

1 Allgemeine Physiologie und Zellphysiologie

C. Hick, J. Hartmann

1.1	Physiologische Maßeinheiten	1	1.3.4	Informationsübermittlung	9
1.2	Osmose	2	1.4	Zellorganisation	9
1.3	Stofftransport	3	1.4.1	Funktionelle Kompartimentierung	9
1.3.1	Stofftransport in Gasen und Flüssigkeiten	3	1.4.2	Histokompatibilitäts-Antigene	9
1.3.2	Stofftransport durch Membranen	3	1.4.3	Intrazelluläre Botenstoffe	10
	Passiver Transport	3		Die cAMP-Kaskade	10
	Aktiver Transport	5		Die IP ₃ -Kaskade	10
				NO als Signalstoff	12
1.3.3	Stofftransport in Zellen	7	1.5	Elektrische Phänomene an der Zelle	12
	Mitochondriale ATP-Synthetase	7	1.6	Energetik	12
	Intrazellulärer Transport in Vesikeln	7	1.7	Regelung und Steuerung	12
	Zytoskelett	8			
	Axonaler Transport	8			

Lernziel!

- physikalische Grundlagen physiologischer Prozesse
- Stofftransport im Körper
- Zellorganisation, -kommunikation und Signalkaskaden.

Die physiologischen Funktionen des Organismus werden in den Kapiteln 2 bis 20 im Zusammenhang der verschiedenen Organsysteme besprochen. Wichtige Grundphänomene wie Osmose (☞ Kap. 1.2), aktiver und passiver Stofftransport an Membranen (☞ Kap. 1.3) oder die Grundlagen von Zellorganisation und Zellidentität (Histokompatibilität, ☞ Kap. 1.4) sind jedoch für alle Organsysteme identisch. Das gilt auch für die Mechanismen der Informationsübermittlung (☞ Kap. 1.3.4 und 1.4.3) und allgemeine Regel- und Steuerungsprinzipien (☞ Kap. 1.7). Diese elementaren physiologischen Mechanismen und Funktionen sollen deshalb im folgenden Kapitel nach einem kurzen Überblick zu physiologisch wichtigen Maßeinheiten (☞ Kap. 1.1) zusammenfassend besprochen werden.

Erregungsvorgänge an Zellen (Ruhemembranpotential und Aktionspotential) werden im Kapitel 12 dargestellt.

1.1 Physiologische Maßeinheiten

Die Physiologie beschreibt Austauschvorgänge zwischen Zellen und Zellverbänden in einer quantitativen Sprache. Praktisch wichtig sind die folgenden Maßeinheiten:

Druck = Kraft pro Fläche ($\text{Pa} = \text{N}/\text{m}^2$)

Einheit des Drucks ist das **Pascal (Pa)**, die Kraft wird in **Newton (N)**, die Fläche in Quadratmetern (m^2) angegeben. Als ältere Druckeinheiten werden in der Physiologie noch **mmHg** (Quecksilber) und **cmH₂O** verwendet. Dabei gilt:

1 cmH₂O = 0,098 kPa

1 mmHg = 0,133 kPa

Arbeit (= Energie = Wärmemenge) = Kraft mal Weg ($J = \text{N} \times \text{m}$)

Die Einheit von Energie, Arbeit oder Wärmemenge – diese drei Ausdrücke sind im physikalischen Sinne äquivalent – ist das **Joule (J)**. Für die Umrechnung aus der älteren Energieeinheit Kalorie (cal) gilt:

1 cal = 4,185 J

Merke!

Von praktischer Bedeutung ist in der Physiologie, dass das Produkt aus Druck (N/m^2) und Volumen (m^3) ebenfalls Arbeit ($\text{N} \times \text{m}$) ergibt (**Druck-Volumen-Arbeit**). Dies ermöglicht z. B. die Berechnung der Herzarbeit (Kap. 3.3.4).

Klinik!

Ein plötzlicher **Blutdruckanstieg** führt zu einem raschen Anstieg der Druck-Volumen-Arbeit des Herzens. Um diese Mehrarbeit leisten zu können, ist das Herz auf eine Steigerung der Energieversorgung durch Sauerstoff angewiesen. Diese gesteigerte Sauerstoffzufuhr wird über eine Erhöhung der Koronardurchblutung sichergestellt. Ist dies z. B. bei arteriosklerotisch verengten Koronararterien nicht möglich, entsteht ein Sauerstoffmangel im Myokardgewebe, der beim Patienten einen Angina-pectoris-Schmerz in der Brust auslösen kann.

Leistung = Arbeit pro Zeit ($W = J/s$)

Einheit der Leistung ist das **Watt (W)**, das einem Joule Arbeit (J) pro Sekunde (s) entspricht (Kap. 8, Energie- und Wärmehaushalt).

Stoffmenge

Die Stoffmenge einer Substanz wird in **Mol** (Symbol: mol) angegeben. Dabei gilt:

$$1 \text{ mol} = 6,022 \times 10^{23} \text{ Teilchen}$$

Will man bei den Angaben der Stoffmenge die Wertigkeit der Substanz berücksichtigen, empfiehlt sich die Angabe in **Val**:

$$1 \text{ val} = 1 \text{ mol} \cdot \text{Wertigkeit}$$

Beispiel: 1 val zweiwertiger Ca^{2+} -Ionen entspricht 0,5 mol Ca^{2+} .

Konzentration

Die Konzentration einer Substanz kann auf drei verschiedene Weisen ausgedrückt werden:

- Die **Massenkonzentration** gibt die Masse eines Stoffes pro **Volumeneinheit** an. So beträgt z. B. die Massenkonzentration von Hämoglobin im Blut beim Mann 15–16 g/100 ml.
- Die **Stoffmengenkonzentration**, auch als **molare Konzentration** bezeichnet, gibt die Stoffmenge pro **Volumen einer Lösung** an. Die Stoffmengenkonzentration von K^+ -Ionen im Blutplasma z. B. liegt bei 5 mmol/l.
- Die **molale Konzentration** gibt die Stoffmenge **pro Masseneinheit eines Lösungsmittels** an. Molale Konzentrationsangaben beziehen sich also nicht auf die gesamte Lösung, sondern auf die Masse des Lösungsmittels. Außerdem sind sie – im Ge-

gensatz zu volumenbezogenen molaren Konzentrationsangaben – von Temperaturschwankungen und den hieraus resultierenden Volumenschwankungen unabhängig. Deshalb werden vor allem die Konzentrationen osmotisch wirksamer Substanzen (Kap. 1.2) besser in molalen und nicht in molaren Einheiten angegeben. Blutserum z. B. hat eine Osmolalität von ca. 280–295 mosm/kg H_2O (Kap. 2.3.1).

In physiologischen Flüssigkeiten wie dem Blutplasma machen die gelösten Bestandteile (vor allem Salze und Eiweiße) bis zu etwa 7 % des Gesamtvolumens der Lösung aus. Molare Konzentrationsangaben, die sich auf dieses Volumen der **Gesamtlösung** beziehen, können daher die Anzahl der tatsächlich in einer definierten Stoffmenge gelösten und damit für eine chemische Reaktion zur Verfügung stehenden Teilchen einer Substanz nicht exakt angeben. Daher sind molale Konzentrationsangaben, die sich auf die Masse des **Lösungsmittels** beziehen, für physiologische Flüssigkeiten im Allgemeinen präziser.

Merke!

- **Osmolarität**: osmotisch wirksame Stoffmenge pro Liter Lösung (osm/l)
- **Osmolalität**: osmotisch wirksame Stoffmenge pro Kilogramm Lösungsmittel (osm/kg).

1.2 Osmose

Definition der Osmose

Die Diffusion von Lösungsmittel durch eine **semipermeable Membran** wird als Osmose bezeichnet. Semipermeable, d. h. **halb-durchlässige** Membranen, sind Membranen, die nur für das Lösungsmittel, nicht aber für die in ihm gelösten Substanzen durchlässig sind. Wird beispielsweise eine Zuckerrösung von einer Wasserlösung durch eine semipermeable Membran getrennt, strömen die Wassermoleküle entlang dem Konzentrationsgefälle in die Zuckerrösung ein. Die größeren Zuckermoleküle werden dagegen an der semipermeablen Membran zurückgehalten. Durch diesen Wasserzustrom steigt das Volumen der Zuckerrösung an (Abb. 1.1).

Definition des osmotischen Drucks

Auf der anderen Seite üben die nicht-diffusiblen Glucosemoleküle einen Druck auf die semipermeable Membran aus, der als **osmotischer Druck** bezeichnet wird. Dieser osmotische Druck hängt nur von der **Anzahl** der gelösten Teilchen ab, nicht von ihrer chemischen Beschaffenheit. Ist die Anzahl (n) der Teilchen bekannt, kann der an einer semipermeablen Membran entstehende osmotische Druck (P_{osm}) nach van't Hoff analog zur **allgemeinen Gasgleichung** (Kap. 5.2) berechnet werden:

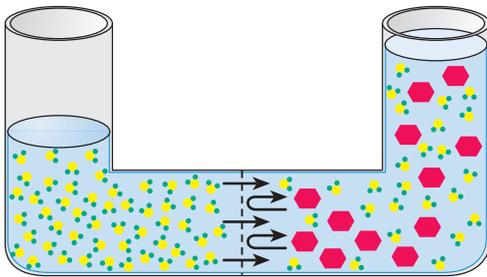


Abb. 1.1 Osmose. Die Wassermoleküle wandern ihrem Konzentrationsgefälle folgend auch gegen das Gravitationsgefälle über die semipermeable Membran in die Glucoselösung ein. Die größeren Glucosemoleküle (●) können die Membran nicht passieren.

$$P_{osm} = \frac{n}{V} \cdot R \cdot T$$

Der osmotische Druck (P_{osm}) steigt also

1. proportional zur Anzahl n der in einem Volumen V gelösten Teilchen und
 2. proportional zur Temperatur T .
- R ist die allgemeine Gaskonstante.

Osmolarität und Osmolalität

Wird die osmotisch wirksame Stoffmengenkonzentration der gelösten Teilchen als Molarität, also in mol/l Lösung ausgedrückt, erhält man die **Osmolarität** als Maß der osmotischen Aktivität. Wird die Teilchenzahl als Molalität ausgedrückt, also auf die Masse des Lösungsmittels bezogen, erhält man die **Osmolalität** der Lösung. Osmolarität und Osmolalität sind direkt proportional zu dem durch die Lösung an semipermeablen Membranen entstehenden osmotischen Druck. Lösungen, die den gleichen osmotischen Druck wie das Plasma aufweisen, werden als **isotone Lösungen** bezeichnet.

Der osmotische Druck von Plasma oder physiologischer Kochsalzlösung beträgt 745 kPa (☞ Kap. 2.3.1). Im strengen Sinne semipermeabel ist eine Membran nur, wenn sie für bestimmte gelöste Teile völlig undurchlässig ist. Trifft dies nicht ganz zu, muss die van't-Hoff-Gleichung durch einen **Reflexionskoeffizienten** σ ergänzt werden.

$$P_{osm} = \frac{n}{V} \cdot R \cdot T \cdot \sigma$$

Der Reflexionskoeffizient liegt zwischen 0 (Membran völlig durchlässig, auch für die gelösten Teile) und 1 (Membran völlig undurchlässig für die gelösten Teile). In manchen Fällen reißt der osmotische Lösungsmittelstrom auch kleinere gelöste Teile (z. B. Elektrolyte) mit sich und transportiert sie durch die semipermeable Membran. Durch diesen **Solvent-drag-Effekt** werden beispielsweise im proximalen Nierentubulus Na^+ -Ionen aus dem Primärharn rückresorbiert (☞ Kap. 9.2.4).

Klinik!

Lösungen, die in den Blutkreislauf infundiert werden, müssen zum Plasma isoton sein, damit keine Flüssigkeitsverschiebungen zwischen dem Intravascularraum und dem umgebenden Gewebe auftreten. In bestimmten Fällen kann es jedoch erwünscht sein, Flüssigkeit aus dem Gewebe zu mobilisieren und in den Blutkreislauf zu überführen (z. B. bei starken Blutverlusten). Hierzu verwendet man **Plasmaexpander**, die einen höheren kolloidosmotischen Druck haben als das Plasma und so Flüssigkeit in die Gefäße „saugen“.

1.3 Stofftransport

1.3.1 Stofftransport in Gasen und Flüssigkeiten

In Gasen und Flüssigkeiten können sich die Teilchen frei bewegen. Der Stoffaustausch folgt hierbei zwei Kräften:

- **Konzentrationsunterschiede** sind die treibende Kraft beim Stofftransport durch **Diffusion**.
- **Temperatur- oder Druckdifferenzen** sind die treibende Kraft der **Konvektion**, d. h. des Stoffaustauschs durch Strömung eines Gases oder einer Flüssigkeit.

1.3.2 Stofftransport durch Membranen

Membranen stellen für den freien Stofftransport ein Hindernis dar. Sie bestehen aus einer 4–5 nm dicken **Lipiddoppelschicht**. Die **hydrophoben Fettsäurereste** bilden im Inneren der Membran eine lipophile „Ölphase“. Die **hydrophilen Kopfgruppen der Lipide** sind auf der Innenseite der Membran dem Zellinneren und auf der Außenseite der Membran der Umgebung der Zelle zugewandt. In die Lipiddoppelschicht eingelassen sind Membranproteine, die als **Ionenkanäle** dienen können (☞ Abb. 1.2).

Merke!

Je größer der Gehalt an ungesättigten Fettsäuren, desto flexibler ist die Membran.

Passiver Transport

Einfache Diffusion

Frei durch die Plasmamembran diffundieren können gelöste Gase und kleine lipophile Substanzen (z. B. Harnstoff). Die Diffusion folgt den Gesetzmäßigkeiten des **Fick-Diffusionsgesetzes**. Danach ist die pro Zeiteinheit durch Diffusion transportierte Stoffmenge J [mol/s] **direkt proportional** zur Diffusionsfläche A [m²] und zur Konzentrationsdifferenz über der Mem-

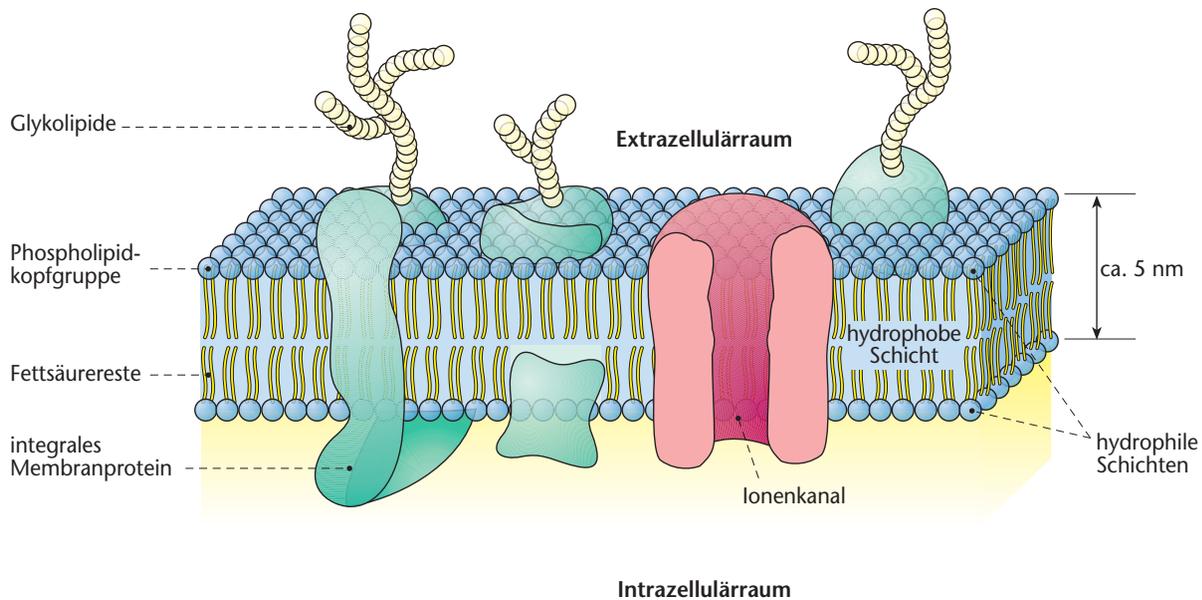


Abb. 1.2 Aufbau einer Plasmamembran.

bran Δc [mol/m³]. Zur Dicke der Membran d [m] ist der Diffusionsfluss **umgekehrt proportional**:

$$J = -D \cdot \frac{\Delta c}{d}$$

Dabei ist D der Diffusionskoeffizient, der von der diffundierenden Substanz, dem Lösungsmittel und der Temperatur abhängig ist.

Klinik!

Bei bestimmten Lungenerkrankungen (z. B. Lungenfibrosen) kommt es zu einer **Verdickung der Alveolarmembran**. Dadurch wird nach der obigen Gleichung die Sauerstoffdiffusion über diese Membran behindert, da die Dicke der Diffusionsmembran zugenommen hat. Laborchemisch ist die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes vermindert, klinisch leidet der Patient unter Atemnot (Kap. 5.9.3).

Der Diffusionskoeffizient (D) und die Dicke der Membran (d) werden oft zur **Permeabilität (P)** für eine Substanz an einer bestimmten Membran zusammengefasst. Die Permeabilität P [m/s] gibt an, wie rasch eine bestimmte Substanz eine Membran passieren kann (Abb. 1.3).

Vor allem **geladene Substanzen** können wegen ihrer elektrischen Ladung auch bei geringer Größe eine Lipiddoppelmembran kaum passieren (z. B. Na⁺- oder K⁺-Ionen). Sie sind für die Diffusion auf **Ionenkanäle** angewiesen, die von **Membranproteinen** gebildet werden (Abb. 1.5a). Die treibende Kraft für den Ionentransport sind **elektrochemische Potentialdifferenzen** oder Konzentrationsgradienten über der

Membran. Die Ionenkanäle haben einen Durchmesser von weniger als 1 nm und sind durch die in ihrer Wand enthaltenen Molekülstrukturen relativ spezifisch für bestimmte Ionen. So lassen sich Kalium-, Natrium- und Calciumkanäle unterscheiden. Zur physiologischen Bedeutung der Ionenkanäle Kapitel 12.1.1.

Einfache Diffusionsvorgänge, die keine Transportproteine benötigen und direkt durch die Membran oder durch Ionenkanäle ablaufen, folgen einer **linearen Transportcharakteristik**: Mit zunehmender Konzentration des zu transportierenden Moleküls steigt auch die Transportrate linear an (Abb. 1.4a).

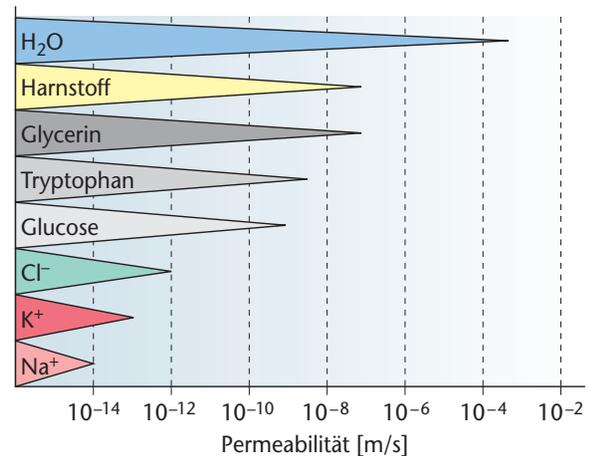


Abb. 1.3 Permeabilität einer typischen Lipiddoppelmembran. Die Membrandurchlässigkeit ist für H₂O am größten und für Na⁺ und K⁺ am niedrigsten.

Erleichterte Diffusion

Von erleichteter Diffusion spricht man, wenn die Membran für den diffundierenden Stoff spezielle **Carrier-Proteine** enthält. Im Gegensatz zu Ionenkanälen, die jeweils eine bestimmte Ionengruppe passieren lassen, transportieren Carrier-Proteine kleine Moleküle wie Glucose. Die treibende Kraft des Stofftransportes ist hierbei wie bei der einfachen Diffusion ein Konzentrationsgradient. Der Organismus muss also keine Transportenergie aufwenden. Durch die erforderlichen Carrier-Proteine ist die erleichterte Diffusion jedoch **substanzenpezifisch** – wie ein aktiver Transport (☞ unten).

Erfolgt die erleichterte Diffusion nur in einer Richtung, spricht man von einem **Uniport**. Typisches Beispiel für einen solchen Uniport sind die Glucose-Transportproteine (GLUTs, ☞ Kap. 10.6.1), durch die Glucose in die Zellen gelangt.

Da die erleichterte Diffusion auf nur in begrenzter Zahl zur Verfügung stehende Transportproteine angewiesen ist, weist sie eine **Sättigungscharakteristik** nach der **Michaelis-Menten-Kinetik** auf: Mit zunehmender extrazellulärer Konzentration $[c]$ des zu transportierenden Stoffes nähert sich die Transportrate J_A einem nicht überschreitbaren Maximalwert J_{\max} (☞ Abb. 1.4, Kurve b):

$$J_A = \frac{J_{\max} \cdot [c]}{K_m + [c]}$$

Die Michaelis-Konstante K_m gibt die **Affinität** des zu transportierenden Stoffes zu seinem Carrier wieder: Sie bezeichnet die extrazelluläre Konzentration des Stoffes, bei der die Hälfte der Maximalgeschwindigkeit J_{\max} des Transportvorgangs erreicht ist.

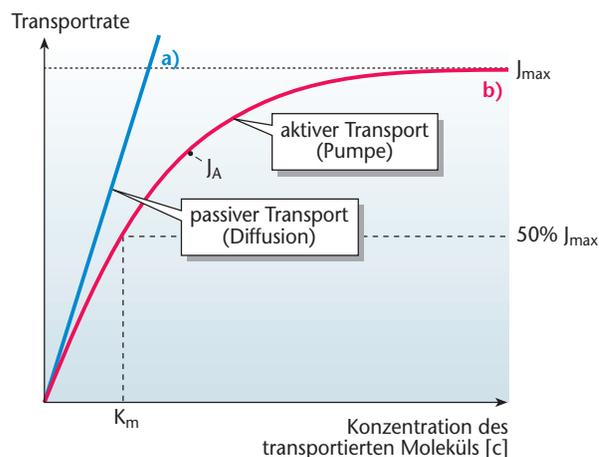


Abb. 1.4 Abhängigkeit der Transportrate von der Konzentration des zu transportierenden Moleküls. a: Lineare Transportcharakteristik bei freier Diffusion durch die Membran oder durch Membrankanäle. b: Sättigungscharakteristik bei erleichteter Diffusion über Carrier oder bei aktiven Transportvorgängen durch Pumpen. Gestrichelt ist die Ableitung der Michaelis-Menten-Konstante K_m gezeigt.

Merke!

Ein hoher K_m -Wert bedeutet eine geringe Affinität!

Aktiver Transport

Stoffe, für die kein elektrisches oder chemisches Konzentrationsgefälle über die Membran besteht, oder die entgegen einem bestehenden Konzentrationsgefälle transportiert werden müssen, sind auf aktive, Energie verbrauchende Transportvorgänge angewiesen. Hierbei unterscheidet man einen **primär** aktiven Transport von einem **sekundär** und einem **tertiär** aktiven Transport. Diese aktiven Transportformen unterscheiden sich von einfachen passiven Diffusionsprozessen durch drei Charakteristika.

- **Strukturspezifität:** Jedes Transportsystem ist auf bestimmte Substanzen spezialisiert und kann nur diese transportieren.
- **Hemmbarkeit:** Stoffe mit ähnlicher Struktur wie die zu transportierenden Substanzen können die Transportproteine besetzen und so den Stofftransport blockieren.
- **Sättigung:** Wegen der begrenzten Zahl der Transportproteine gibt es für die Transportrate einen Maximalwert.

Primär aktiver Transport

In den Zellen liegt die Konzentration von K^+ -Ionen mit 155 mmol/l deutlich über der extrazellulären Kaliumkonzentration von 5 mmol/l. Umgekehrt ist extrazellulär die Konzentration von Na^+ -Ionen mit 145 mmol/l größer als ihre intrazelluläre Konzentration von 12 mmol/l (☞ Tab. 1.1). Die Konzentrationsunterschiede würden sich ohne aktive Gegenmaßnahmen durch Diffusion und Osmose in kurzer Zeit ausgleichen. Die Aufrechterhaltung der Konzentrationsdifferenzen ist jedoch für die Funktion der Zellen unverzichtbar. Deshalb ist ein aktiver und Energie verbrauchender Ionentransport über die Zellmembran erforderlich, der diese Konzentrationsunterschiede stabilisiert.

Der wichtigste aktive Transportprozess ist die **Na^+K^+ -Pumpe**. Dieses spezialisierte Membranprotein ist in allen Plasmamembranen zu finden und reicht

Tab. 1.1 Intra- und extrazelluläre Ionenkonzentrationen

	intrazelluläre Konzentration [mmol/l]	extrazelluläre Konzentration [mmol/l]
Na^+	12	145
K^+	155	5
Ca^{2+}	$10^{-5} - 10^{-4}$	2,5
Cl^-	4	120
HCO_3^-	8	27
große Anionen	155	5

durch die Lipiddoppelschicht hindurch. Biochemisch ist die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe eine **ATPase**, d. h. ein Enzym, das unter Energieverbrauch ATP in ADP und Phosphat spaltet. Diese ATPase ist an der Innenseite der Zellmembran lokalisiert. Durch die ATP-Spaltung werden auf der Innenseite der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe Bindungsstellen für drei Na^+ -Ionen aktiviert. Diese drei Na^+ -Ionen werden entgegen dem Na^+ -Konzentrationsgradienten aus der Zelle heraus transportiert. Im Gegenzug gelangen zwei K^+ -Ionen, ebenfalls gegen ihren Konzentrationsgradienten, ins Innere der Zelle. Pro gespaltenem ATP-Molekül werden also drei positive Ladungen aus der Zelle entfernt, während nur zwei positive Ladungen in die Zelle gelangen (☞ Abb. 1.5b).

Die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe ist daher **elektrogen**, d. h. sie baut durch ihre Pumparbeit nicht nur einen Konzentrationsgradienten, sondern auch einen elektrischen Gradienten über der Zellmembran auf. Der Energieaufwand für die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe ist beträchtlich. Er trägt ein Drittel des gesamten Energieumsatzes der Zelle. Neben der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe sind noch zwei weitere aktive Pumpmechanismen physiologisch von Bedeutung:

- **Protonen-Pumpen** ($\text{H}^+\text{-K}^+$ -ATPasen) transportieren unter ATP-Verbrauch H^+ -Ionen über eine Membran. Sie sind z. B. die Protonenlieferanten für die Bildung der Salzsäure des Magens (☞ Kap. 7.3.3).
- **Calcium-Pumpen** (Ca^{2+} -ATPasen) können hohe Calcium-Konzentrationsdifferenzen aufbauen. Sie finden sich z. B. im sarkoplasmatischen Retikulum (dem Calciumspeicher der Zelle) oder in der Zellmembran von Herzmuskelzellen (☞ Kap. 3.1.3).

Klinik!

Diese primär aktiven Transporter sind Ansatzpunkte für verschiedene Medikamente:

- Durch **Herzglykoside** (Digitalis) wird die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase blockiert. Über Zwischenschritte (☞ Kap. 3.1.3) kommt es zu einem intrazellulären Calcium-Anstieg und einer kräftigeren Herzaktion.
- **Protonenpumpeninhibitoren (PPI)** blockieren die $\text{H}^+\text{-K}^+$ -ATPase, was zu einer verminderten Magensäureproduktion führt und die Abheilung von Magengeschwüren begünstigt (☞ Kap. 7.3.3).

Sekundär aktiver Transport

Der durch die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe unter Energieverbrauch aktiv aufgebaute elektrochemische Natrium-Konzentrationsgradient dient als Motor für weitere Transportmechanismen. Diese Transportmechanismen, die keine eigene Energiezufuhr benötigen und also ohne ATP-Spaltung auskommen, werden als sekundär aktive Transportmechanismen bezeichnet. Man unterscheidet:

- **Antiport-Mechanismen** (= Countertransporte): Das wichtigste Antiport-System ist der **$\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+$**

Antiport der Zellmembranen. Dabei liefern drei einströmende Na^+ -Ionen die Energie für den Auswärtstransport eines Ca^{2+} -Ions (☞ Abb. 1.5c). Auf diese Weise wird die hohe Konzentrationsdifferenz für Ca^{2+} -Ionen über der Zellmembran (innen 10^{-5} mmol/l, außen 2,5 mmol/l) aufrechterhalten.

- **Symport-Mechanismen** (= Cotransporte): Ein Na^+ -Ion strömt entlang seinem elektrochemischen Konzentrationsgradienten in die Zelle ein und liefert hierdurch die Energie für den Transport eines weiteren Moleküls, das dann auch gegen seinen eigenen Konzentrationsgradienten in die Zelle transportiert werden kann. Der **$\text{Na}^+\text{-Glucose-Symport}$** der Darmschleimhaut ist der bekannteste dieser sekundär aktiven Symport-Transportmechanismen (☞ Abb. 1.5d und Kap. 7.5.2). Auch die Aminosäuren werden über solche Symport-Mechanismen im Verbund mit Na^+ -Ionen in die Darmschleimhaut aufgenommen (☞ Kap. 7.5.3).

Tertiär aktiver Transport

Ein tertiär aktiver Transport ist ein Transportvorgang, der seine Energie von einem sekundär aktiven Transportprozess erhält. So wird ein $\text{H}^+\text{-Dipeptid-Cotransporter}$ im Dünndarm, der H^+ -Ionen und Di- oder Tripeptide aus dem Darmraum aufnimmt, von einem sekundär aktiven $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -Antiport angetrieben, der H^+ -Ionen ins Darmlumen sezerniert. Der hierdurch entstehende, ins Zellinnere gerichtete H^+ -Gradient ist die treibende Kraft dieses tertiär aktiven $\text{H}^+\text{-Dipeptid-Transportsystems}$. Der sekundär aktive $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -Antiport wiederum wird von einer an der Blutseite der Darmzelle gelegenen primär aktiven $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase angetrieben.

Endozytose und Exozytose

Stoffe, die nicht durch die Plasmamembran diffundieren können und für die keine Transportproteine existieren, können durch **Endozytose** in die Zelle aufgenommen werden. Hierbei handelt es sich z. B. um Cholesterin oder um bestimmte Proteine. Bei der Endozytose stülpt sich zuerst die Plasmamembran ein. Diese Einstülpung vertieft sich und es entsteht ein **Vesikel**, das sich von der Plasmamembran abschnürt und die endozytotisch aufgenommene Substanz mit einer aus der Plasmamembran gebildeten Lipiddoppelschicht umhüllt. Oft sind bestimmte Gebiete der Zellmembran durch Rezeptorproteine für eine in die Zelle aufzunehmende Substanz (z. B. für Insulin, ☞ Kap. 10.6.1) oder für Antigene besonders sensibel. Die Bindung der Substanz an das Rezeptorprotein löst dann den Vorgang der Endozytose aus.

Über den umgekehrten Vorgang der **Exozytose** werden Stoffe aus der Zelle entfernt. Hierbei kann es sich z. B. um Hormone oder um Enzyme handeln. Die Vesikelmembran verschmilzt mit der Zellmembran und entlässt so die im Vesikel gespeicherten Substanzen in den Extrazellulärraum.

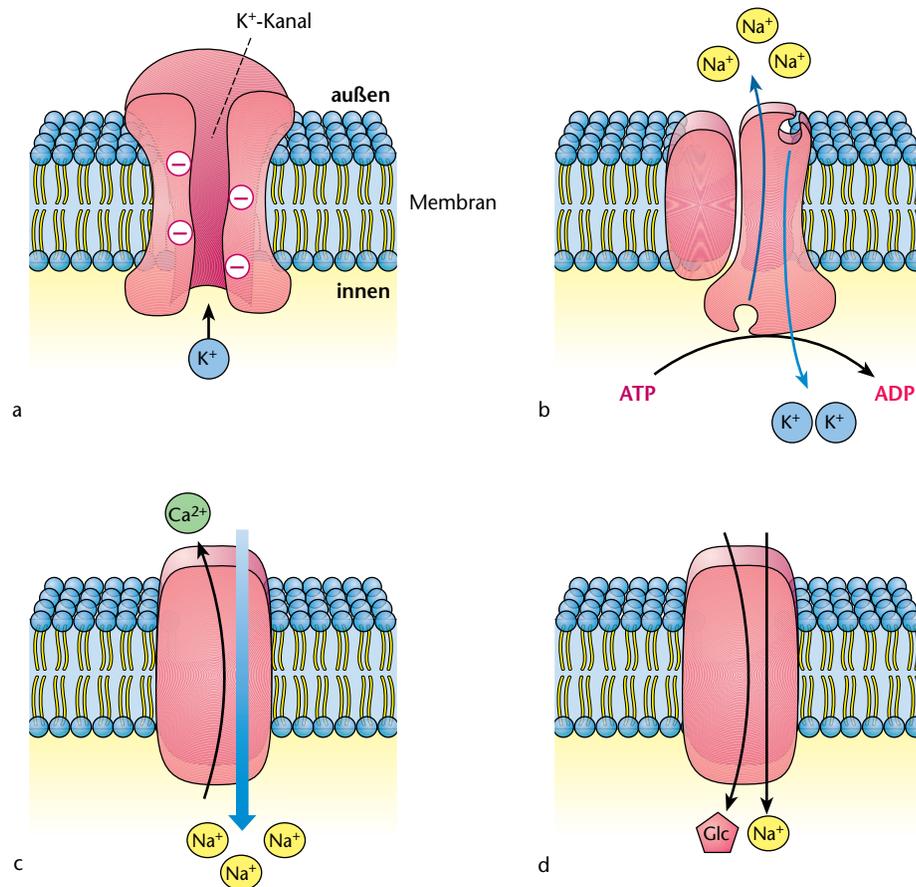


Abb. 1.5 Transportmechanismen an Membranen. a: Passiver Transport von K^+ durch Diffusion über Ionenkanäle. b: Primär aktiver Transport über eine Na^+ - K^+ -Pumpe. c: Sekundär aktiver Ca^{2+} - Na^+ -Antiport. d: Sekundär aktiver Na^+ -Glucose-Symport.

1.3.3 Stofftransport in Zellen

Auch innerhalb der Zellen finden aktive Transportvorgänge statt. Diese werden analog zu den Transportvorgängen an der äußeren Zellmembran auch an den inneren Membranen des Zytosols beobachtet. Außerdem werden in der Zelle Syntheseprodukte in Form von **Vesikeln** transportiert. Für diesen Transport sind kontraktile Vorgänge im Zytoskelett von Bedeutung.

Mitochondriale ATP-Synthetase

Ein besonders interessanter Transportmechanismus auf Membranebene findet sich in den **Mitochondrien**. Die an der inneren Mitochondrienmembran lokalisierten Enzyme der Atmungskette transportieren H^+ -Ionen vom mitochondrialen Matrixraum in den Spalt zwischen innerer und äußerer Mitochondrienmembran und bauen so einen **Protonengradienten** über der inneren Mitochondrienmembran auf. Dieser Protonengradient treibt eine in der inneren Mitochondrienmembran lokalisierte **ATP-Synthetase** an: Der Energie freisetzende Rückstrom der Ionen in

die mitochondriale Matrix ermöglicht so die Synthese von ATP aus ADP. Diese protonengetriebene ATP-Synthetase der Mitochondrien kann als **rückwärts laufende Protonenpumpe** aufgefasst werden (Abb. 1.6).

Klinik!

Bei einer **Blausäurevergiftung** (z. B. durch Kaliumcyanid) werden Enzyme der Atmungskette inaktiviert, was zu einer Blockade des Sauerstoff- und Elektronentransfers führt: Es kommt zur inneren Erstickung. Da das Gewebe den Sauerstoff nicht mehr aufnehmen kann, weist das venöse Blut einen dem arteriellen Blut vergleichbar hohen O_2 -Gehalt auf. Dies erklärt die typische Rotfärbung der Haut.

Intrazellulärer Transport in Vesikeln

Intrazelluläre Transportvorgänge können auch über Vesikel erfolgen. Die Wände dieser Vesikel bestehen aus **Lipiddoppelschichten**, die einen ähnlichen Aufbau wie die Zellmembran haben. Beispielsweise er-

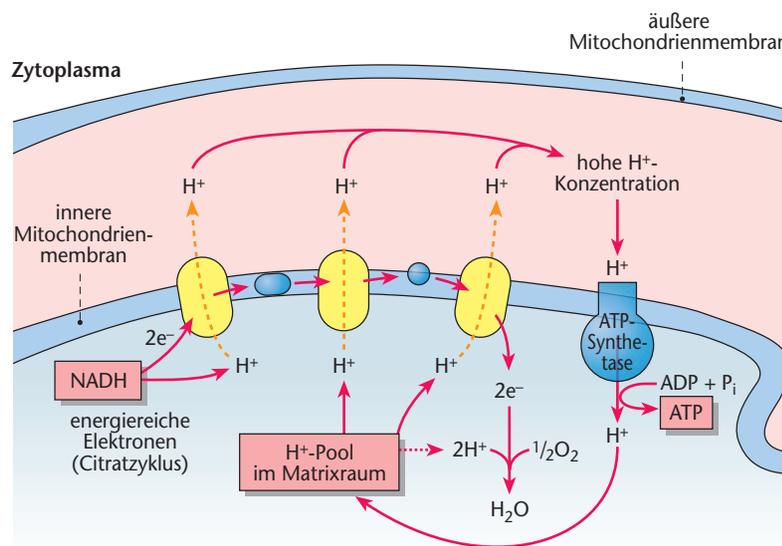


Abb. 1.6 ATP-Gewinnung in den Mitochondrien: Die energiereichen Elektronen aus dem Citratzyklus bauen einen H⁺-Gradienten über der inneren Mitochondrienmembran auf. Hierdurch wird die ATP-Synthetase angetrieben. [1]

halten die an den Ribosomen des rauen endoplasmatischen Retikulums synthetisierten Proteine eine solche Lipidhülle vom endoplasmatischen Retikulum. Die entstehenden Vesikel schnüren sich vom endoplasmatischen Retikulum ab, gelangen zum Golgi-Komplex und verschmelzen mit den Zisternen des Golgi-Apparates. Hier können noch Modifikationen, z. B. Glykosylierungen, am neu synthetisierten Protein vorgenommen werden. Wird die Zelle zur Proteinsekretion stimuliert, schnüren sich vom Golgi-Apparat Sekretvesikel ab, die zur Plasmamembran wandern und die Proteine über eine Exozytose in den Extrazellulärraum abgeben.

Zytoskelett

Die Transportvesikel bewegen sich durch die Zelle, indem sie an den **Mikrotubuli** des Zytoskeletts entlanggleiten. Außer den Mikrotubuli enthält das Zytoskelett auch **Mikrofilamente**, die überwiegend aus dem Protein **F-Aktin** bestehen, das sich auch in den Aktinfilamenten von Muskelzellen findet. Mikrofilamente und Mikrotubuli sind im Zytosol von **Dynein-** und **Myosin-Molekülen** umgeben. Myosin kommt – in Faserform – auch in Muskelzellen vor (Kap. 13.1.1). Unter ATP-Einsatz sind Energieverbrauchende Verschiebungen im Zytoskelett möglich, die für Transportvorgänge, aber auch für Formänderungen der Zellen oder für Zilienschläge verantwortlich sind. Der grundlegende Mechanismus dieser Verschiebungen beruht hierbei analog zu den Vorgängen in der Muskelzelle auf einer **Wechselwirkung von Aktin und Myosin** (Kap. 13.1 und 13.2) bzw. beim Zilienschlag auf **Dynein-Dynein-Wechselwirkungen**. Da Aktin und Myosin in der Muskelzelle in geordneter Faserform und nicht als lockere, zytosolische Proteinaggregate vorkommen, ist die Kraftent-

wicklung der Muskelfaser effektiver und gerichteter als die Aktin-Myosin-Interaktionen im Zytoskelett der normalen Zellen es sind.

Klinik!

Die zur Therapie der **Gicht** eingesetzte Substanz **Colchicin** hemmt die Bewegung der Mikrotubuli. Ihre klinische Wirkung beim Gichtanfall erklärt sich dadurch, dass durch diese Hemmung der Mikrotubuli die Phagozytosefähigkeit der Makrophagen (Kap. 2.5.1) im entzündeten Gelenk gehemmt wird. Die Phagozytose der Harnsäurekristalle in der Gelenkflüssigkeit ist Auslöser der schmerzhaften Entzündungsreaktionen im Gelenk.

Auch viele in der **Krebstherapie** eingesetzte **Chemotherapeutika** hemmen die Bewegungen des Zytoskeletts. Krebszellen teilen sich schneller als normale Zellen und sind daher auf rasche Umbauvorgänge im Zytoskelett angewiesen. Wenn diese Umbauvorgänge gehemmt werden, sind die sich schnell teilenden Krebszellen besonders stark betroffen. Allerdings werden auch körpereigene Zellen, die eine hohe Teilungsrate haben, mitgeschädigt, vor allem Haarzellen, Zellen der Darm- und Mundschleimhaut, Knochenmarkzellen (Immunsuppression) und Keimzellen.

Axonaler Transport

Am deutlichsten sind intrazelluläre Transportvorgänge in den bis über 1 m langen Zellfortsätzen von Nervenzellen, den Axonen, zu beobachten. Der **schnelle axonale Transport** schreitet mit einer Geschwindigkeit von etwa 12 mm/Stunde vom Zellkörper in Richtung Peripherie voran. Der **schnelle retrograde axo-**

nale Transport bewegt sich mit etwa der Hälfte dieser Geschwindigkeit von der Peripherie zum Zellkörper hin. Die schnellen axonalen Transporte bedienen sich als Transportmedium der Vesikel und Organellen der Zelle (z. B. der Mitochondrien) und verbrauchen Energie (ATP).

Klinik!

Durch die retrograden axonalen Transportmechanismen gelangen z. B. **Herpes-** oder **Poliomyelitisviren** von ihrer peripheren Infektionsstelle in die Zellkörper der Nervenzellen. Auch das **Tetanustoxin** wird von den peripheren Axonen im Wundgebiet aufgenommen und retrograd in die Nervenzellkörper transportiert. Das **Tollwut-Virus** gelangt über retrograden Transport in das ZNS und breitet sich anschließend durch anterograden Transport in die Organe (Speicheldrüse, Niere etc.) aus.

Neben diesen beiden schnellen axonalen Transportmechanismen gibt es auch noch **langsame axonale Transporte** von nur 1–5 mm pro Tag. Tubulin und Aktin bewegen sich mit dieser Geschwindigkeit; sie können verschiedene Enzyme und Proteine mitnehmen. Die Geschwindigkeit des langsamen axonalen Transportes entspricht der Regenerationsgeschwindigkeit eines geschädigten Nervs.

1.3.4 Informationsübermittlung

Information kann zwischen Zellen auf verschiedenen Wegen übertragen werden:

- durch direkte Kommunikation über **Gap junctions**: Durch diese Poren in den Zellmembranen sind die Einzelzellen zu einem funktionellen Synzytium verbunden. Bei pH-Abfall oder Ca^{++} -Anstieg (z. B. bei Zellschädigung oder Sauerstoffmangel) sinkt die Offen-Wahrscheinlichkeit der Gap junctions. Die geschädigte Zelle wird so von ihrer Umgebung isoliert und ein Ausbreiten der Schädigung verhindert.
- durch Kommunikation über **Nervenfasern** (☞ Kap. 12, 14, 15, 16 und 20).
- durch die Bildung von Botenstoffen, den **Hormonen**. Die physiologischen Funktionen der einzelnen Hormone werden im Detail in Kapitel 10 besprochen.

1.4 Zellorganisation

1.4.1 Funktionelle Kompartimentierung

Der **Innenraum der Zelle** enthält verschiedene Organellen, deren Arbeitsgebiete durch Membranstrukturen getrennt sind; man spricht von **funktionaler Kompartimentierung**. Physiologisch wichtig sind:

- **endoplasmatisches Retikulum** (in der Muskelzelle: sarkoplasmatisches Retikulum): Ort der Calciumspeicherung (☞ Kap. 3.1.3 und 13.1.1)
- **Mitochondrien**: aerobe Energiegewinnung durch die Enzyme der Atmungskette („Kraftwerke der Zelle“)
- **Ribosomen**: Proteinsynthese nach den Anweisungen der im Zellkern produzierten mRNA (messenger RNA)
- **Golgi-Apparat**: Glykosylierung der Proteine und Bereitstellung von Lipidmembranen für die Sekretvesikeln
- **Lysosomen**: bauen über Protonenpumpen ein saures Milieu auf, das den sauren Hydrolasen ein optimales Aktivitätsniveau zum Abbau der phagozytierten Proteine garantiert
- **Peroxisomen**: oxidieren phagozytierte Substanzen mithilfe von Peroxiden (aus molekularem Sauerstoff gewonnen) und machen sie so unschädlich. Zur Entgiftung dieser für die körpereigenen Zellstrukturen toxischen Peroxide dient das Enzym **Katalase**, das Peroxide zu Wasser umwandeln kann.

1.4.2 Histokompatibilitäts-Antigene

Die **Zelloberfläche** enthält die sog. **Histokompatibilitäts-Antigene** (MHC-Antigene). Dies sind auf der äußeren Oberfläche der Zellmembranen angesiedelte Moleküle, die durch einen speziellen Genkomplex kodiert werden (**Major histocompatibility complex, MHC**). Dieser Genkomplex zeichnet sich durch eine große Vielfalt (Polymorphismus) der beteiligten Gene aus. Durch diese Vielfalt haben die MHC-Antigene, die in drei Klassen eingeteilt werden (MHC-I, -II und -III), bei jedem Individuum eine unterschiedliche Struktur. Genetisch verwandte Individuen stimmen in mehr MHC-Eigenschaften (MHC-Loci) überein als genetisch nicht verwandte. MHC-Antigene können daher zur Überprüfung von Verwandtschaftsbeziehungen eingesetzt werden.

Klinik!

Eine entscheidende Voraussetzung für den Erfolg von **Transplantationen** ist eine möglichst große Übereinstimmung der Histokompatibilitäts-Antigene der Klasse I (**Transplantationsantigene**), die auf allen kernhaltigen Zellen des Organismus und auf Thrombozyten vorkommen.

Histokompatibilitäts-Antigene der Klasse II finden sich als dimere, integrale Membranproteine vorwiegend auf den Membranoberflächen von Phagozyten und B-Lymphozyten. Sie steuern u.a. die Interaktion der Antigen präsentierenden Makrophagen mit den T-Helfer-Lymphozyten (☞ Kap. 2.5).

1.4.3 Intrazelluläre Botenstoffe

Innerhalb der Zelle werden Informationen über Botenstoffe übertragen: **Second messenger**. Zwei grundlegende Mechanismen der Informationsübertragung durch Peptidhormone sind

- die **cAMP-Kaskade** (cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat) und
- die **IP₃-Kaskade** (IP₃ = Inositoltriphosphat).

Die cAMP-Kaskade

Peptidhormone (z. B. Adrenalin) sind **hydrophil** und können die Plasmamembran nicht direkt durchdringen. Sie wirken deshalb auf **membranständige Hormonrezeptoren**, die spezifisch für die einzelnen Hormone sind. Durch die Bindung des Hormons an seinen Rezeptor wird eine Kette von biochemischen Prozessen ausgelöst. Im Einzelnen unterscheidet man in der cAMP-Kaskade die folgenden fünf Schritte (☞ Abb. 1.7):

1. Durch die Bindung des Hormons an seinen Rezeptor **ändert** dieser seine **Konformation**.
2. Hierdurch wird ein an der Innenseite der Zellmembran lokalisiertes **G-Protein** aktiviert. Diese Aktivierung besteht darin, dass ein an das G-Protein gebundenes Molekül GDP (Guanosindiphosphat) durch seine energiereichere Triphosphatform GTP ersetzt wird.
3. Das durch GTP aktivierte G-Protein reagiert mit einer ebenfalls an der Innenseite der Membran lokalisierten **Adenylatcyclase** (AC). Adenylatcyclasen bilden **cAMP** aus ATP.
4. Dieses cAMP dient als zweiter Botenstoff (**Second messenger**) und bindet sich an die im Zytosol ge-

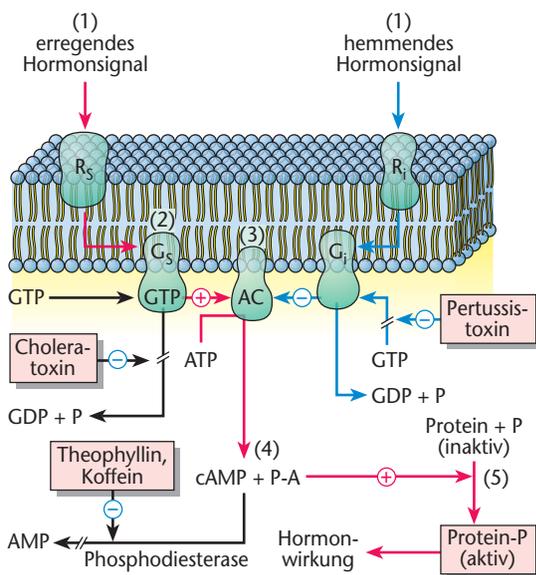


Abb. 1.7 Die cAMP-Kaskade. R_s = stimulierender Rezeptor (z. B. β₁-Rezeptoren), R_i = inhibierende Rezeptoren (z. B. α₂-Rezeptoren), G_s = stimulierendes G-Protein, AC = Adenylatcyclase, P-A = Proteinkinase A, P = Phosphat. [2]

legene **Proteinkinase A** (P-A) und aktiviert sie dadurch. cAMP vermittelt also im Zellinneren die Wirkung eines Hormons, das selbst nicht die Zellmembran durchdringen kann.

5. Der **aktive Komplex aus cAMP und Proteinkinase A** ist das eigentliche ausführende Enzym der cAMP-Kaskade: Er phosphoryliert Proteine, welche dann die jeweils spezifischen Hormonwirkungen in der Zelle vermitteln (im Falle des Adrenalins z. B. die Freisetzung von Glucose durch Glykogenolyse).

Der Second messenger cAMP wird durch die Spaltung der Phosphodiesterbindung deaktiviert, wobei einfaches 5'-AMP entsteht. Das hierfür verantwortliche Protein, die **Phosphodiesterase**, wird durch Theophyllin und Koffein gehemmt. Die „Zellaktivierung“ durch Theophyllin oder Koffein lässt sich also auf einen durch diese Substanzen bewirkten Anstieg des intrazellulären cAMP-Spiegels zurückführen.

Die cAMP-Kaskade läuft bei den unterschiedlichsten hydrophilen Peptidhormonen (☞ Kap. 10.1.1) in gleicher Weise ab. Die G-Proteine können dabei in zwei Varianten vorkommen:

- **Stimulierende G-Proteine (G_s-Proteine)** aktivieren die Adenylatcyclase und steigern damit die Hormonwirkung.
- **Hemmende G-Proteine (G_i-Proteine)** bremsen die Adenylatcyclase und die Hormonwirkung (☞ Tab. 1.2).

Klinik!

Das **Choleratoxin** verhindert die hydrolytische Inaktivierung des GTP-aktivierten stimulierenden G-Proteins, indem es eine Untereinheit dieses G-Proteins ribosyliert. Hieraus resultiert eine **Daueraktivierung der Adenylatcyclase**, was zu einer Öffnung von Chloridkanälen in den luminalen Membranen des Ileums führt. Der pathologische Chloridaustrom zieht Wasser mit sich und bewirkt so den enormen Wasserverlust von mehreren Litern pro Tag (**sekretorische Diarrhö**).

Das **Pertussistoxin** blockiert in ähnlicher Weise ein hemmendes G-Protein. Auch hierdurch wird zuviel cAMP gebildet: Eine pathologisch vermehrte Sekretion von NaCl und H₂O im Trachealepithel ist die Folge.

Die IP₃-Kaskade

Ein zweiter intrazellulärer Botenstoff, der von vielen Hormonen (z. B. Adrenalin am α₁-Rezeptor, Dopamin am D₂-Rezeptor, Acetylcholin an muskarinergen M-Rezeptoren) zur Signalübermittlung benutzt wird, ist das **Inositoltriphosphat (IP₃)**. Auch hier läuft die Übermittlung der Hormonwirkung in Stufen ab (☞ Abb. 1.8):

1. Das Hormon bindet sich an den Hormonrezeptor, der daraufhin seine **Konformation ändert**.

Tab. 1.2 cAMP-vermittelte Wirkungen (Auswahl)

	Botenstoff	Rezeptor
über stimulierende G _s -Proteine	Adenosin	A _{2A} , A _{2b}
	Adiuretin (= Vasopressin)	V ₂
	Adrenalin/Noradrenalin	β ₁ , β ₂
	Dopamin	D ₁ , D ₅
	Histamin	H ₂
	Serotonin	5-HT ₄ , 5-HT ₇
	Calcitonin, FSH, Glucagon, Sekretin, VIP, TRH und TSH	vers.
über inhibitorische G _i -Proteine	Acetylcholin	M ₂ , M ₄
	Adenosin	A ₁ , A ₃
	Adrenalin/Noradrenalin	α ₂
	Dopamin	D ₂ , D ₃ , D ₄
	GABA	GABA _B
	Glutamat	mGLU ₂₋₄ und mGLU ₆₋₈
	Serotonin	5-HT ₁
	Angiotensin II, Melatonin, Neuropeptid γ, Opiode, Somatostatin u.a.	vers.

- Hierdurch wird ein **G-Protein** an der Innenseite der Plasmamembran durch Bindung von GTP aktiviert.
- Dieses aktivierte G-Protein aktiviert seinerseits das ebenfalls an der Innenseite der Plasmamembran lokalisierte Enzym **Phospholipase C**.

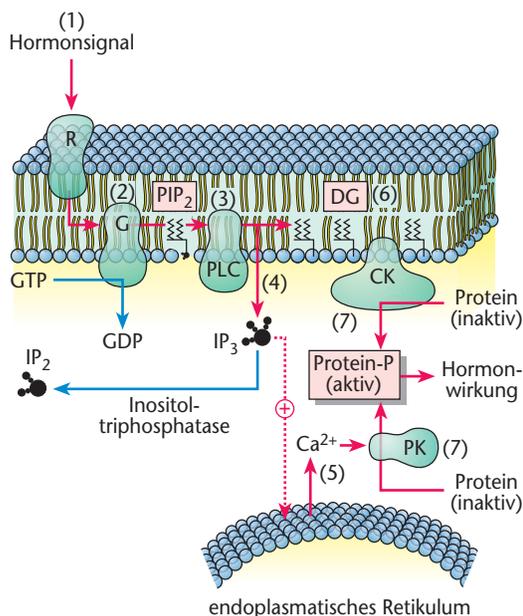


Abb. 1.8 Die IP₃-Kaskade. R = Rezeptor, G = G-Protein, PLC = Phospholipase C, IP₃ = Inositoltriphosphat, CK = C-Kinase, DG = Diacylglycerin, PIP₂ = Phosphatidylinosinbisphosphat, PK = Proteinkinase, PLC = Phospholipase C. [2]

- Die Phospholipase C spaltet das in den Plasmamembranen enthaltene Phosphatidylinosinbisphosphat in IP₃ und Diacylglycerin (DG).
- IP₃ setzt Ca²⁺ aus dem endoplasmatischen Retikulum frei und aktiviert hierdurch eine **Proteinkinase**.
- DG aktiviert eine in der Plasmamembran liegende **C-Kinase**.
- Die aktivierte Proteinkinase (durch IP₃) und die aktivierte C-Kinase (durch DG) bilden die letzte Stufe der Kaskade und **phosphorylieren Funktionsproteine**, welche die spezifische Hormonantwort auslösen.

Im Gegensatz zur cAMP-Kaskade gibt es in der IP₃-Kaskade **keine hemmenden G-Proteine** (☞ Tab. 1.3).

Tab. 1.3 IP₃-vermittelte Wirkungen (Auswahl)

	Botenstoff	Rezeptor
über stimulierende G _q -Proteine	Acetylcholin	M ₁ , M ₃
	Adiuretin (= Vasopressin)	V ₁
	Adrenalin / Noradrenalin	α ₁
	Glutamat	mGLU ₁ , mGLU ₅
	Histamin	H ₁
	Serotonin	5-HT ₂
	Bradykinin, CCK, Endothelin, Gastrin, Oxytocin, TRH und TSH	vers.

NO als Signalstoff

Auch das kurzlebige Radikal **Stickstoffmonoxid (NO)** mit einer Halbwertszeit von wenigen Sekunden dient der Signalübertragung zwischen Zellen. In Gefäßendothelzellen und in einigen Neuronen können bestimmte Reize (Ca^{2+} -Anstieg, Schubspannung im Endothel durch vorbeifließendes Blut) eine Anregung der **NO-Synthase** auslösen (vermittelt über den Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex). Dadurch wird Arginin zu Citrullin umgewandelt und es entsteht ein NO-Molekül. Das NO kann aus der Endothelzelle herausdiffundieren. Im Gefäßlumen bewirkt es eine **Hemmung der Thrombozytenaggregation**. Im Zytosol von benachbarten glatten Gefäßmuskelzellen aktiviert es eine lösliche Guanylatcyclase, die GTP zu cGMP umbaut. Hierdurch wird eine Proteinkinase G aktiviert, wodurch die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration abfällt. Es resultiert eine **Vasodilatation** (☞ Abb. 1.9), die besonders für die metabolische Kontrolle der Durchblutung wichtig ist (☞ Kap. 4.4.2).

Klinik!

Die bei **Angina pectoris** oder **Herzinfarkt** zur Senkung der arteriellen Pumplast des Herzens verwendeten Nitrate (z. B. Nitroglycerin) bewirken über die Freisetzung von NO eine Vasodilatation. Durch die geringere Pumplast reduziert sich der Sauerstoffverbrauch des Herzens (☞ Kap. 3.4.2).

Merke!

Nicht über cAMP- oder IP_3 -Kaskade wirkt das Hormon **Insulin**. Die Bindung an den Insulinrezeptor löst unmittelbar – ohne zwischengeschalteten Second messenger – die Aktivierung einer Proteinkinase aus. Lipophile Hormone (**Steroidhormone** und **Thyroxin**) passieren die Zellmembranen und binden sich an spezifische intrazelluläre Hormonrezeptoren, sind also ebenfalls nicht auf die Second-messenger-Systeme angewiesen (☞ Kap. 10.1.2).

1.5 Elektrische Phänomene an der Zelle

Die Phänomene des **Membranruhepotentials** und des **Erregungsablaufs** an Zellen werden zusammenhängend in Kapitel 12.1 und 12.2 besprochen, die speziellen Veränderungen des Ruhe- und Aktionspotentials am Herzmuskel in Kapitel 3.1.1.

1.6 Energetik

Die Prinzipien aerober und anaerober Energiegewinnung, von Energiespeicherung und Energieverbrauch werden in Kapitel 6 „Arbeits- und Leistungsphysiologie“ und in Kapitel 8 „Energie- und Wärmehaushalt“ im Zusammenhang dargestellt.

1.7 Regelung und Steuerung

Auf physiologischer Ebene ist der Organismus in allen Bereichen bemüht, einen Gleichgewichtszustand als Basis für ungestörte, „normale“ Organfunktionen zu gewährleisten. Die Physiologie versucht solche dynamischen Strukturen, die ein ebenso dynamisches Gleichgewicht anstreben, als **Regelkreise** zu beschreiben. Der Begriff Regelkreis erweitert den starren Reflexbegriff der klassischen Physiologie. Regelkreise unterscheiden sich von linearen Reflexen in zwei Punkten:

- Das Ergebnis der Reizung **wirkt** auf den Reiz **zurück**.
- Der **Informationsfluss** vom Reizergebnis auf den Reiz ist **kontinuierlich** und kein einmaliges Ereignis.

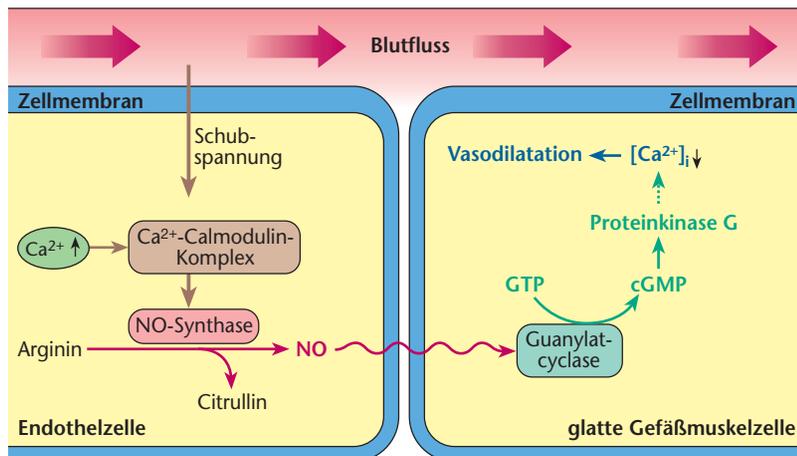


Abb. 1.9 NO als Signalstoff.

In Regelkreisen kann das Reizergebnis auf zweierlei Weise auf den Reiz zurückwirken:

- Das Ergebnis der Reizung hemmt das Auftreten weiterer Reize: **negative Rückkopplung**. Beispiel: Blutdruckanstieg führt über die Aktivierung des Pressosensorenreflexes reflektorisch zur Gefäßerweiterung und damit zur Reduktion des erhöhten Blutdrucks.
- Das Ergebnis der Reizung fördert das Auftreten weiterer Reize: **positive Rückkopplung**. Beispiel: Steigerung der LH-Freisetzung durch Östradiol kurz vor der Ovulation (LH steigert physiologischerweise die Östradiol-Freisetzung; [☞] Kap. 11.2).

Durch diese eingebauten **Rückkopplungsschleifen** unterscheiden sich Regelkreise von einfachen **Steuerungssystemen**, bei denen der Zielwert fest vorgegeben wird (Beispiel: Frontalvorlesung mit Abschlussklausur). Regelkreise können daher erheblich flexibler auf Außeneinflüsse reagieren als starre Steuerungssysteme (Beispiel: Seminar mit „Feedback“ der Teilnehmer).

Ein besonders gut erforschter Regelkreis ist der **Pressosensorenreflex** ([☞] Kap. 4.2.3). An ihm lassen sich die einzelnen Komponenten eines Regelkreises veranschaulichen:

- Die **Regelgröße** ist der mittlere arterielle Blutdruck.
- Das **Regelziel**, die **Führungsgröße** oder der **Sollwert der Regelgröße** ist die Höhe des optimalen, situationsgerechten Blutdruckwertes.
- Die **Regelstrecke** ist das Hochdrucksystem des Blutkreislaufs.
- Der **Regler** liegt in den medullären Kreislaufarealen des ZNS, in denen alle Informationen zur Blutdrucksteuerung zusammenlaufen. Dies sind Informationen aus

- den **Fühlern**, d. h. den Pressorezeptoren in der A. carotis und der Aorta. Diese Rezeptoren liefern dem medullären Kreislaufregler den
- **Istwert**, d. h. die aktuelle Entladungsfrequenz der Pressosensoren.
- **Störgrößen** des Blutdruckwertes, die durch den Regelkreis ausgeglichen werden müssen, entstehen z. B. durch Änderungen der Körperlage: Blutdruckabfall beim Aufstehen durch „Versacken“ des Blutes in den Gefäßen der unteren Körperhälfte.
- **Stellglieder** des Pressosensorenreflexes sind diejenigen Organe, die in der Lage sind, die Regelgröße Blutdruck zu modifizieren, d. h. das Herz und die Widerstandsgefäße des großen Kreislaufs.
- **Stellgrößen** sind diejenigen physiologischen Parameter, welche die Aktivität der Stellglieder unmittelbar beeinflussen, also in diesem Beispiel die Entladungsfrequenzen der sympathischen und parasympathischen Innervation des Herzens und der Widerstandsgefäße.

Der Regelkreis des Pressosensorenreflexes hält den Blutdruck auf einem konstanten Niveau. Man spricht von einem **Halte regler**. Kann der Sollwert beliebig verstellt werden und folgt der Regelkreis diesen Sollwertverstellungen und stabilisiert sie, arbeitet der Regelkreis als **Folger regler** (Servoregler).

Das Beispiel der Blutdruckregulation zeigt aber auch, dass selbst dieses relativ komplexe Regelkreismodell zur Blutdruckregulation noch nicht alle Einflussgrößen adäquat berücksichtigt. So spielen neben den über den Pressorezeptorenreflex vermittelten kurzfristigen Regulationsmechanismen auch weitere mittel- und langfristige Einflussgrößen, zentrale Kontrollmechanismen und äußere Umgebungsfaktoren eine wichtige Rolle ([☞] Kap. 4.2.3).

