

Kapitel 19

Geschmack und Geruch

H. Hatt

19.1 Bau der Geschmacksorgane und ihre Verschaltung – 409

19.2 Geschmacksqualitäten und Signalverarbeitung – 410

19.3 Eigenschaften des Geschmackssinns – 414

19.4 Aufbau des Riechsystems und seine zentralen Verschaltungen – 415

19.5 Geruchsdiskriminierung und deren neurophysiologische Grundlagen – 417

19.6 Funktional wichtige Eigenschaften des Geruchssinns – 420

Literatur – 422



Einleitung

Die 48-jährige Hausfrau T.K. erschien heute morgen in der Praxis und klagte, dass sie seit etwa 3 Wochen beim Essen nichts mehr »schmecke«. Die Anamnese ergab, dass diese Symptome im Anschluss an einen schweren grippalen Infekt mit schleimig eitrigem Nasensekret aufgetreten sind. Die Untersuchung des Nasengangs und der Nasenschleimhaut zeigten keine Auffälligkeiten. Ein Riechtest bewies, dass die Patientin keinen Geruchssinn mehr hatte (Anosmie). Der anschließende Geschmackstest zeigte dagegen keine Auffälligkeiten. Daraus leitete sich die Diagnose Anosmie, hervorgerufen durch Adeno- bzw. Grippeviren, ab. Diese schwere, nicht reversible Verlaufsform findet man bei 1–2% von Grippeerkrankungen mit starkem Schnupfen.

19.1 Bau der Geschmacksorgane und ihre Verschaltung

Aufbau der Geschmacksorgane

! Auf der Zunge liegen die charakteristischen Trägerstrukturen für die Sinneszellen, nämlich die **Geschmackspapillen** und **-knospen**; in deren Membran eingelagert sind die **Rezeptorproteine**

Geschmackspapillen. Es lassen sich drei Typen von Geschmackspapillen morphologisch unterscheiden (Abb. 19.1 A):

- die **Pilzpapillen** (Papillae fungiformes) sind über die ganze Oberfläche verstreut und stellen mit 200–400 die zahlenmäßig größte Gruppe dar;
- die 15–20 **Blätterpapillen** (P. foliatae) finden sich als dicht hintereinander liegende Falten am hinteren Seitenrand der Zunge und
- die großen **Wallpapillen** (P. vallatae), von denen wir nur 7–12, v. a. an der Grenze zum Zungengrund besitzen.

Die kleinen **Fadenpapillen** (P. filiformes), die die übrige Zungenfläche bedecken, haben nur taktile Funktionen.

Geschmacksknospen. Sie liegen in den Wänden und Gräben der Papillen (Abb. 19.1 B) und sind beim Menschen 30–70 µm hoch und 25–40 µm im Durchmesser. Ihre Gesamtzahl wird beim Erwachsenen mit 2000–4000 angegeben, wobei die Wallpapillen oft mehr als 100 enthalten, die Blätterpapillen ca. 50, dagegen die Pilzpapillen nur 3–4. Mit zunehmenden Alter reduziert sich ihre Zahl geringfügig. Neben Stütz- und Basalzellen enthält jede Geschmacksknospe 10–50 Sinneszellen, die wie Orangeschnitze angeordnet sind. Darüber entsteht etwas unterhalb der Epitheloberfläche ein flüssigkeitsgefüllter Trichter (Porus).

Geschmackssinneszellen. Sie sind modifizierte Epithelzellen. Ihr langer, schlanker Zellkörper trägt am apikalen

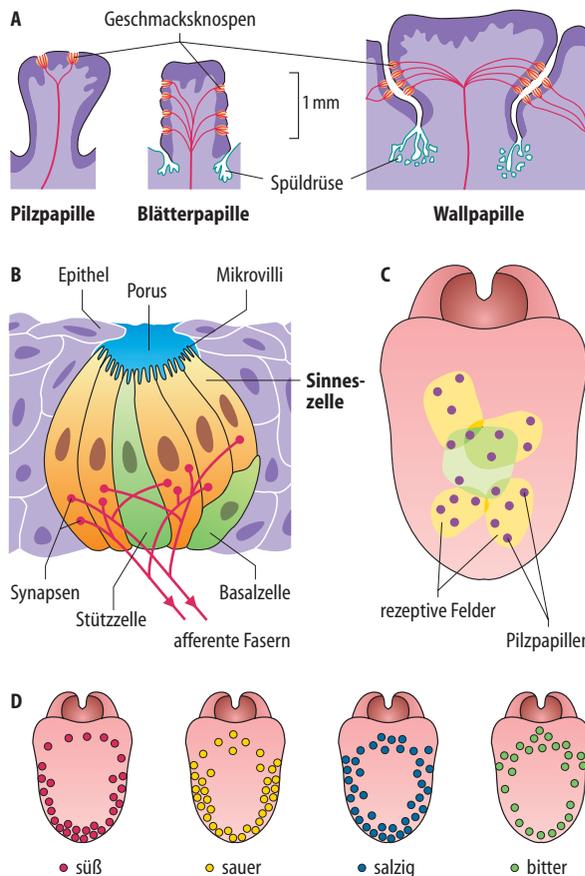


Abb. 19.1. Struktur und Lokalisation von Geschmackssensoren. A Die 3 Typen der Geschmackspapillen. B Aufbau und Innervation einer Geschmacksknospe, die in den flüssigkeitsgefüllten Porus ragen. Jede Sinneszelle wird meist von mehreren afferenten Hirnnervenfasern innerviert. C Rezeptive Felder auf der Zunge. Die einzelnen afferenten Hirnnervenfasern haben ausgedehnte, sich überlappende Innervationsgebiete, die mehrere Pilzpapillen umfassen. D Bevorzugte Lokalisation der vier Geschmacksqualitäten auf der Zunge des Menschen

Ende feine, fingerförmige, dendritische Fortsätze, die **Mikrovilli**, die zur Oberflächenvergrößerung dienen (Abb. 19.1 B). Der basolaterale Teil ist durch Gap Junctions mit den Nachbarzellen verbunden. In der Membran der Mikrovilli befinden sich die für die Reizaufnahme verantwortlichen **Geschmacksrezeptoren**, chemisch gesehen Proteine.

Verschaltung der Geschmackssinneszellen

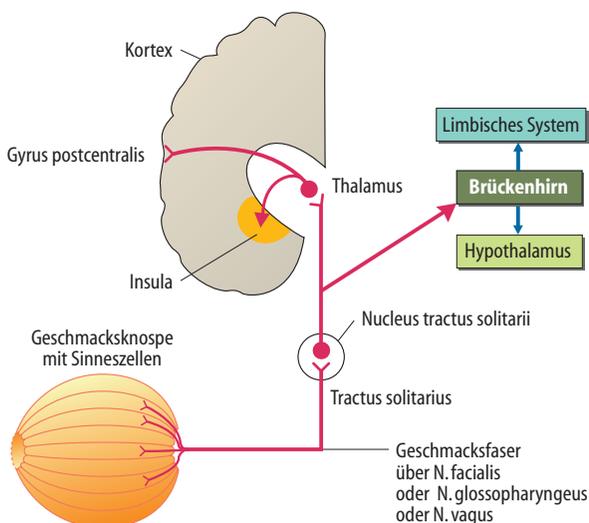
! Die Geschmackssinneszellen sind sekundäre Sinneszellen ohne Nervenfortsatz; sie werden durch zuführende (afferente) Fasern von Hirnnerven über chemische Synapsen innerviert

Innervation. Wall- und Blätterpapillen werden überwiegend vom N. glossopharyngeus (IX. Hirnnerv) versorgt; die Pilzpapillen vom N. facialis (VII. Hirnnerv), der über die durch das Mittelohr ziehende Chorda tympani er-

reicht wird (Geschmacksstörungen bei Ohrentzündungen oder Facialispareesen). An einer Geschmacksknospe enden bis zu 50 Fasern. Zu den Sinneszellen in den seltenen Knospen des Gaumen-/Rachenbereichs ziehen Fasern des N. vagus (X. Hirnnerv) und des N. trigeminus (V. Hirnnerv). Jede Nervenfasern kann durch Verzweigungen viele Sinneszellen in einer Geschmacksknospe versorgen, sodass häufig einzelne Sinneszellen von mehreren Nervenfasern innerviert werden. Dieses Verschaltungsmuster bleibt auch bei der wöchentlichen Zellenerneuerung gewahrt.

Zentrale Verbindungen. Alle Geschmacksnervenfasern sammeln sich im Tractus solitarius (■ Abb. 19.2). Sie enden im *Nucleus solitarius* der Medulla oblongata. Die Zahl der in der Medulla beginnenden zweiten Neurone der Geschmacksbahn ist sehr viel kleiner als die der Sinneszellen (*Konvergenz!*). Ihre Axone zweigen sich auf:

- Ein Teil der Fasern vereinigt sich mit dem Lemniscus medialis und endet gemeinsam mit anderen Modalitäten (Schmerz, Temperatur, Berührung) in den spezifischen Relais-Kernen (Nucleus ventralis posteromedialis) des ventralen Thalamus. Hier beginnt das 3. Neuron. Von dort werden die Informationen zur Projektionsebene des Geschmacks am Fuß der hinteren Zentralwindung zum *Gyrus postcentralis* nahe den sensomotorischen Feldern geleitet.
- Der andere Teil der Fasern projiziert unter Umgehung des Thalamus zum *Hypothalamus*, *Amygdala* und der *Striata terminalis* und trifft dort auf gemeinsame Projektionsgebiete mit olfaktorischen Eingängen. Diese Verbindungen sind besonders wesentlich für die emotionale Komponente von Geschmacksempfindungen.



■ **Abb. 19.2. Verschaltungen der Geschmackssinneszellen.** Schema der zentralen Verbindungen von den Geschmacksknospen ins Gehirn. Sie projizieren in verschiedene Bereiche der Großhirnrinde, aber auch zum limbischen System und zum Hypothalamus

In Kürze

⦿ Bau der Geschmackorgane

Die Trägerstrukturen für die Geschmackssinneszellen sind die Geschmacksknospen, die wiederum in den Wänden und Gräben der Geschmackspapillen liegen. Es gibt verschiedenen Typen von Papillen auf der Zunge:

- Pilzpapillen,
- Blätterpapillen,
- Wallpapillen
- Fadenpapillen (nur taktile Funktion).

⦿ Verschaltung der Geschmackssinneszellen

Geschmackssinneszellen sind sekundäre Sinneszellen, d. h. sie selber haben keinen Nervenfortsatz. Sie werden von afferenten *Hirnnervenfasern* (N. facialis, glossopharyngeus, vagus) versorgt, die die Information zum *Nucleus solitarius* der Medulla oblongata leiten.

Von dort ziehen Fasern zum *Gyrus postcentralis* und zum *Hypothalamus*, wo sie gemeinsame Projektionsgebiete mit olfaktorischen Eingängen haben (■ Tabelle 19.1).

19.2 Geschmacksqualitäten und Signalverarbeitung

Geschmacksqualitäten

- ⦿ **Es lassen sich 4 Grundqualitäten des Geschmacks unterscheiden, für die sich nur schwer topographische Verteilungsmuster auf der Zungenoberfläche erkennen lassen**

Grundqualitäten. Beim Menschen gibt es vier primäre Geschmacksempfindungen: *süß*, *sauer*, *salzig* und *bitter* (■ Tabelle 19.2). Viele Geschmacksreize haben Mischqualität, die sich aus mehreren Grundqualitäten zusammensetzt, z. B. süßsauer.

Diskutiert wird noch die Existenz eines alkalischen und eines metallischen Geschmacks. Von japanischen Wissenschaftlern wird zusätzlich eine Geschmacksempfindung für Glutamat (Natriumsalz der Aminosäure Glutamin) postuliert, der »*Umami-Geschmack*«.

- **Topographie.** Bisher glaubte man, dass eine genaue Zuordnung bestimmter Areale auf der Zunge zu einer Geschmacksqualität möglich sei, z. B. sauer und salzig bevorzugt am Zungenrand, süß an der Spitze (■ Abb. 19.1 D). Inzwischen weiß man, dass diese Zonen aufteilung auf einem Interpretationsfehler der Abbildung einer Veröffentlichung von Hänig aus dem Jahre 1901 beruht. Dort ist bereits gezeigt, dass nur geringe prozentuale Unterschiede in der Empfindlichkeit der einzelnen Qualitäten auf der Zungenoberfläche bestehen, mit Ausnahme des Bittergeschmacks, der bevorzugt am Zungenhintergrund lokalisiert ist (■ Abb. 19.1 D, rechts). Damit ist jedoch nur eine Wahrscheinlichkeit, keine Ausschließlichkeit ausgedrückt; auch mit der Zungenspitze kann man bitter schmecken.

■ Tabelle 19.1. Morphologische und physiologische Unterscheidungsmerkmale zwischen Geruch und Geschmack

	Geschmack	Geruch
Sensoren	sekundäre Sinneszellen	primäre Sinneszellen Enden des V. (IX. und X.) Hirnnerven
Lage der Sensoren Afferente Hirnnerven	auf der Zunge N. VII, N. IX (N. V, N. X)	im Nasen- und Rachenraum N. I (N. V, N. X)
Stationen im Zentralnervensystem	1. Medulla oblongata 2. Ventraler Thalamus 3. Kortex (Gyrus postcentralis) Verbindungen zum Hypothalamus	1. Bulbus olfactorius 2. Endhirn (Area praepiriformis) Verbindungen zum limbischen System, Hypothalamus und zum orbitofrontalen Kortex
adäquater Reiz	Moleküle organischer und anorganischer, meist nicht flüchtiger Stoffe; Reizquelle in Nähe oder direktem Kontakt zum Sinnesorgan	Moleküle fast ausschließlich organischer, flüchtiger Verbindungen in Gasform, erst direkt an Rezeptoren in flüssiger Phase gelöst; Reizquelle meist in größerer Entfernung
Zahl qualitativ unterscheidbarer Reize	niedrig 4 Grundqualitäten	sehr hoch (einige Tausend), zahlreiche, schwer abgrenzbare Qualitätsklassen
absolute Empfindlichkeit	geringer, mindestens 1016 und mehr Moleküle/ml Lösung	für manche Substanzen sehr hoch (107 Moleküle pro ml Luft, bei Tieren bis zu 102 bis 103)
biologische Charakterisierung	Nahsinn Nahrungskontrolle, Steuerung der Nahrungsaufnahme und -verarbeitung (Speichelreflexe)	Fernsinn und Nahsinn Umweltkontrolle (Hygiene), Nahrungskontrolle; bei Tieren auch Nahrungs- und Futtersuche, Kommunikation, Fortpflanzung starke emotionale Bewertung

■ Tabelle 19.2. Einteilung charakteristischer Geschmacksstoffe und ihre Wirksamkeit beim Menschen

Qualität	Substanz	Schwelle (mol/l)
bitter	Chininsulfat Nikotin	0,000008 0,000016
sauer	Salzsäure Zitronensäure	0,0009 0,0023
süß	Saccharose Glukose Saccharin	0,01 0,08 0,000023
salzig	NaCl CaCl ₂	0,01 0,01

Periphere Signalverarbeitung

- ⚠ Jede Papille, selbst einzelne Sinneszellen, sind für mehrere, meist alle vier Geschmacksqualitäten empfindlich; die Qualitätscodierung der Geschmacksinformation kann dann durch sich überlappende Reaktionsprofile der Sinneszellen erfolgen

Sensitivität. Einzelne Schmeckzellen reagieren in der Regel auf Vertreter mehrerer Geschmacksqualitäten, und zwar mit De- oder Hyperpolarisation. Bei ansteigenden Konzentrationen wird die Zelle etwa proportional der Konzentration erregt, bis ein Plateau (Sättigung; z. B. für NaCl 0,5–1 mol/l) erreicht wird. Die Potenzialänderung

löst an der Synapse zwischen Sinneszelle und zentralem Neuron eine Transmitterfreisetzung aus, die zu einer Veränderung der Aktionspotentialfrequenz an der spontan aktiven afferenten Nervenfaser führt (■ Abb. 19.3 A). Daraus ergeben sich von Zelle zu Zelle unterschiedliche Reaktionsspektren (*Geschmacksprofile*) mit mehr oder weniger ausgeprägten Erregungsmaxima für die vier Grundqualitäten. Man findet eine Änderung der Aktionspotentialfrequenz entsprechend dem Logarithmus der Reizkonzentration, wie es das Weber-Fechner-Gesetz verlangt.

Spezifität. ■ Abbildung 19.3. B zeigt, dass es eine zellspezifische Rangordnung der Empfindlichkeit für die Grundqualitäten gibt, also z. B. eine Zelle, die am empfindlichsten für süß ist, gefolgt von sauer, salzig und bitter. Eine andere Zelle hat eine andere Rangfolge. Diese geschmackspezifisch unterschiedliche Erregung in verschiedenen Fasergruppen enthält die Information über die *Geschmacksqualität*. Daneben gibt es Nervenfaser (ca. 25 %), die spezifisch sind für nur eine Qualität. Die Gesamterregung aller entsprechenden Fasern enthält die Information über die *Reizintensität*, d. h. die Konzentration.

Zentrale Signalverarbeitung

- ⚠ Die Geschmacksprofile werden auf den verschiedenen zentralen Projektionsebenen beibehalten; die meisten Geschmacksbahnneurone haben von der Peripherie bis zum Kortex keine Qualitätsspezifität

Rezeptive Felder. Wie bereits erwähnt, innervieren einzelne Nervenfaser mehrere Sinneszellen sogar in ver-

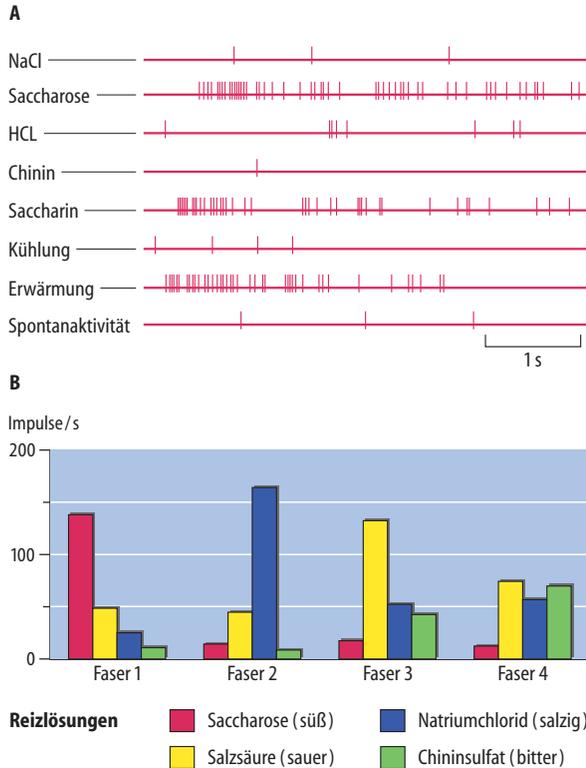


Abb. 19.3. Funktionsanalyse von Geschmackssinneszellen. A Originalregistrierungen der Nervenimpulse von einzelnen afferenten Fasern des Nervus facialis einer Ratte nach Reizung der Geschmacksknospen mit Geschmackssubstanzen verschiedener Qualität. B Antwortverhalten von 4 verschiedenen einzelnen Geschmacksnervenfasern aus der Chorda tympani einer Ratte. Jede Nervenfaser antwortet auf Reizsubstanzen aller 4 Qualitätsklassen, allerdings mit unterschiedlicher Empfindlichkeit (Geschmacksprofile)

schiedenen Geschmacksknospen, von denen angenommen werden muss, dass sie sich hinsichtlich ihrer Reaktionsspektren unterscheiden. Dies bedeutet, dass die Reaktionsspektren der afferenten Nervenfasern die Information von zahlreichen Zellen enthalten und sich überlappende, größere Einzugsbereiche, die rezeptive Felder genannt werden, ergeben (Abb. 19.1 C).

Codierung. Aus der Aktivität einer einzelnen Faser kann deshalb keine eindeutige Information über Qualität und Konzentration entnommen werden. Erst ein Vergleich der Erregungsmuster mehrerer Fasern enthält diese Informationen (Abb. 19.2B). Die Merkmale einer Reizsubstanz (Qualität und Konzentration) werden in der Weise codiert, dass sich jeweils komplexe, aber charakteristische Erregungsmuster (*across Fiber Pattern*) über einer größeren Zahl gleichzeitig, aber unterschiedlich reagierender Neurone ausbilden. Das Gehirn ist dann in der Lage, diesen verschlüsselten Code über Mustererkennungsprozesse zu dechiffrieren und daraus Art und Konzentration des Reizstoffes zu identifizieren.

Molekulare Mechanismen der Geschmackserkennung

Den vier Grundqualitäten lassen sich spezifische Rezeptoren zuordnen, die durch Reizsubstanzen definierter molekularer Struktur aktiviert werden

Transduktion. Der erste Schritt in der Umsetzung eines chemischen Reizes in eine elektrische Antwort der Sinneszelle, die Transduktion, besteht aus der Wechselwirkung zwischen Geschmackstoffmolekülen und den **Rezeptorproteinen** in der Membran der Schmeckzelle. Dies bewirkt eine Permeabilitätsänderung der Membran durch Aktivierung von Ionenkanälen, wodurch wiederum eine Transmitterfreisetzung und dadurch Erregung der innervierenden Gehirnnervenfasern (Aktionspotentiale) hervorgerufen wird.

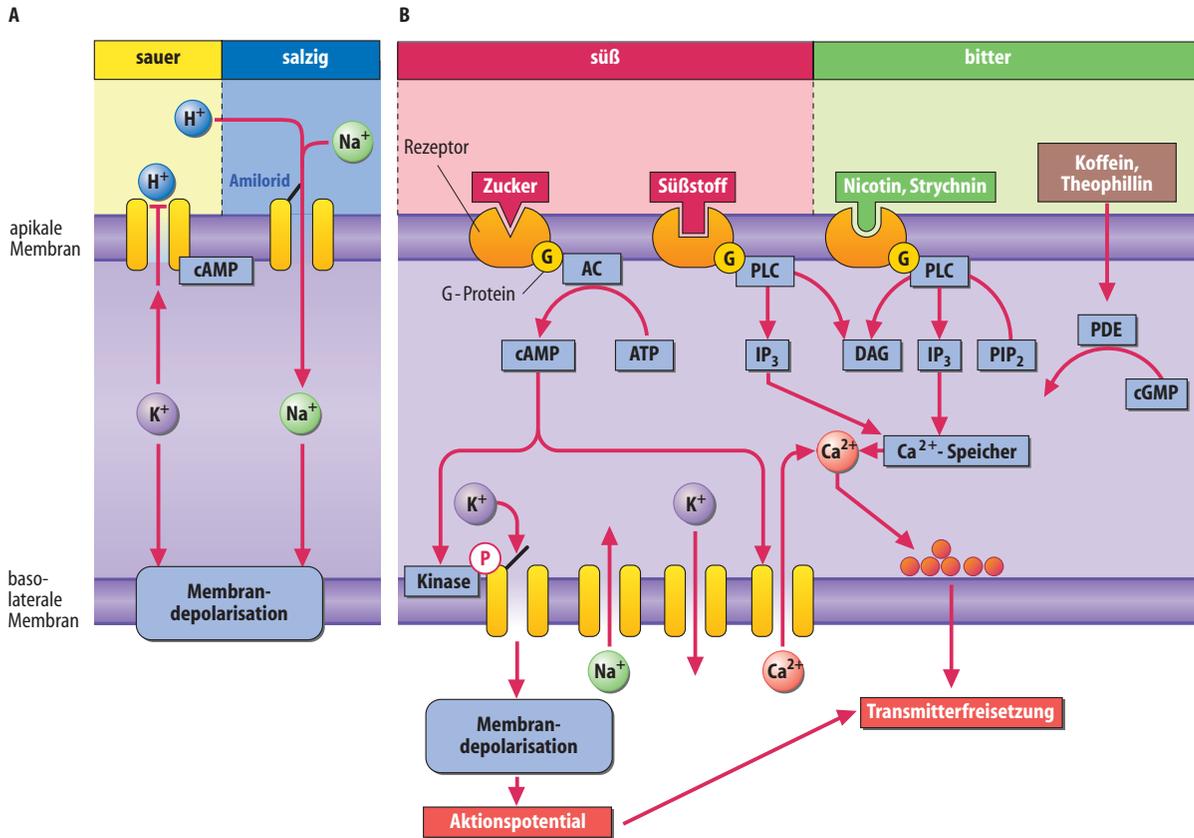
Sauergeschmack. In der Chemie ist die Säure als eine Substanz definiert, die Wasserstoffionen (H^+ -Ionen, Protonen) freisetzt oder erzeugt, und diese Ionen sind es auch, durch die der Sauergeschmack ausgelöst wird ($pH < 3,5$); seine Intensität nimmt mit der H^+ -Ionenkonzentration zu. Neutralisation hebt den Sauergeschmack auf. Außerdem spielt die Länge der Kohlenstoffkette eine Rolle. In der Membran der Mikrovilli konnten zwei Typen von »Sauer-Rezeptor-Kanalproteinen« nachgewiesen werden (Abb. 19.4A), der sog. Amilorid-sensitive Na^+ -Kanal und der Hyperpolarisationsaktivierte und durch zyklische Nukleotide modulierte Kationenkanal. In Gegenwart von sauren Valenzen wird das Membranpotential positiver, die Zelle depolarisiert.

Salzig. Alle Stoffe mit salzigem Geschmack sind kristalline, wasserlösliche Salze, die in Lösungen in Kationen und Anionen dissoziieren (z. B. Kochsalz in Na^+ und Cl^-). Sowohl Kationen wie Anionen tragen zur Geschmackssintensität bei. Es lässt sich eine Rangordnung für den **Grad der »Salzigkeit«** aufstellen:

- Kationen: $NH_4 > K > Ca > Na > Li > Mg$
 Anionen: $SO_4 > Cl > Br > I > HCO_3 > NO_3$

Salzig schmeckende Stoffe können häufig zusätzlich Empfindungen für andere Qualitäten auslösen. So hat z. B. Natriumbicarbonat salzig-süßen, Magnesiumsulfat salzig-bitteren Geschmack. Selbst reines Kochsalz schmeckt in niederen Konzentrationen schwach süß. Die absolute Schwelle, die zur Auslösung der Empfindung salzig nötig ist, liegt für Kochsalz bei einigen Gramm/Liter.

Der **Transduktionsmechanismus** ist relativ einfach (Abb. 19.4A). Eine Erhöhung der Na^+ -Konzentration außerhalb der Zelle durch Essen von salzhaltiger Kost führt zu einem erhöhten Einstrom von Na^+ -Ionen durch den Amilorid sensitiven unspezifischen Kationenkanal in die Zelle; sie wird depolarisiert. Im basolateralen Bereich der Sinneszelle ist eine hohe Dichte an Pumpen (Na^+/K^+ -ATPasen), die die eingeflossenen Kationen wieder aus der



■ **Abb. 19.4.** Signaltransduktion in Geschmackssinneszellen. Molekulare Prozesse der Umsetzung von sauren und salzigen Substanzen

(A), sowie bitter und süß schmeckenden Reiz-Substanzen (B) in eine elektrische Zellantwort

Zelle transportieren und damit die Zelle wieder erregbar machen.

Die Wirkung der Anionen kommt indirekt durch spezielle Transportsysteme an benachbarten Stützzellen zustande, die über Gap Junctions mit den Sinneszellen gekoppelt sind.

Bitter. Substanzen, die einen Bittergeschmack hervorrufen, zeigen eine Variabilität ihrer molekularen Struktur, die gemeinsame Grundstrukturen nur schwer erkennen lässt. Bittersubstanzen haben die geringste Schwelle von allen Geschmacksqualitäten. Eine biologisch sinnvolle Entwicklung, denn typische pflanzliche Bitterstoffe, wie Strychnin, Chinin oder Nikotin sind oft von hoher **Toxizität**. Es reicht bereits 0,005 g Chininsulfat in einem Liter Wasser aus, um bitter zu schmecken.

Für den Bittergeschmack gibt es ca. 30 verschiedene spezifische Rezeptorproteine. Dieser Kontakt setzt – G-Protein vermittelt – eine intrazelluläre Signalverstärkungskaskade in Gang, an deren Ende der Anstieg von Ca^{2+} in der Zelle steht (■ Abb. 19.4B). Ca^{2+} -Ionen können dann direkt oder indirekt (durch Öffnen von Kationenkanälen) eine Transmitterfreisetzung bewirken. Bitterstoffe, wie Koffein und Theophyllin, können die Zellmembran passieren und direkt z. B. hemmend auf Enzyme (Phosphodiesterase) wirken (■ Abb. 19.4B).

Süß. Die oberflächlich größte Variabilität findet man in der Struktur der süßschmeckenden Moleküle. Aber auch hier lassen sich einige strukturelle Gemeinsamkeiten erkennen: Um süß zu schmecken, muss ein Molekül zwei polare Substituenten haben. Künstliche Süßstoffe, oft durch Zufall gefunden, konnten durch kleine molekulare Veränderungen inzwischen systematisch weiterentwickelt werden und haben Wirksamkeiten, die 100–1000 mal höher liegen als gewöhnlicher Zucker. Die Schwelle beim Menschen für Glukose liegt bei 0,2 g/Liter.

Für den Süßgeschmack sind inzwischen drei Gene identifiziert, die für spezifische Rezeptorproteine codieren. Durch unterschiedliche Kombination der dimeren Rezeptorproteine wird die Breite der süß schmeckenden Moleküle abgedeckt. Kommt es zur Wechselwirkung eines Süß-Moleküls (natürliche Zucker) mit dem Rezeptor, wird über ein G-Protein (Gustducin) das Enzym Adenylatzyklase aktiviert, wodurch die cAMP-Konzentration in der Zelle erhöht wird (■ Abb. 19.4B). cAMP-Moleküle können dann direkt oder indirekt (Phosphorylierung) Ionenkanäle, die für K^+ durchlässig sind, blockieren. Dies verringert den Ausstrom von Kaliumionen, die Zelle wird depolarisiert. Synthetische Zucker (Saccharin) erhöhen über die Aktivierung des IP_3 Weges die Ca-Konzentra-

tion. Dadurch kommt es zur erhöhten Überträgerstoffausschüttung (■ Abb. 19.4 B).

In Kürze

⊕ **Geschmacksqualitäten**

Beim Geschmack lassen sich vier Grundqualitäten unterscheiden:

- süß,
- sauer,
- salzig und
- bitter.

⊕ **Signalverarbeitung**

Für jede Geschmacksqualität gibt es spezifische Membranrezeptoren. In den meisten **Geschmackssinneszellen** sind Rezeptortypen für mehrere Qualitäten repräsentiert. Die Codierung und Erkennung der Geschmacksinformationen beruht auf sich überlappenden Reaktionsprofilen der Sinneszellen. Diese werden bis in die zentralen Projektionsgebiete beibehalten. Die molekularen Signaltransduktionsmechanismen sind für jede Geschmacksqualität spezifisch. Vereinfacht gilt:

- **Sauer** und **salzig** werden durch einen einfachen, selektiv permeablen Kationenkanal geregelt,
- für **süß** und **bitter** existieren spezifische Rezeptormoleküle, die über zweite Botenstoffe an Ionenkanäle gekoppelt sind.

19.3 Eigenschaften des Geschmackssinns

Modulation der Geschmacksempfindung

- ⊕ **Die Empfindungsqualität eines Stoffes ist auch von der Konzentration des Stoffes abhängig und kann durch Adaptation oder pflanzliche Substanzen moduliert werden**

Reizschwellen sind beim Menschen individuell unterschiedlich. Bei sehr geringen Konzentrationen ist die Geschmacksempfindung zunächst qualitativ unbestimmt. Erst mit höherer Reizkonzentration kann die Qualität der Reizsubstanz spezifisch erkannt werden. Oberhalb der Erkennungsschwelle kann die empfundene Qualität nochmals umschlagen: NaCl und KCl schmecken zunächst leicht süßlich, bei höheren Konzentrationen noch süßer, bis bei weiterer Konzentrationserhöhung der salzige Geschmack hervortritt.

Pflanzliche Geschmacksmodifikatoren können sogar eine völlige **Veränderung der Qualität** bewirken: z. B. die Gymneasäure aus einer indischen Kletterpflanze erzeugt beim Kauen der Blätter einen selektiven Ausfall der Süßempfindung; das Mirakulin aus den roten Beeren eines westafrikanischen Strauches führt zu einer Umkehr des

Sauergeschmacks in süß. Beide dürften nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung die Süßwahrnehmung bereits auf der Ebene der Rezeptorzelle durch Blockade der chemischen Primärprozesse beeinflussen. Bei Mirakulin geht man davon aus, dass es direkt an den Süßrezeptor bindet oder einen Komplex mit sauren Substanzen verursacht, der in der Lage ist, an den Süßrezeptor zu binden.

Adaptation bezeichnet eine Abnahme der Geschmackintensität während kontinuierlicher Gegenwart einer konstanten Reizkonzentration. In diesem Zustand ist auch die Schwelle erhöht. Dies ist bei einer 5%igen Kochsalzlösung bereits nach 8 s, bei einer 0,15 molaren Lösung nach ca. 50 s messbar. Anschließend dauert es einige Sekunden (NaCl) oder gar Stunden (Bitterstoffe), bis die ursprüngliche Empfindlichkeit wiedererlangt ist. Man macht periphere Mechanismen dafür verantwortlich. Die Adaptation einer Geschmacksqualität hat auch Auswirkungen auf die Empfindlichkeit für die anderen. Ein Phänomen, das den **negativen Nachbildern** beim Gesichtssinn entsprechen könnte. Wird die Zunge z. B. auf süß adaptiert und nachfolgend mit destilliertem Wasser gespült, so schmeckt dieses schwach sauer. Die Interaktion der beiden anderen Qualitäten bitter und salzig scheint komplexer zu sein.

Biologische Bedeutung des Geschmackssinns

- ⊕ **Lust auf Süßes ist angeboren, ebenso Ablehnung von Bitterem; Aversionen können aber auch durch Ernährungsverhalten erworben werden**

Neugeborene zeigen bereits die gleichen mimischen Lust- bzw. Unlustreaktionen auf Geschmacksstoffe aus den vier Grundqualitäten, wie wir sie vom Erwachsenen kennen, wenn er »sauer schaut«, eine »bittere Miene macht« oder »süß lächelt«. Solch angeborene mimische Reaktionsmuster werden als »**gustofazialer Reflex**« bezeichnet. Beim Menschen konnte auch ein Zusammenhang zwischen der hedonischen Bewertung und einem ernährungsphysiologischen Bedarf hergestellt werden. So kennt jeder die Aversion gegen Süßes und die Lust auf deftig Saures am Ende der Weihnachtstage. Es konnte auch gezeigt werden, dass Kochsalzmangel einen regelrechten Salzhunger auslöst.

Der Geschmackssinn hat seine Bedeutung vor allem in der Prüfung der Nahrung und zum Schutz vor dem Verzehren von giftigen, ungenießbaren Pflanzen (meist sehr bitter). Außerdem wird die Speichel- sowie die Magensaftsekretion reflektorisch beeinflusst.

⊕ 19.1. Geschmacksstörungen

Man teilt **Geschmacksstörungen** in verschiedene Schweregrade ein.

- **Totale Ageusie** liegt vor, wenn die Empfindung für alle Qualitäten verloren ist,





- bei **partiellen Ageusien** ist sie nur für eine oder mehrere Qualitäten fehlend.
- Bei **Dysgeusien** treten unangenehme Geschmacksempfindungen auf,
- als **Hypogeusie** bezeichnet man eine pathologische verminderte Geschmacksempfindung.

Ursachen. Genetisch bedingte Geschmacksstörungen sind selten, meist partiell und haben ihre Ursachen in einer Veränderung der Rezeptorproteine, teilweise auch in enzymatischen Defekten. Beispiele aus der Klinik sind das Turner-Syndrom (XO), die familiäre Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom) oder die Mukoviszidose, die alle mit einer Hypogeusie bis hin zur totalen Ageusie auftreten.

Die häufigsten Ursachen von Ageusien sind Erkrankungen im **HNO-Bereich**, hervorgerufen durch Unfälle, Operationen, Tumoren- oder Strahlenschäden. Vor allem bei Tumoren im inneren Ohrgang bzw. im Kleinhirnbrückenwinkel, so beim Akustikus Neurom, treten oft Geschmacksstörungen als Frühsymptome auf.

Lokal wie auch systemisch wirkende **Pharmaka** führen teilweise zu einer verminderten Geschmacksempfindung. So kann Kokain die Bitterempfindung vollständig aufheben, Injektion von Penicillin (auch Oxyphedrin und Streptomycin) neben spontanen Geschmackssensationen als eine Hypogeusie hervorgerufen.

Bei Erkrankungen des **zentralen Nervensystems** treten teilweise Ageusien auf; dies kann klinisch als Frühsymptom von Nutzen sein. Schädigungen des Nervus facialis bzw. der Corda tympani haben häufig eine Geschmacksblindheit nur auf einer Zungenhälfte zur Folge.

In Kürze

🔴 Eigenschaften des Geschmackssinns

Innerhalb der vier Grundqualitäten können wir abgestufte Intensitätsgrade erleben, die im Schwellenbereich auch qualitative Veränderungen hervorrufen können. Solche Effekte lassen sich auch durch pflanzliche Geschmacksmodulatoren auslösen. Alle Geschmacksqualitäten adaptieren im Sekunden- bis Minutenbereich, außer **bitter** (Stunden), da es für die Erkennung von Gift(pflanzen)stoffen überlebenswichtige Bedeutung hat.

19.4 Aufbau des Riechsystems und seine zentralen Verschaltungen

Morphologie

- 🔴 **Die Riechsinneszellen in unserer Nase sind primäre Sinneszellen, die direkt in den Bulbus olfactorius projizieren**

Nasenhöhle. In jeder Nasenhöhle befinden sich drei übereinander liegende, wulstartige Gebilde (Conchen), die in toto mit Schleimhaut (respiratorisches oder olfaktorisches Epithel) ausgestattet sind. Die olfaktorische Region (**Riechepithel**) ist auf einen kleinen, ca. $2 \times 5 \text{ cm}^2$ großen Bereich in der obersten Conche beschränkt.

Riechepithel. Das Riechepithel besteht aus 3 Zelltypen,

- den eigentlichen **Riechzellen**,
- den **Stützzellen** und
- den **Basalzellen** (🔵 Abb. 19.5).

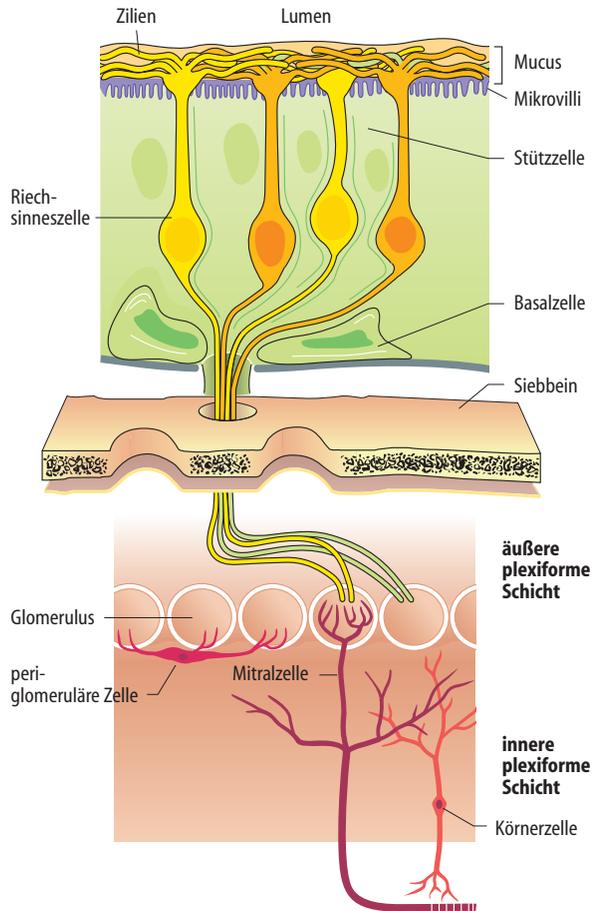
Der Mensch besitzt ca. 30 Millionen Riechzellen, die eine durchschnittliche Lebensdauer von nur einem Monat haben und danach durch das Ausdifferenzieren von Basalzellen (adulte Stammzellen) erneuert werden. Dies ist eines der seltenen Beispiele für Nervenzellen im adulten Nervensystem, die noch zu regelmäßiger mitotischer Teilung fähig sind.

Riechsinneszellen. Die Riechsinneszellen sind **primäre, bipolare Sinneszellen** (🔵 Tabelle 19.1), die am apikalen Ende durch zahlreiche, in den Schleim ragende, feine Sinneshaare (**Zilien**) mit der Außenwelt in Kontakt treten und am basalen Ende über ihren langen, dünnen Nervfortsatz (**Axon**) direkten Zugang zum Gehirn haben (🔵 Abb. 19.5). Zu Tausenden gebündelt laufen die Axone der Riechzellen durch die Siebbeinplatte, um zusammen als **Nervus olfactorius** direkt zum **Bulbus olfactorius** zu ziehen, der als vorgelagerter Hirnteil zu betrachten ist.

Zentrale Verschaltung

- 🔴 **Zwischen den Rezeptorzellen und der Hirnrinde liegt nur eine synaptische Schaltstelle, nämlich in den Glomeruli des Bulbus olfactorius; die Glomeruli stellen das charakteristische Strukturmerkmal dar; sie bilden die kleinste funktionelle Einheit**

Verschaltung im Bulbus olfactorius. Die Axone der Riechrezeptorneurone endigen in den Glomeruli. Das sind rundliche Nervenfaserknäule, die von den Endigungen der Rezeptorzellaxone gebildet werden, die mit den Dendriten von Mitralzellen Synapsen bilden. Bei der ersten und einzigen Verschaltung der Riechzellaxone im Bulbus olfactorius kommt es dabei zu einer deutlichen Reduktion der Duftinformationskanäle: mehr als 1000 Axone von Riechzellen projizieren auf die Dendriten einer einzigen Mitralzellen (Konvergenz). Zusätzlich zu den Riechzelleingängen enthalten die Glomeruli auch dendritische Verzweigungen von Interneuronen (periglomeruläre Zelle). Über ein eigenes Ausgangs- oder Pro-



■ **Abb. 19.5. Schematischer Aufbau der Riechschleimhaut mit den Verbindungen zum Riechkolben (Bulbus olfactorius).** In der Riechschleimhaut erkennt man Sinneszellen, Stützzellen, Basalzellen und Drüsenzellen. Die Sinneszellen tragen am apikalen dendritischen Fortsatz eine große Zahl von dünnen Ausläufern (Zilien). Die Riechnervenfasern (Axone) dieser Zellen projizieren vor allem auf die Mitralzellen im Riechkolben. Die periglomerulären Zellen stellen die lateralen Verbindungen zwischen den Glomeruli her. Die Körnerzellen sind ebenfalls meist hemmende Interneurone des Riechkolbens und tragen wesentlich durch ihre dendro-dendritischen Synapsen zur Lateralinhibition bei. Darüber hinaus können efferente Nervenfasern aus anderen Bereichen des Gehirns die Aktivität des Riechkolbens modulieren

jektionsneuron der Mitralzellen stehen sie mit höheren Hirnzentren in Verbindung. Sie sind analog den Kolumnen im Kortex und repräsentieren ein viel höheres Organisationsniveau als z. B. die Glomeruli in Zerebellum und Thalamus. Die Größe (100–200 µm) ist bei allen Vertebraten ähnlich, ebenso ihre charakteristische Verschaltung. Die Zahl der Glomeruli korreliert mit der Zahl der funktionalen Riechrezeptoren (beim Menschen ca. 350).

■ **Abbildung 19.5** zeigt außerdem, dass die zellulären Elemente des Bulbus in Schichten angeordnet sind. Auf die Schicht der Glomeruli folgt die Schicht der Mitral- und periglomerulären Zellen (äußere plexiforme Schicht). Die zellulären Wechselwirkungen zwischen den Ausgangsneuronen (Mitralzellen) und Interneuronen

(periglomerulären Zellen, Körnerzellen) sind relativ komplex.

■ Die Riechrezeptorneurone projizieren direkt auf Mitralzellen und parallel dazu in großer Zahl auf die dendritischen Verzweigungen von periglomerulären Zellen innerhalb eines Glomerulus.

■ Horizontal sind die Glomeruli durch ein dichtes Netz von hemmenden Interneuronen verbunden, den periglomerulären Neuronen, die GABA als Transmitter benutzen. Periphere wie zentrale Neurone haben ein relativ breites Spektrum an Spezifität.

■ Die Aktivierung von Interneuronen führt an benachbarten Mitralzellen zur lateralen Hemmung. Auf diese Weise könnte es zu einer Kontrastverschärfung der Aktivitätsmuster und damit zu einer schärferen Diskriminierung verschiedener Gerüche kommen.

■ Zwischen den periglomerulären Neuronen und den Ausgangsneuronen und z. T. auch zwischen den Körnerzellen findet man sog. reziproke dendrodendritische Synapsen.

Dendrodendritische Synapsen. Sie zählen mit den Synapsen vom Renshaw-Typ zu den Verbindungen, die *rekurrente Hemmung* ermöglichen. Solche Kontakte vermitteln einen Informationsfluss in einander entgegengesetzte Richtungen: von den Mitralzellen zu den Körnerzellen bzw. den periglomerulären Zellen, wie auch umgekehrt von diesen zu den Mitralzellen. Außerdem ist über die, nach neuesten Befunden meist nur elektrotonisch antwortenden, periglomerulären Zellen durch ihr hohes inhibitorisches Potential (die Zellen enthalten den inhibitorischen Transmitter GABA) eine der lateralen Inhibition vergleichbare Wirkung auf die Aktivität der Mitralzellen möglich. Verstärkung, Störfilter und komplexe Regelmechanismen, hervorgerufen durch Interaktion der verschiedenen zentralen Neuronentypen sowie durch Konvergenz und Divergenz, wirken zusätzlich kontrastverschärfend. Dies sind bewährte Mechanismen, wie sie auch von der Retina bekannt sind.

Riechbahn. Die etwa 30 000 Axone der Mitralzellen bilden den einzigen Ausgang für Informationen aus dem Bulbus. Sie formen den *Tractus olfactorius*. Ein Hauptast kreuzt in der vorderen Kommissur zum Bulbus der anderen Hirnseite, die anderen Fasern ziehen zu den olfaktorischen Projektionsfeldern in zahlreichen Gebieten des Paleocortex, die zusammen als *Riechhirn* bezeichnet werden. Die Informationsverarbeitung endet aber nicht hier, sondern die Signale werden weitergeleitet:

■ zum einen gelangen sie zum *Neokortex* und erreichen dort eine entwicklungs geschichtlich sehr alte Hirnregion, den *Cortex praepiriformis*;

■ zum anderen gehen Bahnen direkt zum *Limbischen System* (Mandelkern, Hippocampus) und weiter zu vegetativen Kernen des *Hypothalamus* und der *Formatio reticularis* (■ **Abb. 19.6**).

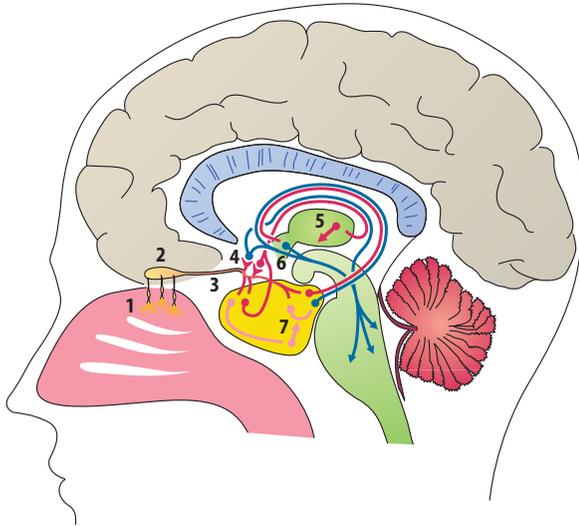


Abb.19.6. Zentrale Verschaltung der Duftinformation. Das Riechsystem mit seinem primären und sekundären Bahnen zu anderen Hirnregionen. Die Riechsinneszellen (1) bilden Synapsen an den dendritischen Ausläufern der Mitralzellen (2). Die Nervenfortsätze der Mitralzellen ziehen als Tractus olfactorius (3) zu tieferen Gehirnregionen. Wie im Text detailliert beschrieben, hat das Riechsystem direkte Verbindungen über das Riechhirn zum Thalamus (5) und von dort zum Neocortex sowie zum limbischen System (Amygdala und Hippocampus, 7, gelb unterlegt) und zu vegetativen Kernen des Hypothalamus. Nach Hatt in Schmidt (1993)

In Kürze
➊ Aufbau des Riechsystems

Das Riechepithel besteht aus drei Zelltypen:

- Stützzellen,
- Basalzellen und
- Riechzellen. Die Riechsinneszellen sind primäre, bipolare Sinneszellen, die am apikalen Teil dünne Sinneshaare (Zilien) und am anderen Ende einen Nervenfortsatz tragen.


➋ Verschaltungen der Riechbahn

Die Axone der Riechzellen endigen in den Glomeruli. Diese werden aus den dendritischen Ausläufern der Mitralzellen und periglomerulären Zellen (Interneurone) gebildet. Dort kommt es zu einer starken Konvergenz der Information.

Periglomeruläre Zellen in der äußeren plexiformen Schicht des Bulbus und Körnerzellen in der inneren Schicht tragen durch ausgeprägte laterale Hemmmechanismen zur Signalverarbeitung bei.

Die Ausgangsneurone (Mitralzellen) aus dem Bulbus ziehen direkt zum limbischen System und weiter zu vegetativen Kernen des Hypothalamus und der Formatio reticularis sowie zu Projektionsgebieten im Neocortex.

19.5 Geruchsdiskriminierung und deren neurophysiologische Grundlagen
Duftklassen

➊ Düfte können aufgrund verschiedener Kriterien in Duftklassen eingeteilt werden; die Unterscheidung von Duftstoffen ist in den meisten Fällen eine zentralnervöse Leistung

Geruchsqualitäten. Der Mensch kann etwa *10 000 Düfte* unterscheiden. Im Gegensatz dazu fällt ein extremer Mangel an *verbalen Duftkategorien* auf. Es gelingt bisher weder mit physiologischen oder biochemischen, noch mit psychophysischen Methoden Geruchsklassen zufriedenstellend scharf gegeneinander abzugrenzen.

Duftklassen. Bis heute hat deshalb ein 1952 von Amoore vorgeschlagenes Schema von *7 typischen Geruchsklassen* noch Gültigkeit: blumig, ätherisch, moschusartig, kampherartig, schweißig, faulig, stechend (
 [Tabelle 19.3](#)). Bei allen natürlich vorkommenden Düften handelt es

Tabelle 19.3. Klassifikation der Primärgerüche in Qualitätsklassen und die dazugehörigen repräsentativen chemischen Verbindungen nach Amoore. Nach Boeckh (1972)

Duftklasse	Bekannte, repräsentative Verbindungen	Riecht nach	»Standard«
blumig	Geraniol	Rosen	d-1-β-Phenyl-äthylmethyl-carbinol
ätherisch	Benzylacetat	Birnen	1,2-Dichlor-äthan
moschusartig	Moschus	Moschus	1,5-Hydroxy-pantadecensäurelacton
kampherartig	Cineol, Kampher	Eukalyptus	1,8-Cineol
faulig	Schwefel-Wasserstoff	Faulen Eiern	Dimethylsulfid
schweißig	Buttersäure	Schweiß	Isovaleriansäure
stechend	Ameisensäure, Essigsäure	Essig	Ameisensäure

sich um Duftgemische, in denen es charakteristische »Leitdüfte« gibt (z. B. Geraniol für blumig).

Kreuzadaptation. Die Kreuzadaptation stellt eine weitere Möglichkeit der Klassifizierung dar. Wir alle wissen, dass wir nach einer gewissen Zeit einen Duft (z. B. Zigarettenrauch) im Raum nicht mehr wahrnehmen. Das Riechsystem ist adaptiert. Dieser Prozess basiert auf peripheren (Rezeptorebene) und zentralen (Mitralzellen, Kortex) Mechanismen. Die Adaptation beschränkt sich dabei jeweils auf eine bestimmte, reproduzierbare Gruppe von Düften. Ist man auf Zigarettenrauch adaptiert, kann man Kaffeeduft trotzdem noch wahrnehmen. Durch solche Kreuzadaptionstests gelang es, 10 verschiedene Duftklassen zu unterscheiden, die sich teilweise mit denen von Amoore decken.

Anosmien. Ein dritter, mehr klinischer Ansatz verwendet die Tatsache, dass es beim Menschen angeborene Geruchsblindheiten für bestimmte Gruppen von Düften gibt, sog. *partielle Anosmien*. Diesen Menschen scheinen die Rezeptormoleküle für die Erkennung dieser Düfte zu fehlen. Bisher sind 7 verschiedene Typen von Anosmien beschrieben (Tabelle 19.4). All diese Ansätze weisen auf die Existenz von ca. 10 möglichen Duftklassen hin. Erst die funktionelle Charakterisierung aller 350 menschlicher Riechrezeptortypen wird diese Frage beantworten.

Signaltransduktion

● **An der Transduktion eines chemischen Duftreizes in ein elektrisches Signal der Zelle sind Second-messenger-Systeme (z. B. cAMP) beteiligt**

Menschliche Riechrezeptoren. Alle am Transduktionsprozess beteiligten Moleküle, nämlich Rezeptormolekül, G-Protein und Ionenkanal sind inzwischen isoliert und sequenziert worden. Für Rezeptorproteine gibt es eine ca. 350 Mitglieder umfassende *Genfamilie* (vermutlich sogar die größte im menschlichen Genom), die meist in Clus-

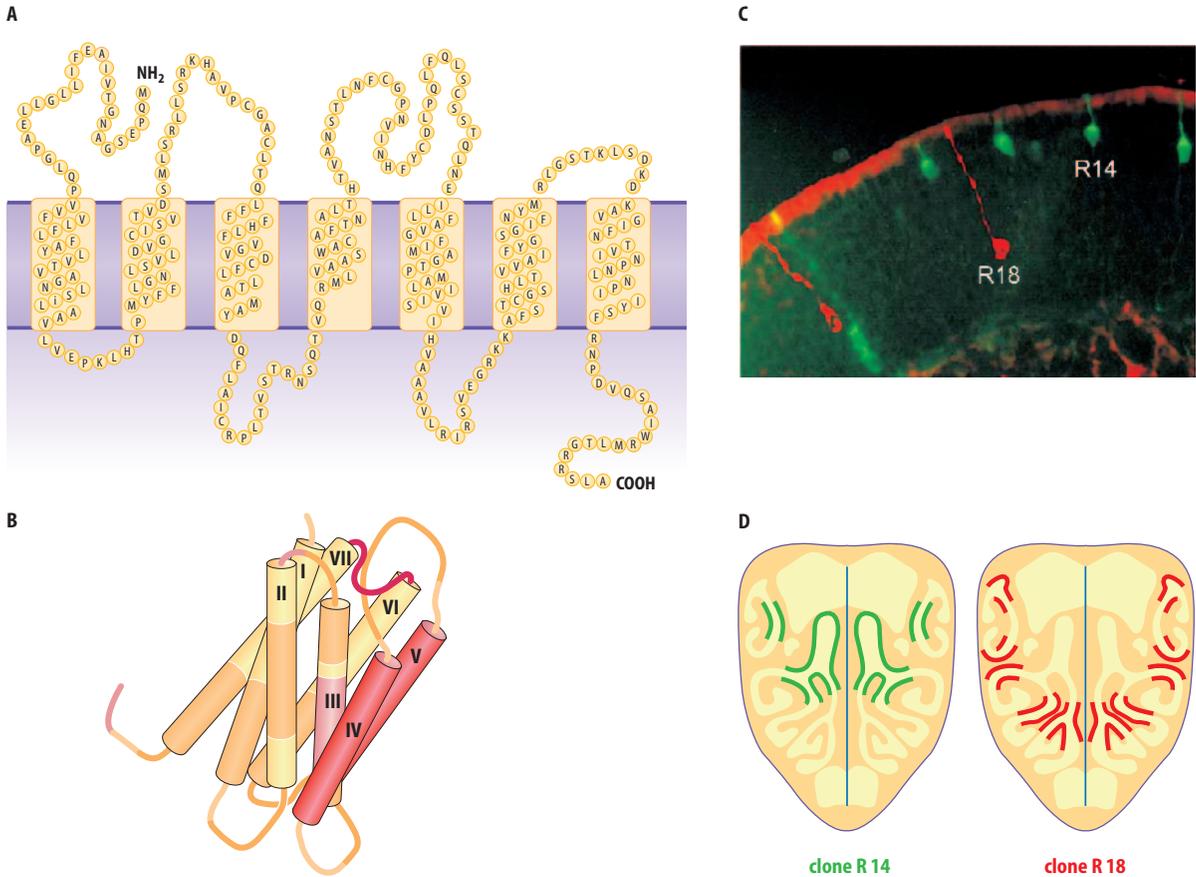
tern über alle Chromosomen verteilt ist (außer Chromosom 20 und Chromosom Y). Sie sind in ihrer molekularen Struktur untereinander sehr ähnlich und gehören der Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (β -adrenerge Rezeptoren, Rhodopsin, m-Acetylcholin) an, die je 7 transmembranäre Domänen besitzen (Abb. 19.7A, B). Jede Riechzelle stellt vermutlich nur einen oder wenige Typen von Rezeptorproteinen her, so dass es viele (Hunderte) von *Spezialisten* unter den Riechsinneszellen gibt (Abb. 19.7C). Mithilfe der in-situ-Hybridisierungstechnik konnte eine solche Anordnung spezifischer Rezeptorneurone in vier Expressionszonen – symmetrisch für beide Nasenhälften – nachgewiesen werden (Abb. 19.7D). Sie ist Grundlage der *Chemotopie* des olfaktorischen Systems.

Reiztransduktion. Der Kontakt zwischen Duftstoff und Rezeptor löst einen intrazellulären Signal-Verstärkungsmechanismus (Second-messenger-Kaskade) aus (Abb. 19.8A). Biochemische Methoden zeigten, dass die Bindung eines Duftmoleküls an den spezifischen Rezeptor ein G_{olf} -Protein aktiviert und dies wiederum das Enzym Adenylatzyklase. Dies führt dazu, dass die Konzentration von cAMP in der Zelle schnell ansteigt und wieder abfällt. Mit Hilfe der *Patch-Clamp*-Technik war es möglich, selbst aus den sehr feinen Zilienstrukturen ($< 0,5 \mu m$) kleine Membranflecken auszustanzten (Abb. 19.8B). Experimente daran zeigten, dass von der zytosolischen Seite der Zellmembran aus durch cAMP direkt Ionenkanäle unspezifisch permeabel für ein- und zweiwertige Kationen geöffnet werden können (Abb. 19.8C). Sie gehören zur Superfamilie der durch zyklische Nukleotide (cAMP/cGMP) aktivierten Ionenkanäle, den sog. CNG-Kanälen (siehe auch Sehtransduktion). Die Aktivierung eines einzigen Rezeptorproteins durch ein Duftmolekül kann 1000–2000 solcher cAMP-Moleküle erzeugen und entsprechend viele Ionenkanäle öffnen. Dies erklärt die ungewöhnlich niederen Schwellenwerte für bestimmte Duftstoffe. Die einströmenden Kationen bewirken eine Depolarisation, das Rezeptorpotential der Zelle. Am Übergang zum Nervenfortsatz werden diese lokalen Potentiale in eine Erhöhung der Aktionspotentialfrequenz umgesetzt.

■■■ **Adaptation.** An diesen CNG-Kanälen wurde eine funktionell wichtige **Ca²⁺-Empfindlichkeit** gefunden. Je weniger Ca²⁺ Ionen auf der Innenseite der Membran, desto höher ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals. Da Ca²⁺ durch den Kanal fließt, wird sich kurze Zeit nach Kanalöffnung die Ca²⁺-Konzentration in der Zelle erhöhen und unter Mitwirkung von Calmodulin den Kanal abschalten (Abb. 19.8D). Ein Prozess, der zur Adaptation auf zellulärer Ebene beiträgt. Das einströmende Ca²⁺ kann zusätzlich Ca²⁺-aktivierte Chlorid-Kanäle öffnen und durch den erhöhten Chloridausstrom zur Verstärkung der Depolarisation beitragen.

■ **Tabelle 19.4.** Auflistung der bisher bekannten partiellen Anosmien beim Menschen. Nach Burdach (1988)

Vorkommen	Hauptduftkomponente	Häufigkeit in Prozent [%] Bevölkerung
Urin	Androstenon	40
Malz	Isobutanal	36
Kampher	1,8-Cineol	33
Sperma	1-Pyrrolin	20
Moschus	Pentadecanolid	7
Fisch	Trimethylamin	7
Schweiß	Isovaleriansäure	2



■ **Abb. 19.7. Riechrezeptorproteine.** A Schematische Darstellung der 7-transmembranen Domänen eines menschlichen Riechrezeptorproteins. B 3-dimensionales Modell eines Riechrezeptors, abgeleitet aus Strukturdaten des Sehfärbstoffes Rhodopsin. C Verteilung von 2 unterschiedlich gefärbten Riechsinneszellen in der Riechschleimhaut, die den Rezeptor R14 bzw. R18 exprimieren. D Topographisches

Expressionsmuster von olfaktorischen Rezeptorsubtypen im Riechepithel der Ratte. und zeigt ein symmetrisches Verteilungsmuster. Die Rezeptormarkierung wurde durch die in situ Hybridisierungstechnik erreicht. Nach Professor Breer, Universität Hohenheim, mit freundlicher Genehmigung

Elektrische Zellsignale

- Die Reaktionen der Sinneszellen auf Duftreize können bis auf das molekulare Niveau mit elektrophysiologischen Methoden verfolgt werden

Die Elektrophysiologie (Elektroolfaktogramm, Rezeptorpotentiale, Aktionspotentiale) ermöglicht, die Reaktion der Sinneszellen auf Duftreize zu registrieren. Die Amplitude des Zellpotentials bzw. die Aktionspotentialfrequenz (Spitzen- wie Plateaufrequenz) hängen von der Reizsubstanz und deren Konzentration ab (■ Abb. 19.8E). Je nach Duftstoff kann die Zelle mit einer Erhöhung der Impulsfrequenz oder mit einer Hemmung der Spontanrate antworten. Schon lange kennt man Summenableitungen der Erregung von größeren Arealen der Riechschleimhaut von Vertebraten, das **Elektroolfaktogramm (EOLG)**. Es ist technisch dem EEG und ähnlichen Verfahren gleichzusetzen. Im EOLG zeigt sich ein Anstieg der Amplitude der Zellantwort nach Zugabe eines wirksamen Duftstoffes. Mit zunehmender Reizintensität

steigt die Amplitude linear an. Gleiche Konzentrationen molekular ähnlicher Stoffe können stark unterschiedliche EOLG-Amplituden auslösen.

In Kürze
<ul style="list-style-type: none"> ● Duftklassen Die Einteilung der tausende verschiedenen Düfte, die wir erkennen, in verschiedene Klassen, erfolgt recht willkürlich aufgrund von ähnlichem Geruch, Anosmien und Kreuzadaptation. Dabei hat sich eine Einteilung in sieben Duftklassen durchgesetzt; eine molekulare Grundlage dafür fehlt bisher noch. ● Signaltransduktion Die Riechrezeptoren gehören zu einer viele Hunderte von Mitgliedern umfassenden Genfamilie, die sich in ihrer molekularen Struktur sehr ähnlich sind.

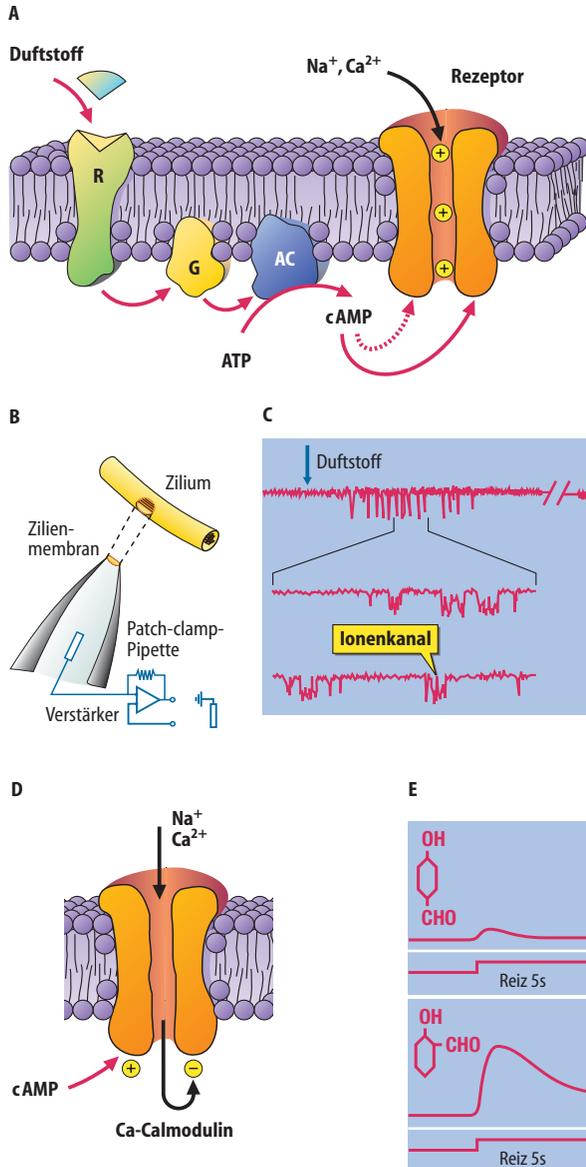


Abb. 19.8. Schema der Transduktionskaskade in Riechzellen. A Die Bindung eines Duftstoffmoleküls an ein spezifisches Rezeptorprotein bewirkt eine G-Protein-vermittelte Aktivierung der Adenylatzyklase (AC), die einen Anstieg von cAMP in der Zelle hervorruft. cAMP kann direkt einen unspezifischen Kationenkanal in der Membran des Sinneszellendendriten öffnen. B Schema der Entnahme eines Membranflecks aus dem Zilium einer Riechsinneszelle mithilfe der Patch-Clamp-Pipette. Die zytoplasmatische Seite der entnommenen Membran zeigt nach außen (*Inside-Out*-Konfiguration). Auf diese Weise kann die Wirkung von Reizsubstanzen auf Rezeptor-Kanalkomplexe der Membraninnenseite getestet werden. C Reaktion einer Riechsinneszelle auf Zugabe von Duftstoff. Nach kurzer Latenz (ca. 200 ms) erfolgt die Öffnung von Ionenkanälen in der Zellmembran, die auf der Aktivierung einer »Second-Messenger«-vermittelten Transduktionskaskade beruht. Die untersten Spuren zeigen cAMP-aktivierte Kationenkanäle in höherer Zeitaufösung. Nach Zufall et al (1993). D Calciumeinstrom blockiert mithilfe von Calcium-Calmodulin den cAMP-aktivierten Kationenkanal (Adaptation). E Rezeptorpotential einer Riechzelle des Frosches, die mit o- (*links*) und p-Hydrobenzaldehyd (*rechts*) stimuliert wurde. Beachte den großen Wirkungsunterschied trotz der sehr ähnlichen Struktur der Duftmoleküle

Rezeptoren, spezifisch für eine Klasse von Duftstoffen, verteilen sich im Nasenepithel in vier Expressionszonen, die Grundlage für die Chemotopie des olfaktorischen Systems sind.

Die Signaltransduktion wird über eine Erhöhung der cAMP-Konzentration in der Zelle vermittelt; cAMP ist in der Lage, direkt einen Kanal zu öffnen, durch den Kationen in die Zelle fließen können. Dies führt zur Zellerregung. Dieser intrazelluläre Signalverstärkungsmechanismus erklärt die sehr niederen Schwellenkonzentrationen der Dufterkennung.

19.6 Funktionale Eigenschaften des Geruchssinns

Duftempfindlichkeit

- Bei der Duftempfindlichkeit unterscheidet man zwischen Wahrnehmungsschwelle und Erkennungsschwelle; viele physiologische Faktoren beeinflussen das Riechvermögen, auch trigeminale Fasern tragen zum Riechempfinden bei

Geruchsschwellen. Bei geringer Duftkonzentration kann gerade eben wahrgenommen werden, dass etwas riecht, der Duft aber nicht identifiziert werden. Erst eine etwa 10-fach höhere Konzentration erlaubt eine Identifizierung; entsprechend unterscheidet man zwischen *Wahrnehmungsschwelle* und *Erkennungsschwelle*. Für manche Stoffe ist die menschliche Nase besonders empfindlich, so liegt die Erkennungsschwelle z.B. für das nach Fäkalien stinkende Skatol bei 10^7 Moleküle/cm³ Luft. Dafür müssen nur wenige Duftmoleküle eine Sinneszelle treffen. Daneben gibt die *Unterschiedsschwelle* an, um wie viel sich die Konzentrationen zweier Proben des gleichen Duftstoffes unterscheiden müssen, um in unterschiedlicher Intensität empfunden zu werden. Sie liegt bei ca. 25%. Dieser Wert ist etwa um den Faktor 100 höher als beim Sehen. Das Riechvermögen ist von verschiedenen physiologischen Faktoren abhängig: Es verschlechtert sich bei niedrigerer Temperatur, trockener Luft, bei Rauchen und unter hormonellen Einflüssen wie z. B. der Menstruation. Bei Hunger sinkt die Schwelle für bestimmte Duftstoffe und steigt bei Sättigkeit signifikant an.

Hedonik. Unter Hedonik versteht man die subjektive Bewertung eines Duftes als angenehm oder unangenehm. Die Hedonik für einige Düfte ist genetisch determiniert (vor allem Naturdüfte positiv, faules Fleisch negativ). Für die meisten Düfte erfolgt allerdings eine »Prägung« durch Erziehung oder durch die Situation, in der wir den Duft erstmals kennen lernen. Sie kann bereits im Mutterleib beginnen, z. B. abhängig von der Nahrungsaufnahme der Mutter.



■ ■ ■ **Erregung von Trigeminasfasern.** Freie Nervenendigungen des N. trigeminus in der Nasenschleimhaut sowie im Mundrachenraum haben neben der nozizeptiven auch olfaktorische Funktion. Die Fasern reagieren auf verschiedene Riechstoffe, wenn auch oft erst bei hohen Konzentrationen. Empfindungen wie stechend, beißend (Salzsäure, Ammoniak, Chlor) sind typisch für das **nasaltrigeminale** System, und brennend (Piperidin, Capsaicin) für das **oraltrigeminale** System. Im Tierversuch konnte auch gezeigt werden, dass selbst bei relativ schwachen Duftreizen (z. B. Amylacetat, Eukalyptus) neben dem olfaktorischen auch das trigeminale System reagiert, allerdings mit längerer Latenzzeit und wenig ausgeprägter Adaptation. Deshalb bleibt nach vollständiger Durchtrennung des N. olfactorius ein reduziertes Riechvermögen erhalten.

Klinisch kennt man reine Riechstoffe (Lavendel, Nelke, Benzol), Duftstoffe mit trigeminaler Komponente (Eukalyptus, Menthol, Buttersäure) und Duftstoffe mit trigeminaler und Geschmacks-Komponente (Chloroform, Pyridin). Dies kann neben morphologischen und physiologischen Merkmalen (■ Tabelle 19.4) differenzialdiagnostisch zur Unterscheidung von Riech-, Geschmacks- und trigeminalen Erkrankungen verwendet werden.

19.2. Riechstörungen

Verlaufsformen. Bei **Riechstörungen** kann man verschieden schwere Verlaufsformen unterscheiden:

- **Anosmie** ist der komplette Verlust des Geruchssinnes,
- von **partieller Anosmie** spricht man bei teilweisem Verlust von Duftklassen,
- von **Hyposmie** bei verminderter Riechleistung.

Ursachen. Genetische bedingte partielle Geruchsstörungen sind häufig, wobei die Ursachen meist in einem Defekt des Rezeptorproteins zu suchen sind, seltener spielen zentrale Missbildungen eine Rolle. Eine angeborene komplette Anosmie ist eine seltene Erkrankung. Am häufigsten wird es für das sog. Kallman-Syndrom beschrieben, ebenso beim Turner-Syndrom (X0). Die meisten Störungen des Geruchssinns beruhen auf einer respiratorischen oder konduktiven Störung. Hierzu zählen neben den Grippe-Hyposmien und -Anosmien auch Nasenfremdkörper, Tumoren, Polypen und pharmakologisch chemische und industrielle Schadstoffe (Blei-, Zyanid- und Chlorverbindungen). Riechstörungen, die ihre Ursache im zentralen Bereich haben, sind meist traumatisch, degenerativ oder durch hirnanorganische Prozesse bedingt. Hierbei spielen Schädel-/Hirntraumen nach schweren Kopfverletzungen, sowie subdurale Blutungen und Tumoren der vorderen Schädelgruppe eine wichtige Rolle. Auch bei einem Teil der Schizophrenen und Epilepsien treten Geruchshalluzinationen auf, und neurodegenerative Erkrankungen, wie Alzheimer oder Parkinson, zeigen eine ausgeprägte Hyposmie als Erstsymptomatik.

Biologische Bedeutung des Geruchssinns

● **Der Geruchssinn hat eine stark emotionale Komponente, spielt eine wichtige Rolle im Bereich der sozialen Beziehungen und trägt zur Steuerung der Fortpflanzung bei**

Körpergeruch. Düfte bestimmen unser Leben von Geburt an. Neugeborene erkennen die Mutterbrust mithilfe eines Duftes, der von Drüsen um die Brustwarzen abgegeben wird, und sie können den Duft der eigenen Mutter von dem einer Fremden unterscheiden. Bei jedem von uns ist der **Eigengeruch** genetisch determiniert. Er basiert auf der immunologischen Selbst/Fremderkennung und ist mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) gekoppelt. Je näher verwandt, desto ähnlicher der Eigengeruch. Dies ist die Basis für den **Familiengeruch**. MHC-assoziierte Gerüche sind in der Lage, Mutter-Kind-Bindung, Partnerwahl, Inzestschranke oder die Fehlgeburtenrate zu beeinflussen. Ob **Pheromone** (Kommunikationsdüfte innerhalb einer Spezies) beim Menschen weitere Wirkung hervorrufen können, ist noch unklar. Erste Ergebnisse zeigen aber, dass z. B. Androstenon, ein Duft aus dem Achselschweiß des Mannes, den Zyklus der Frau synchronisieren kann und nur während der Zeit des Eisprunges signifikant positiv beurteilt wird.

Vomeronasalorgan. Das Jakobsonsche Organ, **Organum vomeronasale**, ist beim Menschen rückgebildet, wird aber trotzdem bei über 80 % der Menschen neben dem Septum als schlauchförmige, etwa 1 cm lange Einstülpung, gefunden. An der lateralen Fläche des Organs findet man respiratorisches, mikrovilläres, an der medialen Fläche ziliäres Epithel. Es dient vor allem der Erkennung von Duftstoffen, die innerhalb einer bestimmten Spezies als chemische Signaldüfte benutzt werden (Pheromone). Beim Menschen gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit von Substanzen, die männlichen oder weiblichen Sexualhormonen verwandt sind. Die Funktionalität des Vomeronasalorgans beim Menschen ist zur Zeit noch umstritten.

Spermien besitzen als einzige Zellen außerhalb des Riechepithels alle molekularen Komponenten der Duft-Signalkaskade. Sie können deshalb auch als »Geruchszellen mit langem Schwanz« angesehen werden. Mithilfe ihrer Riechrezeptoren können sie spezifischen Düften folgen und durch positive Chemotaxis die Eizelle finden.

■ ■ ■ **Aromatherapie.** Zu den alternativen Heilmethoden zählt u. a. die Verwendung von Düften. Dies ist in der Klinik seit langem bekannt, z. B. für Bäderanwendungen oder Inhalationen. So wirkt z. B. der Duft von Rosmarin oder Zitrusfrüchten belebend, Melisse und Rosenduft beruhigend, Eukalyptus schleimlösend. Japanische Großkonzerne setzen bereits ihre Angestellten einem regelrechten Duftbad während des Tages aus, um ihre Leistungsfähigkeit zu optimieren (morgens Zitrone als Muntermacher, mittags Rose zur Entspannung und gegen Abend Holzgeruch für neuen Schwung).

In Kürze

⊕ Duftempfindlichkeit

Bei der Bestimmung der Geruchsschwellen kann man zwischen unterschiedlichen Schwellen unterscheiden:

- die Wahrnehmungsschwelle,
- die Erkennungsschwelle und
- die Unterschiedsschwelle.

Das Riechvermögen wird von verschiedenen physikalischen Faktoren, wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit, ebenso wie von physiologischen Parametern, z. B. Hormonen beeinflusst. Die subjektive Bewertung eines Duftes als angenehm oder unangenehm wird als Hedonik bezeichnet. Diese Bewertung ist nicht genetisch bedingt, sondern wird durch erzieherische und kulturelle Einflüsse im Lauf des Lebens geprägt.

Duftstoffe in hohen Konzentrationen rufen meist unangenehme Empfindungen, sogar Schmerzreize hervor. Hierfür ist das nasal- und oral-trigeminale System verantwortlich. Es reagiert häufig mit längerer Latenzzeit und nur wenig ausgeprägter Adaptation.

⊕ Bedeutung des Geruchsinns

Die biologische Bedeutung des Geruchsinns liegt vor allem

- in der Erkennung von verdorbenen Nahrungsmitteln und



- in der zwischenmenschlichen Kommunikation. Düfte spielen dabei eine wichtige Rolle im Bereich der sozialen Beziehungen, der Fortpflanzung (Spermien) und der vegetativen und hormonellen Steuerung.

Neben dem olfaktorischen ist auch das vomeronasale und trigeminale System an der Duftwahrnehmung beteiligt. Alle zusammen ermöglichen unserem Geruchssinn, seine wichtige Rolle im Bereich der sozialen Beziehungen, der Fortpflanzung und der vegetativen und hormonalen Steuerung wahrzunehmen. Über die Bedeutung des Vomeronasalorgans wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert.

Literatur

- Brennan P, Kaba H, Keverne EB (1990) Olfactory recognition: a simple memory system. *Am Assoc Adv Sci* 250: 1223–1226
- Buck L, Axel R (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175–187
- Firestein S (2001) How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 413: 211–218
- Hatt H (1991) In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg) *Pathophysiologie des Menschen*. VCH, Weinheim
- Lindemann B (2001) Receptors and transduction in taste. *Nature* 413: 219–225
- Ohloff G (1990) *Riechstoffe und Geruchssinn*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H (2003) Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science* 299: 2054–2058

Physiologie des Menschen: das neue Lehrbuch

Einleitung: mit Fallbeispielen ins Thema einsteigen

Über 600 farbige Abbildungen veranschaulichen komplizierte und komplexe Sachverhalte

Navigation: Sektionsbild, Seitenzahl und Kapitelnummer für die schnelle Orientierung

Leitsystem: Orientierung über die Sektionen I-IX und Anhang A

Inhaltliche Struktur: klare Gliederung durch alle Kapitel

Roter Faden: Kernaussagen zu Beginn des Unterkapitels sind zusammen mit »In Kürze« Ihr Lernleitfaden durch die Physiologie!

26 I · Allgemeine Physiologie der Zelle

Einleitung

Frau U.K., 57 Jahre, fällt auf, dass ihr Stuhl in letzter Zeit blutig ist. Sie sucht ihren Hausarzt auf, der einen Tumor im Enddarm entdeckt. Er überweist die Patientin in die Universitätsklinik, wo der Tumor entfernt wird. Die Untersuchung des Tumorgewebes deckt die Ursache des Tumors auf. In den Tumorzellen ist ein Gen verändert (mutiert), dessen Genprodukt eine zentrale Rolle in der Regulation der Zellteilung spielt (das GTP-bindende Protein Ras, ▶ s. u.). Die Mutation führt zu einer Überaktivität des Proteins, die zu ungezügelter Zellteilung der betroffenen Zellen führt. Mutierte Gene, die Tumorstadium auslösen können, bezeichnet man als Onkogene (▶ s. u.).

2.3 Zyklische Nucleotide als Second Messenger

cAMP

Über eine Adenylatzyklase wird zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) gebildet, das eine Proteinkinase A aktiviert und so Effektormoleküle und Genexpression beeinflussen kann; cAMP wird durch Phosphodiesterasen wieder inaktiviert

Adenylatzyklase. Aktivierte α -Untereinheiten von bestimmten heterotrimeren G-Proteinen (Gs) interagieren u. a. mit der Adenylatzyklase, die ATP zu **zyklischem AMP** (cAMP) umsetzt (Abb. 2.3). cAMP ist ein intrazellulärer Botenstoff (*second messenger*), der die Wirkung des Hormons (*first messenger*) in der Zelle vermittelt. Zyklisches AMP bindet an die sog. **Proteinkinase A** (PKA) und aktiviert diese. Sie phosphoryliert bestimmte **Enzyme, Ionenkanäle**, und weitere **Transportproteine** an einem Serin oder Threonin und beeinflusst auf diese Weise deren Funktion.

Darüberhinaus phosphoryliert die Proteinkinase A den **Transkriptionsfaktor CREB** (*cAMP responsive element binding protein*) und löst die Expression von cAMP-abhängigen Genen aus. cAMP kann schließlich Kanäle direkt aktivieren.

Eine Vielzahl von **Hormonen** wie u. a. Adrenalin (über β -Rezeptoren), Glukagon, Parathormon, Calcitonin, die meisten Peptidhormone des Thalamus und Hypothalamus (Ausnahme: Somatostatin, ▶ s. u.) und mehrere Gewebshormone wirken über den beschriebenen Signalweg. Einige Beispiele cAMP-abhängiger Regulation sind in Tabelle 2.1 zusammengestellt.

Inaktivierung. cAMP wird durch eine **Phosphodiesterase** zu 5'-AMP gespalten und damit inaktiviert. Hemmung der Phosphodiesterase z. B. durch Koffein steigert die zytosolische cAMP-Konzentration und damit die cAMP-abhängigen Zellfunktionen (▶ s. 2.1). Die Phosphorylierung der Proteine wird durch bestimmte Serin/Threonin-Phosphoprotein-Phosphatasen (PP1, PP2a,b,c) wieder rückgängig gemacht. Damit sind die PKA-abhängigen Wirkungen wieder abgeschaltet.

Klinik-Box: über 150 pathophysiologische Zusammenhänge schärfen den Blick für die Klinik

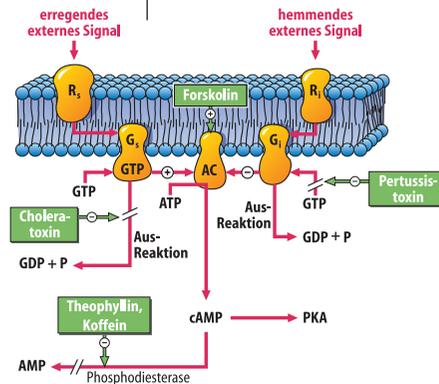


Abb. 2.3. Reaktionskette des intrazellulären Botenstoffes cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat). Erregende oder hemmende externe Signale aktivieren Membranrezeptoren R_g und R_h . Diese steuern G-Proteine, die mit intrazellulärem GTP (Guanosinriphosphat) reagieren können und intrazelluläre Adenylatzyklase (AC) stimulieren oder hemmen. Das Verstärkerenzym AC konvertiert ATP in cAMP. cAMP wird durch Phosphodiesterase zu AMP abgebaut. Freies cAMP aktiviert die Proteinkinase A, die die Phosphorylierung von intrazellulären Proteinen katalysiert und damit die »Wirkung« der extrazellulären Reize auslöst. An diesen verschiedenen Reaktionen sind Pharmaka bzw. Toxine vermerkt, die diese fördern (+) oder hemmen (-)

2.1. Kaffee, Herzklopfen und Herzinfarkt

Koffein im Kaffee steigert über Hemmung der Phosphodiesterase die intrazelluläre Konzentration von cAMP. Damit werden u. a. Wirkungen von Adrenalin auf das Herz ausgelöst, wie z. B. Zunahme von Herzfrequenz und Herzkraft (▶ s. Kap. 26). Es kommt zum »Herzklopfen«. Das Herz wird angetrieben und damit sein Energieverbrauch gesteigert. Bei verengten Blutgefäßen und eingeschränkter Durchblutung kann es dadurch zu einem Missverhältnis von Sauerstoffverbrauch und -Angebot kommen, es kommt zum Energiemangel des Herzmuskels. Im schlimmsten Fall sterben die Zellen ab (▶ s. Abschnitt 2.5), es kommt zum Herzinfarkt. Bei verengten Blutgefäßen wird daher vom Genuss Koffein-haltigen Kaffees abgeraten.

Hemmung der cAMP Bildung. Über heterotrimer G-Proteine kann die PKA nicht nur aktiviert, sondern auch gehemmt werden. Hierbei interagiert der Rezeptor mit einem inhibierenden **G_i-Protein**. G_i-Proteine hemmen nach GTP-Spaltung und Dissoziation des α -, β - und γ -Komplexes die Adenylatzyklase. Die zelluläre cAMP-Konzentration und die Aktivität der Proteinkinase A werden entsprechend vermindert. Über diesen Mechanismus wirken z. B. Acetylcholin, Somatostatin, Angiotensin II oder auch Adrenalin über α_2 -Rezeptoren. Somatostatin kann z. B. über Hemmung der cAMP-Bildung die **Cl-Sekretion** hemmen, und Adrenalin hemmt über α_2 -Rezeptoren die **Insulinausschüttung**.

Kapitel 2 · Signaltransduktion

Tabelle 2.1. Beispiele cAMP-abhängiger Regulation von Zellfunktionen

Hormon bzw. Stimulus	Organ	Effektormolekül (↑ Stimulation, ↓ Hemmung)	Wirkung
Adrenalin (β_1)	Herz	↑ Kationenkanäle (If)	Herzfrequenzsteigerung (▶ s. Kap. 20,25)
Adrenalin (β_1)	Herz	↑ Ca^{2+} -Kanäle	Herzkraft (▶ s. Kap. 26)
Adrenalin	Gehirn	↓ K^+ -Kanäle	gesteigerte Erregbarkeit (▶ s. Kap. 5)
Adrenalin (β)	Muskel	↓ Glykogensynthase	Glykogenabbau (▶ s. Kap. 20)
Glukagon	Leber	↓ Glykogensynthase	Glykogenabbau (▶ s. Kap. 21)
antidiuretisches Hormon	Niere	↑ Wasserkanäle in der Niere	gesteigerte Wasserresorption in der Niere (▶ s. Kap. 29)
Parathormon	Niere	↓ Phosphattransporter Niere	gesteigerte Ausscheidung von Phosphat durch die Niere (▶ s. Kap. 31)
Vasoaktives intestinales Peptid	Pankreas	↑ Cl^- -Kanäle, K^+ -Kanäle	NaCl, KCl- und Wasser-Sekretion (▶ s. Kap. 38)
Glukose	Geschmacksrezeptoren	↓ K^+ -Kanäle	Süßempfindung (▶ s. Kap. 19)
Odorant	Geruchsrezeptoren	↑ Kationenkanäle	Geruchempfindung (▶ s. Kap. 19)

Cholera-toxin. Verschiedene Toxine beeinflussen heterotrimer G-Proteine, die Adenylatzyklase und cAMP. Cholera-toxin, das die Durchfallerkrankung Cholera verursacht, aktiviert durch Ribosylierung der GTP-gebundenen Form der G_{α} -Untereinheit die Adenylatzyklase sehr stark und dauerhaft. Chloridkanäle in der luminalen Membran von Darmepithelzellen werden aktiviert. Es kommt zur massiven Steigerung der Sekretion von NaCl und Wasser, die zu lebensbedrohlichen Flüssigkeitsverlusten führt.

cGMP

Eine Guanylatzyklase bildet cGMP, das über eine G-Kinase auf Zellfunktionen wirkt; über cGMP wirkt Stickstoffmonoxid (NO), ein extrem kurzlebiger Signalstoff

Rezeptor-Guanylatzyklen. Einige wenige Rezeptoren koppeln an eine **Guanylatzyklase**, die aus GTP das cGMP freisetzt. cGMP bindet an Proteinkinase G, die durch Proteinphosphorylierung ihre Wirkungen auslöst. Unter anderem aktiviert sie eine Ca^{2+} -ATPase, die Ca^{2+} aus der Zelle pumpt. Über cGMP wirkt u. a. Atriopeptin. Zyklisches GMP kann auch an Ionenkanäle binden und so die Aktivität der Ionenkanäle regulieren. Ein cGMP-hemmbarer Kationenkanal reguliert beispielsweise die Aktivität der Sehrezeptoren (▶ s. Kap. 18).

Zytosolische Guanylatzyklen. Sogenannte lösliche Guanylatzyklen werden nicht über Rezeptoren reguliert, sondern durch **Stickstoffmonoxid (NO)**, das in der Zelle aus Arginin unter Vermittlung von NO-Synthetasen (NOS) entsteht. Die NOS in Endothelzellen (eNOS) und Gehirn (nNOS) werden durch Ca^{2+} aktiviert. Bei Entzündungen wird eine induzierbare NOS (iNOS) exprimiert, die keine gesteigerte zytosolische Ca^{2+} -Konzentration zur Aktivierung benötigt. NO ist eine sehr labile Verbindung,

die geeignet ist, schnell transiente Effekte zu vermitteln. NO ist v. a. bei der Regulation des Gefäßtonus und in der Signaltransduktion von Neuronen bedeutsam.

In Kürze

Zyklische Nucleotide

Viele Hormonrezeptoren regulieren Zellen über zyklische Nucleotide, die als Second Messenger dienen:

- zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aktiviert eine Proteinkinase A und kann so Effektormoleküle und Genexpression beeinflussen;
- zyklisches GMP (cGMP) wirkt über eine G-Kinase auf die Zellfunktionen.

Die Konzentrationen der beiden Second Messenger cAMP und cGMP werden durch die Aktivitäten der Adenylat- bzw. Guanylatzyklen reguliert.

2.4 Calcium-vermittelte Signale

Steigerung der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration als Signal

Calcium (Ca^{2+}) wird aus intrazellulären Speichern freigesetzt und strömt über spannungsabhängige oder ligandengesteuerte Ionenkanäle der Zellmembran in die Zelle

Ca^{2+} -Freisetzung. Um die zytosolische Ca^{2+} -Konzentration zu erhöhen, stimulieren Rezeptoren u. a. **Phospholipase C** (PLC β oder PLC γ). Die PLC spaltet von bestimmten Membranphospholipiden (Phosphatidylinositolphosphaten) **Inositoltrisphosphat (IP₃)** ab (Abb. 2.4). IP₃ bindet an Kanäle im endoplasmatischen Retikulum, die eine Freisetzung von Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen

Tabelle: klare Übersicht der wichtigsten Fakten

In Kürze: fasst nach Kernaussagen, dem »Roten Faden«, alles Wichtige eines Unterkapitels strukturiert zusammen

Verweise auf Abbildungen und Tabellen: deutlich herausgestellt und leicht zu finden

Schlüsselbegriffe sind fettkursiv hervorgehoben