



Plus im Web

E.-J. Speckmann J. Hescheler R. Köhling (Hrsg.)

Physiologie

Das Lehrbuch

7. Auflage



Urban & Fischer

5

Motorisches System

5.1 Knochen	168	5.5.6 Extremitätenübergreifende spinale Systeme zur Organisation von Flexion und Extension	230
5.1.1 Funktion und Bauprinzip	168	5.6 Ortsveränderung des Körpers im Raum – Lokomotion	233
5.1.2 Osteoblasten und Osteozyten	170	5.6.1 Kinematik und muskuläre Aktivität der menschlichen Lokomotion	233
5.1.3 Humorale Kontrolle der Knochenbildung	171	5.6.2 Neuronale Systeme zur Generierung der Lokomotion	233
5.1.4 Stoff- und Signaltransport im Knochen	173	5.6.3 Beteiligung spinaler Systeme an den verschiedenen Phasen der Lokomotion	235
5.1.5 Osteoklasten	174	5.6.4 Rückenmarksquerschnitt: Ist Lokomotion erlernbar?	237
5.1.6 Anpassung an mechanische Belastungen	175	5.7 Sicherung der Haltung als Bestandteil des Bewegungsprogramms	237
5.2 Muskulatur	176	5.7.1 Antizipatorische und reaktive posturale Programme	237
5.2.1 Einteilung	177	5.7.2 Neuronale Organisation	239
5.2.2 Quergestreifte Muskulatur	177	5.7.3 Halte- und Stellreflexe	240
5.2.3 Glatte Muskulatur	196	5.8 Basalganglien	241
5.3 Motorik: Gehen und Stehen, Greifen und Nutzen von Gegenständen	206	5.8.1 Funktionelle Neuroanatomie der Basalganglien	241
5.3.1 Bewegung: Handlungsantrieb, Strategie, Programm und Umsetzung	206	5.8.2 Transmittersysteme der Basalganglien	242
5.3.2 Sensorische Afferenz	208	5.8.3 Steuerung der Thalamusaktivität durch Disinhibition	243
5.3.3 Kortikale Aktivität vor Bewegungsbeginn	208	5.8.4 Funktionelle Bedeutung der Basalganglien	244
5.4 Motorische Kortexgebiete	209	5.8.5 Pathophysiologie der Basalganglien	244
5.4.1 Überblick	209	5.9 Zerebellum	248
5.4.2 Primär-motorischer Kortex	209	5.9.1 Neuroanatomisches Substrat	248
5.4.3 Projektionssysteme der sensomotorischen Kortexgebiete	210	5.9.2 Verarbeitung neuronaler Information im Zerebellum	249
5.4.4 Aktivität kortikaler Neurone	212	5.9.3 Kompartimente des Kleinhirns	250
5.4.5 Supplementär-motorisches Areal und prämotorischer Kortex	214	5.9.4 Zerebellum und motorisches Lernen	253
5.5 Organisation des Rückenmarks	216		
5.5.1 Sensomotorische Integration und Reflexe	216		
5.5.2 Muskelrezeptoren	219		
5.5.3 Interneurone als Zentren der Integration	222		
5.5.4 Verarbeitungssystem der Muskelspindelafferenzen	224		
5.5.5 Verarbeitungssystem der Golgi-Sehnenorgane	229		

ZUR ORIENTIERUNG

Die Bewegung des Körpers im Raum, das Ergreifen und Nutzen von Gegenständen und die Sicherung der Körperhaltung gegenüber extern einwirkenden Kräften (z. B. Schwerkraft) ist eine Leistung des motorischen Systems. Das **Nervensystem** baut diese komplexen Funktionen in einen zielorientierten Verhaltenskontext ein; an der Durchführung sind motorische und sensorische Systeme, die Knochen und die Muskulatur beteiligt.

Die Gelenke des Skelettsystems sind die Hebel, mit denen sich der Körper bewegt. Gleichzeitig müssen sie für Stand und Haltung fixiert werden. Dabei passt der **Knochen** als Ansatz der Muskeln seine mechanische Be-

lastbarkeit fortwährend durch An- und Abbau von Knochensubstanz (mineralisiertes Osteoid) an die angreifenden Kräfte an.

Muskeln sind die Motoren der Gelenke. Sie bestehen aus Zellen, die reich an kontraktile Proteinen sind. Unter Energieverbrauch können sie bei hoher Kontraktionsgeschwindigkeit große Kräfte entwickeln.

Die Muskeln werden von den Bewegungsprogrammen des Nervensystems aktiviert, die zur Durchführung von Bewegungen die Muskeln und Muskelgruppen der Gelenke koordinieren. Koordination und Timing fein abgestufter Muskelkontraktionen werden durch Üben erlernt, wir bewegen uns so gut, wie wir geübt haben.

Fallbeispiel

„Oma kann nicht kommen“, berichtet Timms Mutter ihrer Familie, als sie vom Telefon zurückkommt. „Sie hat wieder so starke Schmerzen.“ Das Rheuma der 70-jährigen Großmutter, Frau B., ist in den letzten 2 Jahren immer schlimmer geworden, und sie braucht jetzt ständig Medikamente. In letzter Zeit konnte sie sich kaum noch aus dem Haus bewegen. Als Timm und seine Mutter die Großmutter wenig später besuchen fahren, steht ein Krankenwagen vor der Tür. Die Nachbarn berichten, Frau B. sei gestürzt, wahrscheinlich sei ihr Bein gebrochen, und sie müsse ins Krankenhaus.

Im Röntgenbild ist eine Fraktur des rechten Schenkelhalses zu sehen. Frau B. wird sofort operiert und erhält eine

künstliche Hüfte. Kurz vor ihrer Entlassung wird noch eine computertomografische Knochendensitometrie durchgeführt (quantitatives CT), die eine massive Reduktion der Knochendichte bei normalen Knochenkonturen ergibt. Wie schon bei der Einlieferung der Patientin zu vermuten war, hat sie eine schwere Osteoporose, deren Entstehung durch Prednison, Östrogenmangel und Inaktivität gefördert wurde. Nun muss die Therapie darauf ausgerichtet sein, dass dieser Knochenabbau gestoppt wird, um Spontanfrakturen der Wirbelsäule u. a. zu vermeiden.

Geprüft durch Prof. Dr. F. Løer, Direktor der Klinik für Orthopädie der Universitätskliniken Essen

5.1 Knochen

R. Köhling, D. Bingmann

ZUR ORIENTIERUNG

Knochen sind für die Formgebung des Körpers, den Schutz der inneren Organe sowie als Ansatz und Ursprung der Muskeln für die Fortbewegung des Körpers eine notwendige Voraussetzung. Sie werden von Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten so auf- und umgebaut, dass sie sich ihren mechanischen Belastungen anpassen. Dazu ist ein komplexes Kommunikationssystem zwischen den Knochenzellen erforderlich. Sie werden darüber hinaus von Hormonen und anderen Botenstoffen wie Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren beeinflusst, die das Knochenwachstum kontrollieren und durch Änderungen der Einbau- und Freisetzungsraten von Kalzium u. a. zur Konstanz des Kalziumspiegels im Organismus beitragen.

5.1.1 Funktion und Bauprinzip

Aufgaben des Knochens

Bei Weichtieren sind Haltungskontrolle und Fortbewegung auch ohne Skelettsystem – nur mit innervierten Muskeln – möglich. Muskeln entfalten ihre volle Wirksamkeit jedoch erst mithilfe eines Skelettsystems, in das die Kontraktionskräfte durch Sehnen eingeleitet werden. Durch das Zusammenwirken von Muskeln, Sehnen, knöchernen „Hebeln“ und Gelenken werden Kraftentfaltungen

sowie Bewegungsausmaße und Geschwindigkeiten erreicht, die erheblich über denen isolierter Muskeln liegen. Neben diesen Aufgaben hat das Skelettsystem (Endoskelett) formgebende und formstabilisierende Funktionen, die Voraussetzung für die Entwicklung massereicher Lebewesen sind, was z. B. durch ein Exoskelett (bei Insekten) bei großen Volumina und Massen nicht geleistet werden kann. Schließlich schützt der Knochen verletzbare Organe in Schädel, Brustkorb und Becken.

Alle genannten Aufgaben können die Knochen nur erfüllen, wenn sie so stabil sind, dass sie die deformierenden Kräfte, die sich aus den Muskelkontraktionen, aber auch aus der Gravitation ergeben, auffangen. Da diese Kräfte zu Dehnung, Stauchung, Biegung und Torsion führen können, muss der Knochen diesen Belastungsformen standhalten.

Knochenbau

Knochen haben einen hohen Volumenanteil an Hohlräumen und Knochenbälkchen (Trabekeln), deren Verlauf oft die Hauptbelastungsrichtungen widerspiegelt. Mit dieser Leichtbauweise, die u. a. den Energieverbrauch bei Beschleunigung knöcherner Strukturen klein hält, erreicht der Knochen eine hohe mechanische Stabilität. Dazu trägt auch die Zusammensetzung der extrazellulären Knochensubstanz bei, die verschiedenen Belastungsformen angepasst ist und deren Zusammensetzung an Verbundwerkstoffe (z. B. Stahlbeton) erinnert (> Abb. 5.1).

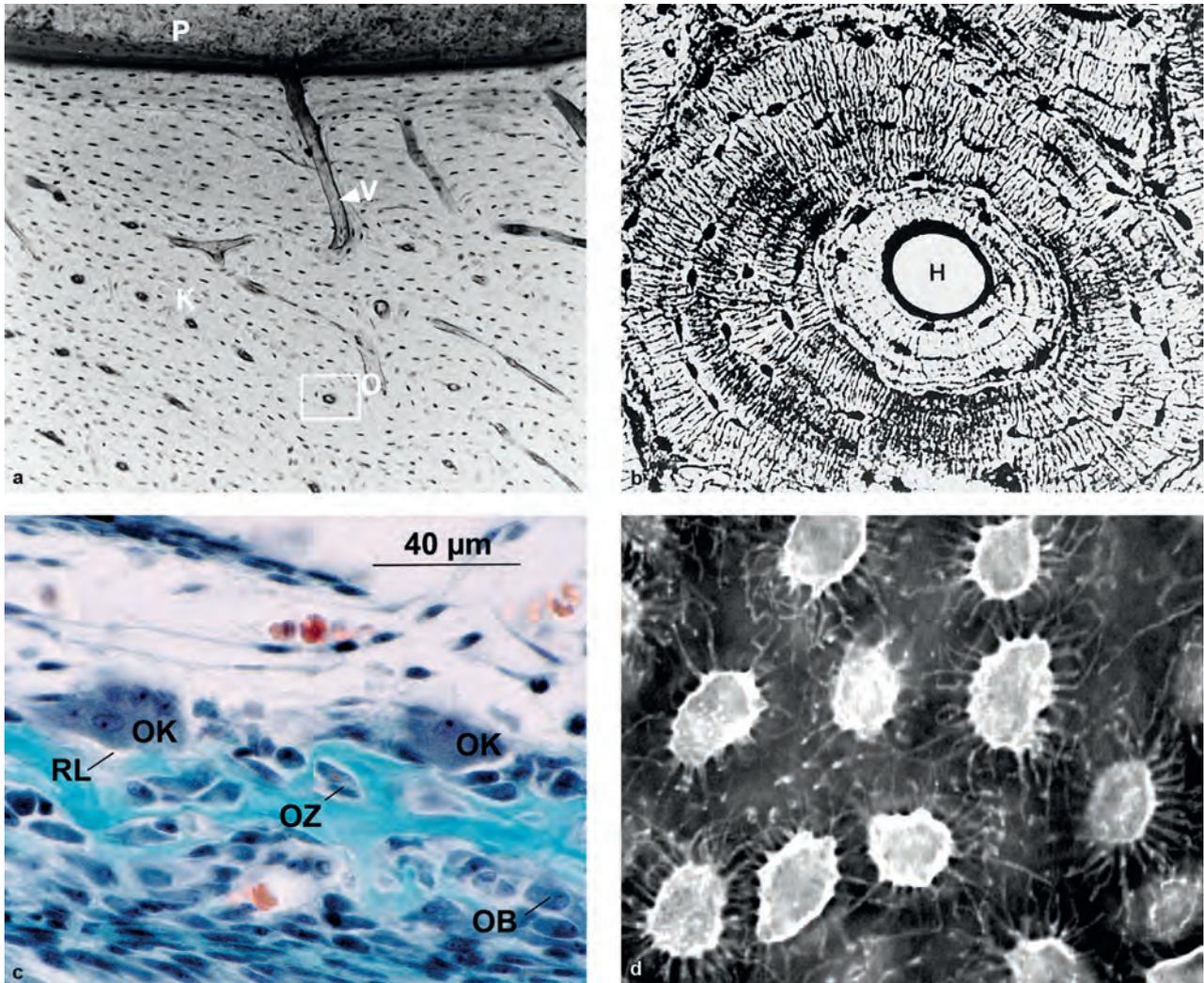


Abb. 5.1 Aufbau des Knochens. **a** Aus dem zellreichen Periost (P) gelangen Blutgefäße über Volkmann-Kanäle (V) in das Knochengewebe (K) und speisen hier Gefäße, die in Havers-Kanälen in Längsrichtung des Knochens verlaufen, um Osteone (O) zu versorgen. **b** Darstellung eines Osteons. Osteozyten gruppieren sich lamellenförmig um die Havers-Zentralkanäle (H). Die Fortsätze der Osteozyten finden sich in Canaliculi, die Lakunen miteinander verbinden. **c** Knochenbälkchen mit vielkernigem Osteoklasten (OK) und Resorptionslakunen (RL) sowie Osteoblasten (OB) und Osteozyten (OZ). **d** Mit Calcein gefärbte Osteozyten und ihre Ausläufer, 20 µm unter der Oberfläche der Schädeldecke (konfokales Laser-Scanning-Mikroskop). Die Präparate a–c wurden von Frau Prof. Dr. E. Winterhager, Institut für Anatomie Essen, zur Verfügung gestellt. Die Aufnahme d wurde mit einem konfokalen Laser-Scanning-Mikroskop durch Privatdozent Dr. Martin Wiemann, Institut für Physiologie Essen, erstellt. [a–c: T491/d: T490]

Zusammensetzung der extrazellulären Matrix

Kalziumphosphate Zwei Drittel der extrazellulären Matrix (Interzellulärschubstanz) bestehen aus Kalziumhydroxylapatit ($\text{Ca}_5[\text{PO}_4]_3\text{OH}$) und anderen Kalziumphosphaten. Diese Mineralien, die überwiegend als Kristalle vorliegen, verleihen dem Knochen eine hohe Kompressionsfestigkeit. Da Kalzium gleichzeitig eine entscheidende Rolle für die Erregbarkeit von Neuronen und Muskeln spielt, muss der Kalziumspiegel reguliert werden können und im Fall eines Kalziummangels Kalzium mobilisiert werden. Knochen dient hierbei als Kalziumreservoir, aus dem der Organismus über längere Zeit ohne sofort erkennbaren Stabilitätsverlust Kalziumionen mobilisieren kann. Dies geschieht unter der Kontrolle der „osteotropen“ Hormone Parathormon und Kalzitinin immer dann, wenn der Blut-

kalziumspiegel unter einen kritischen Wert abzusinken droht – z. B., wenn im Darm zu wenig Kalzium resorbiert wird oder über die Niere zu viel Kalzium verloren geht (s. a. > Kap. 19.2.9).

Organische Substanzen Ein Drittel der Matrix besteht aus organischen Substanzen, die sich zu 90 % aus Typ-I-Kollagen – dem der Knochen vor allem seine Zugfestigkeit verdankt – und zu 10 % aus verschiedenen Proteinen zusammensetzen. Diese Proteine sind z. B.:

- Proteoglykane, die Kalziumionen, Kollagen, Peptidhormone und andere Proteine binden können
- knochenspezifische Proteine wie Osteokalzin, Osteonektin, Osteopontin, die zusammen mit der alkalischen Knochenphosphatase zu einer kontrollierten Mineralisierung des Knochens beitragen

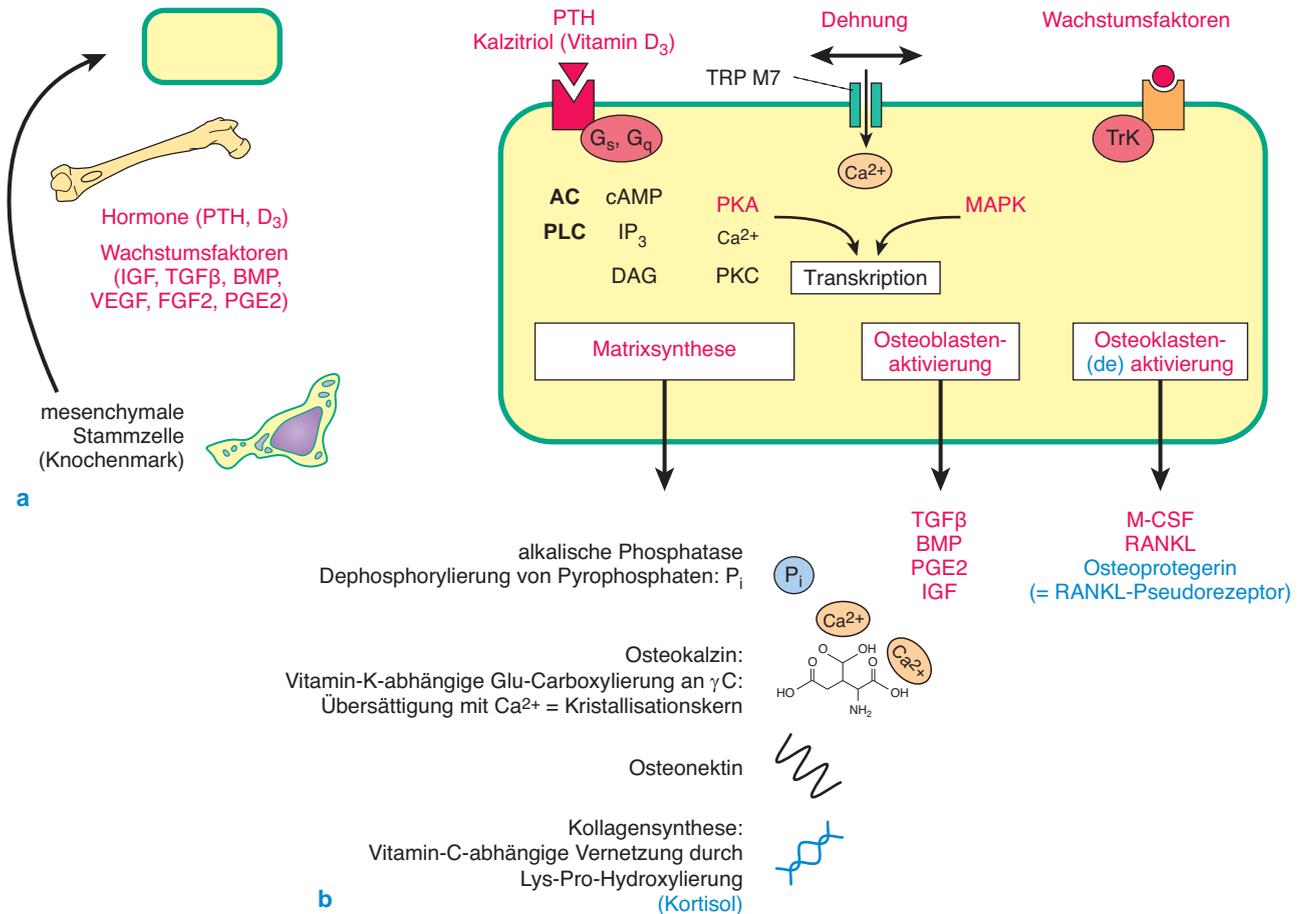


Abb. 5.2 Knochenaufbau durch Osteoblasten und Knochenresorption durch Osteoklasten. **a** Osteoblasten werden aus mesenchymalen Stammzellen rekrutiert. Diese differenzieren zu Osteoblasten und wandern in den Knochen. Dies geschieht unter dem Einfluss von Hormonen (Parathormon [PTH] und Kalzitriol [Vitamin D₃]) sowie Wachstumsfaktoren (Somatomedine wie Insulin-like-Growth-Factor = IGF, Transforming Growth Factor β = TGFβ, Bone Morphogenic Protein = BMP, Vascular Endothelial Growth Factor = VEGF, Fibroblast Growth Factor 2 = FGF2) und Prostaglandin E2 (PGE2). **b** Die genannten Hormone und Wachstumsfaktoren aktivieren auch im Knochen vorhandene reife Osteoblasten, wobei die Hormone über G_s- und G_q-gekoppelte Rezeptoren zum einen Adenylatzyklase (AC) und damit cAMP und Proteinkinase A (PKA) aktivieren und zum anderen Phospholipase C (PLC), und damit Inositoltrisphosphat (IP₃), Diacylglycerol (DAG) und Proteinkinase C (PKC). Gleichzeitig wird über IP₃ Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum freigesetzt. Die Wachstumsfaktoren aktivieren Tyrosinkinase-rezeptoren (Trk) und so mitogenaktivierte Kinasen (MAPK). Kalzium strömt schließlich auch über dehnungsempfindliche TRPM7-Kanäle in die Zelle. Insgesamt wird so die Transkription verschiedener Proteine und Peptide angestoßen, die der Matrixsynthese, der Osteoblastenaktivierung selbst und der Osteoklastenaktivierung oder auch -hemmung dienen.

Induktorsubstanzen Die extrazelluläre Matrix enthält darüber hinaus Induktorsubstanzen (Zytokine, Knochenwachstumsfaktoren). Sie kontrollieren die Differenzierung und die Funktionen von Zellen im Knochen.

MERKE

Extrazelluläre Matrix = zwei Drittel Kalziumphosphate (Kompressionsfestigkeit), ein Drittel organische Substanzen (Zugfestigkeit), zusätzlich Induktorsubstanzen.

5.1.2 Osteoblasten und Osteozyten

Osteoblasten sind sehr stoffwechselaktiv, enthalten viele Mitochondrien und ein ausgeprägtes raues endoplasmatisches Retikulum. Sie befinden sich zusammen mit ihren wenig differenzierten

ruhenden Vorformen (Prä-Osteoblasten) vor allem in der Nähe von Blutgefäßen und bedecken die Oberflächen der von ihnen gebildeten, zunächst noch unverkalkten extrazellulären Matrix (Osteoid).

Aktivierung Osteoblasten bilden sich aus mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks, die unter Mitwirkung von Hormonen (Parathormon und Vitamin D₃) sowie Wachstumsfaktoren und Prostaglandin E2 aktiviert werden und zum Knochen migrieren (➤ Abb. 5.2).

Matrixsynthese Eine der Aufgaben der Osteoblasten ist die Knochensynthese; die zahlreichen organischen Bestandteile des Osteoids werden in erster Linie von ihnen gebildet. Diese Knochenbildung wird durch 3 Mechanismen gefördert:

- Hormone (Parathormon und Vitamin D₃ = Kalzitriol), die über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren wirken

- die o. g. Wachstumsfaktoren, die bereits die Umwandlung von Stammzellen in Osteoblasten gefördert haben und über Tyrosinkinaserzeptoren wirken
- Dehnung, die spezifische dehnungssensitive und kalziumpermeable Kanäle (sog. TRP-Kanäle [TRP = Transient Receptor Potential], in diesem Fall TRPM7) aktiviert und zum Kalzium-einstrom führt (> Abb. 5.2).

So aktivierte Osteoblasten synthetisieren und sezernieren unter erheblichem Verbrauch von Sauerstoff Typ-I-Kollagen, wofür sie Vitamin C benötigen, während Kortisol diese Synthese hemmt. Hinzu kommen die weiteren Matrixsubstanzen wie Osteokalz (wird aus Glutamat Vitamin-K-abhängig synthetisiert und dient als Kristallisationskern für Kalziumphosphate) und Osteonektin (als Bindeglied zwischen mineralischen Komponenten und Kollagen) und auch die alkalische Phosphatase (AP), die der Bildung von anorganischem Phosphat dient (> Abb. 5.2). AP und Osteokalz gelangen auch in die Blutbahn und werden in der Klinik als Indikatoren für Veränderungen im Knochenstoffwechsel benutzt.

Botenstoffe Eine 2. Aufgabe der Osteoblasten besteht darin, weitere Osteoblasten, aber auch Osteoklasten zu aktivieren. Dazu bilden sie selbst Wachstumsfaktoren: TGF β , BMP, IGF und PGE2 für die Osteoblastenaktivierung und Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) sowie Receptor Activator of NF- κ B-Ligand (RANKL) für die Osteoklastenaktivierung. Letztere wird durch die gleichzeitige Bildung von Osteoprotegerin (einem RANKL-Pseudorezeptor, der so zirkulierendes RANKL abfängt) östrogenabhängig in Schach gehalten (> Abb. 5.2), sodass ein Gleichgewicht zwischen Osteoklastenaktivierung und -inaktivierung entsteht.

Mineralisierung Pyrophosphatverbindungen hemmen zunächst das Wachstum von Hydroxylapatitkristallen in der sezernierten Matrix. Erst nachdem sie durch Enzyme (alkalische Phosphatase) inaktiviert sind, wird die Grundsubstanz nach etwa 2 Tagen mineralisiert. Hierbei lagern sich Apatitkristalle an das Typ-I-Kollagen und folgen so der Orientierung dieses knochentypischen Proteins. Mit der Mineralisierung der Matrixproteine werden 5–10% der Osteoblasten eingemauert und zu Osteozyten, während die übrigen Osteoblasten absterben.

Osteozyten Die Osteozyten haben im Vergleich zu den Osteoblasten deutlich weniger Mitochondrien und weniger endoplasmatisches Retikulum. Ihre Syntheseleistungen sind daher gering. Dennoch haben diese Zellen wichtige Aufgaben: Sie können Kalzium aus der Knochenmatrix mobilisieren und zur Regelung der Kalziumkonzentration im Organismus beitragen. Darüber verfügen sie über ausgedehnte Zellfortsätze, die dem Signal- und Stofftransport zwischen den Osteozyten dienen (> Abb. 5.1) und wahrscheinlich die hohe Dehnungsempfindlichkeit des Knochens bedingen.

MERKE

Die Osteoblasten bilden Matrixproteine und kontrollieren deren Mineralisierung. Osteozyten sind in der Matrix eingemauerte Zellen mit geringer Syntheseleistung, die aber über ihre langen Fortsätze ein Zellnetz für Stoff- und Signaltransporte bilden.

5.1.3 Humorale Kontrolle der Knochenbildung

Kalziumregulation

Die extrazelluläre Kalziumkonzentration beeinflusst mehrere Funktionen:

- In freier Form moduliert es die Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen durch Veränderung der Oberflächenladung (> Kap. 3.2.3) sowie die Kontraktionsfähigkeit vor allem von Herzmuskelzellen (> Kap. 9.1.1); zudem spielt es eine Rolle in der Regulation der synaptischen Transmitterfreisetzung (> Kap. 3.4.2).
- In mineralisierter Form ist es Grundlage der Knochenfestigkeit und dient gleichzeitig als Reservoir für den Fall, dass es in freier Form fehlt.

Knochen als Kalziumreservoir spielt also neben der Niere und dem Darm als Resorptionsorten eine zentrale Rolle in der Regulation der Kalziumkonzentration. Drei Hormone entscheiden hierbei über Modulation der Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten, ob Kalzium vermehrt aus dem Knochen freigesetzt oder in den Knochen eingebaut wird (> Kap. 19.2.9):

- **Parathormon** aus der Nebenschilddrüse setzt bei niedrigen Kalziumspiegeln akut und schnell Kalzium frei, indem es Osteoblasten aktiviert, die dann ihrerseits Osteoklasten aktivieren. Gleichzeitig steigert es die renale Kalziumresorption und reduziert die Phosphatresorption.
- **Kalzitriol** (1,25-Dihydroxycholekalziferol, Vitamin D₃), dessen Hydroxylierung in Haut und Niere stattfindet, wirkt langfristig über die Osteoblastenaktivierung und Kalziumresorptionssteigerung im Darm und dient so der (Re-)Mineralisierung des Knochens (allerdings nur, solange genügend Kalzium im Darm resorbiert werden kann, andernfalls kommt es netto zur Osteoklastenaktivierung!).
- **Kalzitinin**, wenn auch funktionell von untergeordneter Bedeutung, kann die Kalziumkonzentration akut senken, u. a., indem es Osteoklasten hemmt und die renalen Verluste steigert (über Hemmung der Resorption).

Kalzium wirkt intrazellulär als Signalgeber. In Osteoblasten reguliert es über die Aktivierung von Kinasen die Transkription und so das Aktivitätsniveau der Zellen. Steigt die intrazelluläre Kalziumkonzentration kritisch an, werden kalziumabhängige Kaliumkanäle geöffnet, die das Membranpotenzial in Richtung auf das Kaliumgleichgewichtspotenzial dieser Zellen (–70 bis –80 mV) verschieben. Solche wenige Millisekunden dauernden Hyperpolarisationen treten oft in Serien auf und spiegeln Oszillationen intrazellulärer Kalziumkonzentrationen wider. Neben den Hyperpolarisationen können Kalzium-Aktionspotenziale auftreten. Sie entstehen vor allem durch transmembranöse Kalziumströme, die ebenfalls signifikant die intrazelluläre Kalziumkonzentration beeinflussen.

Klinik

Rachitis, Osteomalazie

Fehlt Kalzitriol, sind nicht nur die intestinale und renale Kalzium- und Phosphatresorption, sondern auch die Syntheseleistung von

Osteoblasten reduziert und damit die Knochenneubildung gestört. Daraus entwickelt sich:

- bei Kindern die Rachitis, die durch Knochenverformungen gekennzeichnet ist
- bei Erwachsenen die Osteomalazie, bei der der Knochen bei normalem Volumen einen stark verminderten Anteil an mineralisierter Grundsubstanz besitzt

Hyperparathyreoidismus

In der Niere wird 25-Hydroxycholekalziferol durch 1-Hydroxylierung in das biologisch aktive Kalzitriol umgewandelt. Kalzitriol hemmt u. a. die Ausschüttung von Parathormon aus den Nebenschilddrüsen (das seinerseits die Kalzitriolbildung in der Niere fördert). Fällt diese Hemmung z. B. bei chronisch Nierenkranken weg, wird mehr Parathormon ausgeschüttet, und es kann sich ein Hyperparathyreoidismus entwickeln. Bereits bei einer Halbierung der glomerulären Filtrationsrate (als Zeichen der verminderten Nierenfunktion) nimmt der Kalzitriolspiegel ab, während der Parathormonspiegel ($> 1 \text{ nmol/L}$) steigt. Dabei sinkt die Kalziumresorption im Darm. Daraus ergeben sich Knochenveränderungen, die insbesondere bei Jugendlichen durch eine deutlich gesteigerte Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten gekennzeichnet sind. Störungen der Kalzifizierung eines oft irregulär aufgebauten Osteoids und vermehrte Knochenabbauzonen spiegeln einen gesteigerten Knochenumbau wider. Die Gabe von Kalzitriol, das in der erkrankten Niere nicht mehr in ausreichendem Umfang gebildet werden kann, hemmt die Parathormonausschüttung und normalisiert die Knochenhistologie.

Dieser Abschnitt wurde von C. Schulte, Medizinische Klinik der Universitätskliniken Essen, geprüft.

Steroidhormone

Osteoblasten verfügen auch über Rezeptoren für **Glukokortikoide**. Die Bindung von Glukokortikoiden an den Knochen hemmt die Bildung von Kollagen und anderen Matrixproteinen sowie die Proliferation von Vorläuferzellen. **Progesteron** bindet vermutlich an dieselben Rezeptoren wie Glukokortikoide, ohne jedoch als Agonist zu wirken, maskiert so den Rezeptor und verhindert die Kortikoidwirkung. Progesteron stimuliert darüber hinaus zusammen mit **Östrogenen** die Knochenneubildung. Östrogenwirkungen beruhen auf verschiedenen Mechanismen. Ein Teil der anabolen Effekte geht auf eine vermehrte Bildung der Wachstumsfaktoren IGF, TGF und BMP durch die Osteoblasten zurück. Zusätzlich hemmen Östrogene den programmierten Zelltod (Apoptose) von Osteoblasten und den Knochenabbau durch Osteoklasten ($>$ Kap. 5.1.3). Ein Teil der Wirkungen am Knochen wird von Tamoxifen ausgeübt, das bei der hormonellen Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs eingesetzt wird, weil es im Tumorgewebe Östrogenwirkungen blockiert. Die gegensätzlichen Wirkungen von Tamoxifen im Knochen und im östrogensensitiven Tumorgewebe haben zur Entwicklung neuer Medikamente geführt, die im Knochen wie Östrogene wirken und den Knochenaufbau fördern, in anderen Geweben aber ohne Östrogenwirkung sind.

Andere Hormone

Schließlich stimulieren auch Wachstumshormone, die außerhalb des Knochens gebildet werden (somatotropes Hormon, Somatomedine = IGF), und Schilddrüsenhormone die Proliferation, Differenzierung und Syntheseleistungen von Knochenzellen ($>$ Kap. 19.2.3).

Klinik

Osteoporose

Erhöhte Glukokortikoidspiegel, wie sie beim Morbus Cushing, aber auch bei Steroidtherapie auftreten, hemmen die Osteoidbildung, stimulieren die Knochenresorption (s. u.) und vermindern so die Knochengewebsmasse. Die Form des Knochens bleibt dabei unverändert. Diese Störung mindert die mechanische Belastbarkeit erheblich. Sie wird als Osteoporose bezeichnet. Besonders häufig tritt Osteoporose bei älteren Frauen auf. Offensichtlich tragen der postmenopausale Abfall der Östrogenkonzentration und der Ausfall von Progesteron wesentlich zu diesem Krankheitsbild bei.

Kommunikation zwischen Osteoblasten und Osteozyten

Zwischen Osteoblasten und Osteozyten besteht eine ausgeprägte Kommunikation ($>$ Abb. 5.3). Die meist in der Nähe der Gefäße liegenden Osteoblasten werden durch die o. g. Hormone, Botenstoffe und Wachstumsfaktoren sowie durch Dehnung aktiviert und zur Bildung von Matrixsubstanz angeregt. Je nach Auslöser wird dies durch Second-Messenger-Kaskaden vermittelt, die durch Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration und/oder Aktivierung von Phospholipasen, Adenylatzyklen und Proteinkinasen eingeleitet werden. Aus dem bereits bestehenden Aktivitätsniveau und der damit verbleibenden Aktivierbarkeit der betroffenen Signalkaskaden ergeben sich differenzierte intrazelluläre Signalmuster, die Voraussetzungen für spezifische Zellantworten sind.

Stofftransport im Knochenzellverband

Zellkontakt Trotz ihrer Einmauerung (s. o.) behalten Osteozyten über Zellfortsätze und Gap Junctions Kontakt zu benachbarten Osteozyten und zu den aus Prä-Osteoblasten neu gebildeten Osteoblasten. Dadurch werden Zellen, die neben Kapillaren des Zentralkanals liegen, mit Zellen, die bis zu $200 \mu\text{m}$ vom Versorgungsgefäß entfernt sind, verbunden ($>$ Abb. 5.3).

Transport über Gap Junctions Da in unmittelbarer Nähe der Knochenzellen die Mineralisierung der Knochenmatrix unterdrückt wird, befindet sich das zelluläre Netz in einem System aus Lakunen, in denen Zelleiber liegen, und aus Kanälchen, in denen sich Zellfortsätze mit ihren Kontaktstellen zu den Nachbarzellen befinden. Die extrazellulären Wege in den Lakunen und den Kanälchen sind lang, eng und gewunden. Da Diffusion in diesem Raum nicht für einen ausreichenden Stofftransport zu blutgefäßfernen Zellen sorgen kann, wird angenommen, dass ein intra- und interzellulärer Stofftransport über Gap Junctions stattfindet.

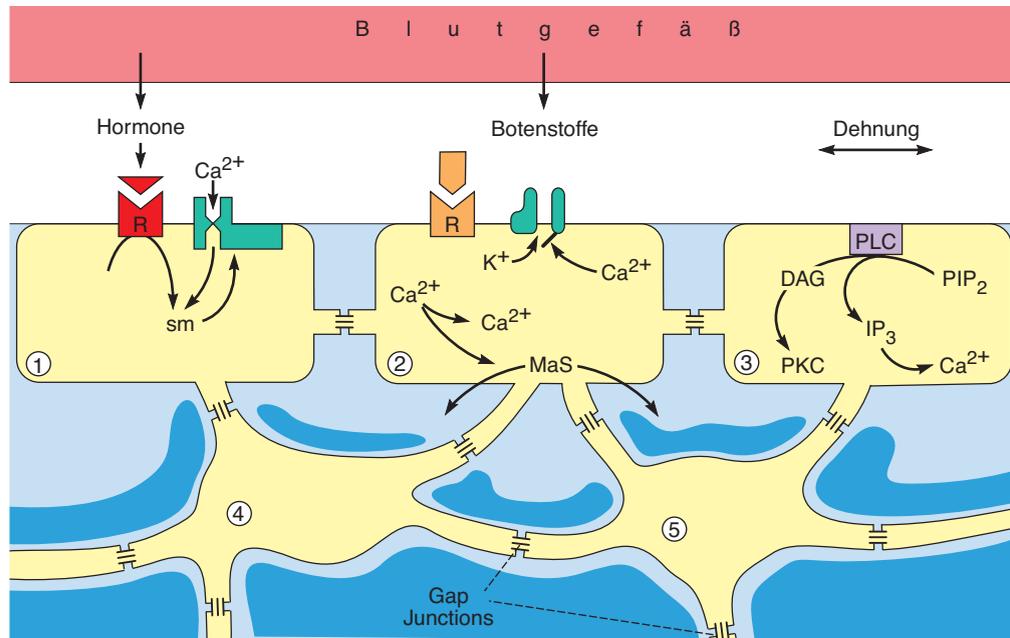


Abb. 5.3 Signalfluss zwischen Osteoblasten und Osteozyten. Die Osteozyten (Zellen 4–5) haben sich nach Mineralisierung (dunkelblau) der von Osteoblasten (Zellen 1–3) gebildeten Matrixsubstanz (MaS, hellblau) eingemauert. Bindung von Hormonen und lokalen Botenstoffen an Rezeptoren (R) führt zur Bildung von Second Messengern (sm), deren Signalkaskaden in Zelle 3 dargestellt sind. Diese kontrollieren die Transkription, aber auch die Leitfähigkeit unterschiedlicher Kalziumkanäle (Zelle 1) oder kalziumabhängiger Kaliumkanäle (Zelle 2). Unter anderem trägt auch Dehnung zur Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration (über TRPM7-Kanäle, > Abb. 5.2) bei. Über Gap Junctions gelangen bioelektrische Signale (Ionenströme), Second Messenger und Metaboliten in die gekoppelten Zellen. Dies führt insgesamt zur vermehrten Synthese extrazellulärer Knochensubstanz. Damit wird der Knochen dort belastbarer, wo er besonders gedehnt wurde. Zugbelastung fördert also den Knochenaufbau; Druckbelastung hingegen führt zum Knochenabbau; PLC = Phospholipase C, IP₃ = Inositoltrisphosphat, DAG = Diacylglycerol, PKC = Proteinkinase C.

Signalleitung

Über Gap Junctions werden auch bioelektrische Signale und Signale von Second Messengern geleitet (s. o.; > Abb. 5.3). Solche Signale entstehen vor allem in Zellen, die in unmittelbarer Nähe von Blutgefäßen oder Nervenendigungen liegen, nach Bindung von Hormonen und Neurotransmittern sowie nach mechanischer Reizung.

Bioelektrische und Second-Messenger-Signale scheinen funktionell eng miteinander verknüpft zu sein. Es entstehen reizspezifische Signalmuster, die im zellulären Netz des Knochens auch nach lokaler Stimulation zu Reaktionen des gesamten Knochens führen.

5.1.4 Stoff- und Signaltransport im Knochen

Knochendurchblutung Die Zellen des Knochens benötigen für die Synthese, Sekretion, Mineralisierung und Resorption von Stoffen Sauerstoff, Substrate und Metaboliten sowie Hormone in zum Teil beträchtlichem Umfang. Dazu muss der Knochen gut durchblutet sein – z. B. fließen durch Röhrenknochen etwa 4–12 mL Blut/(100 g × min). So wird das ca. 7 kg schwere menschliche Skelettsystem mit mehreren 100 mL Blut pro Minute versorgt.

Verteilung der Durchblutung Der größte Teil der Durchblutung (80%) entfällt auf die zellreichen Periost- und Endo-

stschichten, die die äußeren und inneren Knochenoberflächen bekleiden. Ein kleinerer Teil der Knochendurchblutung (20%) fließt über Gefäße, die in der Kompakta von Röhrenknochen quer zur Längsachse des Knochens in Volkmann- und in den längs orientierten Havers-Kanälen verlaufen (> Abb. 5.1). Sie versorgen die Osteoblasten und Osteozyten mit Sauerstoff und Substraten. Dass auch die wenigen eingemauerten, scheinbar ruhenden Osteozyten nur maximal 200 µm von den versorgenden Gefäßen entfernt sind, weist auf ihren nicht unwesentlichen Stoffwechsel und Energiebedarf hin.

Kontrolle der Knochendurchblutung Die Knochendurchblutung wird neural, humoral und durch lokale Faktoren kontrolliert. So führt eine Stimulation adrenerger α-Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion, die durch Azetylcholin und EDRF (Endothelium-Derived Relaxing Factor) aufgehoben werden kann (> Kap. 9.2.6).

Sauerstoffverbrauch Trotz der hohen Durchblutungsrate des Knochens beträgt der venöse Sauerstoffpartialdruck ca. 40 mmHg, was dem durchschnittlichen venösen P_{O₂} entspricht. Hieraus und aus der Durchblutung von z. B. 5 mL/(100 g × min) lässt sich ein O₂-Verbrauch des Knochens von ca. 0,2 mL/(100 g × min) errechnen. Ähnliche Werte wurden bei direkten Messungen des O₂-Verbrauchs im Knochengewebe gefunden. Wenn man die Atmungskette in den oberflächlich gelegenen zellreichen Zellschichten vergiftet, geht der O₂-Verbrauch um etwa 80% zurück. Dies zeigt, dass auch die eingemauerten Osteozyten stoffwechselaktiv sind.

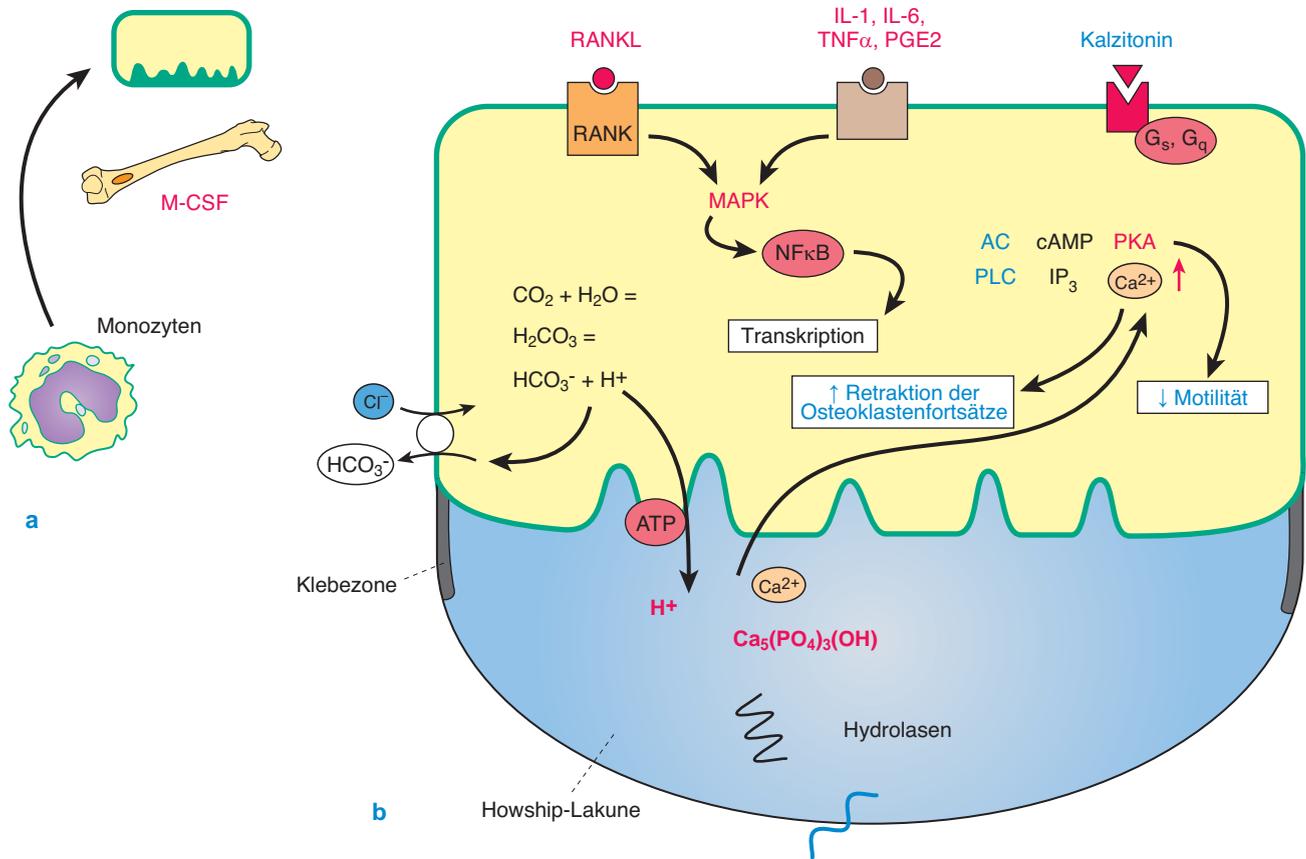


Abb. 5.4 Aktivierung und Funktionen von Osteoklasten. **a** Osteoklasten werden aus Monozyten unter dem Einfluss von Macrophage-Colony-Stimulating Factor (M-CSF) differenziert. **b** Ihre Aktivierung erfolgt vor allem unter dem Einfluss der Osteoblasten, die Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL) ausschütten. Allerdings spielt auch das Immunsystem eine Rolle: Entzündungsfaktoren wie IL-1 und IL-6 sowie TNF α und PGE2 aktivieren ebenfalls Osteoklasten. In beiden Fällen werden mitogenaktivierte Kinasen (MAPK) und so Transkriptionsfaktoren wie Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF κ B) aktiviert. Dies bewirkt die aktive Sekretion von H⁺ sowie von Hydrolasen und lysosomalen Proteasen und Phosphatasen. So werden die Mineralphase und die nicht mineralisierten Matrixsubstanzen aufgelöst. Der Osteoklastenaktivierung wirken 2 Mechanismen entgegen: zum einen Osteoprotegerin, das RANKL abfängt (nicht dargestellt), und zum anderen Kalzitinin, das über G_s- und G_q-Signalkaskaden die Motilität hemmt und Retraktion der Osteoklastenfortsätze begünstigt. Diese Kaskaden beinhalten zum einen die Aktivierung von Adenylatzyklase (AC) und damit von cAMP und Proteinkinase A (PKA) und zum anderen von Phospholipase C (PLC) und damit von Inositoltrisphosphat (IP₃), Diacylglycerol (DAG) und Proteinkinase C (PKC).

Klinik

Blutungen bei Frakturen

Die starke Knochendurchblutung macht verständlich, dass man bei einer Fraktur verbluten kann. Bei einer Oberschenkelfraktur ist z. B. mit einem Blutverlust von bis zu 2 Litern zu rechnen. Nach Knochenfrakturen kann die Durchblutung innerhalb weniger Tage auf ein Mehrfaches des Ausgangswerts ansteigen, um den für die Heilung erforderlichen Stoffwechsel zu ermöglichen. Der behandelnde Arzt darf daher die Knochendurchblutung durch Schrauben u. Ä. nicht so weit einschränken, dass der Heilungsprozess gefährdet ist.

5.1.5 Osteoklasten

MERKE

Osteoklasten bauen Knochengewebe ab.

Mit der Knochenresorption erfüllen die Osteoklasten eine wichtige Funktion für den dauernden Knochenumbau (> Abb. 5.1, > Abb. 5.4). Darüber hinaus ist die Resorption von Knochen von vitaler Bedeutung, um eine adäquate Kalziumkonzentration im extrazellulären Raum des Organismus einzustellen.

Morphologie der Osteoklasten

Morphologie Osteoklasten stammen von Monozytenvorläuferzellen ab. Sie sind leicht an Resorptionslakunen (**Howship-Lakunen**) zu erkennen, die sie an der Knochenoberfläche geschaffen haben (> Abb. 5.1c). Die Zellen sind in der Regel auffallend groß, vielkernig und reich an Mitochondrien – was auf ihren großen Energiebedarf hinweist – und enthalten außerdem viele Vakuolen und Lysosomen.

Ruffled Border, Klebezone Auf der dem Knochen zugewandten Resorptionsseite ist die Zellmembran der aktiven Osteoklasten aufgefaltet (Ruffled Border), wodurch die sezernierende und resorbierende Oberfläche erheblich vergrößert wird. Der Resorptionsbereich wird

gegenüber dem übrigen Extrazellulärraum durch einen ringförmigen Zellmembranabschnitt abgedichtet (**Klebezone**, > Abb. 5.4). In diesem Bereich geht der Osteoklast über Membranrezeptoren (Integrine) besonders enge Bindungen mit spezifischen Aminosäuresequenzen (-Arg-Gly-Asp-) von Matrixproteinen (Osteopontin, Fibronectin) ein, die durch Osteoblasten gebildet wurden. Diese Interaktion scheint ein wichtiges Signal für die Ausbildung der Klebezonen und der Ruffled-Border-Zonen zu sein.

Knochenabbau

Saures Milieu Für den Knochenabbau müssen die Mineralkristalle zunächst im sauren Milieu (< pH 4) aufgelöst werden (> Abb. 5.4). Die hierzu benötigten **H⁺-Ionen** werden durch die Dissoziation von Kohlensäure gewonnen (> Abb. 5.4). Bei diesem Prozess spielt Karboanhydrase eine wichtige Rolle. Die entstandenen Protonen werden durch aktive Pumpen der gefalteten Membran in die Resorptionslakune transportiert. Die gebildeten Bikarbonationen verlassen die gegenüberliegende Membran im Austausch gegen Chloridionen und werden vom Blutstrom abtransportiert.

Lysosomale Enzyme Osteoklasten synthetisieren auch lysosomale Enzyme. Zu ihnen zählen Phosphatasen (z. B. eine für Osteoklasten typische tartratresistente saure Phosphatase) und Proteasen (Kathepsine), die durch Exozytose in die Resorptionslakune gelangen. Nach Auflösung der Mineralphase werden die nun demaskierten Matrixproteine durch die sezernierten Enzyme gespalten. Die Abbauprodukte der Proteine werden anschließend durch Endozytose von den Osteoklasten aufgenommen und in sekundären Lysosomen weiter zerlegt.

Kalziumkonzentration in Osteoklasten und Kalziumabtransport

Der Abbau des Knochens steigert die Kalziumkonzentration in der Lakune und führt dazu, dass mehr Kalziumionen in das Zytoplasma der Osteoklasten einströmen (> Abb. 5.4). Die erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration hat zur Folge, dass weniger Enzyme sezerniert werden, sich die Zellfortsätze zurückziehen und der weitere Kalziumeinstrom gehemmt wird – und zwar so lange, bis die Kalziumkonzentration wieder auf Werte um 10^{-7} mol/L gesunken ist.

Humorale Kontrolle der Osteoklasten

Da Osteoklasten Knochen 100-mal schneller abbauen können, als ihn Osteoblasten aufbauen, müssen sie effizient kontrolliert werden. Dies geschieht mit humoralen Signalen, die von endokrinen Drüsen und von Osteoblasten gebildet werden.

Kalzitinin Kalzitinin ist ein Oligopeptid. Dieses Hormon kontrolliert die Aktivität der Osteoklasten. Es bindet an spezifische Rezeptoren und wirkt über die Aktivierung von G-Proteinen (G_q , G_s , > Abb. 5.4). Es hemmt die Osteoklastenaktivität innerhalb weniger Minuten und senkt damit die Kalziumkonzentration im extrazellulären Raum.

Botenstoffe von Osteoblasten Eine Steigerung der Osteoklastenzahl und -aktivität wird vor allem durch Botenstoffe von Osteoblasten erreicht. Zu diesen Signalen zählen Prostaglandin E₂ und Zytokine (z. B. ein Tumornekrosefaktor α [RANKL] sowie Osteoprotegerin, das die RANKL-Wirkung blockiert). Osteoblasten bilden diese Signale z. B. nach Bindung von Parathormon, das die Nebenschilddrüsen bei Absinken des Blutkalziumspiegels ausschütten. Die Osteoblastensignale steigern die Sekretion von Enzymen und H⁺-Ionen sowie die Motilität der Osteoklasten. Kalzium wird aus dem Knochen mobilisiert und so seine Konzentration im extrazellulären Raum und im Blut erhöht.

Zahlreiche Botenstoffe und Wachstumsfaktoren wurden von den Osteoblasten in inaktiver Form ins Osteoid eingebaut. Diese werden durch die Tätigkeit der Osteoklasten aktiviert und beeinflussen die Neubildung und Differenzierung sowohl der Osteoblasten als auch der Osteoklasten. Damit besteht eine komplexe Kommunikation zwischen Osteoblasten und Osteoklasten, die die Knochenauf- und Knochenabbauprozesse aufeinander abstimmt.

Kalzitriol Auch Kalzitriol stimuliert die Osteoklastentätigkeit. Diese Wirkung wird indirekt, also über Osteoblasten vermittelt.

5.1.6 Anpassung an mechanische Belastungen

Knochenverformungen Knochen bricht, wenn sich die Länge belasteter Abschnitte um 1% verändert. Werden Knochenzellen um nur 0,1% verformt, löst diese geringe Dehnung bereits eine vermehrte Knochenbildung aus. Die mechanische Festigkeit des Knochens wird dadurch so weit gesteigert, dass er weiteren mechanischen Belastungen besser standhält. Umgekehrt sind Verformungen, die immer unter 0,5‰ bleiben, ein Signal, dass der Knochen „unnötig“ stabil ist. Daraufhin wird Knochen abgebaut. Diese Anpassung wird besonders bei Aufenthalt im All und somit in Schwerelosigkeit sichtbar: Dabei verliert z. B. der Oberschenkelknochen pro Monat durchschnittlich 2% seiner Knochenmasse. Die extreme Mechanosensitivität der Knochenzellen nimmt allerdings im Alter ab. Daran ist bei Frauen nach dem Klimakterium der nun niedrige Östrogenspiegel beteiligt, wodurch u. a. weniger Osteoprotegerin gebildet wird. Bei Männern werden analoge altersabhängige Veränderungen beobachtet, die allerdings weniger die Trabekel des Knochens betreffen, sodass bei Männern die Frakturrisiko etwas geringer ausfällt. Insgesamt allerdings müsste das Ausmaß der Verformungen im Alter zunehmen, um eine Inaktivitätsosteoporose des Knochens zu vermeiden. Solche dann noch ausreichenden Belastungen zur Vermeidung von Osteoporose werden aber bei vielen älteren Menschen naturgemäß seltener erreicht.

Dehnungsempfindliche Kationenkanäle Neben dem Zytoskelett tragen dehnungsempfindliche unspezifische Kationenkanäle zu den Zellantworten auf mechanische Reize bei. Darunter sind es vor allem die bereits erwähnten Transient-Receptor-Potential-Kanäle vom Typ M7 (TRPM7), die durch einwirkende Scherkräfte einen Kalziumeinstrom bewirken. Werden dehnungsempfindliche Knochenzellen um 2–3‰ gedehnt und damit stark gereizt, fließen Kalziumionen durch die dehnungsempfindlichen Kanäle und erhöhen die intrazelluläre

Kalziumkonzentration. Dieses Kalziumsignal wird durch Phospholipase C und Inositoltrisphosphat (IP_3) verstärkt. Bereits wenige Sekunden nach der Dehnung steigt der IP_3 -Spiegel an, und Kalzium wird aus intrazellulären Kalziumspeichern (dem endoplasmatischen Retikulum) freigesetzt (> Abb. 5.2). Die sich daraus ergebenden Änderungen der Second-Messenger-Konzentrationen und die aus den Ionenströmen resultierenden Schwankungen des Membranpotenzials teilen über Gap Junctions den Zellen im benachbarten Knochenabschnitt mit, dass sie ihre Knochensyntheseleistung erhöhen müssen. Da die hohe Dehnungsempfindlichkeit der knochenbildenden Zellen bereits durch niedrige Konzentrationen von Parathormon noch weiter erhöht wird, erklärt sich über diesen Mechanismus bereits ein Teil der knochenaufbauenden Wirkung dieses Hormons.

Osteoklasten haben ähnliche dehnungsempfindliche Kanäle. Auch in diesen Zellen gelangt Kalzium bereits bei minimaler Verformung in den intrazellulären Raum, führt aber hier zur Inaktivität der Zellen und damit dazu, dass weniger Knochen abgebaut wird (> Abb. 5.4). Es sind also alle Knochenzellen beteiligt, wenn der Knochen bei Verformung stabilisiert werden muss.

Sklerostin Weitere Faktoren, die die Mechanozeption der Knochen kontrollieren, bestimmen u.a., wie schnell Knochen bei fehlender Belastung abgebaut wird. Einer dieser Faktoren ist das Glykoprotein Sklerostin, das von Osteozyten freigesetzt wird und Wachstumsfaktoren wie BMP unterdrückt. Bei einem Defekt des Sklerostin-Gens (Van-Buchem-Syndrom) nimmt die Knochenmasse kontinuierlich zu.

MERKE

Auch lokal begrenzte Belastungen führen zu ausgedehnten Knochenreaktionen, die in der Regel die nötige Stabilität des Knochens sicherstellen.

ZUSAMMENFASSUNG

Morphologie

Osteoblasten bilden eine komplexe organische Grundsubstanz (Osteoid), die zu ca. 90% aus Typ-I-Kollagen, zu 5% aus Proteoglykanen und aus einer großen Zahl von Proteinen besteht, die das Knochenwachstum kontrollieren. Durch das Kollagen bekommt der Knochen eine hohe Zugfestigkeit. Aus der Anlagerung von Kalziumhydroxylapatit an Kollagen und Proteoglykane resultiert die hohe Kompressionsfestigkeit des Knochens. Mit der Bildung von Osteoid und dessen Mineralisierung mauern sich einige der Osteoblasten ein und überleben als Osteozyten in Lakunen, die mit kleinen Kanälen verbunden sind, in denen die Zellfortsätze untereinander

durch Gap Junctions verbunden sind. Der Knochenaufbau von Osteoblasten wird durch Osteoklasten begrenzt, die mit ihren Enzymen Knochengewebe auflösen und Kalzium mobilisieren.

Regulation

Knochenbildung und -abbau werden von Hormonen kontrolliert. Parathormon aus der Nebenschilddrüse fördert die Reifung von Osteoblasten. In höheren Parathormonkonzentrationen sezernieren die stimulierten Osteoblasten Botenstoffe, die die Tätigkeit der Osteoklasten anregen und die Blutkalziumkonzentration erhöhen. Antagonist des Parathormons ist das Kalzitinin aus der Schilddrüse, das die Mobilität und die Resorptionsleistungen der Osteoklasten reduziert und damit einen kritischen Anstieg der Blutkalziumkonzentration verhindert. Neben Parathormon und Kalzitinin hängt die Knochenbildung entscheidend von Kalzitriol ab, das aus Vitamin D durch Hydroxylierung vor allem in der Niere gebildet wird. Kalzitriol hemmt die Parathormonausschüttung und fördert sowohl die Resorption von Kalzium im Darm als auch die Reifung von Osteoblasten. Zahlreiche weitere Hormone beeinflussen die Knochenbildung. Dazu zählen z. B. Östrogene, Wachstumshormone (STH und Somatomedine) und Schilddrüsenhormone. Auch Botenstoffe der Osteoblasten selbst sind an der Regulation des Knochenaufbaus beteiligt. Solche Signalstoffe (Prostaglandin E₂, Zytokine) werden entweder aus diesen Zellen ausgeschleust – u. a. nach Stimulation durch Parathormon – oder sind im Osteoid eingebaut und werden bei der Aktivität von Osteoklasten freigelegt.

Gap Junctions

Um eine harmonische Knochenbildung zu erreichen, ist ein ausgedehntes Kommunikationssystem zwischen Knochenzellen erforderlich. Daher sind Osteoblasten untereinander sowie Osteoblasten und Osteozyten über Gap Junctions miteinander verbunden. Im Fall der Osteozyten sind dazu ausgedehnte Zellfortsätze notwendig, die aus den Lakunen in Canaliculi ziehen. Über Gap Junctions können die Zellen so intrazelluläre Signale austauschen, die bei Dehnung der Zellen sowie nach Stimulation mit Hormonen entstehen. Dieses Netz kann auch benutzt werden, um im Knochen Nährstoffe von Versorgungsgefäßen zu gefäßfernen Zellen zu transportieren und Stoffwechselschlacken auf umgekehrtem Weg zu entsorgen.

Belastungsanpassung

Damit Knochen auch für überdurchschnittliche Belastungen die nötige Stabilität erreichen, müssen die Knochenzellen in der Lage sein, auch kleinste Verformungen des Knochens zu erfassen (bereits bei Verformungen um 5–10‰ bricht der Knochen). Bei Längenänderungen von Knochenzellen um 1–2‰ durch Zugbelastung bilden die so stimulierten Zellen verstärkt Knochen. Fehlen solche mechanischen Reize, bauen Knochenzellen umgekehrt Knochen ab, und es entsteht eine Inaktivitätsosteoporose, die häufig bei alten Menschen beobachtet wird.

5.2 Muskulatur

Fallbeispiel

Helmut ist 30 Jahre alt, 1,90 Meter groß und athletisch gebaut. In seinem Beruf als Bankkaufmann ist er durchaus erfolgreich. Das sah am Anfang seiner Laufbahn allerdings anders aus, denn in der Zeit, als er seine ersten Kundenkontakte hatte, war es ihm unangenehm, Kunden per Handschlag zu begrüßen. Damals kam es immer häufiger dazu, dass er die Hand seines Gegen-

übers nicht gleich wieder loslassen konnte. Es war ihm unmöglich, die Hand einfach wieder zu lockern. Das brachte ihn wiederholt in Schwierigkeiten, weil seine Kunden sich von ihm festgehalten, ja geradezu „über den Tisch gezogen“ fühlten. Einmal hatte sich eine Frau sogar bei seinem Chef beschwert, weil sie sich „von dem Riesenkerl“ bedroht gefühlt hatte.

10

J. Fandrey, M. Gassmann

Atmung

10.1	Atemgase	454	10.5	Atemgastransport	468
10.2	Atemmechanik	456	10.5.1	Sauerstofftransport	468
10.3	Lungenvolumina	460	10.5.2	Kohlendioxidtransport	472
10.4	Ventilation und Perfusion	465	10.6	Atmungsregulation	473
10.4.1	Ventilation	465	10.6.1	Atmung und Atmungskontrolle	473
10.4.2	Perfusion	466	10.6.2	Atmung unter speziellen Bedingungen	477
10.4.3	Ventilations-Perfusions-Verhältnis	467	10.7	Ausblick	479

Fallbeispiel

„Wie sieht’s aus?“, fragt Markus, als er seinen Dienst in der Innereinrichtung antritt. Sein Kollege berichtet ihm von einer Patientin, die er wegen einer Gallenkolik aufgenommen hat. „Sonst ist alles ruhig“, meint er. Doch bald darauf geht das erste Mal der Pieper. „24-jähriger Patient mit akuter Atemnot“, heißt es nur. Der Patient, den Markus wenig später in der Notaufnahme sieht, bekommt offensichtlich zu wenig Luft. Er sitzt auf der Trage, auf den ihn die Rettungssanitäter bringen, und stützt die Arme in die Seite, benutzt also seine Atemhilfsmuskulatur. Es ist ganz offensichtlich, dass er beim Ausatmen richtige Arbeit leisten muss. Markus fallen auch sofort die blauen Lippen auf, und das pfeifende und giemende Atemgeräusch ist ohne Stethoskop zu hören. Der Patient berichtet ihm, dass er seit einigen Jahren episodisch an Husten, Auswurf und Atemnot leide und jetzt seit 3 Tagen

Fieber, Husten und Schnupfen habe. Darunter sei ihm das Atmen immer schwerer gefallen, jetzt gehe es gar nicht mehr.

Der Rest ist Routine für Markus: Die Blutgasanalyse ergibt folgende Werte: Sauerstoffpartialdruck_{arteriell} = 57 mmHg, Kohlendioxidpartialdruck_{arteriell} = 34 mmHg, pH = 7,47. Markus nimmt den Patienten stationär auf und verordnet ihm O₂-angereicherte Einatemluft (F_{I_{O₂} = 0,3) sowie eine inhalative Therapie (Glukokortikoid und β₂-Mimetikum). Eine Stunde später, als Markus seinen Patienten auf dessen Zimmer besucht, erhält er auch die Laborkontrolle: Der arterielle Sauerstoffpartialdruck beträgt bereits 85 mmHg, und die Symptomatik hat sich deutlich gebessert. Zur endgültigen Diagnose fehlt Markus noch die Antwort auf eine Frage: „Sind Sie allergisch gegen Gräserpollen?“ – „Nein“, antwortet ihm der Patient, „aber gegen Hausstaub. Wir machen gerne Urlaub auf dem Lande.“}

ZUR ORIENTIERUNG

Zur Aufrechterhaltung der Lebensprozesse in den Zellen wird fortlaufend Energie benötigt. Sie wird vornehmlich durch Oxidationsprozesse gewonnen. Der dazu erforderliche Sauerstoff (O₂) gelangt aus der Umgebungsluft durch Ventilation in einem schnellen, konvektiven Transport in die Lungenalveolen, von wo er durch Diffusion in das Kapillarblut aufgenommen wird. Mit dem Blutstrom (= konvektiv) wird der Sauerstoff zu den einzelnen Körperorganen transportiert. Dort diffundiert er aus dem Kapillarblut bis in die Zellen, wo in den Mitochondrien der Sauerstoff in der Atmungskette schrittweise zu Wasser umgesetzt wird. Die Oxidationsprodukte aus

der Atmungskette werden im Zitratzyklus umgesetzt, wobei Kohlendioxid (CO₂) als eines der Endprodukte entsteht und über die Lunge an die Umgebungsluft wieder abgegeben wird.

Wie viel Sauerstoff der Organismus gerade verbraucht, wird durch den jeweiligen Energiebedarf bestimmt. Ein basaler Energieumsatz ist jedoch erforderlich, um die Zellstrukturen zu erhalten, mithilfe der Ionenpumpen die chemischen und elektrischen Verhältnisse konstant zu halten und das Zellvolumen zu kontrollieren. Bei zusätzlicher Leistung durch Muskelarbeit oder zur Wärmeregulation kann der Energieumsatz und damit der O₂-Bedarf um ein Vielfaches steigen.

In der Atmungsphysiologie und der klinischen Atmungsfunktionsdiagnostik steht, wie international üblich, V für Volumen und P für Druck. F bezeichnet die fraktionelle Konzentration. Mit Indizes wird der Ort der Messung bezeichnet, wobei A für Alveolarraum, I für Inspirationsluft, E für Expirationsluft, D für Totraum („dead space“), a für arterielles Blut, v für venöses Blut und \bar{v} für venöses Mischblut steht. Werden Volumina pro Zeit [mL/min] angegeben, dann erhält das entsprechende Symbol einen Punkt: \dot{V}_D bezeichnet die Totraumventilation, \dot{Q} die Blutperfusion.

10.1 Atemgase

ZUR ORIENTIERUNG

Nur ein Fünftel der Inspirationsluft besteht aus Sauerstoff. Da der absolute Gehalt eines Gases in einem Gasgemisch vom Gesamtdruck abhängt, ist der O_2 -Partialdruck ein quantitatives Maß für den verfügbaren Sauerstoff.

Gase in Luft

Fraktionelle Konzentration In der Inspirationsluft (I) beträgt der Anteil von O_2 etwa 21%. Der Rest besteht vorwiegend aus N_2 sowie kleinsten Mengen an Argon und anderen Edelgasen. Die CO_2 -Konzentration der Inspirationsluft ist annähernd null (0,04%). Üblicherweise wird in der Atmungsphysiologie die Konzentration nicht in Prozent, sondern als Teil von 1 ausgedrückt. Die so erhaltenen fraktionellen Konzentrationen (F) der Atemgase sind in > Tab. 10.1 dargestellt. Die fraktionelle O_2 -Konzentration der Inspirationsluft lässt sich folgendermaßen beschreiben: $F_{I_{O_2}} = 0,21$ (oder 21%).

Partialdruck Anstelle der fraktionellen Konzentration wird in der Atmungsphysiologie häufig der sog. Partialdruck eines Gases (P_{Gas}) angegeben. Der Grund dafür liegt hauptsächlich darin, dass für die Diffusion eines Gases (s. u.) zwischen 2 Kompartimenten nicht die Konzentrationsdifferenz ausschlaggebend ist, sondern die Partialdruckdifferenz. Es gleichen sich also Partialdruckunterschiede aus, nicht jedoch Konzentrationsunterschiede. Nach dem **Dalton'schen Gesetz** tragen in einem Gasgemisch die einzelnen Gase entsprechend ihrer prozentualen (fraktionellen) Anteile mit ihrem Partialdruck zum Gesamtdruck des Gasgemisches bei:

$$P_{Gas} = P_B \times F_{Gas} \quad \text{Formel 10.1}$$

In > Tab. 10.1 trägt also O_2 z. B. für trockene Inspirationsluft mit 160 mmHg (entspricht 0,21) zu den 760 mmHg bei.

MERKE

In einem Gasgemisch übt jedes einzelne Gas jenen Teil des Barometerdrucks (P_B) aus, welcher seiner fraktionellen Konzentration entspricht.

Da F jeweils für trockene Gase angegeben wird, die Inspirationsluft aber in den Atemwegen mit Wasserdampf gesättigt wird, ist bei Berechnungen in der Lunge der P_B um den Wasserdampfdruck zu vermindern:

$$P_{Gas} = (P_B - P_{H_2O}) \times F_{Gas} \quad \text{Formel 10.2}$$

Da der Wasserdampfdruck nicht von P_B , sondern von der Temperatur abhängt, ist ein höhenunabhängiger $P_{H_2O_{37^\circ C}}$ von 47 mmHg (6,26 kPa) physiologisch relevant. Für die wasserdampfgesättigte Inspirationsluft auf Meereshöhe gilt also:

$$P_{I_{O_2}} = (760 - 47) \times 0,21 = 150 \text{ mmHg (19,96 kPa)} \quad \text{Formel 10.3}$$

Mit Ausnahme des Wasserdampfs (kein ideales Gas) gilt für alle anderen Atemgase annähernd die ideale Gasgleichung:

$$V \times P = n \times R \times T \quad \text{Formel 10.4}$$

Dabei ist R die allgemeine Gaskonstante ($8,31 \text{ J} \times \text{K}^{-1} \times \text{mol}^{-1}$), n die Gasmenge in Mol. Aus der Gasgleichung lässt sich ableiten, dass bei konstanter Temperatur (T) das Produkt aus Druck (P) und Volumen (V) konstant ist. Die Abhängigkeit des Volumens von P und T erfordert eine Definition der Messbedingungen bei der Angabe von Atemgasvolumina. Gebräuchlich sind die STPD-, BTPS- und ATPS-Bedingungen:

- STPD = „standard temperature pressure dry“, trockene Luft bei 0°C und 760 mmHg
- BTPS = „body temperature pressure saturated“, wasserdampfgesättigte Luft bei 37°C und Umgebungsluftdruck
- ATPS = „ambient temperature pressure saturated“, wasserdampfgesättigte Luft bei Umgebungstemperatur und Umgebungsluftdruck („Spirometerbedingungen“)

Für Volumina und Drücke im menschlichen Körper gelten BTPS-Bedingungen. Volumina, die z. B. im Spirometer unter ATPS-Bedingungen gemessen wurden, müssen entsprechend umgerechnet werden. Hierfür verwendet man folgende Umrechnungskonstanten: Gasvolumen (ATPS) $\times 1,1 =$ Gasvolumen (BTPS),

Tab. 10.1 Fraktionelle Konzentration (F) und durchschnittliche Partialdrücke (P) auf Meereshöhe der Atemgase in Inspirationsluft (I) und Alveolarluft (A).

Gas	Inspirationsluft			Alveoläres Gasgemisch	
	F_I	Trocken- P_I [mmHg]	Feucht- P_I [mmHg]	F_A	P_A [mmHg]
N_2 + Edelgase	0,79	600	563	0,75	573
O_2	0,21	160	150	0,13	100
CO_2	0,0004	0,3	0,3	0,05	40
H_2O	0	0	47	0,06	47
Gesamt	1,0	760	760	1,0	760

Gasvolumen (ATPS) $\times 0,9 =$ Gasvolumen (STPD), Gasvolumen (BTPS) $\times 0,8 =$ Gasvolumen (STPD).

Gase in Flüssigkeit

Im arteriellen Blut ist die gesamte Konzentration von O_2 annähernd identisch mit jener der Inspirationsluft, also ca. 210 mL O_2/L . Zellen, die von arteriellem Blut umspült werden, befinden sich also in einer der Luft ähnlichen „ O_2 -Atmosphäre“.

Anders als in Luft sind die Atemgase im Blut jedoch nicht homogen und gleichmäßig verteilt, sondern befinden sich in verschiedenen Zustandsformen:

Physikalisch gelöster Gasanteil Ein Anteil jedes Atemgases kann wie kleine Moleküle oder Ionen physikalisch gelöst in einer Flüssigkeit vorliegen. Dieser Gasanteil spielt physiologisch eine geringe Rolle und kann medizinisch vernachlässigt werden. Nach dem **Henry'schen Gesetz** ist die Konzentration des physikalisch gelösten Gases proportional zu dessen Partialdruck:

$$C_{\text{Gas}} = \alpha_{\text{Gas}} \times P_{\text{Gas}} \quad \text{Formel 10.5}$$

Dabei ist α_{Gas} der sog. **Löslichkeitskoeffizient**. Er ist temperaturabhängig und gilt jeweils für ein bestimmtes Gas in einer bestimmten Flüssigkeit. Im Plasma ist α für O_2 mehr als 20-mal niedriger als für CO_2 ($\alpha_{O_2, 37^\circ C} = 0,211 \text{ mL} \times L^{-1} \times kPa^{-1}$ bzw. $0,00943 \text{ mmol} \times L^{-1} \times kPa^{-1}$, $\alpha_{CO_2} = 5,06 \text{ mL} \times L^{-1} \times kPa^{-1}$ bzw. $0,226 \text{ mmol} \times L^{-1} \times kPa^{-1}$). Bei einem physiologischen arteriellen P_{O_2} von ca. 90 mmHg (12 kPa) ist also die Konzentration des physikalisch gelösten O_2 nur etwa $2,53 \text{ mL} \times L^{-1}$, etwa ein Hundertstel der Gesamtkonzentration. Auch für CO_2 gilt, wenn auch in geringerem Ausmaß, dass der physikalisch gelöste Anteil gegenüber der Gesamtkonzentration relativ klein ist.

Chemisch gebundener Gasanteil Jener Gasanteil, der nicht physikalisch gelöst ist, wird als chemisch gebunden bezeichnet. Dieser Begriff umfasst eine Reihe sehr unterschiedlicher chemischer Wechselwirkungen, wie z. B. die Bindung von Gasen an Proteine, aber auch die chemische Reaktion von Gasen mit Molekülen der Flüssigkeit. Physiologisch am bedeutendsten ist die Bindung von O_2 an Hämoglobin sowie die chemische Reaktion von CO_2 in Wasser zu HCO_3^- und H^+ .

MERKE

O_2 und CO_2 befinden sich also im Blut vorwiegend in chemisch gebundener Form (\gg Kap. 10.5). N_2 hingegen ist vorwiegend physikalisch gelöst.

Diffusion der Atemgase

Diffusionsstrom Atemgase diffundieren aus den Alveolen in die Lungenkapillaren und umgekehrt. Wie bereits erwähnt, ist die treibende Kraft die Partialdruckdifferenz des jeweiligen Gases (ΔP_{Gas}). Für O_2 wird der Partialdruck von der Inspirationsluft bis zu den Mitochondrien immer kleiner, für CO_2 besteht ein Gefälle in die umgekehrte Richtung (\gg Abb. 10.1). Die pro Zeit diffundierende Gasmenge (Diffusionsstrom J_{Gas}) verhält sich direkt proportional

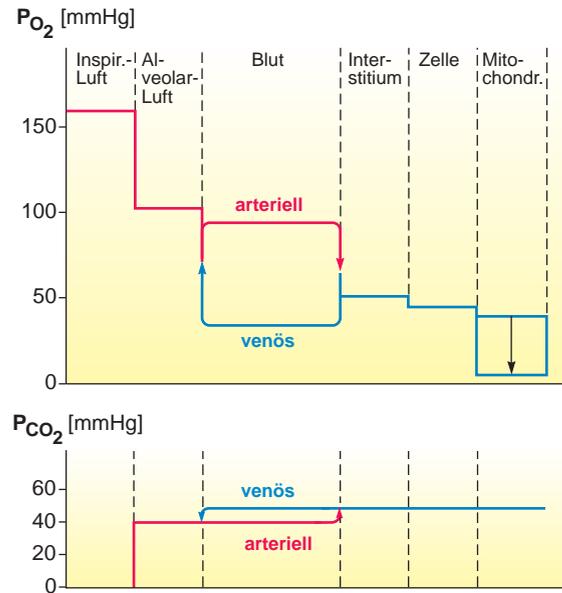


Abb. 10.1 Partialdruckgefälle der Atemgase zwischen Außenluft und Gewebe.

zur Partialdruckdifferenz des diffusiblen Gases (ΔP_{Gas}) und wird durch das erste **Fick'sche Diffusionsgesetz** beschrieben:

$$J_{\text{Gas}} = \frac{K \times F}{d} \times \Delta P_{\text{Gas}} \quad \text{Formel 10.6}$$

K wird als **Krogh-Diffusionskoeffizient** bezeichnet und ist eine Materialkonstante, die vom Diffusionsmedium, von der Temperatur und Art und Größe des diffundierenden Gasmoleküls abhängt. F ist die Fläche und d die Dicke der Diffusionsschicht.

Diffusionskapazität, Partialdruckausgleich Formt man das Fick'sche Diffusionsgesetz um, indem beide Seiten der Gleichung durch ΔP_{Gas} dividiert werden, und fasst man K , F und d zu einer lungenspezifischen Konstante für ein bestimmtes Gas zusammen, ergibt sich die Diffusionskapazität D_L :

$$J_{\text{Gas}} / \Delta P_{\text{Gas}} = K \times F / d = D_L \quad \text{Formel 10.7}$$

Die Diffusionskapazität ist definiert als das Gasvolumen bzw. die Gasteilchenzahl, die pro Minute bei einer Partialdruckdifferenz von 1 mmHg diffundiert.

Schon relativ rasch im Laufe der Blutpassage nimmt ΔP_{O_2} und somit der O_2 -Diffusionsstrom J_{O_2} entlang einer Lungenalveole ab, bis er null ist (\gg Abb. 10.2a). Das bedeutet, dass sich die Partialdrücke von O_2 (und auch CO_2) im Kapillarblut den alveolären Werten normalerweise vollständig angleichen. Voraussetzung dafür ist einerseits die große Oberfläche der etwa 300 Millionen Alveolen von über 70 m^2 und andererseits die minimale Distanz von wenigen Mikrometern zwischen Alveole und Kapillare (über das Alveolarepithel, das Interstitium und das kontinuierliche Kapillarendothel). Wegen dieser günstigen anatomischen/histologischen Bedingungen sind die Sauerstoffpartialdrücke bereits innerhalb von etwa

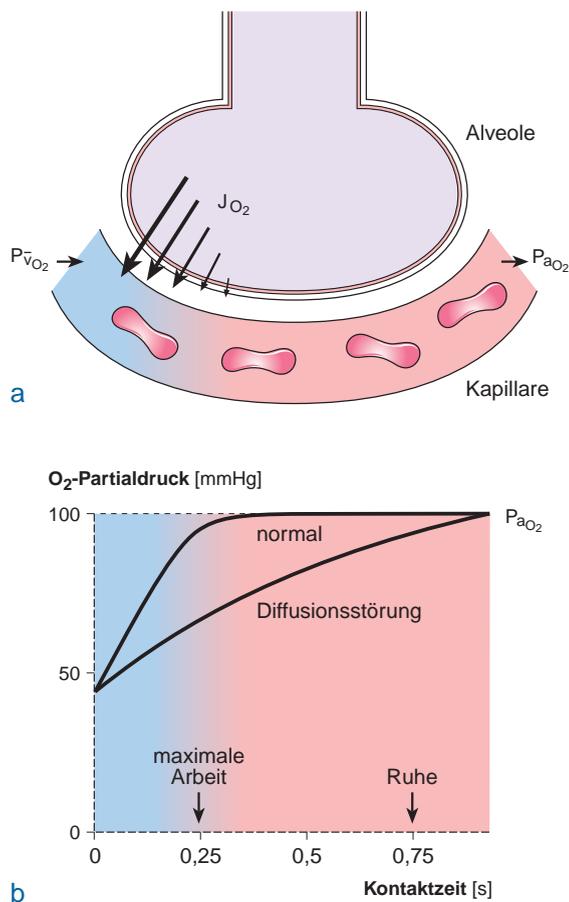


Abb. 10.2 Sauerstoffaufnahme in die Erythrozyten und Sauerstoffpartialdruck. **a** Während der Passage durch die Lungenkapillaren wird der Sauerstoff innerhalb der ersten 0,25 s in die Erythrozyten aufgenommen. J_{O_2} bezeichnet den O_2 -Fluss (Volumen/Zeit). Das gemischtvenöse Blut (blau) wird in dieser Zeit durch O_2 -Aufnahme in „arterielles“ Blut (rot) umgewandelt. **b** Daher steigt der Sauerstoffpartialdruck innerhalb der ersten 0,25 s auf 100 % an. Bei einer Diffusionsstörung, wie z. B. Höhenlungenödem, ist der Anstieg entsprechend verlangsamt.

0,25 s vollständig zwischen Luft und Blut ausgeglichen, während ein Erythrozyt insgesamt die 3-fache Zeit benötigt, bis er die Alveole in seiner Kapillare hinter sich gelassen hat. Die „Reservezeit“ von ca. 0,5 s (0,75 s – 0,25 s) sorgt dafür, dass auch bei maximaler körperlicher Belastung mit erhöhtem Herzzeitvolumen und entsprechend verkürzter Passagezeit ein ausreichend langer Kontakt zwischen Alveolarluft und Erythrozyt besteht (ca. 0,25 s), sodass auch unter diesen Bedingungen das Kapillarblut eines lungengesunden Menschen vollständig mit O_2 beladen wird (> Abb. 10.2b).

MERKE

Die Diffusionskapazität der Lunge erlaubt beim Gesunden immer einen vollständigen Ausgleich der O_2 -Partialdrücke entlang der Perfusionsstrecke in den alveolären Kapillaren. Daher ist die gesamte aufgenommene O_2 -Menge (\dot{V}_{O_2}) beim Gesunden nicht durch die O_2 -Diffusion limitiert, sondern ausschließlich durch die Lungendurchblutung (= Lungenperfusion). Man spricht deshalb auch von einem perfusionslimitierten Gastransfer.

Klinik

Diffusionsstörung

Bei einer Diffusionsstörung, z. B. bei einer pathologischen Verdickung der Alveolarmembran (etwa bei Lungenfibrose oder Höhenlungenödem), ist die Diffusionskapazität D_L herabgesetzt. Der Sauerstofftransfer ist in diesem Fall „diffusionslimitiert“. Dennoch ist in Ruhe immer noch ein kompletter Gasaustausch möglich, weil Kapillarblut und Alveolarluft lange genug Kontakt haben (> Abb. 10.2b). Schon eine geringe körperliche Belastung führt jedoch dazu, dass infolge der zu kurzen Kontaktzeit der P_{O_2} des Blutes unter dem der Alveolarluft bleibt.

Will man bestimmen, ob die Diffusionskapazität D_L der Lunge eingeschränkt ist, ist die O_2 -Aufnahme (\dot{V}_{O_2}) dafür nicht geeignet. Man bedient sich deshalb eines rein diffusionslimitierten Gases. Dazu eignet sich Kohlenmonoxid (CO) in geringen Mengen, da es eine derart hohe Affinität zu Hämoglobin besitzt, dass es praktisch irreversibel gebunden wird (sehr starke chemische Bindung, > Kap. 10.5, > Abb. 10.22) und der physikalisch gelöste Anteil gering bleibt. Die Verdrängung des O_2 vom Hämoglobin ist auch die Ursache der CO-Vergiftung. Durch diese starke chemische Bindung steigt der CO-Partialdruck im Kapillarblut nicht wesentlich an. Es existiert also ein permanenter ΔP_{CO} und somit J_{CO} entlang der Alveolarkapillare von der Alveolarluft ins Blut, die CO-Aufnahme (\dot{V}_{CO}) hängt weitgehend von der CO-Diffusionskapazität ($D_{L_{CO}}$) ab. Da \dot{V}_{CO} dem gesamten CO-Diffusionsstrom über alle Lungenalveolen (J_{CO}) entspricht, gilt in Analogie zu Formel 6 und Formel 7:

$$D_{L_{CO}} = \dot{V}_{CO} / \Delta P_{CO} \quad \text{Formel 10.8}$$

Für die diagnostische Bestimmung von $D_{L_{CO}}$ kommt die sog. „single-breath“-Methode am häufigsten zur Anwendung. Hierbei atmet der Patient ein Atemgasgemisch mit einer kleinen, genau definierten CO-Konzentration (z. B. 0,3 %) ein und hält für kurze Zeit (z. B. 10 s) die Atmung an. Die Menge des diffundierten CO kann anschließend aus der Differenz der alveolären CO-Konzentrationen am Anfang und Ende der Messung ermittelt werden. Diese technisch einfache Methode wird sehr häufig auch bei Athleten angewandt.

10.2 Atemmechanik

ZUR ORIENTIERUNG

Für die Leistungsfähigkeit des Atemapparats sind neben der Kraft der Atemmuskulatur und den elastischen Eigenschaften von Lunge und Thorax vor allem auch die Strömungswiderstände in den Atemwegen von Bedeutung.

Atembewegungen

Atemruhelage, intrapleuraler Druck Wenn die Atemmuskulatur völlig entspannt ist, befinden sich Lunge und Thorax zusammengenommen, also der gesamte Atemapparat, in der sog.

Atemruhelage. In diesem Zustand halten sich 2 entgegengesetzte Kräfte die Waage:

- zum einen die elastischen Kräfte der Lunge (s. u.), welche den Thorax nach innen ziehen,
- zum anderen jene der Thoraxwand, die diesem Zug entgegenwirken.

Würde man Lunge und Thorax trennen, wäre das Volumen der Lunge kleiner, das des Thorax größer als das Volumen des gesamten Atemapparats in Atemruhelage. Die Zugkräfte der Lunge führen dazu, dass im Pleuraspalt, dem flüssigkeitsgefüllten Raum zwischen Pleura pulmonalis und Pleura parietalis, ein gegenüber dem Atmosphärendruck geringfügiger Unterdruck entsteht (negativer intrapleuraler Druck). Diese Kräfte ziehen auch an den die Lunge umgebenden intrathorakalen Geweben, sodass im gesamten intrathorakalen Raum ein Unterdruck entsteht (intrathorakaler Druck). Dieser wirkt auch auf den dünnwandigen Ösophagus, der sich intrathorakal, aber außerhalb der Lunge befindet. So kann mit einem Ösophaguskatheter der intrapleurale Druck leicht gemessen werden. Der Pleuraspalt hat reine Gleitfunktion und dank der Pleuralflüssigkeit und Adhäsion sind Lunge und Thorax funktionell (nicht anatomisch!) fest miteinander verbunden.

MERKE

Der intrapleurale Druck ist in Atemruhelage ein Maß für die Retraktionskräfte der Lunge.

Statische Kräfte Die Atemruhelage ist gleichzeitig der Ausgangspunkt für einen normalen Atemzyklus, bei dem zuerst aktiv, d. h. unter Verwendung von Muskelkraft (Kontraktion der Inspirationsmuskulatur, vorwiegend Zwerchfell und Mm. intercostales externi), Lunge und Thorax gedehnt werden (Inspiration). Anschließend bewegen sich Lunge und Thorax wieder passiv ihrem Kräftegleichgewicht entgegen (Expiration). Die Dehnung der Lunge während der Inspiration verstärkt deren elastischen Zug und somit den negativen intrapleuralen Druck (➤ Abb. 10.3).

MERKE

Bei Normalatmung ist die Inspiration ein aktiver Vorgang, während die Expiration passiv durch die elastischen Rückstellkräfte vor allem der Lunge erfolgt.

Dynamische Kräfte Neben diesen statischen Kräften wirken bei der Atmung auch noch dynamische Kräfte, die vorwiegend durch die Strömungswiderstände der Luft (s. u.) in den Atemwegen entstehen und somit von der Geschwindigkeit der Atmung beeinflusst werden. Infolge dieser Strömungswiderstände kann die Luft bei normaler Einatmung nicht schnell genug in die Alveolen strömen, und es entsteht intrapulmonal (d. h. zwischen Alveolarraum und der Außenluft) ein geringer Unterdruck von ca. $-1 \text{ cmH}_2\text{O}$ (➤ Abb. 10.3a). Während der Expiration erreicht der intrapulmonale Druck positive Werte. Bei sehr langsamer Atmung entspricht der intrapulmonale Druck während des Atemzyklus dem Druck der Außenluft, d. h., es entsteht keine messbare Druckdifferenz (➤ Abb. 10.3a). Ist die Atmung forciert oder sind die Atemwege verengt (s. u.), müssen die inspiratorischen oder expiratorischen

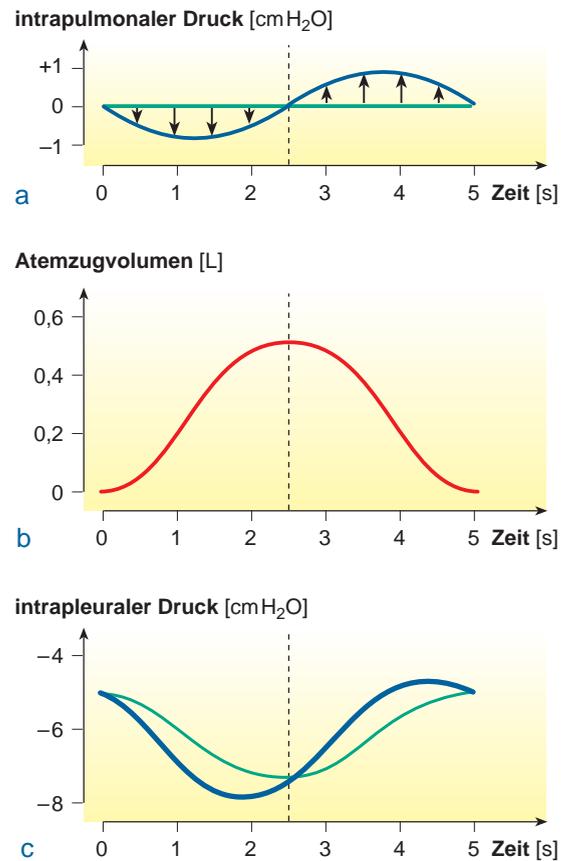


Abb. 10.3 Drücke und Volumina bei Inspiration (links) und Expiration (rechts). **a** Verlauf des intrapulmonalen Drucks während eines Atemzugs. Der intrapulmonale Druck gleicht sich bei sehr langsamer Atmung (grüne Kurve) unmittelbar dem atmosphärischen Druck an, sodass keine Druckdifferenz messbar ist; bei normaler Atmung (blaue Kurve) entstehen aufgrund der Trägheit der Luft geringe Druckdifferenzen. **b** Volumen der ein- und ausgeatmeten Luft während eines Atemzugs in Ruhe (ca. 0,5 L). **c** Verlauf des intrapleuralen Drucks während eines Atemzugs.

Muskeln starke Kräfte ausüben, um die Strömungswiderstände zu überwinden. Bei forciert Expiration können diese Kräfte die passiven Retraktionskräfte der Lunge bei Weitem übertreffen, sodass der intrathorakale Druck während der Expiration positive Werte erreicht.

Ruhedehnungskurve des Atemapparats

Die Ruhedehnungskurve des Atemapparats kann mithilfe eines Spirometers und Manometers bestimmt werden (➤ Abb. 10.4). Dazu atmet ein Proband ein bestimmtes Volumen aus dem Spirometer ein, das mit dessen Hilfe gemessen werden kann. Anschließend wird die Verbindung zum Spirometer geschlossen und der Proband entspannt seine Atemmuskulatur. Nun kann der intrapulmonale Druck (P_{pulm}) bei geöffneter Glottis mithilfe des Manometers gemessen werden. Der so gemessene Druck wird auch als statischer Retraktionsdruck bezeichnet. Die Messung lässt sich nach Inspiration und Expiration anderer Volumina wiederholen.

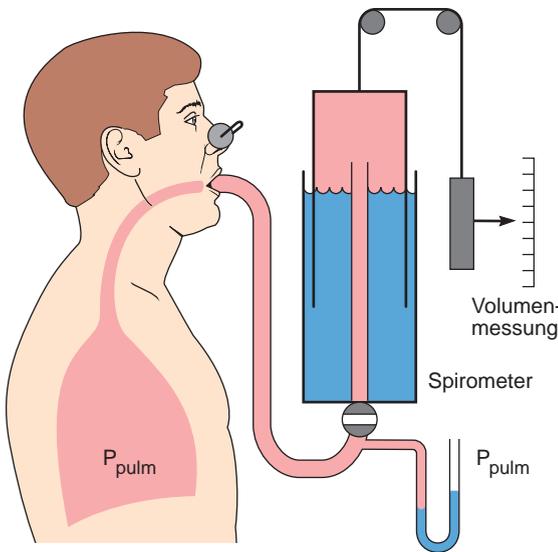


Abb. 10.4 Messung von Lungenvolumina und intrapulmonalem Druck (P_{pulm}) mit Spirometer und Manometer. Von der Atemruhelage aus werden – bei zugedrückter Nase – bestimmte abgemessene Volumina aus einem Spirometer in die Lunge eingeatmet. Die Verbindung zum Spirometer wird geschlossen (wie in der Abbildung symbolisiert) und die Atemmuskulatur entspannt. Der gegenüber der Atmosphäre gemessene Druckunterschied ist der statische Retraktionsdruck.

Werden die Inspirationsvolumina gegen die intrapulmonalen Drücke aufgetragen, erhält man die **Ruhedehnungskurve des Atemapparats**, $V(P_{pulm})$ in > Abb. 10.5. Die Steigung der Druck-Volumen-Kurve, $\Delta V/\Delta P$, genannt Compliance, ist ein Maß für die Dehnbarkeit des Atemapparats. Die Atemruhelage entspricht der Gleichgewichtslage des Atemapparats. In diesem Punkt ist der Druck in den Alveolen bei entspannter Muskulatur genauso groß wie der atmosphärische Druck, und der intrapulmonale Druck beträgt damit 0 cm Wassersäule (cmH_2O). Das Inspirationsvolumen entspricht in der Gleichgewichtslage des Atemapparats der funktionellen Residualkapazität (FRK), also dem Lungenvolumen nach einer normalen Expiration und setzt sich aus expiratorischem Reservevolumen und Residualvolumen (RV) zusammen (s. u.). In diesem Punkt besitzt die Ruhedehnungskurve ihre größte Steigung bzw. Compliance. Die Kurve hat einen S-förmigen Verlauf und flacht mit zunehmenden expirierten (bei kleineren) und inspirierten (bei größeren) Volumina ab. Das maximale Lungenvolumen wird als Totalkapazität oder totale Lungenkapazität (TLK) bezeichnet. Über das Residualvolumen (RV), das in der Lunge nach maximaler Expiration verbleibt, können wir nicht willkürlich verfügen.

Um die **Ruhedehnungskurve des Thorax**, $V(P_{pleu})$ in > Abb. 10.5 zu ermitteln, muss das Inspirationsvolumen gegen den intrathorakalen bzw. intrapleurale Druck aufgetragen werden, der als Ösophagusdruck mithilfe einer Sonde gemessen werden kann. Die Ruhedehnungskurven des Atemapparats und des Thorax streben für negative Drücke gegen das Residualvolumen, d. h., die Thoraxanatomie lässt keine weitere Volumenabnahme mehr zu.

Die **Ruhedehnungskurve der Lunge** ließe sich nur am isolierten Organ experimentell bestimmen. Rechnerisch hingegen lässt

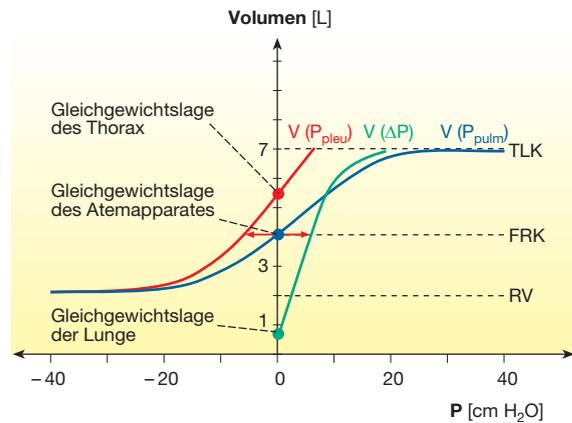


Abb. 10.5 Ruhedehnungskurve des Atemapparats. Die Ruhedehnungskurve des Atemapparats entspricht der Abhängigkeit des statischen Retraktionsdrucks vom Inspirationsvolumen $V(P_{pulm})$ (blaue Kurve). Die Ruhedehnungskurve des Thorax gibt die Abhängigkeit des Intrapleuraldrucks vom Inspirationsvolumen $V(P_{pleu})$ wieder (rote Kurve). Subtrahiert man P_{pleu} von P_{pulm} bei jeweils gleichen Volumina, lässt sich die Ruhedehnungskurve der Lunge als $V(\Delta P)$ berechnen. Das maximale Lungenvolumen wird als Totalkapazität oder totale Lungenkapazität (TLK) bezeichnet. In der Gleichgewichtslage des Atemapparats entspricht das Füllungsvolumen der Lunge der funktionellen Residualkapazität (FRK). Als Residualvolumen (RV) wird das Volumen bezeichnet, das nach maximaler Expiration als Restluft in der Lunge verbleibt.

sie sich aus dem sog. „transmuralem Druck“ der Lunge, $V(\Delta P)$ in > Abb. 10.5, leicht ermitteln, indem die Differenz aus intrapulmonalem (P_{pulm}) und intrapleuralem (P_{pleu}) Druck bei gleichen Inspirationsvolumina gebildet und gegen die Inspirationsvolumina aufgetragen wird:

$$\Delta P = P_{pulm} - P_{pleu} \quad \text{Formel 10.9}$$

Man erkennt, dass in der Gleichgewichtslage des Atemapparats ($P_{pulm} = 0 \text{ cmH}_2\text{O}$) im Pleuraspalt ein leichter Unterdruck herrscht (roter Pfeil nach links), während ΔP um den gleichen Betrag positiv (Überdruck) sein muss (roter Pfeil nach rechts): die Kräfte von Thorax und Lunge gleichen sich aus.

Klinik

Pneumothorax

Wenn Luft entweder von außen (offene Thoraxverletzung) oder von innen (z. B. traumatische Lungenruptur, Tumor) in den Pleuraspalt eintritt, entsteht ein sog. Pneumothorax. In einem solchen Fall sind Lunge und Thorax nicht mehr durch Adhäsion funktionell miteinander verbunden. Es kommt zu einer Erweiterung des Thorax in seine Ruhelage, die dem Inspirationsvolumen entspricht, bei dem der intrapleurale Druck 0 cmH_2O beträgt. Gleichzeitig kollabiert die Lunge aufgrund ihrer elastischen Retraktionskräfte. Das minimale Volumen, auf das sich die Lunge zusammenzieht, ist erreicht, wenn ΔP 0 cmH_2O annimmt. Dieser Punkt im Druck-Volumen-Diagramm entspricht der Gleichgewichtslage der Lunge. Mit dem betroffenen Lungenflügel lässt sich nicht mehr atmen. Dies ist ein Notfall!

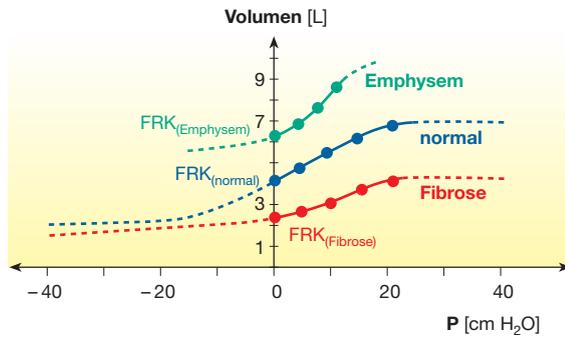


Abb. 10.6 Statischer Retraktionsdruck bei normaler Lunge (blaue Kurve), bei Emphysem (grüne Kurve) und Fibrose (rote Kurve). Die Ruhedehnungskurven des Atemapparats sind als gestrichelte Linien dargestellt. Die durchgezogenen Abschnitte entsprechen in etwa den Abschnitten der Ruhedehnungskurven, die bei Patienten während der Bestimmung des statischen Retraktionsdrucks, dem sog. „recoil pressure test“, erfasst werden.

Spirometrie und statischer Retraktionsdruck

In der Praxis ist der statische Retraktionsdruck („static recoil pressure“) ein einfach bestimmbares Maß, mit dem Information über Compliance von sowohl Lunge als auch Thorax gewonnen werden kann. Der statische Retraktionsdruck ist der intrapulmonale Druck (P_{pulm}) bei entspannter Atemmuskulatur und kann dank Spirometrie bestimmt werden. > Abb. 10.6 zeigt typische Druck-Volumen-Messpunkte bei normaler oder veränderter Lungenmechanik.

Fibrose und Emphysem

Bei Lungenfibrose, einer Vermehrung von Bindegewebe und kollagenen Fasern, ist die Compliance der Lunge herabgesetzt, d.h., Lunge und Thorax sind erschwert dehnbar. Dagegen sind die Retraktionskräfte der Lunge erhöht. Man erkennt deutlich in > Abb. 10.6 (rote Kurve), dass sich die Gleichgewichtslage des Atemapparats infolge einer herabgesetzten Compliance der Lunge zu geringeren Volumina hin verschiebt. Die funktionelle Residualkapazität (FRK) ist verringert. Umgekehrt ist bei einem Emphysem, also einem Verlust an Lungengewebe durch Platzen der Alveolen, die Compliance der Lunge erhöht, während die Retraktionskräfte der Lunge vermindert sind. Eine Inspiration ist unter solchen Bedingungen deutlich erleichtert. Hingegen ist eine Expiration der eingeatmeten Volumina deutlich erschwert und es kommt zu einer Aufblähung des Atemapparats. Die Gleichgewichtslage des Atemapparats und damit die FRK ist zu größeren Volumina hin verschoben.

Elastische Kräfte der Lunge

Die elastischen Eigenschaften der Lunge lassen sich experimentell u.a. dadurch bestimmen, dass man die isolierte Trachea kanüliert, einen bestimmten Füllungsdruck ansetzt (= intrapulmonaler Druck) und dann jenes Volumen misst, mit dem die Lunge aufgebläht wird (= Lungenvolumen). Das Ergebnis ist eine Druck-Volumen-Kurve (> Abb. 10.7), aus der sich die Compliance (Dehnbarkeit) der Lunge ableiten lässt. Die Compliance und somit auch

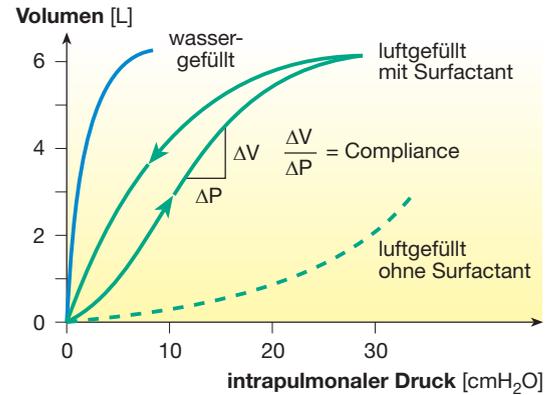


Abb. 10.7 Ruhedehnungskurve der Lunge. Die Veränderung der Druck-Volumen-Kurve kommt dadurch zustande, dass sich Surfactant-Moleküle atemzyklusabhängig reorganisieren und somit ihre funktionellen Eigenschaften verändern.

die elastischen Eigenschaften werden maßgeblich durch 2 Faktoren bestimmt:

- **Elastin- und Kollagenfasern:** Nach einer Inflation (> Abb. 10.7, Pfeil nach oben) und Deflation (> Abb. 10.7, Pfeil nach unten) nimmt die Lunge wieder ihr ursprüngliches minimales Volumen ein. Sie wird auch bei maximalen physiologischen Dehnungen nicht plastisch deformiert. Diese Eigenschaft verdankt sie u. a. der strumpfähnlichen Verflechtung von Elastin- und Kollagenfasern, die sich in den Wänden der Alveolen und entlang von Bronchien sowie Gefäßen befinden. Ein Abbau dieses Fasergeflechts, z. B. bei einem Emphysem, führt zu verminderten Retraktionskräften der Lunge und damit zu einer erhöhten Compliance. Bei einer Zunahme an Kollagenfasern (erhöhte Retraktionskräfte) vermindert sich dagegen die Compliance (siehe Klinik Fibrose und Emphysem und > Abb. 10.6).
- **Oberflächenspannung der Alveolen:** Die Oberflächenspannung der Alveolen wird maßgeblich durch Surfactant, sog. oberflächenaktive Substanzen (s. u.), reguliert. Die sich im Verlauf der Inflation und Deflation ändernde Oberflächenspannung (Reorganisation der Surfactant-Moleküle) ist für die Veränderung der Druck-Volumen-Kurve (> Abb. 10.7) verantwortlich.

Klinik

Künstliche Beatmung

Bei der künstlichen Beatmung muss ein Apparat den Druck aufbringen, den normalerweise die Atemmuskeln erzeugen, um die Lunge zu dehnen. Für physiologische Atemzugvolumina sind hierfür bei normaler Compliance nur geringe Drücke von < 10 cmH₂O ausreichend. Bei der **Überdruckbeatmung** wird die Lunge des Patienten „aufgeblasen“, d.h., es wird über eine luftdichte Verbindung zu Mund (Mund-zu-Mund-Beatmung) oder Trachea (intubierter Patient) so lange Luft in die Atemwege gepresst, bis ein bestimmtes Volumen oder ein bestimmter Druck erreicht ist. Die Ausatmung erfolgt dann, wie beim gesunden Patienten, passiv (d.h. durch die elastischen Kräfte der Lunge).

Bei der klinisch nicht mehr angewendeten **Unterdruckbeatmung** („eiserne Lunge“) befand sich der Patient bis zum Hals verschlossen in einer starren Box. Durch Unterdruck innerhalb der Box expandierten Thorax und Lunge und Luft strömte ein (Mund und Nase außerhalb der Box).

Oberflächenspannung

Situation in den Alveolen Die Epithelzellen der Alveolen sind durch einen hauchdünnen Flüssigkeitsfilm von der Luft getrennt. Wie an jeder Grenzfläche zwischen einer Gas- und Flüssigkeitsphase ist auch hier eine molekulare Kraft zwischen den oberflächlichen Flüssigkeitsmolekülen wirksam, die darauf ausgerichtet ist, die Oberfläche möglichst klein zu halten. Diese Kraft wird als Oberflächenspannung bezeichnet. Jede einzelne der etwa 500 Millionen Alveolen hat durch die Oberflächenspannung das Bestreben, sich selbst zu verkleinern und die Luft auszupressen. In einem geschlossenen System entstünde dadurch ein Innendruck (P), der nach dem Gesetz von Laplace umgekehrt proportional zum Radius (r) ist. In vereinfachter Form gilt:

$$P = T/r \quad \text{Formel 10.10}$$

T wird allgemein als Wandspannung bezeichnet, denn das Laplace'sche Gesetz gilt für jedes dehnbare Hohlorgan (s. a. > Kap. 9.1.3, Herzmechanik, hier kann der Anstieg des Blutdrucks während der Austreibungsphase durch eine Verkleinerung des linken Ventrikeldurchmessers erklärt werden), nicht nur für den Alveolus. Beim geringen Alveolendurchmesser von nur etwa 200 µm würde an einer reinen Wasser-Luft-Grenzschicht eine so hohe Spannung entstehen, dass die Inspirationsmuskeln nicht die notwendige Kraft erzeugen könnten, um die Lunge zu dehnen. Das Laplace'sche Gesetz besagt, dass der Innendruck einer sich kontrahierenden Hohlkugel mit einem kleinen Radius größer ist als der Innendruck einer Hohlkugel mit großem Radius (das Aufblasen eines Luftballons ist zu Beginn am anstrengendsten). Das bedeutet aber auch, dass Luft aus den Alveolen mit einem kleinen Durchmesser direkt in Alveolen mit einem großen Durchmesser strömen würde und dadurch kleine Alveolen kollabieren, während große Alveolen überdehnt würden.

Surfactant Die Lungen benötigen deshalb einen Mechanismus, um die Oberflächenspannung zu reduzieren und das „Verkleben“ von Alveolen und terminalen Atemwegen zu verhindern. Zu diesem Zweck wird eine Substanz, bestehend aus verschiedenen oberflächenaktiven Molekülen, genannt Surfactant, von Typ-II-Alveolarzellen synthetisiert und in den Alveolus freigesetzt. Surfactant besteht aus Lipiden (v. a. Phospholipide, Lecithinderivate) und Proteinen, wird in der Typ-II-Zelle in Vesikeln („lamellar bodies“) gespeichert und durch Exozytose sezerniert.

MERKE

Surfactant wird von Typ-II-Alveolarzellen synthetisiert und besteht hauptsächlich aus Lipiden und spezifischen Surfactant-Proteinen. Es verringert die Oberflächenspannung und damit sowohl das Verkleben von Alveolen als auch das Ausströmen der Luft aus kleinen zu großen Alveolen.

Da der Surfactant-Film an der Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht durch Diffusion in die Atemwege und andere Prozesse verbraucht wird, muss er regelmäßig nachgeliefert werden. Ein Stimulus für die Surfactant-Freisetzung ist ein tiefer Atemzug. Darin liegt vermutlich die physiologische Bedeutung vom „Gähnen und Seufzen“.

Klinik

Atemnotsyndrom

Eine Dysfunktion oder ein Mangel an Surfactant führt zum sog. Atemnotsyndrom oder RDS („respiratory distress syndrome“). Beispiel hierfür ist das Frühgeborenen-Atemnotsyndrom, bei dem die Typ-II-Zellen zu wenig Surfactant synthetisieren, weil die Lunge noch unreif ist. Das Resultat ist eine „steife Lunge“, die infolge ungleicher alveolärer Entfaltungsdrukke auch durch künstliche Überdruckbeatmung nicht adäquat behandelt werden kann. Da Surfactant erst etwa ab der 34. Schwangerschaftswoche in ausreichender Menge gebildet wird, versucht man bei Frühgeburten durch Gabe von Glukokortikoiden die Surfactantbildung zu stimulieren. Alternativ kann diesen Frühgeborenen durch lokale Applikation von isoliertem Surfactant (vom Rind oder Schwein) in die Atemwege geholfen werden.

10.3 Lungenvolumina

ZUR ORIENTIERUNG

Das Atemzugvolumen kann unter Ausnutzung von Reservevolumina bei Bedarf erheblich vergrößert werden. Dabei ist maßgeblich, welcher Anteil des Atemzugvolumens über die Atemwege tatsächlich in den Alveolarraum gelangt und für den Gasaustausch zur Verfügung steht.

Respirationsvolumina

In der Terminologie der Lungenfunktionsdiagnostik werden einzelne messbare Größen als Volumina, zusammengesetzte Werte als Kapazitäten bezeichnet:

- Das **Atemzugvolumen** (V_T) liegt normalerweise bei etwa 0,5 L.
- Das **inspiratorische Reservevolumen** (IRV) kann zusätzlich bei maximaler Inspiration eingeatmet werden.
- Das **expiratorische Reservevolumen** (ERV) kann bei maximaler Expiration zusätzlich ausgeatmet werden.
- Als **Vitalkapazität** (V_K) bezeichnet man die Summe der genannten 3 Volumina; sie ist also das nach einer maximalen Expiration maximal einatembare Volumen.
- Das **Residualvolumen** (RV) ist das nach einer maximalen Expiration noch in der Lunge verbleibende Restvolumen.
- Die **Totalkapazität** (TK) ist das maximale Lungenvolumen, also die Summe aus Vitalkapazität und Residualvolumen.

Aus Gründen der leichteren Messbarkeit wird üblicherweise die Atemruhelage (s. o.) als Ausgangswert gewählt:

- Man erhält die Inspirationskapazität ($V_T + IRV$).
- Die funktionelle Residualkapazität ($FRK = ERV + RV$) umfasst das Lungenvolumen nach einer normalen Expiration (= Atemruhelage, s. o.).

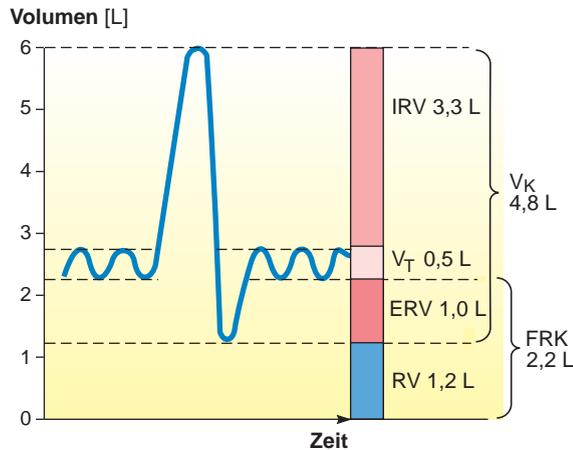


Abb. 10.8 Lungenvolumina. Die geatmeten Volumina sind durch eine Spirometerkurve angezeigt. V_T = Atemzugvolumen, IRV = inspiratorisches Reservevolumen, ERV = expiratorisches Reservevolumen, VK = Vitalkapazität, RV = Residualvolumen, FRK = funktionelle Residualkapazität, TK = Totalkapazität.

Atemvolumina werden am einfachsten mit dem Spirometer gemessen (➤ Abb. 10.4). In der klinischen Praxis haben sich jedoch die weitaus handlicheren Pneumotachygraphen durchgesetzt, bei denen die Volumina aus gemessenen Luftflüssen (s. a. ➤ Abb. 10.13) dank mathematischer Integration errechnet werden. Die Angabe von Normalwerten für die einzelnen Volumina wie in ➤ Abb. 10.8 ist nur näherungsweise möglich. Die Volumina sind abhängig von Körpergröße, Trainingszustand, Geschlecht und Alter (➤ Abb. 10.9). Der Atemgrenzwert (AGW) gibt die maximale Ventilation pro Minute an und liegt beim Gesunden zwischen 120 und 170 L/min.

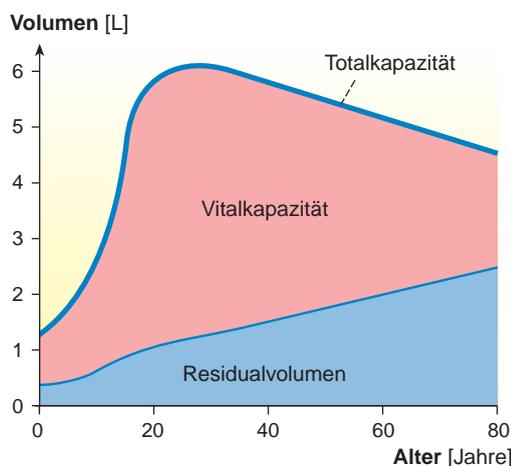


Abb. 10.9 Altersabhängigkeit der Lungenvolumina. Totalkapazität der Lungen, Vitalkapazität und Residualvolumen im Verlauf des Lebens. Das Residualvolumen nimmt im Alter zu, während die Totalkapazität als Folge der eingeschränkten Thoraxbeweglichkeit abnimmt. Als Folge wird die Vitalkapazität immer geringer.

Residualvolumen

Die Messung des Residualvolumens (RV) ist mit der Indikatorverdünnungsmethode und der Ganzkörperplethysmografie möglich.

Indikatorverdünnungsmethode Die Indikatorverdünnungsmethode beruht auf dem Prinzip, dass das Produkt aus Konzentration und Volumen konstant ist. Als Indikatorgas ist jedes nicht toxische, inerte Gas geeignet, das nicht oder nur langsam über die Alveolar-membran ins Blut diffundiert (und somit dem System nicht verloren geht), was z. B. für Helium der Fall ist. Bei der als Helium-Einwaschmethode bezeichneten Bestimmung des Residualvolumens verbindet man einen geschlossenen Behälter (z. B. Spirometer), der Helium enthält, mit dem Respirationstrakt (dichter Verschluss zwischen Behälter und Mund). Nach homogener Verteilung von Helium gilt im gesamten Raum (Behälter und Lunge) während der Atemruhelage:

$$V_B \times C_{\text{vorher}} = (FRK + V_B) \times C_{\text{nachher}} \quad \text{Formel 10.11}$$

wobei V_B das Behältervolumen ist, C_{vorher} die Heliumkonzentration im Behälter vor der Verbindung mit dem Patienten und C_{nachher} jene nach homogener Verteilung in Lunge und Behälter gemessene Heliumkonzentration. Für die Bestimmung des RV ist das ERV (Spirometrie) von der mit der Helium-Einwaschmethode bestimmten FRK zu subtrahieren.

Plethysmografie Die plethysmografische Messung des Residualvolumens beruht auf dem **Boyle-Mariotte'schen Gesetz** (in einem geschlossenen Raum ist das Produkt von Druck und Volumen eines idealen Gases konstant; $P \times V = \text{konstant}$). Wenn ein Patient in einer geschlossenen Kammer sitzt und – von der Atemruhelage ausgehend – durch ein verschlossenes Mundstück (Drucksensor) zu inspirieren versucht, expandiert der Patient seinen Alveolarraum und die Atemwege, ohne ein entsprechendes Gasvolumen zu inspirieren, und der intrapulmonale Druck nimmt um die Druckdifferenz ($-\Delta P_{\text{Pulm}}$; da ein Unterdruck entsteht, besitzt die Druckdifferenz negatives Vorzeichen) ab (➤ Abb. 10.10). Umgekehrt nehmen in der Kammer das Luftvolumen (V_{Kammer} , vorab gemessen) ab und der Druck (ΔP_{Kammer}) zu. Da die Volumenänderung der Kammer im Vergleich zu deren Gesamtvolumen sehr gering ist, kann in guter Näherung das Kammervolumen (V_{Kammer}) als konstant angesehen werden. Unter dieser Annahme berechnet sich die funktionelle Residualkapazität (FRK) wie folgt:

$$FRK \times \Delta P_{\text{Pulm}} = V_{\text{Kammer}} \times \Delta P_{\text{Kammer}} \quad \text{Formel 10.12}$$

Im Gegensatz zur Verdünnungsmethode wird hier das gesamte Luftvolumen der Lunge bestimmt, auch jenes ohne offene Verbindung nach außen (z. B. jenes hinter verschlossenen Atemwegen).

Atemwiderstände

Elastische Atemwiderstände Die elastischen Eigenschaften von Lunge und Thorax sowie die Oberflächenspannung der Alveolen (s. a. ➤ Kap. 10.2) bedingen den Dehnungswiderstand, der als

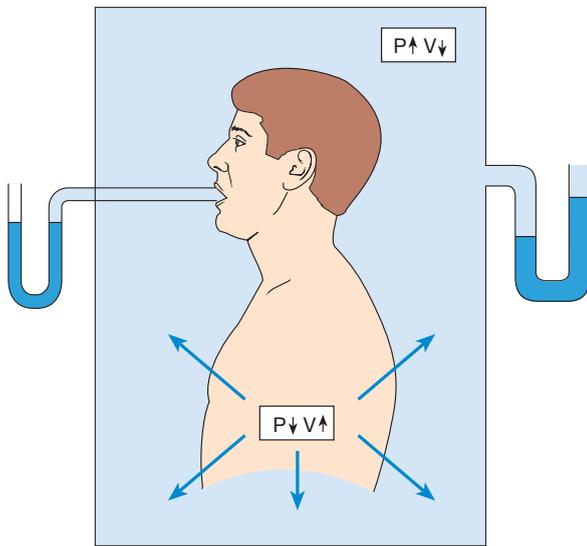


Abb. 10.10 Prinzip der Plethysmografie zur Bestimmung des Residualvolumens. Das zugrunde liegende Prinzip ist das Boyle-Mariotte'sche Gesetz: Das Produkt aus Druck und Volumen ist konstant.

Elastance bezeichnet wird und dem Kehrwert der Compliance entspricht. Diese elastischen Atemwiderstände unterliegen den in > Kap. 10.2 genannten Einflüssen und nehmen mit steigendem Lebensalter zu, da die Compliance von Thorax und Lunge abnimmt.

Visköse Atemwiderstände Zu den dynamischen Faktoren gehören die nichtelastischen Gewebewiderstände (Widerstände, die durch die atmungsbedingte Gewebedeformation und -reibung überwunden werden müssen), die vernachlässigbar kleinen Trägheitswiderstände (Luftbeschleunigung) sowie der stark ins Gewicht fallende Strömungswiderstand. Alle diese Widerstände zusammen werden auch als visköse Atemwiderstände bezeichnet.

Strömungswiderstand Quantitativ spielt der Strömungswiderstand ($R = \text{Resistance}$) bei Weitem die größte Rolle (> 90%). In Analogie zum Ohm'schen Gesetz ist der Luftstrom \dot{V} proportional zu ΔP (= intrapulmonaler Druck P_{pulm} = Druckdifferenz zwischen Mund und Alveolen) und umgekehrt proportional zu R :

$$\dot{V} = \Delta P / R \quad \text{Formel 10.13}$$

Diese Linearität zwischen ΔP und \dot{V} gilt nur bei ruhiger Atmung (annähernd laminare Strömung). Beim Husten oder bei Verengungen der Atemwege (z. B. Asthma) muss ein wesentlich höherer Druck entstehen, um denselben Strom zu erzeugen. Dafür werden bei der turbulenten Strömung auch wandnahe Luftteile in Bewegung gesetzt, ein gewünschter Effekt beim Husten, wo das gesamte Luftvolumen samt schädlicher Inhalte ausgeworfen werden soll.

Für die laminare Strömung gilt das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz, wonach R umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Atemwegradius (r) ist (s. a. > Kap. 9.2.2):

$$R = \frac{l \times \nu \times 8}{r^4 \times \pi} \quad \text{Formel 10.14}$$

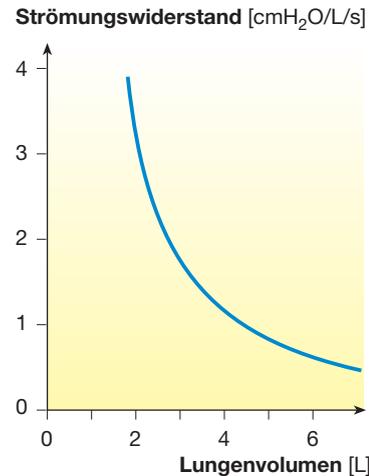


Abb. 10.11 Korrelation zwischen Lungenvolumen und Strömungswiderstand.

Dabei ist ν die Viskosität des Gases und l die Länge des Zylinders. Da sich also bei einer Halbierung des Radius der Strömungswiderstand versechzehnfacht, kommt dem aktuellen Atemwegsdurchmesser eine enorme Relevanz zu. Die hohe Elastizität des Lungengewebes hat primär den Zweck, durch ständigen Zug an den Atemwegen (und Gefäßen) diese während aller Atmungsphasen offen zu halten. Dennoch ist es unvermeidbar, dass sich die Atemwegsdurchmesser während der Expiration vermindern. Es resultiert daraus eine umgekehrte Korrelation zwischen Lungenvolumen und Strömungswiderstand (> Abb. 10.11). Diese ist dafür verantwortlich, dass bei obstruktiven Ventilationsstörungen vor allem das Atmen bei kleinen Lungenvolumina (= in Expirationslage) schwerfällt.

Kontrolle des Strömungswiderstands Beim Gesunden befindet sich der höchste Strömungswiderstand im Bereich der 4. – 5. Aufteilung des Respirationstrakts (anatomisch also im Bereich der Segmentbronchien), denn hier ist der Gesamtquerschnitt am niedrigsten. Kleinere Atemwege nehmen aufgrund ihres hohen Gesamtquerschnitts nur einen geringen Anteil des Strömungswiderstands in Anspruch, können jedoch durch Veränderungen (Verstopfung durch Mukus, Schleimhautschwellung, Kontraktion der glatten Muskulatur) zum limitierenden Faktor für die Atmung werden. Erhöhte Mukusproduktion, Schleimhautschwellung und Muskelkontraktion sind oft gekoppelte Ereignisse, weil durch axonale Reflexe in der Bronchialwand (z. B. durch Reizung der Atemwege) sowie durch parasymphatische Stimulation Neurotransmitter (z. B. Acetylcholin, Substanz P) aus den Nervenenden freigesetzt werden. Diese bewirken, dass sich die glatten Muskeln kontrahieren, die Gefäßpermeabilität steigt und mehr Mukus sezerniert wird (> Abb. 10.12). Ein Cocktail von Mediatoren kann auch durch Entzündungszellen freigesetzt werden, die ähnliche Wirkungen haben. An der glatten Muskelzelle aktivieren viele dieser Neurotransmitter und Mediatoren die Ca^{2+} -Signalkaskade, indem sie sich an ihren jeweiligen Rezeptor binden. Der einzige bekannte Gegenspieler dieser Muskelkonstriktoren ist Adrenalin aus dem Nebennierenmark, das

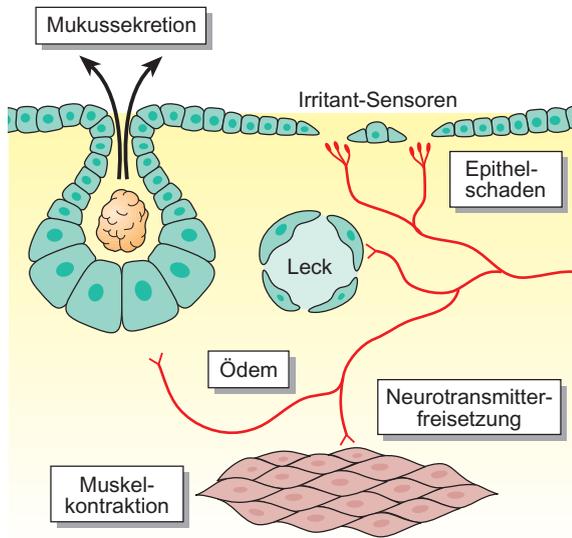


Abb. 10.12 Wirkung von Neurotransmittern an den kleineren Atemwegen. Neurotransmitter werden bei Schädigungen der Schleimhaut (z. B. bei allergischem Asthma, Infektionen) durch axonale und vagovagale Reflexe vermehrt freigesetzt. Muskeln kontrahieren sich, die Gefäßpermeabilität steigt, und es wird mehr Mukus sezerniert.

durch Bindung an β_2 -Rezeptoren den cAMP-Signalweg aktiviert, der auf intrazellulärem Niveau die Ca^{2+} -abhängige Muskelkontraktion antagonisiert (s. a. > Kap. 19.1.1).

Lungenfunktionstests zur Bestimmung der Atemwiderstände

Die Bestimmung der elastischen und viskösen Atemwiderstände gibt wichtige diagnostische Hinweise bei Erkrankungen des Atemapparats (sowohl der Lunge als auch des Thorax). Bisher genannt waren bereits Untersuchungen der elastischen Atemwiderstände:

- Als Maß für die Elastance dient die Messung von Lungenvolumina, intrapulmonalem Druck, statischem Retraktionsdruck und dynamischen Parametern mit dem Spirometer (> Abb. 10.4, > Abb. 10.8).
- Das Residualvolumen, das mit zunehmendem Alter auf Kosten der Vitalkapazität zunimmt (> Abb. 10.9), wird mit der Indikatorverdünnungsmethode oder der Ganzkörperplethysmografie gemessen (> Abb. 10.10).

Zur Bestimmung des Strömungswiderstands (und damit des wesentlichen Faktors der viskösen Atemwiderstände) eignet sich die Messung der expiratorischen Sekundenkapazität im sog. **Tiffeneau-Test** (> Abb. 10.13). Dabei atmet der Patient nach maximaler Inspiration so schnell und so tief wie möglich aus. Ausgewertet wird das expirierte Volumen innerhalb der ersten Sekunde. Der Test wird in der Expirationsphase durchgeführt, da hier die Atemwege erweiternde Kräfte fehlen und dadurch Erhöhungen des Strömungswiderstands mit größerer Empfindlichkeit erfasst werden. Das Testergebnis wird in Prozent der Vitalkapazität angegeben, um Unterschieden in der körperlichen Konstitution zu berücksichtigen.

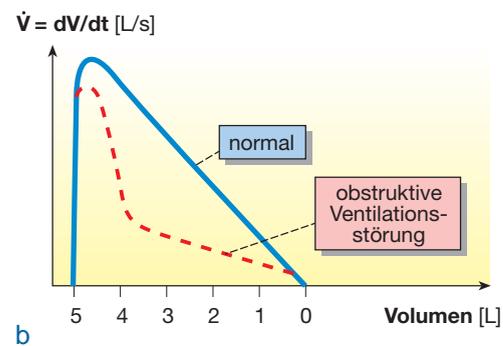
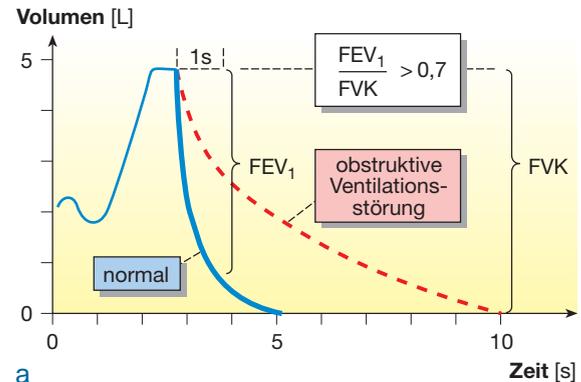


Abb. 10.13 Tiffeneau-Test als Maß für den Strömungswiderstand. a Schnelle und tiefe Ausatmung nach maximaler Inspiration. Das innerhalb einer Sekunde ausgeatmete Volumen (FEV_1 = forciertes expiratorisches Sekundenvolumen) sollte mindestens 70 % der forcierten Vitalkapazität (FVK) betragen ($\text{FEV}_1/\text{FVK} > 0,7$). b Die sog. Fluss-Volumen-Kurve der Spirometrie ($dV/dt = \text{Luftfluss} = \dot{V}$) gegen das abnehmende Lungenvolumen. Der fast lineare Abfall des Stroms im Lauf der Expiration ist das Resultat des zunehmenden Strömungswiderstands. Das Residualvolumen ist bei den Volumenangaben nicht berücksichtigt.

Atemarbeit

Atemarbeit unter Normalbedingungen Die Atemmuskulatur leistet 2 Formen der Arbeit:

- eine Druck-Volumen-Arbeit gegen die elastischen Kräfte bei der Dehnung von Lunge und Thorax
- eine visköse Arbeit zur Überwindung der viskösen Atemwiderstände

Bei ruhiger Atmung ist der für die Atemarbeit nötige Energiebedarf klein und erfordert nur etwa 1 % des gesamten O_2 -Umsatzes. Mit steigender Ventilation ist die Zunahme der Atemarbeit und damit des Energiebedarfs größer. Sie scheint jedoch selbst unter hypoxischen Bedingungen, wie etwa in großer Höhe, nicht zum begrenzenden Faktor der körperlichen Leistungsfähigkeit zu werden.

Erhöhte Atemarbeit Eine erhöhte Atemarbeit in Ruhe muss nicht nur bei restriktiven oder obstruktiven Ventilationsstörungen geleistet werden, sondern auch bei Zuständen mit erhöhtem Atembedarf (> Tab. 10.2). Über längere Zeit kann die gesunde Lunge etwa 50 % des Atemgrenzwertes (AGW) leisten, ohne dass die Atemmuskulatur ermüdet und eine Ateminsuffizienz entsteht. Wenn aber ein exzessives Maß an Atemanstrengung (Atemarbeit)

notwendig ist, um den Atembedarf zu decken, entsteht in der Regel das Gefühl der Atemnot (Dyspnoe).

Klinik

Restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen

Auf der Basis von Spirometrie, Compliance-Messung, Messung des Residualvolumens und Tiffeneau-Test lassen sich restriktive von obstruktiven Ventilationsstörungen gut unterscheiden:

- Bei den **restriktiven Ventilationsstörungen** ist die Dehnbarkeit von Lunge und/oder Thorax herabgesetzt (z. B. Lungenfibrose, Thoraxdeformationen). Charakteristisch für diese Störungen sind herabgesetzte Lungenvolumina und Compliance bei normalem oder sogar erhöhtem FEV_1/FVK (verstärkte Retraktionskraft bei Lungenfibrose).
- Bei den **obstruktiven Ventilationsstörungen** ist der Strömungswiderstand erhöht. Als Ursache kommt die Kontraktion der Bronchialmuskulatur, die Verstopfung der Atemwege, wie z. B. durch Mukus, oder aber der Mangel an elastischen Fasern (herabgesetzte Zugkräfte an den Atemwegen) infrage. Häufige obstruktive Erkrankungen sind Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Emphysem und zystische Fibrose (s. u.). Infolge des erhöhten Strömungswiderstands ist hier eine Verminderung von FEV_1/FVK charakteristisch. In der Fluss-Volumen-Kurve ist aufgrund der erhöhten Kollapsneigung der Atemwege bei geringem Lungenvolumen oft ein dramatisches Abnehmen des Flusses in diesem Bereich erkennbar (➤ Abb. 10.13b). Diese Charakteristik gilt für intrathorakale Obstruktionen, bei denen primär die Expiration erschwert ist. Bei extrathorakalen Obstruktionen (z. B. Larynxödem) ist hingegen die Inspiration erschwert.

Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist ein klassisches Beispiel für eine intrathorakale obstruktive Ventilationsstörung, von der ca. 3–5 % der Bevölkerung betroffen sind. Es wird durch eine Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur verursacht. Erschwerend ist zusätzlich die Submukosa verdickt (z. B. durch Ödeme oder zelluläre Infiltration) und die Mukussekretion vermehrt. Diese Reaktionen sind z. B. Folge einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren oder entstehen durch Epithelschädigungen via axonale aber auch vagovagale Reflexe (Azetylcholin wirkt auf die Atemwege konstriktiv). Da bei einer intrathorakalen Obstruktion besonders die Expiration erschwert ist, ist der Druck in den Lungenarealen distal der Obstruktion während eines Asthmaanfalls stark erhöht, während es zur Umkehr des intrapleuralen (intrathorakalen) Drucks kommt, was den Kollaps der Atemwege im Sinne eines Circulus vitiosus fördert. Bei Patienten mit chronischer Entzündung, meist auf der Basis chronischer Rauchexposition, sind die Atemwegswände durch eine Hyperplasie der glatten Muskulatur („lung remodeling“) häufig dauerhaft verdickt, man spricht auch von COPD („chronic obstructive pulmonary disease“). Diese ist immer auch mit einem bestimmten Grad an Verlust von alveolärem Gewebe und elastischen Fasern (Elastasefreisetzung aus Makrophagen) verbunden. Dies bezeichnet man als Emphysem. Asthmatische Zustände sind bei Patienten mit COPD und Emphysem häufiger.

MERKE

Bei restriktiven Ventilationsstörungen ist die Dehnbarkeit von Lunge und/oder Thorax herabgesetzt und die Vitalkapazität V_k vermindert. Bei obstruktiven Störungen ist der Strömungswiderstand erhöht und das forcierte expiratorische Sekundenvolumen FEV_1 reduziert. Beide Störungen sind durch eine Abnahme des Atemgrenzwerts AGW gekennzeichnet.

Totraum

Anatomischer Totraum Von jedem einzelnen Atemzug (V_T) gelangt nur ein bestimmter Teil in den Alveolarraum und nimmt am Gasaustausch teil (V_A). Der Rest bleibt im sog. anatomischen Totraum (V_D), der sich aus dem Atemweg durch Nase, Mund, Pharynx, Larynx, Trachea, Bronchien und Bronchiolen zusammensetzt.

$$V_T = V_D + V_A \quad \text{Formel 10.15}$$

Um beide Teilvolumina zu bestimmen, geht man von der Überlegung aus, dass bei der Ausatmung zunächst aus dem Totraum Luft ausgeatmet wird, die wegen des dort fehlenden Gasaustauschs noch unverändert die Gasfraktionen der Frischluft (F_I) aufweist. Danach folgt aus dem Alveolarraum ein Gasgemisch mit den dort herrschenden Gasfraktionen (F_A). Die insgesamt ausgeatmete Menge eines Gases $V_T \times F_E$ (F_E = expiratorische Gasfraktion) setzt sich also zusammen aus:

$$V_T \times F_E = V_D \times F_I + V_A \times F_A \quad \text{Formel 10.16}$$

Sie gilt für jedes Atemgas und lässt sich zur Berechnung von V_D verwenden. Wendet man sie für CO_2 an, gilt, dass der F_{ICO_2} praktisch null ist. Mit Formel 15 ergibt sich:

$$V_D = V_T - V_A \quad \text{Formel 10.17}$$

Da die Volumina V_T und V_A gleich sind, gilt mit $V_T \times F_{ECO_2} = V_A \times F_{ACO_2}$:

$$V_D = V_T - V_T \times F_{ECO_2} / F_{ACO_2} \quad \text{Formel 10.18}$$

und nach Umformung der Gleichung die Bohr'sche Formel:

$$V_D = V_T \times \frac{F_{ACO_2} - F_{ECO_2}}{F_{ACO_2}} \quad \text{Formel 10.19}$$

Funktioneller Totraum Mit der **Bohr'schen Formel** wird der funktionelle Totraum bestimmt, in dem kein Gasaustausch stattfindet. Da Lungenbereiche mit sehr hohen Ventilations-Perfusions-Quotienten (s. u., Lungenspitzenareale) zum funktionellen Totraum gehören, ist Letzterer immer etwas größer als der anatomische. Bei Ventilations-Perfusions-Störungen (➤ Kap. 10.4.3) kann er aber erheblich zunehmen und eine Belastung für die Atemarbeit (➤ Tab. 10.2) darstellen.

MERKE

Der **anatomische Totraum** ist der durch den Atemweg anatomisch vorgegebene Raum, in dem kein Gasaustausch stattfindet; der größere **funktionelle Totraum** schließt zusätzlich noch Lungenbereiche mit ein, die zwar belüftet, aber gerade nicht durchblutet (perfundiert) werden.

Tab. 10.2 Faktoren, die den Atembedarf und somit die Atemarbeit erhöhen. Zum genaueren Verständnis wird auf Lehrbücher der Pathophysiologie und klinische Fachliteratur verwiesen.

Faktor	Ursachen, Beispiele
V_D/V_T erhöht	alveoläre Ventilation im Verhältnis zur Perfusion erhöht, Emphysem, Pulmonal-embolie
Sauerstoffverbrauch erhöht	Thyreotoxikose, Fieber
respiratorischer Quotient erhöht	reine Kohlenhydratdiät
metabolische Azidose	Diabetes, körperliche Erschöpfung
arterieller Sauerstoffpartialdruck erniedrigt	alveoläre Ventilation im Verhältnis zur Perfusion erniedrigt, Diffusionsstörung, Höhengenaufenthalt, Asthma, chronische Bronchitis, Emphysem, zystische Fibrose

Transport in den Atemwegen

Die Atemwege dienen nicht nur dem schnellen konvektiven Transport der Atemgase. Sie haben auch die wichtige Aufgabe, die Atemluft für die Aufnahme in die sehr empfindlichen Lungenalveolen vorzubereiten.

Mukoziliärer Transport Ein ständig auf dem Flimmerepithel der Bronchien und Trachea rachenwärts gerichteter Schleimstrom (mukoziliärer Transport) fängt z. B. Staubpartikel und Bakterien ab. Damit die Zilien des Flimmerepithels den Schleim (Mucus) effizient mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 cm/min von den distalen Atemwegen bis zum Rachen transportieren können, bedarf es einer genau regulierten Flüssigkeitsschicht, auf der der Schleim gleiten kann. Daher sezernieren die distalen Atemwege aktiv Flüssigkeit (> Abb. 10.14, > Abb. 10.15), wozu ihre Zellen die Polarisierung Cl^- -sezernierender Epithelien aufweisen. Das heißt, sie besitzen Cl^- -Kanäle vom CFTR-Typ (CFTR = „cystic fibrosis transmembrane regulator“) in der luminalen Membran in Serie mit einem NaCl -Kotransporter in der basolateralen Membran (> Abb. 10.14). Da sich der Gesamtquerschnitt des Respirationstrakts in oraler Richtung verkleinert, muss diese Flüssigkeit zur Aufrechterhaltung der Mukusdicke in rachen nahen Abschnitten rückresorbiert werden. Im Trachealepithel, aber auch in der Nasen-Rachen-Schleimhaut exprimieren Epithelzellen deshalb den epithelialen Natriumkanal (ENaC = „epithelial Na^+ -channel“).

Veränderungen bei Geburt Die fetale Lunge ist ein rein sezernierendes Organ. Die Flüssigkeitssekretion hält nicht nur die fetalen Atemwege offen, sondern ist auch über Dehnungsreize ein wichtiger Stimulus für Lungenwachstum und -differenzierung. Während der Geburt findet in den Alveolen ein Wechsel von Sekretion zu Resorption statt, um die Lunge vom Fruchtwasser zu befreien. Die Mechanismen dieses beeindruckenden Wechsels sind nur zum Teil bekannt.

10.4 Ventilation und Perfusion

ZUR ORIENTIERUNG

Der Gasaustausch in der Lunge ist umso effektiver, je größer der Anteil des Atemzeitvolumens ist, welcher der alveolären Ventilation zugute kommt. Durch die Lungen muss das gesamte Herzminutenvolumen strömen. Voraussetzung für einen optimalen Gasaustausch ist ein koordiniertes Zusammenspiel von Ventilation und Blutstromstärke.

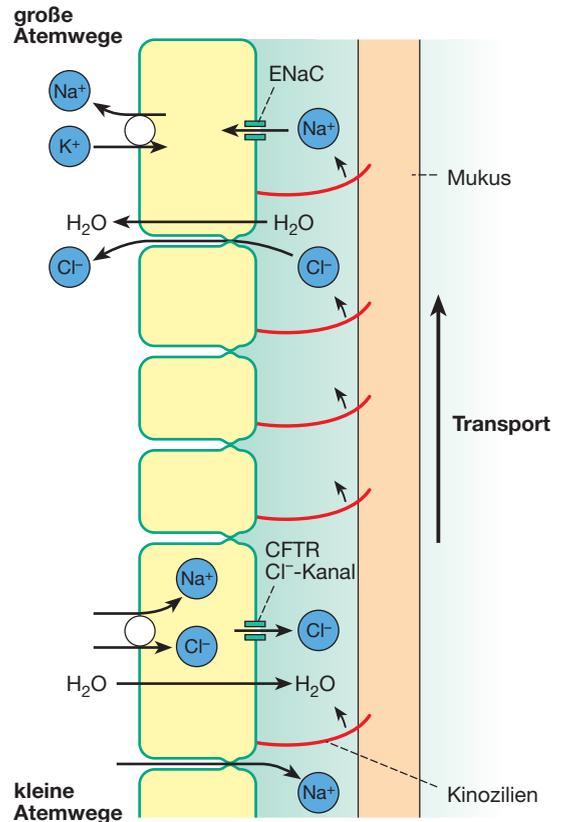


Abb. 10.14 Regulation der Flüssigkeitsschicht für den mukoziliären Transport. In den distalen Abschnitten besitzen die Epithelien Cl^- -Kanäle vom CFTR-Typ zur Flüssigkeitssekretion, in den proximalen Abschnitten epitheliale Natriumkanäle, um die Flüssigkeit wieder zu resorbieren. CFTR = „cystic fibrosis transmembrane regulator“, ENaC = „epithelial Na^+ -channel“.

10.4.1 Ventilation

Atemzeitvolumen

Die Lungenbelüftung, die sog. Ventilation, wird vom Volumen der einzelnen Atemzüge (V_T) und der Atemfrequenz (f) bestimmt. Sie wird angegeben als Atemzeitvolumen (\dot{V}_T), dabei gilt:

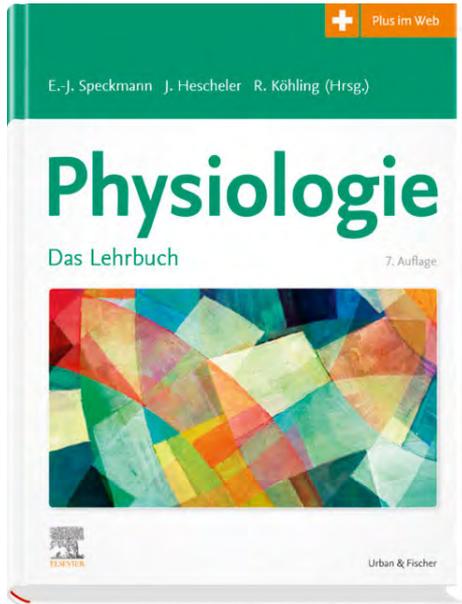
$$\dot{V}_T = V_T \times f \quad \text{Formel 10.20}$$

Unter Ruhebedingungen liegt das Atemzeitvolumen bei etwa 7 L/min. Unter körperlicher Arbeit steigt es mit dem erhöhten O_2 -Bedarf an und kann unter extremer Belastung mit 120–170 L/min Werte um den Atemgrenzwert erreichen.

Alveoläre Ventilation

Definition Wichtiger als das gesamte Atemzeitvolumen (\dot{V}_T) ist der Volumenanteil, der in die Alveolen gelangt und dem Gasaustausch zur Verfügung steht. Dieser Anteil am Atemzeitvolumen wird als alveoläre Ventilation (\dot{V}_A) bezeichnet. Der andere Anteil des Atemzeitvolumens, der nicht dem Gasaustausch zur Verfügung

Diesen Klassiker brauchen Sie unbedingt



"Der Speckmann" begleitet Sie verlässlich bei allen Prüfungen und Examen und ist für später das ideale Nachschlagewerk in der Klinik, denn er vermittelt eine ganzheitliche Betrachtung und tiefes Verständnis der Funktionen des menschlichen Körpers. Die komplette Physiologie ist hier auf dem neuesten Stand der Wissenschaft, im Hinblick auf ihre klinische Relevanz verständlich dargestellt, selbstverständlich ist der Gegenstandskatalog abgedeckt.

Orientierungskästen am Kapitelanfang und Lernhilfen wie Zusammenfassungen, sowie Merke-Kästen und klinische Bezüge – wie Darstellung von Krankheitsbildern und ärztlichen Behandlungsmethoden – machen Ihnen das Lernen leicht.

Physiologie ist - zusammen mit Anatomie und Biochemie - DAS Grundlagenfach, das Sie beherrschen müssen, um zu verstehen, wie der menschliche Organismus funktioniert. Mit dieser Basis begreifen Sie, wie Krankheitsbilder entstehen, und begreift, wo und wie die Therapie ansetzt.

Das Lehrbuch erklärt Ihnen besonders verständlich die im Medizinstudium wichtigen Inhalte, zeigt Zusammenhänge und erklärt Ihnen komplizierte Inhalte in hilfreichen Abbildungen, bietet Überblick und schnelle Orientierung durch einen Einleitungsteil am Kapitelbeginn und eine Zusammenfassung am Kapitelende, stellt mit Fällen und Klinik-Kästen einen Bezug vom Grundlagenfach Physiologie zur ärztlichen Tätigkeit her.

Neu in der 7. Auflage:

- Deutlich erweitert Fälle, neue Themen (u.a. Arbeits-, Leistungs- und Sportphysiologie / Training, Ernährung, Darmflora, Wundheilung, klinische Inhalte, Anhang: Tabellen zu Ionenkanälen)
- Doppelt testgelesen auf Verständlichkeit, entsprechend bearbeitet
- Tabellarische Übersicht zu Ionenkanälen, Austausch/Pumpen und Signalkaskaden
- Erweiterung und Aktualisierung von allen Kapiteln, z.B. Darm-Mikrobiom, Hormone des Skelettmuskelgewebe
- Neue Autoren bei vielen Kapiteln
- Aufnahme von Fallbeispielen in die Kapitel

Physiologie – Das Lehrbuch

Speckmann, E., Hescheler, J., Köhling, R..
7. Aufl. 2019. 940 S., geb.
ISBN: 978-3-437-41358-2



ELSEVIER

elsevier.de

Empowering Knowledge