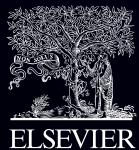


Stefan Gründer Klaus-Dieter Schlüter (Hrsg.)

Physiologie

hoch2

Leseprobe



ELSEVIER

Urban & Fischer

Inhaltsverzeichnis

1	Zellphysiologie	
	<i>Stefan Gründer</i>	
1.1	Aufbau der Zelle und allgemeine Zellphysiologie	1
1.1.1	Plasmamembran	2
1.1.2	Zellorganellen	4
1.1.3	Proteintransport zwischen den Zellorganellen	6
1.1.4	Vesikulärer Transport	8
1.1.5	Zytoskelett	11
1.1.6	Zelltod	14
1.2	Signaltransduktion	14
1.2.1	Allgemeine Eigenschaften der Signalstoffe	14
1.2.2	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	16
1.2.3	Intrazelluläre Signalstoffe	20
1.2.4	Intrazelluläre Signalproteine	23
1.2.5	Enzymgebundene Rezeptoren – Rezeptor-Proteinkinasen	24
1.2.6	Intrazelluläre Rezeptoren	28
1.3	Stofftransport	30
1.3.1	Zusammensetzung der intra- und extrazellulären Flüssigkeit	30
1.3.2	Diffusion	32
1.3.3	Osmose	34
1.3.4	Parazellulärer Transport	35
1.3.5	Transzellulärer Transport	40
1.4	Membranpotenzial	48
1.4.1	Nernst-Potenzial	48
1.4.2	Ruhemembranpotenzial	49
1.4.3	Ionenkanäle	51
1.4.4	Aktionspotenzial	56
1.5	Regulation des zellulären pH-Wertes	62
1.6	Regulation des Zellvolumens	62
1.7	Erregungsleitung und synaptische Übertragung	63
1.7.1	Nerven- und Gliazellen	63
1.7.2	Erregungsleitung	65
1.7.3	Elektrische Synapsen	68
1.7.4	Chemische Synapsen	69
1.7.5	Motorische Endplatte und synaptische Integration	81
2	Muskulatur und Bewegungsapparat	
	<i>Klaus-Dieter Schlüter</i>	
2.1	Einteilung und Aufbau der Muskulatur	85
2.2	Myosinvermittelte Kraftgenerierung	87
2.2.1	Mikroskopischer Muskelaufbau	87
2.2.2	Aufbau der Aktinfilamente	87
2.2.3	Aufbau der Myosinfilamente	88
2.2.4	Querbrückenzyklus	89
2.2.5	Kontraktionsformen	90
2.3	Der Skelettmuskel	90
2.3.1	Das Sarkomer des Skelettmuskels	90
2.3.2	Kontrolle des Querbrückenzyklus	92
2.3.3	Regulation der Kontraktionskraft	95
2.3.4	Energetische Aspekte zur Funktionsweise des Skelettmuskels	97
2.3.5	Zusammenspiel der motorischen Fasern und Bewegungskoordination	99
2.3.6	Kraftübertragung auf den statischen Bewegungsapparat	102
2.4	Der Herzmuskel	104
2.4.1	Unterschiede zum Skelettmuskel	104
2.4.2	Erregungszyklus der Herzmuskelzellen	104
2.4.3	Steuerung der Herzschlagkraft	107
2.4.4	Energetische Aspekte der Herzmuskelzelle	109
2.5	Glatte Muskulatur	109
2.5.1	Aufbau der glatten Muskulatur	109
2.5.2	Kontraktion der glatten Muskulatur	110
2.5.3	Regulation der Kontraktion	110
2.5.4	Glatte Muskulatur im Gewebeverband	112
2.5.5	Wachstum der glatten Muskulatur	113
2.6	Vergleich der Muskeltypen	113
3	Blut und Abwehrsystem	
	<i>Kai Schuh</i>	
3.1	Zusammensetzung des Blutes	116
3.2	Blutplasma	117
3.2.1	Elektrolyte	117
3.2.2	Proteine	117
3.3	Zelluläre Bestandteile des Blutes	118
3.3.1	Hämatopoese	118
3.3.2	Leukozyten	120
3.3.3	Megakaryozyten und Thrombozyten	122
3.3.4	Erythrozyten	122
3.4	Transport der Atemgase im Blut	124
3.4.1	Sauerstofftransport	124
3.4.2	Transport von Kohlendioxid	126
3.5	Fließeigenschaften des Blutes	128
3.5.1	Einfluss des Hämatokrits	128
3.5.2	Einfluss der Flussgeschwindigkeit	128
3.5.3	Einfluss der Strömung	128
3.5.4	Einfluss der Viskosität	128
3.5.5	Einfluss der Verformbarkeit der Zellen	129
3.6	Blutgerinnung	129
3.6.1	Übersicht	129
3.6.2	Primäre Hämostase	129
3.6.3	Sekundäre Hämostase	131
3.6.4	Fibrinolyse	135
3.7	Angeborenes Immunsystem	136
3.7.1	Haut und Schleimhäute	136
3.7.2	Phagozyten	137
3.7.3	Natürliche Killerzellen	138
3.7.4	Monozyten	139
3.7.5	Makrophagen	139
3.7.6	Granulozyten	140
3.7.7	Komplementsystem	140
3.8	Erworbenes Immunsystem	142
3.8.1	Antigenpräsentation	142
3.8.2	Lymphozyten	143
3.8.3	Histokompatibilitätskomplex	146
3.8.4	Entwicklung und Differenzierung der T-Lymphozyten	148
3.8.5	Zytokine	150
3.8.6	B-Lymphozyten und Antikörper	152
3.9	Blutgruppen	157
3.9.1	ABO-System	157
3.9.2	Rhesus-System	158

4	Herz-Kreislauf-System	161	6.7	Funktionen des proximalen Tubulus	279
4.1	Herz		6.7.1	Reabsorption von Glukose	279
	<i>Beate Raßler</i>	161	6.7.2	Reabsorption von Aminosäuren	280
4.1.1	Einleitung	161	6.7.3	Reabsorption von Proteinen	282
4.1.2	Erregung des Herzens	162	6.7.4	Sekretorische Funktionen des proximalen Tubulus	283
4.1.3	Mechanische Herzaktivität	176	6.8	Renaler Transport von NaCl und K⁺	285
4.1.4	Regulation der Herzaktivität	185	6.8.1	Reabsorption von Na ⁺ im proximalen Tubulus	285
4.1.5	Energieversorgung des Herzens	189	6.8.2	Reabsorption von Na ⁺ im aufsteigenden dicken Schenkel der Henle-Schleife	285
4.2	Kreislaufsystem		6.8.3	Reabsorption von Na ⁺ im distalen Konvolut	287
	<i>Markus Hecker</i>	192	6.8.4	Na ⁺ -Reabsorption und K ⁺ -Sekretion im Sammelrohr	287
4.2.1	Grundprinzipien der Kreislaufregulation	192	6.9	Wassertransport	289
4.2.2	Hämodynamik von Arterien	194	6.9.1	Tubulärer Wassertransport	289
4.2.3	Hämodynamik im Niederdrucksystem	198	6.9.2	Gegenstromprinzip zum Aufbau eines osmotischen Gradienten	290
4.2.4	Mikrozirkulation und Stoffaustausch	199	6.9.3	Beitrag von Harnstoff zum osmotischen Gradienten	291
4.2.5	Regulation der Organdurchblutung	202	6.9.4	Harnkonzentrierung und -verdünnung	291
4.2.6	Systemische Kreislaufregulation	212	6.10	Regulation von NaCl- und K⁺-Haushalt	293
4.2.7	Anpassung des Kreislaufs an wechselnde Belastungen	220	6.10.1	Gemeinsame Regulatoren des NaCl- und K ⁺ -Haushalts	293
5	Atmung		6.10.2	NaCl-Haushalt	297
	<i>Manfred Frick und Oliver Wittekindt</i>	227	6.10.3	K ⁺ -Haushalt	299
5.1	Struktur und Funktion der Lunge	228	6.11	Regulation des Wasserhaushaltes	300
5.1.1	Übersicht	228	6.11.1	Antidiureisches Hormon (ADH)	300
5.2	Atemgase	229	6.11.2	Bedeutung des Wasserhaushalts	301
5.2.1	Physikalische Grundlagen	229	6.12	Metabolismus und Ausscheidung von Säuren und Basen	302
5.3	Atemmechanik	230	6.12.1	HCO ₃ ⁻ -Reabsorption	302
5.3.1	Lungenvolumina	230	6.12.2	Ammoniagenese	303
5.3.2	Atemmechanik	232	6.12.3	Sekretion von H ⁺ und NH ₃ im Sammelrohr	305
5.3.3	Atemwegswiderstand	236	6.12.4	Ausscheidung von HCO ₃ ⁻	305
5.4	Ventilation	241	6.13	Regulation des Mineralstoffhaushalts	306
5.4.1	Alveoläre Ventilation	241	6.13.1	Renaler Ca ²⁺ -Transport	306
5.4.2	Totraum	244	6.13.2	Renaler Transport von Phosphat	307
5.4.3	Regionale Verteilung der Ventilation	245	6.13.3	Hormonelle Regulatoren des Ca ²⁺ - und Phosphatstoffwechsels	308
5.5	Lungenperfusion	246	6.13.4	Renaler Transport von Mg ²⁺	313
5.5.1	Blutdruck im Lungenkreislauf	247	6.14	Renaler Stoffwechsel	314
5.5.2	Ventilations-Perfusions-Verhältnis	250	7	Säure-Basen-Haushalt	
5.6	Alveolärer Gasaustausch	252	<i>Carsten A. Wagner</i>	317	
5.7	Flüssigkeitshomöostase in Atemwegen und Alveolen	253	7.1	Bedeutung der Konstanz des extra- und intrazellulären pH	318
5.7.1	Transepithelialer Transport	254	7.2	Säure-Basen-Balance	318
5.8	Atmungsregulation	255	7.3	Metabolismus und Säure-Basen-Haushalt	318
5.8.1	Zentrale Kontrolle der Atmung	256	7.4	Puffersysteme	320
5.8.2	Sensorische Einflüsse	257	7.4.1	Chemische Grundlagen	320
5.8.3	Integrierte Regulation der Atmung	259	7.4.2	HCO ₃ ⁻ /CO ₂ -Puffer	321
6	Niere		7.4.3	Proteinatpuffer	322
	<i>Carsten A. Wagner</i>	263	7.4.4	Phosphatpuffer	323
6.1	Globalfunktionen der Niere	264	7.4.5	Puffer im Urin	323
6.2	Funktionelle Anatomie	264	7.5	Zelluläre pH-Regulation	324
6.2.1	Nephron	264	7.6	Systemische pH-Regulation	325
6.3	Renale Durchblutung	267	7.6.1	Atmung und Nieren	325
6.3.1	Aufbau der renalen Gefäße	267	7.6.2	Leber und Muskulatur	328
6.3.2	O ₂ -Gradienten und -Verbrauch	268	7.6.3	Säure-Basen- und Elektrolythaushalt	328
6.3.3	Renaler Blutfluss und Druck	269	7.6.4	Magen-Darm-Trakt	329
6.3.4	Autoregulation der renalen Durchblutung	271	7.6.5	Knochen	330
6.4	Innervation der Niere	273	7.7	pH-Sensoren	330
6.5	Glomeruläre Filtration	273			
6.5.1	Aufbau des glomerulären Filters	273			
6.5.2	Funktion des glomerulären Filters	274			
6.5.3	Glomeruläre Filtrationsrate	275			
6.6	Prinzipien des tubulären Transports	278			
6.6.1	Fraktionelle Ausscheidung	278			
6.6.2	Tubuläre Schwelle	279			
6.6.3	Triebkraft	279			

7.8	Störungen des Säure-Basen-Hushalts	330	9.3	Parasympathikus	400
7.8.1	Ursachen, Folgen und Kompensation	330	9.3.1	Aufbau und Transmitter des Parasympathikus	400
7.8.2	Diagnostik	332	9.3.2	Rezeptoren für Parasympathikustransmitter	401
7.8.3	Angeborene Störungen des Säure-Basen-Hushalts	334	9.4	Vegetative Reflexe	403
8	Gastrointestinaltrakt		9.4.1	Vegetative Reflexe auf Rückenmarksebene	403
	<i>Susanne Rohrbach</i>	337	9.4.2	Vegetative Reflexe auf Hirnstammebene	404
8.1	Einleitung	338	9.4.3	Einfluss des Hypothalamus auf das vegetative Nervensystem	404
8.1.1	Makroskopischer Aufbau	338	9.5	Enterisches Nervensystem	405
8.1.2	Mikroskopischer Aufbau	340	9.6	Vegetative Kontrolle von Rektum, Harnblase und Genitalien	406
8.2	Gastrointestinale Motilität	340	9.6.1	Harnblase	406
8.2.1	Digestive Phase	340	9.6.2	Rektum	408
8.2.2	Interdigestive Phase	341	9.6.3	Genitalreflexe beim Mann	408
8.2.3	Neuronale Steuerung	342	9.6.4	Genitalreflexe bei der Frau	410
8.2.4	Hormonelle Steuerung	343	10	Endokrinologie	
8.2.5	Myogene Steuerung	345		<i>Claudia Grossmann und Klaus-Dieter Schlüter</i>	411
8.3	Mundhöhle und Mundspeichel	346	10.1	Hormonelle Regelkreise	412
8.3.1	Mundhöhle	346	10.1.1	Hormonrezeptoren	412
8.3.2	Mundspeichel	346	10.1.2	Hormonsezernierende Organe	413
8.4	Ösophagus	348	10.1.3	Hormone	414
8.4.1	Motorik	348	10.1.4	Zielorgane	417
8.4.2	Schluckreflex	349	10.1.5	Störungen von Regelkreisen	417
8.4.3	Sekretion	350	10.2	Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse	418
8.5	Magen	350	10.2.1	Kopplung von Hypothalamus und Hypophyse	418
8.5.1	Motorik	350	10.2.2	Hormone der Neurohypophyse	419
8.5.2	Sekretion	353	10.2.3	Hormone der Adenohypophyse	419
8.6	Pankreas	358	10.3	Schildrüsenhormone	423
8.6.1	Sekretion	358	10.3.1	Struktur der Schilddrüse	423
8.7	Leber	364	10.3.2	Triiodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4)	424
8.7.1	Anatomie	364	10.3.3	Calcitonin	427
8.7.2	Funktion	364	10.4	Hormon der Nebenschilddrüse und Vitamin D	427
8.7.3	Gallenflüssigkeit	365	10.4.1	Parathormon	427
8.8	Dünndarm	370	10.4.2	PTH-related-Protein	430
8.8.1	Aufbau und Funktion der Darmschleimhaut	370	10.4.3	Vitamin D_3	431
8.8.2	Motorik	371	10.5	Hormone der Nebenniere	432
8.8.3	Sekretion	372	10.5.1	Nebennierenrinde	432
8.9	Dickdarm	372	10.5.2	Nebenierenmark	441
8.9.1	Aufbau der Dickdarmschleimhaut	372	10.6	Hormone der Gonaden	443
8.9.2	Motorik	374	10.6.1	Geschlechtsdifferenzierung	443
8.9.3	Sekretion	375	10.6.2	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse	444
8.10	Verdauung und Resorption von Nahrungsbestandteilen	375	10.6.3	Sexualhormone des Mannes	445
8.10.1	Proteine, Peptide und Aminosäuren	375	10.6.4	Sexualhormone der Frau	449
8.10.2	Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten	376	10.7	Hormone des Pankreas	453
8.10.3	Verdauung und Resorption von Lipiden	377	10.7.1	Insulin	454
8.10.4	Verdauung und Resorption von Vitaminen und weiteren Nahrungsbestandteilen	379	10.7.2	Glukagon	456
8.10.5	Resorption von Elektrolyten	382	10.7.3	Somatostatin	458
8.10.6	Resorption von Wasser	386	10.7.4	Pankreatisches Polypeptid	458
8.10.7	Stuhlzusammensetzung	387	10.8	Hormone des Fettgewebes	458
8.11	Abwehrfunktion des Gastrointestinaltrakts	387	10.8.1	Leptin	458
8.11.1	Unspezifische Abwehrmechanismen	387	10.8.2	Adiponektin	459
8.11.2	Darmassoziiertes Immunsystem	388	11	Physiologie des Feten und Neugeborenen	
8.11.3	Mikrobiom	390		<i>Agnes Görlich</i>	461
9	Vegetatives Nervensystem		11.1	Fetale Physiologie	461
	<i>Fritz Markwardt</i>	393	11.1.1	Gestationsdauer und -phasen	461
9.1	Aufbau und Funktion	393	11.1.2	Herz-Kreislauf-System	462
9.2	Sympathikus	395	11.1.3	Stoffaustausch an der Plazenta	464
9.2.1	Aufbau und Transmitter des Sympathikus	395			
9.2.2	Rezeptoren für Sympathikustransmitter	397			

11.1.4	Fetale Lunge	465	13.6.2	Leistungstests	504
11.1.5	Blutkomponenten	466	13.7	Ermüdung, Erholung, Vor- und Nachbereitung	505
11.1.6	Fetaler Wasserhaushalt	468	13.8	Doping	506
11.1.7	Fetaler Gastrointestinaltrakt	469	13.9	Klinische Bezüge	507
11.1.8	Fetales endokrines System	470	13.9.1	Bewegungsmangel	507
11.1.9	Fetales zentrales Nervensystem	471	13.9.2	Gewichtsreduktion	507
11.2	Physiologie des Neugeborenen	472	13.9.3	Krankengymnastik und Rehabilitation	507
11.2.1	Perinatale Anpassung der Lungenfunktion	472	14	Sinnesphysiologie	509
11.2.2	Perinatale Anpassung des Kreislaufs	474	14.1	Allgemeine Sinnesphysiologie	
11.2.3	Perinatale Anpassung der Blutkomponenten	474	14.1.1	<i>Michaela Kress</i>	510
11.2.4	Perinatale Anpassung der Gastrointestinalfunktion	475	14.1.2	Grundbegriffe und biologische Funktion sensorischer Systeme	510
11.2.5	Perinatale Anpassung der Nierenfunktion und des Wasserhaushalts	476	14.1.3	Psychophysik	511
11.2.6	Perinatale Anpassung der Thermoregulation	477	14.1.4	Organisation und Funktionsprinzipien von Sensoren	514
12	Wärmeaushalt und Temperaturregulation		14.1.5	Transduktion	514
	<i>Joachim Roth</i>	479	14.1.6	Transformation und Frequenzkodierung	515
12.1	Energieaushalt	479	14.1.7	Nervenleitgeschwindigkeit	515
12.1.1	Energiegehalt der Nährstoffe	480	14.1.8	Adaptation	517
12.1.2	Messung des Energieumsatzes	481	14.1.9	Transmission	517
12.1.3	Kalorisches Äquivalent und respiratorischer Quotient	481	14.1.10	Konvergenz und Divergenz	517
12.1.4	Grundumsatz, Einflüsse auf den Energieumsatz	482	14.1.11	Laterale Hemmung	518
12.2	Wärmeaushalt	483	14.1.12	Thalamus	519
12.2.1	Das Temperaturfeld des menschlichen Körpers	483	14.2	Visuelles System	
12.2.2	Mechanismen der Wärmebildung	484	14.2.1	<i>Valentin Stein</i>	523
12.2.3	Mechanismen der Wärmeabgabe	485	14.2.2	Aufbau des Auges	523
12.3	Temperaturregulation	487	14.2.3	Optik – physikalische Grundlagen	524
12.3.1	Organisation des menschlichen Thermoregulationssystems	487	14.2.4	Abbildung auf der Retina	527
12.3.2	Veränderungen der Temperaturregulation	489	14.2.5	Sehschärfe – Visus	532
13	Leistungsphysiologie		14.2.6	Pupille	532
	<i>Gernot Kuhnen</i>	493	14.2.7	Augenbewegungen	534
13.1	Körperliche Arbeit	494	14.2.8	Retina	535
13.1.1	Grundlegende Begriffe	494	14.2.9	Sehbahn	545
13.1.2	Der Wirkungsgrad	494	14.3	Auditorisches System	
13.2	Energiebereitstellung	495	14.3.1	<i>Michael G. Leitner</i>	555
13.2.1	Anaerobe Energiegewinnung (ohne Sauerstoff)	495	14.3.2	Eigenschaften des Schalls	555
13.2.2	Aerobe Energiegewinnung (mit Sauerstoff)	495	14.3.3	Subjektive Hörempfindung	556
13.2.3	Zeitliche Abfolge der Energiebereitstellung	496	14.3.4	Aufbau des Hörorgans	558
13.2.4	Energieumsatz bei unterschiedlichen Tätigkeiten	496	14.3.5	Richtungshören	569
13.3	Physiologische Anpassungen an körperliche Arbeit	497	14.3.6	Sprachbildung	570
13.3.1	Energieumsatz	497	14.3.7	Formen des Hörverlusts	571
13.3.2	Atmung	497	14.3.8	Klinische Beurteilung der Hörleistung	573
13.3.3	Herz-Kreislauf-System	498	14.4	Vestibuläres System	
13.3.4	Organdurchblutung	499	14.4.1	<i>Michael G. Leitner</i>	579
13.3.5	Temperaturregulation	499	14.4.2	Vestibuläre Haarzellen	579
13.3.6	Hormone	500	14.4.3	Vestibuläre Sinnesepithelien	580
13.4	Aerobe und anaerobe Arbeit	500	14.4.4	Reflexe und neuronale Verschaltung	582
13.4.1	Ausdauerleistung	500	14.4.5	Klinische Nystagmusprüfung	586
13.4.2	Dynamische Arbeit oberhalb der Dauerleistungsgrenze	501	14.5	Somatosensorik	
13.4.3	Anaerobe Schwelle und Laktatkonzentration	502	14.5.1	<i>Michaela Kress</i>	588
13.4.4	Dauerleistung versus Kurzzeitbelastung	502	14.5.2	Funktionelle und morphologische Grundlagen	588
13.5	Training	503	14.5.3	Organisation und neuronale Verschaltungen des somatosensorischen Systems	589
13.6	Leistungsdiagnostik	504	14.5.4	Tastsinn	599
13.6.1	Ergometrie	504	14.5.5	Temperatursinn	604
				Tiefensensibilität	606

14.5.6	Viszerale Sensorik	607	15.6	Zielmotorik und Lokomotion	665
14.5.7	Nozizeption	609	15.6.1	Gezieltes Greifen	665
14.6	Geschmacks- und Geruchssinn		15.6.2	Lokomotion	666
	<i>Markus Rothermel und Marc Spehr</i>	622	15.7	Okulomotorik	668
14.6.1	Chemosensorik	622	15.7.1	Sakkaden und Folgebewegungen	669
14.6.2	Geschmackssinn	622	15.7.2	Neuronale Kontrolle von Augenbewegungen ..	670
14.6.3	Geruchssinn	630			
15	Sensomotorik		16	Integrative Funktionen des zentralen Nervensystems	
	<i>Johann Kuhtz-Buschbeck</i>	637		<i>Jörg Geiger</i>	673
15.1	Spinalmotorik und Reflexe	638	16.1	Strukturen des zentralen Nervensystems	673
15.1.1	Rückenmarksneurone	638	16.1.1	Großhirnrinde	673
15.1.2	Sensoren	639	16.1.2	Der Thalamus als essenzielle Ko-Struktur der Großhirnrinde	678
15.1.3	Muskeldehnungsreflex	640	16.1.3	Neuromodulation durch Kerne des ZNS	679
15.1.4	Reziproke, rekurrente und autogene Hemmung	643	16.2	Methoden der Systemneurophysiologie	681
15.1.5	Flexorreflexe	644	16.2.1	Elektroenzephalografie	682
15.2	Hirnstamm	646	16.2.2	Bildgebende Diagnostik	684
15.2.1	Motorische Hirnstammzentren	646	16.3	Wachheit und Bewusstsein	685
15.2.2	Haltungssicherung durch posturale Programme	647	16.3.1	Steuerung der Wachheit	685
15.2.3	Stell- und Haltereflexe	647	16.3.2	Rhythmen des Wach-EEGs	685
15.3	Motorische Kortexgebiete	648	16.3.3	Selektive Aufmerksamkeit	687
15.3.1	Primär motorischer Kortex	649	16.4	Schlaf	690
15.3.2	Sekundär motorische Kortizes (SMA, PMD, PMV)	653	16.4.1	Schlafformen	690
15.4	Basalganglien	654	16.4.2	Schlaf und zirkadianer Rhythmus	692
15.4.1	Funktionelle Neuroanatomie	654	16.5	Lernen und Gedächtnis	694
15.4.2	Pathophysiologie der Basalganglien	656	16.5.1	Gedächtnissysteme	694
15.5	Zerebellum	659	16.5.2	Kurz- und Langzeitgedächtnis	695
15.5.1	Gliederung des Zerebellums	659	16.5.3	Neuronale Grundlagen des Gedächtnisses ...	696
15.5.2	Feinbau des Zerebellums	662			
			Register		703

Die Herausgeber



Prof. Dr. rer. nat. Stefan Gründer

Prof. Stefan Gründer ist Direktor des Instituts für Physiologie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen.

Er habilitierte sich an der Universität Tübingen und erhielt die *Venia legendi* für das Fach Physiologie im Jahre 2003. Von 2004 bis 2007 hatte er eine C3-Professur für Physiologie an der Universität Würzburg inne, bevor er im Januar 2008 einem Ruf an die RWTH Aachen als Direktor des Instituts für Physiologie folgte.

Forschungsschwerpunkt von Prof. Gründer sind Ionenkanäle, insbesondere Liganden-gesteuerte Ionenkanäle. Prof. Gründer unterrichtete 10 Jahre Physiologie in den Regelstudiengängen von Tübingen und Würzburg und seit nun über 10 Jahren im Modellstudiengang Medizin der RWTH Aachen. 2011 und 2014 erhielt er für seine Vorlesungen den Lehrpreis PAULA (Preis für Ausgezeichnete Universitäre Lehre vergeben durch Aachens Medizinstudierende). Von 2012 bis 2016 war er Prodekan für Studium und Lehre (Studiendekan) der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen. Aktuell ist er Vizepräsident der Deutschen Physiologischen Gesellschaft.



Prof. Dr. Klaus-Dieter Schlüter

Prof. Klaus-Dieter Schlüter ist Fach-Physiologe und Professor für Physiologie an der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen. Er kam 1989 als Post-Doc an das Physiologische Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wechselte 1994 nach Gießen, wo er sich 1998 habilitierte und 2002 zum Professor für Physiologie berufen wurde. Forschungsschwerpunkte sind die Herzinsuffizienz, insbesondere die Pathophysiologie der Herzmuskelzelle. Prof. Schlüter ist seit 2009 für die Lehrbeauftragter am Physiologischen Institut und in zahlreichen Fakultätsausschüssen in die Organisation und Weiterentwicklung der Lehre eingebunden.

Die Verfasser der Studentenspalte



Philipp Gründer

Mein Name ist Philipp und ich bin in den letzten Zügen des Medizinstudiums in Mainz. Ein Physiologie-Professor gab uns einmal vor einer Klausur einen Tipp: „Lernen Sie so viel sie können“. Dieser wenig hilfreiche Hinweis zeigt ganz gut, wie weit Dozenten und Studierende teilweise voneinander entfernt sind.

Das Reizvolle an diesem Buch hier ist für mich, dass eben diese zwei Welten vereint werden: Die fachliche Kompetenz der Dozenten und die Erfahrungen, die Studenten bereits selber mit dem Stoff und der Anwendung in der Klinik gemacht haben.

Daher war mein Fokus beim Verfassen der Texte stets, dass ich die Inhalte verständlich aber auf das Wesentliche begrenzt zusammenfassen wollte. Wichtig war mir ebenfalls, dass ich einerseits die prüfungsrelevanten Inhalte herausstelle, gleichzeitig aber darauf achte, dass die Inhalte möglichst auch in der Klinik zum Tragen kommen. Diesen Spagat zu machen war nicht immer leicht, es hat aber Freude bereitet, dazu beizutragen, nachfolgenden Kommilitonen dabei zu helfen, ihren Blick ein wenig auf die (zumindest für Studenten ;-)) wichtigen Aspekte zu richten.

Ich wünsche viel Erfolg bei den Prüfungen und im weiteren Studium!



Jan Lüdenbach

Die Arbeit als studentischer Autor begann für mich unmittelbar nach meinem Physikum und somit nach einer Zeit, in der ich mich noch selbst durch den großen „Lehrbuch-Dschungel“ der Vorklinik kämpfen musste. Das passende Lernmaterial zu finden ist nicht immer einfach, deshalb war ich besonders begeistert vom Konzept dieses Buches und der Tatsache, dass ich die Erfahrungen, die ich in meiner vorklinischen Zeit gemacht habe, an andere weitergeben konnte.

Mir war es außerdem wichtig neben der Relevanz für das Physikum, die Bedeutung für das klinische Studium und die ärztliche Tätigkeit zu verdeutlichen, da es sich erfahrungsgemäß ohne dieses Ziel vor Augen wesentlich schwerer lernen lässt. So hoffe ich, dass sich mehr Studenten für die Physiologie begeistern oder doch wenigstens mit weniger Unbehagen lernen können.

Ich bin froh, dass ich die Möglichkeit geboten bekommen habe an diesem Lehrbuch mitzuarbeiten und hoffe, dass nachfolgende Kommilitonen von unserer Arbeit profitieren können. Bedanken möchte ich mich bei allen Autoren der Mittelpaltentexte und vor allem bei Herrn Prof. Gründer und Herrn Prof. Schlüter für die gute Koordination und das hilfreiche Feedback. Viel Spaß und Erfolg!!!



Marc Heidorn

Ich bin seit dem 1.3.2019 Assistenzarzt der Kardiologie an der Universitätsklinik Mainz. Als mein Doktorvater auf mich zukam und fragte, ob ich mich an diesem Buch beteiligen will, habe ich mich sehr gefreut, da es etwas Einzigartiges bietet. Es ist ein detailliertes Lehrbuch und Kurzlehrbuch in einem und der Leser kann ohne Probleme zwischen den beiden Anteilen hin und her springen. Außerdem ist die Physiologie ein Kernfach der Vorklinik und auch im klinischen Studium kann man von guten physiologischen Kenntnissen profitieren.

Ich wünsche zum Abschluss viel Spaß beim Lernen und erfolgreiche Prüfungen!



Antonia Petersen

Es war mir ein großes Vergnügen bei der Entstehung des Lehrbuchs Physiologie hoch2 mitzuwirken. Ich habe den größten Teil meines Studiums an der Justus-Liebig-Universität in Gießen absolviert. Für das praktische Jahr habe ich im Anschluss an den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung an die Charité-Universitätsmedizin Berlin gewechselt. Physiologie mochte ich von Anbeginn an sehr. In den Randspalten habe ich versucht die wesentlichen Zusammenhänge vor dem Hintergrund meiner Erfahrungen aus dem klinischen Studienabschnitt und den Examen herauszuarbeiten.

Ich wünsche allen Lesern eine interessante Lektüre.

KAPITEL

1 Zellphysiologie

Stefan Gründer

1.1	Aufbau der Zelle und allgemeine Zellphysiologie	2
1.1.1	Plasmamembran	2
1.1.2	Zellorganellen	4
1.1.3	Proteintransport zwischen den Zellorganellen	6
1.1.4	Vesikulärer Transport	8
1.1.5	Zytoskelett	11
1.1.6	Zelltod	14
1.2	Signaltransduktion	14
1.2.1	Allgemeine Eigenschaften der Signalstoffe	14
1.2.2	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	16
1.2.3	Intrazelluläre Signalstoffe	20
1.2.4	Intrazelluläre Signalproteine	23
1.2.5	Enzymgebundene Rezeptoren – Rezeptor-Proteinkinasen	24
1.2.6	Intrazelluläre Rezeptoren	28
1.3	Stofftransport	30
1.3.1	Zusammensetzung der intra- und extrazellulären Flüssigkeit	30
1.3.2	Diffusion	32
1.3.3	Osmose	34
1.3.4	Parazellulärer Transport	35
1.3.5	Transzellulärer Transport	40
1.4	Membranpotenzial	48
1.4.1	Nernst-Potenzial	48
1.4.2	Ruhemembranpotenzial	49
1.4.3	Ionenkanäle	51
1.4.4	Aktionspotenzial	56
1.5	Regulation des zellulären pH-Wertes	62
1.6	Regulation des Zellvolumens	62
1.7	Erregungsleitung und synaptische Übertragung	63
1.7.1	Nerven- und Gliazellen	63
1.7.2	Erregungsleitung	65
1.7.3	Elektrische Synapsen	68
1.7.4	Chemische Synapsen	69
1.7.5	Motorische Endplatte und synaptische Integration	81

Dieses Kapitel führt euch in die biologischen Grundlagen unseres Körpers ein. Es kann zu Beginn relativ abstrakt wirken, ist aber für das Gesamtverständnis von enormer Bedeutung. Vor allem mit dem Wissen über zelluläre Signalkaskaden kann man in der Prüfung glänzen.

FALL Bei dem 8 Jahre alten Peter soll eine Tonsillektomie (Entfernung der Gaumenmandeln) unter Vollnarkose durchgeführt werden. Für die Einleitung der Anästhesie werden zunächst intravenös Propofol und Sufentanil appliziert. Die Narkose wird anschließend mit Sevofluran aufrechterhalten. Die Atemgase werden kontinuierlich kontrolliert und es wird festgestellt, dass der CO₂-Partialdruck am Ende der Ausatmephase innerhalb von wenigen Minuten auf einen Wert von 100 mmHg ansteigt. Gleichzeitig erhöht sich die Herzfrequenz und erreicht die Körpertemperatur 38 °C. Außerdem zeigt Peter einen Masseterspasmus, eine starke und anhaltende Kontraktur der Kaumuskulatur. Der Anästhesist stellt die vorläufige Diagnose **maligne Hyperthermie** und beendet die Beatmung mit Sevofluran sofort. Es wird nun mit reinem O₂ und maximalem Frischgasfluss beatmet. Dabei wird das Atemminutenvolumen zum Ausgleich des erhöhten CO₂-Partialdrucks auf das 2- bis 4-Fache erhöht. Die Anästhesie wird nun mit Propofol aufrechterhalten und Dantrolen verabreicht. Dieses peripher wirkende Muskelrelaxans hemmt den sogenannten Ryanodinrezeptor. Nach 20 Minuten haben sich die klinischen Parameter wieder normalisiert.

Die maligne Hyperthermie ist eine seltene lebensgefährliche Komplikation einer Narkose (etwa bei 1 von 20.000 Narkosen), die auf Mutationen in einem Ca^{2+} -Kanal des endoplasmatischen Retikulums (ER) zurückzuführen ist, dem Ryanodinrezeptor (RyR-1). Inhalationsanästhetika wie Sevofluran öffnen den mutierten RyR und führen zur massiven und unkontrollierten Freisetzung des Second Messengers Ca^{2+} aus dem ER. Dies wiederum führt zu einer generalisierten und sehr starken Muskelkontraktion, die für die Erhöhung der Herzfrequenz und den Anstieg der Körpertemperatur verantwortlich ist.

1.1 Aufbau der Zelle und allgemeine Zellphysiologie

Zellen sind die Grundeinheit des Körpers und können zwar sehr verschieden sein (z. B. Muskelzelle und Nervenzelle), haben aber viele gemeinsame Eigenschaften, welche die Grundlage für das Verständnis des gesamten Organismus bilden.

1.1.1 Plasmamembran

Die Zelle ist von einer **Plasmamembran** umgeben. Sie erlaubt es der Zelle, Substanzen und Energie zu speichern und Abfallprodukte zu entsorgen.

Die Plasmamembran besteht aus **Phospholipiden**, die sich zu **Lipiddoppelschichten** zusammenlagern (hydrophiler Kopf außen, lipophiler Schwanz innen). In Form kleinerer Vesikel nennt man sie auch **Liposomen**.

ABB. 1.1

1.1 Aufbau der Zelle und allgemeine Zellphysiologie

Die Zelle ist die Grundeinheit des menschlichen Organismus. Der menschliche Körper besteht aus mehr als 10^{13} einzelnen Zellen. Diese können so verschieden sein wie eine **Muskelzelle**, die beim Umschlagen der Seiten dieses Buches hilft, eine **Epithelzelle**, welche die Nährstoffe des Frühstücks im Darm resorbiert, oder eine **Geschmacksrezeptorzelle** auf der Zunge, die heute Morgen die Geschmacksstoffe im Kaffee detektiert hat. So verschieden ihre Aufgaben sind, haben sich doch alle Zellen des Körpers aus der gleichen Eizelle entwickelt und teilen einige grundlegende Eigenschaften. Ein gutes Verständnis dieser Eigenschaften ist Grundlage für das Verständnis der Funktionen ganzer Organe, wie sie in den späteren Kapiteln besprochen werden. Gleichzeitig hilft es, die vielfältigen Eigenschaften der Organe aus den einfachen Grundlagen immer wieder herzuleiten.

1.1.1 Plasmamembran

Jede Zelle wird durch die 5–8 nm dicke Plasmamembran nach außen abgegrenzt, die für die meisten Substanzen weitgehend undurchlässig ist und einer Zelle so ihre Integrität verleiht. Sie erlaubt es ihr, Substanzen anzureichern, Energie zu speichern und Abfallprodukte abzusondern. Dadurch kann das **Zytosol** eine stabile und deutlich andere Zusammensetzung als der Extrazellulärraum haben.

Die Plasmamembran besteht vor allem aus **Phospholipiden**, die einen amphiphilen Charakter haben. Amphiphil bedeutet, dass ein Ende der Phospholipide hydrophil (wasserlöslich) ist und das andere hydrophob (wasserunlöslich). Gibt man Phospholipide in Wasser, lagern sich die hydrophoben Enden aneinander an, ebenso wie die hydrophilen, welche die hydrophoben Enden gegen das Wasser abschirmen. Durch die physikochemischen Eigenschaften der Phospholipide bilden sich somit spontan **Lipiddoppelschichten** in Form von kleinen Vesikeln, auch **Liposomen** genannt, die das wässrige Lösungsmittel enthalten (➤ Abb. 1.1).

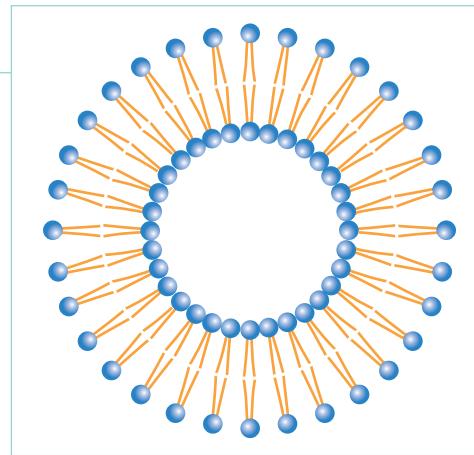


Abb. 1.1 Liposom [L143]

Phospholipide können sich in der Membranebene bewegen (**Membranfluidität**). Ihr **hydrophober Schwanz** wird von Fettsäuren gebildet, die auch Doppelbindungen enthalten können (**ungesättigte Fettsäuren**). Je kürzer die Fettsäuren und je mehr Doppelbindungen, desto höher die Fluidität.

Der **hydrophile Kopf** wird aus Phosphatestern gebildet. Die häufigsten Phospholipide sind Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylcholin und Sphingomyelin. Phosphatidylserin hat als einziges eine negative Gesamtladung und kommt mit Phosphatidylinositol nur auf der Membraninnenseite vor. Dieses Ungleichgewicht wird durch Flippasen aufrechterhalten und ist wichtig für die Signaltransduktion. Zusätzlich kommen Glykolipide vor.

Phospholipide können sich lateral in der Ebene der Membran relativ leicht bewegen (**Membranfluidität**), wechseln die Seite der Doppelschicht aber nicht spontan. Ihr hydrophobes Ende wird in der Regel durch zwei Fettsäuren mit einer Länge von 16–24 Kohlenstoffatomen gebildet. Ebenso können sie eine variable Anzahl an Doppelbindungen enthalten (**ungesättigte Fettsäuren**). Diese Unterschiede sind bedeutsam, da sie entscheiden, wie dicht sich Fettsäuren aneinander anlagern können, und so die Fluidität einer Membran beeinflussen. Je kürzer die Fettsäuren sind und je mehr Doppelbindungen vorhanden sind, umso größer ist die Fluidität.

Phospholipide sind Phosphodiester. Sie enthalten eine Phosphorsäure, die zum einen mit einem Diacylglycerin verestert ist, zum anderen mit einer kleineren Gruppe, wie Ethanolamin, Serin oder Cholin. Das Phosphat ist negativ geladen und die kleine Gruppe meist positiv, wodurch diese beiden Bestandteile das **hydrophile Ende** der Phospholipide bilden. Die Fettsäuren bilden das **hydrophobe Ende**. Am C1-Atom des Glycerins befinden sich meist gesättigte Fettsäuren, an C2 ungesättigte. Die häufigsten Phospholipide sind Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylcholin und Sphingomyelin (➤ Abb. 1.2). Sphingomyeline enthalten statt des Glycerins ein Sphingosin, das an seiner Aminogruppe mit einer Acylgruppe verbunden ist und mit seiner freien OH-Gruppe mit einem Phosphocholin verestert ist. Von die-

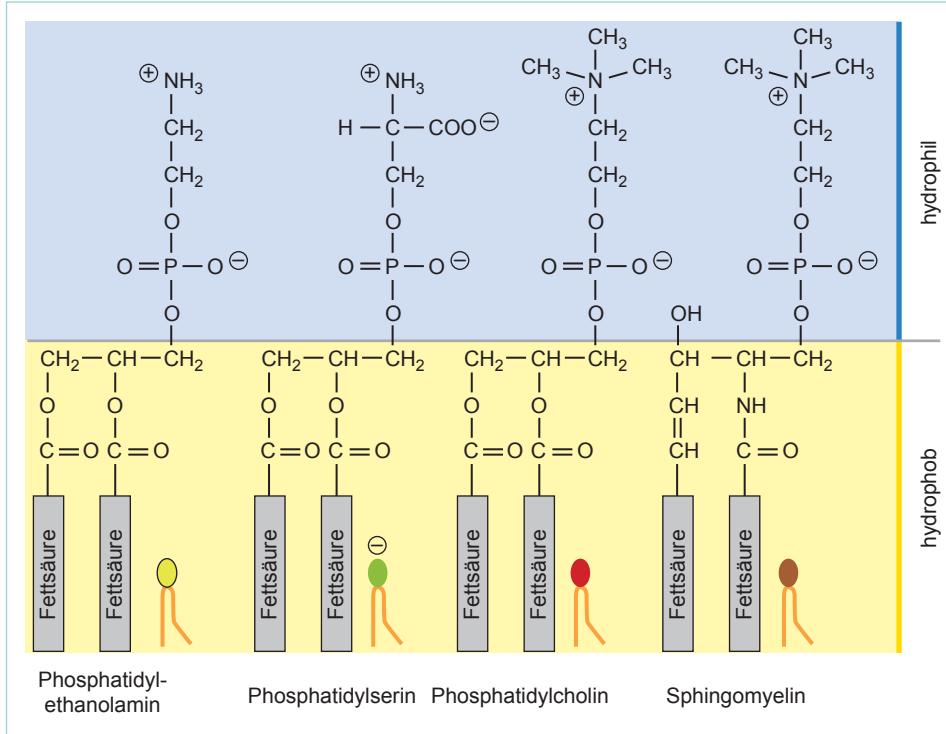


Abb. 1.2 Die vier häufigsten Phospholipide [L143]

sen vier Phospholipiden trägt nur das **Phosphatidylserin** eine negative Überschussladung, während die anderen drei Zwitterionen mit je einer positiven und einer negativen Ladung sind.

Phosphatidylethanolamin und -serin findet man praktisch ausschließlich in der dem Zytoplasma zugewandten Hälfte der Lipiddoppelschicht, wo das Phosphatidylserin für eine **negative Überschussladung** sorgt (> Abb. 1.3), die für die Aktivierung bestimmter Enzyme, wie der Proteinkinase C, wichtig ist. Phosphatidylcholin, Sphingomyelin und Glykolipide hingegen kommen meistens in der äußeren Hälfte der Membran vor (> Abb. 1.3). Dadurch hat die Plasmamembran einen ausgesprochen asymmetrischen Aufbau, der durch Enzyme, die als **Flippasen** bezeichnet werden, aktiv aufrechterhalten wird.

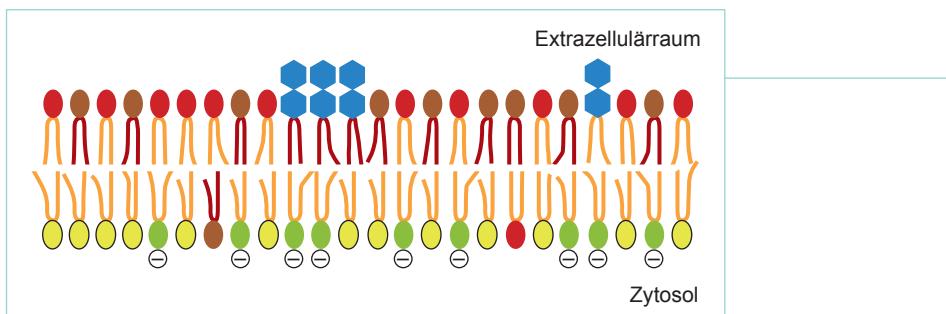


Abb. 1.3 Asymmetrischer Aufbau der Plasmamembran (blaues Symbol = Glykolipide) [L143]

Neben den vier genannten Phospholipiden kommen in geringeren Mengen noch andere Phospholipide und **Glykolipide** in der Plasmamembran vor. Darunter spielt **Phosphatidylinositol**, das ebenfalls in der inneren Hälfte der Lipiddoppelschicht konzentriert ist, eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion (> Kap. 1.2). Außerdem kann es bestimmte Enzyme an die Plasmamembran rekrutieren.

KLINIK

Ganglioside – Rezeptoren für bakterielle Toxine

Ganglioside sind komplexe Glykolipide, die eine oder mehrere Sialinsäuren enthalten. Besonders häufig finden sie sich im Gehirn. Sie sind die **Zelloberflächenrezeptoren** für einige bakterielle Toxine, wie das Cholera-, das Tetanus- und das Botulinustoxin, die so in die Zelle übertreten können.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Plasmamembran ist **Cholesterin** (> Abb. 1.4), das ca. 20 % ihrer Masse ausmacht. Mit seinem Steroidring interagiert es insbesondere mit den Teilen der Fettsäuren, die den polaren Kopfgruppen am nächsten sind, und immobilisiert sie so. Dies trägt erheblich zur Undurchlässigkeit der Plasmamembran bei. Cholesterin kommt in beiden Hälften der Membran etwa gleich häufig vor.

ABB. 1.2

ABB. 1.3

Ein weiterer wichtiger Bestandteil ist das **Cholesterin** (20 %), das zur Undurchlässigkeit der Membran beiträgt.

ABB. 1.4

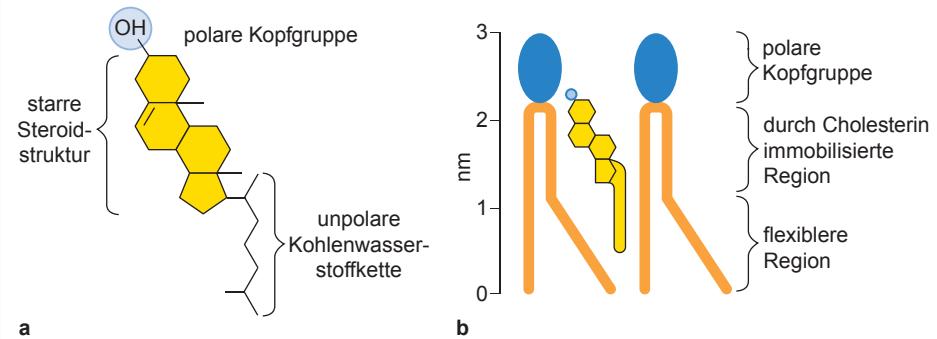


Abb. 1.4 Cholesterin [L143]

a) Chemische Formel. Die Hydroxylgruppe am Steroidring ist hydrophil, der Rest des Moleküls hydrophob.
b) Die Hydroxylgruppe des Cholesterins befindet sich im hydrophilen Bereich der Membran, der Steroidring im hydrophoben Bereich, wo er die benachbarten Fettsäuren immobilisiert.

Sphingolipide sind länger und enthalten weniger Doppelbindungen. Durch ihre starke Interaktion bilden sie Membraninseln (**Lipid Rafts**), die besonders cholesterin- und proteinreich sind, was die Funktionalität mancher Proteine verbessert.

ABB. 1.5

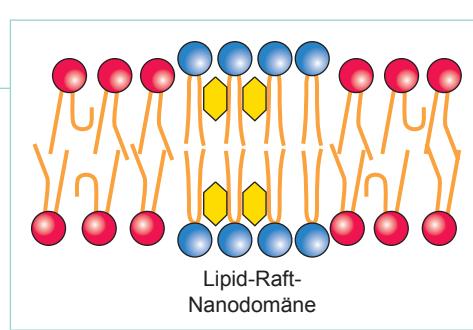


Abb. 1.5 Lipid Rafts [L143]

Die Plasmamembran muss **Stoffaustausch** und **Kommunikation** erlauben. Hierfür gibt es **Transporter** und **Rezeptoren**.

1.1.2 Zellorganellen

Zellorganellen sind membranumgrenzte, intrazelluläre Kompartimente. Sie nehmen die Hälfte des Zellvolumens ein und haben eine spezialisierte Funktion.

Der Zellkern ist Speicherort der DNA und Ort der DNA- und RNA-Synthese. Er ist von zwei Membranen umgeben, über deren Poren er mit dem Zytosol in Verbindung steht.

Im Zytosol werden Proteine synthetisiert und es findet der Intermediärstoffwechsel statt.

Das **endoplasmatische Retikulum** (ER) hat Verbindung mit der äußeren Kernmembran und ist ein Ca^{2+} -Speicher.

- Raues ER (rER): trägt Ribosomen, die Membranproteine, Exportproteine und Proteine für andere Organellen synthetisieren
- Glattes ER: trägt keine Ribosomen. Hier finden Lipidsynthese, Cholesterinsynthese, Steroidhormonsynthese und Entgiftung (Cytochrome P450-Enzyme) statt.

Sphingolipide wie das Sphingomyelin haben in der Regel längere und weniger ungesättigte Fettsäuren als andere Lipide. Sie interagieren daher stärker miteinander und können auf diese Weise eine Art Inseln in der Plasmamembran bilden, die weniger fluid und etwas dicker sind als der Rest der Membran. Solche **Lipid Rafts** reichern auch Cholesterin an (> Abb. 1.5). Manche Membranproteine, besonders solche mit einem Lipidanker, halten sich bevorzugt in Lipid Rafts auf und können dann dort besser miteinander interagieren. Generell interagieren Lipide über ihre polaren Kopfgruppen mit vielen Membranproteinen und schaffen so das geeignete Milieu für deren Funktion.

Die Plasmamembran darf nicht ganz undurchlässig sein, sondern muss den spezifischen Austausch von Stoffen erlauben. Dafür enthält sie spezialisierte Transportproteine (> Kap. 1.3.5) sowie Rezeptoren (> Kap. 1.2), die als Antennen extrazelluläre Signale empfangen und nach innen weiterleiten. Diese **Kommunikation mit der Umwelt** ist für die Zelle so wichtig, dass ca. 30 % aller Gene für Membranproteine kodieren. Proteine machen etwa 50 % des Gesamtgewichts der Plasmamembran aus.

1.1.2 Zellorganellen

Genauso wie die Plasmamembran die Zelle nach außen abschirmt, gibt es in der Zelle Membranen, die einzelne Zellorganellen abschirmen und so getrennte Reaktionsräume, **Kompartimente**, mit einer jeweils charakteristischen Zusammensetzung bilden. Die Zellorganellen nehmen typischerweise die Hälfte des Volumens einer Zelle ein. Demgemäß entspricht die Gesamtoberfläche intrazellulärer Membranen in der Regel einem Vielfachen der Oberfläche der Plasmamembran. Die für praktisch alle Zellen typischen Zellorganellen zeigt > Abb. 1.6.

Zellkern Der Nukleus enthält den Großteil des Genoms (der Rest befindet sich in den Mitochondrien, s. u.) und ist der Ort der Synthese von DNA und RNA. Er wird durch zwei an den Kernporen miteinander in Verbindung stehende Membranen umgeben. Mit dem Zytosol steht der Zellkern über die relativ großen **Kernporen** in Verbindung.

Zytosol Es bildet zusammen mit den Organellen das **Zytosplasma**. Im Zytosol werden Proteine synthetisiert und abgebaut. Außerdem finden hier viele Reaktionen des Intermediärstoffwechsels statt.

Endoplasmatisches Retikulum Etwa die Hälfte der intrazellulären Membranen umschließen das endoplasmatische Retikulum (ER). Die Membran des ER geht in die äußere Kernmembran über. An die zytoplasmatische Seite des ER sind oft **Ribosomen** gebunden; es wird dann als **raues ER** bezeichnet. Die Ribosomen synthetisieren sowohl integrale Membranproteine als auch lösliche Proteine, die noch während ihrer Synthese in das Lumen des ER abgegeben werden und anschließend entweder sezerniert oder an andere Organellen weitergegeben werden (s. u.). Lipidsynthetisierende Zellen haben oft ein ausgeprägtes **glattes ER**, da die Membran des ER die Oberfläche für die Synthese der meisten Lipide bereitstellt. Da neue Lipide nur auf der zytoplasmatischen Seite in die Membran eingefügt werden, müssen sie durch das Protein **Scramblase** auf die andere Seite transferiert werden. Am glatten ER werden auch Cholesterin und

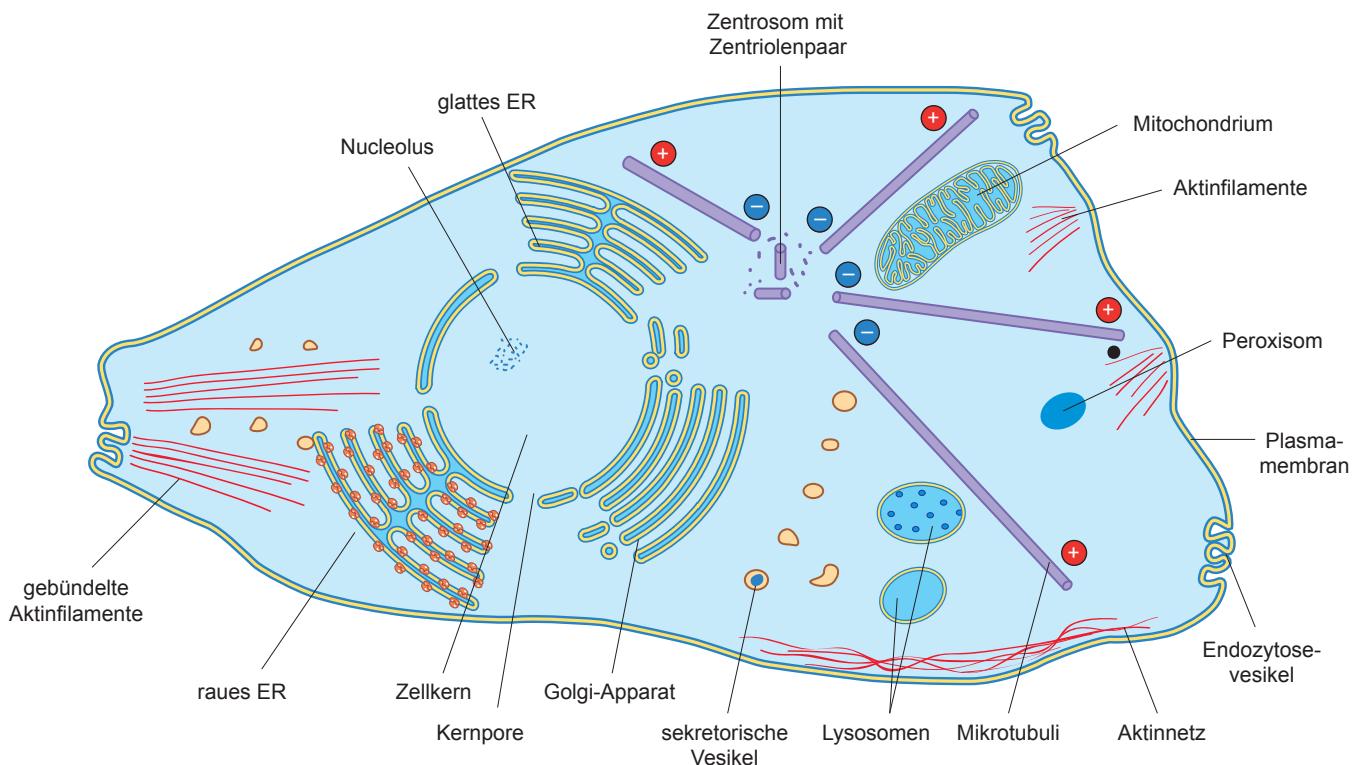


Abb. 1.6 Eine Zelle und ihre Organellen. ER = endoplasmatisches Retikulum; mod. nach Unsicker in Schmidt-Unsicker, Lehrbuch Vorklinik, Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 1. Aufl. 2003 [L143]

Steroidhormone synthetisiert. In Leberzellen (Hepatozyten) werden an der ER-Membran außerdem lipidlösliche Pharmaka und andere toxische Stoffwechselprodukte durch membranassoziierte Enzyme der **Cytochrom-P450-Familie** wasserlöslicher gemacht; sie können anschließend über die Niere ausgeschieden werden. Darüber hinaus ist das ER ein wichtiger **Ca²⁺-Speicher**.

Golgi-Apparat Er besteht aus Stapeln von Membranscheibchen, den sogenannten Golgi-Zisternen. Er enthält vom ER Proteine und Lipide, die hier in der Regel weiter kovalent modifiziert werden. Anschließend werden sie auf weitere Organellen verteilt oder Richtung Plasmamembran gesandt.

Lysosomen Die enthaltenen Verdauungsenzyme bauen defekte Organellen und Proteine ab, die zuvor durch Endozytose aufgenommen wurden. Die Verdauungsenzyme der Lysosomen sind **säure Hydrolasen**, die nur im sauren Milieu der Lysosomen ($\text{pH} = 5,0$) aktiv sind. Durch Endozytose aufgenommene Proteine erreichen die Lysosomen über verschiedene Typen von Vesikeln, die sogenannten **Endosomen**. ER, Golgi-Apparat, Lysosomen und Endosomen stehen über Transportvesikel im regen Austausch miteinander (► Kap. 1.1.4).

Peroxisomen Diese kleinen Vesikel bauen manche Fettsäuren und bestimmte toxische Substanzen, z. B. Ethanol, oxidativ ab und wandeln einen Überschuss an H_2O_2 in H_2O um. Dafür nutzen sie das Enzym **Katalase**.

KLINIK

Lysosomale Speicherkrankheiten

Lysosomale Speicherkrankheiten sind erbliche Stoffwechselerkrankungen, die durch **Fehlfunktionen der Lysosomen** ausgelöst werden. Der Krankheitsverlauf hängt vom mutierten Protein ab. Die häufigste lysosomale Speicherkrankheit ist die **Gaucher-Krankheit**, die durch Mutationen in der β -Glukozerebrosidase hervorgerufen wird und dazu führt, dass bestimmte Glykolipide nicht mehr abgebaut werden können und sich anreichern.

Mitochondrien Diese Kraftwerke der Zelle stellen das meiste ATP her, das die Zelle für Reaktionen, die Energie verbrauchen, verwenden kann. Mitochondrien sind von einer Doppelmembran umgeben und stammen wahrscheinlich von Bakterien ab. Entsprechend enthalten sie im Gegensatz zu allen anderen Organellen ihr eigenes **Genom**, das noch Ähnlichkeit mit dem Genom von Bakterien besitzt. Die innere Mitochondrienmembran entspricht nach dieser Theorie der ursprünglichen Bakterienmembran, während die äußere Membran der Zellmembran entspricht, die das Bakterium umgab, als es durch Einstülpung in die Zelle aufgenommen wurde. Mitochondrien sind von den anderen Organellen weitgehend isoliert, erhalten den größten Teil ihrer Proteine aber aus dem Zytosol, den anderen Teil synthetisieren sie selbst. Sie sind also teilweise noch autonom.

Der **Golgi-Apparat** besteht aus Membranscheiben (Zisternen). Hier werden Proteine und Lipide aus dem ER modifiziert und verteilt.

In **Lysosomen** werden bei saurem pH defekte Organellen und Proteine durch saure Hydrolasen abgebaut. Proteine werden durch Endosomen (spezielle Vesikel) zu Lysosomen transportiert.

Peroxisomen bauen langketige Fettsäuren und H_2O_2 ab.

Mitochondrien bilden durch oxidative Phosphorylierung in der **Atmungskette** ATP und sind die Kraftwerke der Zelle. Sie sind von einer Doppelmembran umgeben und enthalten ihr eigenes **ringförmiges Genom**. Teilweise synthetisieren sie ihre eigenen Proteine. Sie sind also partiell autonom.

1.1.3 Proteintransport zwischen den Zellorganellen

Proteine werden intrazellulär auf drei Arten transportiert:

1. portaler Transport: Kernporen
2. transmembranöser Transport
3. vesikulärer Transport

Portaler Transport

PORALTER TRANSPORT

Stoffe wie Transkriptionsfaktoren mit einem Molekulargewicht < 5.000 Dalton können einfach durch die Kernporen zwischen Zellkern und Zytoplasma hin und her diffundieren. Größere Substanzen wie Histone enthalten spezifische Motive, die es ihnen erlauben, aktiv durch die Poren geschleust zu werden.

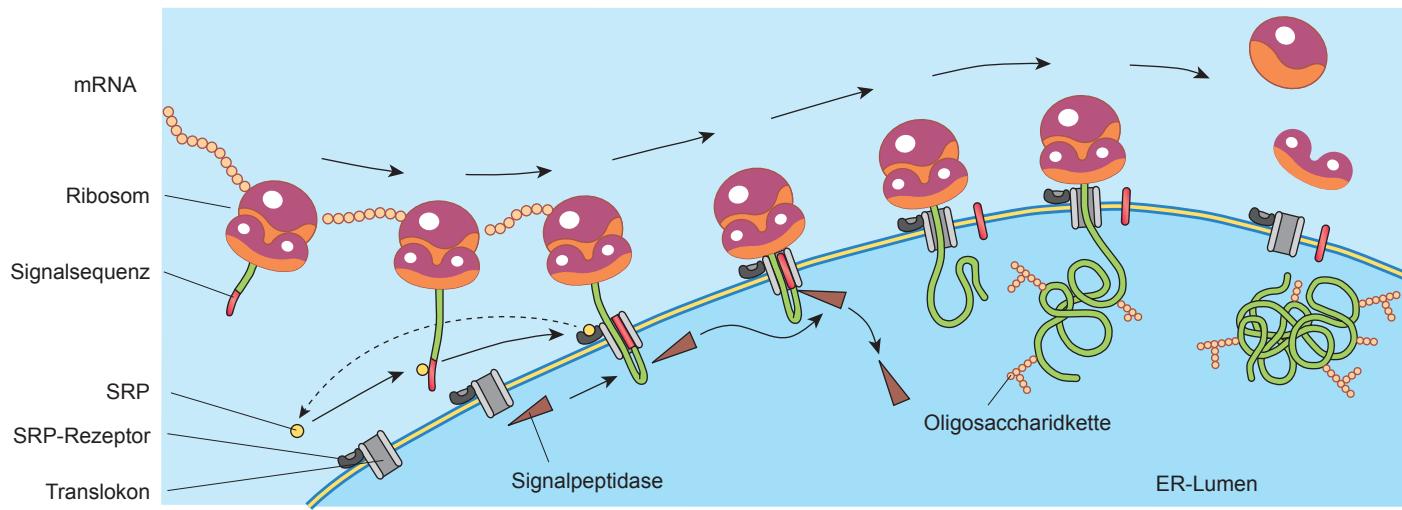
1.1.3 Proteintransport zwischen den Zellorganellen

Proteine können auf drei verschiedene Arten zwischen den einzelnen Organellen ausgetauscht werden:

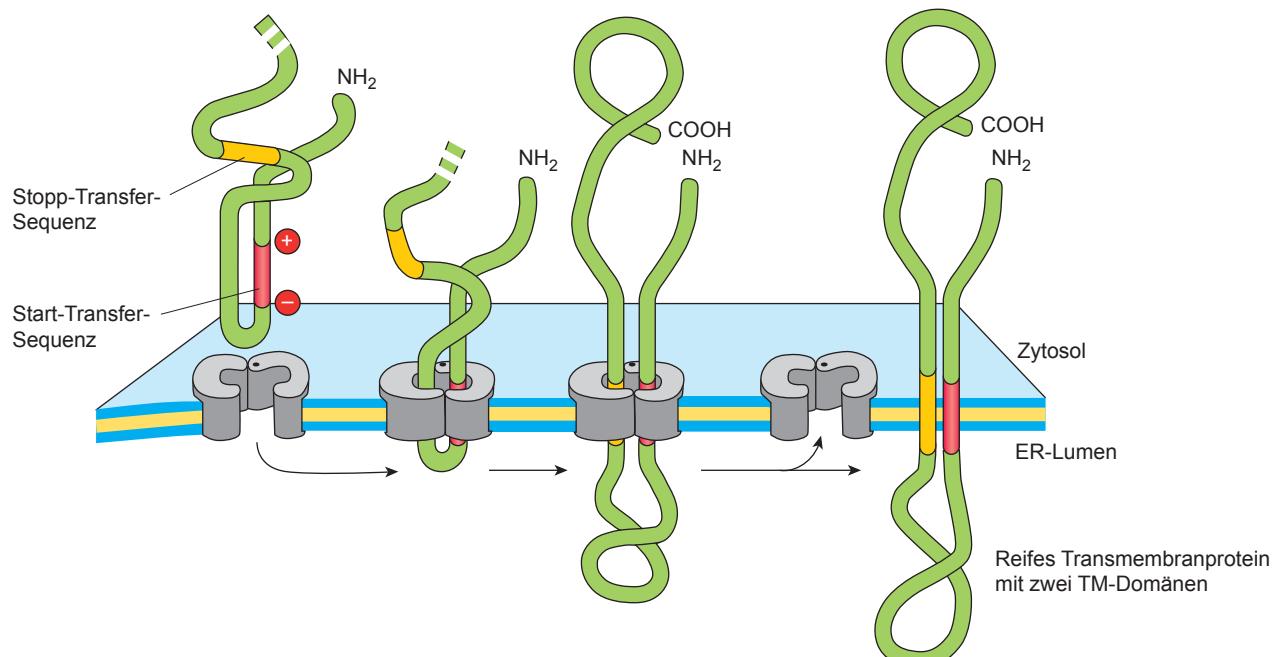
1. **Portaler Transport:** Dieser Transport durch die Kernporen ist wichtig für den Transport zwischen Kern und Zytosol.
2. **Transmembranöser Transport:** Dieser Transporttyp ist wichtig für den Import von Proteinen ins ER, die Mitochondrien und die Peroxisomen.
3. **Vesikulärer Transport:** Dieser Transporttyp ist wichtig für den Transport zwischen ER, Golgi-Apparat, Endo- und Lysosomen (> Kap. 1.1.4).

Portaler Transport

Kernporen sind relativ groß, sodass Stoffe mit einem Molekulargewicht < 5.000 Dalton einfach durch sie hindurchdiffundieren können. Große Proteine oder Proteinkomplexe wie Ribosomen sind hingegen zu groß, um durch die Kernporen zu diffundieren. Große Proteine, die in den Kern aufgenommen werden müssen, wie Histone, enthalten **spezifische Motive** in ihrer Aminosäuresequenz und werden aktiv durch die Kernporen geschleust. Dies gilt auch für **Transkriptionsfaktoren** (> Kap. 1.2.5, > Kap. 1.2.6), die zwischen Kern und Zytoplasma hin- und herwandern können. Der Export aus dem Kern erfolgt nach einem ähnlichen aktiven Mechanismus wie der Import. Ebenso werden im Kern synthetisierte RNAs aktiv aus dem Kern exportiert.



a



b

Abb. 1.7 [L143]

a) Synthese und Transport eines Proteins in das Lumen des ER
b) Verankerung eines integralen Membranproteins mit zwei Transmembrandomänen in der Membran; mod. nach Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, Garland Science, 4th ed. 2002

Transmembranöser Transport

Der Transport von Proteinen ins ER beginnt, noch bevor das Polypeptid fertig synthetisiert wurde, also **kotranslational**. Eine **Signalsequenz** am Aminoterminus des neu entstehenden Proteins, die aus 20–25 meist hydrophoben Aminosäuren besteht, wird von einem SRP-Komplex (**Signal Recognition Particle**) gebunden und dadurch die weitere Translation zunächst gestoppt. SRP lotst das unfertige Protein samt Ribosom nun an die ER-Membran, wo es an den SRP-Rezeptor bindet. Dadurch wird das SRP abgelöst, das naszierende Protein in einen **Translokator** eingefädelt, die Proteinsynthese ins Lumen des ER fortgesetzt und dabei die Signalsequenz abgespalten (➤ Abb. 1.7a). Die Signalsequenz hat also auch eine **Start-Transfer-Funktion**. Hat ein Membranprotein zwei Transmembrandomänen (➤ Abb. 1.7b), besitzt es zusätzlich zu der Start-Transfer-Signalsequenz eine hydrophobe **Stopp-Transfer-Sequenz**, die zunächst zum Schließen des Translokators führt und auch lateral in die Membran entlassen wird. Durch Kombination von mehreren Start- und Stopp-Transfersequenzen können weitere Transmembrandomänen eines Proteins in der Membran verankert werden.

Der Translokator ist ein Multiproteinkomplex, der eine wässrige Pore enthält, durch welche die Polypeptidkette geschleust wird. Auf diese Art werden **sezernierte Proteine** in das Lumen des ER synthetisiert.

Integrale Membranporteine Proteine, die in die Membran eingelagert sind, bezeichnet man als integrale Membranproteine (➤ Abb. 1.8). Bei den meisten befindet sich die Signalsequenz innerhalb des Proteins und wird nicht abgespalten, sondern aus dem Translokator lateral in die Membran entlassen. Die Signalsequenz verankert das Protein also als Transmembrandomäne in der Membran. Die meisten integralen Membranproteine befinden sich mit α -Helices in der Membran. Dabei können sie mit nur einer α -Helix in der Membran verankert sein, wie die enzymgebundenen Rezeptoren (➤ Kap. 1.2.5), oder mit mehreren, wie die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (➤ Kap. 1.2.2). Manche Proteine sind durch kovalente Modifikation mit Fettsäuren oder Isoprenoiden an der intrazellulären Seite der Membran verankert, wie die α - und γ -Untereinheit der heterotrimeren G-Proteine (➤ Kap. 1.2.2) oder die kleinen monomeren G-Proteine (➤ Kap. 1.2.4).

Manche Membranproteine, die für die Plasmamembran bestimmt sind, werden im ER an ihrem Carboxyterminus kovalent mit einem **Anker aus Glycosylphosphatidylinositol (GPI)** verbunden. Gleichzeitig wird die Transmembrandomäne abgespalten, sodass das Protein nur über seinen GPI-Anker mit der **extrazellulären Seite der Membran** verbunden ist (➤ Abb. 1.8). Solche Proteine befinden sich bevorzugt in Lipid Rafts. Ein Beispiel für ein solches Protein ist die **Carboanhydrase IV** (CA IV; ➤ Kap. 7.4.2), das die Reaktion von CO_2 zu H_2CO_3 katalysiert. Durch den GPI-Anker wird gewährleistet, dass die CA IV die Reaktion z. B. im Lumen des Nierentubulus katalysieren kann, ohne durch den dort herrschenden Lösungsstrom weggetragen zu werden. Die meisten Proteine, die ins ER synthetisiert werden, sowohl sezernierte als auch Membranproteine, werden im ER glykosyliert; die Zuckerreste werden dann im Golgi-Apparat weiter bearbeitet.

Periphere Membranproteine Sie sind nur an die Membran angelagert, entweder durch Interaktionen mit integralen Membranproteinen oder mit Lipiden (➤ Abb. 1.8). Beispiele sind die Proteinkinase C (➤ Kap. 1.2.4) oder Proteine mit einer Pleckstrin-Homologie-Domäne (➤ Kap. 1.2.5).

Transmembranöser Transport

TRANSMEMBRANÖSER TRANSPORT

Proteine werden kotranslational ins ER transportiert. Eine Signalsequenz am Aminoterminus wird vom SRP-Komplex (**Signal Recognition Particle**) erkannt und die Translation gestoppt. Das SRP bindet den SRP-Rezeptor und das Protein wird durch den Translokator (in der ER-Membran) in das Lumen des ER befördert. Anschließend wird bei sezernierten Proteinen die Signalsequenz abgespalten (Start-Transfer-Funktion der Signalsequenz).

Bei integralen Membranproteinen wird die Signalsequenz nicht abgespalten, sondern dient der Verankerung in der Membran. Hat ein Protein mehrere Transmembrandomänen besitzt es Start- und Stop-Transfer-Sequenzen. Letztere schließt kurzfristig den Translokator und bildet eine weitere Transmembrandomäne.

Manche Membranproteine werden am Carboxyterminus durch einen **Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-Anker** an der extrazellulären Membranseite verankert. Ein Beispiel ist die Carboanhydrase IV (CO_2 zu H_2CO_3) in der Niere. Durch den GPI-Anker wird sichergestellt, dass sie nicht durch den Lösungsstrom weggetragen wird.

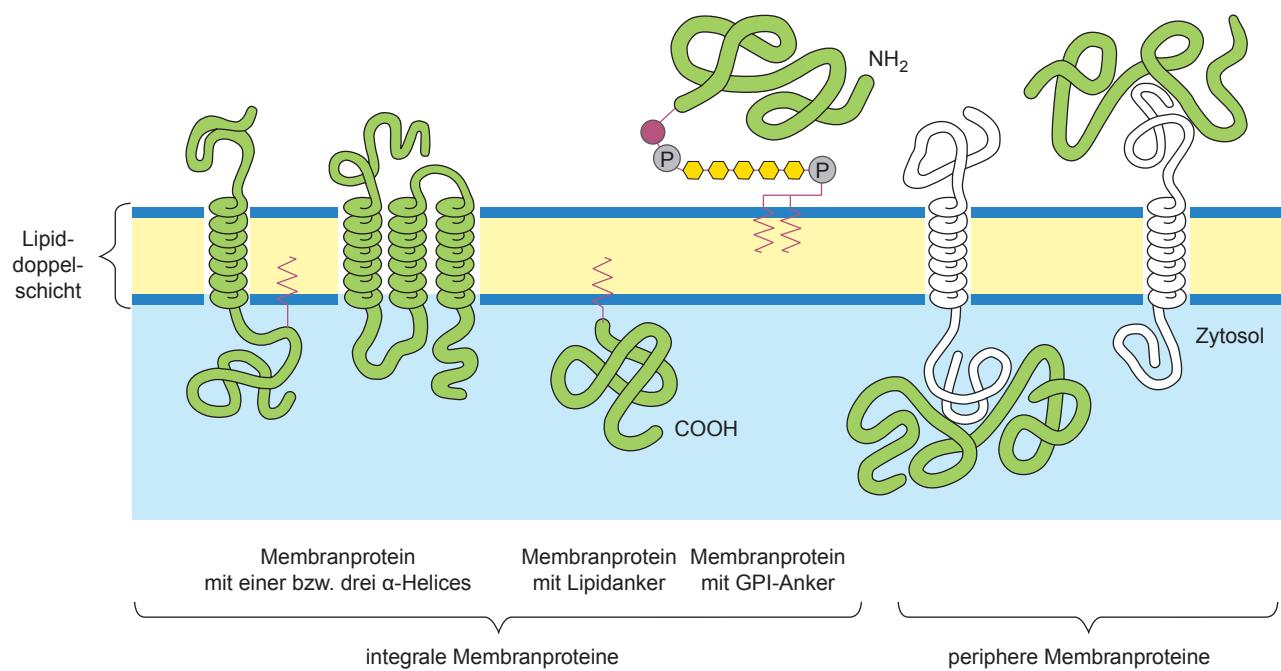


Abb. 1.8 Typen von Membranproteinen; mod. nach Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, Garland Science, 4th ed. 2002 [L143]

Mitochondriale Proteine werden komplett synthetisiert und posttranslational in die Mitochondrien importiert. Hierfür gibt es die **Transloksäsen** TOM (translocase of the outer membrane) und TIM (inner membrane). Im Zytoplasma interagieren mitochondriale Proteine mit Chaperonen. Sie werden aber erst nach der Translokation in ihre native Konformation gefaltet.

Auch für **Peroxisomen** gibt es ähnliche Sequenzen.

Mitochondriale Proteine Im Gegensatz zu Proteinen, die ins ER abgegeben werden, werden mitochondriale Proteine zunächst komplett synthetisiert und dann **posttranslational** in die Mitochondrien importiert. Dafür haben sie meist eine Signalsequenz an ihrem Aminoterminus. Für die Passage über die beiden Membranen der Mitochondrien werden zwei **Transloksäsen** benötigt, eine in der äußeren Membran, die TOM (**Translocase of the Outer Membrane**) genannt wird, und eine in der inneren Membran (TIM). Weitere Proteine vermitteln den Einbau von Membranproteinen in die beiden mitochondrialen Membranen. Im Zytoplasma auf dem Weg zu den Mitochondrien interagieren die mitochondrialen Proteine mit **Chaperonen** vor allem der Hsp-70-Klasse und falten sich erst nach der Translokation in die Mitochondrien in ihre native Konformation.

Ähnliche Signalsequenzen am Carboxyterminus von Proteinen vermitteln deren posttranslationalen Import in **Peroxisomen**.

KLINIK

Zellweger-Syndrom

Die Bedeutung des Proteinimports in die Peroxisomen wird durch eine sehr seltene Erbkrankheit, das Zellweger-Syndrom (zerebro-hepato-renales Syndrom), illustriert. Dabei sind Proteine defekt, die den Import von anderen Proteinen in die Peroxisomen vermitteln, und die Katalase kann nicht mehr in die Peroxisomen eingeschleust werden. Die Betroffenen leiden unter Funktionsverlusten von Gehirn, Leber und Nieren und sterben bald nach der Geburt.

1.1.4 Vesikulärer Transport

Die Zelle ist auf einen Stoffaustausch mit der Umgebung angewiesen. Dies kann direkt, durch Transportproteine, oder durch vesikulären Transport erfolgen. Die vesikuläre Stoffaufnahme nennt man **Endozytose**, die Abgabe **Exozytose**. Es muss sichergestellt werden, dass die Vesikel den korrekten Inhalt (= Cargo) enthalten und das richtige Ziel erreichen.

Für die **Vesikelknospung** wird den Vesikel ein Proteinmantel (Coat) verliehen. Es gibt verschiedene **Coat-Proteine** (COP):

- COP II: aus dem ER (anterograder Transport)
- COP I: aus dem Golgi-Apparat (retrograder Transport)
- Clathrin: aus Plasmamembran oder Golgi-Apparat (Abschnürung durch Dynamin)

Nach der Abschnürung verlieren die Vesikel ihren Coat wieder.

1.1.4 Vesikulärer Transport

Jede Zelle muss Substrate aufnehmen, um Energie zu gewinnen, und andere Substanzen abgeben. Die Aufnahme und Abgabe von Substraten kann durch Transportproteine vermittelt werden und direkt über die Plasmamembran erfolgen (► Kap. 1.3.5). Substrate können aber auch in einem als **Endozytose** bezeichneten Prozess in Vesikeln aufgenommen werden, die sich aus der Plasmamembran nach innen abschnüren und später mit den Lysosomen fusionieren, aus denen die Substrate dann ins Zytoplasma freigesetzt werden. Umgekehrt kann die Zelle andere Substanzen, z. B. Hormone oder Neurotransmitter, in Vesikeln speichern und durch **Exozytose** abgeben. Entlang des endozytotischen und des sekretorischen Wegs knospen und fusionieren an vielen Kompartimenten der Zelle ständig Vesikel (► Abb. 1.9). Dabei muss sichergestellt werden, dass die Vesikel den richtigen Inhalt (= Cargo) enthalten und mit dem richtigen Zielkompartiment fusionieren. Der Knospung und Fusion aller Vesikel liegen gemeinsame molekulare Mechanismen zugrunde.

Vesikelknospung Für die Knospung von Vesikeln bildet sich an ihrer zytoplasmatischen Seite ein Mantel (Coat) aus spezifischen **Coat-Proteinen**, die dem Vesikel durch ihre multimere Assemblierung seine Form verleihen und spezifische Rezeptoren im Vesikel anreichern. Es gibt mindestens drei verschiedenen unmantelte Vesikel (► Abb. 1.9):

- Vesikel, die mit **COP II** (Coat-Protein II) umgeben sind, knospen typischerweise aus dem ER (anterograder Transport).
- Vesikel mit **COPI** als Mantel knospen typischerweise aus dem Golgi-Apparat (retrograder Transport).

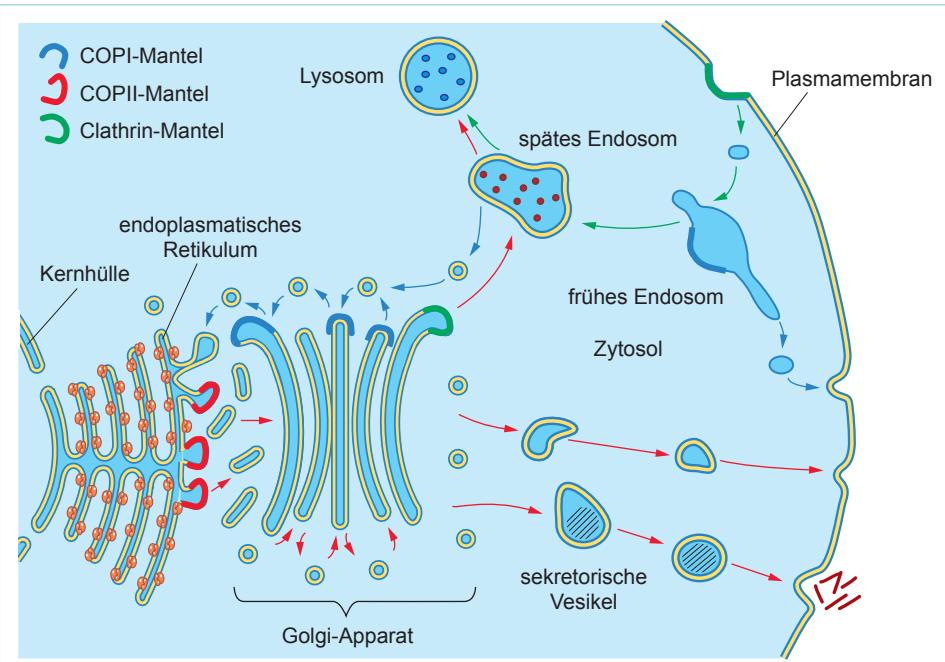


Abb. 1.9 Überblick über den endozytotischen und den sekretorischen Weg von Vesikeln. An einigen Stellen sind die typischen Coat-Proteine eingezeichnet. [L143]

- Vesikel, die mit **Clathrin** umgeben sind, knospen typischerweise aus der Plasmamembran oder dem Golgi-Apparat. Für die Abschnürung der Clathrin-ummantelten Vesikel ist u. a. noch die GTPase **Dynamin** erforderlich.

Nach ihrer Abschnürung und bevor sie mit der Target-Membran fusionieren, verlieren die Vesikel ihren Mantel wieder.

Vesikelfusion Für die Fusion der Vesikel sind zwei Klassen von Proteinen wichtig: **SNAREs** (SNAP-Rezeptor) und **Rab-GTPasen**. Es gibt mindestens 20 verschiedene SNAREs, die jeweils für eine bestimmte Organelle spezifisch sind. SNAREs sind Transmembranproteine mit einer typischen helikalen Domäne auf ihrer zytoplasmatischen Seite. Es gibt zwei komplementäre Gruppen von SNAREs: **v-SNAREs** auf der Membran des Vesikels und **t-SNAREs** auf der Target-Membran. Ein v-SNARE interagiert mit seiner helikalen Domäne nur mit der helikalen Domäne von bestimmten t-SNAREs. So bestimmen die SNAREs ganz wesentlich die Spezifität der Fusion. Zusätzlich wird durch den engen Kontakt der helikalen Domänen, die sich umeinander winden, die Fusion der beiden Membranen katalysiert (> Abb. 1.10). Die Fusion von zwei Membranen erfolgt, wenn sich diese in etwa 1,5 nm Abstand zueinander befinden. Dafür muss aber das Wasser von der hydrophilen Oberfläche der Membranen verdrängt werden – ein Prozess, der Energie kostet. Wahrscheinlich wird diese Energie durch einen Reißverschluss ähnliche enge Interaktion der beiden helikalen Domänen von v-SNARE und t-SNARE bereitgestellt. Der Kontakt der beiden SNAREs ist so fest, dass bestimmte Proteine, **NSF** (N-Ethylmaleimid-sensitiver Faktor) und **SNAP** (Soluble NSF Attachment Protein), nötig sind, um den Komplex zweier SNAREs nach erfolgter Fusion wieder aufzulösen. Die Rolle von SNAREs ist besonders gut bei der Fusion von synaptischen Vesikeln in Neuronen untersucht und wird daher in > Kap. 1.7.4 genauer beschrieben.

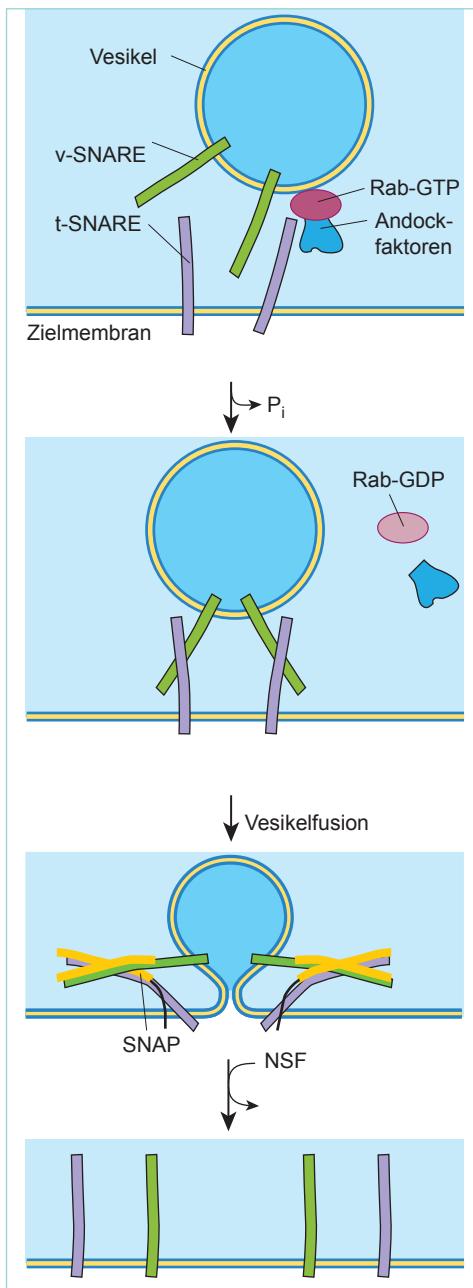


Abb. 1.10 Fusion eines Vesikel mir seiner Target-Membran. SNAP ist ebenfalls ein t-SNARE, das über einen Lipidrest mit der Membran verankert ist und NSF zum SNARE-Komplex geleitet. [L143]

Für die Vesikelfusion sind SNARE-Proteine und Rab-GTPasen wichtig. **SNARE-Proteine** sind für eine bestimmte Organelle spezifisch. Es gibt v-SNAREs auf der Vesikelmembran und t-SNAREs auf der Targetmembran. Die SNARE-Proteine sorgen für die Spezifität der Fusion (Erreichen des richtigen Ziels) und katalysieren die Membranfusion. Der Kontakt der beiden SNAREs muss nach der Fusion durch **NSF** (N-Ethylmaleimid-sensitiver Faktor) und **SNAP** (Soluble NSF Attachment Protein) wieder gelöst werden.

ABB. 1.10

Monomere **Rab-GTPasen** vermitteln die Membranfusion. Binden sie GTP, translozieren sie an die Membran und erleichtern die v-t-SNARE-Interaktion. Nach erfolgreicher Fusion wird GTP zu GDP hydrolysiert und Rab löst sich von der Membran.

Endozytose

Die Endozytose großer Vesikel wird als **Phagozytose** bezeichnet, die Endozytose kleiner Vesikel als **Pinozytose**.

Zur Phagozytose sind nur **Phagozyten** in der Lage. Bei der Phagozytose wird ein mit einem Signalmolekül (z. B. Antikörper) markierter Mikroorganismus von Phagozyten in das Phagosom aufgenommen, das mit dem Lysosom fusioniert, in welchem der Eindringling abgebaut wird.

Alle Zellen des Körpers nehmen gelöste Stoffe durch **Pinozytose** mit Clathrin-umhüllten Vesikeln auf. Eine Anreicherung bestimmter Substanzen gelingt durch membranständige Rezeptoren (**rezeptorvermittelte Endozytose**). Ein Beispiel ist Cholesterin. Membranen exprimieren einen LDL-(Low-Density Lipoprotein-)Rezeptor. LDL wird durch Endozytose aufgenommen, löst sich beim sauren pH des Endosoms vom Rezeptor und wird im Lysosom von Cholesterin getrennt. Der Rezeptor wird wieder in die Plasmamembran eingebaut. Ein ähnliches Beispiel ist der Transferrinrezeptor für die Eisenaufnahme.

Nicht jedes v-SNARE bindet an ein passendes t-SNARE und induziert die Fusion zweier Membranen. Die erfolgreiche Interaktion von SNAREs wird u. a. durch die **Rab-Proteine** vermittelt, eine Gruppe von mehr als 30 verschiedenen **monomeren GTPasen**. Haben Rab-Proteine GDP gebunden, sind sie inaktiv und befinden sich im Zytosol. Nach der Bindung von GTP translozieren sie an eine Membran, wobei ein Rab-Protein typischerweise nur auf einer spezifischen Organelle zu finden ist. Sie erleichtern dort die Interaktion von v-SNAREs und t-SNAREs und sind so entscheidend an der Regulation der Fusion zweier Membranen beteiligt. Nach erfolgreicher Fusion wird GTP zu GDP hydrolysiert und das Rab Protein löst sich von der Membran und bewegt sich wieder ins Zytosol (> Abb. 1.10).

Endozytose

Endozytose kann über große Vesikel (Durchmesser >250 nm) erfolgen (**Phagozytose**) oder durch kleine Vesikel (Durchmesser ca. 100 nm; **Pinozytose**).

Im menschlichen Organismus nehmen typischerweise nur spezialisierte **Phagozyten** (Fresszellen) Partikel über Phagozytose auf – dazu gehören die Makrophagen, die neutrophilen Granulozyten und die dendritischen Zellen (> Kap. 3.7). Die Phagozytose wird durch die Bindung von bestimmten Signalmolekülen an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der Phagozyten ausgelöst. Ein solches **Signalmolekül** ist z. B. der Fc-Anteil von Antikörpern, die an Mikroorganismen gebunden haben, und so die Phagozytose des Mikroorganismus durch Makrophagen oder Neutrophile triggern (> Kap. 3.7). Diese teils recht großen Phagosomen fusionieren dann mit **Lysosomen**, in denen der Mikroorganismus abgebaut wird.

Fast alle Körperzellen nehmen kontinuierlich Stoffe durch **Pinozytose** auf, in der Regel in der Form von Clathrin-ummantelten Vesikeln. Manche Substanzen werden in den Vesikeln angereichert und dadurch besonders effektiv aufgenommen. Dazu befindet sich in den Vesikeln ein membranständiger Rezeptor, der spezifisch an einen Liganden bindet und dann zusammen mit seinem Liganden über Endozytose aufgenommen wird (**rezeptorvermittelte Endozytose**). Beispiele:

- Benötigen Zellen **Cholesterin**, z. B. für die Synthese neuer Membranen, exprimieren sie einen Rezeptor für das Low-Density-Lipoprotein (LDL) auf ihrer Membran, mit dem LDL über Endozytose in die Zelle aufgenommen wird. Im niedrigen pH-Wert (ca. pH 6,0) der Endosomen löst sich das LDL wieder von seinem Rezeptor und wird in Lysosomen transportiert, in denen schließlich das Cholesterin aus dem LDL freigesetzt wird. Der LDL-Rezeptor hingegen wird recycelt und wandert an die Plasmamembran zurück, wo er ein neues LDL binden kann (> Abb. 1.11).
- **Transferrin** ist ein lösliches Protein, das Fe^{3+} im Blut transportiert (> Kap. 8.10.5). Bindet Fe^{3+} -Transferrin an den Transferrin-Rezeptor, wird der Komplex über Endozytose aufgenommen. Im sauren pH der Endosomen löst sich das Fe^{3+} vom Transferrin, das Transferrin bleibt aber an seinem Rezeptor gebunden und beide shuttle zurück zur Plasmamembran. Erst im neutralen extrazellulären pH-Wert löst sich auch das Transferrin wieder von seinem Rezeptor und kann nun ein neues Fe^{3+} -Ion

ABB. 1.11

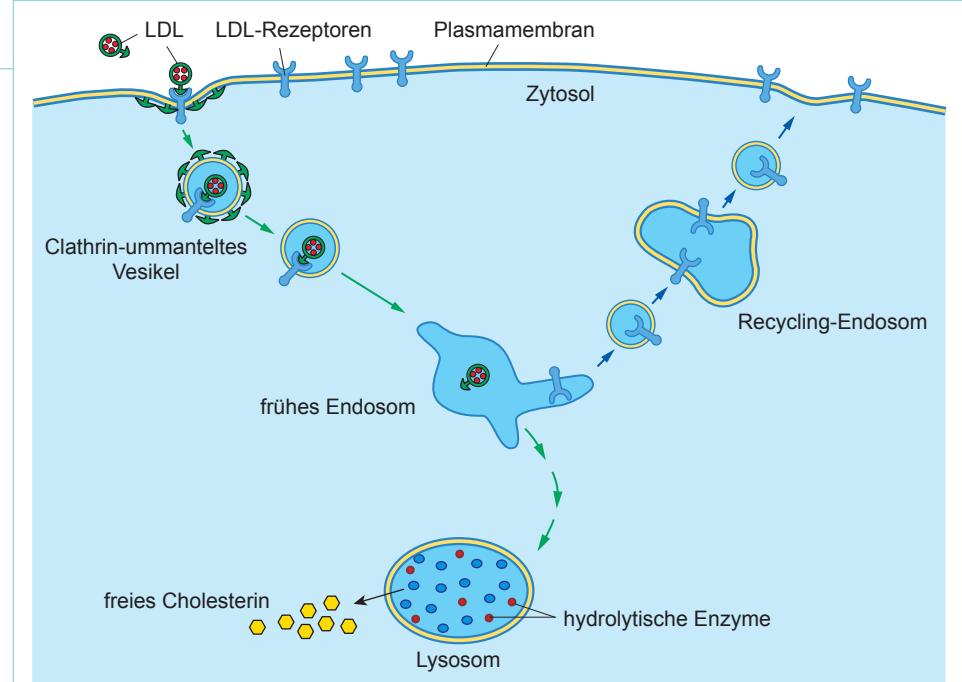


Abb. 1.11 Rezeptorvermittelte Endozytose des Low-Density-Lipoproteins (LDLs) [L143]

binden.

KLINIK**Hypercholesterinämie durch gestörtes Rezeptor-Recycling**

Die **Proprotein-Konvertase PCSK9** bindet extrazellulär an LDL-Rezeptoren und wird mit diesen in Leberzellen aufgenommen. Durch die Bindung wandert der LDL-Rezeptor nicht mehr zurück an die Plasmamembran, sondern wird intrazellulär abgebaut. Da die Rezeptoren nun nicht mehr für die LDL-Bindung zur Verfügung stehen, steigt der Plasmaspiegel von LDL. Mutationen im PCSK9-Gen können zum vermehrten Abbau der LDL-Rezeptoren führen und sind dann Ursache der **familiären Hypercholesterinämie**. Umgekehrt können PCSK9-Hemmer zur Senkung des Plasma-Cholesterinspiegels eingesetzt werden.

Wie wir beim LDL-Rezeptor und bei Transferrin gesehen haben, werden nicht alle Membranproteine, die durch Endozytose aufgenommen wurden, in Lysosomen abgebaut. Manche Proteine enden vielmehr in sogenannten **Recycling-Endosomen**, die später wieder mit der Plasmamembran fusionieren können. So enthalten Fett- und Leberzellen große Mengen eines Glukosetransporters (GLUT4) in Recycling-Endosomen. Nach der Stimulation der Zellen durch Insulin kommt es zum Einbau des Transporters aus diesen Recycling-Endosomen in die Plasmamembran und zur Glukoseaufnahme (> Kap. 10.7.1).

Exozytose

Alle Zellen sezernieren Substanzen durch **konstitutive Exozytose** von Vesikeln. Daneben gibt es spezialisierte Zellen, die Substanzen durch **regulierte Exozytose** freisetzen. Zu diesen Substanzen gehören z. B. Hormone (> Kap. 10.1), Neurotransmitter (> Kap. 1.7.4) und Verdauungsenzyme (> Kap. 8.10). Sie werden in den durch regulierte Exozytose freigesetzten Vesikeln konzentriert und gespeichert. Durch die Konzentrierung des Inhalts erscheinen diese Vesikel im Elektronenmikroskop dunkel und werden daher auch als **Dense-Core-Vesikel** bezeichnet. Alle sekretorischen Vesikel werden entlang von Mikrotubuli zur Plasmamembran transportiert (> Kap. 1.1.5) – in Axonen von Neuronen u. U. über mehr als einen Meter. Die Fusion der Dense-Core-Vesikel mit der Plasmamembran wird im Gegensatz zu den Vesikeln des konservativen Exozytoseweges aber erst durch ein Signal, z. B. ein Hormon, ausgelöst. So wird z. B. Histamin erst nach Bindung eines IgE-Antikörpers massiv aus Vesikeln der Mastzellen und basophilen Granulozyten freigesetzt (> Kap. 3.3.2) und trägt dann u. a. entscheidend zur allergischen Reaktion bei. In polarisierten Zellen, wie Epithelzellen und Neuronen, werden bestimmte Vesikel ausschließlich zur apikalen und andere ausschließlich zur basolateralen Membran transportiert. Dazu enthält das Cargo dieser Vesikel spezifische Signale, die von den Coat-Proteinen erkannt werden. Nach Fusion der Vesikel mit der Plasmamembran und Freisetzung des Vesikelinhals wird die Membran durch Endozytose wieder ins Zellinnere aufgenommen; dadurch wird die Oberfläche der Zelle konstant gehalten (> Kap. 1.7.4).

Synaptische Vesikel sind eine spezialisierte Form von sekretorischen Vesikeln. Ihre Exozytose wird typischerweise durch ein Aktionspotenzial ausgelöst. Dieser Mechanismus, der besonders gut untersucht ist, wird in > Kap. 1.7.4 besprochen.

Viele sezernierte Proteine werden als **inaktive Vorläuferproteine** synthetisiert und dann erst im Lumen der sekretorischen Vesikel weiter prozessiert. So entstehen aus **Prä-Pro-Proteinen** durch Abspaltung der Signalsequenz am Aminoterminus (> Kap. 1.1.3) zunächst Pro-Proteine, aus denen durch weitere proteolytische Spaltung schließlich die reifen Proteine, z. B. hydrolytische Enzyme, entstehen. Bei **Prohormonen** werden aus einem Vorläuferprotein sogar oft mehrere Hormone freigesetzt. Durch differenzielle Prozessierung können diese in verschiedenen hormonsezernierenden Zellen unterschiedlich sein. Dieser Prozess wird in > Kap. 1.7.4 näher besprochen.

1.1.5 Zytoskelett

Das Zytoskelett verleiht Zellen ihre Form, vermittelt ihre mechanische Interaktion mit der Umgebung und hält ihre innere Struktur aufrecht. Es besteht aus drei Typen von Filamenten:

- Mikrotubuli
- Aktinfilamente
- Intermediärfilamente

Mikrotubuli Sie bestimmen die Position der Organellen innerhalb der Zelle und vermitteln den intrazellulären Transport von Organellen und Vesikeln (> Kap. 1.1.4). Sie bestehen aus globulären Proteinuntereinheiten, die Heterodimere sind und aus jeweils einem **α -Tubulin** und einem **β -Tubulin** bestehen. Die Untereinheiten assemblieren zu langen Protofilamenten, wobei das α -Tubulin einer Untereinheit jeweils mit dem β -Tubulin der nächsten Untereinheit Head-to-Tail interagiert. Wenn Tubulin-Dimere GTP gebunden haben, werden sie zu bestehenden Mikrotubuli hinzugefügt, Hydrolise von GTP zu GDP hingegen beschleunigt ihre Dissoziation von den Mikrotubuli. 13 solcher Protofilamente lagern sich zu röhrenförmigen Filamenten zusammen, wobei bei allen am einen Ende ein α -Tubulin liegt und am anderen Ende ein β -Tubulin (> Abb. 1.12). So erhalten die Mikrotubuli eine Orientierung. An ihrem Plus-Ende, an denen sie mit β -Tubulinen enden, sind sie dynamisch – es werden schnell neue Untereinheiten ergänzt oder weggenommen. An ihrem Minus-Ende, an denen sie mit α -Tubulinen enden, sind sie hingegen eher statisch und der Turnover der Untereinheiten ist deutlich geringer. Mikrotubuli gehen typischerweise sternförmig vom **Zentrosom** aus, einer Struktur in der Nähe des Zellkerns. Dabei befinden sich die statischen Minus-Enden der Mikrotubuli am Zentrosom und die dynamischen Plus-Enden in der Peripherie der Zelle (> Abb. 1.6).

Nicht alle Proteine werden nach der Endozytose in Lysosomen abgebaut. Viele kommen in **Recycling-Endosomen**, die mit der Plasmamembran fusionieren.

Exozytose

Alle Zellen sezernieren durch **konstitutive Exozytose**. Spezialisierte Zellen können bestimmte Substanzen (Hormone, Neurotransmitter und Verdauungsenzyme) durch **regulierte Exozytose** freisetzen. Diese Substanzen werden in Vesikeln angereichert, die elektronenmikroskopisch dunkel erscheinen (**Dense-Core Vesikel**). Die sekretorischen Vesikel werden durch Mikrotubuli zur Membran transportiert. Im Gegensatz zur konstitutiven Exozytose läuft die regulierte Exozytose nur nach einem Signal ab (z. B. Bindung eines IgE-Antikörpers bei der Histaminfreisetzung aus Mastzellen).

Die Fusion **synaptischer Vesikel** wird durch ein Aktionspotenzial ausgelöst.

Viele Proteine werden als inaktive Vorläufer (**Prä-Pro-Protein**) synthetisiert und durch proteolytische Spaltung aktiviert.

1.1.5 Zytoskelett

Das Zytoskelett besteht aus drei Filamenttypen:

- Mikrotubuli
- Aktinfilamente
- Intermediärfilamente

Mikrotubuli verankern und transportieren Vesikel und Organellen intrazellulär. Sie bestehen aus heterodimeren Proteinuntereinheiten (einem **α -Tubulin** und einem **β -Tubulin**), die sich zu einem Protofilament zusammenlagern. 13 Protofilamente bilden ein röhrenartiges Filament. An einem Ende befindet sich α -Tubulin (Minus-Ende) am anderen β -Tubulin (Plus-Ende). Das Minus-Ende ist im Zentrosom nahe des Zellkerns verankert, die Plus-Enden befinden sich in der Zellperipherie und können dynamisch auf- und abgebaut werden.

KAPITEL

8 Gastrointestinaltrakt

Susanne Rohrbach

8.1	Einleitung	338
8.1.1	Makroskopischer Aufbau	338
8.1.2	Mikroskopischer Aufbau	340
8.2	Gastrointestinale Motilität	340
8.2.1	Digestive Phase	340
8.2.2	Interdigestive Phase	341
8.2.3	Neuronale Steuerung	342
8.2.4	Hormonelle Steuerung	343
8.2.5	Myogene Steuerung	345
8.3	Mundhöhle und Mundspeichel	346
8.3.1	Mundhöhle	346
8.3.2	Mundspeichel	346
8.4	Ösophagus	348
8.4.1	Motorik	348
8.4.2	Schluckreflex	349
8.4.3	Sekretion	350
8.5	Magen	350
8.5.1	Motorik	350
8.5.2	Sekretion	353
8.6	Pankreas	358
8.6.1	Sekretion	358
8.7	Leber	364
8.7.1	Anatomie	364
8.7.2	Funktion	364
8.7.3	Gallenflüssigkeit	365
8.8	Dünndarm	370
8.8.1	Aufbau und Funktion der Darmschleimhaut	370
8.8.2	Motorik	371
8.8.3	Sekretion	372
8.9	Dickdarm	372
8.9.1	Aufbau der Dickdarmschleimhaut	372
8.9.2	Motorik	374
8.9.3	Sekretion	375
8.10	Verdauung und Resorption von Nahrungsbestandteilen	375
8.10.1	Proteine, Peptide und Aminosäuren	375
8.10.2	Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten	376
8.10.3	Verdauung und Resorption von Lipiden	377
8.10.4	Verdauung und Resorption von Vitaminen und weiteren Nahrungsbestandteilen	379
8.10.5	Resorption von Elektrolyten	382
8.10.6	Resorption von Wasser	386
8.10.7	Stuhlzusammensetzung	387

Der Gastrointestinaltrakt ist ein lebenswichtiges System, zu dem neben allen Anteilen des Darms auch die Leber, die Gallenblase und das Pankreas gehören. Mach dir die Funktionen der einzelnen Anteile klar und merke dir, wie welcher Nährstoff aufgenommen wird. Sieh dir insbesondere die Regulation der einzelnen Vorgänge genau an.

8.11 Abwehrfunktion des Gastrointestinaltrakts	387
8.11.1 Unspezifische Abwehrmechanismen	387
8.11.2 Darmassoziiertes Immunsystem	388
8.11.3 Mikrobiom	390

FALL Im Sommer 2014 erkrankten europaweit hunderte Menschen an plötzlich einsetzendem Durchfall, Unwohlsein, Erbrechen, Bauchschmerzen und leichtem Fieber, mindestens zwei Menschen starben. Eine Salmonellen-Infektion, verursacht durch Eier aus Niederbayern, wurde damals als Ursache für das Auftreten dieser gastrointestinalen Beschwerden identifiziert. Viele der 2.500 bekannten Salmonella-Unterarten sind beim Menschen krankheitserregend. Enteritis-auslösende Salmonellen finden sich bei Nutz- und Haustieren, die jedoch selbst nur selten erkranken. Die Erreger werden durch verunreinigtes Wasser oder Nahrungsmittel übertragen. Nach oraler Aufnahme adhärieren Salmonellen an Enterozyten des Dünndarms und werden von diesen sowie von subepithelialen Makrophagen aufgenommen. Die Mukosenschädigung und die ausgeprägte Entzündungsreaktion der Darmschleimhaut lösen Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolyttransports im unteren Dünndarm aus. Bei immunschwächten Patienten können Salmonellen in den Blutkreislauf gelangen und systemische Infektionserscheinungen induzieren. Ein häufiger Infektionsherd für den Menschen sind Produkte mit rohen Eiern wie Speiseeis, Mayonnaise, Tiramisu oder Tortencremes. Die Zahl der Salmonellen-Vergiftungen steigt in den Sommermonaten an, mit der höchsten Inzidenz bei Kindern unter 10 Jahren. In der Regel erfolgt therapeutisch der Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes, jedoch kein Antibiotika-Einsatz.

8.1 Einleitung

8.1.1 Makroskopischer Aufbau

Gliederung

Zum **Gastrointestinaltrakt** (Verdauungstrakt) gehören Mund, Pharynx, Ösophagus, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Leber, Gallenwegen und Pankreas.

Bei der **Verdauung** werden die Nahrungsbestandteile in Moleküle zerlegt und aufgenommen.

Die **Zähne** dienen der mechanischen Zerkleinerung der Nahrung. Im **Magen** beginnen Protein- und Fettverdauung. Im **Dünndarm** findet der Hauptanteil der Resorption statt (Wasser und Elektrolyte auch im **Dickdarm**). Zusätzlich können z. B. über Gallensekrete auch Stoffwechselendprodukte ausgeschieden werden.

Innervation

Beginn und Ende der Verdauung (**Nahrungsaufnahme und Defäkation**) sind willkürlich gesteuert. Die gastrointestinale Motilität oder Sekretion wird autonom durch das enterische Nervensystem reguliert. Dieses unterliegt einer Modulation durch Sympathikus und Parasympathikus.

Abwehrsystem

Der Gastrointestinaltrakt besitzt ein darmassoziiertes Immunsystem (**GALT = Gut-associated Lymphoid Tissue**). Es schützt vor Krankheitserregern und ist für die Entwicklung der oralen immunologischen Toleranz gegenüber harmlosen Antigenen verantwortlich.

8.1 Einleitung

8.1.1 Makroskopischer Aufbau

Gliederung

Der Gastrointestinaltrakt (Verdauungstrakt) besteht aus **Mundhöhle**, **Pharynx (Rachen)**, **Ösophagus**, **Magen**, **Dünndarm** und **Dickdarm**. In diesen Schlauch mit unterschiedlichen Funktionsbereichen und diversen Ventilen geben auch die **Speicheldrüsen**, die **Leber** mit den **Gallenwegen** und das **Pankreas** ihr Sekrete ab. Sie sind ebenfalls Teil des Verdauungsapparates.

Zum Vorgang der **Verdauung** gehören die Aufnahme und die Zerkleinerung der Nahrung, die Aufspaltung von Nahrungsbestandteilen in niedermolekulare Verbindungen, sowie deren Resorption und anschließende Aufnahme ins Blut oder in die Lymphe.

In der **Mundhöhle** wird die Nahrung mechanisch zerkleinert (**Zähne**), gleitfähig gemacht (**Speichel**) und beginnt die Verdauung der Kohlenhydrate. Mit Hilfe des Schluckaktes wird die Nahrung aus dem Mund in die **Speiseröhre** und von dort weiter in den **Magen** transportiert. Hier beginnt mit Hilfe des Magensekretes die Fett- und Proteinverdauung. Im **Dünndarm** wird Dank der Sekretionsprodukte von **Pankreas**, **Leber** und des Dünndarm die Verdauung fortgesetzt. Außerdem erfolgt hier ein großer Teil der Resorptionsvorgänge der niedermolekularen Verbindungen der Nahrungsbestandteile. Wasser und Elektrolyte werden auch im **Dickdarm** resorbiert. Der Verdauungstrakt ist außerdem ein wichtiges Ausscheidungsorgan für unverdauliche Nahrungsbestandteile sowie über die Galle auch für metabolisierte Hormone (besonders Steroide), Medikamente oder das Hämoglobin-Abbauprodukt Bilirubin. Nicht nur die Funktion, sondern auch die Passagezeiten in den einzelnen Abschnitten des Verdauungstraktes unterscheiden sich erheblich (> Abb. 8.1).

Innervation

Der Beginn der Verdauung, die **Nahrungsaufnahme**, wird ebenso wie ihr Ende, die **Defäkation**, willkürlich gesteuert. Der Transport des Nahrungsbreies durch den Verdauungstrakt mit Hilfe der gastrointestinale Motilität, die gastrointestinale Sekretion, die Verdauung und die Resorption in Blut und Lymphe unterliegen jedoch nicht der Willkür, sondern werden **autonom** vermittelt. Dabei werden die Motorik im Magen-Darm-Trakt ebenso wie gastrointestinale Sekretionsvorgänge entscheidend durch das **enterische Nervensystem** (Plexus myentericus, Plexus submucosus) gesteuert. Beide Vorgänge werden durch das **autonome Nervensystem** (Parasympathikus, Sympathikus) und eine Vielzahl gastrointestinaler Hormone und Mediatoren in ihrer Aktivität moduliert.

Abwehrsystem

Ähnlich wie andere Schleimhäute besitzt auch der Darm mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe. Zu diesem darmassoziierten Immunsystem (**GALT = Gut-associated Lymphoid Tissue**) gehören diffuse Ansammlungen von Immunzellen in der Lamina propria der Schleimhaut und zwischen den Epithelzellen im gesamten Magen-Darm-Trakt sowie organisiertes lymphatisches Gewebe in Form der **Peyer-Plaques** im Ileum und der **Appendix veriformis**. Es schützt vor dem Eindringen krankheitserregender Substanzen und Mikroorganismen und ist für die Entwicklung der oralen immunologischen Toleranz gegenüber harmlosen körperfremden Nahrungsbestandteilen verantwortlich.

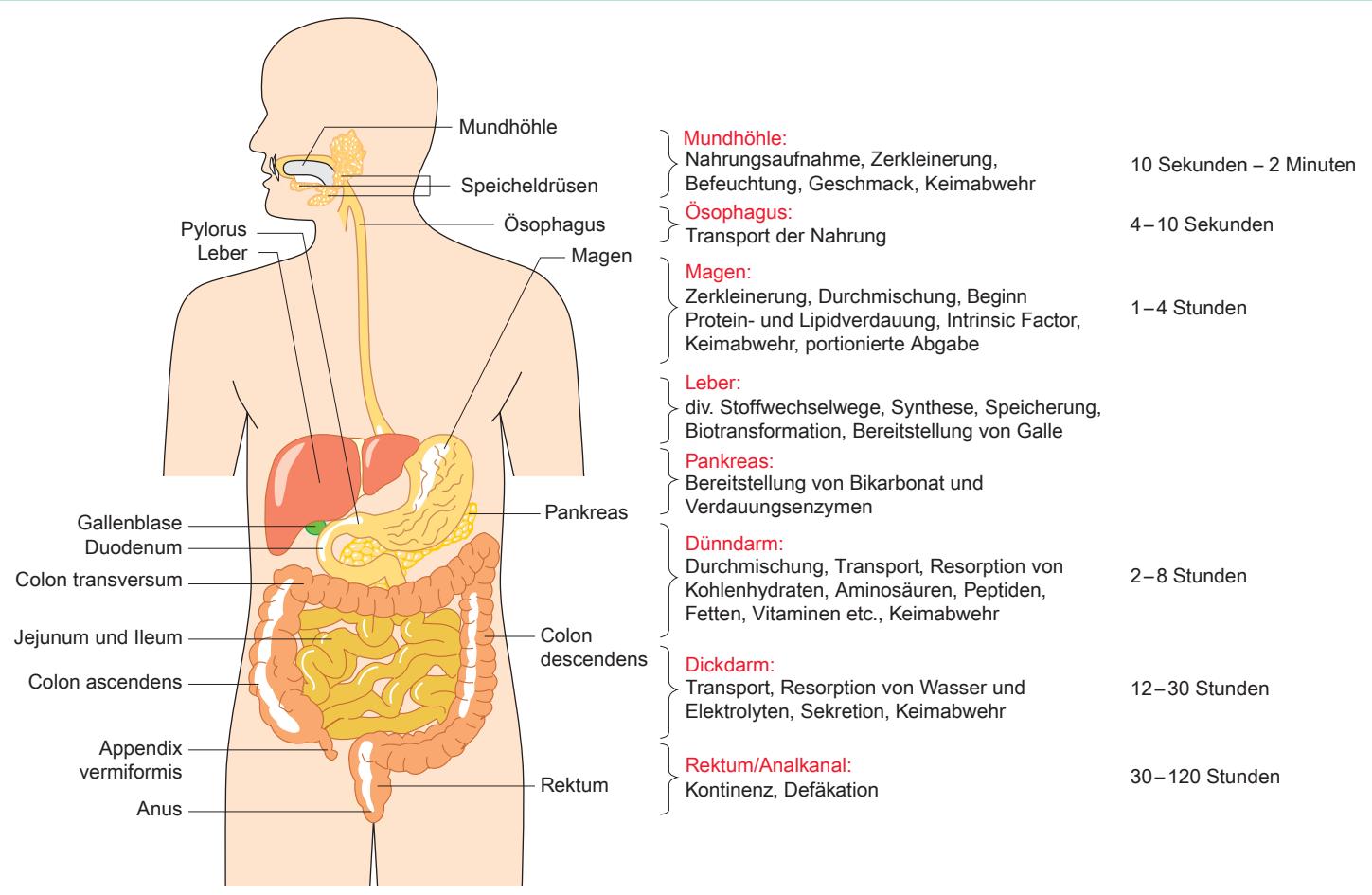


Abb. 8.1 Übersicht über den Gastrointestinaltrakt [L143]

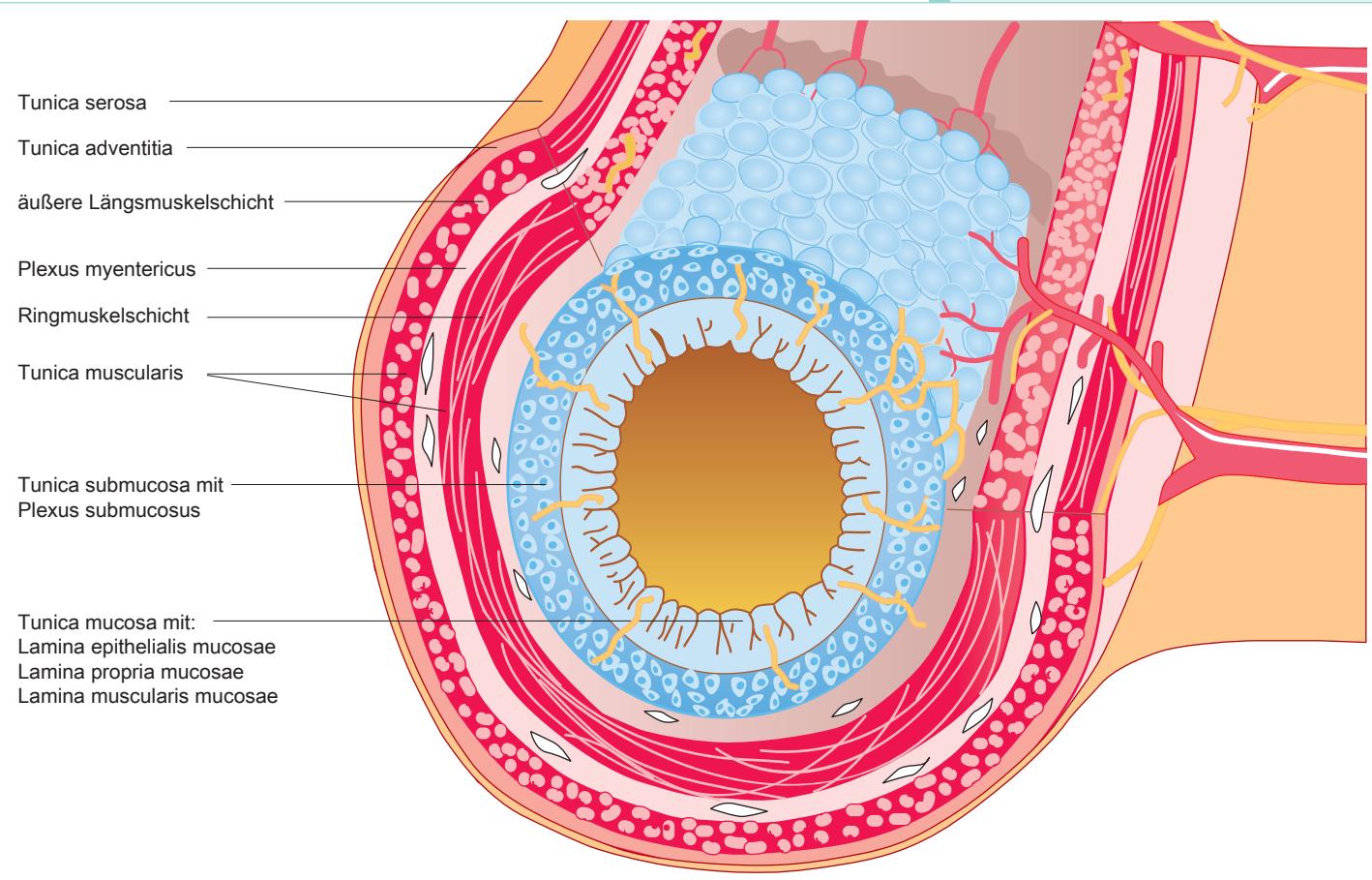


Abb. 8.2 Wandschichten des Darms [L143]

8.1.2 Mikroskopischer Aufbau

Die Darmwand besteht von innen nach außen aus **Mukosa**, **Submukosa**, **Muscularis** und **Adventitia**.

Die **Muscularis** besteht aus einer **inneren Ring-** und einer **äußeren Längsmuskulatur** und hat die **Funktion** die Nahrung zu zerkleinern, zu durchmischen und zu transportieren.

8.2 Gastrointestinale Motilität

8.2.1 Digestive Phase

Die **digestive Phase** mit rhythmische Bewegungsmustern, wie der Peristaltik, beginnt nach der Nahrungsaufnahme.

Der **Propulsionsreflex** dient zum Transport der Nahrung nach aboral. Dabei wird durch nahrungsbedingte Dehnung der Darmwand eine aborale Kontraktion der Längsmuskulatur und im oralen Bereich eine Kontraktion der Ringmuskulatur mit Erschlaffung der Längsmuskulatur bewirkt. Dieses Muster läuft wellenförmig in aboraler Richtung. Der Darm wird quasi „ausgestrichen“.

Die **nichtpropulsive Peristaltik** dient der Durchmischung. Bei **Segmentationen** kommt es zu lokalen Kontraktionen der Ringmuskulatur. Dieses Bewegungsmuster fördert die Durchmischung und den Kontakt der Nahrung mit den Darmzotten. **Pendelbewegungen** sind hin und her wandernde Kontraktionen der Längsmuskulatur. Auch sie dienen der Durchmischung der Nahrung.

Zeitweise muss der Darminhalt gespeichert werden. Sogenannte **Sphinkteren** verhindern den Weitertransport. Zusätzlich muss die Sphinkterkontraktion mit den umgebenden Darmabschnitten koordiniert werden und der Darm muss große Mengen Nahrungsbrei ohne Druckerhöhung speichern können (**Akkommodation**).

Die Motilitätsmuster unterscheiden sich in den einzelnen Abschnitten des Verdauungstraktes:

- Propulsive Peristaltik: Ösophagus bis Kolon
- Nicht propulsive Motilität: Dünn- und Dickdarm
- Akkommodation: Magen, Colon ascendens und Rektum
- Sphinkteren: Mageneingang, Magenausgang, Sphinkter Oddi, Ileozökal- und Analbereich

8.1.2 Mikroskopischer Aufbau

Grundlage für die gastrointestinale Motilität ist der anatomische Aufbau der Darmwand (> Abb. 8.2). Sie setzt sich von innen nach außen zusammen aus:

- Tunica mucosa (Schleimhaut) mit ihren drei Schichten
 - Lamina epithelialis mucosae (Epithel)
 - Lamina propria mucosae (Bindegewebe) und
 - Lamina muscularis mucosae (Muskelschicht)
- Submucosa (Tunica submucosa)
- Muscularis (Tunica muscularis)
- Adventitia (Tunica adventitia)

Die **Muscularis** besteht aus dem **Stratum circulare** (innere Ringmuskelschicht) und dem **Stratum longitudinale** (äußere Längsmuskelschicht). Das innere Blatt des Bauchfells (Tunica serosa) hüllt die intraperitoneal gelegenen Baucheingeweide ein.

8.2 Gastrointestinale Motilität

Die gastrointestinale Motilität sorgt dafür, dass die aufgenommene Nahrung zerkleinert, durchmischt und in aborale Richtung durch den Verdauungstrakt transportiert wird. Sie unterscheidet sich im Nüchternzustand und nach Nahrungsaufnahme.

8.2.1 Digestive Phase

Mit der Nahrungsaufnahme beginnt die digestive Phase, in der typische phasische Bewegungsmuster wie Pendelbewegungen, rhythmische Segmentationen oder Peristaltik nachweisbar sind (> Abb. 8.3).

Propulsive Peristaltik Die propulsive Peristaltik ist von entscheidender Bedeutung für den oral-aboralen Transport. Der **Propulsionsreflex** ist verantwortlich für den Weitertransport des Nahrungsbreis durch den Verdauungstrakt in aborale Richtung. Der Reflexbogen besteht aus einem afferenten Neuron, Interneuron und einem efferenten Neuron. Die Reizung von Dehnungssensoren induziert eine Erschlaffung der Ringmuskulatur und Kontraktion der Längsmuskulatur im aboralen Anschnitt. Im oralen Anschnitt hingegen werden eine Kontraktion der Ringmuskulatur und eine Erschlaffung der Längsmuskulatur induziert. Die Kontraktion der Muskulatur und die vorauslaufende Erschlaffung setzen sich wellenförmig über den Magen und den Darm fort.

Nicht propulsive Peristaltik Die nicht propulsive Peristaltik beruht hingegen auf ringförmigen Kontraktionen, die sich nicht über lange Strecken fortsetzen. Ebenso dienen auch **Segmentationen**, lokale Kontraktionen der Ringmuskulatur, welche nur eine Dauer von wenigen Sekunden besitzen und immer wieder an anderen Stellen des Darms erneut auftreten, nicht dem gerichteten Transport, sondern der Durchmischung des Darminhaltes. Die Frequenz des Auf- und Abbaus der Einschnürungen nimmt nach kaudal ab. Neben der Durchmischung mit Verdauungssäften, sorgen diese ringförmigen Einschnürungen auch für den Kontakt des Nahrungsbreis mit den Darmzotten und unterstützen die lokale Durchblutung. **Pendelbewegungen** werden durch lokale Kontraktionen der Längsmuskulatur hervorgerufen, welche auf kurzer Strecke hin und her wandern. So erfolgt eine Längsverschiebung der Darmwand über den Darminhalt hinweg, was ebenfalls der Durchmischung des Nahrungsbreis und dem Kontakt des Nahrungsbreis mit der Darmwand dient.

Frequenz Rhythmische **Segmentations- und Pendelbewegungen** erfolgen im Magen mit einer Frequenz von ca. 3/min, im Duodenum mit 12/min, im Jejunum mit 10/min, im Ileum mit 8/min und im Kolon mit 3/min.

Sphinkteren Der Darminhalt wird zeitweise an bestimmten Stellen gespeichert, bis er für den Weitertransport geeignet ist. Dafür muss durch „Ventile“, kontrahierende Sphinkteren mit lang anhaltender tonischer Kontraktion, der Transport verhindert werden und gleichzeitig muss der davor liegende Abschnitt der Gastrointestinaltraktes die Fähigkeit besitzen, ohne Erhöhung des intraluminalen Drucks unterschiedlich große Mengen des Darminhaltes zu speichern (**Akkommodation**). Dies erfordert eine Koordination der Sphinkterfunktion mit den proximal und distal gelegenen Abschnitten des Magen-Darm-Kanals.

Verteilung Die verschiedenen **Motilitätsmuster** sind nicht in allen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes ähnlich ausgeprägt:

- **Propulsive Peristaltik** ist vom Ösophagus bis zum Kolon nachweisbar.
- **Pendelbewegungen und Segmentationsbewegungen** sind im Dünn- und Dickdarm besonders ausgeprägt.
- **Tonische Dauerkontraktionen** finden sich im Bereich von Sphinkteren im Bereich des distalen Ösophagus, am Magenausgang, im Ileozökalbereich, im Bereich der Mündung von Gallen- und Pankreasgang ins Duodenum (sog. Sphincter Oddi) sowie am Anus.
- **Akkommodationsvorgänge** kann man im Fundus des Magens, im Colon ascendens und im Rektum nachweisen.

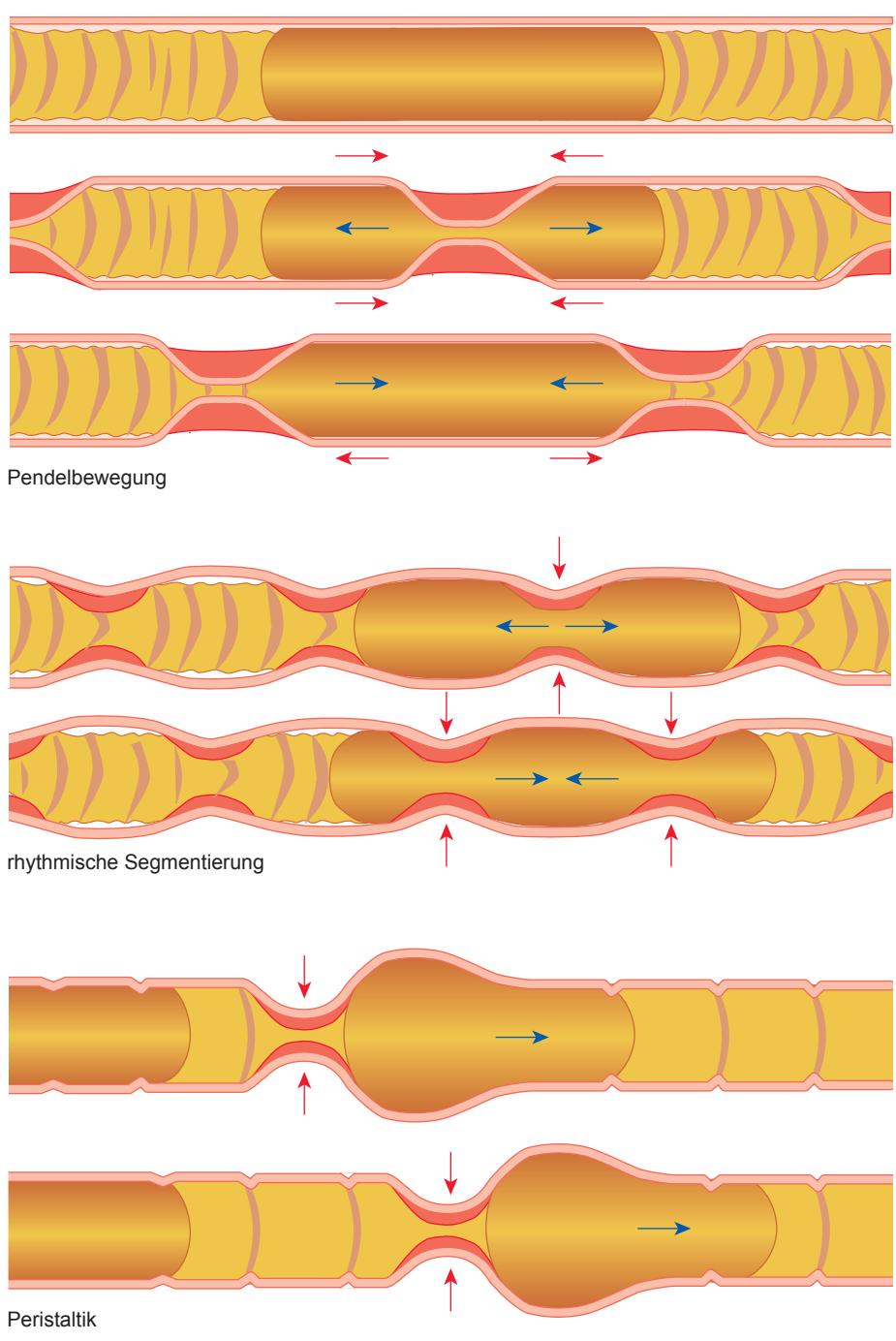


Abb.8.3 Bewegungsmuster [L143]

8.2.2 Interdigestive Phase

Migrierender Motorkomplex In der interdigestiven Phase treten in typischer Abfolge mehrere Phasen auf. Dieses zyklische, motorische Aktivitätsmuster des Magens und des Dünndarms wird als migrierender motorischer Komplex (Migrating Motor Complex, MMC) bezeichnet (> Abb. 8.4). Wenn Magen und Dünndarm keine größeren Mengen an Speisebrei mehr enthalten, setzt eine **Ruhephase (Phase I)** von ca. 60 Minuten ein. Es folgt eine Phase mit ungerichteteter Motorik mit bis zu 50 % der Maximalaktivität (**Phase II**, Dauer 30 min). Im Anschluss beobachtet man analwärts gerichtete motorische Wellen mit bis zu 100 % Maximalaktivität (**Phase III**, Dauer 15 min). An diese Phase schließt sich eventuell noch eine kurze Übergangsphase verminderter motorischer Aktivität an (**Phase IV**, Dauer 5 min), bis es schließlich wieder zur Ruhephase (Phase I) kommt.

Die **Frequenz** der MMCs ist nachts höher (alle 30–90 Minuten) als tagsüber (alle 90–120 Minuten). Durch Nahrungsaufnahme wird der MMC unterbrochen. Ziel der motorischen Wellen, die am Kolon enden, ist die Entfernung von Nahrungsresten, unverdaulichem Material und Fremdkörpern aus dem Dünndarm und das Verhindern eines überschießenden Bakterienwachstums. Bei gestörtem MMC kann es zu einer Fehlbesiedlung des Dünndarms mit Bakterien aus dem Kolon kommen.

ABB. 8.3

8.2.2 Interdigestive Phase

In der interdigestiven Phase tritt ein aus vier Phasen bestehender **migrierender Motorkomplex (MMC)** auf:

1. Ruhephase (60 min)
2. Ungerichtete Motorik (30 min)
3. Analwärts gerichtete motorische Wellen (15 min)
4. Verminderte motorische Aktivität

5. Wieder Ruhephase
Diese MMCs reinigen den Darm von Fremdkörpern und Speiseresten und verhindern die bakterielle Überwucherung des Dünndarms. Ge-steuert wird die interdigestive Phase durch den Parasympathikus und das Hormon Motilin.

Der MMC beginnt meist im Magenantrum, seltener im Duodenum oder proximalen Jejunum und ist gelegentlich mit Geräuschen durch den Transport von Gas und Flüssigkeit verbunden („Magenknurren“). Auch der untere Ösophagussphinkter, der Spincter Oddi und die extrahepatischen Gallenwege sind einbezogen. Außerdem werden in dieser Reinigungsphase des Darmes Magen-, Gallen- und Bauchspeicheldrüsensekret gebildet. Die interdigestive Motilität wird wahrscheinlich durch den Parasympathikus gesteuert, jedoch ebenfalls von Cajal-Schrittmacherzellen ausgelöst. Der Übergang von der Phase II zur Phase III scheint vom Hormon Motilin mitgesteuert zu werden.

ABB. 8.4

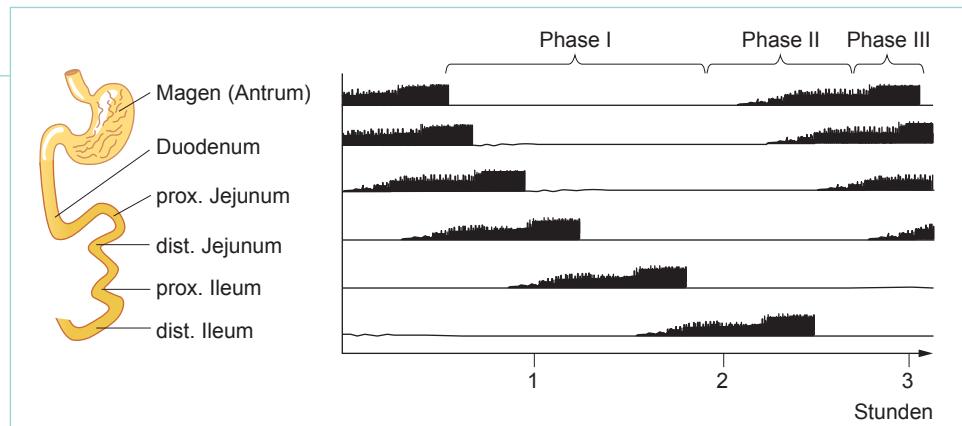


Abb. 8.4 Migrierender Motorkomplex (MMC) [L143]

KLINIK**Motilin**

Die intravenöse Applikation von Motilin kann ebenso wie Ghrelin oder das Antibiotikum Erythromycin, ein Motilinagonist, vorzeitig die Phase III des MMC auslösen. Störungen im Ablauf des MMC wie eine Persistenz trotz Nahrungsaufnahme, ein retrograder Verlauf in Phase III, eine verlängerte Phase I oder ein kompletter Ausfall des MMC beobachtet man vor allem bei schwerkranken Patienten auf Intensivstationen.

8.2.3 Neuronale Steuerung**Enterisches Nervensystem**

Motorik, Sekretion, Resorption und Blutfluss des Gastrointestinaltrakts werden durch das **enterische Nervensystem** reguliert. Die Neurone liegen im **Plexus myentericus** (= Auerbach) zwischen den beiden Muskelschichten und im **Plexus submucosus** (= Meissner) in der Submukosa. Der Plexus myentericus steuert vor allem die Darmmotorik, der Plexus submucosus Durchblutung und Sekretion.

Es gibt erregende und hemmende Neurone, die sich einer Vielzahl von **Mediatoren** bedienen (z. B. Acetylcholin, Noradrenalin, NO, ATP, Neuropeptid Y u. a.). Zudem werden **sensorische Impulse** (Chemo-, Mechano-, Thermo- und Schmerzensoren) durch afferente Neurone zum ZNS geleitet.

Sympathikus und Parasympathikus modulieren das enterische Nervensystem.

8.2.3 Neuronale Steuerung**Enterisches Nervensystem**

Die motorischen und sekretorischen Funktionen des Verdauungstraktes werden durch ein eigenes Nervensystem, das sogenannte **enterische** oder **intrinsische Nervensystem**, gesteuert. Es liegt komplett in der Wand des Verdauungstraktes und reicht vom Ösophagus bis zum Bereich des Anus. Die Zahl der Neurone ist mit > 100 Millionen sogar höher als im Rückenmark.

Das enterische Nervensystem reguliert die Darmmotilität, die Sekretion und Resorption im Gastrointestinaltrakt sowie den gastrointestinalen Blutfluss. Die Zellkörper der Neurone des enterischen Nervensystems liegen vor allem im **Plexus myentericus** (Auerbach-Plexus) und dem **Plexus submucosus** (Meissner-Plexus). Die Ganglien des Plexus myentericus liegen zwischen der Ringmuskelschicht und der Längsmuskelschicht. Die Ganglien des Plexus submucosus befinden sich zwischen der Ringmuskulatur und der Mukosa. Beide sind vielfältig miteinander verbunden. Vereinfachend kann man jedoch sagen, dass der Plexus myentericus hauptsächlich für die Steuerung des Muskeltonus und des Rhythmus der Kontraktion zuständig ist, während der Plexus submucosus Sekretion, Resorption und lokale Durchblutung reguliert.

Das enterische Nervensystem besteht aus **Motoneuronen**, **Interneuronen** und **afferenten Neuronen**. Anders als im Skelettmuskel gibt es im enterischen Nervensystem für die Innervation der glatten Muskulatur der Darmwand sowohl erregende als auch hemmende efferente Neurone. Als **Transmitter** spielen neben Acetylcholin und Noradrenalin eine Vielzahl weiterer Mediatoren wie **VIP** (vasoaktives intestinales Peptid), **ATP**, **NO**, **Serotonin**, **Enkephaline**, **Dynorphin**, **Substanz P** oder **Neuropeptid Y** eine Rolle. Eine hemmende Wirkung auf die Darmmotorik vermitteln neben Noradrenalin auch NO, ATP, Enkephaline, Dynorphin und Neuropeptid Y. VIP induziert eine relaxierende Wirkung an der glatten Muskulatur, ein Effekt der insbesondere im Bereich der Sphinkteren von Bedeutung ist. Acetylcholin, Substanz P und Serotonin hingegen stimulieren die neuromuskuläre Übertragung und wirken daher exzitatorisch auf die glatte Muskulatur. Afferenzen von beiden Plexus leiten sensorische Impulse von Mechano-, Chemo-, Thermo- und Nozizeptoren zum ZNS (> Abb. 8.5).

Vegetatives Nervensystem

Sympathikus und Parasympathikus wirken modulierend auf die weitgehend unabhängigen Schaltkreise des enterischen Nervensystems ein. Sympathische und parasympathische Fasern stehen sowohl mit dem Plexus myentericus als auch mit dem Plexus submucosus in Verbindung (> Abb. 8.5).

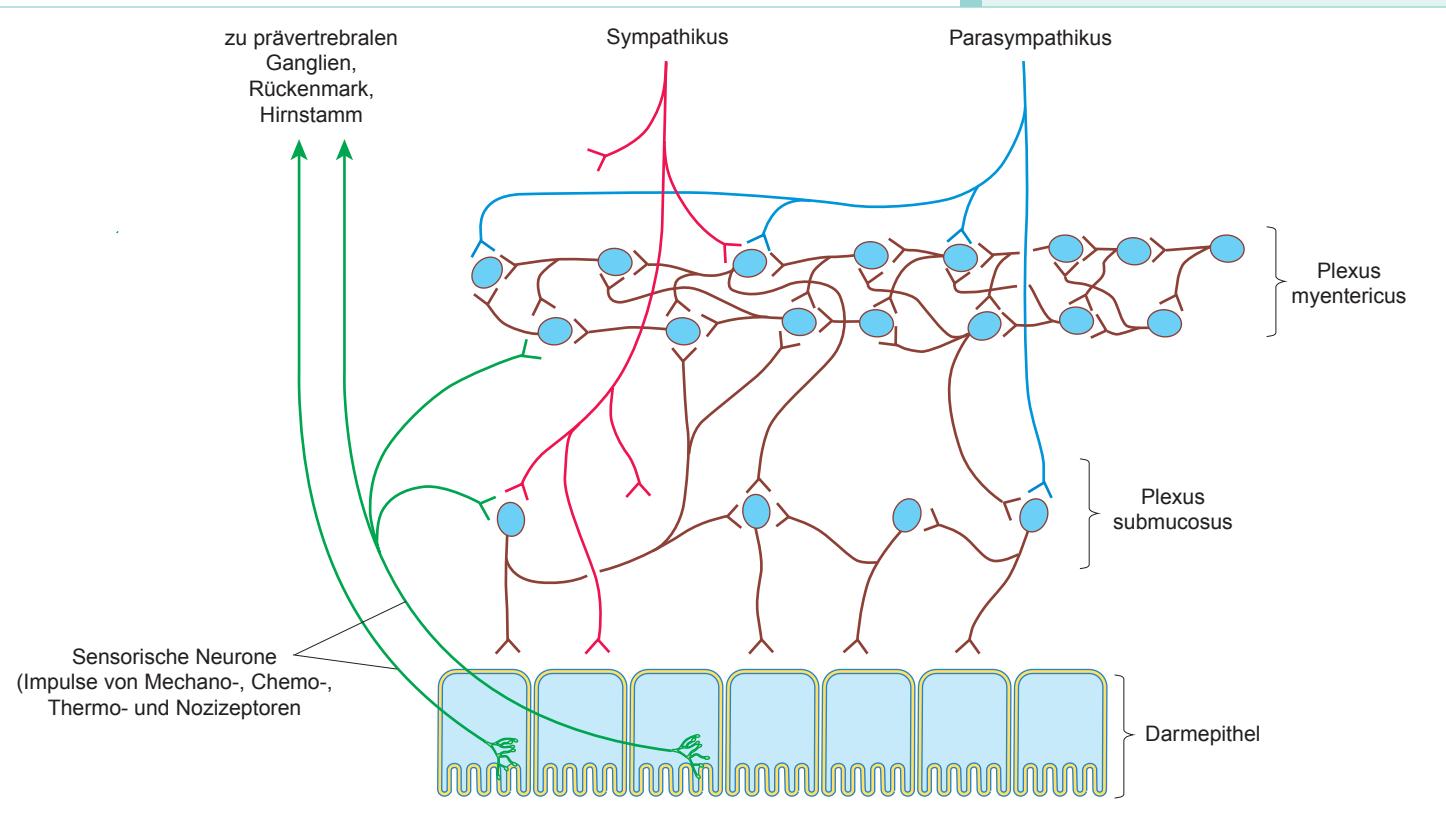


Abb. 8.5 Neuronale Steuerung der Verdauungstrakte [L143]

Parasympathikus Die vegetativen Zentren des Parasympathikus im Hirnstamm innervieren die Glandula submandibularis und die Glandula sublingualis (**N. facialis**), die Glandula parotidea (**N. glossopharyngeus**) sowie den Ösophagus, den Magen, den Dünndarm, die Leber, die Gallenblase, das Pankreas und den Dickdarm bis zum Cannon-Böhm-Punkt (**N. vagus**). Das Colon sigmoideum, das Rektum und der Anus sind dabei ebenso wie Ösophagus, Magen und Pankreas deutlich besser parasympathisch innerviert als die anderen Abschnitte des Darms. Ab dem linken Drittel des Colon transversum bis zum Rektum und Anus erfolgt die parasympathische Innervation über Fasern aus dem **sakralen Rückenmark**.

Die **präganglionären Fasern** enden an den Ganglien der intramuralen Plexus des Magen-Darm-Traktes. Neurotransmitter ist das **Acetylcholin** (ACh), das an nikotinerge ACh-Rezeptoren der Ganglienzellen bindet. Auch an den **postganglionären Nervenendigungen** fungiert ACh als Transmitter, bindet jedoch an muskarinerge ACh-Rezeptoren. Die parasympathische Innervation erhöht hier den Muskeltonus der glatten Muskulatur und verstärkt Peristaltik und Sekretion. Am muskarinergen ACh-Rezeptoren wirkt Atropin antagonistisch, wodurch die Magen-Darm-Tätigkeit (Sekretion und Peristaltik) vermindert wird. Außerdem senkt der Parasympathikus den Tonus der glatten Muskulatur der Sphinkteren (Ösophagus, Magen, Anus), sodass der Weitertransport der Nahrung und schließlich die Defäkation ermöglicht werden.

Sympathikus Die präganglionären Fasern des Sympathikus für den Magen-Darm-Trakt stammen aus den Seitenhörnern des Rückenmarks (Thorakal 5 bis Lumbal 2) und werden in **prävertebralen Bauchganglien** (Ganglion coeliacum, Ganglion mesentericum superius, Ganglion mesentericum inferius) umgeschaltet. Zur Umschaltung auf das **zweite Neuron** verwendet auch der Sympathikus den Transmitter ACh mit nikotinergen Rezeptoren. **Postganglionärer Überträgerstoff** ist **Noradrenalin**. Der Sympathikus kann über präsynaptische α_2 -Adrenozeptoren die Motilität des Magen-Darm-Trakts moderat hemmen. Außerdem erhöht er über postsynaptische α_1 -Adrenozeptoren den Tonus der Sphinkteren und vermittelt über β_2 -Adrenozeptoren eine Relaxation der glatten Darmmuskulatur. Die Wirkung des Sympathikus ist dabei anders als beim Parasympathikus gleichmäßig über den gastrointestinalen Trakt verteilt.

Nichtadrenerge-nichtcholinerge Fasern

Zusätzlich zu den genannten Neuronen finden sich auch sogenannte nichtadrenerge-nichtcholinerge Fasern (NANC) im Verdauungstrakt, die sowohl hemmend als auch erregend wirken können:

- Hemmung der Darmmotilität durch NO, ATP, Enkephaline, Dynorphin, NPY, VIP und Somatostatin
- Stimulierende Wirkung auf die Kontraktion der glatten Muskulatur durch Substanz P und Serotonin
- Erhöhung durch Sphinktertonus durch endogene Opioide (Enkephaline, Dynorphine)

8.2.4 Hormonelle Steuerung

Die Koordination der Tätigkeit des Magen-Darm-Traktes unterliegt neben der neuronalen Steuerung auch dem Einfluss von Hormonen. Ebenso wie die neuronalen Regulationssysteme wird auch die Freisetzung dieser endo-, para-, auto- oder neurokrin wirksamen Mediatoren mit Hilfe von sensorischen Im-

Die vegetativen Zentren des **Parasympathikus** liegen im Hirnstamm und im Sakralmark. Bis zum Cannon-Böhm-Punkt nahe der linken Kolonflexur wird der Magen-Darm-Trakt parasympathisch durch den **N. vagus** versorgt. Distal dieses Punktes übernehmen die Fasern des Sakralmarks.

Die parasympathische Versorgung besteht aus zwei Neuronen. Das **erste präganglionäre Neuron** reicht bis in die Darmwand, wo es das postganglionäre Neuron durch Acetylcholin (ACh) über den nikotinischen ACh Rezeptor (nAChR) aktiviert. Das **postganglionäre Neuron** sezerniert ebenfalls ACh, das aber an muskarinerge Rezeptoren (mAChR) bindet. Der Parasympathikus steigert Peristaltik und Sekretion.

Die **präganglionären Fasern des Sympathikus** stammen aus den Seitenhörnern des Rückenmarks und werden in den **Bauchganglien** umgeschaltet (ACh und nAChR). **Postganglionär** wird **Noradrenalin** sezerniert. Der Sympathikus hemmt die Motilität des Magendarmtrakts, steigert den Sphinktertonus und relaxiert die glatte Muskulatur der Darmwand.

Zusätzlich gibt es **nichtadrenerge-nichtcholinerge Fasern** (NANC), die sowohl hemmend als auch erregend wirken können.

8.2.4 Hormonelle Steuerung

Neben der neuronalen Regulation wird die Tätigkeit des Magen-Darm-Trakts durch Hormone gesteuert.

Die Freisetzung wird durch sensorische Reize koordiniert und durch **enteroendokrine Zellen** vollzogen.

Die **gastrointestinale Hormone** lassen sich nach ihrer Aminosäuresequenz in fünf Gruppen einteilen:

- **Gastrin-Gruppe:** Gastrin und Cholezystokinin (CCK)
- **Sekretin-Gruppe:** Sekretin, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP; früher: gastrales inhibitorisches Peptid) und Enteroglukagon
- **Somatostatin-Gruppe:** Somatostatin-14 und Somatostatin-28
- **PP-Gruppe:** Pankreatisches Polypeptid, Neuropeptid Y und Peptid YY
- **Motilin-Gruppe:** Motilin und Ghrelin

Die **Freisetzung** der **gastrointestinale Hormone** erfolgt durch Vagusaktivität oder sensorische Reize. Ihre **Wirkung** ist teilweise endokrin und teilweise parakrin.

Inkretine wie Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1) und GIP fördern die Insulinfreisetzung und verzögern die Magenentleerung und so die Glukoseaufnahme.

pulsen von Mechano-, Chemo-, Thermo- und Nozizeptoren gesteuert, und so eine koordinierte Verdauung und Resorption der Nahrungsbestandteile gewährleistet. Daneben wird die Freisetzung einiger gastrointestinaler Hormone auch nerval z. B. durch den N. vagus gesteuert. Vor allem im Magen, Pankreas und Dünndarm gibt es mehr als 20 verschiedene dieser **enteroendokrinen Zellen**, die Hormone oder hormonähnliche Mediatoren freisetzen. Diese Zellen bilden keine endokrinen Drüsen, sondern sind als Einzelzellen oder Zellgruppen über den Magen-Darm-Trakt verteilt. Sie finden sich im Drüseneipitel des Magens sowie im Epithel von Dünnd- und Dickdarm.

Die **gastrointestinale Hormone** werden anhand ihrer Aminosäuresequenz in mehrere Gruppen eingeteilt:

- **Gastrin-Gruppe:** Gastrin und Cholezystokinin (CCK)
- **Sekretin-Gruppe:** Sekretin, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP; früher: gastrales inhibitorisches Peptid) und Enteroglukagon
- **Somatostatin-Gruppe:** Somatostatin-14 und Somatostatin-28
- **PP-Gruppe:** Pankreatisches Polypeptid, Neuropeptid Y und Peptid YY
- **Motilin-Gruppe:** Motilin und Ghrelin.

Einige gastrointestinale Hormone, wie Gastrin, Cholezystokinin, Sekretin und Somatostatin-28, werden als Antwort auf eine Vagusaktivierung oder einen spezifischen **Freisetzungssreiz**, wie die Aktivierung von Chemo- oder Mechanosensoren durch Nahrungsbestandteile, ins Blut abgegeben. Andere, wie Somatostatin-14, vermitteln parakrine Effekte an Nachbarzellen. Einzelheiten zu Syntheseort, Freisetzungsreizen oder Hauptwirkungen der wichtigsten gastrointestinalen Hormone sind in > Tab. 8.1 zusammengefasst. Klinisch interessant sind auch die sogenannten **Inkretine**, welche im Dünndarm gebildet werden und einen wichtigen Einfluss auf die Glukosehomöostase ausüben. Zu diesen gehören Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) und GIP. Sie fördern die Insulinsynthese und Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas und hemmen gleichzeitig die Glukagonausschüttung. Außerdem wird die Magenentleerung verlangsamt und damit die Glukoseaufnahme ins Blut verzögert.

KLINIK

Inkretinanaloga und -inhibitoren

Inkretinanaloga bzw. -inhibitoren des Inkretinabbaus (Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren) haben mittlerweile Einzug in die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 gehalten. Ihre Wirkung beruht auf einer Stimulation der Insulinausschüttung.

Tab. 8.1 Mediatoren und lokal wirksame Hormone des Gastrointestinaltrakts (Falls nicht anders angegeben, wird die Freisetzung des gastrointestinalen Hormons/Mediators durch den Anstieg des entsprechenden Reizes induziert.)

Mediator/Hormon	Aminosäuresequenz	Ursprung	Stimulus	Wirkung
Gastrin	QLGPQGPPHLVADPSKK-QGPWLEEEEAYGWMDF	G-Zellen (Magen, Duodenum)	Peptide, pH ↑ (Magen), Vagusaktivität, Dehnung	Sekretion von HCl und Pepsinogen ↑ Magenmotilität ↑ Schleimhautwachstum ↑
Cholezystokinin (CCK; = Pankreozymin)	KAPSGRMSIVKNL-QNLDPHRISDRDYMGMWMDF	I-Zellen (Duodenum, Jejunum), Nervenendigungen	Aminosäuren/Peptide, Fettsäuren	Sekretion von Pankreasenzymen ↑ Gallenblasenkontraktion ↓ Sekretinwirkung ↑ HCl-Sekretion ↓ Magenentleerung ↓ Pepsinogensekretion ↑
Sekretin	HSDGTFITSELSRLRE-GARLQRLLQGLV	S-Zellen (Duodenum, Jejunum)	pH ↓ (Duodenum), Gallensalze, Fettsäuren	HCO_3^- -Sekretion (Pankreas, Gallengänge) ↑ HCl-Sekretion ↓ Magenentleerung ↓ Pepsinogensekretion ↑
VIP (vasoaktives intestinales Peptid)	HADGVFTSDFSLLGQLSAKKY-LESLM	Nervenendigungen (NANC)	Aktivierung enterischer Nerven (ACh)	HCl-Sekretion ↓ Pepsinogensekretion ↑ Intestinale Sekretion ↑ Motilität ↓
Motilin	FVPITYGELQRMQEKENRKQGQ	M-Zellen (Duodenum, Jejunum)	pH ↓ (Duodenum), Gallensalze, Fettsäuren	Interdigestive Motilität ↑ Magenentleerung ↑
Ghrelin	GSSFLSPEHQRVQQRKESKKPP-AKLQPR	Gr-Zellen (Magen), ε-Zellen (Pankreas)	Glukose ↓ bei Hungerzuständen (Magen)	HCl-Sekretion ↑ Magenentleerung ↑ Nahrungsaufnahme ↑ Energieumsatz ↓ Sekretion von Wachstumshormon ↑
GIP (glukoseabhängiges insulinotropes Peptid)	YAEGTFSIDYSIAMDKIHQQD-FVNWLAAQKGKNDWKHNITQ	K-Zellen (Jejunum)	Fettsäuren, Glukose, Aminosäuren, (Duodenum)	Insulinsekretion ↑ HCl-Sekretion ↓ Magenmotilität ↓ Magenentleerung ↓
GLP-1 (Glucagon-like Peptid-1)	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI-AWLVKRG	L-Zellen (Dünndarm)	Glukose, Fettsäuren	HCl-Sekretion ↓ Motilität ↓ Insulinsekretion ↑ Glukagon Sekretion ↓ Magenentleerung ↓ Appetit ↓

Tab. 8.1 Mediatoren und lokal wirksame Hormone des Gastrointestinaltrakts (Falls nicht anders angegeben, wird die Freisetzung des gastrointestinalen Hormones/Mediators durch den Anstieg des entsprechenden Reizes induziert.) (Forts.)

Mediator/Hormon	Aminosäuresequenz	Ursprung	Stimulus	Wirkung
Somatostatin	SANSNPAMAPRER-KAGCKNFFWKTFTSC	D-Zellen (Pankreas, Magen, Dünndarm), Nervenendigungen	Fettsäuren, Gallensalze, Peptide	Magensaftsekretion ↓ Freisetzung von Gastrin, VIP, Motilin, Sekretin, Cholezystokinin ↓ Interdigestive Motilität ↓
Pankreatisches Polypeptid (PP)	APLEPVYPGDNATPEQMAQYA-ADLRRYINMLTRPY	F-Zellen (Pankreas)	Aminosäuren/Peptide, Vagusaktivität	Pankreassekretion ↓ Darmmotilität ↓
Neuropeptid Y (NPY)	YPSKPDNPGEDAPADEMARYS-SALRHYNILTRQRY	Nervenendigungen	Aktivierung enterischer Nerven (ACh)	Durchblutung ↓ (Potenzierung der Wirkung von Noradrenalin)
Histamin		ECL-Zellen (Magen)	Vagusaktivität	HCl und Pepsinogen Sekretion ↑
Neurotensin	QLYENKPRRPYIL	N-Zellen (Ileum), Nervenendigungen	Fettsäuren	Magensaftsekretion ↓ Pankreassekretion ↑
Substanz P	RPKPQQFFGLM	Nervenendigungen	Aktivierung enterischer Nerven (ACh)	Intestinale Motilität ↑
Gastrin-Releasing Peptid (GRP)	VPLPAGGGTVLTKMYPRG-NHAWVGHL	Nervenendigungen	Aktivierung enterischer Nerven (ACh)	Gastrin Freisetzung ↑
Galanin	GWTLNSAGYLLG-PHAVGNHRSFSKNGLTS	Nervenendigungen	?	Gastrointestinale Motilität ↑, Magensaftsekretion ↓

8.2.5 Myogene Steuerung

Die **glatte Muskulatur** des Gastrointestinaltrakts gehört auf Grund ihrer funktionellen Organisation zum Single-Unit-Typ, bei dem benachbarte Zellen über Gap Junctions ein funktionelles Synzytium bilden. Ausgangspunkt der Motilität sind Schrittmacherzellen, die interstitiellen Cajal-Zellen, deren Ruhemembranpotenzial rhythmischen Spontandepolarisationen unterliegt.

Die **Cajal-Zellen**, die sich anatomisch nicht von anderen glatten Muskelzellen unterscheiden, bilden ein Netzwerk zwischen der longitudinalen und der zirkulären Muskelschicht. Die rhythmischen Potenzialschwankungen der Cajal Zellen sind jedoch zunächst nicht stark genug, um eine Muskelkontraktion auszulösen. Sie werden als **Slow Waves** bezeichnet. Der basale Rhythmus der Slow Waves liegt im Sekunden- oder Minutenbereich und ist organspezifisch (**basale organeigene Rhythmisik, BOR**). Die Frequenz der Slow Waves nimmt vom Duodenum zum Ileum ab. Wird jedoch das Schwellenpotenzial erreicht, so können durch die Öffnung spannungsgesteuerter Ca^{2+} -Kanäle Aktionspotenziale (**Spikes**) ausgelöst werden, die zur Kontraktion der glatten Muskulatur führen (► Abb. 8.6). Durch eine Dehnung der glatten Muskelzellen oder eine Aktivierung des vegetativen Nervensystems mit ACh-Freisetzung kann eine Depolarisation über das Schwellenpotenzial induziert werden.

Eine begrenzte Anzahl solcher Aktionspotenziale wird als **Spikesalve** bezeichnet. Diese führt zu einer kurzen, **phasischen Kontraktion** der glatten Muskulatur wie sie bei Segmentationen oder der Peristaltik auftritt. Eine lang anhaltende Überschreitung des Schwellenpotenzials löst kontinuierliche Aktionspotenziale aus, die zu einer lang anhaltenden **tonischen Kontraktion** z. B. in Sphinktern führt. Während ACh nach Bindung an muskarinerge ACh-Rezeptoren die Membran depolarisiert und so die Frequenz der Spikesalven steigert, bewirkt **Adrenalin** über die Aktivierung von β_2 -Adrenozeptoren eine Hyperpolarie.

8.2.5 Myogene Steuerung

Die glatten Muskelzellen des Gastrointestinaltrakts sind über Gap Junctions verbunden und bilden so ein funktionelles Synzytium. Ausgangspunkt der Spontanaktivität sind **Cajal-Zellen** (Schrittmacherzellen), die rhythmisch depolarisieren.

Die Potenzialschwankungen (**Slow Waves**) der Cajal-Zellen können keine Kontraktion auslösen. Wird das Schwellenpotenzial erreicht, öffnen sich spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle (Aktionspotenzial = **Spikes**) und folgt eine Kontraktion. Dies kann z. B. durch Dehnung erreicht werden.

Eine **Spikesalve** führt zu **phasischen Kontraktionen** (z. B. Peristaltik), eine kontinuierliche Aktivierung löste eine **tonische Dauerkontraktion** aus (Sphinktere). ACh steigert, Adrenalin und eine Hypokaliämie senken die Erregbarkeit der glatten Muskelzellen.

ABB. 8.6

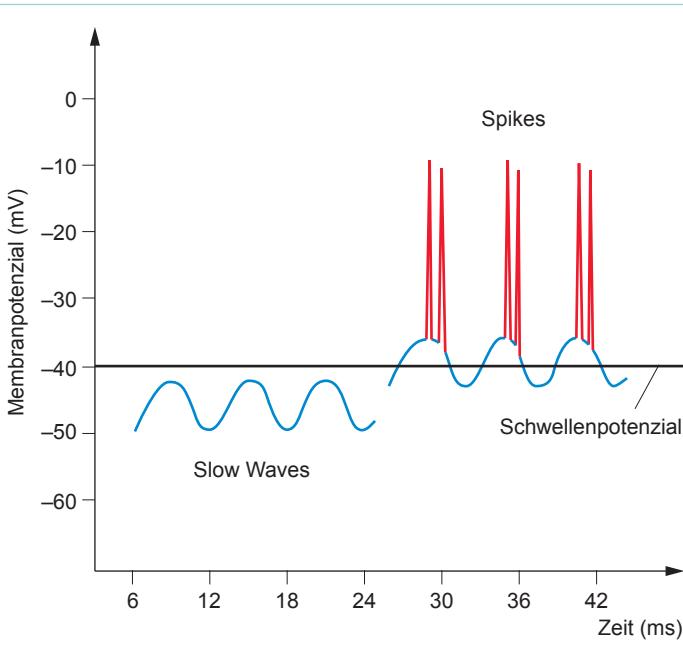


Abb. 8.6 Slow Waves und Spikes [L143]

8.3 Mundhöhle und Mundspeichel

8.3.1 Mundhöhle

In der Mundhöhle wird die Nahrung mechanisch zerkleinert und durch den Speichel gleitfähig gemacht. Der Kauvorgang stimuliert parallel die Magensaftsekretion (Auslösung der **kephalischen Verdauungsphase**).

8.3.2 Mundspeichel

90% des **Speichels** werden von den **großen Speicheldrüsen** (Glandulae submandibulares, parotidea und sublinguales) gebildet. Den größten Anteil übernehmen die Glandulae sublinguales. Speichel hat Abwehrfunktion, unterstützt die Verdauung und macht Nahrung gleitfähig.

TAB. 8.2

8.3 Mundhöhle und Mundspeichel

8.3.1 Mundhöhle

In der Mundhöhle wird die Nahrung mit Hilfe der **Zähne** zerkleinert. Das menschliche Gebiss ist angelegt für Mischkost. Schneide- und Eckzähne können Nahrung zerschneiden oder zerreißen, die Backen- und Mahlzähne zermahlen die Nahrungsbestandteile durch Kaubewegungen. Im Bereich der Scheidezähne wirken dabei Kräfte von bis zu 250 N, im Bereich der Backenzähne von mehr als 1.000 N. Obwohl diese Zerkleinerung durch die Zähne keine zwingende Voraussetzung ist, erleichtert sie die darauffolgenden Prozesse bis hin zur Resorption. Am Kauvorgang sind neben den Zähnen die **Kaumuskulatur**, die **Zunge**, die **Wangen** und der **Gaumen** beteiligt. Feste Nahrung wird zu Partikeln im Millimeterbereich zerrieben. Gleichzeitig stimuliert der Kauvorgang auch die Speichel- und Magensaftsekretion und fördert die Geschmackswahrnehmung, wodurch reflektorisch die **kephalische Verdauungsphase** ausgelöst wird. Der **Speichel** ist notwendig, um die Nahrung für den Schluckvorgang gleitfähig zu machen.

8.3.2 Mundspeichel

In der Mundhöhle finden sich zahlreiche kleine speichelbildende Drüsen, deren Sekret jedoch für eine ausreichende Befeuchtung nicht ausreicht. 90% des Speichels stammen daher aus den paarig angelegten **Speicheldrüsen**, die täglich 0,5–1,5 l Speichel produzieren (> Tab. 8.2). Dieser macht die Nahrung gleitfähig, dient der Erregerabwehr und unterstützt die Verdauung.

Tab. 8.2 Speichelproduktion durch die Speicheldrüsen

Drüsen	Anteil an der Speichelproduktion	Speichelart	Zusammensetzung
Glandulae submandibulares (Unterkieferdrüsen)	60–70 %	Seromukös	Höherer Gehalt an Glykoproteinen, den Muzinen
Glandulae parotidea (Ohrspeicheldrüsen)	25–40 %	Serös	Reich an Wasser, Elektrolyten und α -Amylase Arm an Glykoproteinen
Glandulae sublinguale (Unterzungendrüsen)	ca. 5 %	Seromukös	Höherer Gehalt an Glykoproteinen, den Muzinen

Funktion des Speichels

Der Speichel hat **reinigende und antibakterielle Funktion** (IgA, Laktoferrin, Lysozym). Die antibakterielle Funktion ist essenziell für die **Zahngesundheit** des Menschen. Zudem enthält der Speichel **Amylase**, welche die Kohlenhydratverdauung einleitet.

Bildung von Primär- und Sekundärspeichel

Die großen Speicheldrüsen des Mundes bilden in ihren Azini den **Primärspeichel**, der in den Ausführungsgängen modifiziert wird. Er besteht zu 99 % aus Wasser und hat eine plasmaähnliche Elektrolytzusammensetzung mit etwas höheren K⁺-Konzentration. Triebkraft der **Sekretion** ist eine basolaterale Na⁺/K⁺-ATPase, die einen basolateralen Na⁺-K⁺-2Cl⁻-Kotransporter (NKCC1) antreibt. Dies führt zur Kalium- und Chloridaufnahme in die Zelle. Cl⁻ rezirkuliert in das Lumen während K⁺ die Zelle basal verlässt. Es entsteht ein lumennegatives transepitheliales Potenzial, das durch parazellulären Na⁺-Transport ausgeglichen wird. Wasser folgt osmotisch.

Funktion des Speichels

Der Speichel hat durch seinen Gehalt an IgA, Lysozym, Laktoferrin, Laktoperoxidase und prolinreichen Proteinen, die auch für den Schutz des Zahnschmelzes essenziell sind, eine **reinigende und antibakterielle Wirkung**. Außerdem enthält der Speichel auch **Enzyme**, wie α -Amylase, saure Lipase sowie eine Ribonuklease, die jedoch für den Erwachsenen nicht essenziell sind. Die α -Amylase (Ptyalin) leitet die Verdauung der Stärke durch Spaltung von α -1,4-glykosidischen Bindungen ein. Durch den niedrigen pH-Wert im Magen wird das Enzym inaktiviert. Außerdem enthält der Speichel **Kallikrein**, **Wachstumsfaktoren** (Nerve Growth Factor, Epidermal Growth Factor) sowie das Vitamin-B₁₂-bindende Glykoprotein **Haptocorrin**, das zu den R-Proteinen zählt. Eine bedeutende Rolle spielt der Speichel auch für die Zahngesundheit. Er umspült und reinigt die Zähne, puffert aggressive Nahrungssäuren ab und remineralisiert den Schmelz.

Bildung von Primär- und Sekundärspeichel

Primärspeichel Die großen Mundspeicheldrüsen, die zu den exokrinen bzw. sekretorischen Drüsen gehören, weisen Endstücke (Azini) und ein Ausführungsgangsystem auf. Die **Azini** bilden den Primärspeichel, der in den Ausführungsgängen modifiziert wird. Er besteht zu 99 % aus Wasser. Das in den Azini gebildete Primärsekret hat insbesondere im stimulierten Zustand eine plasmaähnliche Elektrolytzusammensetzung (plasmaisoton), besitzt jedoch eine höhere K⁺-Konzentration (bis zu 10 mmol/l). Treibende Kraft für die Sekretion des Primärsereichels in den Azini ist der sekundär-aktive Transport von Cl⁻. Die basolaterale Na⁺/K⁺-ATPase treibt einen ebenfalls basolateral lokalisierten Na⁺-K⁺-2Cl⁻-Kotransporter (NKCC1) an und sorgt so für die Aufnahme von K⁺ und Cl⁻ in die Zelle. Die intrazelluläre Cl⁻-Konzentration steigt, sodass Cl⁻ durch einen apikalen Cl⁻-Kanal ins Lumen diffundieren kann, während K⁺ die Zelle über einen basolateralen K⁺ Kanal verlässt. Das daraus resultierende lumennegative transepithiale Potenzial stellt die Triebkraft für den passiven parazellulären Transport von Na⁺ dar. Dem aus der NaCl Anreicherung im Lumen resultierenden osmotischen Gradient folgt Wasser (> Abb. 8.7).

Sekundärspeichel Das Primärsekret wird im abführenden Gangsystem in seiner Zusammensetzung verändert, u. a. wird die Osmolarität vermindert und der pH-Wert erhöht. Es erfolgt eine NaCl-Resorp-

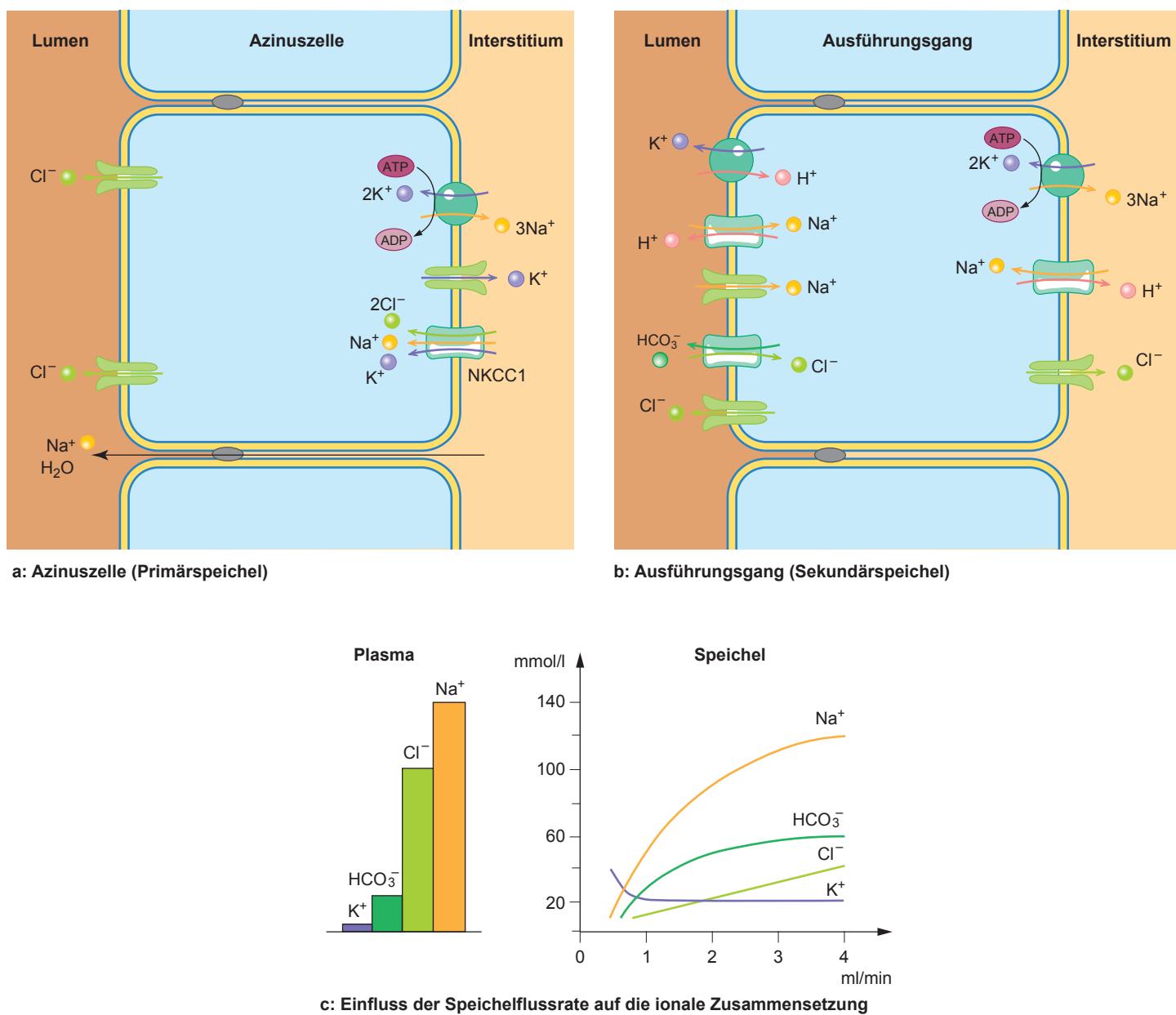


Abb.8.7 Speichelproduktion [L143]

tion und KHCO_3 -Sekretion. Dabei wird Na^+ über epitheliale Na^+ -Kanäle (ENaC) und Na^+/H^+ -Austauscher (NHE-1/-2/-3) resorbiert, während im Austausch K^+ sezerniert wird. Da jedoch die Na^+ -Resorption die K^+ -Sekretion übersteigt, entsteht ein negatives Potenzial von ca. -70 mV in den Ausführungsgängen. Es fördert die Cl^- -Resorption mit Hilfe von Cl^- -Kanälen (z. B. CFTR) oder durch $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -Austauscher (AE2). Der letztgenannte Transportvorgang sorgt außerdem für einen Anstieg der HCO_3^- -Konzentration im Sekundärspeichel. Unter Ruhebedingungen entsteht so ein K^+ -reicher (30 mmol/l), HCO_3^- -reicher (50–70 mmol/l) und NaCl -ärmer (15 mmol/l), hypotoner Sekundärspeichel (> Abb. 8.7). Die **Elektrolytzusammensetzung** des Sekundärspeichels ändert sich mit der Sekretionsrate. Bei hohen Flussraten verkürzt sich die Zeit, welche für die Na^+ -Resorption und die K^+ -Sekretion zu Verfügung steht. Dadurch steigen die Na^+ - und die Cl^- -Konzentration wieder an, während die K^+ -Konzentration abfällt. Der Sekundärspeichel bleibt jedoch weiterhin hypoton. Der pH-Wert des Mundspeichels liegt bei Ruhesekretion bei 6–7, nach Stimulation kann er bis auf pH 8 ansteigen.

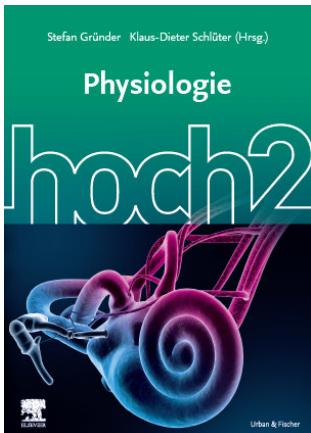
KLINIK

Sjögren-Syndrom

Beim Sjögren-Syndrom, einer chronischen Autoimmunkrankheit der Tränen- und Speicheldrüsen, führt ein lymphozytärer Entzündungsprozess allmählich zur Atrophie und Fibrose der Drüsen und zu einer erheblichen Reduzierung ihrer Sekretionsleistung. Aufgrund der Beteiligung der Mundspeicheldrüsen leiden die Patienten an Mundtrockenheit (**Xerostomie**), die das Schlucken fester Speisen erschwert. Zähne und Zahnhalterapparate zeigen eine starke Neigung zu Karies und parodontalen Erkrankungen.

In den Ausführungsgängen wird die Osmolarität des Primärspeichels vermindert und der pH-Wert erhöht. Dies gelingt durch eine NaCl -Resorption und eine KHCO_3 -Sekretion. An der NaCl -Resorption sind epitheliale Na^+ -Kanäle (ENaC) und Cl^- -Kanäle (z. B. CFTR) beteiligt. Der **Sekundärspeichel** ist daher hypotoner, natrium- und chloridärmer sowie kaliumreicher als Primärspeichel. Bei hohen Flussraten nähern sich die Elektrolytkonzentrationen des Sekundärspeichels dem des Primärspeichels an (kürzere Resorptionszeit).

So verstehen Sie Physiologie wirklich und meistern Prüfungen ganz leicht!



Das engagierte Autorenteam aus Dozenten und Studenten sorgt für eine verständliche, übersichtliche sowie leicht lesbare Darstellung der Physiologie für das Medizinstudium.

Das komplett neue Lehrbuch greift die aktuellen Entwicklungen im medizinischen Curriculum auf und integriert klinische Inhalte. Zahlreiche einprägsame Abbildungen mit einheitlicher Bildsprache veranschaulichen den Stoff. Die Anforderungen von Regel- und Modell/Reformstudiengängen sind gleichermaßen abgedeckt.

Mit hoch2 kommt die Erfahrung von Lehrenden und Lernenden auf ideale Art zusammen. Lehrbuch und Excerpt in einem, hilft es Ihnen beim unterrichtsbegleitenden Erarbeiten des physiologischen Wissens und dem schnellen Wiederholen vor der Prüfung.

Die über einen PIN im Buch freischaltbare digitale Version der Inhalte ermöglicht einen fließenden Medienwechsel beim Lernen.

2 in 1:

Lehrbuch

Das Lehrbuch in der Hauptspalte wurde von erfahrenen Physiologie-Dozent/Innen geschrieben. Diesen gelingt es, die Physiologie anschaulich zu erklären und Zusammenhänge verständlich zu machen.

Excerpt von Studenten für Studenten

In der Randspalte leisten studentische Autoren Orientierungshilfe und filtern für die enorme Stofffülle optimal zum konzentrierten Wiederholen. Sie haben das Fach bereits gelernt und wissen, wie schriftliche Klausuren und mündliche Prüfungen am effektivsten und effizientesten zu meistern sind. Durch farbige Punkte in der Randspalte haben sie die relevanten Inhalte aus dem Lehrbuchtext markiert und sie durch ihre Erfahrung und Tipps ergänzt. So ist Ihre Vorbereitung auf das nächste Examen ein Klacks.

Lernen leicht gemacht

Was ist wichtig für ein Lehrbuch? Wie soll ein Lehrbuch strukturiert sein, um gut damit lernen zu können? Wir haben Studierende direkt gefragt und die Antworten gleich umgesetzt:

Text: Der Text ist umfassend, gut lesbar und verständlich. In der Randspalte reicht das Wichtigste in Stichpunkten.

Abbildungen: Zusammenhänge lassen sich besser anhand von Schemazeichnungen verdeutlichen und lernen.

gelbe (Merke-)Kästen: Was muss ich mir merken? Das Allerwichtigste kurz, knapp und einprägsam im Merke-Kasten.

Fall: Kurze Fallbeispiele mit charakteristischer Symptomatik illustrieren das Thema und setzen es in ein anschauliches Beispiel um.

Klinik-Kästen: weisen auf klinische Bezüge hin und unterstützen den Transfer zum ärztlichen Alltag.

Prüfungsvorbereitung

Lerntipps: Dank der Eselsbrücken, Merkhilfen und Tipps der studentischen Coautoren fällt das Lernen leichter.

Übungsfragen fürs Mündliche: Wiederholen und Verstehen des Kapitelinhalts – die Fragen geben einen kleinen Ausblick auf die nächste mündliche Physiologie-Prüfung.

IMPP-Prüfungsschwerpunkte: Was bringt Punkte im Staatsexamen? Jedes Kapitel bietet eine kurze gewichtete Checkliste mit den prüfungsrelevanten Themen der letzten Jahre.

NKLM-Lernziele: Orientierungshilfe rund um die Kompetenzen und Fertigkeiten, die die Medizinstudierenden beherrschen sollten, aus dem nationalen kompetenzorientierten Lernzielkatalog Medizin.

Diese Bände sind bereits erschienen: hoch2 Biochemie, Neurologie und hoch2 Pädiatrie

Physiologie hoch2

Gründer, S., Schlüter, K.

2019. 704 S., kartoniert mit praktischer Umschlagsklappe mit wichtigen Infos

ISBN: 978-3-437-43461-7



ELSEVIER

elsevier.de

Empowering Knowledge