die Opfer-Zellmembran durch exozytierte *Perforine*, was die Opferzelle absterben lässt (*Zytolyse*). Dies entzieht den Viren nicht nur ihre Vermehrungsmöglichkeit (Enzymapparat der Zelle!), sondern macht sie (und auch andere intrazellulär weiterlebende Erreger) für das übrige Abwehrsystem angreifbarer.

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

Makrophagen entstehen aus eingewanderten Monozyten oder sind (mit lokaler Beweglichkeit) ortsständig, so etwa in den Lebersinus (*Kupffer-Sternzellen*), den Lungenalveolen, auf der Darmserosa, in den Milzsinus, den Lymphknoten, der Haut (*Langerhans-Zellen*), den Gelenkspalten (*synoviale A-Zellen*), im Gehirn (*Mikroglia*) und am Endothel (z.B. in den Nierenglomeruli). Man nennt sie zusammen auch *mononukleäres phagozytisches System* (*MPS*) oder *retikuloendotheliales System* (*RES*). ~~Makrophagen erkennen relativ unspezifisch Kohlenhydratkomponenten auf der Oberfläche von Bakterien und phagozytieren diese daraufhin. Um mit Erregern fertig zu werden, die in den Phagosomen überleben, müssen die Makrophagen aktiviert werden (s.u. und **B3**).~~

Spezifische zelluläre Abwehr

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

Klinik: Tumorzell-, Viren- und Bakterienabwehr, Immunsuppression, AIDS

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie (ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

▶ ~~sche T-Zelle andockt, wird die Bindung verstärkt und die T-Zelle durch ein **Doppelsignal** aktiviert, das die Klonselektion auslöst (→ **B1**).~~

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

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

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

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

~~**Zytotoxische T-Zellen** (**T-Killerzellen**) entstehen aus „naiven" **CD8-T-Zellen** nach HLA-I-assoziierter Antigenpräsentation (→ **B2**), wobei HLA-I sein Antigen meist aus dem Zytosol der APC aufgenommen hat (Viren, zytosolische Proteine: *endogene Antigenpräsentation*). Die T-Killerzellen erkennen dann mit ihrem CD8-assoziierten T-Zell-Rezeptor das HLA-I-gebundene zugehörige Antigen auf (virus-)infizierten Körperzellen, auf Tumorzellen und auf Zellen transplantierter Organe wieder und treiben diese Zellen in den programmierten „Selbstmord", die **Apoptose**, oder in die **Nekrose**. Beteiligt daran sind die Ankoppelung des *Fas-Liganden* an CD95 (= Fas) bzw. *Granzym B* (Protease), das durch exozytierte *Perforine* ins Innere der Opferzelle gelangt (→ **B2**).~~

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

Spezifische humorale Immunabwehr

Sie nimmt ihren Ausgang von **B-Lymphozyten** (→ **C1**). Auf deren Oberfläche sind *IgD* und Monomere des *IgM* verankert (gelöstes IgM liegt als Pentamer vor), von denen mehrere an das zugehörige Antigen binden. Die dadurch ausgelöste *Antikörpervernetzung* löst in der B-Zelle die *Internalisierung und Aufarbeitung des Antigen-Antikörper-Komplex*es aus. ~~Zur anschließenden **Aktivierung** der B-Zelle ist aber noch ein zweites Signal notwendig. Das kann bei sog. thymusunabhängigen oder TI-Antigenen (thymus-independent) vom Antigen selbst herrühren (z.B. bakterielle Polysaccharide); bei thymusabhängigen oder TD-Antigenen (thymus-dependent) stammt es von T_{H2}-**Zellen**, denen die B-Zellen das HLA-II-assoziierte TD-Antigen präsentieren (→ **C2**). Erkennt der *CD4-assoziierte T-Zell-Rezeptor* der T_{H2}-Zelle das Antigen, so exprimiert die T-Zelle auf der Oberfläche den *CD40-Liganden* (der an das CD40-Protein der B-Zelle bindet) und sezerniert außerdem **IL-4**. CD40-Ligand und IL-4 (später auch IL-5 und IL-6) lösen die *klonale Selektion* der B-Zelle, die Sekretion von IgM sowie die Differenzierung zu **Plasmazellen** aus (→ **C3**). Dabei kann durch unterschiedliches DNA-Splicing (→ S. 8 f.) von der Expression des IgM (μ-Kette; s.a. S. 92) auf die von IgA (α), IgG (γ) oder IgE (ε) umgeschaltet werden (*Klassen-* oder *Isotypwechsel* der Fc-Region). Hierbei bleiben aber all diese Ig-Typen, die von einem B-Zell-Klon stammen, für das gleiche Antigen monospezifisch. Die nach dem Klassenwechsel ausdifferenzierten Plasmazellen produzieren dann jeweils nur einen Ig-Typ.~~

Klinik: Cyclosporin-Therapie, Nekrose, Apoptose, Entzündung, Immundefekte

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Das Zentralnervensystem (**ZNS**) besteht aus *Gehirn* und *Rückenmark*. Letzteres ist entsprechend den Wirbeln in *Segmente* eingeteilt, es ist jedoch kürzer als die Wirbelsäule (→ **A**). Trotzdem verlassen die Spinalnerven den Wirbelkanal erst in Höhe des zugehörigen Wirbels. Der **Spinalnerv** enthält die zum ZNS ziehenden (afferenten) Fasern der *Hinterwurzel* und die zur Peripherie ziehenden (efferenten) Fasern der *Vorderwurzel*. Ein *Nerv* ist also ein Bündel von Nervenfasern (→ S. 42) mit z.T. unterschiedlicher Funktion und Verlaufsrichtung.

Der Querschnitt des **Rückenmarks** (→ **A**) zeigt eine dunklere, schmetterlingsförmige Figur, die *graue Substanz*. Sie enthält hauptsächlich die Zellkörper der efferenten Bahnen (vorwiegend zur Muskulatur: *Motoneurone*) im *Vorderhorn* und die Zellen der *Interneurone* (Schaltneurone innerhalb des ZNS) im *Hinterhorn*. Die Zellkörper der afferenten Fasern liegen z.T. im *Spinalganglion*, also außerhalb des Rückenmarks. Der Rest des Rückenmarkquerschnitts ist die sog. *weiße Substanz*, die vorwiegend Axone auf- und absteigender Bahnen enthält.

Das **Gehirn** besteht aus dem verlängerten Mark (*Medulla oblongata*; → **D7**), der Brücke (*Pons*; → **D6**), dem Mittelhirn (*Mesenzephalon*; → **D5**), dem Kleinhirn (*Zerebellum*; → **E**), dem Zwischenhirn (*Dienzephalon*) und dem Endhirn (*Telenzephalon*; → **E**). Medulla, Pons und Mesenzephalon werden zusammen **Hirnstamm** genannt; er ist prinzipiell wie das Rückenmark aufgebaut und enthält z.B. die Zellkörper der *Hirnnerven* (Kerne [Nuclei]) und die Neurone für die *Regulation von Atmung* (→ S. 132) und *Kreislauf* (→ S. 214 ff.). Das **Kleinhirn** ist besonders wichtig für Gleichgewicht und Motorik des Körpers (→ S. 328 ff).

Das **Zwischenhirn** enthält im *Thalamus* (→ **C6**) eine wichtige Umschaltstation fast aller Afferenzen (von Haut, Auge, Ohr usw., aber auch von anderen Hirnteilen). Zum Zwischenhirn gehört auch der *Hypothalamus* (→ **C9**); er ist Sitz vegetativer Zentren (→ S. 332) und spielt über die anhängende *Hypophyse* (→ **D4**) eine dominierende Rolle im endokrinen System (→ S. 268 ff.).

Das **Endhirn** hat *Kerne* und *Rindenbezirke*. Zu ersteren zählen u. a. die für die Motorik wichtigen **Basalganglien**, *Nucleus caudatus* (→ **C5**), *Putamen* (→ **C7**) und *Globus pallidus* (→ **C8**) und z.T. auch das *Corpus amygdaloideum* (→ **C10**). Letzteres gehört zusammen mit anderen Hirnteilen (z.B. Gyrus cinguli; → **D2**) zum **limbischen System** (→ S. 332). Die **Hirnrinde** (Kortex) wird in vier Lappen (*Lobus*) eingeteilt, die durch Furchen (*Sulci*) getrennt sind, z.B. Sulcus centralis (→ **D1, E**) und Sulcus lateralis (→ **C3, E**). Der Kortex wird nach *Brodmann* in histologisch unterscheidbare Felder oder Areae eingeteilt (→ **E**, kursive Zahlen), die meist auch unterschiedlichen Funktionen entsprechen (→ **E**). Die beiden Endhirnhälften sind über den *Balken* (→ **C1** und **D3**) miteinander eng verbunden. Der Kortex ist der Ursprung aller bewussten und vieler unbewusster Handlungen, Sammelstation aller bewussten Sinneseindrücke, Sitz des Gedächtnisses usw.

Liquor

Das Gehirn ist von Flüssigkeit (**Liquor cerebrospinalis**) umgeben (äußere Liquorräume) und besitzt auch in seinem Inneren Flüssigkeitsräume (*Ventrikel*). Zwei Seitenventrikel (→ **B, C2**) sind mit dem III. und IV. Ventrikel und dem Zentralkanal des Rückenmarks verbunden (→ **B**). Pro Tag werden in den *Plexus chorioidei* (→ **B, C4**) ca. 650 ml Liquor produziert und in den Arachnoidalzotten (schematisch → **B**) wieder resorbiert. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor bzw. Gehirn ist außer für CO_2, O_2 und H_2O mehr oder weniger stark behindert (*Blut-Hirn-Schranke* bzw. *Blut-Liquor-Schranke*). Eine Ausnahme sind die *zirkumventrikulären Organe* (OVLT; → S. 282). Manche Stoffe, z.B. Glucose und Aminosäuren, werden über diese Schranken durch spezielle Mechanismen transportiert, andere, z.B. Proteine, können die Schranke nicht passieren, was auch bei Gabe von Medikamenten beachtet werden muss („*Liquorgängigkeit*").

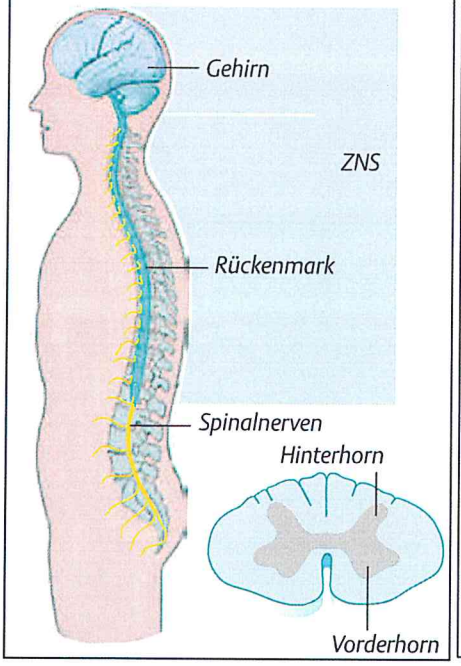
Abflussbehinderungen des Liquors führen zur Kompression des Gehirns und (bei Kindern) zum „Wasserkopf" (*Hydrozephalus*).

Klinik: neurologische und psychiatrische Erkrankungen, Hydrocephalus, Liquorgängigkeit

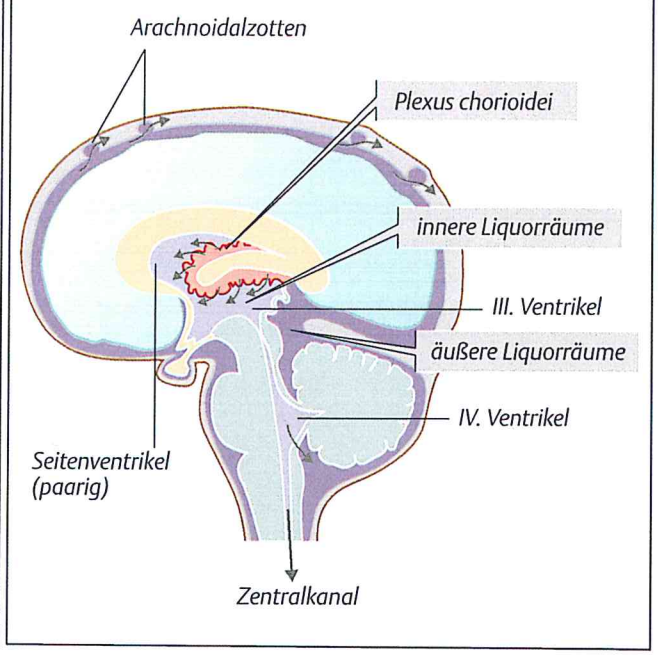
Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

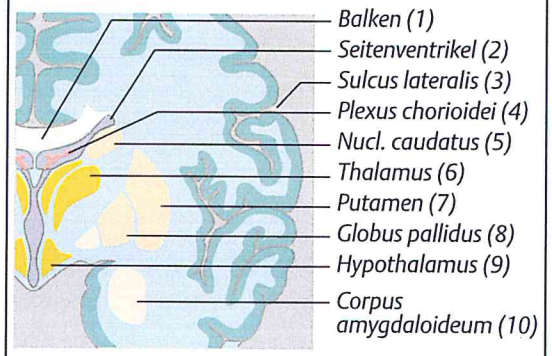
A. Zentralnervensystem (ZNS)



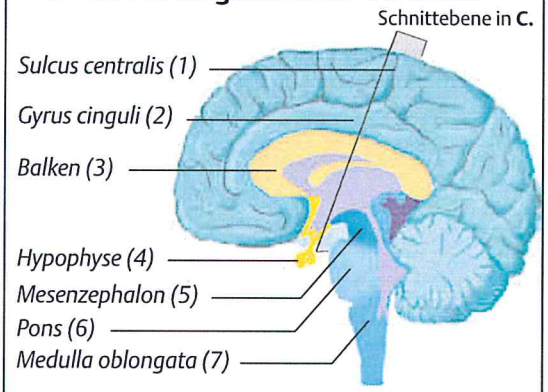
B. Gehirn: Liquorräume



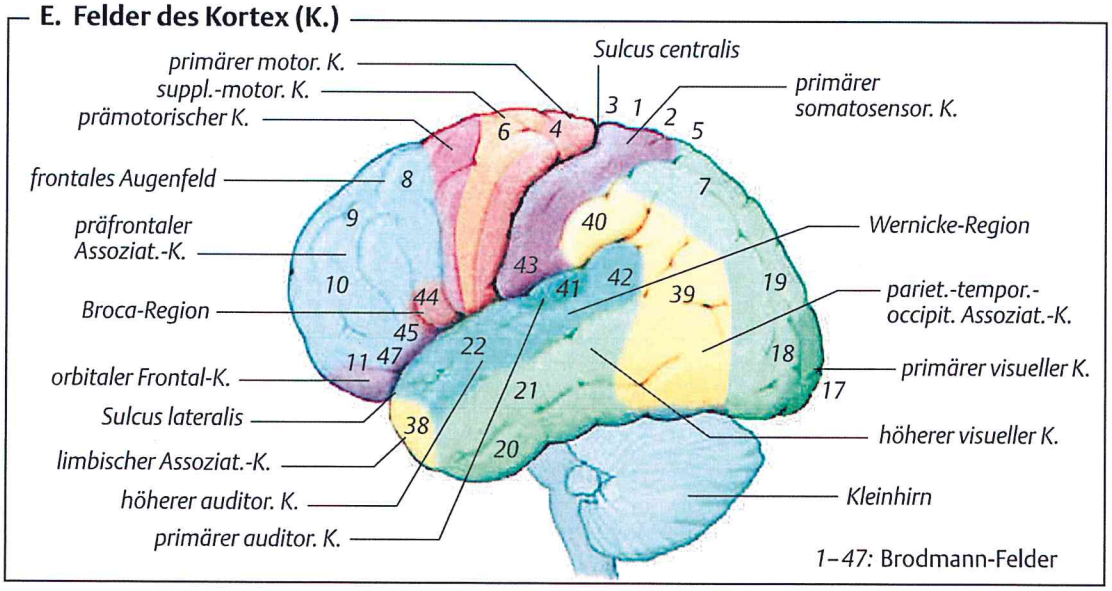
C. Gehirn: Querschnitt



D. Gehirn: Längsschnitt in der Mitte



E. Felder des Kortex (K.)



Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Mit den **Sinnen** nehmen wir aus der Umwelt sehr viele **Informationen** (10^9 bit/s) auf, doch wird uns nur ein winziger Teil davon (10^1 – 10^2 bit/s) *bewusst*; der Rest wird unterbewusst verarbeitet oder gar nicht verwendet. Umgekehrt geben wir über die *Sprache* und die *Motorik* (*Mimik!*) Informationen von rund 10^7 bit/s an die Umwelt ab (→ **A**).

~~**Bit** (engl.: Binary digit) ist ein Maß für den *Informationsinhalt* (8 bit = 1 byte); bit/s ist also ein Maß für den *Informationsfluss*. Eine Buchseite hat ca. 1000 bit. Ein Fernsehbild überträgt mehr als 10^6 bit/s.~~

Reize treffen in *unterschiedlichen Energieformen* auf den Körper (elektromagnetische Energie bei Sehreizen, mechanische Energie beim Tasten usw.), für die es spezifische **Sensoren** (Rezeptoren) gibt, die entweder zu **Sinnesorganen** zusammengefasst oder über die Körperoberfläche (Hautsensoren) oder im Körperinneren (Osmosensoren etc.) verstreut sind. (Um Verwechslungen zu vermeiden, wird das Wort *Rezeptor* in diesem Buch nur für Bindungsproteine, z. B. solche für Hormone, verwendet, nicht aber für Sinneszellen). Umgekehrt hat jede Sinneszelle ihren *adäquaten Reiz*, der jeweils spezifische sensorische Eindrücke (Sinnes-*Modalitäten*, z. B. Schall) hervorruft; innerhalb einer Modalität können wiederum oft verschiedene *Qualitäten* des Reizes unterschieden werden (z. B. Stärke und Frequenz des Schalls).

Reizaufnahme (→ **B**). Der Reiz löst an der Sensorzelle ein *Sensor*-(Generator-, Rezeptor-)*Potenzial* aus (**Transduktion**), das depolarisierend (meist) oder hyperpolarisierend (z. B. Retina) sein kann. *Je stärker der Reiz, desto höher das Sensorpotenzial* (→ **C1**). Erreicht dieses einen *Schwellenwert* (→ **B1**), wird in der Nervenfaser ein *Aktionspotenzial* (**AP**; → **B1** u. S. 46 f.) ausgelöst: **Transformation** des Reizes. Je *stärker* der Reiz und je *höher* damit das Sensorpotenzial ist, desto *öfter* wird ein *AP* ausgelöst und weitergeleitet (→ **C2**).

Befindet sich zwischen Sensor und afferenter Faser eine Synapse, spricht man von *sekundärer Sinneszelle* (z. B. Geschmacks- und Schallsensoren), bei einem Sensor mit eigener afferenter Faser von *primärer Sinneszelle* (z. B. Geruchs-, Nozisensoren).

~~**Signalcodierung.** Bei der Codierung des Reizes in Form der AP-*Frequenz* (Impulse/s) kann diese proportional der Reizstärke (*P-Sensor*) oder ihrer zeitlichen Änderung (*D-Sensor*) oder beidem (PD-Sensor) sein (→ z. B. S. 316). An der nächsten *Synapse* wird die Information wieder *decodiert*: Je höher dabei die Frequenz der ankommenden APs, desto mehr Überträgerstoff wird freigesetzt und desto höher ist das *exzitatorische postsynaptische Potenzial* (EPSP; → S. 50 ff.). Erreicht auch dieses wieder eine *Schwelle* (→ **B2**), werden erneut APs weitergeleitet.~~

~~Bei der **Codierung in Frequenzform** wird die Nachricht sicherer übermittelt, als wenn die Potenzialhöhe als Informationsträger diente: Über lange Leitungsstrecken würde die Potenzialhöhe viel leichter verändert werden (und damit die Nachricht verfälscht werden) als die AP-*Frequenz*. Andererseits soll an der Synapse die Nachricht (durch andere Neurone) verstärkt oder abgeschwächt werden. Dazu eignet sich besser die Potenzialhöhe, so dass hier vorher decodiert wird.~~

Hemmende und fördernde Verschaltungen an den Synapsen werden z. B. zur **Kontrastierung** einer Information während der Weiterleitung zum ZNS verwendet (→ **D** u. S. 360). Dabei werden eng benachbart weitergeleitete Erregungen abgeschwächt: *laterale Hemmung*.

Objektiv kann die Verarbeitung von Sinnesreizen, z. B. anhand von Zellpotenzialmessungen, bis zu ihrer Integration im ZNS verfolgt werden. Das Bewusstwerden muss dann aber *subjektiv* eruiert werden. Als erste Stufe können wir *Sinneseindrücke* (z. B. "grün") und *Empfindungen* (z. B. kleine grüne Striche") beschreiben. Erfahrung und Vernunft interpretieren das Geschehene dann, und es kommt zur *Wahrnehmung* „Tannenzweig" oder auch „Weihnachten". Vexierbilder zeigen, dass der gleiche Sinneseindruck sogar bei ein und derselben Person zu unterschiedlicher Wahrnehmung führen kann.

~~Weitere **wichtige Begriffe der Sinnesphysiologie** sind: *Absolutschwelle* (→ S. 346 f., 358, 368), *Unterschiedsschwelle* (→ S. 346 f., 358, 374), *räumliche* und *zeitliche Summation* (→ S. 52, 358), *Adaptation* (Erhöhung der Reizschwelle bei andauerndem Reiz; → S. 358), *rezeptives Feld* (→ S. 360) sowie *Habituation* und *Sensitivierung*. Letztere Mechanismen sind v. a. für Lernvorgänge wichtig (→ S. 340).~~

Klinik: Demyelinisierung, multiple Sklerose, Neuritiden, sensorische Störungen

Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!

Aus Si bernagl,S., A. Despopoulos.: Taschenatlas Physiologie
(ISBN 3-13-567707-1) © 2007 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

9 Weiterführende Literatur und Abbildungsnachweise

Literatur

- Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie von Robert Schmidt, F. Lang und M. Heckmann, Springer-Verlag

- Physiologie von R. Klinke, H.C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl, Thieme-Verlag
  Basislehrbuch Physiologie von Klaus Golenhofen, Urban & Fischer-Verlag

- Duale Reihe Physiologie von J. Behrends, J. Bischofberger u.a., Thieme-Verlag
  mediscript Kurzlehrbuch Physiologie von C. Hick, A. Hick, Urban & Fischer Verlag

- Taschenatlas Physiologie von Stefan Silbernagel, Thieme-Verlag

https://www.lecturio.de/magazin/frank-starling-mechanismus/

Abbildungsnachweise

[1] [Thie.] Duale Reihe – Behrends u.a., Physiologie (2. Aufl. 2012)

[2] [Elsev.] Speckmann u.a.; Physiologie (2008)

[3] [Thie.] Silbernagl (u.a.), Taschenatlas Physiologie (8. Aufl. 2012).

[4] [Sp.] Schmidt u.a., Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie (2010).

Über Lecturio

Sie haben nun die Grundlagen der Physiologie verinnerlicht. Wenn Sie auch alle anderen Aspekte des Medizinstudiums meistern möchten, dann lohnt sich ein Blick auf Lecturio. Dort finden Sie Online-Videokurse zum gesamten Medizinstudium – für das Physikum und das Hammerexamen. Die Inhalte sind ganzheitlich aufbereitet oder im Schnelldurchlauf als Online-Repetitorium verfügbar und ausgestattet mit hunderten von Fragen, die Sie im Quizmodus beantworten können.

Sie können Lecturio unter www.lecturio.de/medizin unverbindlich testen und ein Gratisvideo Ihrer Wahl auswählen.

Die Lecturio-Vorteile

Überall und jederzeit auf PC, Tablet und Smartphones verfügbar

Von den besten Medizin-Dozenten lernen

Geld-zurück-Garantie

support@lecturio.de

0341 35 56 99 70

https://www.lecturio.de/elearning/rechtliches/impressum