

Blut

Aufgaben

- **Transport** von gelösten Atemgasen (O_2 , CO_2), Nährstoffen bzw. Metaboliten, Hormonen und Vitaminen.
- **Wärmeregulation** durch die große Wärmekapazität des Wasseranteils.
- Aufrechterhaltung der **Homöostase**, d.h. konstante Konzentration gelöster Stoffe, Temperatur (37°) und pH-Wert (7.41).
- **Schutz vor Blutverlust** durch Gerinnung.
- **Abwehrfunktion** durch Leukozyten.

Zusammensetzung

- **Plasma** (~55%) mit den Plasmaproteinen (Albumin, Globuline \rightarrow KOD, pH-Puffer) und Elektrolyten, Fibrinogen (\rightarrow Fibrin, Blutgerinnung). Von Fibrinogen (Akute-Phase-Protein, Gerinnungsfaktor I) gereinigtes Plasma wird als **Serum** bezeichnet.
 - **Proteine (7-8%)**: Albumine, Globuline (α_1 , α_2 , β , γ), Fibrinogen.
 - **Elektrolyte (1%)**, Na^+ (145mmol/kg), Ca^{2+} (2.5mmol/kg), K^+ (4mmol/kg), Mg^{2+} (1.6mmol/kg), Cl^- (105mmol/kg), HCO_3^- (25mmol/kg).
 - **Wasser (90%)**
Sowie Nährstoffe (Aminosäuren, Kohlehydrate, Fette), Hormone und Enzyme.
- **Hämatokrit**, zellulärer Blutanteil ($m=45\%$, $f=42\%$, erhöht bei Neugeborenen, vermindert bei Kleinkindern) des Blutes, hervorgehend aus den pluripotenten Stammzellen (lymphatisch, myelotisch) unter EPO/IL-Stimulation hervor.
 - **Erythrozyten** (rote Blutzellen), O_2 und CO_2 Transport, machen ca. $\frac{1}{2}$ des Blutvolumens aus ($n=5 \times 10^{12}/l$).
 - **Leukozyten** (weiße Blutzellen).
 - Granulozyten (Phagozytose, Parasitenabwehr, Allergien).
 - Lymphozyten (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten/Plasmazellen).
 - Monozyten (Makrophagen).
 - **Thrombozyten** (Blutplättchen), geben bei Degranulation thrombenbildende Plättchenfaktoren der intravasalen Blutgerinnung ab.

Blutvolumen

Das normale Blutvolumen (*Normovolämie*) beträgt ca. 4-6l (6-8% des Körpergewichtes); eine Verminderung wird als *Hypovolämie*, eine Erhöhung als *Hypervolämie* (physiologisch bei Kleinkindern, Schwangeren und Sportlern, pathologisch bei Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen) bezeichnet. Ab einem Blutverlust von 30% kommt es zum Kreislaufschock, ab 50% zum Tod.

Arterieller Mitteldruck (MAP)

Aus Pulsdruck und -dauer ableitbarer Mitteldruck im Kreislauf, entspricht in herznahen Gefäßen dem Mittel aus systolischem und diastolischem RR ($P_{sys} + P_{dias}/2 = MAP \approx 100\text{mmHg}$). Wird entscheidend vom totalen Peripheren Widerstand (v.a. der Arteriolen) bestimmt ($\text{Stromstärke} = \Delta P/TPR$) und nimmt mit Entfernung von Herz ab.

Organdurchblutung

Organ	Absolut (ml/min)	Spezifisch (ml/min/kg)
Niere	1200	3800
Leber	1000	770
Herz	250	750
Gehirn	800	570
Sklettmuskeln	850	30

Hämatokritbestimmung (Volumenanteil der Zellen am Gesamtvolumen)

Mit Antikoagulanzen (EDTA) ungerinnbar gemachtes Blut wird in standardisierten Röhrchen 10min bei 1000g zentrifugiert, wobei sich eine Schichtung (Plasma \rightarrow Leukozyten \rightarrow Erythrozyten) bildet, der mittlere Hämatokritwert wird durch Multiplikation des Venenwertes mit 0.9 gebildet.

Oligozythämie: Hämatokrit $<35\%$, bei Schwangeren, Ausdauertrainierten, Anämien.

Normozythämie: Hämatokrit **40-50%**.

Polyzythämie: Hämatokrit $>55\%$, bei Lungenerkrankungen, Herzfehlern, Höhenanpassung.

Plasma

Der hohe Proteinanteil des Plasmas (7-8%) ist die Ursache für dessen hohe relative Viskosität des Blutes, eine erhöhte Viskosität über den Normalwert ($\sim 40\%$) auf $>50\%$ ist pathologisch.. Neben der Nähr- und Transportfunktion dienen sie der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks (KOD), der die Wasserverteilung zwischen Plasma und Interstitium (kolloidosmotischer Druckunterschied **25mmHg/2.7kPa**) mitbestimmt, durch seinen großen Anteil hat hier insbesondere Albumin großen Einfluß.

Durch ihre ampholytischen Eigenschaften dienen die Plasmaproteine der Aufrechterhaltung des pH-Wertes.

Der osmotische Druck im Plasma gelöster Stoffe (Elektrolyte) beträgt 745kPa, Lösungen werden als isotonisch bezeichnet, wenn sie dem osmotischen Druck des Plasmas entsprechen (dementsprechend: hypertonisch, hypotonisch).

Eine Störung dieses Gleichgewichts extrazellulärer Flüssigkeit kann schwere Folgen haben:

- **Hypotonie** führt zum Anschwellen von Zellen durch Flüssigkeitsintritt (*zelluläres Ödem*), bis zur Zerstörung der Zellmembranen (*osmotische Hämolyse*).
- **Hypertonie** führt zum Verlust des normalen Gewebeturgors über durch Flüssigkeitsverlust schrumpfende Zellen (*Stechapfel-Erythrozyten*).

Albumin (62% vom Plasmaprotein)

Wichtigstes Protein des Kolloidosmotischen Drucks, da es ein sehr kleines Molekül in hoher Konzentration ist, was für eine große Gesamtoberfläche sorgt. Leber- und Nierenschädigungen führen zu einer pathologischen Verminderung der Albuminmenge.

Albumin bindet verschiedene Stoffe: Bilirubin, Urobilin, Fettsäuren, gallensaure Salze, Penicillin, Sulfonamide und Quecksilber.

Globuline

Die Plasmaglobuline sind eine elektrophoretisch trennbare Gruppe, die nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit unterschieden werden:

- **a₁-Globuline (3%)**: Glykoproteine, Mucoproteine (Proteoglykane/Glykosaminoglyane), Thyroxin-bindendes Globulin, Vitamin B₁₂-bindendes Globulin (Transkobalamin), Bilirubin-bindendes Globulin (Transkordin).
- **a₂-Globuline (9%)**: Haptoglobin (Proteoglykan), Coeruloplasmin (bindet ca. 90% des Plasmakupfers – Kupfer wird jedoch von Albumin transportiert).
- **b-Globuline (12%)**: Trägerproteine für Lipide (β₁-Lipoprotein) und Polysaccharide sowie Fe³⁺ (Transferrin)
- **g-Globuline (14%)**: Immunglobuline

Erythrozyten

Erythrozyten sind bikonkave scheibenförmige Zellen (Durchmesser 7.5µm, Dicke 1-2µm), die **keinen Zellkern oder Mitochondrien** besitzen. Die mittlere Erythrozytenkonzentration (davon 1% Retikulozyten) liegt bei: **m= 5 ·10⁶/ml, f= 4.5 ·10⁶/ml.**

Durch ihre Form weisen sie eine starke Oberflächenvergrößerung (große Diffusionsfläche bei kurzer Strecke) und leichte Verformbarkeit (Passage enger Kapillarabschnitte) auf; mit zunehmendem Alter (oder pathologischen Veränderungen) nimmt die Verformbarkeit ab und nach ca. 120 Tagen werden die Erythrozyten in der Milz abgebaut (Blutmauser).

Die Energie stammt zu 90% Glykolyse (ATP für die ATPase) und 10% aus dem Pentosephosphatweg (NADPH für die Glutathionreduktase zur Reduktion von Methämoglobin).

Die Erythrozytenmembran (mit den Proteinen Spektrin und Ankyrin) hat eine Dicke von 10nm und ist für Anionen deutlich permeabler als für Kationen, die Ionenkonzentration wird durch Na⁺K⁺-ATPase aufrecht erhalten.

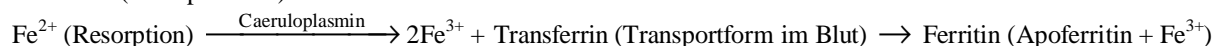
Entwicklung

Embryo: Bildung im Dottersack, Fetus: Bildung in Leber und Milz. Beim Erwachsenen entwickeln sich die Erythrozyten (wie alle Blutzellen) aus den pluripotenten Stammzellen des roten Marks der platten und kurzen Knochen, das sie als **Retikulozyten** verlassen.

Der Reiz zur Erythrozytenbildung ist ein Absinken des O₂-Partialdruckes (Hypoxie), was **Erythropoietin (EPO)** aktiviert, das in den Nieren gebildete Hormon der Erythropoese. Ausserdem wirken auch Androgene, Thyroxin und GH verstärkend auf Erythropoietin.

Durch Erythropoietin werden vermehrt Erythroblasten aus den Stammzellen differenziert, die nach 3-4 Tagen zu Retikulozyten reifen, das für die Erythrozytenbildung nötige Eisen wird zu 95% aus den abgebauten Erythrozyten zurückgewonnen, nur der Prophyrinring wird als **Bilirubin** in der Galle ausgeschieden.

Eisen liegt zu 70% im Hämoglobin, zu 10% in Myoglobin, zu 19% in der Speicherform Ferritin (Leber, Galle) und zu 0.06% als Transferrin (Transportform) vor.



Das **Fe³⁺** aus der Nahrung wird durch **Vitamin C** zu resorbierbarem **Fe²⁺** reduziert und im Duodenum aufgenommen, die Resorption kann durch Komplexbildung mit **Phosphaten** gehemmt sein. Das **Fe²⁺** wird durch Caeruloplasmin wieder zu **Fe³⁺** oxidiert und als **Transferrin** im Blut transportiert. Nicht benötigtes **Fe²⁺** wird als **Fe³⁺** an Apoferritingebunden als **Ferritin** oder Hämosiderin gespeichert.

Hämoglobin

Tetrapyrrol-Molekül mit 4 (2x2) Ketten, die je 1 Häm besitzen, so das 1 HB-Molekül **4 O₂** binden kann (im Gegensatz zum Myoglobin). Je nach Konfiguration der 4 verschiedenen Ketten können mehrere HB-Typen unterschieden werden: Adultes **HBA** [α₂β₂] (97%), Adultes **HBA₂** [α₂δ₂] (2%), Fetales **HBF** [α₂γ₂] (70%) mit höherer O₂-Affinität so das O₂ aus dem mütterlichen Blut aufgenommen werden kann, Sichelzelle HBS (schwerlösliches), Methämoglobin HBM mit 2 Fe³⁺, da das schützende Histidin E7 durch Tyrosin ersetzt ist, wodurch die Sauerstoffbindungskapazität herabgesetzt ist.

Der HB-Gehalt pro Erythrozyt beträgt **31pg**, die HB-Konzentration ca. **150g/l Blut**.

2,3-Biphosphoglyzerat (BPG) vermindert durch Bindung an HBA die O₂-Bindungsaffinität (Rechtsverschiebung).

CO₂ wird primär als Hydrogenkarbonat (→ Carboanhydrase in Erythrozyten) transportiert, aber auch als Carbamat (Carbamino-HB).

Die Sauerstoffbindung erfolgt durch fortlaufende Konformationsänderung kooperativ, so dass nach der Bindung des ersten O₂ die Bindung weiterer O₂ erleichtert ist. Es liegen jedoch gewöhnlich nur 25% des HB als HbO₂ (oxigeniertes „arterielles“ HB) vor.

Die Aufnahme / Abgabe von O₂ ist abhängig vom pO₂ (S-förmige Sauerstoff-Dissoziationskurve) und dem pH-Wert (Bohr-Effekt).

Neben O₂ und CO₂ werden auch zu geringen Teilen CO (CO-Hb; höhere Affinität als O₂, lethal ab 65%) und NO (gebunden an Cys-Reste → RR-Regulation) gebunden. Im Gegensatz zur O₂-Bindungskurve besitzt die CO₂-Bindungskurve kein Plateau, da die CO₂-Konzentration ausschliesslich durch den pCO₂ bestimmt wird.

Neben dem Transport von O₂ in das Gewebe dient HB auch dem Abtransport eines Großteils (60%) des bei der Gewebeatmung entstehenden CO₂ (gebunden an die Eiweisskomponente, nicht das Porphyrin!). Die CO₂-Kapazität ist von der O₂-Konzentration abhängig (**Haldane-Effekt**), daher wird O₂ in den Alveolen aufgenommen und CO₂ in den Kapillaren.



Das H⁺ wird durch das HB gepuffert, das Hydrogencarbonat wird durch **Hamburger-shift** gegen Cl⁻ ausgetauscht.

Sauerstoffbindungskurve

Grafische Darstellung der Bindungsfähigkeit von Hämoglobin für O₂. Da die Affinität nach Bindung der ersten 2 O₂ erhöht ist verläuft sie sigmoidal; eine verminderte Affinität verschiebt die Kurve nach rechts (**Rechtsverschiebung** = verbesserte O₂-Abgabe, z.B. bei Belastung, Azidose, Fieber, 2,3-BPG↑), eine erhöhte nach links (**Linksverschiebung** = Sättigung auch bei vermindertem pO₂, z.B. bei Alkalose, 2,3-BPG↓).

Messgrösse ist der Halbsättigungsdruck (P₅₀), welcher bei 50% Sättigung **26mmHg** (bei Rechtsverschiebung erhöht, bei Linksverschiebung vermindert) beträgt.

- Arterieller O₂-Gehalt: 0.20 l_{O₂}/l_{Blut}.
- Venöser O₂-Gehalt: 0.15 l_{O₂}/l_{Blut}.

Das Blut von Feten kann mehr O₂ binden als das der Mutter, da es einen kleineren pH-Wert (Bohr-Effekt) und eine höhere Hämoglobin-Konzentration aufweist (180g/l).

Vitamin B12 (Kobalamin)

Das mit tierischen Produkten aufgenommene Kobalamin (Co-Tetrapyroll) wird im Ileum durch den **intrinsic-factor** (aus den Belegzellen des Magens) resorbiert und im Kolon von Mikroorganismen synthetisiert (kann aber dort nicht mehr resorbiert werden). Es dient der Umwandlung der im Jejunum aktiv aufgenommenen **Folsäure** (C₁-Überträger z.B. bei der Purin-/Thyminsynthese) in die aktive Form Tetrahydrofolsäure (FH₄).

Der Kobalamin-Intrinsic-factor-Komplex ist Pepsinresistent, die Leber speichert genug Kobalamin für mehrere Jahre, so dass erst nach mehreren Jahren (z.B. bei veganer Ernährung, Mangel an intrinsic-factor) zu Mangelerscheinungen wie **perniziöser Anämie** (hyperchrom megablastolär) oder Fruchtschädigung kommt.

Anämien (Blutarmut, Hb < 120g/l), Kompensation durch HF↑.

Verminderte O₂-Transportfähigkeit des Blutes durch verminderte Erythrozytenzahl oder verminderte Hämoglobinbeladung, das bei der Hämolyse freiwerdende HB wird an **Haptoglobin** gebunden zum RES (in Leber, Knochenmark, Milz) transportiert und abgebaut. Dabei werden Eisen und AS recyclet und das Porphyrin als **Bilirubin** mit der Gallenflüssigkeit ausgeschieden.

- **Eisenmangelanämie** (hypochrom, mikrozytär) bei verminderter Eisenresorption aus der Nahrung oder chronischen Blutverlusten (Ulzera, Karzinome, ...) mit verringerter Hb-Bildung.
- **Perniziöse Anämie** (Hyperchrom, makrozytär) durch **Vitamin B₁₂/Folsäure-Mangel**, nötig für AS-Umbau, Purin-Synthese.
- **Hämolytische Anämien**, durch pathologischen Erythrozytenabbau, z.B. Membrandefekte.
 - Kugelzellanämie (erblich) mit Sphärozyten durch Spektrin-Fehleinbau.
 - Sichelzellanämie (erblich), mit einem Hämoglobin-S Gehalt von über 50% bei deutlich verringerter Verformbarkeit
- **Thalassämie**, erblicher Bildungsfehler, Verhältnis α/β-Ketten im HB gestört.
- **Aplastische Anämie/Panzytopenien**; verminderte Zellbildungsfähigkeit des Knochenmarks (Stammzellstörung).

Blutbild

MCH [pg] = Hb/Ery; Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt

Hypochrom: <26pg

Normal: **30pg** (26-35pg)

Hyperchrom: >35pg

MCV [fl] = HK/n; Mittleres Erythrozytenvolumen

Mikrozytär: <82fl

Normozytär: **88fl** (82-92fl)

Makrozytär: >92fl

MCHC [g/l] = Hb/HK; Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCH/MCV).

Normal: 340g/l

Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG)

Durch ihr im Gegensatz zum Plasma höhere Dichte (1.027 zu 1.096) sinken die Erythrozyten im antikoagulierten Blut zu Boden. Die Senkungsgeschwindigkeit ist z.B. bei Tumoren durch Aggregatzusammenballung der Erythrozyten erhöht, bei Albuminanstieg vermindert und bei Fibrinogen, Immunoglobulin (Infektionen) und Aktive-Phase-Proteinen erhöht.

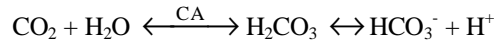
Normalwerte (4 Teile Blut, 1 Teil Na-Zitrat):

1h (m) = 3-8mm.

1h (f) = 8-10mm.

Carboanhydrase (CA)

Zinkhaltige Lyase, die in Erythrozyten (CO₂-Aufnahme/Abgabe) Nierentubuli (Bildung schnell dissoziierender Kohlensäure, deren H⁺ gegen Na⁺ ausgetauscht wird) und Magenschleimhaut (HCL-Bildung) vorkommt.



Gerinnung (Hämostase)

Thrombozyten

Thrombozyten (Blutplättchen, ca. 200.000/μl) sind flache, unregelmäßige kernlose Zellen mit einem Durchmesser von 1-4μm und einer Dicke von 0.5-0.75μm. Sie sind damit die kleinsten Blutzellen und haben einen hohen ATP-Gehalt.

Sie entstehen durch Abschnürung vom ER der **Megakaryozyten** (Knochenmarksriesenzellen), wobei ein Megakaryozyt ca. 1000 Thrombozyten bilden kann, die Bildung wird von IL-3, IL-6 und Thrombopoietin stimuliert, ein Thrombozyt hat eine Lebensdauer von ca. 10d, nach ca. **5-11** Tagen werden die Thrombozyten in Leber, Lunge und Milz abgebaut.

Primäre Hämostase (1-3min, Vasokonstriktion, weisser Thrombozytentrombus)

Neben der **Vasokonstriktion** (Serotonin, Thromboxan) werden durch Oberflächenkontakt mit verletzten Gefäßen durch den von-Willebrand-Faktor (**vWF**) die Thrombozyten vom Ruhezustand in den aktiven Zustand versetzt, bleiben an den Kollagenfasern der Wundränder haften und formen sich zu stacheligen Kugeln um.

Durch ADP + PAF + Thromboxan kommt es zur reversiblen **Aggregation** der Thrombozyten unter Bildung des **weißen Thrombus**. Ausserdem wird die Thrombinbildung durch V, PF3, PF4 + Ca²⁺ gesteigert.

Sekundäre Hämostase (Plasmatische Fibringerinnung→roter Fibrinthrombus)

Die aggregierten Thrombozyten werden durch **Fibrin** vernetzt, wobei die Thrombozytenaggregation durch Freisetzung von Prostazyklin (Aggregationshemmung durch cAMP) der intakten Endothelbereiche eingegrenzt wird. Fibrin wird durch **Thrombin** (IIa aus Prothrombin) aus Fibrinogen gebildet.

Die Thrombinbildungskaskade kann entweder durch **exogene Faktoren** (II, V, VII, X; aus der Leber) bei Gewebeverletzung → Thromboplastin → VII oder **intrinsche Faktoren** (VIII, IX, XI, XII; durch Oberflächenkontakt) ausgelöst werden.

Die **Endstrecke** beider Wege verläuft gleich: XII → XIIa (Stuart-Prower) → V (Thrombokinase) + Ca²⁺ → Thrombin → Fibrin.

Innerhalb einiger Stunden ziehen sich die Fibrinfäden zum **roten Thrombus** zusammen (Retraktion durch Aktomyosin) und verfestigen sich allmählich. Das gefestigte Fibringerinnsel ist die Grundlage für die Einsprossung von Bindegewebszellen.

Schematischer Ablauf der Gerinnung:

1. **Prothrombinaktivator** wird exogen (**VII_a** ® **X_a**, V_a + Ca²⁺) oder endogen (**X_a** wird durch Faktor XII → XI → IX + PF3 + Ca²⁺ ausgelöst) gebildet.
2. Durch den Prothrombinaktivator (Thrombokinase, Faktor X, V) wird aus Prothrombin (Vitamin-k abhängige Bildung) das aktive **Thrombin** (IIa) abgespalten.
3. **Fibrinbildung**; Thrombin spaltet die Untereinheiten des dimeren Fibrinogen die vasokonstriktorischen Fibrinopeptide A und B ab.
4. Die übrigen Fibrinmonomere **polymerisieren** unter Einwirkung von Fibrinopeptid A und Ca²⁺, durch Harnstoff kann das gebildete Gel gelöst werden.
5. Durch den von Thrombin + Ca²⁺ aktivierten fibrinstabilisierenden **Faktor XIII_a** bilden sich kovalente Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren.
6. Verfestigung durch die von Thrombosthenin-vermittelte **Retraktion**.

Fibrinolyse (Plasmin)

Die Fibrinolyse dient der Auflösung der im Organismus ständig gebildeten Fibringerinnsel. Die Auflösung der Blutgerinnsel geschieht durch das durch **Urokinase**, tPA, Kallikrein aus Plasminogen umgewandelte **Plasmin**, das neben dem Fibrin auch die Faktoren V, VIII, IX, XI und XII spaltet.

Die Fibrinolyse findet ständig im Körper statt, sie wird jedoch zusammen mit der Hämostase verstärkt, setzt jedoch langsamer ein.

Pathologie

- **Thrombopathie**: Aggregationsstörung der Thrombozytenfunktion bei normaler Anzahl.
- **Thrombopenie**: Thrombozyten-Mangel (<60.000), mit Petechien, wenn <20.000.
- **Hämorrhagische Diathese**: Erhöhte Blutungsneigung durch geringen Thrombozytengehalt (>60.000/μl).
- **Verbrauchskoagulopathie**, verminderter Gehalt der Faktoren II, VII, IX X nach Blutverlust, Infektionskrankheiten oder Lebererkrankungen.
- **Vitamin-K Mangel** führt zu gestörter Synthese der Faktoren II, VII, IX und X.
- **Hämophilie A**, angeborener Mangel an Faktor VIII, X-Chromosomale Vererbung.
- **Hämophilie B**, angeborener Mangel an Faktor IX.

Medikation

- **Natriumzitrat / EDTA:** Verhinderung extravasaler Blutgerinnung
- **Heparin:** Hemmung der extra- und intravasalen Blutgerinnung durch Stimulation von Antithrombin III (Hemmung der Thrombinbildung und X).
- **Kumarinderivate** (Vitamin-K Antagonisten: Phenprocoumon/Marcumar): Orale Gabe in der Dauertheapie zur Hemmung der sekundären Hämostase → Quick-Test. Der Wirkeintritt ist >24h verzögert, da die **Faktorenbildung** erst gehemmt werden muss.
- **Hirudin** (Blutegel) stimuliert Bildung des ATIII-Komplexes (Hemmung von Palsmin, VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa).

Diagnostik

- **Quick-Test** (Prothrombinzeit) zur Diagnose von Mangel an extrinsischen Gerinnungsfaktoren (II, V, **VII**, X aus Leber), zur Einstellung bei Kumarintherapie. Normal: 14s (70-120%). Angabe als INR (Normal **0.9-1.15**; Therapie ab 2).
- **Partielle Thromboplasinzeit (pTT)**, Test auf die Aktivität der intrinsischen Faktoren (VIII, IX, etc.) mit PF3, zur Diagnose von Hämophilie A, B. Normal: **40-50s**.
- **Thrombinzeit (TT)**, zur Überprüfung eines Fibrinogenmangels mit Testthrombin.

Blutgruppen

Agglutination

Die Agglutination ist eine Zusammenballung von Erythrozyten aufgrund einer Antigen-Antikörper Reaktion und tritt bei Vermischung inkompatibler Blutgruppen auf. Dabei reagieren die freien **Antikörper** (Agglutinine, γ -Globulin) mit **Agglutinogenen** der Erythrozyten-Membran.

AB0-System (IgM)

Im AB0-System haben die Erythrozyten 3 mögliche Eigenschaften (oder 0):

Blutgruppe	Anteil	Agglutinogen (Erythrozyt)	Agglutinin (Antikörper)
A	45%	A	Anti-B
B	10%	B	Anti-A
AB	5%	A+B	-
0	40%	H	Anti-A + Anti-B

Neugeborene besitzen noch keine AB0-Antikörper vom **IgM**-Typ, sie entwickeln sich beim heranwachsen gegen die nicht-körpereigenen Agglutinogene (wahrscheinlich durch Darmbakterien ausgelöst).

Im Gegensatz zur europäischen Bevölkerung herrscht bei den amerikanischen Ureinwohnern zu 90% die Blutgruppe 0 vor. Zur Transfusion wird nur AB0-gruppengleiches Blut verwandt, dies wird mit Antiseren gegen die Agglutinogene A und B durch einen Agglutinationstest festgestellt (Antikörpersuchtest).

Rhesus-System (IgG)

Die Rh-Eigenschaften werden nach dem Vorhandensein des wichtigsten Rh-Antigens (Antigen-D) auf den **Erythrozyten** bestimmt. Anti-D Antikörper werden erst nach Sensibilisierung mit Rh-positiven Erythrozyten gebildet und somit erst bei der *zweiten* Übertragung Antigen-Antikörper-Reaktionen auftreten.

- **Rh-negativ [rh]:** Erythrozyten besitzen kein Antigen-D, Anti-D Antikörper werden bei Übertragung Rh-positiver Erythrozyten gebildet (15%).
- **Rh-positiv [Rh]:** Erythrozyten besitzen Antigen-D (85%).

Die Antikörper des Rh-Systems sind vom inkompletten **IgG**-Typ und können die Blut-Plazentaschranke passieren, was in der Schwangerschaft (insbesondere ab der 2. Schwangerschaft) dazu führen kann, dass es zur Zerstörung kindlicher Erythrozyten kommen kann (*Morbus hämolyticus neonatorum*). Dies kann dadurch verhindert werden, dass der Mutter nach der Geburt Anti-D- γ -Globulin gegeben wird, so dass keine Antikörper gebildet werden.

Kreuzprobe

- **Major-Test:** Test auf die Kompatibilität von Spendererythrozyten und Empfängerserum.
- **Minor-Test:** Test auf die Kompatibilität von Spenderserum und Empfängererythrozyten.

Herz

Allgemein

Rechtes Herz: Lungenkreislauf, linkes Herz: Körperkreislauf; die Förderleistung beider Herzen muss gleich sein, der linke Ventrikel ist muskelstärker, da er gegen den arteriellen Druck (ca. **120mm Hg**) arbeiten muss, wohingegen der rechte Ventrikel nur gegen den Druck der Pulmonalarterie (ca. 20mm Hg) pumpt. Im Fetalstadium sind beide Ventrikel (im Gegensatz zur postnatalen Serienschaltung) durch das **Foramen ovale** und den **Ductus arteriosus parallel** geschaltet (kein Lungenkreislauf!).

Das Herz bezieht seine Energie in Ruhe zu 34% aus freie Fettsäuren und zu 31% aus Glukose; bei Belastung vermehrt aus Laktat. Zwischen den Kontraktionszyklen der beiden Herzhälften liegt ein Zeitversatz von ca. 10-30ms.

- $ZV = HF \times SV$ ($HF_{\max} = 200 - \text{Alter}$), Bestimmung durch Konzentrationsdifferenz (Ficksches Prinzip: Menge = $c \cdot V \rightarrow$ $HZV = V_{O_2} [O_2\text{-Austausch}] \cdot AVD_{O_2} - \text{Konzentrationsdifferenz}$), Indikatorverdünnung oder Thermodilution.
- Muskelschichtung: Endokard \rightarrow Myokard \rightarrow Epikard.

Koronargefäße

Da die Koronararterien in der Systole durch die Herzkontraktion zusammengedrückt werden erfolgt die Versorgung nur in der Diastole. Die O_2 -Ausschöpfung liegt bei 10-15 Vol% (ml/dl) und kann bei Belastung auf max. 17% gesteigert werden, daher muss der erhöhte Bedarf durch vermehrte Durchblutung (Gefäßwiderstand-exponentiell, Perfusionsdruck-linear) bis max. 400% (**Koronarreserve**) reguliert werden

Erregung

Das Ruhepotential des Myokards beträgt **-80mV**, durch Na^+ -Einstrom wird ein langes **Ca^{2+} Aktionspotential** ($Ca^{2+}\uparrow$, $K^+\downarrow$) von **300-450mV** ausgelöst, wenn das Schwellenpotential von $-60mV$ überschritten wird.

Im Gegensatz zur Arbeitsmuskulatur besitzen der autonome Sinus- und AV-Knoten selbst keine schnellen Na^+ -Kanäle, sondern **unspezifische Kationenkanäle** durch die Na^+ und andere Ionen langsam einströmen (*langsame diastolische Depolarisation*), die bei Überschreiten des Schwellenpotentials von $-60mV$ zur Öffnung von potentialgesteuerten (POC) Ca^{2+} -Kanälen führen, die das eigentliche Aktionspotential darstellen.

Im Gegensatz zum nervösen Aktionspotential führt ein starker Na^+ -Einstrom zu einem **Overshoot** (Membranpotential > 0), die Inaktivierung der Na^+ -Kanäle erfolgt bereits nach 1-2ms. Durch langsamen Ca^{2+} -Einstrom (aus ECR und SR) und verzögerten K^+ -Ausstrom kommt es zur langsamen Repolarisation (durch die frühzeitige Öffnung der unspezifischen Kationenkanäle ohne Hyperpolarisation) in der **Plateauphase (ca. 200ms)**, die gleichzeitig die **relative Refraktärzeit** darstellt.

Vorhofrezeptoren

- Typ I: Vorhofkontraktion \rightarrow Sympathikus \uparrow .
- Typ II: Passive Dehnung (Systole) \rightarrow Parasympathikus \uparrow , Sympathikus \downarrow , ADH \downarrow .

Pressorezeptoren (Aortenbogen \rightarrow N. vagus, Karotissinus \rightarrow N. glossopharyngeus)

Die Pressorezeptoren aktivieren bei $RR\uparrow$ (Frequenzerhöhung wenn $50\rightarrow 200mmHg$) das depressorische Feld (Medulla oblongata) welches reflektorisch die Herzaktivität (HF, Inotropie) über den N. vagus hemmt und den TPR durch sympathische Vasodilatation senkt.

Erregungsausbreitung

Die Herzmuskelzellen werden autonom vom **Sinusknoten (60-80/min)** als primärem Schrittmacher erregt. Die diffuse Ausbreitung der Erregung über die Vorhöfe (100ms, 1m/s) wird von den Herzmuskelzellen über **Gap-junctions** zum sekundären Schrittmacher, dem **AV-Knoten (40-60/min)** getragen, der die einzige leitende Verbindung zu den Ventrikeln darstellt.

Da der AV-Knoten wie der Sinusknoten nur zur diastolischen Depolarisation fähig ist, kommt es durch die verzögerte Erregungsübertragung (90ms) zur Ausfilterung abnorm hoher Frequenzen (Vermeidung von Übertragung von Vorhof- auf Kammerflimmern) und der zur Sicherung des Ventrikelfüllstandes nötigen Taktung zwischen Vorhof und Ventrikel.

Über das **His-Bündel** und die **Tawara-Schenkel** im Septum läuft das Aktionspotential zur Herzspitze (1.5m/s), von wo aus es von den **Purkinje-Fasern** in die Arbeitsmuskulatur der Ventrikel geleitet (3m/s) wird.

Das 3. Automatiezentrum stellen Teile des Kammermyokards mit 20-40/min (nur als Ersatzrhythmus) dar, der AV-Knoten und das 3. Automatiezentrum werden als Ektotope zusammengefasst.

Sinusknotenpotential

Das Ruhepotential des Sinusknoten ist nicht konstant, es hat sein Maximum (MDP=maximales diastolisches Potential) nach der diastolischen Repolarisation und wird durch mehrere Faktoren beeinflusst:

- Ca^{2+}/Na^+ -Leitfähigkeit steigt mit dem MDP (Präpotential), bei Erreichen des Schwellenwertes ($-60mV$) steigt die Ca^{2+} -Leitfähigkeit spunghaft an.
- K^+ -Leitfähigkeit sinkt mit dem MDP.
- Sympathikus (Adrenalin $\rightarrow \beta_1$ -Rezeptoren) bewirkt eine Potentialvertsteilerung durch $Ca^{2+}\uparrow$, $K^+\downarrow$.
- Parasympathikus (ACh) bewirkt durch $K^+\uparrow$ eine Potentialabflachung.

Herzrhythmus

Sympathikus (Nn. Cardiaci, β_1 -Rezeptoren)

Die postganglionären Fasern des Sympathikus aus dem Ganglion stellatum versorgen das gesamte Herz beidseitig, am herzspezifischen **β_1 -Rezeptor** (G-Protein) führt eine Aktivierung durch **Adrenalin** zur Abspaltung der β - und γ -Region, wodurch die Adenylat-Zyklase aktiviert wird. Dadurch wird die Ca^{2+} -Leitfähigkeit erhöht und die K^+ -Leitfähigkeit vermindert \rightarrow die Depolarisationssteilheit nimmt zu (*positiv chronotrop*), am AV-Knoten nimmt die Übertragungszeit ab (*positiv dromotrop*), im Myokard wird der Ca^{2+} -Einstrom verstärkt, so daß die Kontraktionskraft ansteigt (*positiv inotrop*).

Parasympathikus (paariger N. vagus \rightarrow Acetylcholin)

Die präganglionären Fasern des Parasympathikus (N. vagus, X) werden erst im Herz postganglionär umgeschaltet, die Fasern des rechten Vagus ziehen zum Sinusknoten, die des linken zum AV-Knoten.

Zum ZNS ziehende afferente Fasern des N. vagus vermitteln Informationen über die passive Dehnung (**B-Sensoren**) und die aktive Spannung (**A-Sensoren**), die afferenten Fasern des Sympathikus wahrscheinlich Schmerzinformationen.

Durch das **Acetylcholin** wird die **K⁺-Permeabilität** der Zellmembran erhöht, wodurch der Schwellenwert durch die **Hyperpolarisation** später erreicht wird (*negativ chronotrop*), die Übertragungszeit am AV-Knoten nimmt zu (*negativ dromotrop*), durch den **verringerten Ca²⁺-Einstrom** sinkt die Kontraktionskraft des Myokards (*negativ inotrop*).

Medikamente

1. **Ca²⁺-Antagonisten** (z.B. *Nifedipin, Verapamil*)
Hemmung des Ca²⁺-Einstromes im Arbeitsmyokard und der glatten Gefäßmuskulatur führt zu Abnahme der Herzkontraktilität, des Herz-O₂-Verbrauchs und einer Vasodilatation der Gefäße.
2. **Herzglykoside** (z.B. *Digitalis*)
Hemmung der Na⁺-/K⁺-Pumpe, wodurch die intrazelluläre Na⁺-Konzentration erhöht wird, was zu einem vermindertem Ca²⁺-Ausstrom durch die Na⁺-/Ca²⁺-Pumpe führt. Durch den erhöhten intrazellulären Ca²⁺-Spiegel wird die Herzkontraktilität verbessert.
3. **β-Rezeptoren-Blocker**
Besetzung der β-Rezeptoren mit daraus resultierender Hemmung der Neurotransmitter (Adrenalin, Noradrenalin). Durch die Hemmung der Wirkung des Sympathikus wird die Herzfrequenz, Kontraktionskraft und Erregungsleitgeschwindigkeit des AV-Knotens herabgesetzt, wodurch der Blutdruck gesenkt wird.

Kontraktionszyklus

Systole

- I. **Anspannungsphase (60ms)**, isovolumetrische Kontraktion.
Durch den Kontraktionsdruck der Ventrikel werden die Atrioventrikularklappen passiv verschlossen, bis der Ventrikeldruck den Aortendruck (diastolischer Blutdruck) übersteigt, wodurch sich die Aortenklappe öffnet.
- II. **Austreibungsphase (180-220ms)**, auxotone Kontraktion.
Durch weiteren Druckanstieg wird das Schlagvolumen (ca. 80ml, ca 50% der Ventrikelfüllung) in die Aorta gepumpt (Öffnung der Taschenklappen). Bei Unterschreitung des Aortendruck verschliesst sich die Klappe wieder (die Taschenklappen sind nur in der Austreibungsphase geöffnet).
Diastole.
- III. **Entspannungsphase (50ms)**, isovolumetrisch.
Zeitraum zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung, alle Klappen sind geschlossen. Der Ventrikeldruck (>30mmHg) sinkt stark und unterschreitet den Vorhofdruck, wodurch die Füllphase eingeleitet wird.
- IV. **Füllphase (100-500ms)**.
Schnelle Zunahme des Ventrikelvolumens (Ventilebenenmechanismus) gewährleistet auch bei gesteigerter Herzfrequenz adäquate Füllung.

Druck und Volumen

Die Ruhedehnung erfolgt passiv durch die Füllung der Ventrikel, wodurch der Ventrikeldruck ansteigt, das am Ende der Diastole im Ventrikel verbliebene Restvolumen bestimmt die Vordehnung (Preload) des Herzens.

Die Kurve der *isovolumetrischen Maxima* beschreibt die maximale Druckentwicklung bei konstantem Volumen, analog hierzu beschreibt die Kurve der *isobarischen Maxima* die maximale Volumenverkleinerung bei konstantem Druck.

Der Kontraktionsvorgang der Ventrikel erfolgt zunächst isovolumetrisch (Druckaufbau in der Anspannungsphase). Durch die Längenkontraktion der Ventrikel in der Austreibungsphase (auxoton, gleichzeitige Druck- und Volumenänderung) wird das Schlagvolumen ausgeworfen.

Frank-Starling-Mechanismus

Anpassung an aktuelles Füllvolumen, ein erhöhter **Preload** (venöser Rückstrom → Volumenerhöhung) führt reflektorisch zu einer Erhöhung des Schlagvolumens durch gesteigerte Kontraktionskraft.

Mechanische Herzfunktion

Die Atrioventrikularklappen (links: *Mitralklappe* mit 2 Segeln, rechts: *Trikuspidalklappe* mit 3 Segeln) verhindern einen Rückstrom des Blutes zurück in den Vorhof.

Die *Aorten-* und *Pulmonalklappen* (jeweils aus 2 Taschenklappen aufgebaut) verhindern den Rückstrom in die abgehenden Gefäße (*Aorta* und *A. pulmonalis*).

Der Verschluß der Klappen geschieht passiv aufgrund des Bernoulli-Effektes durch den Blutstrom.

Ventilebenenmechanismus

Durch die Ventrikelkontraktion in der Austreibungsphase wird die *Ventilebene* der Mitralklappen und Trikuspidalklappen zur Herzspitze hin verschoben, der so in den Atrien erzeugte Unterdruck führt zum Ansaugen venösen Blutes und zum Verschluß der AV-Klappen.

Mit Beginn der Diastole erschlaffen die Ventrikel, wodurch mittels der Sehnenfäden die AV-Klappen geöffnet werden. Die Ventrikelbewegung bewegt sich hierdurch zurück zur Herzbasis, wodurch sich die Ventrikel quasi über das Vorhofvolumen schieben.

EKG (Elektrokardiogramm)

Darstellung der Herzerregung als Potentialdifferenz zwischen Messpunkten in Abhängigkeit von der Zeit bei erregtem und nicht-erregtem Muskelgewebe.

- **P-Welle (0.1s):** Vorhoferregung, Beginn der Vorhofkontraktion.
- **PQ-Intervall (0.12-0.2s):** Überleitungszeit der His-Bündel.
- PQ-Strecke: Vollständige Vorhoferregung, Beginn der AV-Erregung.
- **QRS-Komplex (0.08s):** Ventrikelregung beginnt.
- **ST-Strecke:** Vollständige Ventrikelregung.
- **T-Welle:** Kontraktionsende, Ventrikelrepolarisation.
- QT-Strecke: Elektrische Kammersystole.

Verbindet man die Spitzen der Summationsvektoren der einzelnen Erregungsphasen, so ergibt sich als 3-Dimensionale Projektion die „Vektorschleife“, die durch Anlegen von Elektroden an gegenüberliegenden Orten des Körpers abgeleitet werden kann.

Ableitungsarten der Vektorschleife

Die Ableitungen können *Bipolar* (Messpunkte für die frontale Ebene der Vektorschleife) oder *Unipolar* (Ableitung verschiedener Punkte gegen indifferente Elektrode) durchgeführt werden

- 3 bipolare Extremitätenableitungen (**Einthoven**):
Ableitungselektroden distal am linken und rechten Arm sowie am linken Fuß, so daß sie angenähert als Eckpunkte eines gleichseitigen Dreiecks angesehen werden können (*Einthoven-Dreieck*)
 - I: Linker Arm → rechter Arm. Negativer R-Vektor = Rechtslagetyp.
 - II: Rechter Arm → linker Fuss.
 - III: Linker Fuss → linker Arm. Negativer QRS-Komplex = Linkslagetyp
- 3 unipolare Extremitätenableitungen (**Goldberger**):
Die Ableitungspunkte (vgl. Einthoven) werden in Bezugselektrode und Meßpunkt eingeteilt, wobei sich die Bezugselektrode aus den beiden restlichen Ableitungspunkten ergibt
 - aVR: Rechter Arm → Bezugselektrode. Negativer QRS-Komplex = Indifferenzlagetyp.
 - aVL: Linker Arm → Bezugselektrode.
 - aVF: Linker Fuss → Restliche Extremitäten.

Cabrera-Kreis (Herzlagebestimmung)

Der Cabrera-Kreis dient zur Lagebestimmung des Herzens durch die Projektion der elektrischen Herzachse (Richtung des Integralvektors zum Zeitpunkt der R-Zacke) in der Frontalachse (Einthoven-Dreieck). Dies entspricht beim normalen Menschen der anatomischen Herzlage.

Eine veränderte elektrische Herzachse ist ein Hinweis auf Veränderungen im Erregungsablauf (z.B. Schenkelblock, Hypertrophie).

Die elektrische Herzachse wird aus den 3 Ableitungen nach Einthoven als Summenvektor der 3 R-Zacken-Vektoren ermittelt. Der so erhaltene Winkel kann im Cabrera-Kreis als Herzlagetyp abgelesen werden.

Pathologie

Aus dem EKG können verschiedene Informationen gezogen werden:

- Herzfrequenz (Ruhefrequenz 60-90/min, **Tachykardie > 90/min, Bradykardie < 60/min**)
- Erregungsursprung (primärer, sekundärer und tertiärer Taktgeber)
- Rhythmusstörungen (Sinusarrhythmie, Supraventrikuläre-/Ventrikuläre Extrasystolie, Flattern 220-350/min, Flimmern 350-600/min)
- Herzlage (Hypertrophie, Schenkelblock)
- Extrakardiale Einflüsse (Stoffwechsel-, Hormon-, Elektrolytveränderungen, Vergiftungen)
- Primär kardiale Störungen (Koronarmangeldurchblutung, Entzündungen, Herzfehler)
- Infarkt (Lokalisation, Ausdehnung und Verlauf)

Extrasystolen

Vorübergehende Veränderung des Grundrhythmus durch vorzeitige Herzschläge; Unterscheidung nach Erregungsursprung.

- Supraventrikulär: Sinusknoten, Vorhof oder AV-Knoten ist Taktgeber.
- Ventrikulär: Tertiärer Taktgeber.

AV-Block (Atrioventrikuläre Leitungsstörungen)

Störungen der Erregungsausbreitung (treten vor allem im AV-Knoten auf):

- **AV-Block I:** Verlängerung der Übertragungszeit (**PQ > 200ms**)
- **AV-Block II:** Intermittierende Leitungsunterbrechung
Typ I: Progressive Verlängerung bis zur vollständigen Blockade (*Wenckebach*)

Typ II: Weiterleitung nur jeder 2., 3. oder 4. Erregung (*Mobitz*)

- **AV-Block:** Vollständige Leitungsunterbrechung (*Adams-Stokes*), Vorhof und Ventrikel schlagen mit Eigenfrequenz (→ Herzschrittmacher notwendig)

Schenkelblock

Störung in der Erregungsleitung der Tawara-Schenkel.

ST-Senkung(Myokardinfarkt)

Schädigung des Myokards durch Sauerstoffmangel oder andere Einflüsse (z.B. **Myokardinfarkt**) mit daraus folgender Senkung der ST-Strecke.

Vorhofflattern/Flimmern

Die Erregungsausbreitung über die Vorhöfe erfolgt unkoordiniert (partieller AV-Block), wodurch sich gleichzeitig Vorhofareale kontrahieren und andere erschlaffen. Im EKG können statt der P-Wellen durchgehende Flutter-Wellen beobachtet werden. Flimmern äußert sich durch unregelmäßige Schwankung der Grundlinie. Trotz vorhandener AP kann keine Kontraktion ausgelöst werden (**elektromechanische Entkopplung**).

Kammerflattern/Flimmern

Die unkoordinierte elektrische Aktivität der Kammern führt durch unwirksame Füllung und Entleerung der Kammer zu Kreislaufstillstand. Mögliche Ursachen sind Sauerstoffmangel, Durchblutungsstörungen, Koronarverschluss, Unterkühlung, Arzneimittelüberdosis, elektrischer Schlag.

Flimmern kann bereits durch einen **einzelnen** überschwelligem elektrischen Reiz ausgelöst werden, wenn dieser das Herz in der Erregungsrückbildungsphase (*Vulnerable Period*, **T-Welle**) trifft.

Zu diesem Zeitpunkt ist das Herz größtenteils noch in der absoluten Refraktionsphase, einige Teile jedoch schon in der relativen.

Physiologische Veränderungen

- **Hypokaliämie** $[K^+]=3,5 \text{ mM}$ führt zur Senkung der ST-Strecke und zum Auftreten der U-Welle.
- **Hypokaliämie** $[K^+]=2,5 \text{ mM}$ verlängert das PR-Intervall, senkt die ST-Welle, führt zu einer negativen T-Welle und zum Auftreten der U-Welle.
- **Hyperkaliämie** $[K^+]=7 \text{ mM}$ liefert eine hohe, schmale T-Welle.
- **Hyperkaliämie** $[K^+]=8,5 \text{ mM}$ läßt keine Vorhofaktivität entstehen, liefert einen verbreiterten QRS-Komplex und eine hohe, schmale T-Welle.

Herzschall

Es können pro Kontraktionszyklus 2 Herztöne unterschieden werden:

1. Niederfrequentes, dumpfes Geräusch während der Anspannungsphase (Beginn der Systole) durch **Schwingung der AV-Klappen** durch ruckartige Kontraktion der Ventrikelmuskulatur.
○ → 5. ICR links medioclavikular.
2. Heller Ton beim **Zuschlagen der Taschenklappen** (*Aorta*, *A. pulmonalis*), durch Schwingung von Blutsäulen in den großen Gefäßen.
○ → 2. ICR rechts (Aortenklappe) und links (Pulmonalklappe) vom Sternum.

Herzgeräusche

Es kann zwischen Veränderungen der Frequenz und Dauer der Herztöne unterschieden werden. Ursachen hierfür sind Defekte der Vorhof- / Kammersepten und *Stenosen* (Verengung) oder *Insuffizienzen* (Unvollständiger Verschluss) der Herzklappen.

Von diagnostischer Bedeutung sind Zeitpunkt des Geräusches (Systole / Diastole), Geräuschcharakter und der Ort der deutlichsten Auskultationsstelle (*Punctum maximum*).

Systolische Geräusche (Nach erstem und vor zweitem Herzton):

- *Aortenklappenstenose* → Punctum maximum 2. ICR rechts (parasternal).
- *Mitralklappeninsuffizienz* → Punctum maximum über der Herzspitze (5. ICR links, medioclavikular).

Diastolische Geräusche (Nach zweiten und vor erstem Ton):

- *Aortenklappeninsuffizienz* → Punctum maximum 3. ICR links bis 2. ICR rechts.
- *Mitralklappenstenose* → Punctum maximum 5. ICR links.

Kreislauf

Hämodynamische Grundlagen

Das Kreislaufsystem ist ein geschlossenes, regulierbares Transportsystem für Atemgase, Nährstoffe, Metabolite, u.v.a.. Dies wird durch ein von Herzen aufgebautes Druckgefälle (*Konvektion*) zwischen Arterien und Venen sowie *Diffusion* der transportierten Stoffe in die Zellen erreicht. Der in der Systole von linken Ventrikel aufgebaute Druck von über **100 mmHg**

in den Arterien wird durch die geringe Dehnbarkeit und den hohen peripheren Strömungswiderstand gehalten. Im venösen System wird der Druck durch die variable Kapazität der Gefäße bis auf ca. **5 mmHg** abgebaut.

Hagen-Poiseuille-Gesetz

Für die Beschreibung der laminaren Strömung in einem Blutgefäß wird das *Hagen-Poiseuille-Gesetz* herangezogen, mit dem sich die Stromstärke I und der sich daraus ableitenden Strömungswiderstand R berechnen lassen. Die Stromstärke ändert sich direkt proportional, der Strömungswiderstand umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Gefäßradius.

In den Gefäßen ist die Strömung jedoch nicht wie in der Annahme des Hagen-Poiseuille-Gesetzes zeitlich konstant, sondern pulsierend, wodurch der Strömungswiderstand einen größeren Betrag als errechnet annimmt.

Zudem ist der Strömungswiderstand, durch die Elastizität der Gefäße, vom Blutdruck abhängig, außerdem kann die laminare Strömung durch Auftreten von Wirbeln gestört werden, wodurch es zu Energieverlusten kommt.

Durch Aggregation der Erythrozyten nimmt die Viskosität des Blutes stark zu, was zu einer Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit führt. Wegen der Verformbarkeit der Erythrozyten kommt es durch die Abnahme des *hydrodynamischen Störeffektes* zu einer scheinbaren Abnahme der Viskosität, was sich in einer Erhöhung der Stromstärke äußert.

Fahraeus-Lindqvist-Effekt

Der *Fahraeus-Lindqvist-Effekt* beschreibt die Abhängigkeit der scheinbaren Viskosität vom Gefäßdurchmesser durch **Axialmigration** der Erythrozyten bei Gefäßen $< 300 \mu\text{m}$. Die steigende Stromstärke ergibt sich aus der Bildung einer nahezu erythrozytenfreien Randzone, die eine niederviskose Gleitschicht darstellt. Dementsprechend zeigt der Hämatokrit einen geringen Einfluß auf die Viskosität in Gefäßen der Mikrozirkulation und damit auch auf die Größe des peripheren Widerstandes.

Gefäßeigenschaften (Compliance)

Durch die Dehnung der Gefäßwände wird eine tangentielle Wandspannung σ_t aufgebaut, die von der Größe des *transmuralen Druck* P_{tm} (Differenz zwischen intravasalem und extravasalem Druck; näherungsweise gleich dem intravasalen Druck).

Die Gefäßelastizität wird durch den **Volumenelastizitätskoeffizienten E'** quantitativ als Verhältnis von Druck- zu Volumenänderung ($E' = \Delta P / \Delta V$) beschrieben.

Der Kehrwert des Volumenelastizitätskoeffizienten E' wird als Compliance (passives Dehnungsverhalten) bezeichnet.

Puls und Blutdruck

Durch die Systole des Herzens wird das Flüssigkeitsvolumen in den Gefäßen erhöht, wodurch es unter Erhalt der Stromstärke zu einer lokalen Querschnittserweiterung des Gefäßes kommt, die sich als *Pulswelle* fortpflanzt, die Strömungsgeschwindigkeit ist unabhängig von der Pulswellengeschwindigkeit und bedeutend langsamer.

- **Druckpuls:** Örtlich registrierbare Änderung des Wellendruckes.
- **Strompuls:** Örtlich registrierbare Änderung der Wellenströmung.
- **Volumenpuls:** Örtlich registrierbare Änderung des Gefäßquerschnittes.

Durch Reflexion der Pulswelle z.B. an Gefäßabzweigungen kommt es distal durch Interferenz zu einer **Zunahme** der Druckpulsamplitude und einer Abnahme der Strompulsamplitude in den Gefäßen.

- *Diastolischer Druck:* niedrigster Druckwert am Ende der Diastole.
- *Systolischer Druck:* Maximaler in der Systole erreichte Druck.
- *Blutdruckamplitude:* Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck.
- *Mittlerer Blutdruck:* Mittelwert über eine Pulszeitspanne durch Integration der Druckpulskurve über die Zeit.
- *Dikrotie:* Ausbildung eines zweiten kleineren Druckmaximums durch Reflexion des Druckpulses an der Aortenklappe.

Druckpuls

Zu Beginn der Systole steigt die Druckpulskurve der Aorta ascendens stark an (120 mmHg), zum Ende hin fällt sie wieder ab und bildet mit Ende der Systole durch einen kurzandauernden Rückstrom in Richtung der sich schließenden Aortenklappe eine deutliche **Inzisur**. In der Diastole nimmt die Druckpulskurve kontinuierlich bis zum Erreichen des diastolischen Blutdrucks (80 mmHg) ab. Im Vergleich dazu erreicht die Kurve der Strömungsgeschwindigkeit ihr Maximum (3-5 m/s) bereits im ersten Drittel der Systole, danach fällt sie ab und zeigt ebenfalls eine Inzisur. In der Diastole ändert sich die Strömungsgeschwindigkeit aufgrund fehlender Förderleistung nicht.

Strompuls (Geschwindigkeitsänderung)

Zur Peripherie hin nimmt die Druckamplitude (bei gleichzeitiger Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit) zu, die Dämpfung der Strömungsgeschwindigkeit zur Peripherie hin ist durch die nachlassende **Windkesselfunktion** der Gefäße gegeben (5-10 m/s in gr. Leitarterien; 1-2 m/s in den Venen).

Pulswellengeschwindigkeit (Gefäßdehnbarkeit/Compliance)

Durch Ermittlung zweier Druckpulse bei bekanntem Abstand der beiden Meßpunkte können Rückschlüsse auf das elastische Verhalten von Arterien gezogen werden.

Die Pulswellengeschwindigkeit nimmt mit steigender Entfernung von Herzen durch die Abnahme von Gefäßelastizität und Durchmesser **zu** (Aorta 4-5 m/s; A. femoralis 7 m/s; A. tibialis 9-10 m/s).

Durch die geringere Dehnbarkeit der Gefäße durch höheren Blutdruck und auch die geringere Gefäßelastizität im Alter kommt es ebenfalls zu einer Zunahme des Elastizitätsmoduls mit der daraus resultierenden höheren Pulswellengeschwindigkeit.

Peripherer Widerstand (20mmHg/l x min)

Der mittlere Blutdruck nimmt erst in den Widerstandsgefäßen (terminale Arterien, **Arteriolen**, Kapillaren und Venolen) deutlich ab, da erst hier der Strömungswiderstand erheblich ansteigt. Der Strömungswiderstand ist durch die *Vasokonstriktion* (aktive Durchmesseränderung) sehr variabel.

Niederdrucksystem (~20 mmHg)

Durch die Dehnbarkeit der venösen Gefäße ist im Niederdrucksystem ca. 85% des gesamten Blutvolumens enthalten, dazu gehören: Körpervenen, rechtes Herz, Lungengefäße, linker Vorhof, linker Ventrikel in der Diastole.

- **Zentraler Venendruck:** mittlerer Druck im rechten Vorhof (**4 mmHg/7cm H₂O**, schwankt mit Puls und Atmung), dient der Überwachung des **Blutvolumens** und ist durch Stauung (z.B. bei Herzinsuffizienz) erhöht. Eine Erhöhung führt durch Freisetzung von im Vorhofmyokard gebildetem ANF/ANP zur Diurese (**Henry-Gauer-Reflex** → RAAS↓, ADH↓).
- Postkapillare Venolen: 15-20 mmHg.
- Kleine Venen: 12-15 mmHg.
- Gr. extrathorakale Venen: 10-12 mmHg.
- Rechter Vorhof: 3-5 mmHg.

In einem Druckbereich von 0 mmHg sind die Venen kollabiert, wobei der Kollaps kein entscheidendes Hindernis für den venösen Rückstrom darstellt. Zum Erreichen eines kreisförmigen Querschnittes und dem damit maximal aufnehmbaren Volumens wird nur ein geringfügiger Druckanstieg benötigt (hohe passive Dehnbarkeit = **Compliance**). Ist dieser Querschnitt erreicht, führt nur eine starke Druckerhöhung zu einer weiteren Dehnung bzw. einer weiteren Volumenaufnahme (hohe Steifigkeit bzw. geringe Elastizität). Der Wert der Compliance ist bei Venen eine sehr variable Größe, da er sehr stark vom Füllungszustand, dem transmuralen Druck und dem Venentonus abhängt.

Venenpuls/Jugularispuls

Die Druckamplitude des *Venenpulses* wird durch den Stau des Blutes bei geschlossenen AV-Klappe aufgebaut und läuft entgegengesetzt der Blutströmungsrichtung durch das Niederdrucksystem.

- **a-Welle:** Erstes Erreichen der maximalen Druckamplitude während der **Vorhofkontraktion**.
- **c-Welle:** Zweites Erreichen der maximalen Druckamplitude durch **Trikuspidalklappenwölbung** (↗ maximaler Ventrikeldruck in der Anspannungsphase) in den rechten Vorhof.
- **x-Senke:** Minimaler Venendruck durch Verschiebung der **Ventilebene** in der Austreibungsphase.
- **v-Welle:** Diastolischer Druckanstieg (AV-geschlossen) in der Entspannungsphase.
- **y-Senke:** Druckabfall durch Bluteinstrom (AV-Öffnung) in den Ventrikel während der Füllphase.

Hydrostatische Indifferenzebene

Die durch das Gravitationsfeld hervorgerufenen hydrostatischen Drücke sind maximal, wenn die Gefäßbahnen parallel zur Erdanziehung angeordnet sind (Stehen). Die Drücke können bei vertikaler Einwirkung (Liegen) vernachlässigt werden. Die Ebene im Gefäßsystem, deren Druck und damit auch Gefäßquerschnitt bei Lagewechsel sich nicht verändert, wird als *hydrostatische Indifferenzebene* bezeichnet. Sie liegt beim Menschen etwa 5-10 cm unterhalb des Zwerchfells und weist einen Druck von **11 mmHg** auf. Oberhalb dieser Linie überwiegen die elastischen Eigenschaften des Niederdrucksystems, unterhalb die der passiven Dehnbarkeit.

Beim Übergang vom Liegen zum Stehen (**Orthostase**) kommt es in den Beinvenen zu einem Druckanstieg (Versacken durch erhöhten TPR) von ca. 90 mmHg und einer damit verbundenen Volumenverlängerung von ca. 500 ml Blut (MAP↓, SV↓→HZV↓).

Dementsprechend fällt der Druck nach kranial hin ab. Im rechten Vorhof und dem intrathorakalen Bereich kommt es ohne Kollaps der dort vorhandenen Venen zur Ausbildung eines Unterdruckes von (-3)-(-5) mmHg. In den Venen des Halses und des erhobenen Armes stellt sich ein negativer transmuraler Druck durch dessen Sogwirkung die Venen kollabieren. Bei Eröffnung der Halsvenen (z.B. zum Legen eines Venenkatheters) kann es bei Kopfhochlagerung zum Ansaugen von Luft kommen (*Luftembolie*).

Muskelpumpe - Atmungspumpe

Die *Venenklappen* bewirken zusammen mit der rhythmischen Kontraktion der umgebenden Skelettmuskulatur (*Muskelpumpe*; z.B. beim Gehen) einen segmentalen Blutfluss zum Herzen, ohne die Möglichkeit eines Blutrückflusses.

Die *Atmungspumpe* entsteht durch den bei der Inspiration aufgebauten Unterdruck (durch die Bewegung des Zwerchfells), der zu einer Weitung der Venen führt. Durch den aufgebauten Unterdruck wird Blut von den extrathorakalen in die intrathorakalen Venen gesaugt. Die inspiratorische Förderung des venösen Rückstroms ist vor allem im Bereich der oberen Hohlvene wirksam.

Mikrozirkulation

Unter dem Begriff Mikrozirkulation sind die durchblutungssteuernden Arteriolen und Venolen, die terminalen Lymphgefäße und die Kapillaren und postkapillären Venolen die dem Stoffaustausch dienen, zusammengefasst.

Vasodilatation

Die arteriellen Gefäße können ihren Querschnitt auf verschiedene Weise ändern:

- Sympathikus-Wirkung an β -Rezeptoren (α -Rezeptoren führen zur Konstriktion).
- Lokale Faktoren ($K^+ \uparrow$, $H^+ \uparrow$, $T \uparrow$, $pO_2 \downarrow$).
- Hormone (Kallikrein, Bradykinin, Histamin, Prostaglandin).

Endokrinologie

1 osmol = $6,023 \cdot 10^{23}$ osmotisch wirksame Teilchen pro kg (bzw. l) Lösungsmittel

1 mosm = 1/1000 osmol

Mechanismen

Wirkweise

- **Intrazellulärer Hormon-Rezeptor-Komplex:** Übt direkten („genomischen“) Einfluß auf die Syntheseleistung der Zelle aus.
- **Plasmazellmembranständiger Hormon-Rezeptor-Komplex:** Beeinflussung der Zelltätigkeit über second-messenger-Moleküle.
- **Parakrine / Autokrine Regulation:** Über Diffusion wirken Hormone direkt auf die benachbarten Zellen ein (Parakrin, vgl. Neurotransmitter), bzw. auf ihre Ursprungszellen zurück (Autokrin).

Regulation

- **Negative Rückkopplung:** Die negative Rückkopplung ist der vorherrschende Regelkreis von Hormonen. Die Rückmeldung vom Erfolgsorgan kann sowohl humoral als auch neural (Neurotransmitter) erfolgen.
- **Positive Rückkopplung:** Sehr seltene verstärkende Rückwirkung vom Erfolgsorgan (z.B. Aulösung der Ovulation durch Gonadotropin).
- **Autoinhibition:** Direkte Rückwirkung des ausgeschütteten Hormons auf die Drüsenzelle durch Autorezeptoren.

Chemische Klassifizierung

Peptidhormone

Somatostatin (D-Zellen des Pankreas), Glukagon (A-Zellen des Pankreas), Insulin (D-Zellen des Pankreas, Parathormon (Nebenschilddrüse), Kalzitinin (C-Zellen der Schilddrüse, ACTH (HVL).

Sind aufgrund ihres Aufbaus aus Aminosäuren hydrophiler und größer als Lipidhormone und binden an membranständige Rezeptoren. Nach Bindung an den membranständigen Rezeptor induzieren sie Second-messenger.

- HWZ: Minuten bis Stunden
- Proteolytischer Abbau durch z.B. Peptidasen in der Niere

Syntheseweg:

1. **Transkription** (DNA \rightarrow mRNA) im Zellkern, Entfernung der Introns.
2. **Translation** im ER; Peptidkettensynthesen zum *Prähormon* und Abspaltung der Signalsequenz zum *Prohormon*.
3. **Posttranslationale Modifikation** im Golgi-Apparat.
4. Speicherung in **Sekretgarnula**.
5. Sekretion durch **Exozytose**.

Steroidhormone (Lipidhormone der NNR)

Sexualhormone, Kortikoide, Kalziferol/Vitamin D.

Durchdringen aufgrund ihrer Fettlöslichkeit (Hydrophob) die Zellmembran und binden an meist zytoplasmatische Rezeptoren. Sie werden nicht in Granula gespeichert, sondern zirkulieren inaktiv an Transportproteine gebunden im Blut.

- Entstehung in NNR, Ovar/Testis aus der gemeinsamen Vorstufe *Cholesterol*.
- HWZ: Stunden bis Tage.
- Abbau durch Reduktion in der Leber (Glucuronidierung, Sulfonierung).

Vom **Progesteron** (21C) lassen sich alle anderen Steroidhormone (Kortikoide – 21C, Androgene – 19C) ableiten; es wird aus Cholesterol \rightarrow Pregnenolon oder direkt aus Acetyl-CoA \rightarrow Isopren in Ovar (Corpus luteum + Follikel), Plazenta und NNR gebildet. Es ist das wirksamste Gestagen und wird vorwiegend in der sekretorischen Zyklusphase (\rightarrow Proliferation der Uterusschleimhaut zur Implantation, Brustwachstum).

Schilddrüsenhormone (Thyrosin-Analoga)

Sind aus 2 über eine Ethergruppe verbundenen Aminosäuren aufgebaut, können einfach in Zellen eindringen und binden an Rezeptoren im Zellkern.

Neurohypophyse (HHL) aus Hypothalamus

Die im Hypothalamus (*Ncl.paraventricularis*, *Ncl.supraopticus*) gebildeten Hormone ADH und Oxytocin werden durch axonalen Transport (200-400mm/d) im *Tractus supraopticohypophysialis* zum HHL transportiert und über den Hypophysenhinterlappen in den Blutkreislauf sezerniert.

ADH (Vasopressin):

Das Peptidhormon ADH ist aus neun Aminosäuren aufgebaut die durch eine Cys-Cys-Disulfidbrücke zyklisch verbunden sind. Die Freisetzung erfolgt ab einer Zunahme der Plasmaosmolalität um 1 mosm/kg H₂O (normal ~290 mosm/kg). Die maximale Freisetzung wird ab einer Plasmaosmolalität von 295 mosm/kg H₂O erreicht und führt zu einer maximalen renalen Ausscheidung.

- **Renale Osmoregulation:** Bindung an den V₂-Rezeptor des Sammelrohres erhöht die cAMP Bildung (Adenylatzyklase), wodurch **AQP2** freigesetzt werden und die Permeabilität erhöht wird.
- **Vasokonstriktion:** Bindung an den V₁-Rezeptor der Gefäßmuskulatur erhöht den peripheren Widerstand (RR↑). Ab einer Verringerung des Blutvolumens um ~10% kommt es durch den **Henry-Gauer-Reflex** (Pressorezeptoren im rechten Vorhof) zur vermehrten Ausschüttung von ADH (10ng→50ng), auch ein Abfall des arteriellen Blutdrucks (Pressorezeptoren im Karotissinus/Aortenbogen) erhöht die ADH-Ausschüttung.

Diabetes insipidus: ADH-Mangel mit verschiedenen Ursachen:

- Mutation des AQP2-Proteins (*Diabetes insipidus renalis*, erblich)
- Hypothalamusschädigung (z.B. Tumoren, OP)
- Schädelhirntrauma, Enzephalitis, Meningitis

ADH-Überproduktion durch Bronchialzellkarzinom oder andere Ursachen führen zur verstärkten **Wasserretention**. Erst im Vergleich zur Serumosmolalität fällt der scheinbar normale ADH-Wert als erhöht auf.

Oxytocin

Wird zusammen mit ADH gebildet, die Ausschüttung kann durch den *Ferguson-Reflex* (mechanische Reizung der Vagina und Cervix uteri) oder den *Milchejektionsreflex* stimuliert werden, es wird ausserdem ab dem 280. Schwangerschaftstag freigesetzt. Die Struktur des Oxytocin weist eine hohe Homologie zum ADH auf und unterscheidet sich in nur 2 Aminosäuren. Bewirkt **Uteruskontraktion** und **Milchejektion**.

Adenohypophyse (HVL)

Die HVL-Hormone werden nicht nerval sondern durch Releasing (RH) und Inhibiting-Hormone (ICH) aus dem Hypothalamus (neuromuskuläre Kette über das Pfortadersystem) reguliert. Die pulsartige GnRH-Ausschüttung und die damit erhöhte LH/FSH-Sekretion führt zur Pubertät.

GH/STH (Wachstumshormon, Somatotropin)

GH wirkt als nichtglandotropes Hormon auf den gesamten Organismus und reguliert die langfristige Entwicklung bzw. das Längenwachstum; ausserdem stimuliert es die Synthese der Wachstumsfaktoren IGF₁ (Längenwachstum von Knorpel und Knochen) und IGF₂ in der Leber.

Die Synthese von GH in der Adenohypophyse wird durch **Somatoliberin** (GHRH) und **Somatostatin** (SIH) aus dem Hypothalamus reguliert; Somatostatin hemmt die Aufbereitung und Aufnahme von Nährstoffen im Magen-Darm-Trakt. Eine direkte Hemmung der Hypophyse ist nur durch Dopamin möglich.

Durch GH wird die Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen erhöht, wodurch die Proteinsynthese gesteigert wird, ausserdem wird die Lipolyse und Glykogenolyse (Wirkung als **Insulinantagonist**) stimuliert.

Die somatische Wachstumsbeschleunigung durch GH wird durch die Somatomedine (IGF_{1,2}) vermittelt, welche eine Steigerung der Zellproliferation und Proteinsynthese bewirken. Im Muskel wirken sie Insulinähnlich und steigern die Glukoseaufnahme und den Glukoseverbrauch.

Als Folge von GH- bzw. IGF-Mangel kommt es bei Heranwachsenden zu hypophysärem Minderwuchs (Zwergenwuchs).

Eine Überproduktion, die meist von Tumoren ausgelöst wird, führt vor der Pubertät zu Gigantismus (Riesenwuchs), danach zu Akromegalie (Vergrößerung der distalen Körperteile).

Prolaktin (PrL)

Das in der Adenohypophyse gebildete Prolaktin dient der Stimulation (x20) und Aufrechterhaltung der Milchsynthese (die Konzentration bei Frauen und Männern ist jedoch gleich), die Stimulation erfolgt durch TRH (Thyroliberin), Oxytocin und Östrogene, deren Ausschüttung durch mechanische Stimulation (Saugen) der Mamille ausgelöst wird.

Die Hemmung erfolgt primär durch Dopamin als auch über Somatostatin, GABA und PIH (entspricht Dopamin).

CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon)

Das Peptidhormon CRH wird hauptsächlich zusammen mit ADH im *Ncl. paraventricularis* gebildet und über das Portalsystem an die Adenohypophyse abgegeben, CRH wird auch in anderen Teilen des ZNS, in der Lunge, den Nebennieren und im Magen-Darm-Trakt gebildet.

CRH dient der Stimulation von Synthese und Freisetzung von **ACTH** in der Hypophyse (Aktivierung der Adenylatzyklase).

Bei Stress führt CRH zu einem Anstieg der Adrenalin/Noradrenalin-Konzentration im Blut, wodurch sympathische Wirkungen verstärkt werden.

ACTH (Adenocortikotropes Hormon, Kortikotropin)

Das Proteohormon ACTH wird in den POMC-Zellen (ACTH, lipotropes Hormon, β-Endorphin) des HVL gebildet und durch CRH oder Katecholamine (Stress) freigesetzt, die Ausschüttung unterliegt einem zirkadianem Rhythmus (Maximum

am frühen Morgen). Da bei vermehrter ACTH-Produktion auch mehr MSH produziert wird, tritt eine stärkere Hautpigmentierung durch Erhöhung der Melaninsynthese auf (→ Morbus Addison).

In der Zona fasciculata wird durch Adenylatzyklase vermehrt cAMP produziert, was die Steroidsynthese und Glukokortikoidfreisetzung stimuliert.

Eine Erhöhung des Plasma-Kortisolspiegels führt durch negative Feedback-Hemmung zur verminderten Sekretion von CRH/ACTH im HVL.

TSH (Thyroidea-Stimulierendes-Hormon)

Dient der Stimulation der Schilddrüse (glandotrop) und wird durch negative Rückkoppelung von TRH aus dem Hypothalamus und T₃ reguliert.

FSH (Follikel-Stimulierendes Hormon)

Glandotropes Steroidhormon, welches der Regulation des Menstruationszyklus bzw. Spermio-genese dient und durch GnRH reguliert wird.

LH (Lutensierendes Hormon)

Glandotropes Steroidhormon, welches die Follikelreifung und Ovulation bzw. Stimulstion der Androgensynthese bewirkt; wird wie FSH durch GnRH reguliert.

Nebennierenrinden-Hormone (Kortikoide, Androgene)

- *Zona reticularis*: Bildung der **Androgene** (z.B. DHEA, Testosteron) und Glukokortikoide.
- *Zona fasciculata*: Bildung der **Glukokortikoide** (z.B. Kortisol).
- *Zona glomerulosa*: Bildung der **Mineralokortikoide** (z.B. Aldosteron).

Synthese der Steroidhormone

Für alle Steroidhormone ist Cholesterol die Grundsubstanz. Es wird nach Aufnahme durch die Zellen in den Mitochondrien und dem Cytosol zuerst zu Pregnonolon und schließlich zu Kortisol, Aldosteron oder DHEA modifiziert.

Nach Sekretion in die Blutbahn werden alle Steroide an spezifische Transportproteine (CBG-Kortisolbindende Globuline und Albumin) gebunden. Die Ausscheidung der Steroide erfolgt nach Glucuronidierung in der Leber über Galle und Niere.

Glukokortikoide (insb. Kortisol)

Glukokortikoide dienen der Bereitstellung von Energie durch Stimulation der **Glukoneogenese** (Leber) und werden u.a. in Stresssituationen vermehrt freigesetzt.

Kortisol greift in diverse Stoffwechselprozesse ein und ist auch an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Immunreaktionen beteiligt:

- Steigerung der Amino- und Fettsäureaufnahme in der Leber (**anabole** Wirkung).
- Stimulation der **Glukoneogenese** und Glycogensynthese.
- **Katabole** Wirkung in Muskeln, Haut und Knochen (Stimulation des Eiweiss- und Knochenabbaus sowie Hemmung der Aminosäure- und Glukoseaufnahme).
- Stimulation der **Katecholwirkung**, durch vermehrte Adrenalin-Bildung.
- Diabetogene Wirkung durch Anstieg des Blut-Glukose- und Fettsäurespiegels.
- Hemmung entzündlicher Prozesse.

CRH (Corticotropin-releasing-hormon) $\xrightarrow{\text{HVL (POMC)}}$ **ACTH** (Kortikotropin) $\xrightarrow{\text{Nebennierenrinde}}$ **Glukokortikoide**

Cushing-Syndrom = Hyper-Kortisolismus

Erhöhte Kortisol-Konzentration im Plasma, zumeist ausgelöst durch eine hyperphysäre ACTH-Überproduktion (durch Mikroadenome), **NNR-Tumore** oder Bronchial-Karzinom (paraneoplastische ACTH-Sekretion).

Diagnose durch Dexametason-Hemmtest, bei dem die hypophysäre ACTH-Ausschüttung gehemmt wird, was beim gesunden zum Absinken des Kortisol-Spiegels, bei hypophysärem Cushing-Syndrom zu einer leichten Supression und beim NNR-Tumor (oder Bronchial-Karzinom; Morbus Cushing) zu keiner Supression führt.

Merkmale:

- Stiernacken.
- Gesichtsrötung.
- Stammfett-Betonung.
- Striae am Abdomen.

Morbus Addison = Hypo-Kortisolismus

Der durch **autoimmune** Zerstörung der NNR hervorgerufene Hypo-Kortisolismus äußert sich in einem Mangel an Gluko- und Mineralo-Kortikoiden. Dadurch wird eine Hyponatriämie, Hyperkaliämie, leichte Ermüdbarkeit, Schwäche und eine Azidose hervorgerufen. Bei zusätzlichen Störungen des Wasser- und Elektrolyshaushaltes tritt eine lebensbedrohliche

Addison-Krise ein. Die fehlende negative Feedback-Hemmung durch Kortisol führt zu einer Überproduktion ACTH und MSH, wodurch die Haut und die Schleimhäute stark **pigmentiert** sind.

Mineralokortikoide (Aldosteron), aus Zona glomerulosa

Mineralokortikoide dienen der Regulation des **Elektrolyt**- und Wasserhaushaltes (Natriumrückresorption in den Nierentubuli, Kalium- und Protonenausscheidung) und werden bei Natriummangel bzw. Kaliumanstieg vermehrt freigesetzt. Aldosteron wirkt auf den **distalen Tubulus** der Niere und bewirkt durch luminale Depolarisation eine Erhöhung der H_2O/Na^+ -Resorption und K^+ -Ausscheidung im Darm.



Conn-Syndrom = Hyperaldosteronismus

Der durch einen **Tumor** der NNR erhöhte Aldosteronspiegel im Plasma verursacht durch die Stimulation der **Na^+K^+ -Pumpe** eine erhöhte Ausscheidung und Akkumulation von K^+ in den Nierenepithelzellen. Da Aldosteron auch die Säureausscheidung fördert, kommt es durch die entstehende Alkalose zu einem vermehrten Übertritt von K^+ in die Nierenkanälchen.

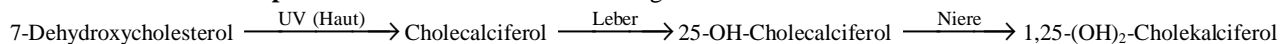
Androgene (insb. DHEA)

Als wichtigster Vertreter der Androgene gilt das DHEA (Dihydroepiandrosteron), ein schwach wirksames männliches Sexualsteroid. Es werden auch geringe Mengen an Testosteron und Östrogen synthetisiert.

Leber- und Nieren-Hormone

Kalzitriol (Vitamin-D-Hormon) → Kalzium-Stoffwechsel, Steroidhormon

Kalzitriol ist das wichtigste Hormon (zusammen mit Parathormon und Kalzitinin) des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels und erhöht die **Kalzium-Resorption** im Darm. Es entsteht mehrstufig in Leber und Niere.

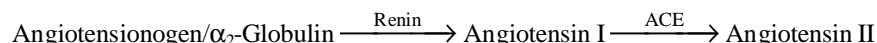


Hyperkalziämie

Zu einer Hyperkalziämie kommt es bei primärem Hyperparathyroidismus verursacht durch ein Adenom oder durch vermehrten **Knochenabbau** aufgrund exzessiver Zufuhr von Vitamin D. Dabei wird das Löslichkeitsprodukt von $CaHPO_4$ im Blut überschritten, so dass sich im Nierenparenchym und anderen Organen Kristalle bilden. Neurologisch kommt es zur Lethargie über die Psychose zum Koma.

Die übermäßige Steigerung der Magensaftproduktion führt zu Magengeschwüren und Erbrechen, sowie Herzrhythmusstörungen und Muskelschwäche.

RAAS (Renin-Angiotensin-System)



Die Peptidase Renin wird von Granulazellen (Vas efferens) des **juxtaglomerulären Nierenapparates** gebildet, es katalysiert die Bildung von Angiotensin I aus α_2 -Globulin (Angiotensinogen) der Leber. Die Sekretion wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst:

- Stimulation durch **Minderdurchblutung** (Perfusionsdrucks $< 55\text{mmHg MAP}$) der Nieren durch Barorezeptoren.
- $Na^+\downarrow$ an **Macula densa**-Zellen.
- Sympathische Innervation durch Stimulation der **β_1 -Adrenorezeptoren**, sowohl indirekt über das Blut als auch direkt durch die sympathischen Nierenerven.
- Hemmung durch Angiotensin II (bzw. Aldosteron) und β -Rezeptorblocker.

Mittels des Angiotensin-converting-enzyme (**ACE**) in den Gefäßwänden entsteht aus dem inaktiven **Angiotensin I** (Dekapeptid) Angiotensin II (Oktapeptid).

Angiotensin löst eine **renale Vasokonstriktion** direkt an den Artriolen aus, außerdem stimuliert es die Aldosteron-Freisetzung aus der Nebenniere (*Zona glomerulosa*) und steigert die proximale Na^+ -Resorption (Verminderung der Na^+ -Ausscheidung).

Je nach Ort der Vasokonstriktion kann ein unterschiedlicher Einfluss auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) genommen werden:

- Erhöhung der GFR bei Erhöhung des efferenten Arteriolenwiderstandes (Bei Volumenmangel).
- Verminderung der GFR bei Erhöhung des afferenten Arteriolenwiderstandes (Bei Volumenüberschuss).

Neben seiner kurzen Halbwertszeit von ca. 2 min wird es von Angiotensinasen zum inaktiven Angiotensin III (Heptapeptid) abgebaut, ausserdem erregt Angiotensin II Neurone im 3. Ventrikel des ZNS (*Subfornicalorgan*), wodurch im Hypothalamus der mediale *Nucleus präopticus* stimuliert wird, der das Trinkverhalten steuert.

EPO (Erythropoietin)

EPO stimuliert und reguliert die Proliferation der Blutstammzellen im Knochenmark, der Stimulus ist $pO_2\downarrow$.

Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone **Trijodthyronin T₃** und Tetrajodthyronin [Thyroxin] T₄ bewirken eine **Steigerung der Proteinsynthese** aller Körperzellen (insb. Nervengewebebildung), sowie eine Steigerung des Na⁺/K⁺-Transportes.

Die Hormone werden durch Einbau von aktiv aufgenommenem Iod in Thyreoglobulin (über Zwischenschritte) in Epithelzellen gebildet, in den Schilddrüsenfollikeln gespeichert und diffundieren als Plasmaproteine (TBG, TBPA) gebunden ins Blut.

Die Sekretion von TSH im HVL wird durch TRH aus dem Hypothalamus stimuliert, die Sekretion von T₃ und T₄ wird über negative Rückkopplung der Schilddrüsenhormon-Konzentration gehemmt.

Wirkung

Die hydrophoben Hormone diffundieren durch die Zellmembran und wirken (ähnlich der Steroidhormone) regulatorisch auf die Transkription und die mRNA-Stabilität im Zellkern.

Metabolisch führen die Schilddrüsenhormone zu einer Steigerung der **Grundumsatzrate** (BMR, base metabolic rate), was sich in einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch und steigender Körpertemperatur äußert: Kohlenhydrat- und Fettresortion↑, Glykogenolyse↑, Glukoneogenese↑, Glukoseoxidation↑, Lipolyse↑.

Das Vorhandensein von Schilddrüsenhormonen fördert am Herzen, an der Muskulatur, am Fettgewebe und an den Lymphozyten die Bildung von **b-Rezeptoren** (erhöhte Katecholaminsensibilität).

Pathologie

- Hyperthyreose: Bildung von Auto-AK gegen den TSH-Rezeptor → erhöhte Schilddrüsenaktivität → BMR↑, T↑, β-Rezeptoraktivität↑ (Herz-, Kreislaufstimulation).
- Hypothyreose: Iodmangel/Synthesestörung → Kretinismus (gestörte Entwicklung, insb. ZNS), BMR↓, Herzfunktion↓, Myxödem ().

Kazitonin (CT): Osteoblasten↑

In den C-Zellen der Schilddrüse gebildetes Peptidhormon (32AS), das als Antagonist des Parathormon (Nebenschilddrüse) die Plasma Ca²⁺-Konzentration durch **Stimulation der Osteoblasten** (Einbau in Knochen, z.B. bei Hyperkalzämie), verminderte Resorption im Darm und verminderte Rückresorption in den Nierentubuli senkt.

Nebenschilddrüsen-Hormone (Kalzium-Stoffwechsel)

Parathormon (PTH): Osteoklasten↑, Kalzitriol (Niere)↑

Erhält in Verbindung mit Kalzitonin (Antagonist aus der Thyroidea) und Kalzitriol (Leber, Niere) die Kalzium-Phosphat-Homöostase. Ein erhöhter Ca²⁺-Spiegel im Plasma führt zur Senkung der cAMP-Konzentration, was die PTH-Freisetzung hemmt.

Parathormon veranlasst die Osteoblasten Zytokine freizusetzen, welche die **Osteoklasten** aktivieren und so den Ca²⁺-/PO₄²⁻-Spiegel im Blut erhöhen. Ausserdem wird die Phosphatresorption in den Nierentubuli gehemmt und die Reabsorption von Ca²⁺ in der Henle-Schleife stimuliert.

Parathormon $\xrightarrow{\text{Osteoblasten}}$ Zytokine \rightarrow Stimulation der Osteoklasten

Hypokalziämie

Zu einer Hypokalziämie kommt es bei einem PTH-Mangel verursacht durch eine Schädigung/Entfernung der Epithelkörperchen, einer ungenügenden Kalziumresorption aus dem Darm verursacht durch Kalzitriol-Mangel, einer durch Hyperventilation verursachten Alkalose (Bindung des Kalziums ans Albumin) oder durch eine Erhöhung des PO₄²⁻-Spiegels (Bildung von CaHPO₄-Kristallen). Bei Kindern löst ein Hypokalziämie **Rachitis** aus, die durch Knochendeformierung, Tetanie und eingeschränktem Skelettwachstum gekennzeichnet ist. Beim Erwachsenen entsteht eine **Osteomalzie**, bei der eine zunehmende Entkalkung der Knochen eintritt. Symptomatisch macht sich eine Hypokalziämie durch **tetanische Krämpfe** bemerkbar.

Weibliche Geschlechtshormone

- Östrogen: Von Graaf-Follikeln, Corpus luteum und Plazenta gebildete Steroidhormone (**Estradiol, Estron, Estriol**), die Glukuronidierung renal ausgeschieden werden.
- **Gestagen** (Progesteron) aus Corpus luteum, Natagonist der Östrogene und Kortisol (→ Zyklusregulation).
- **HCG** (Human chorionic gonadotropin), in den Langerhans-Inseln der Plazenta gebildeter Schwangerschaftsmarker.
- **HPL/HCS** (Human placental lactogen), in den Synzytiotrophoblasten der Plazenta gebildetes Hormon der Brustdrüsenstimulation.

Nerven

Jede lebende Zelle hat ein **Ruhemembranpotential**, das je nach Zelltyp ca **-70mV** beträgt und näherungsweise dem K^+ -Gleichgewichtspotential entspricht; es wird aufrechterhalten durch:

- Elektrogener Transport von Na^+ aus der Zelle und K^+ in die Zelle über die **$Na^+-K^+-ATPase$** ($3Na^+\uparrow$, $2K^+\downarrow$ pro Zyklus) zur Wiederherstellung des Ruhemembranpotentials.
- **Ionenkanäle**, selektive Poren für den Durchtritt und transmembranen Transport von Ionen.
 - Richtung und Rate des Transportes werden von der elektrochemischen Triebkraft vorgegeben.
 - Der Öffnungszustand wird über Membranpotential, Agonisten u.a. Regelkreise gesteuert.

Ion	ICR [mmol/l]	ECR [mmol/l]
Na^+	15	140
K^+	140	4
Ca^{2+}	$< 10^{-4}$	2.5
Cl^-	5	100
HCO_3^-	10	25
Phosphate	110	-

Durch die geringe Permeabilität der Zellmembran für Na^+ (sowie negativ geladene Proteine und org. Phosphate) kann keine passive Rückdiffusion stattfinden kann. Für K^+ sowie für Cl^- sind die Zellmembranen hingegen permeabel, daher kann Rückdiffusion stattfinden.

Das Gleichgewichtspotential lässt sich mit der vereinfachten Nernst-Gleichung berechnen:

$$E = 61mV \cdot \log (c_{ECR}/c_{ICR})$$

Aktionspotential (Nerv=1ms, Muskel=10ms, Herz=200ms)

Änderung der Ionenleitfähigkeit der Zellmembran auf einen Reiz; beim Nerv stellt es das weitergeleitete Signal dar, im Muskel führt es zur Kontraktion.

Sobald ein kritischer Wert des Membranpotentials erreicht wird (**Schwellenwert -50mV**) laufen werden die spannungsgesteuerten schnellen Na^+ -Kanäle (und mit geringerem Betrag die cAMP gesteuerten Ca^{2+} -Kanäle) geöffnet ($g_{Na}\uparrow$, $g_{Ca}\uparrow$), es kommt Verringerung des neg. Ruhemembranpotentials (K^+ -Gleichgewichtspotential) zu 0 mV hin (**Depolarisation**). Bei einer Depolarisation wird nur 1/100.000 der Na^+ -Menge im ICR abgegeben.

Durch die verzögerte Repolarisation über die langsamen K^+ -Kanäle kommt es zum **Overshoot** (Aufstrich, 0.2-0.5ms) mit positivem Potential. Im Herzmuskel bewirken die Ca^{2+} -Kanäle eine längere Aufrechterhaltung der Depolarisation (Plateauphase).

Durch die langsamen K^+ -Kanäle (und die schnell wieder geschlossenen Na^+ -Kanäle) kommt es bei der Repolarisation kurzzeitig zu einer Hyperpolarisation, die zur nicht-Erregbarkeit führt (**absolute Refraktärzeit**), der absoluten Refraktärzeit schließt sich eine **relative Refraktärzeit** an, in der sich ein Aktionspotential geringerer Höhe und Anstiegssteilheit auslösen lässt.

Nervenfasern

Nervenfasern haben einen erheblichen Längswiderstand und sind unmyelinisiert schlecht isoliert (Membran wirkt als Kondensator → kapazitiver Stromfluss), die Leitgeschwindigkeit in solchen marklosen Nervenfasern ist mit ca. 1 ms niedrig. Eine Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit wird bei myelinisierten Nervenfasern durch überspringen von Ladungen an myelinfreien Ringen erreicht (**saltatorische Erregungsleitung**).

	Faserart	NLG [m/s]	Efferent	Afferent	Lloyd/Hunt	NLG [m/s]
Myelinisiert	Aa	100	α -Motoneuronen	Primäre Muskelspindelafferenz, Afferenz des Sehnenorgans	Ia	70 – 120
	Ab	50		Sekundäre Muskelspindelafferenz, Mechanoafferenz der Haut	Ib	40 – 70
	Ag	30	γ -Motoneuronen	Motorisch zu Muskelspindel	III	10 – 40
	Ad	20		Hautafferenz für Temperatur und Nozizeption	III	
	B	10	Präganglionäre Fasern	Chemoafferenzen viszerale Afferenzen		
Unmyelinisiert	C	1	Postganglionäre Fasern	Mechano-, thermo-, und chemosensible Afferenzen der Haut und tieferer Strukturen	IV	0,5 - 2

Messung des Aktionspotentials über **Voltage-clamp**-Technik

Es wird ein depolarisierender Wert „geklemmt“, was zuerst zu einem Einwärtsstrom führt, der in einen Auswärtsstrom übergeht, durch Zugabe von **Tetrodotoxin** (jap. Kugelfisch) oder Saxitoxin (Dinoflagellaten) werden die **Na^+ -Kanäle** (nicht ATPase!) blockiert und so die Na^+ -Leitfähigkeit effektiv inhibiert.

- Messung der beteiligten K^+ -Kanäle (Auswärtsstrom).

Durch Zugabe von **Tetraethylammonium** werden die **K^+ -Kanäle** blockiert und so die K^+ -Leitfähigkeit unterbunden

- Messung der beteiligten Na^+ -Kanäle (Einwärtsstrom).

Durch Zugabe von Ouabain (**g-Strophanthin**) werden die **Na⁺-K⁺-ATPasen** gehemmt (Zusammenbruch des Ruhepotentials durch Einstrom von Na⁺, Cl⁻ und Wasser, Verlust von K⁺).

- **Rheobase**: Schwellenwert, die bei langandauernder Reizung zur Auslösung eines Nervenimpulses notwendig ist.
- **Chronaxie** : Minimale Zeitdauer, die bei Reizung (Hautelektroden) mit doppelter Rheobase, einen Nervenimpuls hervorruft.
- Die **Reizstärke** bewirkt eine Amplitudenmodulation des Rezeptors (Depolarisationssteilheit), beeinflusst die relative Refraktärzeit und bestimmt so die **Frequenz** der ausgelösten Aktionspotentiale.

An der **chemischen Synapse** bestimmt die AP-Frequenz die Anzahl der in den synaptischen Spalt freigesetzten Transmittervesikel, die Konzentration des Neurotransmitters ist ausschlaggebend für die Geschwindigkeit der Depolarisation der postsynaptischen Zelle.

Motorische Endplatte

Die Erregungsübertragung vom Motoneuron zur Muskelfaser geschieht an einer spezialisierten Synapse (**motorische Endplatte**); die ankommenden Aktionspotentiale lösen eine Ausschüttung von Acetylcholin aus das durch den synaptischen Spalt diffundiert und an der motorischen Endplatte ein AP (→ Muskelzuckung) induziert. Die von einem Motoneuron/einer Endplatte erregten Muskelfasern (die immer zu dem selben Fasertyp (I/II) gehören bilden eine **motorische Einheit**.

Die ACh-Synthese erfolgt im Zytoplasma der Nervenenden, die Beendigung der ACh-Wirkung über die ACh-Esterase im synaptischen Spalt erreicht.

Es gibt zwei Typen von ACh-Rezeptoren, an den **nikotinergen Rezeptoren** wirkt Nikotin in mäßigen Konzentrationen ebenso wie ACh erregend (in höheren Konzentrationen jedoch hemmend). Rezeptorantagonist ist Curare.

An den **muskarinergen Rezeptoren** (vorwiegend postganglionär im Parasympathikus) wirkt Muskarin (Gift des Fliegenpilzes) an ACh-Rezeptoren erregend. Rezeptorantagonist ist Atropin oder andere **Parasympatholytika**, Parasympathomimetika (Pilocarpin) wirken als Muskarinrezeptorantagonisten.

		Nikotinerge Synapse	Muskarinerge Synapse
Vorkommen		Motorische Endplatte, präganglionär in autonomen Ganglien, ZNS	Postganglionär parasympathisch, ZNS, Autorezeptoren
Transmitterfreisetzung	Verstärkt	β-Bungarotoxin (Schlangengift)	
	Geschwächt	Botulinumtoxin (irreversibel), Mg ²⁺	Mg ²⁺
Bindung an postsynaptischen Rezeptor	Agonist	Nicotin Succinylcholin Dekamethonium	Muscarin Methacholin Carbachol Pilocarpin
	Antagonist	α-Bungarotoxin d-Tubocurarin (Curare) Gallamin Hexamethonium	Atropin Scopolamin Pirenzepin
Spaltung des ACh		Hemmung durch ACh-Esterase-Hemmer wie Eserin, E 605 und Sarin	

Sowohl das exzitatorische postsynaptische Potential (EPSP, 100µV-10mV, 5-100 ms) als auch das inhibitorische postsynaptische Potential (IPSP) sind das Ergebnis der Transmitterfreisetzung und der daraus resultierenden Depolarisation. Um ein **EPSP** hervorzurufen, muss der ausgeschüttete Neurotransmitter am Rezeptor der postsynaptischen Membran die Wirkung eines ankommenden Aktionspotentials auslösen (zuerst **Na⁺-Einstrom**, dann K⁺-Ausstrom).

Um ein **IPSP** hervorzurufen, hat der ausgeschüttete Neurotransmitter am Rezeptor der postsynaptischen Membran die entgegengesetzte Wirkung eines ankommenden Aktionspotentials (zuerst **K⁺-Einstrom**, dann Cl⁻-Ausstrom).

EPSP und IPSP an einer Zellmembran beeinflussen sich gegenseitig durch Amplituden- und Frequenzmodulation.

- **Botulismus (Lebensmittelvergiftung)**: Das Botulinustoxin wirkt im peripheren Nervensystem an den motorischen Endplatten; die präsynaptische **Transmitterfreisetzung** wird stark abgeschwächt, was zur kompletten Lähmung der glatten Muskulatur führt; Folge ist der Tod durch Atemlähmung.
- **Tetanus (Wundstarrkrampf)**: Das Toxin wandert ins Rückenmark ein und hemmt dort die Freisetzung **hemmender** Neurotransmitter (Glycin, GABA); führt zu krampfartiger Muskelstarre des gesamten Körpers; Folge ist der Tod durch unmögliche Atmung.
- **Suxamethonium** (Succinylcholin): Wirkt als ACh-Agonist dauerdepolarisierend.

Muskeln

Motorischer Kortex

Besteht aus primärem (**Gyrus präcentralis, Area 4**) und sekundärem (**Area 6**) motorischen Areal und dient der Koordination gerichteter Bewegungen. Eine Reizung des somatotropen Gyrus präcentralis löst kontralaterale Kontraktionen in kleinen Muskelgruppen (Finger, Lippen, Zunge) aus, Area 6 steuert Extremitäten- und Rumpfbewegungen.

Die Efferenzen laufen in den Axonen der Pyramidenbahn zu Interneuronen im Rückenmark (80% gekreuzt).

Verlauf: Antrieb (Limbisches System, Hypothalamus) → Entwurf (Assoziationskortex) → Basalganglien/Kleinhirn → Thalamus → Motorischer Kortex. Über Olivenkerne und Kleinhirn verläuft eine supraspinale Rückkopplungsschleife.

Mukelfilamente

Der Grundbaustein aller Muskeln ist die *Myofibrille*. Diese ist aus Myosin- und Aktinfilamenten zusammengesetzt (= Myofilamente), deren Anordnung den für den Muskeltyp spezifisch ist.

- **Myosin:** Das Molekül besteht aus je 2 verdrehten Polypeptidketten (Schaft = *leichtes Meromyosin*; Hals + Köpfchen = *schweres Meromyosin*). Myosinfilamente sind Bündel aus 150-260 dieser Moleküle, wobei deren herausragende schwere Meromyosinanteile die Verbindung zum Aktin herstellen.
- **Aktin:** Das Aktinfilament ist eine aus 2 F-Aktinketten aufgebautes helikales Molekül, dessen Stabilisierung durch *Tropomyosin* bewerkstelligt wird. *Troponin* kommt nur in quergestreifter Muskulatur vor, wo es der Kontraktionsregulation dient.

Muskeltypen

Quergestreifte Muskulatur (Skelett- und Herzmuskulatur)

Einige 100 Myofibrillen bilden eine Muskelfaser, die vom Sarkolemm umschlossen wird. Die Muskelfasern sind zu Faserbündeln zusammengelagert.

Die quergestreifte Struktur ergibt sich aus der regelmäßigen Anordnung der Myofilamente in der Myofibrille, deren funktionelle Einheit das **Sarkomer** ist. Das Sarkomer wird durch die **Z-Scheiben** begrenzt in denen die Aktinfilamente verankert sind, die als isotrope **I-Bande** in der Nähe der Scheibe als aufgehellter Bereich sichtbar werden.

Die Myosinfilamente sind ebenfalls in einer Membran (**M-Linie**), die mittig zwischen zwei Z-Scheiben liegt, verankert und treten als hellere **H-Zone** in Erscheinung. Die Region, in der sich die Myofilamente überlappen, stellt sich als schwarze anisotrope **A-Bande** dar.

Dem Tropomyosinmolekül der Aktinfilamente liegt in regelmäßigen Abständen ein **Troponinkomplex** auf, der über die Bindung von Ca^{2+} die Kontraktion reguliert

Die synaptische Übertragung erfolgt über die motorischen Endplatten der Motoneuronen, wobei ein Motoneuron je eine Muskelfaser mittels Acetylcholin innerviert, da keine gap-junctions vorkommen.

Beim Herzmuskel jedoch wird die Erregung ausschließlich durch gap-junctions (in den **Glanzstreifen**) weitergeleitet.

Glatte Muskulatur

Aufgrund der unregelmäßigen Anordnung der Myofilamente zueinander tritt keine Querstreifung auf. Im Verhältnis zu den quergestreiften Myofibrillen enthält glatte Muskulatur relativ mehr **Aktin**, die Aktinfilamente sind über „**dense bodies**“ miteinander verknüpft und über „**dense patches**“ mit dem Sarkolemm.

Neben den „multi-unit-types“ kommen auch „single-unit-types“ vor, in denen die glatten Muskelzellen über gap-junctions zu Funktionsgruppen zusammengefasst sind, die zusammen von einem Nerv innerviert werden.

Die Regulation der Kontraktion läuft über **Caldesmon** und **Calponin** (vgl. Troponin) ab.

Sliding-Filament-Model

Das Sliding-filament-Model beschreibt die Muskelkontraktion anhand des parallelen Vorbeigleitens der Myofilamente aneinander, welches durch die Drehung des Myosinkopfes hervorgerufen wird. Dabei nehmen die Aktinfilamente die Z-Scheibe mit sich und verursachen so eine Kontraktion des Sarkomers. Eine einzelne Anlagerung und Drehung verschiebt die Myofilamente nur 1% ihrer Gesamtlänge. Die Verkürzung um 50% bei quergestreifter und um sogar 75% bei glatter Muskulatur wird durch zyklische Wiederholung der Myofilament-Wechselwirkungen erreicht. Der Zyklus des elementaren Kontraktionsprozesses wird in vier Phasen unterteilt :

- **Phase 1 :** Der Myosinkopf ist fest mit dem Aktinmolekül verbunden (45° Rigorstellung).
- **Phase 2 :** Durch Bindung von ATP löst sich der Myosinkopf unter Änderung des Myosinkopfwinkels (45°→90°) vom Aktin. Das gebundene ATP wird in Anwesenheit von Mg^{2+} durch die ATPase-Aktivität des Myosins zu $\text{ADP}+\text{P}_i$ gespalten.
- **Phase 3 :** Gebundenes $\text{ADP}+\text{P}_i$ steigert Affinität vom Myosin zum Aktin und einer erneute Anlagerung findet statt. Benachbarte Aktin beschleunigt die primäre Abgabe von P_i
- **Phase 4 :** Der Übergang in diesen Zustand ist die eigentliche Kraftstufe (Gleitbewegung). Der Myosinkopf wird unter Änderung des Myosinkopfwinkels von 90° auf 50° eine Schritt zwischen die Aktinfilamente gezogen. Das noch gebundene ADP wird abgegeben und der Myosinkopf kehrt in seine ursprüngliche Winkelkonformation von 45° zurück.

Kontraktionsvorgang

Skelettmuskulatur

Die AP von Muskel- und Nervenzellen laufen durch das Alles-oder-nichts Prinzip stereotyp ab (gleiche Amplitude und Dauer), die Kontraktionskraft wird durch Frequenzänderung des AP gesteuert (ab 20 Impulse/s kommt es zur tetanischen Kontraktion. Durch das AP von der motorischen Endplatte wird die Membran der Muskelzelle depolarisiert, über die T-Tubuli gelangt die Depolarisation an die terminalen Zisternen des **sarkoplasmatischen Retikulums (L-System)**, wodurch dessen Ca^{2+} -Kanäle (Ryanodinrezeptoren) geöffnet werden. Da nur ein intrazellulärer Kalziumkreislauf zwischen dem sarkoplasmatischen Retikulum und dem Sarkoplasma existiert, sind keine Ca^{2+} -Ionenkanäle in der Zellmembran vorhanden und die extrazelluläre Kalziumkonzentration spielt bei der Kontraktion keine Rolle.

Ab einer Konzentration von $10^{-7} \text{ mol/l Ca}^{2+}$ wird die Aktinbindungsstelle, die vorher durch **Troponin** besetzt war, deblockiert und der Myosinkopf kann an Aktin binden. Die Konformationsänderung des Tropomyosinfadens durch die Ca^{2+} -Bindung des Troponins verlagert diesen in die Mitte des Aktinfilamentes, so daß die Bewegung entsprechend des Sliding-filament-Model möglich wird. Die Lösung vom Aktin geschieht durch Bindung von ATP an den Myosinkopf – ein weiterer Zyklus kann erst nach Hydrolyse des ATP beginnen.

Herzmuskulatur

Vom AP unabhängig wird die Ca^{2+} -Konzentration zusätzlich durch transmembrane Ionenkanäle reguliert, die durch **Adrenorezeptoren** (Adrenalin, Noradrenalin) reguliert werden. Durch eine hormoninduzierte Phosphorylierung des Kalziumkanals bleibt dieser länger geöffnet, was eine stärkere Kontraktion bewirkt (positiv inotroper Effekt). Hier nimmt die **extrazelluläre Kalziumkonzentration** über die Ionenkanäle des Sarkolemmes direkten Einfluß auf den intrazellulären Kalziumkreislauf (Ca^{2+} -Speicher).

Erreichen die Ca^{2+} -Ionen das sarkoplasmatische Retikulum, werden sie einerseits gespeichert (Speicherfunktion eines APs) und setzen andererseits sekundär gespeicherte Ca^{2+} -Ionen frei (Freisetzungsfunktion des APs).

Glatte Muskulatur

Ein Aktinfilament ist mit dem Protein **Caldesmon** bedeckt, das die Bindungsstellen für den Myosinkopf am Aktin blockiert. Das einströmende Kalzium bildet mit **Calmodulin** einen Komplex, dessen Bindung an das Caldesmon und dessen Phosphorylierung zur Deblockade führt, wodurch die Bindungsstellen für den Myosinkopf freigegeben werden.

Durch den Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex wird zusätzlich die Myosinleichtkettenkinase aktiviert, die Abschnitte des Myosinkopfes phosphoryliert.

Es bilden sich zum Teil Aktionspotentiale von ca. 50 mV aus, die dem Herzaktionspotential gleichen. Sie entstehen allerdings nicht durch Aktivierung eines Natriumsystems und der damit verbundenen Depolarisation sondern durch einen Kalziumeinstrom, der den kontraktilem Apparat aktiviert. Die Kontraktion wird ausschließlich über die extrazelluläre Kalziumkonzentration gesteuert, da kein intrazelluläres Kalziumsystem existiert.

Kraftentwicklung

Der Zustand der Ruhedehnung eines Muskels vor der Kontraktion ist definiert als die maximale Ausbildung von **Querbrücken** zwischen Myosin- und Aktinfilamenten zum Erreichen des maximalen Wirkungsgrades einer Kontraktion. Im Skelettmuskel ist diese Bedingung bei einer Sarkomerenlänge von **2,02 μm** gegeben.

Die Stärke der Kontraktion wird durch die **Ca^{2+} -Konzentration** im sarkoplasmatischen Retikulum gesteuert (welche wiederum von der AP-Frequenz abhängt). Die Kalziumempfindlichkeit der Myofilamente ist abhängig von deren Dehnungszustand.

Ruhedehnungskurve

Die Ruhedehnungskurve beschreibt die Abnahme einer weiteren Dehnung über die Ruhedehnung hinaus. Die Dehnbarkeit des Muskels nimmt mit zunehmender passiver Dehnung ab, wobei seine Spannung zunimmt.

Kontraktionstypen

Isometrische Kontraktion (Haltearbeit)

Die isometrische Kontraktion dient der **Aufrechterhaltung** eines Kontraktionszustandes ohne Änderung der Sarkomerenlänge. Eine gegenseitige Verschiebung der Myofilamente gegeneinander findet nicht statt.

Isotone Kontraktion (Hebearbeit)

Die isotone Kontraktion bewirkt bei gleichbleibender Kraft eine **Längenkontraktion** der Sarkomere.

Auxotone Kontraktion (Gleichzeitig)

Eine auxotone Kontraktion beinhaltet sowohl eine Längenänderung der Sarkomeren als auch einer Kraftänderung.

- Positiv auxoton: Während der Kontraktion steigt die Kraftentwicklung.
- Negativ auxoton: Während der Kontraktion sinkt die Kraftwirkung.

Unterstützungs- und Anschlagszuckung (Nacheinander)

Die jeweilige Kontraktion wird in zwei Phasen eingeteilt.

Bei der Unterstützungszuckung ist die erste Phase immer isometrisch; die zweite entweder isoton oder auxoton (z.B. beim Hochheben eines Gewichtes).

Bei der Anschlagszuckung ist die erste Phase isoton oder auxoton; die zweite immer isometrisch (z.B. Kieferschluß mit Entwicklung des Kaudrucks).

Kontraktionsgeschwindigkeit

Die Kontraktionsgeschwindigkeit eines Muskels hängt von der Änderungsgeschwindigkeit der sarkoplasmatischen **Ca^{2+} -Konzentration** ab. Zum Erreichen hoher Frequenzen verfügen die Muskelzellen über einen gut ausgebildeten intrazellulären Kalziumspeicher (sarkoplasmatisches Retikulum), der gleichzeitig den Diffusionsweg zum Wirkort an den Myofilamenten verkürzt. Die Kontraktionsgeschwindigkeit hängt ebenfalls von der passiven **Vordehnung** des Muskels sowie der Geschwindigkeit der Myosinkopfbewegung ab.

Zwischen Kontraktionskraft und –geschwindigkeit herrscht ein hyperbolischer Zusammenhang, da mit zunehmender Last die Kontraktionsgeschwindigkeit eines Muskels aufgrund der passiven Muskelverlängerung abnimmt.

Im **Kraft-Geschwindigkeits-Diagramm** des Myokards äußert sich dieser Zusammenhang folgendermaßen. Wird die Ruhedehnung des Muskels verstärkt, steigt die maximale Kraft des Muskels (x-Achsen-Schnittstelle; Abszisse). Hier kann eine Zunahme von aktiven Aktin-Myosin-Querbrücken festgestellt werden, die zu einer höheren Kraftwirkung führt. Wird die Änderungsgeschwindigkeit der Ca^{2+} -Konzentration durch Zugabe von Noradrenalin gesteigert, zeigt sich eine erhöhte Verkürzungsgeschwindigkeit (y-Achsenabschnitt; Ordinate). Ursache hierfür ist ein schnellerer Ablauf des elementaren Kontraktionsprozesses aufgrund der schnelleren Verfügbarkeit der Ca^{2+} -Ionen.

Muskelfasertypen

Der Skelettmuskel benötigt für das Durchlaufen eines Zyklus ca. 20-200 ms und kann nicht wie bei der Herz- oder glatten Muskulatur kurzfristig an die Leistung angepaßt werden. Daher können innerhalb eines Muskels rasch zuckende F-Fasern (fast twitch) und langsam zuckende S-Fasern (slow twitch) unterschieden werden.

Langsame rote **S-Fasern** sind reich an Myoglobin und Mitochondrien (Atmungskette) und sind dort zahlreich, wo Haltefunktionen (geringe Spannung und Ermüdbarkeit) erforderlich sind. Sie gewinnen ihre Energie oxidativ und bilden kleine motorische Einheiten.

Schnelle weiße **F-Fasern** enthalten wesentlich weniger Myoglobin und Mitochondrien, gewinnen ihre Energie hauptsächlich durch **Glykolyse** und lassen sich durch ihre hohe ATPase-Aktivität nachweisen. Sie ermüden schnell und bilden grosse motorische Einheiten. Die Glykolyse wird durch die bei Belastung vermehrt anfallenden ADP/AMP \rightarrow PFK aktiviert.

In der Skelettmuskulatur findet man meist beide Fasertypen in unterschiedlichen Anteilen. Die Verteilung richtet sich nach dem Impulsmuster der Motoneuronen: hochfrequente Aktionspotentiale steigern den Anteil an schnellen Fasern.

Eine **motorische Einheit** wird von einem Motoneuron und dessen innervierten Fasern gebildet.

Tetanische Kontraktion

Wird das Sarkolemm einer Skelettmuskelfaser durch rasch aufeinanderfolgende Aktionspotentiale (**>20 Hz**) depolarisiert, verhindern sie eine Verringerung der Ca^{2+} -Konzentration im Sarkoplasma, wodurch die Kontraktion verstärkt wird (Entleerung des Ca^{2+} -Speichers; vollständige tetanische Kontraktion).

Sinkt die Frequenz unter **8 Hz** so ist der Verlauf der Kontraktion wellenförmig, da der Abstand der Aktionspotentiale länger ist als die Kontraktionsdauer ist (unvollständige tetanische Kontraktion). Da die verschiedenen Muskelfasern asynchron innerviert werden, zeigt der Gesamtmuskel einen kontinuierlichen Kontraktionsverlauf.

Die Registrierung der entstehenden Aktionspotentiale einzelner motorischer Einheiten erfolgt über eine Elektromyographie (EMG).

Zeitlicher Kontraktionsverlauf

Es können verschiedene Zeitabschnitte der Kontraktion unterschieden werden.

1. **Latenzzeit:** Kalziumfreisetzung und Diffusion. Die Dauer ist abhängig von der **Diffusionsstrecke** (Skelettmuskel ca. 1 ms; Herzmuskel ca. 100 ms)
2. **Kontraktionszeit:** Zeitdauer der Verkürzung bzw. Kraftentwicklung. Die Dauer ist abhängig von Muskel-/Aktivierungsart (Skelettmuskel ca. 10 ms; Herzmuskel ca. 200 ms; glatter Muskel mehrere Sekunden)
3. **Erschlaffungszeit:** Absinken der sarkoplasmatischen Ca^{2+} -Konzentration; Die Dauer ist abhängig von der Belastung und der Absenkgeschwindigkeit der Ca^{2+} -Konzentration.

Muskeltonus

Der Tonus wird durch die reflektorische Kontraktion des Muskels hervorgerufen. Ursache hierfür ist eine passive Dehnung desselben und die Reaktion der entsprechenden **Muskelspindel**. Die Muskelspindel ist ein intramuskuläres Sinnesorgan, dessen intrafusalen Muskelfasern parallel zur extrafusalen Arbeitsmuskulatur angeordnet sind und durch **Ia-Fasern** sensibel innerviert werden. Die Empfindlichkeit der Muskelspindel wird durch die intrafusalen Muskelfasern bestimmt, die von Agammafasern der Gammamotoneuronen innerviert werden. Antagonist zur Muskelspindel ist das **Golgi-Sehnenorgan**, welches bei Dehnungsperzeption eine reflektorische Hemmung der Kontraktion bewirkt.

Golgi-Sehnenrezeptoren (reflektorisch autogene Kontraktionshemmer)

Dehnungsrezeptoren von Sehnen, die durch Spannung über **Ib-Afferenzen** eine reflektorische Kontraktionshemmung an α -Motoneuronen des zugehörigen Muskels bewirken (autogene Hemmung).

Die Alpha-Motoneurone besitzen eine Rückwärts-Hemmung (Renshaw-Hemmung durch Glyzin) durch Renshaw-Interneuronen.

Niere

Nierenfunktionen

- **Exkretion** von Stoffwechselprodukten (Harnstoff, NH_4^+ , Kreatinin, Phosphate, Sulfate, H^+), Fremdstoffen und Wasser
- **Resorption** von Substraten (Kohlenhydrate, Aminosäuren, Fettsäuren), Proteinen und Wasser
- **Regulation des Elektrolyt-/Wasserhaushaltes** (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^-) durch Konzentrierung/Verdünnung des Urins bzw. variable Elektrolytausscheidung

1. Bildung von ~180l/d **isotonen** Primärharns (290mosm/kg) in den Glomeruli.
2. Resorption von 2/3 des Primärharns im proximalen Tubulus (H_2O , Na^+).
3. Harnkonzentration in der **Henle-Schleife** (H_2O im absteigenden Schenkel, NaCl im aufsteigenden Schenkel) mit Bildung eines am Ende **hypotonen** Harns.

4. Im distalen Tubulus (mit dem juxtaglomerulären Apparat) wird der Harn durch H₂O-Resorption (→ ADH-Reguliert) wieder **isoton**.
5. Sekundärharnkonzentration im Sammelrohr (→ ADH).

Renale Clearance (Exkretorische Nierenleistung)

Verhältnis von Urin-/Plasmakonzentration eines Stoffes (gereinigtes Plasmavolumen [ml/min]). Für frei filtrierte Stoffe (MG bis 5500, z.B. Kreatinin, Inulin; ab einem MG von 80.000 findet keine Filtration mehr statt) gilt Clearance = **GFR**, für sezernierte/resorbierte Stoffe berechnet sich die Clearance nach:

$$\text{Clearance} = \frac{\text{Urinkonzentration} \times \text{HZV}}{\text{Plasmakonzentration}}$$

- Glukose: 0ml/min. Freie Filtration aber vollständige tubuläre Resorption (gegen Na⁺) bis 10mmol/l (180mg/ml).
- Na⁺: 0.5ml/min.
- K⁺: 8ml/min.
- Harnstoff: 75ml/min.
- Kreatinin: 125ml/min.
- Inulin: 125ml/min. Entspricht der GFR, da es frei filtriert und nicht resorbiert wird.
- PAH: 650ml/min.

Der **Clearancequotient** gibt die Clearance einer Substanz im Vergleich zu Kreatinin (Inulin) an (>1=Resorption, <1=Sezernierung), nur Wasser kann einen negativen Clearance Wert (<0) einnehmen.

Glomeruläre Filtration (GFR) = Inulin-clearance

Von allen Glomeruli filtriertes Volumen / Zeit (etwa 1/3 RPF), durch den Filtrationsdruck (18mmHg) in den Kapillarschlingen (je nach Oberfläche und Permeabilität) wird 1/5 des Serumwassers in die Bowman-Kapsel abgepresst, Normwert ist 120ml/min (180l/d) mit Abnahme im Alter.

In den darauf folgenden Tubuli wird das Volumen soweit verringert, dass nur 1% in das Nierenbecken ausgeschieden wird, die Filtrationsleistung ist abhängig von der Wasserpermeabilität und der Filtrationsfläche.

Exogene Inulin Clearance

Exogener Stoff, der zu Diagnosezwecken verwendet wird. Dient der Bestimmung der **GFR**, da Inulin frei filtriert wird, ohne Resorption oder Sezernierung im Tubulus.

Endogene Kreatininclearance (80µmol/l)

Dient wie Inulin zur Bestimmung der **GFR** (geringe tubuläre Sezernierung); ein GFR-Abfall um einen Faktor erhöht die Kreatinin-Plasmakonzentration um den gleichen Faktor.

PAH-Clearance (Renaler Plasmafluss)

Dient der Bestimmung des renalen Plasmaflusses (**RPF**, 600ml/min), da PAH bis zu einer Konzentration von 0.3mmol/l vollständig (93%) eliminiert wird (Filtration, tubuläre Sekretion): $C_{\text{PAH}} = \text{RPF} (\text{RPF} \sim \text{GFR} \times 3)$. Da der Plasmananteil am Blut ca. 55% beträgt ist der renale Blutfluss (RBF) ~ 1.2l/min.

Nierendurchblutung

Die Nierendurchblutung (bestdurchblutetes Organ) beträgt RBF=1.2l/min (25% des HMV), wobei der in Mark und Papille erhöhte Strömungswiderstand zur erhöhter Durchblutung des Kortex führt.

$$\text{RBF} = \text{RPF} / 1 - \text{HK}, \text{RPF} = \text{RBF} \times (1/\text{HK})$$

Die Nierendurchblutung wird durch humorale Faktoren (RAAS) und den Sympathikus reguliert, im Bereich **80-180mmHg** ist sie jedoch durch mehrere Mechanismen autoreguliert:

- Myogener **Bayliss-Effekt**, Zug an glatten Gefäßmuskelzellen (RR↑) → Vasokonstriktion.
- **Tubuloglomeruläres Feedback (TGF)**, durch Blutdruckanstieg (GFR↑) wird die NaCl-Resorption (Na⁺2Cl⁻K⁺-Kotransporter) in der Macula Densa erhöht. Durch die Membrandepolarisation wird Adenosin freigesetzt, was eine Konstriktion der afferenten Arteriolen ausgelöst (Negatives GFR↑-Feedback)
- **Renin-Angiotensin** (lokal), ein Abfall der Wandspannung setzt über dehnungsabhängige Kanäle Ca²⁺ frei was zur Ausschüttung von Renin führt, wodurch die efferenten Arteriolen kontrahiert werden

Miktion

Dehnungsrezeptoren stimulieren ab 150ml Füllung das Reflexzentrum im Locus coeruleus im Hirnstamm, die Efferenzen verlassen das Rückenmark bei S₂-S₄ und aktivieren parasympathische Fasern zum M. detrusor (3-schichtige Muskulatur der Blasenwand).

Pathologie

- **Schock / Blutverlust** (RR ↓): GFR ↓, RBF ↓
- **Kapillarverschluss** (F ↓): GFR ↓
- **Niereninsuffizienz**: Verminderte GFR

Eingeschränkte N.:	GFR 70-120ml/min	Kreatinin normal
Leichte N.:	GFR 20-70ml/min	Kreatinin 1.5-4mg/dl
Schwere N.:	GFR 4-7ml/min	Kreatinin 4-7mg/dl
Terminale N. (Urämie):	GFR <7ml/min	Kreatinin >7mg/dl

Transportmechanismen

Na^+ , K^+

In allen Epithelien (insb. im prox. Tubulus) der Niere wird Natrium (durch basale Na^+/K^+ -ATPase) im **Antiport mit K^+** in die Arteriolen resorbiert.

Ca^{2+} , Mg^{2+}

Da Kalzium und Magnesium primär über den **Kot** ausgeschieden werden und im Blut z.T. gebunden vorliegen werden in der Niere (proximaler Tubulus und Henle-Schleife) nur ca. 29% filtriert. Regulation durch **Parathormon** ($\text{PTH} \uparrow = \text{Ca}^{2+} \uparrow$). Das der Auslösung von Muskelkontraktionen, Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, Knochenbildung (Apatit) und Membranstabilisation dienende Ca^{2+} wird im Dünndarm Vitamin-D (Kalziferol) abhängig resorbiert und zu 99% im Apatit der Knochen gespeichert, im Plasma (2.4mmol/l) kommt Ca^{2+} zu 40% (pH-anhängig) nicht-filtrierbar an Albumin gebunden vor.

Phosphat und Sulfat-Resorption

Maximale Transportkapazität führt zu ungehinderter Resorption im **proximalen Tubulus** über Na^+ -Kotransporter.

Glukose und Aminosäure-Resorption

Glukose (wie auch Aminosäuren) wird (über Na^+ -Kotransport) im **proximalen Tubulus vollständig** resorbiert (apikaler **Symport mit Na^+**), die Clearance beträgt im Normalfall also 0.

Eine erhöhte Plasma-Glukose-Konzentration führt zu vermehrter renaler Filtration, bis 10mmol/l (Schwellenkonzentration) ist vollständige Resorption möglich, darüber steigt die Ausscheidung über den Urin an (**Glukosurie**). Oberhalb von **16mmol/l (Diabetes mellitus)** kommt es zur osmotischen Diurese.

Harnstoff

Harnstoff (NH_2CONH_2) ist die wichtigste Ausscheideform von Stickstoff, er wird im Harnstoffzyklus der Leber mit HCO_3^- gebildet und über die Niere ausgeschieden (500mmol/l).

50% werden durch Diffusion und Solvent drag von H_2O im **proximalen Tubulus** resorbiert (distaler Tubulus und der Anfang des Sammelrohres sind impermeabel). Da gleichzeitig H_2O resorbiert wird steigt die Konzentration zum distalen Tubulus hin an.

Im **Sammelrohr** wird Harnstoff über einen apikalen Carrier in einen Kreislauf über die Henle Schleife ausgeschleust, der zu einer Anreicherung von Harnstoff im inneren Mark führt.

Harnsäure und Oxalat

Werden im **proximalen Tubulus** resorbiert und sezerniert, eine erhöhte Plasma-Harnsäure-Konzentration ist die Ursache von Gicht.

Regulation

- **Aldosteron**: Stimuliert Na^+ -Kanäle / Basolaterale Na^+/K^+ -ATPasen $\rightarrow \text{Na}^+$, K^+ .
- **K^+ -sparende Diuretika** (Amilorid): Hemmen luminale Na^+ -Kanäle (Einstrom) im Sammelrohr.
- **Schleifendiuretika** (Furosemid): Hemmen den luminalen $\text{Na}^+\text{K}^2\text{Cl}^-$ Symportin der aufsteigenden Henle Schleife.
- **ANP** (Atriales Natriuretisches Peptid aus dem Vorhofmyokard): $\text{GFR} \uparrow$ (Natriurese), Aldosteron \downarrow \rightarrow verminderte $\text{NaCl}/\text{H}_2\text{O}$ -Resorption, arterielle Gefäßdilatation.
- **pH-Wert**: Regulation über die K^+ -Sekretion.
- **ADH**: Erhöht die Wasserpermeabilität im Sammelrohr, Steuerung durch Hypothalamus und Gauer-Henry-Reflex \rightarrow verminderte H_2O Resorption bei steigender Osmolarität.
- **Parathormon/Kalzitonin**: $\text{Ca}^{2+} \uparrow$.

Eine Zufuhr von isotonomischer NaCl -Lösung ändert nur das Volumen im ECR, nicht die Osmolarität; eine Zufuhr von elektrolytfreiem H_2O erhöht ebenfalls das Volumen im ECR, vermindert aber die Osmolarität und das Volumen im ICR.

Eine **Volumenzunahme** des Extrazellulärvolumens führt durch Vorhofdehnung zur Ausschüttung von **ANP** ($\text{GFR} \uparrow$) und zur Aktivierung des RAAS.

Eine **Osmolaritätsabnahme** führt über Osmorezeptoren im Hypothalamus zu einer vermindertern **ADH**-Freisetzung, wodurch der Wasserüberschuss durch Diurese ausgeschieden wird.

Säure-Basen-Regulation

- **Azidose**: Durch HCO_3^- -Resorption / H^+ Sekretion wird der Urin angesäuert.
- **Alkalose**: Die HCO_3^- -Resorption wird vermindert.

Konzentration und Verdünnung des Urins

Urinzeitvolumen, ca. 1ml/min (1.5l/d), variabel von 0.7l/d (**Antidiurese**) bis mehrere l/d (**Diurese**).

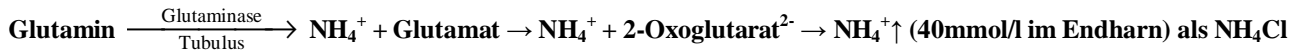
Diurese

- **Wasserdiurese:** Durch ADH-Minderausschüttung ist die Wasserresorption im distalem Tubulus und Sammelrohr gehemmt, $V_U \uparrow$, Vasopressin \downarrow .
- **Osmotische Diurese:** Verminderte Na^+ und H_2O -Resorption im gesamten Nephron, $V_U \uparrow \uparrow$, z.B. bei **Diabetes mellitus**.
- **Antidiurese** ($< 1\text{l/d}$): Konzentration des Urins bei Wassermangel durch aktiven NaCl -Transport aus der dicken Henle-Schleife in das Interstitium und die Harnstoffzirkulation.

Tubulusabschnitte

Proximaler Tubulus (Na^+ , H_2O)

Renale pH-Regulation über NH_4^+ (NH_3 wird im Harnstoffzyklus abgebaut!):



Leckes Epithel mit **AQP1**:

- **Wasser** (60%): $\text{ADH} \uparrow = \text{AQP1} \uparrow$ (Transzellulär), 60% der Wasser-Gesamtresorption in der Niere.
- **Na^+** : Solvent drag (Parazellulär), basolateraler Na^+/K^+ -Antiport (ATPase), apikaler Na^+/H^+ -Antiport, apikaler Symport mit Glukose und Aminosäuren.
- **Cl^-** : Solvent drag (Parazellulär), basolateraler K^+/Cl^- -Antiport, basolateraler $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -Antiport.
- **K^+** (70%): Solvent drag (Parazellulär), transzellulär durch die Schlußleiste.

Henle-Schleife

In dünnen absteigenden Teil findet nur Wasserresorption (20%) statt, im dicken aufsteigenden Teil jedoch keine Wasserresorption sondern apikaler **Na^+2Cl^-** -Kotransport (Hemmbar durch Schleifendiuretika) und basolateraler Na^+/K^+ -Antiport (ATPase), wobei 20% des K^+ resorbiert werden.

Distaler Tubulus

Mitteldichtes Epithel mit **AQP2**, Transport kleiner Mengen gegen große Konzentrationsgradienten.

- Apikaler Na^+/Cl^- -Symport.
- Basolateraler Na^+/K^+ -Antiport (ATPase).
- K^+ -Kanäle.

Sammelrohr

- **Hauptzellen/Schaltzellen**
 - Apikaler Na^+ -Kanal (Resorption)..
 - Basolaterale Na^+/K^+ -ATPase (K^+ -Resorption).
 - Apikaler K^+ -Kanal (Sekretion).
- **Zwischenzellen Typ A**
 - Apikaler (!) Na^+/K^+ -Antiport (ATPase).
 - Basolateraler K^+ -Kanal.

Zwischenzellen Typ B

- Apikaler $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ Antiport.

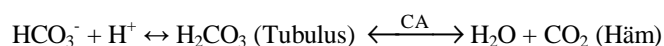
Säure-Basen-Status, Energieumsatz

Puffereigenschaft des Blutes

Die quantitative Beurteilung der Pufferwirkung wird über eine Logarithmierung des MWG ausgedrückt (Henderson-Hasselbalch-Gleichung, MWG für Puffer), Die stärkste Pufferkapazität liegt vor, wenn $\text{pH}=\text{pK}^*$.

Der pH-Wert des arteriellen Plasmas liegt bei **7.4** (37°) und ist somit leicht alkalisch; dieser Wert wird auf verschiedene Weise konstant gehalten:

- Die fixen Säuren Milchsäure (**Laktat**), **Acetessigsäure**, **HCl** und **H_2SO_4** können nicht abgeatmet werden und werden in der **Niere** abgebaut.



- Die flüchtige Säure CO_2 wird in der **Lunge** (offenes System) abgeatmet.

Bicarbonatpuffer-System

Wichtigstes Puffersystem, im geschlossenen System (Blutkreislauf) beträgt die Pufferkapazität 2.2mmol/l/pH ($\text{pH}=6.1$; pCO_2 konstant bei 40 mmHg). Im offenen System (Lunge) beträgt die Pufferkapazität 55mmol/l/pH.

Eine H^+ -Aufnahme führt zu vermehrter CO_2 -Abgabe in der Lunge, wodurch die Pufferkapazität erhöht wird (H^+ -Eliminierung). Die HCO_3^- -Konzentration beträgt 200mmol/l und wird durch den konstanten pCO_2 (40mmHg) bereitgestellt.

Proteinatpuffer-System (HCO_3^-)

Das Proteinatpuffer-System ($\text{pK}=6.8$) bezieht seine Puffereigenschaft aus den Ionisierbaren Seitengruppen von Aminosäuren. Die gute Pufferwirkung von **Hämoglobin** (16mmol/l/pH) ist durch den hohen **Histidin**anteil (Imazidolring) des bedingt, außerdem wird der Puffereffekt durch den O_2 -Austausch verstärkt, da Oxyhämoglobin im physiologischen Bereich eine größere Azidität ausweist. **Albumin** besitzt eine Kapazität von 5mmol/l/pH .

Das Phosphatpuffersystem bildet den grössten Anteil an **titrierbaren Säuren** (daneben Harnsäure, Zitrat, Sulfat; nicht NH_4^+), die durch Rücktitration des Urins mit NaOH bis pH 7.4 (Blut) bestimmt werden können.

Phosphatpuffer-System

Im Phosphatpuffer-System bildet primäres Phosphat (H_2PO_4^-) die Säure und sekundäres Phosphat (HPO_4^{2-}) die korrespondierende Base. Der Einfluß auf die Gesamtpuffer-Wirkung ist jedoch aufgrund der geringen Konzentration sehr gering.

Gesamtpuffer-Basen (BB)

Die vom pCO_2 (40mmHg) *unabhängige* Pufferbasen-Konzentration (**NBB**, Gesamtheit der Säureanionen) beträgt **48mmol/l**. Die Unabhängigkeit der Pufferbasen-Konzentration vom pCO_2 dient zur Messung von Veränderungen des Säure-Basen-Status (**BB**, aktuelle Pufferbasenkonzentration) im Blut.

Definitionsgemäß beträgt der **Basenüberschuß (BE)** im arteriellen Blut des gesunden 0, ein pathologischer Anstieg wird durch einen positiven BE-Wert (Alkalose), eine Verminderung durch einen negativen BE-Wert (Azidose) dargestellt.

Der Basenüberschuß BE ist als Säure/Basemenge (mol/l) definiert, die pro l Blut zugegeben werden muß um den pH-Wert auf 7.4 zu bringen.

Diagnostik und Pathologie

Der Säure-Basen-Status wird nach **Astrup** als Indirekte pCO_2 -Bestimmung über Messung der pH-Werte durch Äquibrierung mit Gasgemischen bei bekanntem pCO_2 durchgeführt.

Die Wertepaare werden in ein Diagramm (**Siggaard-Andersen-Nomogramm**) eingetragen, ihre Verbindung ergibt den Säure-Basen-Status.

Auf der Geraden kann der aktuelle pCO_2 abgelesen werden, wenn man den aktuellen arteriellen pH-Wert bestimmt, außerdem kann die Pufferbasenkonzentration (BB) und der Basenüberschuß (BE) abgelesen werden.

Alternativ kann der Säure-Basen-Status durch Elektroden direkt bestimmt werden, wobei BE aus einem Nomogramm abgelesen werden kann.

Azidose: $\text{pH} < 7.37$

Eine Azidose führt durch H^+/K^+ Austausch in den Zellen zur **Hyperkaliämie**.

- Metabolische Azidose (HCO_3^- , BE ↓, pCO_2 normal)
Erhöhte nichtflüchtige Säuren bei Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes mellitus), oder durch körperliche Belastung (Laktat), Kompensation durch die Niere; → Hyperventilation durch pH-Abfall.
- Respiratorische Azidose (pCO_2 ↑, BE normal)
Erhöhter pCO_2 ($> 45\text{mmHg}$, Hyperkapnie) durch Lungenfunktionsstörungen; der pCO_2 -Anstieg führt zur Stimulation des Atemzentrums.

Alkalose: $\text{pH} > 7.43$

Eine Alkalose führt zur **Hypokaliämie**.

- Metabolische Alkalose (HCO_3^- , BE ↑, pCO_2 normal)
Verringerung bei Basenzufuhr oder HCl-Verlust, z.B. bei vegetarischer Ernährung → Hypoventilation
- Respiratorische Alkalose (pCO_2 ↓, BE normal)
Verringerter pCO_2 durch Hyperventilation oder maschinelle Beatmung, z.B. bei Höhengaufenthalt; → Harnstoffbildung in der Leber. Bei längerem Höhengaufenthalt wird metabolisch kompensiert (Niere: HCO_3^- -Ausscheidung).

Respiratorische Störungen (pCO_2 -Änderung im arteriellen Blut) sind Folge einer Änderung des Verhältnisses von alveolärer Ventilation und CO_2 -Produktion.

Metabolische Kompensation (Niere)

Die Kompensation respiratorischer Störungen (pCO_2 -Änderung) verläuft metabolisch (HCO_3^- -Regulation in der Niere), im Tubulusapparat der Nieren werden H^+ nichtflüchtiger Säuren (z.B. H_2SO_4) langsam mit etwa $40\text{-}60\text{mmol/d}$ eliminiert. Das Hydrogenkarbonat ist nur ein Zwischenschritt, die netzstehenden H^+ werden durch nicht $-\text{Hydrogenkarbonatpufferbasen}$ gepuffert!

Respiratorische Kompensation (Lunge)

Die Kompensation metabolischer Störungen (BE-Änderung) erfolgt respiratorisch (CO_2 -Abgabe), in der Lunge werden $230\text{ml}_{\text{CO}_2/\text{min}}$ ($15000\text{mmol}_{\text{CO}_2/\text{d}}$) und etwa die gleiche Menge H^+ (Kohlensäureanhydrid) eliminiert. Durch die Regelfunktion der Atmung können Störungen im Säure-Basen-Status kompensiert werden:

H^+ -Zunahme (steigende Azidität) verstärkt den Atemantrieb und führt zu verstärkter Elimination durch **Hyperventilation**.

Basenzunahme führt durch **Hypoventilation** zur H^+/pCO_2 -Zunahme.

Pathologische Änderungen

- Chronischer Durchfall: $\text{pH} \uparrow$
- Obstruktive Lungenfunktionsstörung: $\text{pCO}_2 \uparrow$, $\text{pH} \downarrow$, $\text{BE}=0$

Energieumsatz

Energieumsatz des Gesamtorganismus

Der Gesamtumsatz setzt sich zusammen aus Wärmeabgabe und Muskelarbeit:

- **Grundumsatz (85W, 7000kJ/d, 24kcal/kg, 100kJ/kg):** Morgendlicher Ruhe-Nüchternumsatz bei Indifferenztemperatur (Erhaltung der Organfunktionen: Leber + ruhende Skelettmuskulatur); ca. 1.2W/kg. $V_{\text{O}_2}=0.25\text{l/min}$.
- **Ruheumsatz (100W, 9000kJ/d, 32kcal/kg, 132kJ/kg):** Energieumsatz während körperlicher und geistiger Ruhe (Grundumsatz + 10%)
- **Freizeitumsatz (110W, 11000kJ/d, 40kcal/kg, 165kJ/kg):** Ruheumsatz + Freizeitzuwachs, Energieumsatz bei keiner körperlichen Arbeit (Schreibtischarbeit)
- **Arbeitsumsatz (~200W, 15000kJ/d, 48kcal/kg, 202kJ/kg):** Ruheumsatz + Leistungszuwachs (Arbeitsumsatz – Ruheumsatz), steigt in Abhängigkeit von der Intensität während Arbeit. V_{O_2} max. 5l/min.

Wirkungsgrad

- Bruttowirkungsgrad [%] = mechanische Arbeit [J] / Arbeitsumsatz [J] x 100 .
- Nettowirkungsgrad [%] = mechanische Arbeit [J] / Leistungszuwachs [J] x100.

Messung des Energieumsatzes

- Direkte Kalorimetrie: Erfassung der vom gesamten Organismus abgegebenen Wärmemenge.
- Indirekte Kalorimetrie: Messung der Verstoffwechselung der Sauerstoffmenge
- **Kalorisches Äquivalent:** Energieäquivalent, das bei Verbrauch von 1l O_2 geliefert würde (STPD)
- **Respiratorischer Quotient RQ:** Verhältnis CO_2 -Abgabe/ O_2 -Aufnahme bei der Verwertung eines Nährstoffes. Bei der Oxidation von FS wird mehr O_2 als bei KH (Glukose) verbraucht
 - Der RQ kann bei KH-Mast, FS-Verwertung und Hyperventilation >1 werden.
 - Der RQ kann durch Diabetes oder Hunger bis auf 0.65 fallen.

Energieumsatz (\dot{V}_{O_2} x kalorische Äquivalent)

- Physikalischer Brennwert: Bei der Verbrennung von 1g Substanz freiwerdende Wärme.
- Physiologischer Brennwert: Berücksichtigt, das Proteine nicht vollständig verbrannt werden können.

Nährstoff	KÄ	RQ	Physiol. BW	Physikal. BW
Kohlenhydrate	21kJ/l O_2	1	17kJ/g	
Fett	20 kJ/l O_2	0.7	39kJ/g	
Proteine	19 kJ/l O_2	0.8	17kJ/g	23kJ/g
Mittelwert	20 kJ/l O_2	0.8	20kJ/g	

Fette und KH werden vollständig abgebaut (physiologischer = physikalischer Brennwert), Proteine werden nur bis zum Harnstoff (Purin) abgebaut und haben daher einen geringeren physiologischen Brennwert.

Das Ausmass des Proteinumsatzes wird von der **biologischen Wertigkeit** (gehalt essentieller AS wie Tryptophan) bestimmt, sie ist bei pflanzlichen Lebensmitteln geringer als bei tierischen.

Umsatz bei sportlicher Belastung

Tätigkeit	Geschwindigkeit	Energieumsatz
Laufen	9 km/h	9.5 kcal/kg-h
Laufen	12 km/h	10.8 kcal/kg-h
Laufen	15 km/h	12.1 kcal/kg-h
Radfahren	43 km/h	15.7 kcal/kg-h
Schwimmen	3 km/h	10.7 kcal/kg-h

Energiespeicher

Speicherform	Konzentration im Körper
ATP	5mmol/kg
Kreatinphosphat	20mmol/kg
Glykogen Muskel	15g/kg
Glykogen Leber	150g
Fett	10.5kg

Energiebereitstellung bei Belastung

- **Glykolyse (anaerob):** Schnelle Energiebereitstellung, große Energiemenge/Zeit, geringe Gesamtenergiemenge.
- **Atmungskette (aerob):** Langsame Energiebereitstellung, geringe Energiemenge/Zeit, große Gesamtenergiemenge.

Kreatinphosphat (anaerob) $\xrightarrow{15s}$ Glykolyse (anaerob) $\xrightarrow{2\text{ min}}$ Atmungskette (aerob)

Bei Schwerstarbeit zusätzlich mit Laktatbildung (Milchsäure aus Glykolyse): V_{O_2} steigert sich ca. 10x, AMV steigert sich ca. 20x, $HK \uparrow$, da $V_{\text{plasma}} \downarrow$. Die Schwelle bei der die anaerobe Energiegewinnung überwiegt liegt bei 2mmol/l Laktat.

Bei Ermüdung sinkt die Leistung der Atmungskette ab, es wird nicht mehr genug Energie bereitgestellt; durch das langsame Anlaufen der aeroben Energiegewinnung kommt es zum Aufbau eines **Sauerstoffdefizits** zum Beginn der Arbeit, das nach Beendigung als **Sauerstoffschuld** durch vermehrte O_2 -Aufnahme ausgeglichen wird.

Bei leichter Arbeit wird vermehrt Fett abgebaut, bei körperlicher Belastung Kohlehydrate (Glykogen).

Dauerleistungsgrenze

Leistungszuwachs, der bei dauerhafter Belastung nicht zur Ermüdung führt (ca. 100W).

ZNS und Sensibilität

Empfindung und Wahrnehmung

Sinnesmodalitäten

Als **Sinnesmodalitäten** werden die von einem Sinnesorgan vermittelten Empfindungen bezeichnet: Sehen, Hören, Riechen, Schmecken, Tasten. Innerhalb einer Modalität lassen sich unterschiedliche **Qualitäten** differenzieren (z.B. süß, sauer, bitter,...)

Jedes Sinnesorgan ist mit einem für die Verarbeitung seiner Reize zuständigen neuronalen Apparat im ZNS verbunden, der spezifisch auf die für den Rezeptor bestimmen Reize (**adäquater Reiz**) reagiert (Auge – Licht). Auch ein Fremdreiz (**inadäquater Reiz**, z.B. Schlag auf das Auge) löst eine für den Rezeptor typische Reaktion aus (Sternchen sehen).

Die Stärke des Reizes beeinflusst das Maß der Membrandepolarisation (Amplitude) des Rezeptors, je stärker der Reiz, desto höher die AP-Frequenz (**Frequenzkodierung**). Die Umsetzung der Rezeptoramplitude in eine Sequenz von Aktionspotentialen erfolgt auf verschiedene Weise:

- Bei **primären Sinneszellen** (z.B. Geruchsrezeptoren, Sinnesrezeptoren der Haut) ist die Rezeptorzone Teil des afferenten Neurons (oder elektr. gekoppelt), so dass die Erregung des Rezeptors zur Auslösung von Aktionspotentialen am Axonhügel derselben Zelle führt.
- Bei **sekundären Sinneszellen** (z.B. Geschmacksrezeptoren, Rezeptoren des Innenohrs) wird die Erregung des Rezeptors synaptisch auf das afferente Neuron übertragen, so dass es erst dort zur Auslösung von Aktionspotentialen kommt..
- **Differential-Rezeptoren** kodieren eine Reizänderung nicht linear und passen sich schnell an die Reizstärke an („phasische Rezeptoren“).
- **Proportional-Rezeptoren** kodieren eine Reizänderung 1:1 und passen sich langsam der Reizstärke an („tonische Rezeptoren“).
- **PD-Rezeptoren** stellen eine Kombination beider Rezeptoreigenschaften dar und vermitteln Reizstärke und Änderungsgeschwindigkeit (Muskelspindel, Pressorezeptoren, Temperaturrezeptoren).

Adaption und Habituation

Adaption stellt die allgemeine Anpassung eines Rezeptors an die vorhandene Reizstärke dar. Erfolgt die Anpassung über neuronale Rückkopplungsschleifen aus dem ZNS, wird dies als **Habituation** bezeichnet, wobei Reizminima gehemmt und Reizmaxima verstärkt werden (**Kontrastverstärkung**).

Weber-Gesetz (Reiz- und Unterschiedsschwelle)

Reize werden erst ab Überschreiten einer Unterschiedsschwelle wahrgenommen, die bei mittlerer Reizstärke ein Bruchteil der Ausgangsintensität ist. Zur Unterscheidung zweier Reize ist danach eine grosse Reizänderung notwendig ($DR = c \cdot R$). Nach dem Fechner-Gesetz wächst die Empfindung proportional zum log der Reizstärke.

Wahrnehmung

Die Reizaufnahme und Weiterleitung bis zum Gehirn ist mit Meßgeräten nachvollziehbar und wird als **objektive Sinnesphysiologie** bezeichnet, die Verarbeitung der Daten im Gehirn zu einem Sinneseindruck und Wahrnehmung wird als **subjektive Sinnesphysiologie** (Art der Wahrnehmung) bezeichnet und läßt nicht nicht meßtechnisch erfassen.

Somatoviszerale Sensibilität

Wahrnehmungsfunktion der Haut, der inneren Organe und des Bewegungssystems.

Rezeptoren

Enterozeptoren registrieren physiologische Meßgrößen des Körpers (z.B. Blutdruck, CO_2 -Gehalt, ...), **Propriozeptoren** registrieren physikalische Größen (z.B. Gelenkstellung, Muskelspannung); beide arbeiten unbewußt. Die bewußten Reize werden von **Exterozeptoren** vermittelt.

Mechanorezeptoren

Es können vier Typen von Mechanorezeptoren, die auf verschiedene Reizqualitäten von Druck, Berührung, Vibration und Dehnung reagieren, unterschieden werden. Das Rezeptorpotential entsteht durch **nichtselektive Kationenkanäle**:

- **SA-I** (Slowly adapting, **Merkel-Scheiben**); sind Proportionalrezeptoren der Druckintensität, ohne Reiz sind sie nicht aktiv; eine alleinige Hautdehnung stellt keinen adäquaten Reiz dar.
- **SA-II** (Slowly adapting, **Ruffini-Körperchen**); freie Nervenfasernenden im subkutanen Gewebe die spontan aktiv sind und auch auf Hautdehnung reagieren.
- **RA** (Rapidly adapting, **Meissner-Körperchen**; Haarfollikelrezeptor); Differential-Geschwindigkeitsdetektoren.
- **PC** (**Pacini-Körperchen**); schnell adaptierender Beschleunigungs-/Vibrationsrezeptor (600-800Hz), primäre Sinneszelle.

Raumschwellen: Zunge (1mm), Fingerspitze (2mm), Handfläche (10mm), Rücken (50mm).

Thermorezeptoren

Es gibt entsprechend der beiden Empfindungsqualitäten kalt und warm zwei PD-Thermorezeptoren, die histologisch den Schmerzrezeptoren gleichen und besonders häufig im Gesicht vorkommen:

- **Kaltrezeptoren** sind bereits bei normalen Hauttemperaturen aktiv und reagieren auf Temperatur**abnahme** (max. bei 27°C) mit einer AP-Steigerung und vermitteln nur eine Temperaturänderung (keinen Absolutwert). Einige Kaltrezeptoren werden bei einer raschen Erhitzung der Haut auf über 45°C wieder aktiv (paradoxe Kaltempfindung).
- **Warmrezeptoren** sind Neuronen mit marklosen Axonen und kommen seltener als Kaltrezeptoren vor. Sie zeigen ab 30°C eine spontane Aktivität, auf Abkühlung reagieren sie im Gegensatz zu den Kaltrezeptoren mit einer AP-Abnahme.

Die Innervation erfolgt parallel zu den Schmerzrezeptoren über den **Tractus spinothalamicus** kontralateral zum Thalamus. Innerhalb der Indifferenztemperatur (31-36°C, kein Zittern oder Schütten) werden subjektiv kaum Temperaturunterschiede wahrgenommen.

Schmerz (Nozizeption)

Die Nozizeption wird in zwei Qualitäten eingeteilt:

- Somatischer Schmerz: Oberflächenschmerz der Haut (schneller 1. Schmerz → myelinisierte **A δ** -Fasern, diffuser langsamer 2. Schmerz → unmyelinisierte **C**-Fasern), Tiefenschmerz von Knochen, Muskeln, Gelenken und Bindegewebe.
- Viszeraler Schmerz (Eingeweideschmerz), z.B. Hohlorgandehnung, Spasmen.

Nozizeptoren haben eine hohe Reizschwelle, so dass sie erst bei **gewebebedrohenden** Reizen aktiviert werden. Die freien Nervenendigungen reagieren auf mechanische, thermische und chemische Reize (ACh, Histamin, Bradykinin, Serotonin, Substanz P, CGRP, Prostaglandin), wobei sie bei einer überschwelligeren aber nicht schädigenden Reizung langsam adaptieren. In entzündetem Gewebe wird die Reizschwelle stark gesenkt, was zu einer stark erhöhten Schmerzempfindung führt; eine Adaption findet jedoch nie statt.

Es gibt im ZNS kein eigenes Schmerzzentrum, der Schmerzreiz verläuft:

Spinalganglion → **Tr. spinothalamicus/spinireticularis (kontralateral)** → **Thalamus/Formatio reticularis** → **Limbisches System/Sensomotorischer Kortex.**

Geruch

Aus dem von einer Schleimschicht überzogenen Riechepithel der *Regio olfactoria* ragen die Knochilien (Riechhärchen) der **primären bipolaren Sinneszellen**, welche in marklose Axone auslaufen die als *Fila olfactoria* gebündelt durch die *Lamina cribrosa* zum **Bulbus olfactoris** laufen. Dort werden je 100-100 Axone auf eine **Mitralzelle** (Glomerulus, 2. Neuron) verschaltet; die Mitralzellen können sich untereinander durch zwischengeschaltete periglomeruläre Zellen hemmen. Die Axone der Mitralzellen ziehen zum Cortex präpiriformis, Hypothalamus, limbischen System und der Formatio reticularis.

Da die absolute Empfindlichkeit sehr hoch ist genügen schon einzelnen Moleküle, damit der rasch adaptierende Rezeptor die Reizänderung wahrnimmt. Die Geruchsstoffe müssen gasförmig, hydrophil (Schleimpassage) und lipophil (Zilienpassage) sein.

Geschmack

Die **Geschmacksknospen** enthalten je ca. 40 sekundäre Sinneszellen, jede kann zwischen den vier Modalitäten süß (K⁺-Ausstromhemmung), sauer (K⁺-Ausstromhemmung), salzig (Na⁺-Einstrom) und bitter (Ca²⁺-Erhöhung) unterscheiden (wobei „bitter“ die Modalität mit der niedrigsten Reizschwelle ist).

Die afferenten Fasern sind vom Typ A δ und C, die vorderen und seitlichen Zungenabschnitte werden vom *N. facialis* (VII) → *Chorda typani/Ganlion geniculi*, die hinteren vom *N. glossopharyngeus* (IX) und der Zungenrund vom *N. vagus* versorgt.

Im *Ncl. solitarius* (Medulla oblongata) erfolgt die Umschaltung auf das 2. Neuron, das durch den *Tractus bulbothalamicus* zum Thalamus zieht. Dort wird auf das 3. Neuron geschaltet das zur **Insula** zieht.

Propriozeption (Tiefensensibilität): Stellungs-, Bewegungs- und Kraftsinn

Hirnstamm

Die Neuronen des Hirnstammes integrieren motorische Befehle des Gehirns und sensorische Informationen aus dem Rückenmark (Bewegungskoordination). Die vom Hirnstamm in das Rückenmark absteigenden motorischen Bahnen entspringen alle, bis auf die Pyramidenbahn (*Tractus corticospinalis*), dem Hirnstamm.

Muskelspindel (Muskellängenregulation)

Die Muskelspindel besteht aus einem muskulären (parallele **intrafusale Muskelfasern**) und einem nervösen Teil (Ia- und II-Afferenzen), die um die intrafusalen Muskelfasern gewickelt sind. Sie arbeiten als Dehnungsrezeptor (statische Komponente, messen die Muskellänge) und sind parallel zur Arbeitsmuskulatur angeordnet. Ihre afferenten Impulse werden über primäre schnelle **Ia-Fasern** (Wirkung nur an Synergisten/Antagonisten) an das Rückenmark geleitet. Die sekundären langsamen **sensiblen II-Fasern** sind Dehnungsrezeptoren an **Kern-Ketten-Fasern** (Extensoren-Hemmung durch segmentale Reflexe der gesamten Extremität), haben aufgrund ihrer höheren Reizschwelle jedoch eine geringere Empfindlichkeit.

Bei Dehnung nimmt die Signalfrequenz zu, bei isotonischer Kontraktion ab (Spindelpause), bei isometrischer Kontraktion bleibt die Frequenz gleich oder nimmt etwas ab. Die Muskelspindel ist **monosynaptisch** erregend mit den **agonistischen** und über eine **disynaptische** Verbindung hemmend mit den **antagonistischen** Motoneuronen verbunden.

Außerdem nimmt die Muskelspindel Informationen über die Dehnungsgeschwindigkeit auf, d.h. dass sie in der initialen Dehnungsphase eine höhere Frequenz sendet als während der eigentlichen Dehnung (dynamische Komponente) und gehört demnach zur Klasse der PD-Rezeptoren.

Efferente γ -Motoneurone

γ -Motoneurone dienen bei willkürlichen Bewegungen zur **Kompensation der Spindelpause**, indem sie die Spindel analog der Innervation der Arbeitsmuskulatur (durch α -Motoneurone) innervieren. Die Erregung erfolgt über absteigende Bahnen aus dem ZNS (motorischer Kortex). Da α - und γ -Motoneurone immer durch denselben Reiz des ZNS erregt werden, kommt es zur **α - γ -Koaktivierung**.

Es gibt zwei Typen von γ -Motoneuronen; die statischen γ -Motoneurone regulieren die Empfindlichkeit für die absolute Muskellänge, indem sie die Kernkettenfasern (statische intrafusale Faser) innervieren. Die dynamischen γ -Motoneurone modulieren die Empfindlichkeit für die Muskellängenänderung, indem sie die Kernsack-Fasern (dynamische intrafusale Fasern) innervieren. Beide Typen der intrafusalen Muskulatur reagieren aufgrund ihrer unterschiedlichen Beschaffenheit anders auf dasselbe Signal der γ -Motoneuronen.

Golgi-Sehnenorgane

Das zweite „Sinnesorgan“, das Informationen über den Dehnungszustand der Muskulatur an das Rückenmark liefert, ist das Golgi-Sehnenorgan. Es besteht aus ca. 10 extrafusalen Muskelfasern, die am muskulären Ursprung der Sehne zusammengefasst sind. Sie werden von schnellen **Ib-Fasern** afferent innerviert. Sie geben Auskunft über den **Spannungszustand** der Muskulatur und sind mit dieser in Serie geschaltet. Im Gegensatz zur Muskelspindel liefert das Golgi-Sehnenorgan nur statische Informationen und arbeitet als Proportionalfühler.

Bei isometrischer Kontraktion kommt es in Folge der höheren Sehnenspannung zu einer Zunahme der Entladungsrate, die nach Erreichen des Kontraktionszustandes erhalten bleibt.

Die Verschaltung der Ib-Afferenzen verläuft „spiegelbildlich“ entgegen derjenigen der Ia-Afferenzen. Eine Ib-Afferenz hemmt über eine di- bzw. trisynaptische Verschaltung die agonistischen und erregt die antagonistischen Motoneurone.

Reflexe

Das Rückenmark kann auf sensorische Reize eigenständige Bewegungsmuster auslösen; der Reflex löst auf eine afferente Erregung eine automatisch-stereotypische Reaktion z.B. Muskelkontraktion, Drüsensekretion, aus.

Der neuronale Weg eines Reflexes von der Reizung des Rezeptors bis zum Erfolgsorgan wird als **Reflexbogen** bezeichnet, dieser setzt sich zusammen aus:

Rezeptor → afferente Bahn (sensible Nervenfasern → Hinterhorn) → Verschaltung im Reflexzentrum → efferente Bahn (motorische Nervenfasern zum Erfolgsorgan) → Erfolgsorgan.

Je nach Art der Verschaltung im Reflexzentrum werden verschiedene Typen von Reflexen unterschieden:

Eigenreflex (monosynaptisch)

Reiz- und Erfolgsorgan sind identisch, afferente und efferente Bahn sind direkt miteinander verschaltet (keine Interneurone). Bei Reizung der **Muskelspindel** kommt es immer zu einer reflektorischen Kontraktion desselben Muskels, hingegen führt die Reizung des **Golgi-Sehnenorgan** immer zu einer reflektorischen Hemmung der Kontraktion des entsprechenden Muskels - es kommt zu einer „direkten“ disynaptischen Hemmung der Muskelantagonisten.

Fremdreflex (polysynaptisch)

Typische Fremdreflexe sind **Schutzreaktionen** auf Schmerzreize. Reiz- (z.B. Haut) und Erfolgsorgan (z.B. Muskel) sind verschieden, die Verschaltung erfolgt über ein oder mehrere Interneurone im Reflexzentrum. Unschwellige Reize können durch zeitl./räuml. Summation einen Reflex auslösen, die Reflexzeit hängt von der Reizstärke ab

- **Irradiation:** Reflexantwort bei hohen Reizstärken von nicht-beteiligten Muskelgruppen.
- **Habituation:** Nachlassen der Reflexe bei gleichbleibender Erregbarkeit der Rezeptoren.
- **Sensitivierung:** Senkung der Reizschwelle und Verkürzung der Reflexzeit durch wiederholt schmerzhaft Reize.
- **Konditionierung:** Lern- und Adaptionsvorgänge, die zur langfristigen Veränderung der Reflexantwort führen.
- **Lokalzeichen:** Variation der Reflexantwort in Abhängigkeit vom Reizort.

Klinisch wichtige Fremdreflexe

- **Babinski-Reflex:** Rückschluß auf die Funktion der Pyramidenbahn (fächerartige Zehenspreizung bei Fußsohlenreizung). Normal beim Kleinkind (keine Pyramidenbahn), tritt bei Schädigung der Pyramidenbahn wieder auf.
- **H(offmann)-Reflex:** Durch **elektrische** Reizung auslösbarer Muskeleigenreflex. Mit steigender Spannung wird zuerst die H-Welle (Ia/A β -Fasern mit tiefer Reizschwelle) und später die M-Welle (antidrome Erregung der α -Motoneurone) ausgelöst.

Hemmung

Präsynaptische Hemmung erfolgt über Einflüsse anderer Neurone vor dem synaptischen Spalt; durch diese Depolarisierung wird die Amplitude des ankommenden Signals vermindert. Die so verminderte Menge des ausgeschütteten Transmitter reicht nicht, um ein postsynaptisches exzitatorisches Potential (EPSP) zu erzeugen. Je nach Anatomie der Verbindung unterscheidet man axo-axonale, axo-dendritische oder axo-somatische Synapsen

Bei der **postsynaptischen Hemmung** führt ein hemmendes **Interneuron** zu einer *Hyperpolarisation* des postsynaptischen Neurons. Das hemmende Interneuron wird dabei entweder *rückwärts (recurrent)* durch rückläufige Kollaterale der zu hemmenden Neuronen aktiviert (Renshaw-Zellen) oder direkt von einem anderen Neuron *vorwärts* erregt.

Bei der neuronalen Hemmung werden zwei Hemmmechanismen unterschieden:

Bei der **Vorwärtshemmung** (feedforward-Hemmung) kommt es bei der Afferenz zur Ausbildung von Kollateralen, die direkt mit den hemmenden Neuronen verschaltet sind. Diese hemmen dann ihre Zielneurone unabhängig von deren Erregungszustand. Eine typische Vorwärtshemmung ist die **Antagonisten-Hemmung** im Bereich der Extremitätenmuskulatur, wo die erregende Innervierung eines Beuger-Neurons über Interneurone gleichzeitig die Strecker-Neurone hemmt.

Durch Rückmeldung über den aktuellen Erregungszustand berücksichtigt die **Rückwärtshemmung** diesen in ihrer Verknüpfung. Es kommt zu einer Rückkopplung, worin die stärker erregten Neuronen auch stärker gehemmt werden. Diese Hemmung ist auf Ebene der α -Motoneurone in der **Renshaw-Hemmung** realisiert. Hierbei innervieren die α -Motoneurone über Kollaterale Interneurone, die wiederum mit hemmenden Synapsen am Zellkörper des α -Motoneurons enden.

EEG (Elektroenzephalogramm)

Das EEG ist eine Ableitung postsynaptischer Potentiale (EPSP, IPSP) der Pyramidenzellen über die Kopfhaut. Der normale Rhythmus (Wachzustand mit geschlossenen Augen) hat eine Frequenz von 8-13Hz (**α -Wellen**). Durch das Öffnen der Augen (oder andere Sinnesreize) werden die α -Wellen unterdrückt (α -Blockade) und durch unregelmäßigere **β -Wellen** (15-30 Hz) ersetzt (Desynchronisation neuronaler Aktivitäten); bei Aufmerksamkeit kommt es zum Auftreten von **γ -Wellen** (> 30Hz).

Im Schlafzustand treten zusätzlich langsame Wellen größerer Amplitude (**δ -Wellen**, 4-7 Hz; **θ -Wellen**, 0-4 Hz); mit zunehmendem Alter treten sie auch im Wachzustand auf.

Ableitungsorte

- α (8-13Hz): Parietal (Vertex), temporal.
- β (15-30Hz): Frontal (Gyrus praecentralis).
- γ (> 30Hz): Okzipital (Thalamus-Tectum).

Atmung

- **Konvektion** (Ventilation zu den Alveolen, Blutkreislauf).
- **Diffusion** (Alveolen \rightarrow Kapillaren, Kapillaren \rightarrow Gewebe).
- **Atemminutenvolumen** (AMV): Das mittlere AMV in Ruhe beträgt **<50l/min** bei passiver Expiration, es wird bei Aktivität **>50l/min**.
- **Atemgrenzwert** (AGW): Maximales, durch willkürliche Hyperventilation erreichbares AMV (**100-170l/m**), bei Ventilationsstörungen (obstruktiv oder restriktiv) vermindert.
- **Atemfrequenz:** 14/min (**10-18/Min**), 20-30/min (Kinder), 40-50/min (Neugeborene).
- **Atemzeitvolumen:** **7l/min** (Bei Anstrengung bis zu 120l/min), tiefere Atmung führt zu verbesserter Alveolarbelüftung. Totraumventilation: 2l/min, alveoläre Ventilation: 5l/min.

Atemwege (Ventilation)

Anatomischer Totraum ($V=150\text{ml}/5\%$)

Mund/Nase \rightarrow Trachea \rightarrow Bronchien \rightarrow Terminale Bronchiolen (Verzweigung 16) \rightarrow Im Totraum findet neben dem Gastransport die Anwärmung, Anfeuchtung und Reinigung der Atemluft statt.

Funktioneller Totraum

Raum, der nicht am Gasaustausch teilnimmt, beim Gesunden gleich dem anatomischen Totraum; beim Kranken ist er unter Umständen in Folge nicht durchbluteter Alveolen vergrößert. Er wird mit Hilfe der Massenbilanz der expirierten CO_2 -Menge ermittelt.

$$V_E \cdot F^E_{\text{CO}_2} = V_D \cdot F^D_{\text{CO}_2} + V_A \cdot F^A_{\text{CO}_2}$$

Der CO_2 -Anteil des Totraumes ($F^D_{\text{CO}_2}$) wird bei einem Zahlenwert von 0,0003 als ≈ 0 angenommen. Über einen Infrarotanalysator für CO_2 wird der alveolare CO_2 -Anteil ($F^A_{\text{CO}_2}=0,056$) gemessen. Die expirierte CO_2 -Fraktion ($F^E_{\text{CO}_2}=0,04$) wird in einen Douglas-Sack geleitet und dort ebenfalls mit einem Infrarotanalysator gemessen.

Alveolarraum ($V=3000\text{ml}$)

Bronchioli respiratorii (17-19) → Alveolen in den 20+ *Ductus alveolares*, bilden die Respirationszone Etwa 2/3 eines Atemzugsvolumens erreichen die Respirationszone.

Inspiration/Expiration

- **Interkostalmuskulatur** (Brustatmung): Erweiterung des Thorakalraumes durch Hebung der Rippenbögen (Inspiration: *Mm. intercostales externi*, Expiration: *Mm. intercostales interni*).
- **Atemhilfsmuskulatur**: *Mm. pectorales*, *Mm. scaleni*, *M. sternocleidomastoideus*.
- **Diaphragma** (Bauchatmung): Inspiratorische Kontraktion führt zur Abflachung des Diaphragma mit Erweiterung des Thorakalraumes nach Kaudal.

Innervation

- **Sympathikus**: Bronchodilatation (*Inspirationsphase*) durch Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur.
 - **Parasympathikus**: Bronchokonstriktion (*Expirationphase*) durch Konstriktion der glatten Bronchialmuskulatur.
- Eine Überaktivierung des Parasympathikus ist die Ursache vieler Erkrankungen durch Erhöhung des Strömungswiderstandes.

Lungendehnungsreflex/Hering-Breuer-Reflex

Die inspiratorische Dehnung der Lunge hemmt durch bronchiale Rezeptoren über den N. Vagus die Inspiration zum Schutz vor Überdehnung.

Luftreinigung

- Nasenschleimhaut: Kleinere Partikel, Staub, Bakterien.
- Schleimschicht der Atemwege: Der Schleim aus mukösen Drüsen wird durch Zilien des Flimmerepithels zur Epiglottis befördert. Eine Schädigung der Zilien kann durch Erkrankungen wie chronische Bronchitis verursacht werden (insb. bei Rauchern).
- Alveolarmakrophagen zum Abbau organischen Materials.

Ventilation

- **V_T** : Atemzugvolumen (**ca. 0.5l**): In-/Expirationsvolumen (ca. 7l/min), nimmt bei Belastung zu.
- **RV**: Residualvolumen (**1,5-2l**): Bei maximaler Expiration in der Lunge verbleibendes Volumen.
- **FRC**: Funktionelle Residualkapazität (**2.5-3.5l**): Nach normaler Expiration in der Lunge verbleibendes Volumen, dient der Durchmischung der inspiratorischen (45% TLC) und expiratorischen Luftfraktionen. Ab dem 20. Lebensjahr verändert sich die FRC nicht mehr. $FRC=RV+ERV$.
- **ERV**: Expiratorisches Reservevolumen: Nach normaler Expiration noch ausatembares Volumen.
- **IRV**: Inspiratorisches Reservevolumen: Nach normaler Inspiration noch einatembares Volumen.
- **VC**: Vitalkapazität (**4.5-5l**): Volumen, das nach maximaler Inspiration ausgeatmet werden kann (Maximales Atemzugvolumen); Maß für die Ausdehnungsfähigkeit von Lunge/Thorax. Dieses Volumen wird nicht vollständig zur Atmung ausgenutzt, ist im Stehen größer als im Liegen und nimmt mit zunehmendem Alter ab.
 $VC=2.5 \cdot \text{Körpergröße}$ (bei Frauen – 10-20%)
 $VC=IRV+ERV+V_T$
- **TLC**: Totalkapazität (**6-7l**): Volumen in der Lunge bei maximaler Inspiration (Maximales Lungenvolumen).
 $TLC=RV+VC$
- **FEV**: Einsekundenkapazität (**4-4.5l**), **Tiffeneau-Test**: Volumen, das nach maximaler Inspiration in 1s forciert ausgeatmet werden kann, gemessen mit dem Spirometer. Klinisch meist als relative Sekundenkapazität angegeben, bezogen auf die Vitalkapazität in %, Normalwerte:
Bis 50a: 70-80%
Über 50a: 65-70%
Bei einer obstruktiven Ventilationsstörung sinkt die relative Sekundenkapazität durch den erhöhten Strömungswiderstand.

Diagnostik

- **Spirometrie**: Geschlossenes System zur Bestimmung des **Atemvolumens**.
- **Pneumotrachografie**: Offenes System zur Bestimmung der **Atemstromstärken**.
- **Einwaschmethode** (FRC): Geschlossenes System zur Bestimmung der Residualkapazität durch Verteilung von He-Molekülen, bzw. N_2 -Austreibung durch Sauerstoffatmung (N_2 -Auswaschmethode).
- **Bodyplethysmografie**: Bestimmung der Resistance durch Messung des intrapulmonalen Druckes, bzw. der Residualkapazität über das intrathorakale Gasvolumen.

Atemmechanik

Intrapleuraler Druck (P_{Pleu}): Die elastische Zugspannung der Lunge muss bei der Inspiration aktiv überwunden werden, hingegen erfolgt die Expiration passiv. Durch die Zugspannung entsteht zwischen den Pleurablättern ein Unterdruck von -0.5-0.8kPa (intrapleuraler Druck, bei Neugeborenen -1kPa). Der intrapleurale Druck entspricht der Ruhedehnung des Thorax. Bei 55% VC ist der Thorax in Ruhestellung ($P_{Pleu}=0$).

Intrapulmonaler Druck (P_{Pul}): Druckdifferenz zwischen alveolärem und atmosphärischem Druck, entspricht der Ruhedehnung von Thorax + Lunge. Ist die FRC am Ende der normalen Ausatmung in der Lunge enthalten, so ist $P_{Pul}=0$.

Ruhedehnungskurve ($P_{Pul}-P_{Pleu}$): Maß für den elastischen Dehnungszustand der Lunge, die zunehmendem Lungenvolumen an Steilheit (= Compliance) verliert. Ruhedehnung $_{Lunge} = P_{Pul} - P_{Pleu}$.

Compliance (Volumendehnbarkeit, Elastische Atemwiderstände)

Bestimmbar durch Spirometrie + Ösophagussonde. Die Steilheit der Ruhedehnungskurve der isolierten Lunge gibt die Compliance an, die gleichzeitig der reziproke Wert des elastischen Widerstandes ist.

Mit steigendem elastischen Widerstand, sinkt die Compliance der Lunge, d.h. das Atemsystem hat ein größeres Bestreben sich zusammenzuziehen (erschwerter Inspiration). Sinkt der elastische Widerstand der Lunge, steigt die Compliance der Lunge, d.h. das Atemsystem hat ein größeres Bestreben sich auszudehnen.

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad [l / kPa]$$

- **Statische Compliance:** Bei Atemstillstand gemessene Compliance zur Diagnose restriktiver Ventilationsstörungen unter Vernachlässigung der Resistance.
- **Dynamische Compliance:** Bei normaler Atmung gemessene Compliance unter Einbeziehung des durch die Resistance entstehenden Unterdruckes während der Inspiration, durch den der Intrapleuraldruck gesenkt wird.
- **Spezifische Compliance:** Statische Compliance bezogen auf FRC, bis 20a notwendig.

Resistance: Atemwegwiderstand

Bestimmbar durch **Bodyplethysmographie** Vom Alter und Körpergewicht abhängiger Strömungswiderstand im Totraum, normal ca. 0.2kPa·s/l (2cmH₂O·s/l). Bei obstruktiven Ventilationsstörungen erhöht.

Mit dem Pletysmografen wird die **Atemstromstärke** \dot{V} und der **Intrapulmonaldruck** P_{Pul} bestimmt, aus dem sich nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz die Resistance bestimmen lässt:

$$R = \frac{P_{Pul}}{\dot{V}} \quad \left[\frac{kPa \cdot s}{l} \right]$$

Regulation

CO₂-Antwort

Mit steigendem pCO₂ nimmt das Atemzugvolumen zu, was zu einer Ventilationssteigerung um das 8-10fache führt (hypokapnischer Atemtrieb).

O₂-Antwort

Ein starker pO₂-Abfall führt zu einer Ventilationssteigerung (hypoxischer Atemtrieb), was zugleich zu einer vermehrten CO₂-Abatmung führt (→ Hypokapnische Atembremse). Die O₂-Rezeptoren befinden sich im Aortenbogen und in der A. carotis.

pH-Antwort

Ein pH-Wert unterhalb 7.4 führt zu einer Atmungssteigerung, darüber zu einer Atmungssteigerung; wobei der pH-Wert vom pCO₂-Gehalt abhängig ist (HCO₃-Bindung). Die pH- und CO₂-Rezeptoren befinden sich auf der Oberfläche der *Medulla oblongata*.

Gasaustausch

Alveolen

In der Lunge befinden sich ca. 300 Millionen Alveolen (Ø 0.3mm) mit einer Oberfläche von 100m². Die zur Diffusion notwendige große Oberfläche wird durch ein dichtes Kapillarnetz gestellt, die kurze Strecke durch eine sehr dünne Trennschicht, die alveokapilläre Membran (ca. 1µm).

Die Oberflächenspannung der Alveolen wird durch Surfactant (aus Pneumozyten Typ II) um das 10fache herabgesetzt und dient außerdem der Stabilisierung.

$P_{AO_2} = 100\text{mmHg}$ (13.3kPa), in der A. pulmonalis 40mmHg ($\Delta p = 60\text{mmHg}$).

$P_{ACO_2} = 40\text{mmHg}$ (5.3kPa), in der A. pulmoalis 46mmHg.

Alveoläre Ventilation \dot{V}_A (Sauerstoffverbrauch)

Aus dem Alveolarraum entnommenes Gas bzw. dem Alveolarraum zugeführte Frischluft pro Minute; entscheidet über die Effektivität des Gasaustausches. In Ruhe ~ 0.25l/min, bei Arbeit bis 5l/min; die maximale Transportkapazität des Blutes beträgt 200ml/l.

Pathologie

- **Pneumothorax:** Verlust des intrapleuralen Drucks, führt zum Kollabieren der Lunge mit entsprechend erschwerter Atmung.
- **Obstruktive Ventilationsstörung:** Resistance \uparrow , Sekundenkapazität \downarrow , Atemgrenzwert \downarrow , Compliance normal, AGW \downarrow
- **Asthma bronchiale** (Bronchospasmus).
- **Chronische Bronchitis** (Entzündung der Bronchien).
- **Emphysem** (Verlust von Alveolarsepten): Restriktive Ventilationsstörung, Compliance \downarrow , VC \downarrow , Atemgrenzwert \downarrow , Resistance normal, AGW \downarrow .
- **Skoliose** (erhöhte Steifigkeit des Thorax), erniedrigte Compliance des Thorax.
- **Lungenfibrose:** Vermehrtes Auftreten kollagener Faser in der Lunge, erniedrigt die Compliance der Lunge.
- **Surfactant-Mangel** : Erhöht die Compliance der Lunge.
- **Hypoventilation:** Verminderte alveoläre Ventilation, wobei $P_{ACO_2} > 40 \text{ mmHg}$ ist.
- **Hyperventilation:** Erhöhte alveoläre Ventilation, wobei $P_{ACO_2} < 40 \text{ mmHg}$ ist.
- **Hyperkapnie:** Erhöhter pCO_2 ($> 45 \text{ mmHg}$) durch alveoläre Hypoventilation.
- **Partialinsuffizienz:** Verminderter pO_2 (bei normalem pCO_2) durch Hypo- oder Hyperventilation.
- **Dyspnoe:** Erschwerte Atmung mit subjektiver Atemnot (Krupp, Kussmaul-Atmung).
- **Hyperpnoe:** Erhöhtes Atemzugvolumen ohne Hyperventilation.
- **Alveolokapilläre Blockung:** Erhöhte Wanddicke zwischen Alveole und Kapillare, verminderte Diffusionsfläche (z.B. bei Emphysem).

Optik

Anatomie

Die ankommenden Lichtstrahlen werden durch die **Cornea** (Hornhaut) und die **Linse** gebrochen und erreichen die hintere, innere Oberfläche mit der **Retina** (Netzhaut). Der sensible Teil der Netzhaut wird durch die *Ora serrata* begrenzt. An das Pigmentepithel der Retina schließt sich nach außen die gefäßreiche **Choroidea** an, die wiederum von der **Sklera** (Lederhaut) umhüllt ist.

Der *N. opticus* erreicht an der Stelle des schärfsten Sehens, der **Fovea centralis** (höchste Zapfendichte), die Retina. Das Fehlen lichtempfindlicher Strukturen in der Eintrittsstelle führt zum *blinden Fleck*, der eine Lücke im temporalen Gesichtsfeld erzeugt.

Die Cornea sowie die Retina benötigen Vitamin A zum Erhalt der Funktionsfähigkeit. Bei Vitamin A-Mangel kommt es zu Hornhauttrübung, Hornhautnekrose (*Keratomalazie*) und Nachtblindheit (*Hemeralopie*).

Die Kugelgestalt des Bulbus wird durch den **Augeninnendruck** von ca. **20 mmHg** (Messung durch Tonometrie) aufrecht erhalten. Das Kammerwasser stellt ein Ultrafiltrat des Blutplasmas dar, wird mit ca. 2 $\mu\text{l}/\text{min}$ vom *Proc. ciliaris* sezerniert, gelangt durch die Pupille in die vordere Augenkammer und fließt schließlich im Kammerwinkel durch den *Schlemm'schen* Kanal ab. Mangelnder Abfluß des Kammerwassers führt durch den erhöhten Augeninnendruck zum **Glaukom**, was eine Druckschädigung der Retina als auch des Sehnerves nach sich zieht. Durch Carboanhydrasehemmer (Diamox) kann die Kammerwasserproduktion gehemmt werden.

Retina

Aus einem blinden (*Pars ciliaris* und *iridica*) und einem lichtempfindlichen (*Pars optica*) Teil bestehend, wobei die Pars optica mit den Sinnes- Ganglien- und Stützzellen ein vorgelagerter Teil des ZNS ist. Die Sinneszellen enthalten die Sehpigmente **Rhodopsin** (Sehpurpur der Stäbchen und Zapfen), **Porphyropsin** (Stäbchen) oder **Iodopsin** (Zapfen).

Stäbchen sind Fortsätze der Ganglienzellen in der retinalen Peripherie, die das **Dämmerungssehen** (skotopisch) vermitteln, **Zapfen** sind Fortsätze von Sinneszellen (der äußeren Körnerschicht) die das Farb- (photopes) und Tagessehen vermitteln und hauptsächlich in der **Macula lutea** („Gelber Fleck“ mit Fovea centralis) vorkommen.

Die Sehschärfe (**Visus**) ist abhängig von der Rezeptordichte, der Größe der rezeptiven Felder und der neuronalen Signalverarbeitung.

Als Gesichtsfeld bezeichnet man den mit einem oder beiden unbewegten Augen wahrnehmbare Teil des Raumes. Das Gesichtsfeld wird bei Schädigung der Fovea centralis zentral beeinträchtigt (**Skotom**).

- 1. Neuron: Photorezeptorzellen (**Zapfen, Stäbchen**), hyperpolarisieren bei Lichtreizung (ohne AP). **Horizontalzellen:** Inhibitorische Interneurone, die das Photorezeptorsignal der Peripherie eines rezeptives Feldes „invertieren“ und mit den Bipolarzellen vernetzen
- 2. Neuron: **Bipolarzellen**, leiten die Hyperpolarisation weiter (Off) oder wandeln sie in eine Depolarisation um (On), wodurch die Frequenz gesenkt wird
- 3. Neuron: **Ganglienzellen**, in denen das AP ausgelöst wird. Ihre Axone bilden den *N. opticus*, die Signale, welche in einem Ganglion zusammenlaufen definieren ein rezeptives Feld

Amakrine Zellen: Inhibitorische Interneurone (On/Off/On-Off), welche die Ganglienzellen untereinander vernetzen. Sie koordinieren die Signale der peripheren Bereiche mehrerer rezeptiver Felder untereinander

Die Ausbildung rezeptiver Felder beruht auf der **Konvergenz** mehrerer Photorezeptorzellen auf ein Ganglion, wodurch die Auflösung sinkt. **Divergenz** ist die Projektion einer Photorezeptorzelle auf mehrere Ganglien, wodurch die Auflösung steigt.

Rezeptive Felder

Ein rezeptives Feld hat eine konzentrische Form mit einem zentralen und einem peripherem Einzugsbereich, wobei sich die peripheren Bereiche überlagern. Das durch die Horizontalzellen „invertierte“ Signal der peripheren Photorezeptorzellen wirkt hemmend auf die Bipolarzellen.

Die Photorezeptorzellen des **Zentrums** sind direkt mit den **Bipolarzellen** verbunden. In der Fovea centralis besteht das Zentrum aus nur einer Photorezeptorzelle.

Die Art des rezeptiven Feldes richtet sich nach der Art der zugehörigen Bipolarzellen

- **On-Feld:** Alle Bipolarzellen eines rezeptiven Feldes sind vom On-Typ, wodurch das Ganglion (On-Typ) erregt wird, wenn das zentrale Signal stärker als die Summe der peripheren Signale ist.
- **Off-Feld:** Alle Bipolarzellen eines rezeptiven Feldes sind vom Off-Typ, wodurch das Ganglion (Off-Typ) erregt wird, wenn die Summe der peripheren Signale stärker als das zentrale Signal ist.

Hell-Dunkel-Adaption

Der Übergang zum Dämmerungssehen (Dunkeladaption) verläuft in 2 Phasen:

- **Zapfenadaption** (Maximum nach ca. 7min) durch räumliche Summation mehrerer Rezeptoren auf ein Neuron, mit steigender Lichtempfindlichkeit bei sinkender Auflösung (Vergößerung des rezeptiven Feldes über die Horizontalzellen). Die maximale Zapfenadaption ist beim Kohlrausch-Knick erreicht. Zusätzlich wird die Pupille weitgestellt.
- **Stäbchenadaption** (Maximum nach ca. 25min) unter Verlust des Farbsehens durch Steigerung der Rhodopsinregeneration. Zusätzlich können unterschwellige Lichtreize durch zeitliche Summation (längeres Fixieren) wahrgenommen werden. Bei fehlender Stäbchenadaption spricht man von Nachtblindheit (Hemeralopie).

Bei fehlenden Lichtreizen wird kein AP ausgelöst, da die Zellmembran im Dunkeln eine hohe Leitfähigkeit für Na^+ -Ionen (**Na^+ -Dunkelstrom**) aufweist, wodurch keine Hyperpolarisation aufgebaut wird.

Signalaufnahme

Bei Lichteinfall reagiert das Rhodopsin der Stäbchen und Zapfen mit einer Konformationsänderung (primäres Rezeptorpotential) wodurch die second-messenger-Konzentration (**cGMP**) abfällt, was zur Inaktivierung der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle führt. Durch die resultierende Hyperpolarisation wird ein AP ausgelöst (sekundäres Rezeptorpotential).

Tiefensehen

Alle Objekte, die auf der **Horopterebene** liegen, werden in den beiden Augen auf korrespondierenden Netzhautarealen abgebildet, wodurch sie auch ohne neuronale Mechanismen als einzelne Objekte erfasst werden. Die Fähigkeit des Tiefensehens im Nahbereich wird durch das binokulare stereoskopische Sehen ermöglicht, wobei der Tiefeneindruck durch die **Querdissparation** (Unterschiedliche Abbildung von Gegenständen auf den Netzhäuten beider Augen) entsteht.

Farbsehen

Das normale Farbsehen wird durch die drei unterschiedlichen Sehpigmente realisiert. Liegt ein Mangel an einem der drei Zapfenpigmente vor, spricht man von einer trichromaten Farbanomalie, bei Fehlen des Sehpigments liegt eine dichromate Anopie vor.

Betroffener Zapfentyp	Farbanomalie	Farbanopie
Rot	Protanomalie	Protanopie
Grün	Deuteroanomalie	Deuteroanopie
Blau	Tritanomalie	Tritanopie

Dioptrischer Apparat

In guter Näherung beschreibt man das Auge als ein optisches System mit zwei brechenden Flächen (Cornea und Linse). Dabei unterscheidet man folgende Anteile:

- **Optische Achse:** Verbindungslinie zwischen den beiden Brennpunkten.
- **Hauptebenen:** Das auf eine Ebene reduzierte brechende Medium (Cornea, Linse); Schnittpunkte der Hauptebenen mit der opt. Achse werden als **Hauptpunkte** bezeichnet.
- **Brennpunkte:** Schnittpunkt der achsenparallel einfallenden Strahlen mit der opt. Achse.
- **Knotenpunkte:** Schnittpunkt der beiden Richtungsstrahlen mit der opt. Achse.

In der Vereinfachung (reduziertes Auge) erfolgt die Lichtbrechung an nur einer brechenden Fläche.

Strahlengang

Brechungsindex n

Materialkonstante, welche die Änderung der Lichtgeschwindigkeit beim Übergang vom Vakuum in ein Medium beschreibt, abhängig vom Medium und der Lichtfrequenz ($n = c_{\text{Vakuum}} / c_{\text{Medium}}$): Luft: 1,0, Wasser: 1,33m, Kammerwasser/Glaskörper: 1,336, Kornea: 1,376, Linse: 1,4.

Brechkraft D [Dioptrie, dpt]

Kehrwert der Brennweite [m] eines optischen Systems, beträgt beim fernakkomodierten Auge 58.8dpt.

$$D = \frac{n}{f} = \left[\frac{1}{m} \right]$$

Wobei sich die Brennweite f folgendermaßen berechnen läßt:

$$f = \frac{n_1 \cdot r_1}{n_2 - n_1} = \left[\frac{\text{Brechungsindex}_1 \cdot \text{Krümmungsradius}}{\text{Brechungsindex}_2 - \text{Brechungsindex}_1} \right]$$

Berechnung der optischen Bulbuslänge nach dem **Abbildungsgesetz**

$$D = \frac{1}{b} \rightarrow b = \frac{1}{D} = f$$

Wobei b die Bildweite (optische Bulbuslänge) ist, die im reduzierten Auge (bei Fernakkommodation) der Brennweite entspricht.

Akkommodation und Fehlsichtigkeit

Veränderung der Brechkraft D der Linse (so dass der Brennpunkt auf der Netzhautebene liegt) zur Scharfstellung verschieden weit entfernter Objekte. Die Linsenform wird durch den Kontraktionszustand des parasympathisch innervierten **Ziliarmuskels** reguliert. Durch die Kontraktion des Ziliarmuskels erfolgt eine passive Entspannung der die Linse haltenden **Zonula-Fasern**, hierdurch nähert sich die Linse ihrer kugelförmigen Eigenform, wobei die Brechkraft steigt und nahe Objekte schärfer abgebildet werden (**Nahakkommodation** → **Miosis**). Zur **Fernakkommodation** wird die Linse durch Erschlaffung des Ziliarmuskels gestrafft, durch die verminderte Brechkraft werden entfernte Objekte schärfer abgebildet.

$$D_{\text{Akk}} = \frac{1}{\text{Nahpunkt}} - \frac{1}{\text{Fernpunkt}} = \left[\text{dpt} = \frac{1}{m} - \frac{1}{m} \right]$$

- **Akkommodationsbreite:** Maximale Brechkraftdifferenz zwischen Nah- und Fernakkommodation (Bereich 0-12dpt).
- **Fernpunkt:** Entferntester, noch scharf auf der Retina abgebildeter Punkt.
- **Akkommodationsstrecke:** Bereich zwischen Nah- und Fernpunkt.
- **Nahpunkt:** Augennächster, noch scharf auf der Retina abgebildeter Punkt.
- **Emmetropie:** Bulbuslänge/Brechkraft bei Normalsicht (Brennpunkt auf Retina).
- **Myopie** (Kurzsichtigkeit): Durch den **verlängerten Bulbus** liegt der Brennpunkt bei Fernakkommodation *vor* der Retina (zu naher Fernpunkt), Korrektur durch *Streulinse*.
- **Hypermetropie** (Weitsichtigkeit): Durch den **verkürzten Bulbus** liegt der Brennpunkt bei Nahakkommodation *hinter* der Retina, Korrektur durch *Sammellinse*.
- **Chromatische Aberration:** Abhängigkeit des Brechungsindex von der Lichtfrequenz, durch die größere Akkommodation roter Objekte erscheinen diese näher als blaue.
- **Astigmatismus:** „Stabsichtigkeit“ (Streifenbildung), hervorgerufen durch abweichende Rotationssymmetrie von Kornea und Linse, wodurch der Brennpunkt zu einer Linie verzerrt wird, Korrektur durch vertikal oder horizontal sammelnde/streuende Zylindergläser.

Lichtreaktionen der Pupille

- **Miosis:** Parasympathisch (Ncl. Edinger-Westphal) vermittelte Pupillenverengung durch den M. sphincter pupillae. Künstlich durch Parasympathomimetika auslösbar.
- **Mydriasis:** Sympathisch (C₈-Th₁) vermittelte Pupillenerweiterung durch den M. dilator pupillae. Künstlich durch Sympathomimetika (z.B. Atropin) auslösbar.

Akustik

- **Schalldruckamplitude** (Pascal): $1\text{Pa} = 1\text{N/m}^2$.
- **Schalldruckpegel** (Dezibel, dB): Logarithmische Ausdruck der Schalldruckamplitude, $20\text{dB} = 10\text{x}$ Pegel.
- **Subjektive Lautstärke** (Phon): Lautstärke in Abhängigkeit Frequenz.
- **Schmerzgrenze:** 130 Phon (~130dB).
- **Schallintensität** (I): W/m^2 .
- **Frequenz** (Hertz): $\nu = 1/t$.
- **Wellenlänge** (Lambda): $\lambda = c/\nu$.
- **Ausbreitungsgeschwindigkeit** (ν): $\nu = \nu \cdot \lambda$.
- **Physiologischer Bereich:** 20-16.000 Hz (absinken auf 5k im Alter), 4-130 Phon, 0-120dB.
- **Niedrigste Hörschwelle:** 2000-5000 Hz.
- **Unterschiedsschwellen:** 1dB (40dB über Hörschwelle), 3-5dB (in Hörschwellnähe), 1% Frequenzänderung, 3° Räumliche Zuordnung (10^{-5}s Laufzeitdifferenz).

Schalleitung und Erregungsbildung

Der Schall wird durch Luftleitung im äußeren Gehörgang zum Trommelfell geleitet, wo er über die Vibration der Gehörknöchelchen im Mittelohr zum **ovalen Fenster** des Innenohrs gelangt. Dies ist nötig, um den Verlust an Schallenergie (98%) zu kompensieren, der beim direkten Übergang zum Flüssigkeitsgefüllten Innenohr durch den höheren Schallwellenwiderstand (**Schallimpedanz**) stattfindet. Die Übertragung verändert den Frequenzgang und ist die Ursache für die frequenzabhängige Wahrnehmung

Körperschall kann auch durch Knochenleitung direkt an das Innenohr gelangen.

Innenohr

Cochlea (Hörschnecke)

- **Scala vestibuli** mit Na⁺-reicher **Perilymphe**.
- Reissner-Membran.
- **Scala media** mit K⁺-reicher (140mmol/l, +80mV) **Endolymphe** (gebildet von der *Stria vascularis*)
 - Corti-Organ (in Scala media)
 - **Äußere Haarzellen** mit Stereozilien (3 Reihen), Ruhemembranpotential -70mV.
 - **Innere Haarzellen** mit Stereozilien (1 Reihe), Ruhemembranpotential -40mV.
 - Das Rezeptorpotential der sekundären Haarzellen entsteht durch den K⁺-Einstrom über die Tip-links.
 - Stützzellen
 - Tektorialmembran
- **Basilarmembran**
- **Scala tympani** mit Na⁺-reicher **Perilymphe**
- Vestibularorgan (Gleichgewichtsorgan)

Veränderung der Cochlea-Eigenschaften zum Helicotrema (Schneckenloch) hin:

Eigenschaft	Veränderung
Durchmesser	Nimmt ab
Breite und Masse der Basilarmembran	Nimmt zu
Elastische Rückstellkraft der Basilarmembran	Nimmt stark ab
Ausbreitungsgeschwindigkeit [v]	Nimmt ab
Wellenlänge [λ]	Nimmt ab
Frequenz [Hz]	Nimmt zu

Die Vibration des Steigbügels wird über die Membran des ovalen Fensters an die Perilymphe (Na⁺-Reich) der *Scala vestibuli* übertragen, wodurch die Basilarmembran, Reissner-Membran, Scala media und Corti-Organ in Schwingung (*Wanderwelle*) versetzt werden.

Dies führt zu einer **Scherbewegung** der parallelen Tektorial- und Basalmembran, die zu einer Auslenkung der Stereozilien der **Haarzellen** führt. Das frequenzabhängige Amplitudenmaximum der Wanderwelle führt zu einer maximalen lokalen Erregung der Haarzellen.

Transduktion

In der Endolymphe liegt gegenüber der Perilymphe ein *endokochleäres Potential* von +85mV vor, wodurch sich zwischen Haarzellen und Endolymphe eine Potentialdifferenz von 125/155mV aufbaut.

Die frequenzabhängige Scherbewegung führt zu einer parallelen lokalen Auslenkung der Stereozilien. Bei der Deflektion wird durch die Stereozilien verbindende **Tip-links** eine Spannung aufgebaut, die zu einer **mechanischen Öffnung** von **K⁺-Kanälen** der Stereozilien führt, wodurch die zugehörigen Haarzellen depolarisiert werden.

In den äußeren Haarzellen wird durch die Depolarisation ein kontraktiler Apparat aktiviert, was zu einer Verstärkung der Wanderwelle durch oszillierende Längenveränderungen führt.

Die inneren Haarzellen (sekundäre Sinneszellen) dienen der Erzeugung des **Rezeptorpotentials**, durch die Depolarisation kommt es zu einem Ca²⁺-Einstrom der zur Exocytose von Glutamat-Vesikeln (Neurotransmitter) führt, der an AMPA-Rezeptoren afferenter Nevenzellendigungen andockt und dort ein postsynaptisches Potential auslöst.

Neuronale Prozesse

Kodierung

Lautstärke und Frequenz werden unterschiedlich kodiert. Die Lautstärke wird über die Aktionspotentialfrequenz und durch Rekrutierung benachbarter Haarzellen kodiert.

Die Frequenz wird aufgrund der *Lage des Rezeptorareals* in der Cochlea und über Periodizitätsanalyse bestimmt.

Zentrale Hörbahn

Die neuronale Erregung des Hörnervs wird über den *N. cochlearis*, den Hirnstamm und die Hörbahn in die **Heschl-Querwindung** (sekundäres Hörzentrum) des Temporallappens geleitet.

- **N. vestibulocochlearis**: Leitung vom Ganglion spirale zum Hirnstamm.
- **Ncl. cochlearis dorsalis et ventralis**: Kreuzung der meisten Bahnen zur Gegenseite, Erkennung von Reizbegrenzung und Frequenzänderung, Frequenzverschärfung durch laterale Hemmung.
- **Ncl. lateralis et medialis** olivaris superior: Richtungseindruck durch Laufzeitbestimmung.
 - **Ncl. lemniscus lateralis**: Ganglienzellen im Lemniscus lateralis.
- **Colliculi inferiores**: Periodizitätsbestimmung (Frequenzanalyse) und Koordination (z.B. Halsstellreflex)
- **Corpus geniculatum mediale**: Schaltstelle der zentralen Hörbahn im Metathalamus.
- **Primäre Hörrinde** (Heschl-Querwindung): Schallmustererkennung und Diskriminierung von Laufzeit und Amplitude, Trennung von Nutz- und Störschall

Adaption und Habituation

Adaption stellt die allgemeine Anpassung eines Rezeptors an die vorhandene Reizstärke dar. Erfolgt die Anpassung über neuronale Rückkopplungsschleifen aus dem ZNS, wird dies als **Habituation** bezeichnet, wobei Reizminima gehemmt und Reizmaxima verstärkt werden (Kontrastverstärkung).

Tonverdeckung beschreibt die vollständige Unterdrückung eines Tones (besonders zwischen 400-2000Hz) durch einen lauterem, tieferen Ton.

Diagnostik

Rinne-Versuch (Luft-/Knochenleitung)

Vergleich von Luft- und Knochenleitung an einem Ohr, durch Aufsetzen einer Stimmgabel hinter dem Ohr zur Feststellung einer **Schalleitungsschwerhörigkeit**.

- Rinne positiv: Ton ist vor dem Ohr zu hören (Luftleitung), nachdem die Knochenleitung versiegt ist.
- Rinne negativ: Ton ist über Luftleitung nicht wahrnehmbar, nachdem die Knochenleitung versiegt ist (Schalleitungsstörung).

Weber-Versuch (Lateralisierung)

Feststellung einer Lateralisierung durch mittiges Aufsetzen einer Stimmgabel auf dem Schädelknochen (Knochenleitung). Die Schallwahrnehmung wird bei **Mittelohrschädigung** zum geschädigten Ohr hin lateralisiert, bei **Innenohrschädigung** zum gesunden Ohr hin.

Gellé-Versuch

Druckausübung auf das Trommelfell bei Verdacht auf Fixation der Gehörknöchelchen (Otosklerose).

Tympanometrie (Impedanzmessung)

Bestimmung der Trommelfellbeweglichkeit durch Messung des reflektierten Schalls bei unterschiedlichem Druck.

Audiometrie

Prüfung der Wahrnehmung von Einzelfrequenzen definierter Lautstärke zur Bestimmung der Hörschwelle bei Luft- und Knochenleitung (Tonschwellenaudiometrie), bzw. zur Bestimmung der Wahrnehmung von Sprache (Sprachaudiometrie).

ERA (Evoked response audiometry)

Zur Diagnose von Veränderungen der Hirnaktivität auf verschiedene Schallreize hin zur Hervorhebung der spezifischen Reizantwort von der unspezifischen Hirnaktivität. Lässt Rückschlüsse auf retrokochleäre Hörstörungen nach Schlaganfall oder ZNS-Tumor zu.

Recruitment-Bestimmung (Fowler-Test)

Lautstärkevergleich bei einseitiger Schwerhörigkeit (Verschiebung der Hörschwelle), zur Bestimmung von Innen- und Mittelohrschädigungen.

SISI-Test (Short increment sensitivity index)

Test auf Schädigung der **äußeren Haarzellen** durch Änderung der Intensitätswahrnehmung.

Potentialbestimmung am Promontorium (Mikrofon- und Summenaktionspotential)

Messung des elektrischen Potential der Endolymphe am Promontorium. Auf einen kurzen Schallreiz hin kann zuerst ein proportionales Mikrofonpotential und verzögert ein größeres Summenaktionspotential durch die synchrone Erregung vieler Haarzellen registriert werden.

Bei der otoakustischen Emissionsmessung wird anstelle des elektrischen Potentials der vom Ohr abgestrahlte Schall gemessen.

Pathologie (Hören)

Schalleitungsschwerhörigkeit

Zerstörung oder Versteifung der Gehörknöchelchenkette (Otosklerose), durch Operation heilbar (Tympanoplastik).

Kochleäre Schallempfindungsstörungen

- **Tinnitus** (Ohrgeräusche), z.B. durch Durchblutungsstörungen
- **Schleifendiuretika** (harntreibende Medikamente) können durch Zusammenbruch des endolymphatischen Potentials zu Schwerhörigkeit führen (Blockade der *Stria vascularis*)
- Schädigungen der äußeren Haarzellen, z.B. durch Lärm, Medikamente oder Durchblutungsstörungen führt zur Beeinträchtigung der Frequenzselektivität

Akustikus-Neurinom

Tumor der Schwannschen Zellen des Hörnervs.

Bewegungs- und Lagesinn

Vestibularapparat

Makularorgane, Registrierung von Translationsbeschleunigung (bremsen, beschleunigen, Schwerkraft)

- *Macula utriculi*, waagrecht in aufrechter Körperhaltung (keine Scherkräfteinwirkung)
- *Macula sacculi*, senkrecht in aufrechter Körperhaltung (maximale Scherkräfteinwirkung)

Bogengänge, Registrierung von Winkelbeschleunigung (**Kopfbewegung**); mit Endolymphe gefüllte Kanäle.

- Horizontaler Bogengang, Aktivitätszunahme bei utrikulopetaler Auslenkung
- Hinterer (vertikaler) Bogengang, Aktivitätszunahme bei utrikulofugaler Auslenkung
- Vorderer (sagittaler) Bogengang, Aktivitätszunahme bei utrikulofugaler Auslenkung

Die Haarzellen ragen in eine gallertartige Masse (**Cupula** der Bogengänge, **Otolithenmembran** mit eingelagerten Kristallen der Makularorgane). Wie in der Cochlea sind die Haarzellen sekundäre Sinneszellen mit Tip-links, die jedoch einen konstanten Transmitteraustoss in Ruhe (50-90 AP) haben. Beschleunigungsreize führen zu einer erhöhten oder erniedrigten neuronalen **Entladungsrate**.

Für jede Kopfstellung gibt es eine bestimmte Konstellation von Scherkräfteinwirkung durch die Verschiebung der Otolithenmembranen der beiden Makularorgane. In den Bogengängen führt die Trägheit der Endolymphe zu einer Auslenkung der Cupula.

Transduktion

Der grundsätzliche Transduktionsmechanismus der Maculaorgane und der Bogengänge entspricht dem der cochleären Haarzellen. Eine Scherung der Kinozilien führt über die Anspannung der Tip-links zur einer verstärkten Depolarisation, was eine Erhöhung der AP-Frequenz zur Folge hat.

Anders als im cochleären System führt eine **Entspannung** der Tip-links durch Stauchung der Kinozilien zu einer **Hyperpolarisation**, was in einer Verminderung der AP-Frequenz resultiert.

Zentrales vestibuläres System

Die neuronale Erregung der Bogengänge und der Maculaorgane wird über den **N. vestibularis** zum Hirnstamm und über die Vestibulariskerne ins Kleinhirn sowie über den Thalamus zur Postzentralwindung des Kortex geleitet.

- **N. vestibulocochlearis**.
- **Vestibulariskerne** der Medulla; hier treffen die Informationen der kontralateralen Kerne, der visuellen und propriozeptiven Systeme sowie der Halssensoren zusammen.
 - **Zerebellum**; Abstimmung der Stütz- und Zielmotorik.
 - **Vestibulospinale Reflexe**; unbewusste statische Reflexe zur Kontrolle der Körperhaltung.
 - **Augenmuskelkerne**; Blicksteuerung mittels Nystagmus.
 - **Hypothalamus**; Steuerung vegetativer Funktionen.
 - **Thalamus**; bewusste Wahrnehmung der Körperhaltung.

Nystagmus

Kompensatorische Bewegung der Augäpfel entgegengesetzt der Kopfbewegung zur Erhaltung des Gesichtsfeldes, wobei bei Erreichen des maximalen Ausschlags eine ruckartige Rückstellung der Augäpfel in Drehrichtung erfolgt. Die Benennung des Nystagmus erfolgt nach Richtung der schnellen Rückstellphase.

- **Vestibulärer Nystagmus**: Durch eine Drehbewegung ausgelöster Nystagmus:
 - Beginn der Bewegung: rotatorischer Nystagmus in Drehrichtung
 - Beim Anhalten: postrotatorischer Nystagmus entgegen der Drehrichtung.
- **Optokinetischer Nystagmus**: Durch Bewegung der Umwelt ausgelöster Nystagmus („Eisenbahn-Nystagmus“).
- **Kalorischer Nystagmus**: Der durch Erwärmen bzw. Kühlen des Vestibularorgans hervorgerufene Dichtegradient, führt durch Strömungsinduktion zum Cupulaausschlag:
 - Wärmespülung: Nystagmus zur gespülten Seite hin.
 - Kältespülung: Nystagmus in entgegengesetzter Richtung.

Pathologie

- Einseitige Ausfälle
 - Spontannystagmus zur gesunden Seite.
 - Fallneigung zur kranken Seite.
 - Drehschwindel, Übelkeit, Erbrechen.
- Beidseitige Ausfälle
 - **Romberg-Test** (Störung der Standsicherheit bei geschlossenen Augen).
 - Verlust der Raumorientierung.

- **Kinetose** (Bewegungskrankheit): Optische und vestibuläre Signalinkongruenz (Seekrankheit, Luftkrankheit) löst vegetative Störungen aus (Übelkeit, Erbrechen, Blässe). Habituation ist möglich. Bei beidseitigem Labyrinthausfall kann keine Kinetose ausgelöst werden.

Neurologie

Regulationszentren

- **Medulla oblongata:**
 - **Formatio reticularis:** Atemzentrum, Kreislaufzentrum, Brechzentrum.
- **Mesencephalon:**
 - **Tectum** (Vierhügelplatte): Optische (Colliculi superiores) und akustische (Colliculi inferiores) Verschaltung.
 - **Ncl. ruber:** Muskeltonus, Feinmotorik (extrapyramidales System).
 - **Substantia nigra:** Motokortex → Striatum (dopaminerge Hemmung).
 - **Formatio reticularis:** ARAS (Wachzentrum).
- **Hypothalamus:** Esszentrum (lateral), Sättigungs-/Sattheitszentrum (medial), Hormonproduktion.
- **Thalamus:**
 - **Corpus geniculatum laterale:** Sehrinde.
 - **Corpus geniculatum mediale:** Hörrinde.
 - **Ncl. ventralis lateralis:** Motorischer Kern → Gyrus präcentralis.
 - **Ncl. ventralis anterior:** Assoziationskern → limbisches System mit Gyrus cinguli und Hippocampus.
 - **Ncl. ventralis posterolateralis:** Sensorische Efferenzen der Extremitäten.
 - **Ncl. ventralis posteromedialis:** Sensorische Efferenzen aus dem Gesicht.
 - **Ncl. lateralis posterior:** Assoziationszentrum → parietaler Kortex.

Willkürbewegung

Motokortex → Basalganglien → Thalamus → Prämotorischer Kortex

1. Bewegungsantrieb aus dem limbischen System/Hypothalamus
2. Bewegungsentwurf im prämotorischen Assoziationskortex (**Area 6**), Bildung des **Bereitschaftspotentials** (1s vor der Bewegung an den Schläfenlappen ableitbar).
3. Abruf von Bewegungsprogrammen aus Zerebellum und Basalganglien.
4. Bewegungssteuerung aus prämotorischem/motorischem Kortex (**Area 6,4**)
5. Ausgabe über die Pyramidenbahn.

Der Motokortex im Gyrus präcentralis dient im Gegensatz zu den Basalganglien der zielgerichteten Bewegung, er ist somatotrop gegliedert und löst kontralaterale Bewegungen aus (Area 4 für kleine Muskelgruppen wie Finger und Zunge; Area 6 für Rumpf- und Extremitätenbewegungen). Für Fuss- und Kniebewegungen (Gehen) ist das motorische Projektionsfeld II (Fissura longitudinalis) zuständig.

Zerebellum (Kleinhirn)

Das Zerebellum dient der Steuerung und Koordination von Körperbewegungen und Muskeltonus.

- **Pontozerebellum/Neozerebellum** (laterale Hemisphären): Afferenzen aus den Brückenkernen (Koordination von Willkürbewegungen)
Assoziationskortex → Pons → Pontozerebellum/Ncl. dentatus → Motokortex
Motokortex → Olive (efferente Rückmeldung) → Pontozerebellum/Ncl. dentatus → Motokortex
- **Vestibulozerebellum** = Lobus flocculonodularis: Afferenzen aus dem Vestibularapparat (Körperlage und Stützmotorik, Augenbewegung).
- **Spinocerebellum** = Vermis (medianer Anteil), Afferenzen aus dem Rückenmark (Extremitätenstellung, Muskeltonus):
Rückenmark → Zerebellum (Ncl. fastigii/emboliformis/globosus) → Ncl. ruber/Formatio reticularis → Rückenmark.

Die exzitatorischen **Körnerzellen** im *Stratum granulosum* der Kleinhirnrinde werden durch **Moosfasern** (Axone des Tr. spinocerebellaris) aus dem **Pons** (Umschaltung Grosshirn/Kleinhirn) erregt, die Axone der Körnerzellen ziehen als **Parallelfasern** zu den multipolaren **Purkinjezellen** der Kleinhirnerne (Ncl. dentatus, Ncl. emboliformis, Ncl. globosus, Ncl. fastigii) im *Stratum piriforme* und erregen diese durch **Aspartat**. Die Purkinjezellen werden durch **GABA** gehemmt.

Basalganglien

Die Basalganglien dienen der Koordination von Willkürbewegungen.

- **Striatum** (Ncl. caudatus + **Putamen**): Hemmendes Zentrum (Antagonist des Pallidum), das aus der Substantia nigra mit Dopamin gehemmt wird. Schädigung führt zu Hyperkinese (**Chorea**),
- **Substantia nigra:** Area 4,6 → Striatum, zentrales Hemmzentrum (Dopamin); Schädigung führt durch Wegfall der dopaminergen Hemmung zu **Morbus Parkinson**.
- **Ncl. subthalamicus:** Motorisches Hemmzentrum, Schädigung führt zu Hyperkinese (**Ballismus**).
- **Pallidum:** Afferenzen aus Striatum und Ncl. subthalamicus → Thalamus.

Gliazellen

Teilungsfähiges Stützgewebe des Nervensystems.

- **Makroglia/Astrozyten:** Phagozytose.
- **Mikroglia/Oligodendrozyten:** Myelinbildung im ZNS.
- **Schwann-Zellen:** Myelinbildung im PNS.

Nahrungsstoffwechsel

Galle

Gallensäuren (Cholsäuren) werden in **Hepatozyten** aus **Cholesterol** synthetisiert und in die Gallenblase sezerniert, von wo sie durch **Sekretin** aus der Duodenalschleimhaut über den Ductus choledochus in die Papilla duodeni major (gemeinsam mit dem Ductus pancreaticus) freigesetzt werden. Im Duodenum bilden sie durch Emulsion mit Lipiden (Cholesterol, FS, Glycerin) **gemische Mizellen**, welche Voraussetzung zur Resorption der Lipide sind.

Im Ileum werden die Gallensäuren zu 90% resorbiert und gelangen über der Blut wieder zur Leber, wo sie über die Gallenkänälchen wieder in die Gallenblase wandern.

Speichel

In den **Endstücken** (Azini) der Speicheldrüsen von *Gl. parotis* und *Gl. submandibularis* wird durch sekundär-aktiven **Na⁺K⁺2Cl⁻ Kotransport**, dem H₂O und Na⁺ passiv folgen ein **isotones** (290mosm/l) Sekret gebildet. In den Ausführungsgängen wird Na⁺ und Cl⁻ resorbiert und K⁺, HCO₃⁻/H⁺ sezerniert, der Speichel wird **hypoton**.

Die Freisetzung von Speichel wird durch ACh (Parasympathikus) und z.T. auch Noradrenalin (Sympathikus) stimuliert.

Magen

Die **Belegzellen** des Fundus produzieren **HCL** (und **Intrinsic-factor** für die B₁₂-Aufnahme) durch Gastrinstimulation (G-Zellen des Antrums), die H⁺ werden von **Carboanhydrase** aus H₂CO₃ gewonnen, das dabei entstehende HCO₃⁻ gelangt in Blut und dient dort als Puffer. Die Stimulation der Belegzellen geschieht durch ACh (N. vagus) und Sekretin→Gastrin (aus Antrum und Duodenum) und Histamin. Das Pepsinogen aus den **Hauptzellen** wird erst ab einem pH >6 in das aktive **Pepsin** der Proteinspaltung umgewandelt. Die **Nebenzellen** produzieren ein Hydrogenkarbonathaltigen Schleim der als Säureschutz dient.

Der peristaltische Schrittmacher des distalen Magens befindet sich im Korpus der großen Kurvatur, die von ihm ausgehenden Schnürwellen (3/min) breiten sich über gap-junctions aus.

Der Mageninnendruck wird durch den füllungsabhängigen Akkomodationsreflex konstant gehalten, eine Dehnung der Magenwand führt zu einer parasympathischen Relaxation im Fundus (Zwischenspeicherort).

Glukose

Glukose wird im Kotransport mit Na⁺ durch den Bürstensaum der Darmmukosa sekundär-aktiv (Energie der Na⁺/K⁺-ATPase) aufgenommen. Im Körper findet eine Carriervermittelte Membradiffusion v.a. an Hepatozyten und Adipozyten statt.

Pankreas

Wichtiges endo- und exokrines Organ der Nahrungsaufnahme und Glukosehämostase (Insulin), retroperitoneal in Höhe des 2. Lendenwirbel hinter dem Magen gelegen, Länge 12-25cm, Gewicht ca. 80g, Embryonale Entwicklung aus 2 Anlagen.

Er mündet mit dem Ductus choledochus über den Ductus pankreaticus (Wirsing) in die **Papilla duodeni major**, wobei zusätzlich als Teil des dorsalen Pankreas ein akzessorischer Pankreasgang (Santorini) besteht, der auch einzeln in das Duodenum münden kann (**Papilla duodeni minor**).

Die Sekretion wird durch **Cholezystokinin**, Magendehnung (**N. vagus**) und **HCl** im Duodenum ausgelöst.

Endokrine Funktion (**Langerhans-Inseln**), alle endokrinen Zellen gehören zum APUD-System und können daher Amine dekarboxylieren.

- **A-Zellen** (25%): Produktion von **Glukagon** (erhöht BZ durch Glykogenolyse, Glukoneogenese; Insulinantagonist) und z.T. Gastrin (hauptsächlich aus G-Zellen des Duodenums).
- **B-Zellen** (60%): Produktion von **Insulin** (vermindert BZ durch Glykogenregulation).
- **C-Zellen** (15%): Produktion von **Somatostatin** (SIH, hemmt die Ausschüttung vieler Hormone).

Die Exokrine Funktion (**Azinus-Zellen**) wird durch Stimulation über **Gastrin**→**Sekretin** (Duodenalschleimhaut) stimuliert, es werden ca. 2l/d Verdauungsssekret abgegeben:

- **Trypsinogen**→**Trypsin**: Aktivierung von Chymotrypsinogen.
- **Chymotrypsinogen**→**Chymotrypsin** (durch Trypsin): Proteolyse.
- **Lipase A**: Triglyzerid-Hydrolyse, aktiviert durch Gallensäure.
- **Elastase**: Kollagen- und Elastinspaltung.

- **Amylase:** α -Hydrolyse (Maltose \rightarrow Glukose).
- **Hydrogenkarbonat:** HCl-Neutralisation und Sekretin-Stimulation.

Insulin

Wird im eR der B-Zellen aus 2 Ketten gebildet (kurze A, lange B-Kette), die zunächst über C-Peptid verbunden sind (Proinsulin), das im Golgi-Apparat und durch 2 Disulfidbrücken ersetzt wird (Speicherung als Zinkkomplex).

Auf Reiz hin (Glukose, STH, ACTH, Glukagon) wird es freigesetzt (Plasmaglukose $\uparrow \rightarrow$ ATP_{ICR} $\uparrow \rightarrow$ K⁺ \downarrow / Ca²⁺ \uparrow (Depolarisation) \rightarrow Exozytose) und führt zu: Glukosepermeabilität \uparrow , Glykolyse \uparrow , Pentosephosphatzyklus \uparrow , Glukoneogenese \downarrow , Lipolyse \downarrow .

Vegetatives Nervensystem

Parasympathikus

Prä- und postganglionäre Synapsen mit Acetylcholin (postganglionär mit muscarinergen Rezeptoren).

- HF \downarrow , Gefäßdilatation, Bronchokonstriktion, Motilitätssteigerung, Miosis (M. sphincter papillae).

Sympathikus

Präganglionäre Synapsen mit Acetylcholin, postganglionäre mit Noradrenalin/Adrenalin (β -Rezeptorvermittelt).

Enteriales Nervensystem

Das enterale Nervensystem arbeitet unabhängig und wird vom vegetativen Nervensystem nur moduliert.

- **Plexus myentericus** (Auerbach): Tonus, Kontraktion.
- **Plexus submucosus** (Meißner): Sekretion.

ATP-Bildung

1. ADP $\xrightarrow{\text{Adenylatkinase}}$ ATP.
2. Glykolyse (anaerob).
3. Atmungskette (aerob).
4. Kreatinphosphat + ADP $\xrightarrow{\text{Kreatinkinase}}$ Kreatin + ATP.

Immunologie

Antikörper (Ig) können erst ab einem MG >5000 gebunden werden, kleinere müssen an ein Trägermolekül (z.B. Albumin) gebunden werden (Opsonierung).

Komplementsystem

System von sich gegenseitig aktivierenden Plasmaproteinen (**C1-C9** aus der Leber) zur Opsonierung in der unspezifischen humoralen Immunabwehr. Das Komplementsystem wird durch **CRP** (IL-6 induziertes C-reaktives Akute-Phase-Protein), das bei bakteriellen Infektionen freigesetzt wird, stimuliert.

Die Aktivierung des Komplementsystems geschieht durch Antikörper-Bindung am C1-(Viren) oder C3-Molekül (Bakterien) mit dem Fc-Teil des Antikörpers (Immunglobulin). Neben der direkten C3-Aktivierung gibt es einen indirekten Weg über **Properdin**.