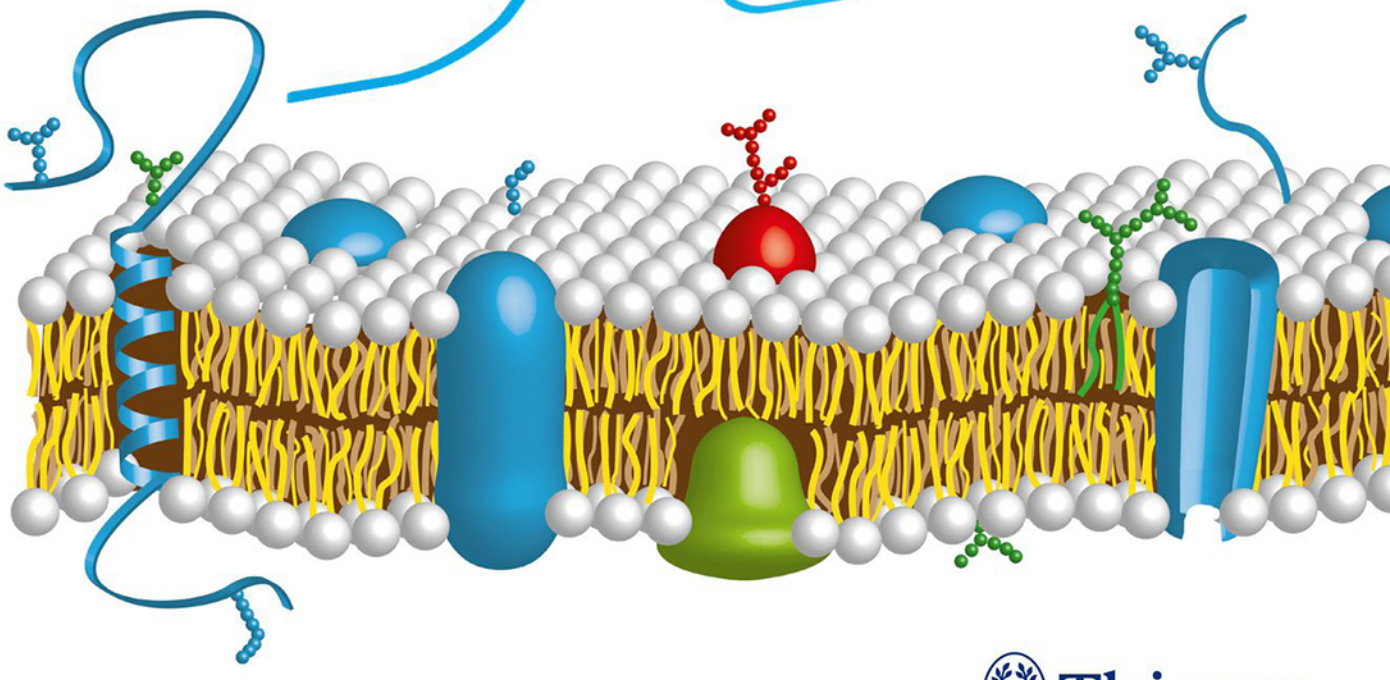
Physiologie der Haustiere

Online-Version im VetCenter

Herausgegeben von
Gerhard Breves
Martin Diener
Gotthold Gäbel

6. Auflage



Thieme

Physiologie der Haustiere

Herausgegeben von
Gerhard Breves
Martin Diener
Gotthold Gäbel

Unter Mitarbeit von

Salah Amasheh
Walter Arnold
Jörg R. Aschenbach
Christine Aurich
Jörg-Eberhard Aurich
Heinz Breer
Cornelia Deeg
Franziska Dengler
Almuth Einspanier
Kristin Elfers
Herbert Fuhrmann
Max Gassmann
Thomas Göbel
Gerolf Gros
Melanie Hamann
Romy Monika Heilmann
Korinna Huber
Bernd Kaspers
Wolfgang Langhans
Thomas A. Lutz
Gemma Mazzuoli-Weber
Alexandra Muscher-Banse
Michael Pees
Helga Pfannkuche
Reiko Rackwitz
Susanne Reitemeier
Joachim Roth
Christoph Rummel
Hans-Peter Sallmann
Holger Sann
Axel Schöniger
Bernd Schröder
Stephan Steinlechner
Wolfgang von Engelhardt
Mirja Wilkens
Siegfried Wolffram

6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

499 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter:
www.thieme.de/service/feedback.html

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Veterinärmedizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Vor der Anwendung bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ist auf die in den einzelnen deutschsprachigen Ländern unterschiedlichen Zulassungen und Anwendungsbeschränkungen zu achten.

© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany
www.thieme.de

1. Auflage 2000, Enke Verlag in
MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG
2. Auflage 2005, Enke Verlag in
MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG
3. Auflage 2010, Enke Verlag in
MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG
4. Auflage 2014, Enke Verlag in
MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG
5. Auflage 2015, Enke Verlag in
MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG
Erste spanische Ausgabe von der ersten deutschen Ausgabe, erschienen 2004
Erste polnische Ausgabe von der dritten deutschen Ausgabe, erschienen 2011
Erste türkische Ausgabe von der fünften deutschen Ausgabe, erschienen 2019

Redaktion: Anne-Kathrin Janetzky, Dresden
Zeichnungen: Christiane und Michael von Solodkoff, Neckargmünd
Cover: © Thieme
Bildnachweis Cover: Zellen © natros/stock.adobe.com
Satz: Ziegler und Müller, text form files, Kirchentellinsfurt
Druck: aprinta druck GmbH, Wemding

DOI 10.1055/b000 000 456

ISBN 978-3-13-243835-4 1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-243836-1
eISBN (epub) 978-3-13-243837-8

Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Thieme Publikationen streben nach einer fachlich korrekten und unmissverständlichen Sprache. Dabei lehnt Thieme jeden Sprachgebrauch ab, der Menschen beleidigt oder diskriminiert, beispielsweise aufgrund einer Herkunft, Behinderung oder eines Geschlechts. Thieme wendet sich zudem gleichermaßen an Menschen jeder Geschlechtsidentität. Die Thieme Rechtschreibkonvention nennt Autor*innen mittlerweile konkrete Beispiele, wie sie alle Lesenden gleichberechtigt ansprechen können. Die Ansprache aller Menschen ist ausdrücklich auch dort intendiert, wo im Text (etwa aus Gründen der Leseleichtigkeit, des Text-Umfangs oder des situativen Stil-Empfindens) z. B. nur ein generisches Maskulinum verwendet wird.

Vorwort zur 6. Auflage

Mit der jetzt vorliegenden 6. Auflage sind wesentliche Inhalte und Teilgebiete der Physiologie grundlegend überarbeitet und aktualisiert worden. Das einleitende Kapitel „Physiologie der Haustiere – faszinierende Vielfalt“ und das Kapitel „Glucosehomöostase bei Monogastriern und Wiederkäuern“ sind nicht mehr als eigene Kapitel enthalten, ihre Inhalte finden sich in den entsprechend passenden Kapiteln wieder. Prof. von Engelhardt ist nach fünf erfolgreichen Auflagen dieses Buches aus dem Kreis der Herausgeber ausgeschieden. Wir danken ihm für seine engagierte und unermüdliche Tätigkeit an diesem Standardwerk der Physiologie der Haustiere.

Unser Anliegen in der Vorbereitung der 6. Auflage war es, aus den tierärztlichen Bildungsstätten Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler in den Kreis der Autoren zu integrieren. Dies ist in vielfältiger Weise gelungen und trägt sicher dazu bei, dieses Lehrbuch auch langfristig zu erhalten und weiterzuentwickeln.

In einer Reihe von Kapiteln sind aufgrund des Erkenntnisfortschrittes teilweise erhebliche Überarbeitungen erforderlich gewesen. Dies unterstreicht das Wesen der Physiologie als dynamische und zentrale funktionell ausgerichtete Grundlagendisziplin in der Veterinärmedizin. Die Bereitstellung eines alle Themengebiete der Physiologie umfassenden Lehrbuches, das am aktuellen Wissensstand orientiert ist, ist unser Hauptanliegen. Es soll den Studierenden der Tiermedizin und verwandter Disziplinen die Möglichkeit bieten, sich ein fundiertes Wissen der Physiologie anzueignen und dabei zugleich zu erkennen, dass Physiologie kein isoliertes Grundlagenfach ist, sondern eine unverzichtbare Grundlage für die ätiologisch und klinisch orientierten Fächer darstellt. Damit richtet sich dieses Buch nicht nur an Studierende verschiedener Fachrichtungen, sondern es soll auch für Tierärztinnen und Tierärzte, die in der Klinik, der Industrie oder im öffentlichen Gesundheitsbereich tätig sind, eine Hilfe in der beruflichen Fort- und Weiterbildung sein.

Die Gliederung der einzelnen Kapitel orientiert sich an der 5. Auflage. So werden einzelne Kapitel mit „DAS WICHTIGSTE VORWEG“ eingeleitet und mit „IN ALLER KÜRZE“ zusammengefasst. Weiterführende Informationen zur Klinik und Pathophysiologie sind unter „ZUM WEITERLESEN“ zu finden.

Wir danken allen Autorinnen und Autoren für ihre aktive und engagierte Mitarbeit.

Für die gründliche redaktionelle Bearbeitung der Manuskripte, viele Gespräche und Ideen zur Neuauflage danken wir Frau Sarina Klyeisen und Frau Anne-Kathrin Janetzky sehr herzlich. Ihre Mitarbeit war uns eine große Hilfe.

Den Studierenden wünschen wir Freude beim Entdecken der Physiologie als ein faszinierendes Grundlagenfach der Tiermedizin.

Hannover, Gießen, Leipzig, März 2022
Gerhard Breves
Martin Diener
Gotthold Gäbel

Abkürzungsverzeichnis

A

A. (Aa.) *Arteria (ae) [Anatomie]*

A *Adrenalin [Endokrinologie]*

AaD_{O_2} *alveolo-arterielle P_{O_2}-Differenz*

Abb. *Abbildung*

ABC-Transporter *ATP-binding-cassette-transporter*

AC *Adenylatcyclase*

ACE *angiotensin converting enzyme*

ACh *Acetylcholin*

AChE *Acetylcholinesterase*

ACTH *adrenocorticotropes Hormon*

ADH *antidiuretisches Hormon*

ADP *Adenosindiphosphat*

AGRP *agouti-related peptide*

AMH *anti-Müllerian Hormon*

AMP *Adenosinmonophosphat*

AMPA *α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure*

AMPK *Adenosinmonophosphat-Kinase*

ANP, ANF *atriales natriuretisches Peptid, atrialer natriuretischer Faktor, atriales natriuretisches Hormon, Atriopeptin*

α_{Gas} *Löslichkeitskoeffizient eines Gases*

AP *Aktionspotenzial [Elektrophysiologie]*

AP *Area postrema [Anatomie]*

ARAS *aufsteigendes reticuläres Aktivierungssystem*

ARC *Nucleus arcuatus*

ARDS *adult (acute) respiratory distress syndrome*

AS *Aminosäure(n)*

ASC *acid-sensing channel*

AT *Angiotensin*

AT-III *Antithrombin III*

ATGL *Fettgewebstriglycerollipase*

ATP *Adenosintriphosphat*

Av *arteriovenös*

AV *atrioventrikular*

AVD_{Gas} *arteriovenöse Konzentrationsdifferenz eines Gases*

AVT *Arginin-Vasotocin*

AZV *Atemzugvolumen*

B

B *Gesamtdruck, Barometerstand*

BAT *brown adipose tissue*

BCR *B-Zellrezeptor*

BE *base excess*

BFU-Meg *burst forming unit Megakaryozyten*

BLM *basolaterale Membran*

BNP *brain natriuretic peptide*

2,3-BPG *2,3-Bisphosphoglycerat*

BSG *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit*

BSM *Bürstensaummembran*

bSTH *bovines Wachstumshormon*

BTPS *body temperature, pressure, saturated*

C

C *Konzentration [Chemie]*

C *Compliance [Lunge]*

C *Cholesterol [Stoffwechselphysiologie]*

CA *Carboanhydrase*

cAMP *zyklisches Adenosinmonophosphat*

cap. *Kapillare*

Ca_V-Kanal *spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanal, voltage-dependent Ca^{2+}-channel*

CART *cocaine-/amphetamine-regulated transcript*

CaSR *Ca sensing receptor*

CCK *Cholecystokinin*

CD *cluster of differentiation*

$C_{A,\,Gas}$ *Konzentration eines Gases im Alveolarraum*

$C_{a\,Gas}$ *Konzentration eines Gases im arteriellen Blut*

$C_{D\,Gas}$ *Konzentration eines Gases im Totraum*

CE *Cholesterolester*

$C_{E,\,Gas}$ *Konzentration eines Gases im gesamten exspirierten Volumen*

CETP *Cholesterolester-Transferprotein*

CFTR *cystic fibrosis transmembrane regulator*

CFU *colony-forming units*

cGMP *zyklisches Guanosinmonophosphat*

CGRP *calcitonin gene-related peptide*

ChR *cholinerge Rezeptoren*

CICF *calciuminduzierte Calcium-Freisetzung*

CK *Kreatinkinase*

C_L *Compliance der Lunge*

CLA *konjugierte Linolsäure*

CLOCK *circadian locomotor output cycle kaput*

Cm *Chylomikron(en)*

CMC *colonic motor complex*

CNP *C-type natriuretic peptide*

CoA *Coenzym A*

COMT *Catechol-O-Methyltransferase*

COPD *chronic obstructive pulmonary disease*

COX *Cyclooxygenase*

CP *Kreatinphosphat*

CRE *cAMP-responsives Element*

CRH *corticotropin-releasing hormone, Corticoliberin*

CRP *C-reaktives Peptid*

CS *Corticosteroide*

CSF *colony-stimulating factor*

CSK *Calcium-Speicher-Komplex*

$C_{v\ Substanz}$ *Konzentration einer Substanz im venösen Blut*

cyt *Cytochrom*

D

D *Diffusionskonstante/-koeffizient*

d *Dicke, Strecke [Formelzeichen]*

d *Tag [Einheit]*

Δ *Differenz, Unterschied*

D_3 *Vitamin D_3*

1,25-$(OH)_2D_3$ *Calcitriol, 1α,25-Dihydroxycholecalciferol, 1α,25$(OH)_2$Vitamin D_3, 1,25$(OH)_2D_3$, 1,25-DHCC, Vitamin D*

25-D_3 *25-Vitamin D_3, Calcidiol*

DA *Dopamin*

DAG *Diacylglycerol*

dB *Dezibel*

DBP *deep brain photoreceptor*

DHEA *Dehydroepiandrosteron*

DHPR *Dihydropyridinrezeptor*

DHT *5-α-Dihydrotestosteron*

DIO *Deiodinase*

D_L *Diffusionskapazität*

DMH *dorsomedialer Hypothalamus*

DMNV *dorsaler Motor-Nucleus des Vagus*

DNA *Desoxyribonukleinsäure*

DOPA *3,4-Dihydroxyphenylalanin*

dpt *Dioptrie*

DRA *down regulated in adenoma*

D-Rezeptor *Dopaminrezeptor*

E

É *Volumenelastizitätskoeffizient*

η (eta) *Viskosität*

eCG *equines Choriongonadotropin*

ECL *enterochromaffin like cells*

EDHF *endothelium-derived hyperpolarizing factor*

EDRF *endothelium-derived relaxing factor, Stickstoffmonoxid, NO*

EDTA *Ethylendiamintetraacetat*

EDV *enddiastolisches Volumen*

EEG *Elektroencephalogramm*

EGF *epidermal growth factor*

EKG *Elektrokardiogramm*

ELISA *enzyme-linked immunosorbent assay*

EM *Eminentia mediana*

EMG *Elektromyogramm*

ENaC *epithelialer Natriumkanal*

ENS *enterisches Nervensystem*

EPO, Epo *Erythropo(i)etin*

EPP *Endplattenpotenzial*

EPSP *exzitatorisches postsynaptisches Potenzial*

ER *endoplasmatisches Reticulum*

ERV *exspiratorisches Reservevolumen*

ESV *endsystolisches Volumen*

ET *Endotheline*

ETEC *enterotoxische Escherichia coli*

EU *Erhaltungsumsatz*

EZF *Extrazellulärflüssigkeit*

F

F *Faraday-Konstante, Faraday'sche Zahl*

F_{ab} *fragment antigen-binding*

FABP *Fettsäure-bindende Proteine*

FAD *Flavin-Adenin-Dinucleotid*

FAS *Fettsäuresynthase*

FAT *Fettsäuretranslokase*

FATP *Fettsäuretransportprotein*

F_c *fragment crystalline*

FcRn *neonataler Fc-Rezeptor*

FF-Einheit *fast, fatigable [Typ-IIB-Skelettmuskelfasern]*

FFA, fFs *freie Fettsäuren*

F_{Gas} *Fraktion eines Gases [Volumenanteil]*

FGF *fibroblast growth factor*

FR-Einheit *fast, resistant to fatigue [Typ-IIA-Skelettmuskelfasern]*

FRC *funktionelle Residualkapazität*

FSH *Follikel-stimulierendes Hormon*

FTS *Fettsäuretransportsystem*

G

G-Protein *Guaninnukleotid-bindendes Protein*

GABA *γ-Aminobuttersäure, γ-aminobutyric acid*

GALT *gut-associated lymphoid tissue*

GC *Guanylatcyclase*

GDP *Guanosindiphosphat*

GFR *glomeruläre Filtrationsrate*

GH, STH *growth hormone, Wachstumshormon, somatotropes Hormon*

Ggl *Ganglion*

GH-IH *growth hormone-inhibiting hormone*

GH-RH *growth hormone-releasing hormone, Somatoliberin*

GIH *growth hormone release-inhibiting hormone, Somatostatin*

GIP *gastric inhibitory polypeptide*

Gl *Glandula*
GLP *glucagon-like peptide*
GLUT *Glucose-Transporter (Uniporter)*
GMP *Guanosinmonophosphat*
GnRH *gonadotropin-releasing hormone, Gonadoliberin*
GPR *G-Protein-gekoppelter Rezeptor*
GRP *gastrin-releasing peptide*
GSH *Glutathion*
GSSG *Glutathion-Disulfid*
GTP *Guanosintriphosphat*
GU *Grundumsatz*

H

Hb *Hämoglobin*
HbCO *Methämoglobin*
HbF *fetales Hämoglobin*
HbO_2 *Oxyhämoglobin*
HCN *hyperpolarization-activated, nucleotide-gated channel*
HDL *high density lipoproteins*
HF *Herzschlagfrequenz*
HHL *Hypophysenhinterlappen*
HIV *human immunodeficiency virus*
HK *high molecular weight kininogen*
Hkt *Hämatokrit*
HMM *heavy meromyosin*
HMV *Herzminutenvolumen*
H-Rezeptor *Histaminrezeptor*
HSCFA *undissoziierte kurzkettige Fettsäuren (SCFA)*
HSL *hormonsensitive Lipase*
5-HT *5-Hydroxytryptamin, Serotonin*
HVL *Hypophysenvorderlappen*
HZV *Herzzeitvolumen*

I

I *Stromstärke (I) [Formelzeichen]*
i *Interstitium*
ICSI *intracytoplasmatische Spermieninjektion*
IDL *intermediate density lipoprotein(s)*
Ig *Immunglobulin*
IGF *insulin-like growth factor, Somatomedin*
IGFBP *IGF binding protein*
IH *inhibiting hormone*
IL *Interleukin*
INF, IFN *Interferon*
IP_3 *Inositol-1,4,5-trisphosphat*
IP_3R *Inositoltrisphosphat-Rezeptor*
IPSP *inhibitorisches postsynaptisches Potenzial*
IR *Insulinresistenz*
IRS *Insulinrezeptorsubstrat*
IS *Insulinsensitivität*
IZC, ICC *interstitielle Zellen nach Cajal*
IZF *Intrazellulärflüssigkeit*

J

JAK *Januskinase*
JAM *junctional adhesion molecule*

K

Kap. *Kapitel*
K_{2P}-Kanal *Zwei-Porendomänen-K^+-Kanal*
kDa *Kilodalton*
kFs *konjugierte Fettsäuren*
kGs *konjugierte Gallensäuren*
K_{ir}-Kanal *einwärts gleichrichtender K^+-Kanal, inward rectifying K^+-channel*
KM *Körpermasse*
K_m *Affinität des Transportsystems zum Substrat, Michaelis-Konstante*
Kr *Kreatinin*
K_v-Kanal *spannungsabhängiger K^+-Kanal, voltage-dependent K^+-channel*

L

L *Länge*
LAT *L-Typ-Aminosäure-Transporter*
LCFA *langkettige Fettsäure*
LDH *Lactat-Dehydrogenase*
LDL *low density lipoproteins*
LH *luteinisierendes Hormon*
LHA *lateraler Hypothalamus*
LMM *light meromyosin*
LPL *Lipoproteinlipase*
LPS *Lipopolysaccharide*
LT *hitzelabiles Toxin von Escherichia coli*

M

M. (Mm.) *Musculus (i) [Anatomie]*
MAG *Monoacylglycerole*
MAO *Monoaminoxidase*
MAP *mitogen activated protein*
max *maximal*
Mb *Myoglobin*
MbO_2 *Oxymyoglobin*
MCH *mean corpuscular hemoglobin, mittlerer corpusculärer Hämoglobingehalt [Hämatologie]*
MCH *melanin-concentrating hormone [Endokrinologie]*
MCHC *mean corpuscular hemoglobin concentration, mittlere corpusculäre Hämoglobinkonzentration*
MCT *Monocarboxylat-Transporter*

MCV *mean corpuscular volume, mittleres corpusculäres Volumen*

MDR *multidrug-resistance (protein)*

MetHb *Methämoglobin*

$m_{Gas, A}$ *mit Atemzugvolumen ausgeatmete Menge eines Gases aus dem Alveolarraum*

$m_{Gas, D}$ *mit Atemzugvolumen ausgeatmete Menge eines Gases aus dem Totraum*

$m_{Gas, E}$ *mit Atemzugvolumen ausgeatmete Menge eines Gases*

MGL *Monoacylglycerollipase*

MHC *major histocompatibility complex [Immunologie]*

MHC *myosin heavy chain [Muskel]*

MIF *Müllerian inhibiting factor*

MMC *migrating motor complex, migrierender motorischer Komplex*

mmHg *Millimeter Quecksilbersäule*

MnOP *Nucleus medianus praeopticus*

MPS *mononukleäres Phagocytosesystem*

M-Rezeptoren *muscarinerge Rezeptoren*

MR *metabolic rate*

MRA *moderate rapidly adapting receptor, Proportional-Differential-Sensor*

mRNA *messenger RNA*

MRH *melanocyte-releasing hormone, Melanoliberin*

MRT *Magnetresonanztomographie*

MSH *Melanocyten-stimulierendes Hormon, Melanotropin*

mTOR *mammalian target of rapamycin*

N

N. (Nn.) *Nervus (i) [Anatomie]*

v *Frequenz*

NA *Noradrenalin*

NAD *Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid, NADH = reduzierte Form*

NADP *Nicotinamid-Adenin-Dinucleotidphosphat, NADPH = reduzierte Form*

NANC *nicht adrenerg, nicht cholinerg*

Na_v-Kanal *spannungsabhängiger Na^+-Kanal, voltage-dependent Na^+-channel*

Ncl *Nucleus*

NEB *negative Energiebilanz*

NEFA *nicht veresterte Fettsäuren*

NEL *Nettoenergie Laktation*

NFκB *nuclear factor κB*

NGF *Nervenwachstumsfaktor, nerve growth factor*

NHE *Na^+/H^+-Austauscher, Na^+/H^+ exchanger*

NK *Neurokinin*

NKCC *Na^+-K^+-$2Cl^-$-Cotransporter*

NK-Zellen *natürliche Killerzellen*

NMDA *N-Methyl-D-Aspartat*

NNR *Nebennierenrinde*

NPN *Nicht-Protein-Stickstoff-Verbindungen*

NPY *Neuropeptid Y*

NRDS *neonatal respiratory distress syndrome*

NS *Nervensystem*

NSF *N-Ethylmaleinimid-sensitive Fusionsproteine*

NSP *non-structural (glyco-)protein*

NT *Neurotensin*

NTS *Nucleus tractus solitarii*

O

OAT, OATP *organic anion transporter, organic anion transporter protein*

OBP *Odorant-Bindeproteine*

oTP *ovines Trophoblastin*

OT-R *Oxytocinrezeptor*

OVLT *Organum vasculosum laminae terminalis*

OX *Ocytocin*

P

p *Druck oder Partialdruck [Biophysik]*

p *Plasma [Physiologie/Anatomie]*

π *kolloidosmotischer Druck*

$p_{50, Gas}$ *Halbsättigungsdruck eines Gases*

$p_{A, Gas}$ *alveolärer Partialdruck eines Gases*

PAH *p-Aminohippursäure*

p_A *Partialdruck in Alveole [Atmungsphysiologie]*

p_A *mittlerer arterieller Blutdruck [Kreislaufphysiologie]*

PAR *Protease-aktivierter Rezeptor, protease-activated receptor*

PBN *Nucleus parabrachialis*

PCTV *Prä-Chylomikronen Transportvesikel*

p_{eff} *effektiver Filtrationsdruck*

P_{Ion} *Permeabilität für ein Ion*

PD *Potenzialdifferenz*

PD_a, PD_b, PD_t *Potenzialdifferenz an der apikalen (a) oder der basolateralen (b) Membran bzw. transepithelial (t)*

PDE *Phosphodiesterase*

PDGF *platelet derived growth factor*

PEP *Phosphoenolpyruvat*

PEPCK *Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase*

PET *Positronenemissionstomographie*

PG *Prostaglandine (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ und andere PG)*

PGI *Prostacyclin(e)*

pHDL *primärer HDL reverser Cholesterol-Transport*

P_i *anorganisches Phophat*

PIH *prolactin-inhibiting hormone, Prolactostatin*

PIP_2 *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat*

PK *Proteinkinase (PKC, PKA und andere)*

pK_s *Säurekonstante (englisch: pK_a)*
PL *Phospholipase (PLA, PLC)*
Pleu *Pleuraraum*
POMC *Proopiomelanocortin*
pp *periportal*
p_{pleu} *Druck in Pleuraspalt*
p_{pul} *Druck in Lungen*
PRH *prolactin-releasing hormone, Prolactoliberin*
PRL *Prolactin*
Pr^{n-} *Proteinat*
PSE-Fleisch *pale, soft, exsudative (blass, weich, wässrig)*
p_t *transmuraler Druck*
PTH *Parathormon*
PTHrP *parathormone-related protein*
Pul *Lunge, pulmo*
p_v *zentralvenöser Druck*
pv *perivenös*
PVN *Nucleus paraventricularis*
PYY *Peptid YY, peptide YY*

Q

Q *Querschnitt*
$\dot{Q}$ *Lungenperfusion*

R

R *allgemeine Gaskonstante [Thermodynamik]*
R *Widerstand/resistance [Elektrizitäts- und Strömungslehre]*
R *receptor*
r *Radius*
ρ (rho) *Dichte*
RA *rapidly adapting sensor, Differenzial-Sensor*
RAAS *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System*
RANK *receptor activator of NFκB*
RANKL *receptor activator of NFκB ligand*
RBF *renaler Blutfluss*
RBP *Retinol-Bindungsprotein*
rbSTH *rekombinantes bovines Wachstumshormon*
Re *Reynold-Zahl*
REM *rapid eye movement*
RGT *Reaktions-Geschwindigkeits-Temperaturregel*
RH *releasing hormone*
rh, Rh *rhesus*
RIA *Radioimmunoassay*
Rm *Remnants*
RMP *Ruhemembranpotenzial*
RNA *Ribonucleinsäure*
RPF *renaler Plasmafluss*
RQ *respiratorischer Quotient*
RV *Reservevolumen [Herz]*
RV *Residualvolumen [Lunge]*
RXR *retinoic X receptor*
RYR *Ryanodinrezeptor*

S

SA *slowly adapting receptor, Proportional-Sensor*
SAA *Serum-Amyloid A*
SAP *Summenaktionspotenzial*
SARA *subacute rumen acidosis*
SCC *somatische Zellzahl (somatic cell count)*
SCF *Stammzellfaktor (stem cell factor)*
SCFA *short-chain fatty acids, kurzkettige Fettsäuren*
SCN *Nucleus suprachiasmaticus*
SDMA *symmetrisches Dimethylarginin*
S-Einheit *slow (Typ-I-Skelettmuskelfasern)*
SERCA *sarco-(endo-)plasmatische Ca^{2+}-ATPase*
SGFPB *SFG-1-Bindungsprotein*
SGLT *Na^+-abhängiger Glucosetransporter, sodium-glucose-linked transporter*
SID *strong ion difference*
SLN *Sarcolipin*
SN *Substantia nigra*
SNAP *soluble NSF attachment proteins*
SNARE *SNAP receptors*
S_{O_2} *Sauerstoffsättigung des Blutes*
SOM *Somatostatin*
SP *Spirometer*
SP *Substanz P*
SR *sarcoplasmatisches Reticulum*
ST *hitzestabiles Toxin von Escherichia coli*
STAT *signal transducer and activator of transcription*
STH *somatotropes Hormon, Wachstumshormon, growth hormone*
STPD *standard temperature, pressure, dry*
STY-Gen *geschlechtsbestimmende Region des Y-Chromosoms*
SV *Schlagvolumen*

T

T *Temperatur [Formelzeichen]*
T 3 *Triiodthyronin*
T 4 *Tetraiodthyronin, Thyroxin*
Tab. *Tabelle*
TAG, Tg *Triacylglycerole (Triglyceride)*
TAL *thick ascending limb der Henle-Schleife*
TBG *Thyroxin-Bindungsglobulin*
TC *Totalkapazität*
TCR *T-Zell-Rezeptor*
TDF *testisdeterminierender Faktor*

TF *tissue factor*

TFPI *tissue factor pathway inhibitor*

TGF *tubuloglomeruläres Feedback*

TGF-α, -β *transforming growth factor α bzw. β*

TH *T-Helferzellen*

TJ *tight junction*

TJMAP *tight junction membranassoziierter Proteine*

TLR *Toll-like-Rezeptor*

Tn *Troponin*

TNF *Tumor-Nekrose-Faktor*

TNZ *thermoneutrale Zone*

TPO *Thrombopoetin*

tPA *tissue plasminogen activator*

TPR *totaler peripherer Widerstand (Resistance)*

TRα, TRβ *Kernrezeptoren*

TRH *thyreotropin-releasing hormone, Thyreoliberin*

TRP *transient receptor potential (Kanal)*

TRPA *transient receptor potential ankyrin type (Kanal)*

TRPC *transient receptor potential classical type (Kanal)*

TRPM *transient receptor potential melastatin type (Kanal)*

TRPV *transient receptor potential vanilloid type (Kanal)*

TS *Trockensubstanz*

TSF *Thrombocytopoesis-stimulierender Faktor*

TSH *Thyreoidea-stimulierendes Hormon*

TTX *Tetrodotoxin*

U

U *Urin*

UCP *uncoupling protein*

UDP *Uridindiphosphat*

UGT *UDP-Glucuronosyltransferase*

UT *urea transporter*

UV *ultraviolett*

V

V *Volumen [Formelzeichen]*

V *Volt [Formelzeichen] [Physik]*

$\dot{V}$ *Atemgasflow*

V. (Vv.) *Vena (ae) [Anatomie]*

$\bar{v}$ *mittlere Strömungsgeschwindigkeit [Biophysik]*

$\dot{V}$ *Volumenfluss (dV/dt)*

$\dot{V}_A$ *alveoläre Ventilation*

VAO *Vena angularis oculi*

VC *Vitalkapazität*

$\dot{V}_{CO_2}$ *CO_2-Abgabe*

$\dot{V}_D$ *Totraumventilation*

VDN *Vena dorsalis nasi*

$\dot{V}_E$ *Atemzugvolumen, Atemzeitvolumen*

VEGF *vascular endothelial growth factor*

VF *Vena facialis*

v_{HF140} *Laufgeschwindigkeit bei einer Herzschlagfrequenz von 140 Schlägen/min*

VIP *vasoaktives intestinales Peptid*

VK *Vitalkapazität*

$\dot{V}_K$ *Wasserfluss durch Kiemen*

v_{La4} *Laufgeschwindigkeit bei einer Blutlactatkonzentration von 4 mmol/l*

VLDL *very low density lipoproteins*

V_{max} *maximale Transportrate*

V_{O_2} *Sauerstoffaufnahme*

vWF *Von-Willebrand-Faktor*

W

WHO *World Health Organization*

Z

ZNS *Zentralnervensystem*

ZO-Proteine *Zonula occludens-Proteine*

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 6. Auflage 5

Abkürzungsverzeichnis 6

Anschriften 20

Zelle und erregbare Gewebe

1 Zellphysiologie 23
Bernd Schröder, Christoph Rummel

1.1 Grundlagen der Zellphysiologie 23
1.2 Die Zelle als kleinste funktionelle Einheit des Organismus 23
1.3 Subzelluläre Organisation der Zelle 23
1.3.1 Intrazelluläre Organellen und Prinzip der Kompartimentierung 24
1.3.2 Zellmembran 25
1.3.3 Topographie der Membranproteine 26
1.3.4 Beweglichkeit der Membranproteine 27
1.3.5 Verankerung der Membranproteine 27
1.3.6 Cytoskelett 27
1.3.7 Zell-Zell-Verbindungen 27
1.4 Besondere Funktionen der Zellmembran 29
1.4.1 Barriere zwischen Intra- und Extrazellularraum 29
1.4.2 Transport durch Diffusion 30
1.4.3 Transport über Membranproteine 30
1.4.4 Transport durch Endo- und Exocytose 32
1.5 Membranpotenzial 32
1.5.1 Diffusionspotenziale und K^+-Gleichgewichtspotenzial 32
1.5.2 Nernst-Gleichung 34
1.5.3 Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung 34
1.6 Regulation besonderer Zellfunktionen 35
1.6.1 Zellvolumen 35
1.6.2 Intrazellulärer pH-Wert 35
1.6.3 Signalvermittlung und -verarbeitung 36
1.6.4 Zellzyklus, Wachstum und Apoptose 39

2 Allgemeine Neurophysiologie 41
Martin Diener, Bernd Schröder

2.1 Aufgaben des Nervensystems 41
2.2 Nervengewebe 41
2.2.1 Bau und funktionelle Eigenschaften des Neurons 41
2.2.2 Funktionen der Gliazellen 43
2.3 Grundprinzipien der Erregung von Nervenzellen 44
2.3.1 Definitionen 44
2.3.2 Passive Membranantwort auf unterschwellige Reize 44
2.3.3 Aktive Membranantwort auf überschwellige Reize: das Aktionspotenzial 46
2.3.4 Ionale Basis des Aktionspotenzials 46
2.4 Weg des Signals vom Sensor zum Effektor 53
2.4.1 Vorgänge am Sensor und an der Triggerzone: vom Generatorpotenzial zum frequenzkodierten Signal 53
2.4.2 Erregungsweiterleitung: langsame kontinuierliche Ausbreitung und saltatorische Erregungsausbreitung 54
2.4.3 Übertragung der Erregung, synaptische Übertragung 57
2.4.4 Vorgänge an der Zielzelle, postsynaptische Potenziale 59
2.4.5 Integration von Signalen 61
2.5 Reflexe 63

3 Sinnesphysiologie 65
Heinz Breer, Cornelia A. Deeg, Michael Pees, Helga Pfannkuche, Holger Sann

3.1 Grundlagen der Sinnesphysiologie 65
Heinz Breer
3.1.1 Allgemeine Sinnesphysiologie 65
3.2 Hautsinne 69
Helga Pfannkuche
3.2.1 Mechanorezeption in der Haut 70
3.2.2 Thermorezeption in der Haut 72
3.2.3 Nozizeption und Juckreiz 73
3.2.4 Weiterleitung und zentrale Verarbeitung von Signalen aus der Haut 73
3.3 Nozizeption und Schmerz 74
Holger Sann
3.3.1 Schmerz bei Tieren 74
3.3.2 Periphere Mechanismen der Nozizeption 76
3.3.3 Zentrale Mechanismen der Nozizeption 77
3.3.4 Plastizität der Nozizeption 79
3.3.5 Schmerzbehandlung 80
3.4 Gleichgewicht und Hören 81
Heinz Breer
3.4.1 Die sensorischen Systeme des Innenohres 81
3.4.2 Gleichgewichtssinn, Vestibularorgan 82
3.4.3 Der Hörsinn 84
3.4.4 Cochlea 85
3.4.5 Neuronale Verarbeitung von Hörsignalen 87
3.5 Sehen 88
Cornelia A. Deeg
3.5.1 Aufbau des Auges 89
3.5.2 Reflexabläufe 91
3.5.3 Signalaufnahme und -verarbeitung von Lichtreizen in der Netzhaut 92
3.5.4 Tapetum lucidum 95
3.5.5 Adaptationsmechanismen 95
3.5.6 Farbensehen 95
3.5.7 Zentrale Verarbeitung 97
3.5.8 Pathophysiologie 98
3.6 Chemische Sinne: Geruchs- und Geschmackssinn 99
Heinz Breer
3.6.1 Geruchssinn (olfaktorischer Sinn) 100

3.6.2 Geschmackssinn ... 105
3.7 Vögel und Reptilien ... 109
Helga Pfannkuche, Michael Pees
3.7.1 Sinne bei Vögeln ... 109
3.7.2 Sinne bei Reptilien ... 110

4 Vegetatives Nervensystem ... 112
Martin Diener
4.1 Funktion des vegetativen Nervensystems ... 112
4.2 Bau des vegetativen Nervensystems ... 112
4.3 Wirkungen von Sympathicus und Parasympathicus ... 114
4.4 Transmitter und Rezeptoren von Sympathicus und Parasympathicus ... 116
4.4.1 Acetylcholin ... 116
4.4.2 Adrenalin und Noradrenalin ... 116
4.4.3 Cholinerge Rezeptoren ... 117
4.4.4 Adrenerge Rezeptoren ... 117
4.4.5 Cotransmitter ... 118
4.5 Interaktion mit dem Hormonsystem ... 119
4.6 Vegetative Afferenzen ... 119
4.7 Vegetative Reflexe ... 120

5 Zentrales Nervensystem ... 121
Martin Diener, Melanie Hamann; frühere Mitarbeit: R. Gerstberger
5.1 Funktion des zentralen Nervensystems ... 121
5.2 Neuroanatomische Gliederung ... 121
5.2.1 Aufbau des Rückenmarks ... 122
5.2.2 Anteile des Gehirns ... 123
5.3 Transmitter im Zentralnervensystem ... 125
5.3.1 Transmittervielfalt ... 125
5.3.2 Bahnsysteme ... 126
5.4 Schutzmechanismen des Gehirns ... 126
5.4.1 Der Liquorraum ... 126
5.4.2 Die Blut-Hirn-Schranke ... 128
5.4.3 Mikroglia ... 129
5.5 Diagnostische Methoden ... 129
5.5.1 EEG und evozierte Potenziale ... 129
5.5.2 MRT ... 130
5.6 Motorische Systeme ... 131
5.6.1 Formen der Bewegung ... 131
5.6.2 Das spinalmotorische System ... 131
5.6.3 Das supraspinalmotorische System ... 133
5.6.4 Das Kleinhirn ... 135
5.7 Sensorische Systeme ... 136
5.8 Das limbische System ... 139
5.9 Regulation autonomer Funktionen durch das ZNS ... 140
5.9.1 Hirnstamm ... 140
5.9.2 Hypothalamus ... 141
5.10 Schlaf ... 143
5.11 Lernen und Gedächtnis ... 144

6 Quergestreifte und glatte Muskulatur ... 146
Korinna Huber
6.1 Funktionen der Muskeln ... 146
6.2 Quergestreifte Muskulatur ... 146
6.2.1 Morphologie des Skelettmuskels ... 146
6.2.2 Wachstum der Skelettmuskulatur ... 148
6.2.3 Bewegungsfunktion des Skelettmuskels ... 149
6.2.4 Stoffwechselfunktionen des Skelettmuskels ... 156
6.2.5 Die Rolle des Skelettmuskels in Gesundheit und Krankheit ... 159
6.3 Glatte Muskulatur ... 160
6.3.1 Morphologie der glatten Muskelzelle ... 160
6.3.2 Mechanismen der Erregung glatter Muskulatur ... 162
6.3.3 Elektromechanische Kopplung in der glatten Muskulatur ... 163
6.3.4 Energiehaushalt der glatten Muskulatur ... 164
6.4 Herzmuskel im Vergleich mit Skelettmuskel und glatter Muskulatur ... 164
6.4.1 Morphologie ... 165
6.4.2 Erregung ... 165
6.4.3 Elektromechanische Kopplung und Kontraktion ... 166

Kreislauf- und Atmungssystem

7 Herz ... 167
Gerhard Breves
7.1 Funktionen des Herzens ... 167
7.2 Herz als Pumpe ... 167
7.2.1 Herzaktion im Viervierteltakt ... 168
7.2.2 Ventrikel sind nie ganz leer ... 169
7.2.3 Herztöne ... 170
7.2.4 Pumpleistung in Ruhe ... 170
7.2.5 Anpassung der Pumpleistung bei körperlicher Arbeit ... 171
7.2.6 Frank-Starling-Mechanismus ... 171
7.2.7 Ventrikuläre Kontraktilität ... 172
7.2.8 Anpassung des Herzminutenvolumens bei Arbeit ... 173
7.3 Elektrische Aktivität des Herzens ... 174
7.3.1 Vergleich der kontraktilen Elemente im Herzmuskel und im Skelettmuskel ... 174
7.3.2 Zwei Typen von Herzmuskelzellen ... 175
7.3.3 Herzmuskulatur als funktionelles Syncytium ... 175
7.3.4 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem ... 175
7.3.5 Langdauernde Herz-Aktionspotenziale ... 176
7.3.6 Herz nicht tetanisierbar ... 177
7.3.7 Autorhythmie des Herzens ... 178
7.3.8 Sympathicus und Parasympathicus regulieren Herzschlagfrequenz ... 179
7.3.9 Sympathicus wirkt auf Herzmuskelzellen positiv inotrop und lusitrop ... 180
7.3.10 Parasympathicus wirkt am Sinusknoten, AV-Knoten und auf Vorhofmuskulatur ... 181
7.3.11 Afferente Fasern des Sympathicus und Parasympathicus ... 181
7.3.12 Atriales natriuretisches Peptid ... 181
7.4 Energetik des Herzens ... 182

7.5 EKG – Grundlagen ... 183
7.5.1 Physikalisches Prinzip ... 183
7.5.2 Standard-Ableitverfahren ... 185
7.5.3 EKG-Analyse und zeitliche Zuordnung ... 185
7.5.4 Elektrische Herzachse ... 188
7.6 Störungen der Herzfunktion ... 188
7.6.1 Herzrhythmusstörungen ... 188
7.6.2 Elektrolyte ... 191

8 Kreislauf ... 193
Michael Pees, Helga Pfannkuche, Wolfgang von Engelhardt
8.1 Aufgaben des Herz-Kreislauf-Systems ... 193
Wolfgang von Engelhardt
8.2 Kreislaufsysteme und Gefäßwände ... 193
Wolfgang von Engelhardt
8.3 Biophysikalische Grundlagen der Hämodynamik ... 195
Wolfgang von Engelhardt
8.3.1 Stromstärke, Druck, Widerstand ... 195
8.3.2 Strömungsformen ... 196
8.3.3 Viskosität des Blutes ... 198
8.3.4 Dehnbarkeit der Blutgefäße ... 198
8.4 Hämodynamik in den einzelnen Gefäßsystemen ... 200
Wolfgang von Engelhardt
8.4.1 Das arterielle System ... 200
8.4.2 Das venöse System ... 205
8.4.3 Die Mikrozirkulation in der terminalen Strombahn ... 206
8.4.4 Lymphgefäßsystem ... 210
8.5 Kreislaufregulation ... 210
Wolfgang von Engelhardt
8.5.1 Lokale Durchblutungsregulation ... 211
8.5.2 Zentrale Kreislaufregulation ... 213
8.6 Verteilung und Regulation des Blutvolumens 215
Wolfgang von Engelhardt
8.7 Besonderheiten des Lungenkreislaufs ... 216
Wolfgang von Engelhardt
8.8 Kreislaufversagen, Schock ... 217
Wolfgang von Engelhardt
8.9 Fetaler Kreislauf und Kreislaufumstellung während und nach der Geburt ... 217
Wolfgang von Engelhardt
8.10 Herz-Kreislauf-System bei Vögeln und Reptilien ... 218
Helga Pfannkuche, Michael Pees
8.10.1 Herz-Kreislauf-System bei Vögeln ... 218
8.10.2 Herz-Kreislauf-System bei Reptilien ... 219

9 Blut ... 221
Max Gassmann, Thomas Göbel, Bernd Kaspers, Thomas A. Lutz
9.1 Funktionen des Blutes ... 221
Max Gassmann, Thomas A. Lutz
9.2 Nichtzelluläre Bestandteile des Blutes ... 222
Max Gassmann, Thomas A. Lutz
9.2.1 Blutplasma ... 222
9.2.2 Elektrolyte des Plasmas ... 222
9.2.3 Plasmaproteine ... 223
9.2.4 Nicht-Protein-Stickstoff-Verbindungen (NPN) ... 226
9.2.5 Kohlenhydrate ... 226
9.2.6 Lipide und Fettsäuren ... 227
9.2.7 Weitere Blutinhaltsstoffe ... 227
9.3 Zelluläre Bestandteile ... 228
Max Gassmann, Thomas A. Lutz
9.3.1 Hämatopoese ... 228
9.3.2 Erythrocyten ... 230
9.3.3 Leukocyten ... 237
9.4 Blutstillung und Blutgerinnung ... 238
Bernd Kaspers, Thomas Göbel
9.4.1 Vasokonstriktion ... 238
9.4.2 Bildung eines Thrombocytenaggregats ... 238
9.4.3 Gerinnung ... 240
9.4.4 Pathophysiologie ... 245
9.5 Blutgruppen ... 245
Thomas Göbel, Bernd Kaspers
9.5.1 AB0-System des Menschen ... 245
9.5.2 Rhesus-System des Menschen ... 246
9.5.3 Blutgruppen der Tiere ... 246

10 Abwehr ... 248
Thomas Göbel, Bernd Kaspers
10.1 Funktionen des Immunsystems ... 248
10.2 Einleitung – Zellen und Botenstoffe des Immunsystems ... 248
10.2.1 Krankheitserreger aktivieren das Immunsystem ... 248
10.2.2 Angeborene und erworbene Immunität ... 248
10.2.3 Blutzelldifferenzierung ... 249
10.2.4 Cytokine ... 249
10.3 Angeborene Immunmechanismen ... 250
10.3.1 Natürliche Barrieren ... 251
10.3.2 Lösliche Faktoren ... 251
10.3.3 Komplementsystem ... 251
10.3.4 Opsonierung und Phagocytose ... 252
10.3.5 Erkennung von Krankheitserregern durch Toll-like-Rezeptoren ... 253
10.3.6 Effektorfunktionen von Zellen des angeborenen Immunsystems ... 253
10.3.7 Entzündungsreaktion ... 254
10.4 Erworbene Immunmechanismen ... 255
10.4.1 Merkmale erworbener Immunmechanismen ... 255
10.4.2 Bildung und Reifung der Lymphocyten ... 256
10.4.3 Migration von Lymphocyten und klonale Expansion ... 256
10.4.4 Immunglobuline – Struktur, Isotypen, Eigenschaften ... 257
10.4.5 Antigenspezifische Rezeptoren der B- und T-Lymphocyten ... 260
10.4.6 Entstehung der Rezeptorvielfalt ... 260
10.4.7 MHC-Moleküle und Selektion im Thymus ... 261
10.4.8 MHC-I-Moleküle und cytotoxische T-Zell-Antwort ... 262
10.4.9 MHC-II-Moleküle und $CD4^+$-T-Helferzellen ... 263
10.4.10 Immunregulation ... 264
10.5 Angeborene und erworbene Immunmechanismen kooperieren bei der Immunabwehr ... 265

11 Atmung ... 266
Gerolf Gros, Michael Pees, Helga Pfannkuche

11.1 Gasaustausch in Lunge und anderen Gasaustauschorganen ... 266
Gerolf Gros

11.2 Morphologische Grundlagen der Lungenatmung bei Säugern ... 267
Gerolf Gros

11.2.1 Atemwege ... 267
11.2.2 Morphologische Grundlagen der Ein- und Ausatmung ... 267
11.2.3 Übertragung Thorax – Lunge – Pleuren ... 269
11.2.4 Alveolo-kapilläre Barriere ... 269

11.3 Ventilation und Lungenvolumina ... 269
Gerolf Gros

11.3.1 Volumina und Kapazitäten ... 269
11.3.2 Messung von Lungenvolumina und Lungenkapazitäten ... 271
11.3.3 Der Totraum und seine Bestimmung ... 272
11.3.4 Ventilation ... 273

11.4 Atmungsmechanik ... 275
Gerolf Gros

11.4.1 Elastische Atmungswiderstände ... 275
11.4.2 Visköse Atmungswiderstände – Atemwegswiderstand ... 278

11.5 Gastransport im Blut ... 280
Gerolf Gros

11.5.1 Sauerstofftransport ... 281
11.5.2 CO_2-Transport ... 286

11.6 Pulmonaler Gasaustausch ... 288
Gerolf Gros

11.7 Gewebeatmung (innere Atmung) ... 292
Gerolf Gros

11.7.1 O_2-Angebot und O_2-Verbrauch im Gewebe ... 292
11.7.2 Störungen der O_2-Versorgung des Gewebes ... 295
11.7.3 Gewebehypoxie bei tauchenden Säugern während des Tauchens ... 296
11.7.4 Zeitverlauf der Zellschädigung bei akuter Anoxie ... 296
11.7.5 Zellschädigung durch reaktive Sauerstoffspecies ... 297

11.8 Regulation der Atmung ... 297
Gerolf Gros

11.8.1 Rhythmogenese ... 297
11.8.2 Respiratorische Reflexe ... 298
11.8.3 Chemische Atmungsregulation ... 298
11.8.4 Atmungsregulation bei Arbeit ... 299
11.8.5 Hecheln ... 300

11.9 Vergleichende Pathophysiologie der Lungenfunktion der Haustiere ... 301
Gerolf Gros

11.9.1 Obstruktive Lungenerkrankungen ... 301
11.9.2 Restriktive Lungenerkrankungen ... 301

11.10 Atmung bei Fischen ... 302
Helga Pfannkuche, Michael Pees

11.10.1 Gasaustausch im Wasser ... 302
11.10.2 Ventilation ... 302
11.10.3 Gasaustausch ... 302
11.10.4 Regulation der Atmung ... 303

11.11 Atmung bei Reptilien ... 305
Michael Pees, Helga Pfannkuche

11.11.1 Genereller Aufbau des Atmungstraktes ... 305
11.11.2 Ventilation ... 305
11.11.3 Gasaustausch ... 306
11.11.4 Regulation der Atmung ... 306

11.12 Atmung beim Vogel ... 306
Helga Pfannkuche, Michael Pees

11.12.1 Unterteilung des Atmungssystems ... 307
11.12.2 Ventilation ... 307
11.12.3 Gasaustausch ... 308
11.12.4 Regulation der Atmung ... 308

11.13 Danksagung ... 309

Regulation des inneren Milieus

12 Niere ... 311
Gotthold Gäbel, Salah Amasheh; frühere Mitarbeit: M. Fromm

12.1 Aufgaben der Niere ... 311
12.2 Grundlagen ... 311
12.3 Morphologie ... 311
12.4 Hämodynamik ... 314
12.4.1 Durchblutung der Niere ... 314
12.4.2 Regulation der Nierendurchblutung ... 314
12.5 Ultrafiltration in den Glomeruli ... 317
12.5.1 Filtrationsbarriere ... 317
12.5.2 Effektiver Filtrationsdruck ... 318
12.5.3 Messmethoden zur Erfassung der Filtrationsleistung ... 318
12.6 Tubuläre Transportmechanismen: Überblick 320
12.7 Natrium- und Chloridbewegung im Nephron 321
12.7.1 Bedeutung der Niere für den NaCl-Haushalt ... 321
12.7.2 Mechanismen des tubulären NaCl-Transports 321
12.7.3 Regelung des Natriumtransports ... 322
12.8 Kaliumbewegung im Nephron ... 323
12.8.1 Bedeutung der Niere für den Kaliumhaushalt 323
12.8.2 Kalium: Filtration, Resorption und Sekretion ... 324
12.8.3 Regulation der Kaliumausscheidung durch Aldosteron ... 324
12.8.4 Wechselwirkungen zwischen Kalium- und Säure-Basen-Haushalt ... 325
12.9 Wasserbewegung im Nephron und Harnkonzentrierung ... 325
12.9.1 Quantität und Mechanismen ... 325
12.9.2 Gegenstromkonzentrierung und Antidiurese ... 326
12.9.3 Druckdiurese ... 331
12.10 Bewegung von Calcium und Phosphat im Nephron ... 331
12.11 Bewegung von Glucose im Nephron ... 332
12.11.1 Bedeutung des Glucosetransports ... 332
12.11.2 Mechanismen des Glucosetransports ... 332
12.12 Bewegung von Aminosäuren, Oligopeptiden und Proteinen im Nephron ... 333

12.13 Bewegung von Endprodukten des N-Stoffwechsels und organischen Ionen im Nephron 333
12.13.1 Harnstoff 333
12.13.2 Harnsäure, Oxalat, Allantoin und Hippursäure 334
12.13.3 Organische Anionen und Kationen 335
12.14 Erhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts durch die Niere 335
12.14.1 Niere als Teil der Regulation des Säure-Basen-Haushalts 335
12.14.2 Transportprozesse im proximalen Tubulus und im Sammelrohr 335
12.14.3 Protonenausscheidung, Bicarbonat-rückgewinnung und -neubildung 336
12.15 Endokrine Funktionen der Niere 337
12.15.1 Renin-Angiotensin-System 337
12.15.2 Erythropoetin 337
12.15.3 Vitamin-D-Hormon, Endotheline und Eicosanoide 338

13 Wasser- und Natriumhaushalt 339
Gotthold Gäbel
13.1 Funktion von Wasser und Natrium 339
13.2 Bedeutung des Wassers 339
13.3 Wasserbilanz 339
13.3.1 Wasseraufnahme 339
13.3.2 Wasserabgabe 340
13.4 Kompartimentierung des Körperwassers . . . 340
13.5 Zusammensetzung der Extrazellular- und Intrazellularflüssigkeit 341
13.6 Osmotische Gleichgewichte und Wasser-bewegung 342
13.6.1 Osmolalität, Osmolarität und osmotischer Druck 342
13.6.2 Kolloidosmotischer Druck 342
13.6.3 Wasserbewegung im anisotonen Milieu 343
13.7 Volumenregulation der Zellen 343
13.8 Regulation des Flüssigkeitshaushalts und der Osmolalität in der Extrazellularflüssigkeit . . . 344
13.8.1 Osmoregulation 344
13.8.2 Volumenregulation 344
13.9 Störungen im Wasser- und NaCl-Haushalt . . 346

14 Exkretion bei Vögeln und Reptilien und Osmoregulation bei Fischen 347
Helga Pfannkuche, Michael Pees
14.1 Exkretion bei Vögeln 347
14.1.1 Grundprinzipien der Wasseraufnahme 347
14.1.2 Die Vogelniere 347
14.1.3 Bedeutung von Darm und Kloake 349
14.1.4 Rolle der Salzdrüsen 350
14.2 Exkretion bei Reptilien 351
14.2.1 Rolle der Nieren 351
14.2.2 Rolle der Salzdrüsen 351
14.2.3 Harnsack 351
14.3 Osmoregulation bei Fischen 352
14.3.1 Osmoregulation in aquatischen Lebensräumen 352
14.3.2 Osmoregulation bei Haien und Rochen (Elasmobranchier) 352
14.3.3 Osmoregulation bei Knochenfischen 353

15 Säure-Basen-Haushalt 356
Gotthold Gäbel
15.1 Regulation, Pufferung und Störungen des pH-Wertes 356
15.2 Der pH-Wert in Körperflüssigkeiten 356
15.3 Regulationssysteme 357
15.3.1 Puffersysteme 357
15.3.2 Pulmonale Regulation 360
15.3.3 Renale Regulation 361
15.3.4 Hepatische Regulation 362
15.3.5 Geschwindigkeit der Säure-Basen-Regulation . 362
15.4 Regulation des intrazellulären pH-Wertes . . 363
15.5 Störungen des Säure-Basen-Haushalts 363
15.5.1 Einteilung 363
15.5.2 Respiratorische Acidose 364
15.5.3 Respiratorische Alkalose 364
15.5.4 Nichtrespiratorische Acidose 364
15.5.5 Nichtrespiratorische Alkalose 364
15.5.6 Diagnostische Bedeutung der Plasma-parameter 365

Ernährung und Energiehaushalt

16 Magen-Darm-Trakt 367
Jörg R. Aschenbach, Gerhard Breves, Franziska Dengler, Martin Diener, Kristin Elfers, Gotthold Gäbel, Romy Monika Heilmann, Gemma Mazzuoli-Weber, Michael Pees, Helga Pfannkuche, Reiko Rackwitz, Wolfgang von Engelhardt, Siegfried Wolffram
16.1 Nahrungsaufnahme und Speichelsekretion . 367
Gerhard Breves
16.1.1 Nahrungsaufnahme, Kauen und Schlucken . . . 367
16.1.2 Speichelsekretion 368
16.2 Enterisches Nervensystem und die Innervation des Magen-Darm-Traktes 373
Helga Pfannkuche, frühere Mitarbeit: Michael Schemann
16.2.1 Das enterische Nervensystem 373
16.2.2 Interaktionen zwischen Zentralnervensystem und enterischem Nervensystem 379
16.3 Magen-Darm-Motorik 381
16.3.1 Allgemeine Aufgaben und Charakteristika der Magen-Darm-Motorik 381
Martin Diener, Jörg R. Aschenbach
16.3.2 Vormagenmotorik und Ingestapassage 384
Gemma Mazzuoli-Weber, Kristin Elfers; frühere Bearbeitung: M. Kaske
16.3.3 Motorik des einhöhligen Magens und des Labmagens 395
Martin Diener, Jörg R. Aschenbach

16.3.4 Motorik des Dünn- und Dickdarms 402
Martin Diener, Jörg R. Aschenbach
16.4 Vormägen 409
16.4.1 Entwicklung der Vormägen 409
Gerhard Breves
16.4.2 Verdauung und Resorption in den Vormägen. 410
Gerhard Breves, Reiko Rackwitz
16.4.3 Pathophysiologie 425
Gerhard Breves, Reiko Rackwitz
16.5 Funktionen des einhöhligen Magens..... 427
Siegfried Wolffram
16.5.1 Sekretorische Funktionen 427
16.5.2 Regulation der gastralen Sekretion 430
16.5.3 Funktionen der Sekrete 432
16.5.4 Mikrobielle Aktivität im Magen 433
16.5.5 Resorptionsfunktion des Magens 433
16.6 Funktionen des Dünndarms und seiner Anhangsdrüsen 433
Siegfried Wolffram
16.6.1 Sekretion des Dünndarms 433
16.6.2 Exokrines Pankreas (Bauchspeicheldrüse) 436
16.6.3 Galle und Funktion der Gallenblase..... 438
16.6.4 Verdauung und Resorption der Kohlenhydrate 440
16.6.5 Verdauung und Resorption der Proteine..... 444
16.6.6 Verdauung und Resorption der Fette 448
16.6.7 Resorption der Mineralstoffe und Spurenelemente 452
16.6.8 Mikrobielle Aktivität im Dünndarm..... 456
16.7 Funktionen des Dickdarms..... 457
Gerhard Breves
16.7.1 Volumen und Digestapassage..... 457
16.7.2 Mikrobieller Stoffwechsel..... 457
16.7.3 Resorption und Sekretion 459
16.8 Pathophysiologie der Diarrhoe 464
Franziska Dengler, Gotthold Gäbel, Romy Monika Heilmann
16.8.1 Sekretorische Diarrhoe 464
16.8.2 Osmotische Diarrhoe..... 464
16.8.3 Mechanistische Grundlagen 464
16.8.4 Infektiös bedingte Diarrhoen..... 466
16.8.5 Nichtinfektiöse Diarrhoen 468
16.8.6 Ätiologische Einteilung der Diarrhoen..... 470
16.8.7 Therapieansätze..... 470
16.9 Vergleichende Aspekte der Vormagen- und Dickdarmverdauung 472
Wolfgang von Engelhardt
16.9.1 Celluloseverdauung bei Vormagen- und Dickdarmverdauern 472
16.9.2 Vor- und Nachteile von Vormagen- und Dickdarmverdauern bei Fütterung mit Gras unterschiedlicher Qualität..... 473
16.9.3 Verdauung von leicht verdaulichen Kohlenhydraten, Futterprotein und Fetten bei Vormagen- und Dickdarmverdauern..... 473
16.9.4 Körpermasse bei Vormagen- und Dickdarmverdauern..... 474
16.9.5 Mikrobielle Proteinsynthese und Nutzung des gebildeten Proteins..... 474
16.10 Verdauung bei Vögeln und Reptilien..... 476
Michael Pees, Helga Pfannkuche
16.10.1 Verdauung bei Vögeln..... 476
16.10.2 Verdauung bei Reptilien 479

17 Physiologische Funktionen der Leber . 483
Herbert Fuhrmann, Axel Schöniger, Hans-Peter Sallmann
17.1 Aufgaben und Bedeutung der Leber 483
17.2 Stellung der Leber im Gesamtorganismus und Arbeitsteilung der Zellpopulationen ... 483
17.2.1 Architektur des Lebergewebes 484
17.2.2 Zellarten im Lebergewebe..... 485
17.2.3 Regulation der Leberfunktionen 486
17.3 Der Beitrag der Leber zur intestinalen Verdauung..... 486
17.3.1 Synthese und Funktion der Gallensäuren 486
17.3.2 Regulation der Gallenbildung und -sekretion . 487
17.4 Die Leber im Intermediärstoffwechsel..... 487
17.4.1 Fettsynthese 487
17.4.2 Synthese und Funktion der Lipoproteine..... 487
17.4.3 Gluconeogenese 490
17.4.4 Ketogenese im Leberstoffwechsel bei Energiemangel..... 492
17.4.5 Harnstoffsynthese 493
17.4.6 Die Rolle der Leber im Stoffwechsel der fettlöslichen Vitamine..... 494
17.5 Beitrag der Leber zur Entgiftung 495
17.5.1 Biotransformation durch chemische Modifikation..... 495
17.5.2 Biotransformation durch Konjugation..... 496
17.5.3 Exkretion von Endo- und Xenobiotika 496
17.5.4 Bildung der Gallenfarbstoffe 496

18 Physiologische Bedeutung des Fettgewebes 498
Korinna Huber
18.1 Morphologie und Funktionen 498
18.1.1 Aufbau der Fettgewebe..... 498
18.1.2 Physikalische Schutzfunktion..... 498
18.1.3 Physiologische Funktionen 498
18.2 Stoffwechselleistungen der Fettgewebe.... 499
18.2.1 Lipolyse 499
18.2.2 Triacylglycerolsynthese und Lipogenese 499
18.3 Endokrine Leistungen der Fettgewebe – Adipocytokine..... 501
18.3.1 Einfluss auf die Nahrungsaufnahme 501
18.3.2 Einfluss auf den Energiehaushalt..... 501
18.3.3 Einfluss auf das Reproduktionsgeschehen.... 502
18.3.4 Einfluss auf die systemische Entzündung und die Immunität..... 503

19 Energiehaushalt 504
Joachim Roth, Gotthold Gäbel
19.1 Energiebedarf und Energieumsatz 504
19.2 Einführung..... 504
19.3 Energiegehalt der Nährstoffe..... 506
19.3.1 Messung des Energiegehalts der Nährstoffe.. 506
19.3.2 Physikalische Brennwerte der Nährstoffe 506

19.3.3 Physiologischer Brennwert 507
19.3.4 Nahrung als Energiequelle 507
19.4 Messung des Energieumsatzes 507
19.4.1 Direkte Kalorimetrie 507
19.4.2 Indirekte Kalorimetrie 508
19.5 Einflüsse auf den Energieumsatz 511
19.5.1 Grundumsatz 511
19.5.2 Erhaltungsumsatz 511
19.5.3 Leistungsumsatz 511
19.6 Energieumsatz und Körpergröße 512
19.7 Pathophysiologische Aspekte 514
19.8 Regulation des Energieumsatzes 514
19.8.1 Hormonelle Einflüsse auf den Energieumsatz . 515
19.8.2 Energieumsatz und Temperaturregulation . . . 515

20 Thermoregulation 516
Stephan Steinlechner, Walter Arnold
20.1 Wärmeproduktion, Wärmeabgabe, Wärmehaushalt 516
20.2 Nomenklatur 516
20.3 Wärmebilanz 517
20.4 Wärmeaustausch mit der Umgebung 517
20.4.1 Konduktion 517
20.4.2 Konvektion 517
20.4.3 Radiation 518
20.4.4 Evaporation 519
20.5 Temperaturfeld des Körpers 519
20.5.1 Kern und Schale 519
20.5.2 Gegenstrom-Wärmeaustausch 519
20.6 Wärmebildung 521
20.7 Wärmetransport 523
20.7.1 Innerer Wärmetransport 523
20.7.2 Äußerer Wärmetransport 523
20.8 Wärmespeicherung 526
20.9 Verhalten 527
20.10 Thermoregulatorischer Regelkreis 527
20.10.1 Periphere Thermosensitivität 528
20.10.2 Zentrale Thermosensitivität 528
20.11 Normalbereich der Körpertemperatur 529
20.12 Hypothermie und Hyperthermie 530
20.13 Fieber 530
20.14 Rheostase 531
20.14.1 Tagesperiodik und Jahresperiodik der Körpertemperatur 531
20.14.2 Torpor und Winterschlaf 531

21 Biologische Rhythmen 533
Walter Arnold, Stephan Steinlechner
21.1 Die „innere“ Uhr 533
21.2 Phänomenologie 534
21.2.1 Spektrum biologischer Rhythmen 534
21.2.2 Bedeutung biologischer Rhythmen 534
21.3 Tagesperiodische Rhythmen 535
21.3.1 Periodenlängen 535
21.3.2 Genetische und molekulare Grundlagen der Tagesuhr 535
21.4 Jahresperiodische Rhythmen 536
21.5 Zeitgeber 538
21.6 Zentrale und periphere Uhren, Transduktion des Lichtsignals 540

22 Steuerung der Nahrungsaufnahme . . . 542
Wolfgang Langhans, Thomas A. Lutz
22.1 Nahrungsaufnahme und Homöostase 542
22.2 Steuerung von Häufigkeit und Größe der Mahlzeiten 542
22.2.1 Allgemeines 542
22.2.2 Chemosensorische Signale 543
22.2.3 Gastrointestinale Signale 543
22.2.4 Pankreashormone 545
22.3 Metabolische Signale 546
22.3.1 Glucose 546
22.3.2 Fettsäuren 547
22.3.3 Energiefluss 547
22.3.4 Besonderheiten bei Wiederkäuern 547
22.4 Adipositassignale 547
22.5 Steuerung der Nahrungswahl 549
22.6 Beteiligte Hirnareale 550
22.6.1 Kaudaler Hirnstamm 550
22.6.2 Hypothalamus 550
22.6.3 Telencephalon 551
22.7 Weitere Faktoren, welche die Nahrungsaufnahme beeinflussen 552

Endokrinologie und Reproduktion

23 Endokrinologie 554
Mirja Wilkens, Alexandra Muscher-Banse
23.1 Allgemeine Endokrinologie 554
Mirja Wilkens
23.1.1 Einleitung 554
23.1.2 Synthese und chemische Eigenschaften extrazellulärer Botenstoffe 555
23.1.3 Membranrezeptoren 559
23.1.4 Kernrezeptoren 561
23.1.5 Prinzipien der Hormonsekretion 562
23.1.6 Diagnostik und Therapie 567
23.2 Spezielle Endokrinologie 568
Alexandra Muscher-Banse, Mirja Wilkens
23.2.1 Einleitung 568
23.2.2 Wachstum 568
23.2.3 Intermediärstoffwechsel 570
23.2.4 Calcium- und Phosphathaushalt 572
23.2.5 Zusammenfassung der vorrangigen Herkunftsorte und wesentlichen Wirkungen verschiedener Hormone 574

24 Reproduktion 578
Christine Aurich, Jörg Aurich, Almuth Einspanier, Susanne Reitemeier
24.1 Grundlagen der Reproduktion bei Haussäugetieren 578
Christine Aurich, Jörg Aurich
24.1.1 Reproduktionshormone und Regulation ihrer Synthese und Sekretion 578
24.1.2 Saisonalität 582
24.1.3 Pubertät 584

24.2 Reproduktion beim weiblichen Tier 585
Christine Aurich, Jörg Aurich
24.2.1 Sexualzyklus 585
24.2.2 Gravidität 594
24.3 Reproduktion bei männlichen Haussäugetieren 600
Christine Aurich
24.3.1 Hodenfunktion 600
24.3.2 Spermatogenese und Sertolizellfunktion 602
24.3.3 Sexualverhalten 605
24.4 Befruchtung, Geschlechtsbestimmung und assistierte Reproduktion 606
Christine Aurich
24.4.1 Befruchtung 606
24.4.2 Geschlechtsbestimmung 611
24.4.3 Assistierte Reproduktion 614
24.5 Reproduktion beim Vogel 615
Almuth Einspanier, Susanne Reitemeier; frühere Mitarbeit: A. Weißmann
24.5.1 Weibliche Reproduktionsorgane 615
24.5.2 Eiaufbau 619
24.5.3 Männliche Reproduktionsorgane 621
24.5.4 Endokrine Steuerung der Reproduktion 623
24.5.5 Fortpflanzung und Zucht 626

25 Laktation 630
Gerhard Breves; frühere Bearbeitung: H. Hammon, R. M. Bruckmaier
25.1 Die Milchdrüse 630
25.2 Bedeutung der Laktation für die Brutpflege 630
25.3 Evolutive Entwicklung der Milchdrüse und der Milch 630
25.4 Anatomisch-histologischer Aufbau der Milchdrüse 631
25.5 Entwicklungs- und Funktionsstadien der Milchdrüse und deren endokrine Steuerung 632
25.5.1 Mammogenese 632
25.5.2 Kolostrogenese 633
25.5.3 Laktogenese 634
25.5.4 Galactopoese 635
25.6 Synthese und Sekretion der Milch und ihrer Bestandteile 636
25.6.1 Synthese von Milchfett 637
25.6.2 Synthese der Milchproteine 639
25.6.3 Synthese von Lactose 640
25.7 Milchzusammensetzung bei verschiedenen Species 641
25.8 Milchspeicherung und Milchejektion 642
25.8.1 Oxytocinfreisetzung und Milchejektion bei der Milchkuh 643
25.8.2 Milchejektion bei Ziege, Schaf, Schwein und Pferd 645
25.8.3 Störungen der Milchejektion beim Rind 645
25.9 Bedeutung der Muttermilch für die postnatale Entwicklung 645
25.10 Energiestoffwechsel während der Laktation 645

Leistungsphysiologie

26 Arbeitsphysiologie am Beispiel des Pferdeleistungssports 647
Wolfgang von Engelhardt
26.1 Verschiedenartige Leistungen 647
26.2 Der arbeitende Muskel 647
26.2.1 Energiestoffwechsel des arbeitenden Muskels 647
26.2.2 Sauerstoffdefizit bei Arbeitsbeginn und Sauerstoffschuld nach Belastungsende 648
26.2.3 Woher kommt das benötigte ATP bei den verschiedenartigen Leistungen der Sportpferde? 649
26.2.4 Muskelfasertypen 649
26.3 Aerober Stoffwechsel und Ausdauer 651
26.3.1 Sauerstoffaufnahme, Ruheumsatz und Arbeitsumsatz 651
26.3.2 Atmung und Synchronisation der Atmung durch die Fußungsfrequenz im Galopp 652
26.3.3 Können Pferde durch Veränderung der Laufgeschwindigkeiten den Wirkungsgrad der Arbeit optimieren? 654
26.3.4 Herzschlagfrequenz, Herzleistung und arterieller Blutdruck 655
26.3.5 Hämoglobinkonzentration und Sauerstofftransportkapazität des Blutes 656
26.3.6 Muskeldurchblutung 657
26.4 Anaerober Stoffwechsel, Ermüdung und Blutlactatkonzentration 657
26.5 Thermoregulation und Schweißsekretion .. 658
26.6 Einfluss des Trainings auf den aeroben Stoffwechsel, Herz und Kreislauf, Skelettmuskel und Thermoregulation 659
26.6.1 Hämoglobinkonzentration und Sauerstofftransportkapazität 659
26.6.2 Herzgröße, Schlagvolumen und Herzschlagfrequenz 659
26.6.3 Sauerstoffaufnahme 660
26.6.4 Skelettmuskel 660
26.6.5 Schweißsekretion und Thermoregulation 660
26.7 Beurteilung des Trainingszustands und der Leistungsfähigkeit von Sportpferden ... 661

Anhang

27 Messgrößen und Maßeinheiten 662
Martin Diener, Gotthold Gäbel, Gerhard Breves
27.1 Griechische Buchstaben 662
27.2 Potenzen und Logarithmen 662
27.3 Internationales System der Einheiten (SI-System) 663
27.4 Ältere Maßeinheiten 663

Sachverzeichnis 664

Anschriften

Herausgeber

Prof. Dr. Gerhard **Breves**
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Physiologie und Zellbiologie
Bischofsholer Damm 15 /102
30173 Hannover
Deutschland

Prof. Dr. Martin **Diener**
Justus-Liebig-Universität Gießen
Institut für Veterinär-Physiologie und -Biochemie
Frankfurter Str. 100
35392 Gießen
Deutschland

Prof. Dr. Gotthold **Gäbel**
Universität Leipzig
Veterinär-Physiologisches Institut
An den Tierkliniken 7
04103 Leipzig
Deutschland

Mitarbeiter

Prof. Dr. Salah **Amasheh**
Freie Universität Berlin
Institut für Veterinär-Physiologie (WE02)
Oertzenweg 19b
14163 Berlin
Deutschland

Prof. Dr. Walter **Arnold**
Veterinärmedizinische Universität Wien
Forschungsinstitut für Wildtierkunde und Ökologie
Savoyenstr. 1a
1160 Wien
Österreich

Prof. Dr. Jörg R. **Aschenbach**
Freie Universität Berlin
Institut für Veterinär-Physiologie (WE02)
Oertzenweg 19b
14163 Berlin
Deutschland

Prof. Dr. Christine **Aurich**
Veterinärmedizinische Universität Wien
Besamung und Embryotransfer
Veterinärplatz 1
1210 Wien
Österreich

Prof. Dr. Jörg-Eberhard **Aurich**
Veterinärmedizinische Universität Wien
Klinische Abteilung für Geburtshilfe, Gynäkologie
und Andrologie
Veterinärplatz 1
1210 Wien
Österreich

Prof. Dr. Heinz **Breer**
Universität Hohenheim
Institut für Physiologie
Garbenstr. 30
70599 Stuttgart
Deutschland

Prof. Dr. Cornelia **Deeg**
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Physiologie
Lena-Christ-Str. 48
82152 Planegg/Martinsried
Deutschland

Ass.-Prof. Dr. Franziska **Dengler**
Veterinärmedizinische Universität Wien
Institut für Physiologie, Pathophysiologie und Biophysik
Veterinärplatz 1
1210 Wien
Österreich

Prof. Dr. Almuth **Einspanier**
Universität Leipzig
Veterinär-Physiologisch-Chemisches Institut
An den Tierkliniken 1
04103 Leipzig
Deutschland

Kristin **Elfers**, PhD
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Physiologie und Zellbiologie
Bischofsholer Damm 15
30173 Hannover
Deutschland

Prof. Dr. Herbert **Fuhrmann**
Universität Leipzig
Veterinär-Physiologisch-Chemisches Institut
An den Tierkliniken 1
04103 Leipzig
Deutschland

Prof. Prof. h. c. Dr. Max **Gassmann**
Vetsuisse Fakultät Universität Zürich
Institut für Veterinärphysiologie
Winterthurerstr. 260
8057 Zürich
Schweiz

Prof. Dr. Thomas **Göbel**
Ludwig-Maximilians-Universität München
Veterinärwissenschaftliches Department Tierphysiologie
Veterinärstr. 13
80539 München
Deutschland

Prof. Dr. Gerolf **Gros**
Medizinische Hochschule Hannover Zentrum Physiologie
AG Vegetative Physiologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Deutschland

Prof. Dr. Melanie **Hamann**
Justus-Liebig-Universität Gießen
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Schubertstr. 81
35392 Gießen
Deutschland

Prof. Dr. Romy Monika **Heilmann**, PhD
Universität Leipzig
Klinik f. Kleintiere - Abt. Innere Med.
An den Tierkliniken 23
04103 Leipzig
Deutschland

Prof. Dr. Korinna **Huber**
Universität Hohenheim, Agrarwiss. Fakultät
Institut für Nutztierwissenschaften (460d)
Fruwirthstr. 35
70599 Stuttgart
Deutschland

Prof. Dr. Bernd **Kaspers**
Ludwig-Maximilians-Universität München
Veterinärwissenschaftliches Department Tierphysiologie
Lena-Christ-Str. 48
82152 Planegg/Martinsried
Deutschland

Prof. emeritus Dr. Wolfgang **Langhans**
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Institut für Lebensmittel, Ernährung und Gesundheit
Labor für Physiologie und Verhalten
Schorenstr. 16
8603 Schwerzenbach
Schweiz

Prof. Dr. Thomas A. **Lutz**
Vetsuisse Fakultät Universität Zürich
Institut für Veterinärphysiologie
Winterthurerstr. 260
8057 Zürich
Schweiz

Prof. Dr. Gemma **Mazzuoli-Weber**, PhD
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Physiologie und Zellbiologie
Bischofsholer Damm 15/102
30173 Hannover
Deutschland

Dr. Alexandra **Muscher-Banse**
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Physiologie und Zellbiologie
Bischofsholer Damm 15/102
30173 Hannover
Deutschland

Prof. Dr. Michael **Pees**
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Klinik für Heimtiere, Reptilien und Vögel
Bünteweg 9
30559 Hannover
Deutschland

PD Dr. Helga **Pfannkuche**
Universität Leipzig
Veterinär-Physiologisches Institut
An den Tierkliniken 7
04103 Leipzig
Deutschland

Dr. Reiko **Rackwitz**
Universität Leipzig
Albrecht-Daniel-Thaer-Institut für
Agrar- und Veterinärwissenschaften e. V.
An den Tierkliniken 29
04103 Leipzig
Deutschland

Dr. Susanne **Reitemeier**
Universität Leipzig
Veterinär-Physiologisch-Chemisches Institut
An den Tierkliniken 1
04103 Leipzig
Deutschland

Prof. Dr. Joachim **Roth**
Justus-Liebig-Universität Gießen
Institut für Veterinär-Physiologie und -Biochemie
Frankfurter Str. 100
35392 Gießen
Deutschland

Prof. Dr. Christoph **Rummel**
Justus-Liebig-Universität Gießen
Institut für Veterinär-Physiologie und -Biochemie
Frankfurter Str. 100
35392 Gießen
Deutschland

Prof. Dr. Dr. h. c. Hans-Peter **Sallmann**
Bachstr.134
31157 Sarstedt
Deutschland

PD Dr. Holger **Sann**
Kampstr. 52
30629 Hannover
Deutschland

Dr. Axel **Schöniger**
Universität Leipzig
Veterinär-Physiologisch-Chemisches Institut
An den Tierkliniken 1
04103 Leipzig
Deutschland

Prof. Dr. Bernd **Schröder**
Canine Science®
Bleekstraße 25
30559 Hannover
Deutschland

Prof. Dr. Stephan **Steinlechner**
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Zoologie
Bünteweg 17
30559 Hannover
Deutschland

Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfgang **von Engelhardt**
Auf dem Limbrinke 5
30657 Hannover
Deutschland

Prof. Dr. Mirja **Wilkens**
Universität Leipzig
Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden
und Diätetik
An den Tierkliniken 9
04103 Leipzig
Deutschland

Prof. Dr. Siegfried **Wolffram**
Christian-Albrechts-Universität
Institut für Tierernährung und Stoffwechselphysiologie
Hermann-Rodewald-Str. 9
24118 Kiel
Deutschland

Autoren aus Vorauflagen

Prof. Dr. Rupert M. **Bruckmaier**
Prof. Dr. Rüdiger **Gerstberger**
Prof. Dr. Michael **Fromm**
PD Dr. Harald **Hammon**
Prof. Dr. Martin **Kaske**
Prof. Dr. Michael **Schemann**
Dr. Anne **Weißmann**

Zelle und erregbare Gewebe

1 Zellphysiologie

Bernd Schröder, Christoph Rummel

1.1 Grundlagen der Zellphysiologie

DAS WICHTIGSTE VORWEG

Zellen stellen die kleinste funktionelle Einheit des tierischen Organismus dar. Ihre intakten Funktionen sind Voraussetzung für die physiologischen Vorgänge in den Geweben und Organen des Gesamtorganismus. Die Bereitstellung von Energie, Transport von Stoffen über die Zellmembran, die organspezifische Zellanatomie und die zellspezifischen Genexpressionen sind Grundvoraussetzungen für alle physiologischen Abläufe in Lebewesen. Die wesentlichen Bausteine der Zellen sind Zellkern, Mitochondrien, endoplasmatisches Reticulum, Golgi-Apparat, Cytoskelett und Zellmembranen. Die Fähigkeiten der Zellen, Stoffe selektiv aufzunehmen oder auszuschleusen, können in den einzelnen Organen sehr verschieden sein. Entsprechend den jeweiligen Funktionen der Zellen können sie sich anpassen oder sie können reguliert werden.

1.2 Die Zelle als kleinste funktionelle Einheit des Organismus

Die Zelle ist die **kleinste lebens-** und **vermehrungsfähige Funktionseinheit** des Organismus. Ihre Fähigkeit zur eigenständigen Vermehrung ist an eine Reihe von Voraussetzungen gebunden, die gewöhnlich als Lebenskriterien herangezogen werden. In der Desoxyribonucleinsäure (DNA) des Genoms als Träger der genetischen Information der Zelle ist die Information für ihre Strukturen, Funktionen und ihre Selbstreproduktion enthalten. Die Doppelhelix der DNA in den Chromosomen stellt in der Zelle quasi den Sitz der „Legislative" dar, während die „Exekutive" durch die Gesamtheit der Proteine, die durch die Transkription und Translation entstehen, repräsentiert wird. Die genetische Information der Zelle kann sich sprunghaft verändern (**Mutation**), wodurch die Zelle zur Evolution nach den Kriterien der Selektion befähigt ist. Zellen besitzen einen **Stoffwechsel**, der es ihnen ermöglicht, nicht nur ihre eigenen Strukturen zu erhalten, sondern auch zu wachsen und Arbeit zu verrichten. Über energiereiche Substanzen, im Allgemeinen ATP und NAD(P)H/H^+, ist der energieverbrauchende Stoffaufbau (**Anabolismus**) mit dem energiefreisetzenden Stoffabbau (**Katabolismus**) verbunden. Lebensfähige Zellen halten viele stoffliche Ungleichverteilungen zwischen dem extra- und dem intrazellulären Raum aufrecht. Dazu erfolgt ein ständiger Austausch von Stoffen und Energie mit der Umgebung, sodass ein stabiles **Fließgleichgewicht** (steady state) erhalten bleibt. Diese Vorgänge werden durch die Struktur und die Permeabilität der **Zellmembran** (**Plasmamembran**), die jede Zelle umgibt und eine Barriere gegen die Umwelt darstellt, reguliert. Ein entscheidendes weiteres Kriterium ist die **Reizbarkeit** der Zelle, d. h. sie kann verschiedene chemische und physikalische Signale von außen empfangen und darauf reagieren. Diese Vorgänge können durch spezifische **Rezeptoren** in der Zellmembran vermittelt werden.

IN ALLER KÜRZE

Die Zelle ist die kleinste lebens- und vermehrungsfähige Funktionseinheit des Organismus. Die Fähigkeiten zu Selbstvermehrung, Stoffwechsel und Reizbarkeit sind die wichtigsten Lebenskriterien.

1.3 Subzelluläre Organisation der Zelle

Obwohl Größe, Form und Struktur der Zellen – u. a. aufgrund der unterschiedlichsten Funktionen – einer großen Variabilität unterliegen, weisen doch alle Zellen einen prinzipiell homologen Bauplan auf. Als Beispiel ist eine schematische Epithelzelle mit ihren Organellen in **Abb. 1.1** dargestellt.

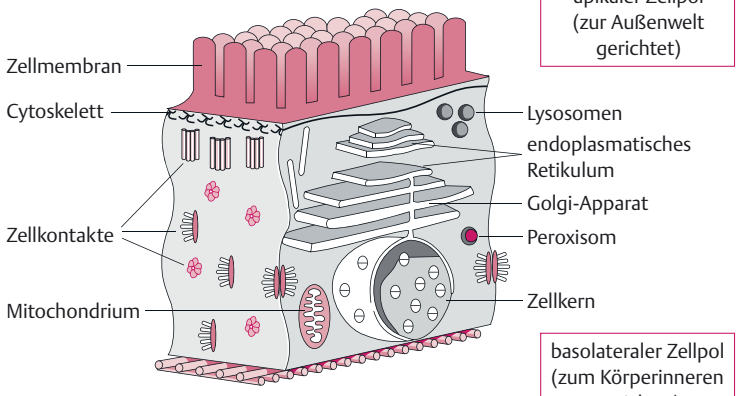


Abb. 1.1 Schematische Darstellung einer tierischen Zelle. Als Beispiel ist eine **polarisierte Epithelzelle** dargestellt, die mit ihrer **apikalen Zellseite** mit der Umwelt und ihrer **basolateralen Seite** mit dem Körperinneren in Verbindung steht. Der Zellkern wird von zwei Membranen umgeben, die die Kernhülle bilden. In ihr sind die Kernporen ausgespart. Der Intermembranalraum der Kernhülle steht mit dem endoplasmatischen Reticulum (ER) in direkter Verbindung. Die Mitochondrien sind ebenfalls von einer äußeren und inneren Membran umhüllt. Die Gesamtheit der Dictyosomen einer Zelle bildet den Golgi-Apparat. Spezielle vesikuläre Funktionsräume bzw. Reaktionsräume (Kompartimente) stellen Lysosomen und Peroxisomen in der Zelle dar. Ein sogenanntes Cytoskelett (S. 27) von netzartig verbundenen Proteinketten stabilisiert die Form einzelner Zellen. Zusätzlich helfen besondere Strukturen für Zellkontakte (S. 27), Zellen im Gewebe untereinander zu verbinden (rein mechanisch und/oder zur Kommunikation).

1.3.1 Intrazelluläre Organellen und Prinzip der Kompartimentierung

Tiere bestehen zu einem großen Prozentanteil aus Wasser (S. 340), welches ein wichtiges Medium für alle Prozesse des Lebens darstellt. Das Wasser im Organismus verteilt sich auf funktionell unterschiedliche Reaktionsräume, die man als **Kompartimente** bezeichnet. Die intrazelluläre Körperflüssigkeit kann hierbei zusätzlich in eine Reihe von weiteren Kompartimenten durch subzelluläre Strukturen unterteilt werden. Die Komplexität der Zelle äußert sich auf strukturellem Niveau vor allem in ihrer internen Gliederung durch Biomembranen in zahlreiche solcher Reaktionsräume. Eine **Membran** ist definitionsgemäß als ein in sich geschlossenes Gebilde anzusehen, also eine Trennschicht, die einen Raum vollständig umschließt. Dabei wird unter dem Begriff **Kompartiment** jeweils die Summe der Räume gleicher Art, beispielsweise der Gesamtheit der Mitochondrien oder Lysosomen, verstanden. Insofern deckt sich der Begriff Kompartiment nicht notwendigerweise mit dem Begriff **Organelle**, der für die unterschiedlichen Zellstrukturen wie etwa Ribosomen oder Golgi-Apparat verwendet wird. Auch das **Cytoplasma**, das von der Zellmembran umgeben wird, bildet in diesem Sinne ein Kompartiment. Die wichtigsten Kompartimente bzw. Organellen der tierischen Zelle und einige ihrer typischen Funktionen sind in **Tab. 1.1** zusammengestellt.

Die Kompartimentierung der Zelle ist überaus **dynamisch**. Dies betrifft insbesondere das endoplasmatische Reticulum (ER) und den Golgi-Apparat, die wie die Lysosomen und die Plasmamembran durch permanente Abschnürung bzw. Einbau von Vesikeln (z. B. Transport- und Speichervesikeln) in engem Kontakt miteinander stehen (**Membranfluss**). Nur die Mitochondrien haben mit anderen Organellen keinen Austausch dieser Art.

Tab. 1.1 Einteilung der tierischen Zelle in Kompartimente.

Kompartiment	Hauptfunktionen
Zellmembran	Barriere und Kontakt zur Außenwelt, Signalaufnahme, Transport von Stoffen
Cytoplasma	Inhalt einer Zelle mit Ausnahme des Zellkerns; allgemeiner Stoffwechsel, Proteinsynthese, Speicherung von Glykogen, intrazelluläre Bewegungen, Cytoskelett
Cytosol	Inhalt einer Zelle mit Ausnahme der Zellorganellen und des Zellkerns
Endoplasmatisches Reticulum (ER)	Synthese von Membran- und Exportproteinen (hauptsächlich raues ER), Lipidsynthese (hauptsächlich glattes ER); als sarcoplasmatisches Reticulum (SR) in Muskelzellen ein wichtiger Ca^{2+}-Speicher
Golgi-Apparat	Gesamtheit der Dictyosomen (= einzelne Membranvesikelstapel der Golgi-Zisternen); Oligo- und Polysaccharidsynthese
Peroxisomen	Kompartiment für verschiedene Spezialaufgaben wie z. B. Oxidation von Stoffen zwecks Entgiftung; Oxidasen, Katalase
Lysosomen	Verdauung endocytierter Substanzen; Hydrolasen
Zellkern (Nucleus)	DNA-Replikation, Transkription, Synthese und Reifung der messenger RNA, Bildung ribosomaler Untereinheiten im Nucleolus
Mitochondrien	Atmung, ATP-Produktion

Sinn der Kompartimentierung der Zelle ist, bestimmte Stoffwechselwege voneinander zu trennen und dadurch effektiver, weniger störanfällig und besser regulierbar zu machen.

IN ALLER KÜRZE !

Alle Säugetierzellen weisen einen prinzipiell homologen Bauplan auf. Die Zelle wird durch intrazelluläre Membranen in zahlreiche Kompartimente gegliedert, die jeweils spezifische Funktionen haben.

1.3.2 Zellmembran

Die Zell- oder Plasmamembran bildet eine ca. 5–6 nm dicke Grenzschicht zwischen dem Cytoplasma und dem Extrazellularraum. Sie ist für jede Zelle zugleich Barriere und Vermittler zur Außenwelt. Deshalb fällt ihr eine große Zahl von Aufgaben zu, unter denen neben der schon genannten Barrierefunktion die Kontrolle der Stoffaufnahme und -ausscheidung durch **spezifische Transportvorgänge, Endo-** und **Exocytose, Zell-Zell-Erkennung, Signalaufnahme, -verarbeitung** und **-weitergabe** (Signaltransduktion) und die Ausbildung von **Zell-Zell-Verbindungen** von besonderer Bedeutung sind.

Diese vielfältigen Funktionen der Zellmembran spiegeln sich auch in ihrem strukturellen Aufbau wider (**Abb. 1.2**). Die Membran besteht aus einer **Lipiddoppelschicht** (Bilayer), die teils aus Phospholipiden (z. B. Phosphatidylcholin), teils aus Glykolipiden (z. B. Gruppe der Ceramide) und aus Cholesterol besteht. Die Oligosaccharid-Seitenketten der Glykolipide sind ausschließlich auf der extrazellulären Membranseite lokalisiert, sodass die Lipiddoppelschicht **unsymmetrisch** ist. Phospho- und Glykolipide haben **amphiphile** Eigenschaften, d. h., sie weisen zugleich **lipophile** (**hydrophobe**) und **hydrophile** (**lipophobe**) Eigenschaften auf. Der relative Anteil der Lipidarten variiert mit dem Membrantyp. Dabei hat die Höhe des Anteils an Cholesterol einen wesentlichen Einfluss auf die **Fluidität** (**Abb. 1.4**) der Membran (S. 27). So enthält beispielsweise die Plasmamembran von Rattenleberzellen diätabhängig beispielsweise einen Massenanteil (bezogen auf die Gesamtlipide) von fast 20 % Cholesterol, während intrazelluläre Membranen weniger als die Hälfte enthalten. Eine wichtige Rolle spielt Cholesterol u. a. bei der Bildung von sogenannten „lipid rafts“. Hierbei handelt es sich um funktionell und strukturell wichtige floßartige Bereiche der Membran, die beispielsweise manche Proteine anreichern können. Die charakteristische Anordnung der Lipiddoppelschicht (biologische Einheitsmembran) ergibt sich durch die in wässriger Lösung physikalisch günstige Anordnung der amphiphilen Moleküle, indem sich in der Membranmitte die **apolaren Fettsäurereste** (jeweils zwei pro Lipidmolekül) gegenüberstehen und die **polaren Kopfgruppen** in den Extra- oder Intrazellularraum ragen.

Auch die Zellorganellen werden durch Membranen gegenüber dem Cytosol abgegrenzt. Die Organellenmembranen sind im Prinzip wie die Zellmembran aufgebaut, können sich aber in ihrem Proteinanteil ganz wesentlich von ihr unterscheiden. Das Massenverhältnis von Protein zu Lipid variiert zwischen beispielsweise 3,2 für die innere mitochondriale Membran und 0,2 in der lipidreichen Myelinmembran, liegt aber bei den meisten Membranen der Säugetierzellen nahe dem Wert 1,0. Eine Besonderheit

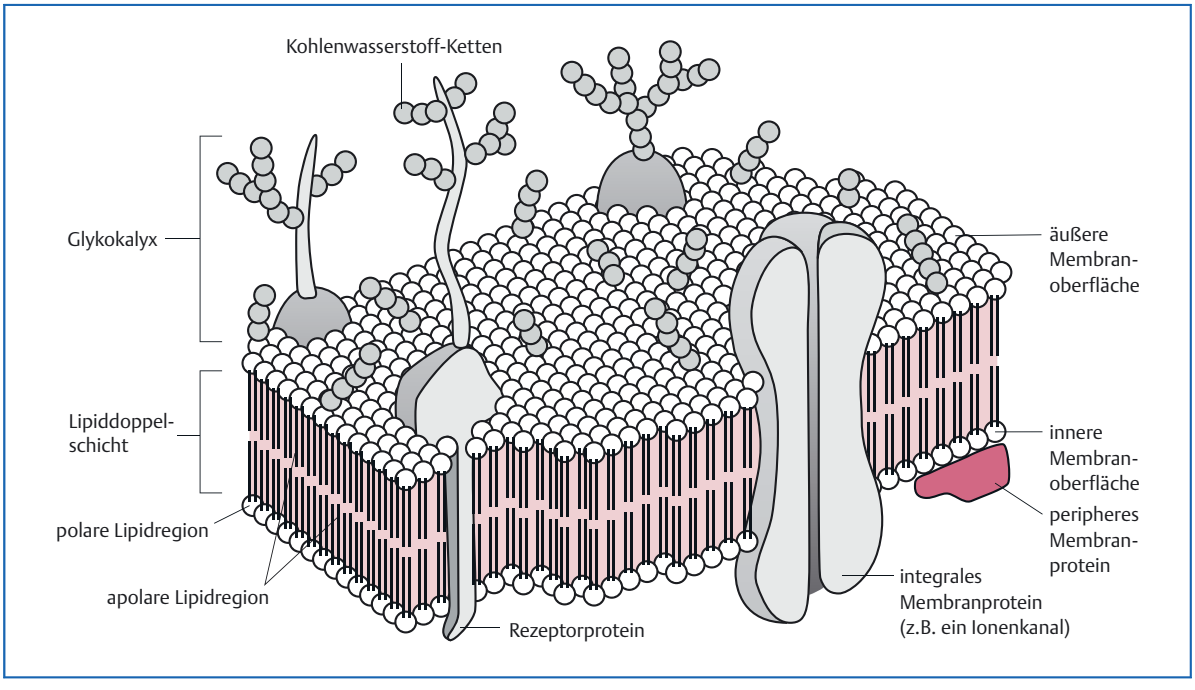


Abb. 1.2 Flüssig-Mosaik-Modell der Zellmembran. In eine Lipiddoppelschicht sind zahlreiche Proteine mit unterschiedlicher Funktion eingelagert (integrale Proteine, z. B. Ionenkanäle). Periphere Proteine können über spezifische Wechselwirkungen an die Membran gebunden werden. Glykoproteine und -lipide bilden zum Extrazellularraum hin die Zellaußenschicht (Glykokalyx).

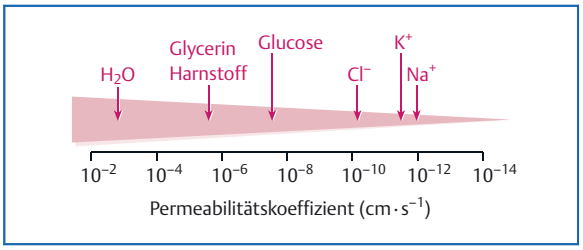


Abb. 1.3 Permeabilität künstlicher Lipidmembranen für verschiedene biologisch bedeutsame Substanzen. Die Lipiddoppelschicht (Zellmembran) besitzt eine erstaunlich hohe Permeabilität für Wasser. Geladene Elektrolyte sind deutlich schlechter in der Lage, diese „Schranke" zu durchdringen. Dies ist anhand des Permeabilitätskoeffizienten angegeben.

stellt die **Kernhülle** dar. Sie ist doppelt gefaltet und bildet dadurch eine äußere und innere Membran. Auch Mitochondrien sind von zwei Membranen, der **äußeren** und **inneren Mitochondrienmembran**, umhüllt. Die innere Membran bildet sogenannte Cristae, Invaginationen in die Mitochondrienmatrix, wodurch die Fläche stark vergrößert wird. Bei Hepatocyten beträgt das Flächenverhältnis von innerer zu äußerer Membran der Mitochondrien 5:1.

Durch ihre **Hydrophobizität** ist der Lipidanteil der Plasmamembran der Säugetierzelle im Prinzip nur für kleine, nichtionisierte Moleküle wie Wasser, Harnstoff, Sauerstoff, Kohlendioxid, Glycerol und viele lipidlösliche Moleküle gut permeabel. Für geladene Moleküle ist dagegen die Lipidphase der Membran praktisch impermeabel, das gilt vor allem für anorganische Ionen wie Na^+, K^+ oder Cl^- sowie auch nicht lipidlösliche Stoffe wie Glucose und Fructose (**Abb. 1.3**).

Neben Lipiden enthält die Membran auch zahlreiche Proteine, die nach morphologischen Gesichtspunkten in extrinsische und intrinsische Proteine eingeteilt werden können. **Periphere** oder **extrinsische Proteine** können durch elektrostatische Kräfte relativ locker an die hydrophilen Köpfe der Lipidmoleküle angelagert sein (z. B. die F_1-Untereinheit der ATP-Synthase). In anderen Fällen sind sie partiell in einer der Schichten der Membran eingebaut (z. B. Untereinheiten der G-Proteine auf der cytoplasmatischen Membranseite). **Integrale** oder **intrinsische Proteine** sind fest in der Lipiddoppelschicht verankert, indem nichtpolare Segmente des Proteins, die eine Helix als Sekundärstruktur besitzen, ein- oder mehrfach die ganze Membran durchspannen (**Membrandomänen**). Die Membrandomänen werden durch hydrophile Proteinabschnitte (**cytoplasmatische** und **extrazelluläre Domänen**), die in die wässerige Umgebung an beiden Membranseiten ragen, verbunden.

In vielen Fällen sind nichtmembranale Proteinanteile, die in den Extrazellularraum hineinragen, mit Ketten von Kohlenwasserstoffen assoziiert (**Glykoproteine**). Solche Strukturen an der Oberfläche der Zellmembran können bei zahlreichen Zellarten eine zusätzliche Hülle bilden, die u. a. im Zusammenhang mit der Zell-Zell-Erkennung, Zell-Zell-Adhäsion oder einer Schutz- und Stabilisierungsfunktion steht. Die Oberfläche der Zellmembran ist dabei so dicht mit Zuckerketten besetzt, dass eine geschlossene Schicht entsteht, die als **Glykokalyx** bezeichnet wird (**Abb. 1.2**). Moleküle dieser Schicht ragen bis zu 20 nm in den Extrazellularraum hinein und stellen u. a. die morphologischen Korrelate der Blutgruppen- und Transplantationsantigene (S. 245) dar. Die Zuckerreste versetzen die Zellen aber auch in die Lage, andere Zellen zu erkennen bzw. sich an andere Zellen anzulagern. Zahlreiche Aufgaben der Membranproteine und typische Beispiele werden in **Tab. 1.2** aufgezählt.

1.3.3 Topographie der Membranproteine

Die Topographie von Proteinen und Glykoproteinen in der Membran, insbesondere die der Transmembranproteine, wird wesentlich durch die Aminosäurensequenz ihrer Peptidkette geprägt. Unter verschiedenen Prämissen kann eine Voraussage zur zweidimensionalen Anordnung der linearen Aminosäurensequenz gegeben werden. So wird beispielsweise das Auftreten einer längeren Reihe hydrophober Aminosäuren in der Gesamtsequenz als Transmembransegment gedeutet, Aminosäurensequenzen, die Kohlenhydratseitenketten tragen, treten stets an der extrazellulären Oberfläche der Plasmamembran bzw. der Lu-

Tab. 1.2 Funktionelle Einteilung der Membranproteine.

Klasse	Funktion	Beispiele
Rezeptoren	Binden Moleküle mit speziellen Eigenschaften	Acetylcholinrezeptoren, adrenerge Rezeptoren
Signalproteine	Erlauben dem Immunsystem, zwischen Krebszellen, Fremdzellen, die in den Körper eindringen, und körpereigenen Zellen zu unterscheiden	Histokompatibilitäts-Antigene
Transportproteine	Erlauben speziellen polaren, gelösten Stoffen und Ionen, Zellmembranen zu durchdringen; in einigen Fällen spalten solche Proteine auch ATP	Ca^{2+}-Kanal Na^+/K^+-ATPase
Zell-Zell-Kontakt-Proteine	Bilden Kopplungen zwischen benachbarten Zellen aus	gap junctions tight junctions
Enzyme	Katalysieren spezifische Reaktionen von Substraten in der extra- oder intrazellulären Flüssigkeit an der Zellmembran	Acetylcholinesterase

menseite der intrazellulären Membranen auf. Aus der zweidimensionalen Struktur lassen sich Modellvorstellungen zur räumlichen Anordnung des Membranproteins ableiten. Am Beispiel des gut untersuchten spannungsabhängigen Na^+-Kanals von Nervenzellen ist in **Abb. 2.8** ein Struktur-Funktionsmodell dargestellt.

1.3.4 Beweglichkeit der Membranproteine

Unter physiologischen Bedingungen sind Biomembranen nicht starr, sondern fluid, d. h., dass die Lipide und Proteine in der Doppelschicht beweglich sind – und sich permanent bewegen. Dabei können die Moleküle prinzipiell entweder um ihre Längsachse rotieren, senkrecht zur Membranebene umklappen, von einem Blatt der Membran zum anderen wechseln (**Flip-Flop-Vorgang**) oder nach lateral diffundieren (**Abb. 1.4**). **Rotation** und Flip-Flop-Vorgang kommen aus energetischen Gründen nur sehr selten vor (z. B. gelangen bei der Thrombocytenaktivierung (S. 238) negative Phospholipide der Lipiddoppelschicht von innen nach außen, während die laterale Beweglichkeit der Membranmoleküle je nach Zelltyp relativ groß sein kann, **Abb. 1.4**). Diese Eigenschaft liegt neben der mosaikähnlichen Verteilung der Proteine in der Membran dem Konzept der Membran als **Flüssig-Mosaik-Modell** zugrunde (**Abb. 1.2**). Cholesterol beeinflusst hierbei diese Fließeigenschaften (**Fluidität**). Ungesättigte Fettsäuren zeigen vermehrt Wechselwirkungen über deren Doppelbindungen und beeinflussen dadurch vor allem die Zähflüssigkeit (**Viskosität**) der Membran.

1.3.5 Verankerung der Membranproteine

Bei besonders spezialisierten Zellen, bei denen eine bestimmte Region der Membran auf eine bestimmte Funktion spezialisiert ist, wird eine Verankerung und damit feste Positionierung bestimmter Proteine notwendig. Bei den **polarisierten** Epithelzellen der renalen Tubuli oder im Intestinaltrakt beispielsweise befinden sich in der **apikalen** Zellmembran andere Transportproteine (z. B. Na^+-abhängige Cotransporter) als in der **basolateralen** Membran (z. B. Na^+/K^+-Pumpe), um einen gerichteten Transport zu ermöglichen (z. B. Kap. Mechanismen des tubulären NaCl-Transports (S. 321); Kap. Resorption der Mineralstoffe und Spurenelemente (S. 452); **Abb. 12.10**). In myelinisierten Nervenfasern sind Ionenkanäle, die an der Ausbildung des Aktionspotenzials beteiligt sind, besonders im Bereich der Ranvier-Schnürringe konzentriert. In der Skelettmuskelzelle sind die Rezeptoren für Acetylcholin, die einen nichtselektiven Kationenkanal (**Abb. 6.4**) bilden und die Kontraktion auslösen können, besonders im Bereich der motorischen Endplatte konzentriert. Bei der Verankerung der Membranproteine spielen Elemente des **Cytoskeletts** eine wesentliche Rolle.

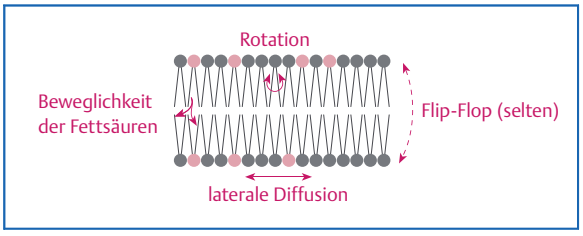


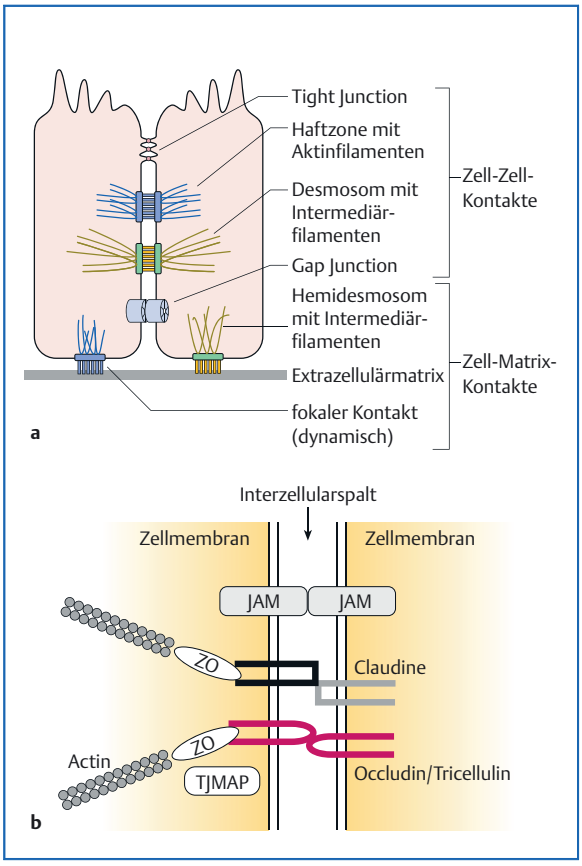
Abb. 1.4 Doppellipidschichten von Zellmembranen sind keine statischen Strukturen. Vielmehr kommt es zu starken Rotationsbewegungen, lateraler Diffusion und in seltenen Fällen zum Wechsel eines Moleküls zwischen innerem und äußerem Blatt der Membran (Flip-Flop).

1.3.6 Cytoskelett

Das Cytoskelett besteht aus feinen Proteinfäden und -schläuchen, den **Filamenten** und **Mikrotubuli** (**Abb. 1.1**), die die Zelle durchspannen und damit u. a. die Zellgestalt stabilisieren oder für Bewegungen der gesamten Zelle (z. B. bei der Muskelzelle mit der **Actin-Myosin-Interaktion**) verantwortlich sind. Filamente (z. B. Actin) reichen auch in **Cilien** (z. B. Lungenepithel) und **Microvilli** (z. B. Darmschleimhaut) hinein. Von Untersuchungen an Säugererythrocyten ist recht genau bekannt, dass andere Cytoskelettstrukturen wie **Spectrinfäden** durch **Actin** und **Ankyrin** auf der Innenseite der Zellmembran zu einem „Membranskelett" mit hexagonalem Muster verknüpft werden. Dieses Netz festigt die Zellmembran und schränkt die laterale Beweglichkeit der Membranproteine ein. Trotzdem bildet das Membranskelett eine dynamische Struktur, die, besonders eindrücklich bei Wachstum, Zellteilung oder -differenzierung, rasch ab-, um- und neu aufgebaut werden kann. Mikrotubuli steuern den cytoplasmatischen Vesikeltransport und sorgen dafür, dass die Proteine an der jeweils richtigen Membranposition eingebaut werden. In den meterlangen Nervenfasern sorgen Neurofilamente und Mikrotubuli für den Transport von Substanzen (z. B. Neurotransmitter) oder cytoplasmatischen Zellstrukturen (z. B. Lysosomen). Besondere Ansammlungen von Mikrotubuli im Cytoplasma bilden **Centriolen**, die am Aufbau der Kernteilungsspindel beteiligt sind.

1.3.7 Zell-Zell-Verbindungen

Elemente des Cytoskeletts unterstützen die Ausbildung von Zellverbindungen, die den Aufbau und Zusammenhalt größerer Zellverbände ermöglichen. Die **Desmosomen** sind dabei mit Cytokeratinen (**Tonofilamente**, **intermediäre Filamente**) und die **Zonulae adhaerentes** mit Actinfilamenten assoziiert (**Abb. 1.5a**). Besonders an der Membran verankerte Proteine wie z. B. **Zonula-occludens-Proteine** (ZO) und die Transmembranproteine **JAM** (junctional adhesion molecule), **Occludin** und die **Claudine** 1–27 (**Abb. 1.5b**) von Epithelzellen (z. B. in Darm, Leber und Niere) und Endothelzellen (z. B. bestimmte Kapillarendothelien) bilden leistenförmige Kontaktstellen zwischen benachbarten Zellen (**Schlussleisten**, **tight junctions**, **Zonula occludens**). Dies ermöglicht die unterschiedliche Ausstattung des apikalen und basolateralen Bereichs der Zelle mit Membrankomponenten (z. B. kann so der Cotransporter SGLT 1 bei einer Dünndarmschleimhautzelle gezielt in die Bürstensaummembran eingebaut werden, während die Na^+/K^+-Pumpe auf die basolaterale Seite der Zelle gelangt, **Abb. 12.10**). So wird eine **Polarisierung** der Zelle erreicht (z. B. **Abb. 1.1**).



Räumlich gesehen umgeben die tight junctions eine polarisierte Zelle wie ein Gürtel (0,2–0,5 µm breit), sodass eine Epi- oder Endothelzelle viele enge Kontakte zu ihren Nachbarzellen eingehen kann. Die Abstände zwischen den Kontaktstellen stellen quasi Poren dar, wenn auch mit sehr engem Durchmesser (z. B. im Jejunum 0,8 nm). Die Claudine haben bezüglich der Barrierebildung sehr unterschiedliche Funktionen: Viele dichten ab (z. B. Claudin-1), während einige andere sogar das Gegenteil bewirken, indem sie parazellulär verlaufende Kanäle schaffen (z. B. Claudin-2). Die tight junctions bilden damit eine mehr oder weniger dichte Barriere (unterschiedliche „tightness" (S. 320)), um die ungeordnete Diffusion von Molekülen und Stoffen zwischen den Zellen im Zellverband hindurch (**parazellulärer Transportweg**) zu verhindern oder kontrollieren zu können.

Abb. 1.5 Zell-Zell-Verbindungen.
a Schematische Darstellung der möglichen Zell-Zell-Verbindungen, die entweder gürtelartige Barrieren in Epi- oder Endothelverbänden bilden (tight junctions), Zellen punktartig aneinanderheften (Desmosomen und Zonulae adhaerentes) oder elektrisch/chemisch untereinander koppeln (gap junctions). Die hexagonale Struktur der Connexone besteht aus je sechs Connexinen; zwei Connexone bilden eine gap junction.
b Schematische Darstellung der transmembranalen Grundstrukturen der tight junction. Die Claudine haben bezüglich der Barrierebildung sehr unterschiedliche Funktionen: Viele dichten ab (z. B. Claudin-1), während einige andere sogar das Gegenteil bewirken, indem sie parazellulär verlaufende Kanäle bilden (z. B. Claudin-2). Die genaue Funktion von Occludin ist noch nicht bekannt, wahrscheinlich hat es eine Barrierefunktion.

Tab. 1.3 Zell-Zell-Kontakte. Für die Aufrechterhaltung des Gewebeverbandes, die Organisation von Gewebeschichten und gerichteten Stofftransport sind Kontaktverbindungen unerlässlich.

Nomenklatur	Beteiligte Proteine	Hauptfunktion
Tight junction (Zonula occludens)	▪ Claudine ▪ Occludine	kontrolliert den parazellulären Transport und die laterale Diffusion von Stoffen wie z. B. Proteinen und sorgt so für eine polare Differenzierung von Zellen, meist Abdichtung zwischen Körperinnerem und -äußerem
Haftzone (Zonula adhaerens)	▪ Cadherine ▪ Mikrofilament ▪ Actinfilamente	gürtelförmige mechanische Stabilisierung benachbarter Zellen, Verbindung mit dem Cytoskelett
Desmosom (Macula adhaerens)	▪ Cadherine ▪ Tonofilament	statische punktförmige Stabilisierung im Zellverband
Hemidesmosom	▪ Integrine ▪ Anheftungsproteine ▪ Intermediärfilamente	Fixierung von Zellen auf der Basallamina
Fokale Kontakte	▪ Integrine ▪ Anheftungsproteine ▪ Actinfasern	dynamische punktförmige Kontakte zwischen Zellen und extrazellulärer Matrix
Gap junction (Nexus)	▪ sechs Connexine (= ein Connexon)	Proteinporen zum Stoffaustausch zwischen benachbarten Zellen (z. B. Dünndarmepithel) und elektrischer Kommunikation (z. B. glatte Muskulatur). Als Connexon bezeichnet man den porenbildenden Komplex aus jeweils sechs Connexin-Molekülen. Zwei Connexone bilden einen gap-junction-Kanal, der die Membranen zweier aneinandergrenzender Zellen durchquert und so die Cytoplasmen zweier benachbarter Zellen miteinander verbindet.

Die Regulation der tight junctions wird durch eine Reihe komplexer Signalwege gesteuert, an denen eine breite Palette ganz unterschiedlicher Substanzen, die z. T. von den betroffenen Zellen selbst gebildet werden, beteiligt ist. Dazu zählen Wachstumsfaktoren, Cytokine, Hormone, G-Proteine, Calciumionen, Proteinkinasen, Mikroorganismen oder Produkte von Mikroorgansimen (z. B. im Dickdarm) und Xenobiotika („fremde Stoffe").

In anderen Zellen, wie den glatten Muskelzellen des Gastrointestinaltraktes oder bei der Herzmuskulatur, sind die Zellmembranen benachbarter Zellen durch sich gegenüberliegende **Connexone** verbunden (**gap junctions**). Diese hexagonalen Strukturen bestehen aus je sechs identischen Polypeptiden (**Connexine**), die eine cytoplasmatische Verbindung zwischen den beteiligten Zellen herstellen, die sowohl eine **elektrische Kopplung** als auch den **Durchtritt kleiner Moleküle** ermöglichen. Jede Zelle bildet damit praktisch einen „Halbkanal" durch die eigene Zellmembran, die an ein gegenüberliegendes Connexon in der Nachbarzelle bindet, sodass ein **Kanal** entsteht, der das Cytosol beider Zellen miteinander verbindet. Gewebe wie etwa das Herz, bei dem sehr viele gap junctions exprimiert werden, bilden ein funktionelles Syncytium. Die Durchlässigkeit der Connexone kann u. a. durch die aktuelle cytoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration reguliert werden. Eine Übersicht über diese und weitere Formen von Zellkontakten zwischen einzelnen Zellen gibt **Tab. 1.3**.

IN ALLER KÜRZE !

Die Zellmembran besteht aus einer Lipiddoppelschicht, die zahlreiche Proteine enthält. Dadurch werden die Kontrolle der Stoffaufnahme und -ausscheidung, die Zell-Zell-Erkennung und der Informationsaustausch mit der Umwelt ermöglicht.

1.4 Besondere Funktionen der Zellmembran

1.4.1 Barriere zwischen Intra- und Extrazellularraum

Die Zellmembran bildet aufgrund ihres speziellen Aufbaus eine **Barriere** zwischen dem Intra- und Extrazellularraum. Dadurch werden unterschiedliche Zusammensetzungen an Ionen und Proteinen zwischen dem Zellinneren und dem Zelläußeren aufrechterhalten (**Tab. 1.4**).

Im Extrazellularraum ist Na^+ das häufigste Kation und Cl^- das häufigste Anion, im Intrazellularraum sind ihre Konzentrationen um das 15- bzw. 25-Fache geringer. Dieser ausgeprägte Konzentrationsgradient für Cl^--Ionen gilt für Nerven- und quergestreifte Muskelzellen und kann bei anderen Geweben, beispielsweise Epithelien, deutlich geringer sein. **Im Intrazellularraum ist K^+ mehr als ca. 40-fach höher konzentriert als im Extrazellularraum**. Adäquat hohe Konzentrationen an großmolekularen Anionen, unter denen organische Säuren und unterschiedlich stark negativ geladene Proteine (Proteinate) zu verstehen sind, sorgen für die notwendige Elektroneutralität im Intrazellularraum (**Prinzip der Elektroneutralität**). Gleiches gilt entsprechend für den Extrazellularraum.

Aus **Tab. 1.4** geht ebenfalls hervor, dass zwischen dem Extra- und Intrazellularraum kein osmotischer Gradient herrscht, da die Gesamtkonzentration der gelösten Substanzen jeweils gleich ist.

Tab. 1.4 Typische Konzentrationen der wichtigsten Ionen im Extra- und Intrazellularraum bei Haus- und Nutztieren.

Ionenart	Extrazellularraum Blutplasma (mmol · l^{-1})	Intrazellularraum Cytosol (mmol · l^{-1})	Verhältnis außen/innen
Kationen			
Natrium (Na^+)	142	10 (8–30)	14:1
Kalium (K^+)	4	155 (100–155)	1:39
Calcium (Ca^{2+})	2,5	0,1–1 µmol · l^{-1}	> 2500:1 !
andere Kationen	2,5*	10*	–
insgesamt	151	175	
Anionen			
Chlorid (Cl^-)	103	4 (4–30)	26:1
anorganisches Phosphat (HPO_4^{2-}, $H_2PO_4^-$)	1,5	50	1:33
anorganisches Sulfat (SO_4^{2-})	0,5	9	1:18
Bicarbonat (HCO_3^-)	27	10 (8–15)	2,7:1
organische Säuren und Proteinat	7	42*	1:6
insgesamt	139	115	–
Summe der Kationen und Anionen	290	290	–

* Schätzung

1.4.2 Transport durch Diffusion

Die Zellmembran ermöglicht einen kontrollierten Stoffaustausch zwischen Extra- und Intrazellularraum. Dabei wird in Abhängigkeit der am jeweils betrachteten Stofftransport beteiligten Membranbestandteile zwischen der nichtselektiven und der selektiven Permeabilität der Membran unterschieden. Die **nichtselektive Membranpermeabilität** ermöglicht es vor allem Nichtelektrolyten wie Wasser, O_2 und CO_2 sowie kleinen polaren (z. B. Ethanol und Harnstoff) und lipophilen Substanzen (z. B. Steroidhormone), mittels **Diffusion** durch die Membran zu gelangen. Diffusion erfolgt „bergab" entlang des Konzentrationsgradienten. Die Stoffmenge (dm), die hierbei pro Zeitdifferenz (dt) durch eine permeable Membran gelangt, wird durch das **Fick'sche Diffusionsgesetz** beschrieben (**Abb. 1.6**). Vereinfacht hängt die Diffusion proportional von der Diffusionsfläche (A) und indirekt proportional von der Diffusionsstrecke (d) ab. Das heißt, dass eine größere Fläche zu einer vermehrten Diffusion durch die Membran und eine dickere Membran zu einer verringerten Diffusion beiträgt. Die Triebkraft der Diffusion ist die Konzentrationsdifferenz (ΔC) und als Proportionalitätsfaktor geht der von Medium und Stoffeigenschaften abhängige Diffusionskoeffizient (D) in die Formel ein. Die Permeabilität für eine Substanz definiert sich aus dem Quotienten von D zu d und besitzt die Dimension einer Geschwindigkeit ($cm \cdot s^{-1}$). Damit ist dieser Vorgang innerhalb physiologisch vorkommender Konzentrationen **nicht sättigbar** (**Abb. 1.6**). Für den pulmonalen Gasaustausch (S. 288) ist die Diffusion beispielsweise von großer Bedeutung.

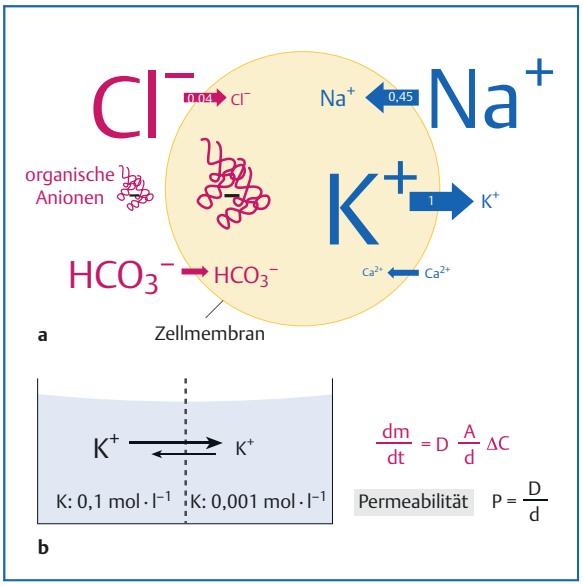


Abb. 1.6 Diffusion.

a Die Ionenverteilung von Anionen (rot) und Kationen (blau) zwischen Intra- und Extrazellularraum ist eine entscheidende Grundlage zum Verständnis von Funktionsprozessen der Zelle. Diese Verteilung ist hier für ausgewählte Kandidaten grob den Konzentrationen entsprechend zum besseren Verständnis symbolisch dargestellt. In Ruhe ist an Nervenzellen die Leitfähigkeit für K^+ am höchsten, gefolgt von Na^+ und Cl^-, und zwar im Verhältnis von 1 zu 0,45 zu 0,04. Die Pfeile (dicke für Ionen, für die die Membran eine hohe Permeabilität aufweist; dünne für Ionen, für die die Membran basal eine niedrige Permeabilität hat) geben die Richtung der chemischen Gradienten an.

b Die Diffusion durch die Zellmembran folgt den Gesetzmäßigkeiten des Fick'schen Diffusionsgesetzes. Sie ist nicht sättigbar und nichtselektiv (z. B. für O_2, CO_2, N_2 oder Steroide).
m = Stoffmenge, t = Zeit, D = Diffusionskoeffizient, A = Diffusionsfläche, d = Diffusionsstrecke, ΔC = Konzentrationsdifferenz.

1.4.3 Transport über Membranproteine

Für geladene Ionen wie Na^+, K^+ und Cl^- sowie hydrophile Substanzen wie Glucose und Aminosäuren stellt die Lipidphase der Zellmembran eine fast impermeable Barriere dar, sodass sich die Stoffe nur sehr langsam oder praktisch überhaupt nicht mittels einfacher Diffusion durch die Lipiddoppelschicht in die Zelle hinein- oder herausbewegen können. Trotzdem findet für diese Substanzen ein Austausch zwischen Extra- und Intrazellularraum statt, der durch membranständige Transportproteine und/oder relativ selektive Kanäle ermöglicht wird. Auf diese Weise bildet die Zellmembran eine **selektive Permeabilität** für von sich aus schlecht permeierende Substanzen aus.

Primär aktiver Transport

Als **aktiver Transport** wird im Allgemeinen ein Prozess bezeichnet, bei dem der Nettofluss „**bergauf**" erfolgt und Energie in Form von **ATP** bereitgestellt werden muss. Ist die Spaltung von ATP direkt mit dem Transport der entsprechenden Ionen gekoppelt, so wird von **primär aktivem Transport** gesprochen. Besonders gut untersuchte Transportsysteme (S. 335) dieser Art sind die Na^+/K^+-ATPase, die Ca^{2+}-ATPase (z. B. im Muskel) und verschiedene Protonenpumpen (z. B. H^+/K^+-ATPase im Magen, H^+-ATPase im Sammelrohr der Niere). Man unterscheidet zwischen elektrogenen (z. B. Ca^{2+}-ATPase oder H^+-ATPase) und elektroneutralen (z. B. H^+/K^+-ATPase) primär aktiven Transportern (**Abb. 1.7**), die u. a. auch als „**Pumpen**" bezeichnet werden.

Transport durch Kanäle

Kanäle sind membrandurchspannende Proteine, die eine Art Tunnel bilden, der mit hydrophilen Aminosäureresten ausgekleidet ist, sodass die hydrophilen Substrate (in der Regel Ionen) durch die Membran diffundieren können. Sie können in mindestens zwei Konformationen, nämlich offen (Ionenfluss möglich) oder geschlossen (Ionenfluss unterbrochen), existieren. Kanäle können stochastisch, d. h. zufällig, vom Offen- in den Geschlossenzustand übergehen. Die Wahrscheinlichkeit, mit der dies geschieht, kann aber von der Zelle im Regelfall gesteuert werden; siehe Kap. Ionale Basis des Aktionspotenzials (S. 46). Kanäle werden nach dem Ion, für das sie am besten permeabel sind, benannt. Kanäle besitzen die höchsten Transportraten aller Transportproteine, da die Wechselwirkungen zwischen Ion und Protein bei der Passage im Vergleich zu den nachfolgend erklärten sogenannten Carriern nur gering sind. Der Stofftransport durch geöffnete Kanäle erfolgt im Prinzip nach den Gesetzen der Diffusion in Richtung der „treibenden" Kräfte und ist unabhängig von Energiebereitstellung

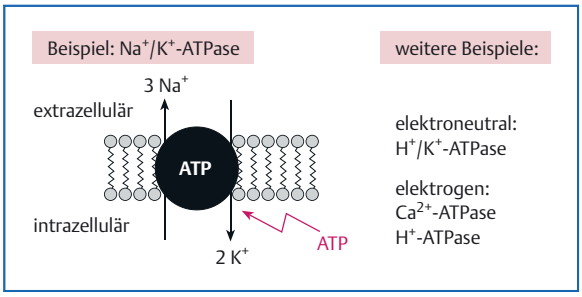


Abb. 1.7 Primär aktive Transporter (Pumpen) können Ionen unter Energieverbrauch (ATP-Spaltung) entgegen einem Konzentrationsgefälle transportieren.

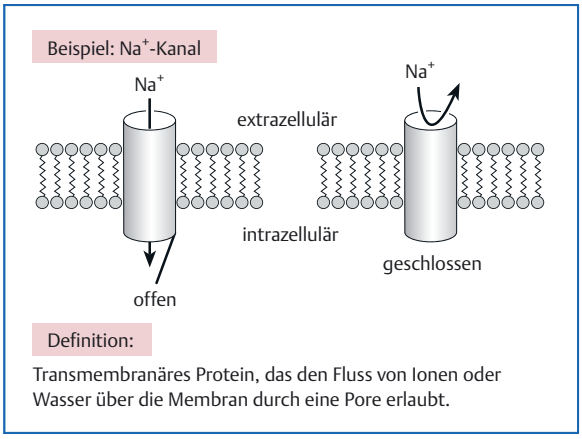


Abb. 1.8 Kanäle sind transmembranäre Proteine, die den nicht sättigbaren Fluss von Ionen (z. B. für Na^+, K^+, Ca^{2+} oder Cl^-) oder Wasser (Aquaporine) über die Membran durch eine Pore erlauben.

(**passiv**) und wie die Diffusion bei den vorhandenen physiologischen Konzentrationen **nicht sättigbar** (**Abb. 1.8**). Soweit es sich um geladene Teilchen handelt, muss neben dem **chemischen Gradienten** auch die elektrische Potenzialdifferenz über der Zellmembran (**elektrischer Gradient**) berücksichtigt werden. Diese beiden Gradienten können entweder einzeln oder gemeinsam als **elektrochemischer Gradient** auf den Ionenfluss einwirken.

Neben Ionenkanälen gibt es auch Wasserkanäle (**Aquaporine**), die die relativ hohe Wasserpermeabilität der meisten Zellmembranen (**Abb. 1.3**) noch weiter erhöhen bzw. an speziellen Membranen, wie etwa der apikalen Membran des Sammelrohrepithels, deren Lipidphase ohne Aquaporine weitgehend wasserundurchlässig ist, durch den kontrollierten Einbau von Aquaporinen eine Regulation des Wassertransports in diesem Teil des Nephrons (S. 325) erlauben.

Transport durch Carrier

Unter dem Begriff „**Carrier**“ fasst man alle membranständigen Proteine zusammen, die dem Transport von Substanzen durch die Membran dienen sowie keine Kanäle und keine Pumpen darstellen. Sie besitzen geringere Transportraten als Kanäle, da sie ihre Substrate fester binden und langsamer wieder abgeben. Manche der Carrier transportieren Substanzen, für die sie eine Bindungsfähigkeit – auch **Affinität** genannt – aufweisen, nur in die Richtung des Konzentrationsgefälles, was als **Uniport** bezeichnet wird. Das bedeutet, dass Stärke und Richtung des Transports von der Stärke und der Richtung des Konzentrationsgradienten bestimmt werden. Andere Transportsysteme transportieren ihre Substanz oder gleich mehrere Substanzen nur im Austausch gegen einen anderen Stoff über die Zellmembran, was **Antiport** genannt wird. Gelegentlich werden diese Transporter auch als **exchanger** (Austauscher) bezeichnet. Werden von einem Carrier gleichzeitig zwei (z. B. Na^+-Glucose-Symport im Duodenum) oder gar drei Substanzen (z. B. Na^+-K^+-2Cl^--Symport im distalen Tubulus der Niere) in dieselbe Richtung transportiert, so wird von **Symport** oder **Cotransport** gesprochen. Werden Substanzen in entgegengesetzte Richtung transportiert, wird dies als Antiport bezeichnet (z. B. Na^+/Ca^{2+}-Austauscher im Muskel). Im Unterschied zum Transport durch Kanäle ist der carriervermittelte Transport **sättigbar**, d. h. die Transportgeschwindigkeit steigt mit zunehmendem Substratangebot nicht beliebig an. Außerdem kann der Transport elektrogen wirken (z. B. Na^+-Glucose-Symport), indem effektiv Ladungen transportiert werden, oder elektroneutral sein (z. B. Cl^-/HCO_3^--Antiporter, Na^+-HCO_3^--Symporter).

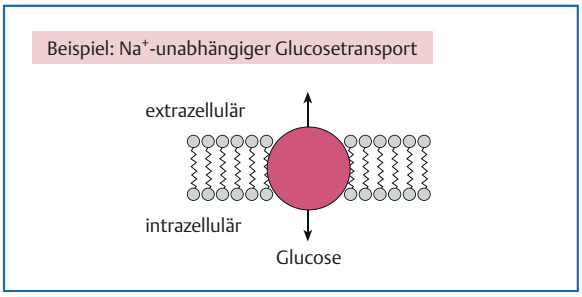


Abb. 1.9 Bei der erleichterten Diffusion werden Stoffe (z. B. Glucose) sättigbar entlang des Konzentrationsgefälles (bergab) über Carrier durch Zellmembranen transportiert.

Erleichterte Diffusion

Die erleichterte Diffusion ist die Bezeichnung für einen spezifischen Transport, der „bergab“ in Richtung der jeweiligen „treibenden Kräfte“ erfolgt und sättigbar ist (**Abb. 1.9**). Diese Bezeichnung stammt aus einer Zeit, als noch wenig über die Transportsysteme bekannt war. Sie ist nicht besonders glücklich, da sich dieser Transport gerade nicht nach den Gesetzen der Diffusion, sondern nach den Prinzipien der Michaelis-Menten-Kinetik verhält. Hinter dieser „Sättigungskinetik“ steht die Tatsache, dass der Transportprozess, bei dem es zu einem Kontakt zwischen Carrier und Substrat kommt, durch die Affinität zwischen diesen beiden Molekülen charakterisiert ist (Michaelis-Konstante, Km-Wert), die Arbeitsgeschwindigkeit und die Anzahl der Carrier begrenzt ist (V_{max}-Wert). Die erleichterte Diffusion wird in der Regel durch Uniporter ermöglicht (z. B. bestimmte Glucose-, Fructose- oder Aminosäurentransporter) und kann in physiologischen Konzentrationsbereichen schneller als durch einfache Diffusion verlaufen.

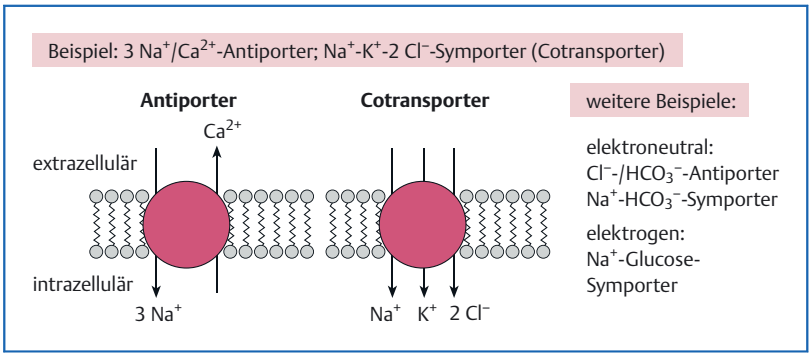


Abb. 1.10 Von sekundär aktiven Transportprozessen spricht man, wenn die Triebkraft für den Transport aktiv (Energieverbrauch) über ein Konzentrationsgefälle bzw. elektrochemischen Gradient aufgebaut wird (z. B. niedrige intrazelluläre Na^+- und hohe K^+-Konzentration durch die Na^+/K^+-ATPase). Der Na^+-K^+-$2Cl^-$-Cotransporter wird auch als NKCC-Transporter bezeichnet (s. **Abb. 12.10**).

Sekundär aktiver Transport

Beim **sekundär aktiven Transport** wird durch einen ATP-verbrauchenden Schritt des Transports ein Konzentrationsgradient aufgebaut (z. B. primär aktive Na^+/K^+-ATPase, **Abb. 1.10**), der dann die treibende Kraft für andere carriervermittelte Transportvorgänge sein kann. So wird beispielsweise der „Bergauf"-Glucosetransport in Epithelzellen des proximalen Tubulus oder in Dünndarmenterocyten durch den zelleinwärts gerichteten Na^+-Gradienten getrieben, der durch die Aktivität der basolateral lokalisierten Na^+/K^+-Pumpe aufrechterhalten wird.

1.4.4 Transport durch Endo- und Exocytose

Neben der transmembranalen Diffusion und dem Transport mittels Transportproteinen in der Plasmamembran stehen der Zelle weitere Mechanismen zur Stoffaufnahme und -abgabe zur Verfügung, an denen die Membranen direkt beteiligt sind. Bei der **Endocytose** werden feste (**Phagocytose**) oder gelöste Stoffe (**Pinocytose**) durch Einstülpung und Abschnürung der Zellmembran ins Cytosol aufgenommen. Gegenüber der Phagocytose ist die Pinocytose nicht sehr spezifisch, unterscheidet also nicht sehr gut zwischen verschiedenen Substraten. Umgekehrt kommt es bei der **Exocytose** zur Verschmelzung intrazellulär vorgebildeter Vesikel mit der Zellmembran und damit zu einer Freisetzung des Vesikelinhalts in das Außenmedium. Bei diesen Membranverschmelzungen wirken kontraktile Elemente des Cytoskeletts mit. In der Membran liegen oft spezielle Rezeptorfelder, die bestimmte Stoffe wie Cholesterol, Eisen, Insulin und einige der wasserlöslichen Vitamine oder auch Antigene binden und dadurch im betroffenen Bereich Endocytose (Phagocytose) auslösen (**rezeptorvermittelte Endocytose**). Die meisten der endocytierten Membranvesikel werden in der Zelle entleert und später wieder für den Membranaufbau verwendet (**Membranrecycling**), sie können aber auch unverändert durch die Zelle gelangen (**Transcytose**) und an einer anderen Stelle wieder ausgeschieden werden.

Der Mechanismus der **Exocytose** ist für einige Beispiele wie die Transmitterfreisetzung an der präsynaptischen Membran oder die Insulinsekretion sehr gut untersucht. Ca^{2+}-Ionen stellen dabei als second messenger einen wesentlichen Faktor bei der Steuerung der Ausmaße der Exocytose dar (**Ca^{2+}-vermittelte Exocytose**); siehe Kap. Übertragung der Erregung, synaptische Übertragung (S. 57).

IN ALLER KÜRZE !

Die Zellmembran bildet eine selektiv permeable Barriere zwischen Intra- und Extrazellularraum. Lipophile oder sehr kleine Substanzen können passiv durch diese Barriere diffundieren. Lipophobe Stoffe passieren die Zellmembran über membranständige Transportproteine.

1.5 Membranpotenzial

1.5.1 Diffusionspotenziale und K^+-Gleichgewichtspotenzial

An Zellen ist an der Zellmembran zwischen innen und außen eine elektrische Potenzialdifferenz vorhanden, die als **Membranpotenzial** bezeichnet wird. Diese Spannung entsteht als **Diffusionspotenzial**, das sich durch die unterschiedlich schnelle Diffusion von Ionen durch die Membran und die asymmetrische Ionenverteilung auf beiden Seiten der Zellmembran aufbauen kann. Für viele Zellen, beispielsweise nichterregte Nervenzellen, gilt, dass die Zellmembran vor allem für K^+-Ionen durchlässig ist. Grundlage für die hohe K^+-Permeabilität ist das Vorhandensein von K^+-Kanälen. Der durch die Na^+/K^+-ATPase aufgebaute K^+-Gradient zwischen Extra- und Intrazellularraum ist erheblich (**Tab. 1.4**). Der Unterschied im chemischen Potenzial (ΔW; Einheit: $J \cdot mol^{-1}$), der aufgrund des Konzentrationsunterschieds zwischen beiden Räumen besteht, lässt sich berechnen nach:

$$\Delta W = R \cdot T \cdot \ln\left([Ion]_i / [Ion]_a\right) \qquad (1.1)$$

R steht für die allgemeine Gaskonstante (8,314 $J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$).
T ist die absolute Temperatur (Einheit: K = Kelvin).
[Ion] gibt die Konzentration in (i) bzw. außerhalb (a) der Zelle an (Einheit: $mol \cdot l^{-1}$).

Der chemische Gradient treibt einen Ausstrom von K^+-Ionen aus der Zelle an (**Abb. 1.11**). Bedingt durch eine geringe Anionenpermeabilität können jedoch Anionen den herausdiffundierenden K^+-Ionen nicht folgen. Das Zellinnere verliert deshalb in der Summe (netto) Kationen und die Innenseite der Membran lädt sich negativ auf. Damit ent-

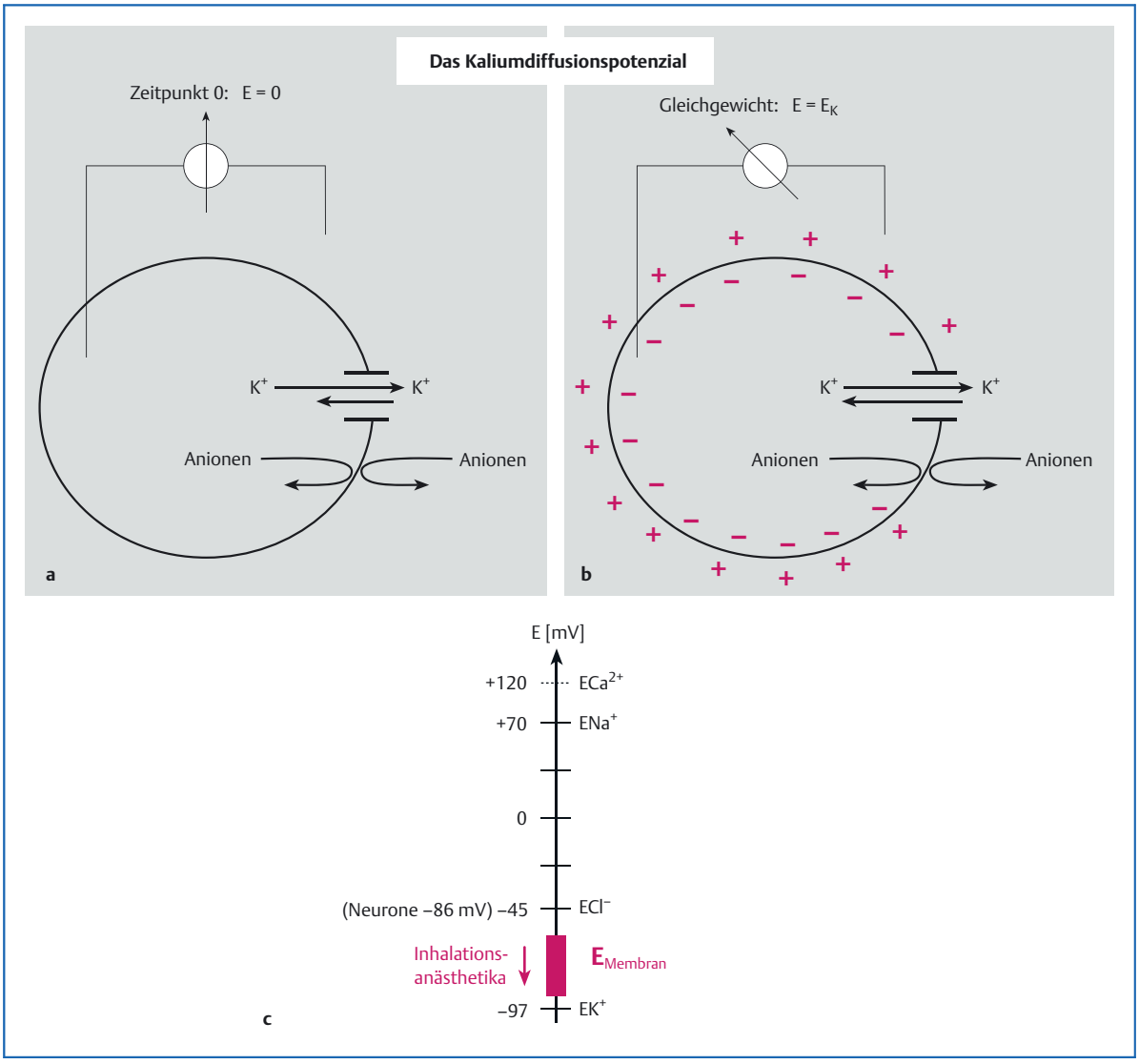


Abb. 1.11 Diffusions- und Gleichgewichtspotenziale.

a Entstehung von Diffusionspotenzialen am Beispiel einer Zelle, deren Membran ausschließlich für K^+-Ionen permeabel sei. Beginn der K^+-Diffusion (**a**): Aufgrund des K^+-Konzentrationsgradienten ist zunächst die Diffusion aus der Zelle heraus größer als hinein. Die großen intrazellulären Anionen, für die die Membran impermeabel ist, können nicht folgen. Dadurch wird die Innenseite der Membran negativ aufgeladen. Es entsteht ein Gleichgewichtsfall (**b**) zwischen dem chemisch bedingten K^+-Ausstrom und dem elektrisch bedingten K^+-Einstrom. Beide halten sich exakt die Waage (K^+-Gleichgewichtspotenzial).

b Schematische Darstellung von Gleichgewichtspotenzialen (E) wichtiger Ionen (schwarz) sowie das entsprechend der Cl^-- und K^+-Leitfähigkeit im negativen Bereich liegende Ruhemembranpotential (rot). Abhängig von Zelltyp und Ionenverteilung liegt dieses häufig zwischen –60 und –90 mV. Volatile Anästhetika können zur Öffnung bestimmter K^+-Kanäle (z. B. TREK-1) führen und die Aktivierbarkeit von Neuronen durch Senkung des Membranpotenzials verringern (**Hyperpolarisation**) und damit zur Entstehung einer Vollnarkose beitragen.

steht eine elektrische Potenzialdifferenz, die einer potenziellen elektrischen Energie entspricht von:

$$\Delta W = z \cdot F \cdot E \qquad (1.2)$$

z gibt die Ladung des Ions an, F ist die Faraday-Konstante (96 485 $C \cdot mol^{-1}$) und E die Spannung (Einheit: V).

Die resultierende **elektrische Potenzialdifferenz** stellt ein Hindernis für die Diffusion von K^+-Ionen dar, da sich gleichnamige elektrische Ladungen abstoßen; die zunehmende positive Aufladung der Membran auf der äußeren Seite behindert den weiteren Ausstrom von K^+ aus dem K^+-reichen Intrazellularraum. Stattdessen treibt der elektrische Gradient einen Fluss von K^+ von der positiv geladenen, äußeren Seite zur negativ geladenen, inneren Seite der Membran. Es stellt sich deshalb nach sehr kurzer Zeit ein **Gleichgewichtszustand** zwischen beiden Ionenflüssen ein. Der Ausstrom von K^+ aus dem Zellinneren, der durch den Konzentrationsgradienten angetrieben wird, ist dann genauso groß wie der Einstrom, der durch den elektrischen Gradienten angetrieben wird. Man spricht dabei vom **elektrochemischen Gleichgewicht**; elektrisch und chemisch bedingter Fluss gleichen sich exakt aus, das bedeutet also, dass der Netto-K^+-Strom bei Erreichen des **K^+-Gleichgewichtspotenzials** gleich Null ist.

1.5.2 Nernst-Gleichung

Im Gleichgewichtszustand gilt, dass die elektrische Potenzialdifferenz E gerade so groß ist, dass der Unterschied im chemischen Potenzial zwischen Intra- und Extrazellularraum durch die elektrische Spannung an der Membran ausgeglichen wird. Die Lage des **Gleichgewichtspotenzials** lässt sich mithilfe der **Nernst-Gleichung** berechnen:

$$E_{Gleichgewicht} = R \cdot T/(z \cdot F) \cdot \ln([Ion]_a/[Ion]_i) \quad (1.3)$$

(Einheit: V)

Für physiologische Temperaturverhältnisse (Körpertemperatur 37 °C) kann man die konstanten Größen in dieser Gleichung in einen gemeinsamen Term zusammenfassen und erhält dann beispielsweise für das **K^+-Gleichgewichtspotenzial**:

$$E_K = -61 \cdot \log_{10}([K^+]_i/[K^+]_a) \quad (1.4)$$

(Einheit: mV)

Achtung: Bitte nicht die beiden Formeln verwechseln! Der Unterschied liegt in der Verwendung von „ln" oder „$\log_{10}$". Der Umrechnungsfaktor, um von der Formel mit natürlichem Logarithmus [ln] zum dekadischen Logarithmus [$\log_{10}$] zu gelangen, beträgt 2,3. In der Biologie hat sich die Anwendung der „[$\log_{10}$]-Formel" durchgesetzt; das Vertauschen von Zähler und Nenner führt im Ergebnis zu einer im Vorzeichen negativen Potenzialdifferenz, so wie die Richtung des überwiegend durch K^+ bestimmten Ruhemembranpotenzials definiert ist.

IN ALLER KÜRZE !

Die Nernst-Gleichung erlaubt es, das Gleichgewichtspotenzial eines Ions an einer Zellmembran zu berechnen, z. B. für K^+:

$$E_K = -61 \cdot \log_{10}([K^+]_i/[K^+]_a) \quad (1.5)$$

mit der Einheit mV.
Mithilfe dieser Beziehung kann man beispielsweise bei einer Konzentration von 4 mmol · l^{-1} K^+ extra- und 155 mmol · l^{-1} K^+ intrazellulär ein K^+-Gleichgewichtspotenzial von –97 mV berechnen. Das bedeutet, dass bei einer Potenzialdifferenz von –97 mV zwischen der Innen- und Außenseite der Membran kein Nettotransport von K^+-Ionen durch die Membran erfolgt.

1.5.3 Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung

Zellmembranen sind nicht nur für K^+, sondern auch für andere Ionen, insbesondere Na^+ oder Cl^-, in unterschiedlichem Umfang durchlässig. Deshalb tragen auch andere Ionen entsprechend der Membranpermeabilität, d. h. in Abhängigkeit von der Zahl, der Leitfähigkeit und der Offenwahrscheinlichkeit der jeweiligen Ionenkanäle, zum Ruhemembranpotenzial bei. Alle Ionen, für die die Membran permeabel ist, besitzen unterschiedliche Gleichgewichtspotenziale, die vom Verhältnis zwischen der intra- und der extrazellulären Konzentration des jeweiligen Ions bestimmt werden. Das Gleichgewichtspotenzial für Na^+ mit seiner im Vergleich zu K^+ spiegelbildlichen Verteilung liegt bei einer extrazellulären Konzentration von 142 mmol · l^{-1} und einer intrazellulären Konzentration von 10 mmol · l^{-1} (**Tab. 1.4**) bei + 70 mV. Für Cl^- kann man ein Gleichgewichtspotenzial bei einem Konzentrationsverhältnis von 103 mmol · l^{-1} extra- zu 4 mmol · l^{-1} intrazellulär von –86 mV errechnen. Für Proteine ist die Membran quasi undurchlässig, sodass ihr Gleichgewichtspotenzial ohne quantitative Bedeutung ist.

Den Beitrag **verschiedener Ionen**, für die die Zellmembran eine **Permeabilität** besitzt, zum resultierenden Membranpotenzial berücksichtigt die **Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung**:

$$E_{Membran} = \frac{R \cdot T}{F} \ln \frac{P_K \cdot [K^+]_a + P_{Na} \cdot [Na^+]_a + P_{Cl} \cdot [Cl^-]_i}{P_K \cdot [K^+]_i + P_{Na} \cdot [Na^+]_i + P_{Cl} \cdot [Cl^-]_a} \quad (1.6)$$

(Einheit: V)

Die Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung ist analog zur Nernst-Gleichung aufgebaut. Sie stellt eine Weiterentwicklung dar, die bei vielen erregbaren Zellen wirklichkeitsnähere Berechnungen als die Nernst-Gleichung ermöglicht, vor allem unter den spezifischen Bedingungen des zeitlichen Ablaufs eines Aktionspotenzials. Auch hier gibt es einen Proportionalitätsfaktor (R · T)/F zwischen dem Logarithmus der Konzentrationsverhältnisse bestimmter Ionen inner- und außerhalb der Zelle und dem resultierenden Membranpotenzial E_m. Die Ladung z fehlt, weil in dieser vereinfachten Betrachtung nur einwertige Ionen berücksichtigt wurden. Neu eingeführt im Vergleich zur Nernst-Gleichung wird die Permeabilität P, die die Einheit einer Geschwindigkeit besitzt (cm · s^{-1}). P ist ein Maß für die Durchlässigkeit einer Membran für ein Ion. Je höher P für ein bestimmtes Ion ist, desto besser ist die Durchlässigkeit der Membran für dieses Ion. Die verschiedenen Ionenkonzentrationen werden mit der Permeabilität der Membran für das jeweilige Ion multipliziert.

Experimentell kann man messen, dass die K^+-Permeabilität an Nerven- oder Muskelzellen im Ruhezustand etwa 10–25-mal höher ist als die Na^+-Permeabilität. Es gilt für Nerven- und Muskelzellen: P_K:P_{Na}:P_{Cl} = 1:0,04:0,45 (**Abb. 1.6a**, **Abb. 1.11**). Dementsprechend wird das Membranpotenzial von der K^+- und Cl^--Permeabilität dominiert. Da die Gleichgewichtspotenziale für beide Ionen in der Nähe von –90 mV liegen, bedeutet dies, dass das Ruhemembranpotenzial von vielen Nervenzellen um die –90 mV beträgt.

IN ALLER KÜRZE !

Die Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung (GHK-Gleichung, in Kurzform auch Goldmann-Gleichung genannt) lautet:

$$E_{Membran} = \frac{R \cdot T}{F} \ln \frac{P_K \cdot [K^+]_a + P_{Na} \cdot [Na^+]_a + P_{Cl} \cdot [Cl^-]_i}{P_K \cdot [K^+]_i + P_{Na} \cdot [Na^+]_i + P_{Cl} \cdot [Cl^-]_a} \quad (1.7)$$

(Einheit: V)

Die verschiedenen intra- und extrazellulären Ionenkonzentrationen werden mit der Permeabilität der Membran für das jeweilige Ion multipliziert. Wenn beispielsweise P_K = 1 und sowohl P_{Na} als auch P_{Cl} = 0 sind, ergibt sich derselbe Wert, der durch Anwendung der Nernst-Gleichung errechnet werden kann.

1.6 Regulation besonderer Zellfunktionen

1.6.1 Zellvolumen

Da die Zellmembran für Wassermoleküle sehr gut durchlässig ist, erzeugen schon kleine Differenzen im osmotischen Druck zwischen Cytoplasma und extrazellulärer Flüssigkeit eine Nettowasserbewegung, die in Abhängigkeit von der Richtung des Gradienten entweder eine **Zellschwellung** oder **Zellschrumpfung** bedingt. In der Regel sind die Zellen in der Lage, ihr Volumen sehr genau zu regulieren. Dabei werden kurzfristige und langfristige Mechanismen unterschieden (**Abb. 1.12**).

Die **kurzfristige Zellvolumenregulation** erfolgt spontan und spielt sich innerhalb von Sekunden bis Minuten ab. Eine Hauptrolle bei der **isotonen Zellvolumenregulation** spielt die **Na^+/K^+-ATPase**. Bei Zunahme des Na^+-Einstroms, beispielsweise als Folge einer Depolarisation bei einer Nervenzelle oder durch Na^+-gekoppelte Cotransportsysteme in resorbierenden Epithelien, wird die Na^+/K^+-Pumpe versuchen, die intrazellulären Na^+- und K^+-Konzentrationen so aufrechtzuerhalten, dass die intrazelluläre Flüssigkeit **isoton** bleibt, denn ein Abfall der intrazellulären Osmolarität würde zur Zellschrumpfung und ein Anstieg entsprechend zur Zellschwellung führen. Nach Hemmung der Na^+/K^+-Pumpe (z. B. durch den Inhibitor Ouabain) schwellen die Zellen und können sogar platzen. Bei der **Zellvolumenregulation** sind im Falle der **regulatorischen Volumenabnahme** das **K^+-Cl^--Cotransporter** sowie **K^+-** und **Cl^--Kanäle** beteiligt. Erythrocyten und viele epitheliale Zelltypen können als Antwort auf einen erhöhten osmotischen Druck im Extrazellularraum der Gefahr der Zellschrumpfung durch Aufnahme zusätzlicher, osmotisch wirksamer Teilchen, beispielsweise speciesabhängig mittels des **Na^+-K^+-$2Cl^-$-Cotransporters (NKCC)** begegnen (**regulatorische Volumenzunahme**). Die mechanische **Membran-Wandspannung** scheint eine zentrale Rolle bei der Steuerung der zellulären Volumenregulation zu spielen. Je nach **Zellturgor** können dehnungsempfindliche Ionenkanäle oder Transporter in der Zellmembran aktiviert bzw. inaktiviert werden.

Die **langfristige Zellvolumenregulation**, beispielsweise bei andauernder Hypertonizität des Extrazellularraums, bedarf Stunden bis Tage, da sie in der Regel zellkernvermittelte Prozesse wie die Expression spezifischer Enzyme oder Substrat-Transporter beinhaltet. Diese Vorgänge dienen der verstärkten Aufnahme oder Abgabe organischer Substrate (Osmolyte) durch die Zelle oder dem Auf- bzw. Abbau von Makromolekülen zur Einstellung der intrazellulären Osmolarität.

IN ALLER KÜRZE !

Die Na^+/K^+-ATPase spielt eine Hauptrolle bei der kurzfristigen zellulären Volumenregulation. Ist das extrazelluläre Medium hypoton, können Osmolyte durch den K^+-Cl^--Cotransporter oder dehnungaktivierbare K^+- und Cl^--Kanäle aus der Zelle transportiert werden. Umgekehrt werden unter hypertonen Bedingungen Osmolyte mittels Na^+-K^+-$2Cl^-$-Cotransport aufgenommen.

1.6.2 Intrazellulärer pH-Wert

In der Zelle wird bei **aerobem Stoffwechsel** kontinuierlich CO_2 gebildet. Bei **anaerobem Stoffwechsel** entsteht beispielsweise Milchsäure. Durch beide Vorgänge werden **Protonen** (H^+-Ionen) freigesetzt und der intrazelluläre pH-Wert (pH_i) sinkt. Die Homöostase des intrazellulären pH-Wertes muss zur Aufrechterhaltung normaler Zellfunktionen eng reguliert werden. Denn der pH-Wert nimmt, um nur einige Beispiele zu nennen, direkten Einfluss auf die Aktivität vieler Enzyme, beeinflusst die Löslichkeit wichtiger Elektrolyte (z. B. von Ca^{2+}-, Mg^{2+}- oder P_i-enthaltenden

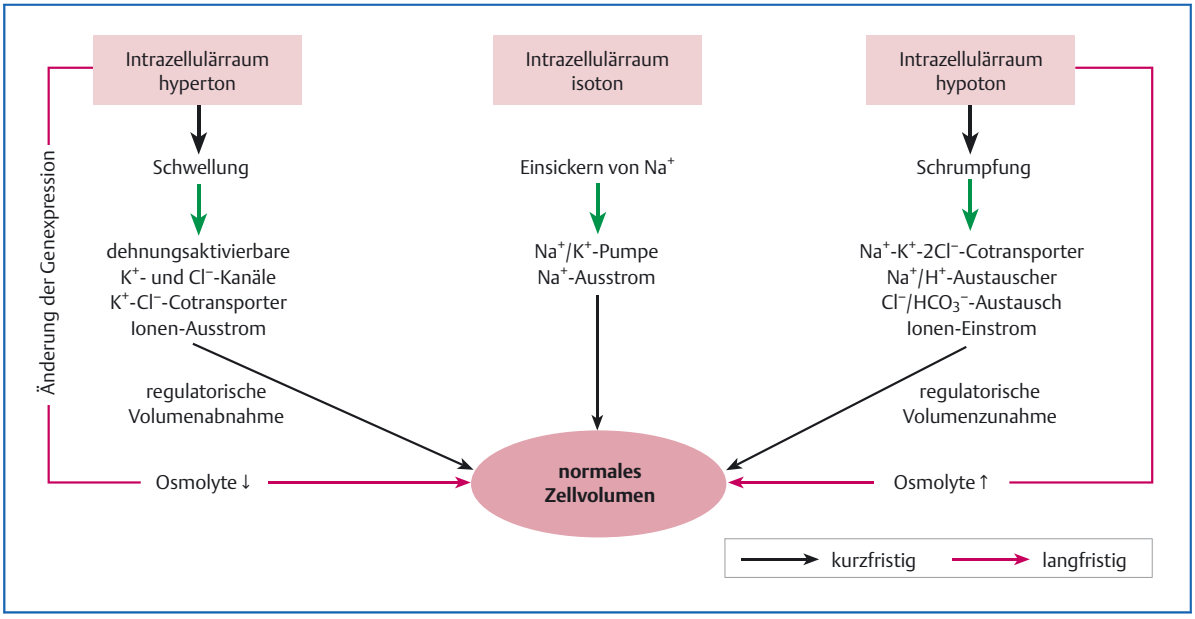


Abb. 1.12 Kurzfristige und langfristige Mechanismen der isotonen und anisotonen Volumenregulation. Einzelheiten im Text.

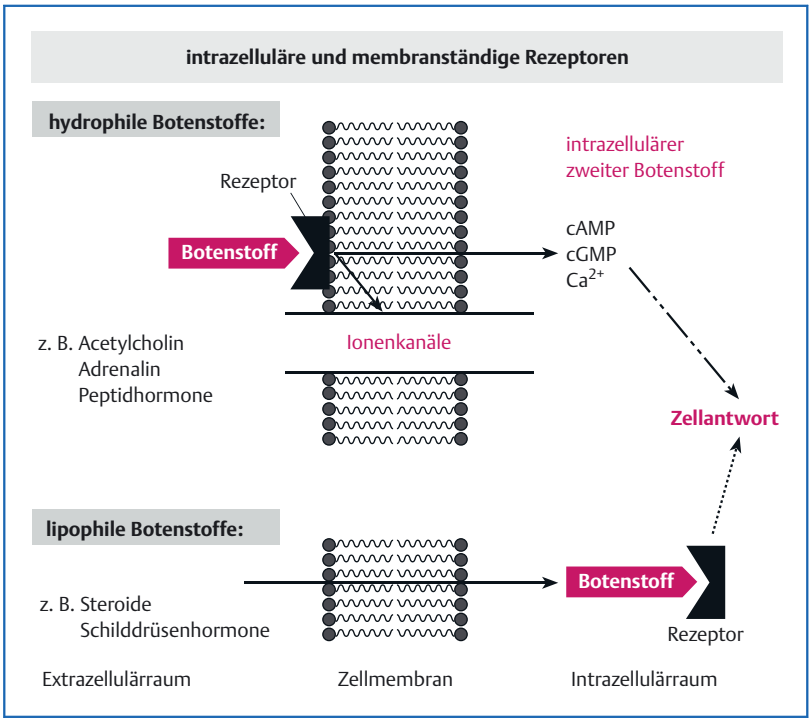


Abb. 1.13 Lokalisation und Wirkmechanismen intra- und extrazellulärer Rezeptoren für Signalstoffe, die auf die Zelle einwirken. Hydrophile Botenstoffe (oben) binden an membranständige Rezeptoren, die entweder auf second-messenger-Systeme und/oder auf Ionenkanäle einwirken. Veränderungen der Konzentration von Ionen sowie anderer second messenger vermitteln Zellantworten (unterbrochener Pfeil) beispielsweise über Aktivierung von Proteinkinasen. Lipophile oder gasförmige Botenstoffe (unten) können dagegen durch die Zellmembran ins Zellinnere diffundieren und an intrazellulär gelegene Rezeptoren binden. Nachgeschaltet kann über unterschiedliche Mechanismen ebenfalls eine Zellantwort vermittelt werden (gestrichelter Pfeil). Dazu zählt, dass lipophile Botenstoffe in den Zellkern transportiert und dort über Transkription und Translation die Proteinbiosynthese induzieren können (genomischer Effekt). Solche Prozesse sind langsam und induzieren langfristige Änderungen. Lipophile Botenstoffe können aber auch nichtgenomische, schnelle Effekte im Cytoplasma bewirken.

Salzen) und übt nicht zuletzt auch regulierende Funktionen aus. In-vitro-Messungen des intrazellulären pH-Wertes mit pH-sensitiven Fluoreszenzindikatoren in intakten Zellen ergaben einen pH_i von ungefähr 7,1, wobei im Extrazellularraum ein physiologischer pH-Wert von 7,4 vorlag.

In einem gewissen Bereich können die Säureäquivalente durch das Bicarbonat-Kohlensäure-System der Zelle gepuffert werden. Darüber hinaus dient der **Na^+/H^+-Antiporter**, dessen Umsatzrate bei Ansäuerung allosterisch stimuliert und bei Alkalisierung inhibiert wird, zu einem jeweils entsprechend hohen Export von Protonen und damit der pH-Homöostase (S. 363). Der Na^+/H^+-Antiporter stellt in den meisten Körperzellen das dominante System zur intrazellulären pH-Regulation dar. Als treibende Kraft für den Na^+-gekoppelten Protonenexport dient der zelleinwärts gerichtete Na^+-Gradient, der durch die Aktivität der Na^+/K^+-Pumpe unter ATP-Verbrauch aufrechterhalten wird (sekundär aktiver Transport). Noch nicht eindeutig geklärt ist das Ausmaß der Beteiligung HCO_3^--abhängiger Transportsysteme wie beispielsweise des Cl^-/HCO_3^--Antiporters an der zellulären pH-Regulation.

IN ALLER KÜRZE !

Die intrazelluläre pH-Homöostase wird überwiegend durch den Na^+/H^+-Antiporter reguliert.

1.6.3 Signalvermittlung und -verarbeitung

Zellen unterliegen dem Einfluss einer Vielzahl von extrazellulären Botenstoffen, beispielsweise Hormonen, Neurotransmittern oder parakrinen Substanzen. Zellen können nur auf Botensubstanzen reagieren, für die sie Rezeptoren haben (**Abb. 1.13**). Das sind Proteine mit Bindungsstellen, die mit hoher Affinität und hoher Selektivität bestimmte Botenstoffe binden und daraufhin eine Antwort in der Zelle auslösen. Die Rezeptoren können auf der Zellmembran sitzen oder aber im Zellinneren, d. h. im Cytoplasma oder im Zellkern, lokalisiert sein. Es besteht ein wichtiger Unterschied in der Wirkweise von wasserlöslichen (hydrophilen) Botenstoffen (z. B. die meisten Neurotransmitter, Peptidhormone) und fettlöslichen (lipophilen, z. B. Steroidhormone, Schilddrüsenhormone) bzw. gasförmigen (Stickstoffmonoxid = NO) Botenstoffen. Während die erste Gruppe von Substanzen in der Regel nicht in das Zellinnere gelangen kann, sondern an Rezeptoren auf der Außenseite der Zellmembran binden muss, können die lipophilen bzw. gasförmigen Botenstoffe gut durch die Lipiddoppelschicht der Zellmembran diffundieren und auf Rezeptoren im Zellinneren einwirken.

Intrazelluläre Rezeptoren

Schlecht wasserlösliche, aber dafür lipophile extrazelluläre Botenstoffe sind beispielsweise die Steroidhormone. Aufgrund ihrer Fettlöslichkeit können sie die Zellmembran gut durchdringen und in die Zelle aufgenommen werden. Dort binden sie an einen cytoplasmatischen Rezeptor. Nach Bindung des Hormons wandert der Rezeptor-Hormon-Komplex zum Zellkern und kann dort eine Aktivierung der Transkription bestimmter Gene auslösen. Folge ist eine vermehrte Bildung von messenger RNA (mRNA), die aus dem Zellkern durch die Kernporen herausdiffundiert. Aus der Information, die in der mRNA enthalten ist, werden in den Ribosomen über die Translation Proteine synthetisiert. Daraus resultiert eine funktionelle Antwort der Zelle, die man als **genomischen Effekt** bezeichnet. Diese ist spezifisch für die Zelle, auf die das Hormon eingewirkt hat. So kommt es beispielsweise am distalen Tubulus

unter Einwirkung des Corticoidhormons Aldosteron zu einer vermehrten Bildung von Na^+/K^+-ATPase-Molekülen; siehe Kap. Mechanismen des tubulären NaCl-Transports (S. 321). Einen ähnlichen Wirkmechanismus weisen die Schilddrüsenhormone auf; allerdings ist in diesem Fall der Hormonrezeptor im Zellkern lokalisiert. Da der Effekt lipophiler Hormone erst nach Ablesen der genetischen Information induziert wird, vergehen Stunden bis Tage, bevor die maximale Zellantwort wahrnehmbar ist; der Effekt hält andererseits dann verhältnismäßig lange an. Allerdings kennt man für eine Reihe von Steroidhormonen mittlerweile auch membranständige Rezeptoren, die eine schnelle Hormonantwort vermitteln, also ebenfalls nichtgenomische Effekte ohne induzierte Proteinbiosynthese auslösen können.

Völlig anders verhält sich dagegen die kleinmolekulare Botensubstanz NO, die ein wichtiger Neurotransmitter ist. Das NO kann als Gas (Gasotransmitter) via Diffusion in die Zelle gelangen und bindet dort an das Enzym Guanylatcyclase, das somit als Rezeptor für NO dient. Es wird cGMP als second messenger gebildet. Die Wirkung von NO tritt schnell ein und hält nicht lange an, da dieser Botenstoff sehr instabil ist.

Membranrezeptoren

Hydrophile Botenstoffe binden an Rezeptoren in der Zellmembran. Folge der Bindung des Hormons an seinen Rezeptor ist eine Konformationsänderung des Rezeptors, die dann ein Signal in der Zelle auslöst. Dieses Signal kann entweder darin bestehen, dass das Öffnungsverhalten von Ionenkanälen in der Zellmembran verändert wird. So bewirkt beispielsweise der Neurotransmitter Acetylcholin nach der Bindung an den (nicotinergen) Acetylcholinrezeptor das Öffnen eines nichtselektiven Kationenkanals; siehe Kap. Vorgänge an der Zielzelle, postsynaptische Potenziale (S. 59). Die Folge ist eine Depolarisation der Zelle, also ein elektrisches Signal.

Membranständige Rezeptoren können aber auch an der Bildung chemischer Signale in Zellen beteiligt sein (**Tab. 1.5**). Die Konformationsänderung des Rezeptors, die nach Bindung des extrazellulären Botenstoffs (**first messenger**) eintritt, löst kaskadenartig eine Reaktion im Zellinneren aus und führt dort zur Bildung bzw. Freisetzung eines zweiten Botenstoffs (**second messenger**). Dieser zweite, intrazelluläre Botenstoff „übersetzt" die Botschaft des first messengers, der selbst nicht ins Zellinnere gelangen kann. Außerdem führen second messenger klassisch zu einer massiven **Verstärkung des Signals**; so kann die Aktivierung von wenigen Rezeptoren die ganze Zelle beeinflussen. Zu diesen intrazellulären Botenstoffen gehören beispielsweise die zyklischen Nucleotide cAMP und cGMP sowie die intrazelluläre Konzentration freier Ca^{2+}-Ionen.

Second messenger

Die Übertragung der Information ist bei den drei erwähnten second-messenger-Systemen unterschiedlich.

cAMP-Weg

Agonisten, die über den **cAMP-Weg** (**Abb. 1.14**) eine Wirkung entfalten (z. B. Steigerung der Wasserrückresorption im distalen Sammelrohr der Niere durch das antidiuretische Hormon [ADH]; β-rezeptorvermittelte Glucosefreisetzung durch das Hormon Adrenalin aus Leberzellen), führen vermittelt über ein heterotrimeres, GTP-bindendes Protein (**G-Protein**) zu einer Stimulation der Adenylatcyclase, die cAMP aus ATP bildet. G-Proteine wirken als eine Art Verstärker zwischen dem Rezeptor in der Zellmembran und dem Effektorprotein, der Adenylatcyclase. Die Aktivierung einiger weniger Hormonrezeptoren genügt nämlich, um eine viel größere Zahl von **G-Proteinen** (G_s-Proteine)

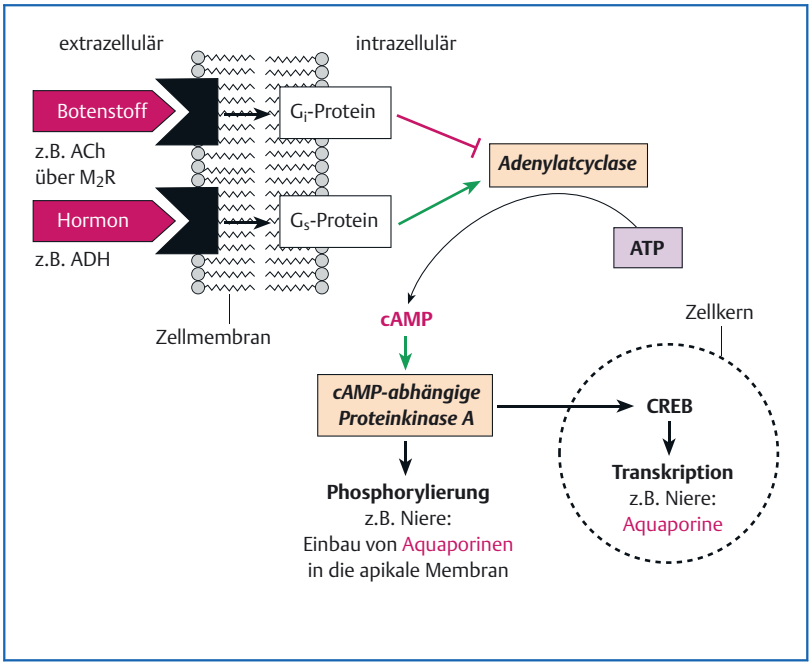


Abb. 1.14 Signalvermittlung über cAMP als intrazellulärer second-messenger-Weg. Nach Bindung an einen membranständigen Rezeptor kommt es, vermittelt über G_s-Proteine, zu einer Stimulation der Adenylatcyclase (grüner Pfeil) mit nachfolgender Bildung von cAMP. So führt das antidiuretische Hormon (ADH) zur vermehrten Bildung von cAMP, welches wiederum die Proteinkinase A aktiviert und den Einbau von apikalen Aquaporinen (S. 327) ins distale Sammelrohr stimuliert. Außerdem wird beispielsweise über den Transkriptionsfaktor cAMP-responsive element-binding protein (CREB) die Expression von Aquaporinen gesteigert. Neben G_s-Proteinen gibt es auch hemmende G-Proteine wie zum Beispiel das G_i-Protein, welches die Adenylatcyclase und damit die Bildung von cAMP hemmt (roter, geschlossener Pfeil). Acetylcholin (Ach) bindet beispielsweise am muskarinergen M_2-Rezeptor und reduziert über das G_i-Protein die Produktion von cAMP am Herzen mit u. a. negativ inotroper Wirkung (z. B. Hemmung der Schlagkraft im Vorhof).

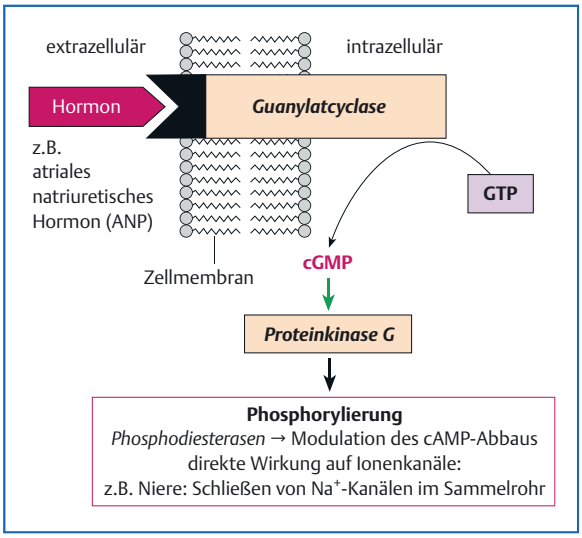


Abb. 1.15 Signalvermittlung über cGMP als intrazellulärer second-messenger-Weg. Nach Bindung an einen membranständigen Rezeptor kommt es zur Aktivierung einer membranständigen Guanylatcyclase, die cGMP bildet. Beim cGMP-Weg ist also kein G-Protein beteiligt. Bei Aktivierung durch das atriale natriuretische Peptid (ANP) werden Na^+-Kanäle durch Proteinkinase G vermittelte (grüner Pfeil) Phosphorylierung vermehrt geschlossen. cGMP kann aber auch Phosphodiesterasen aktivieren oder hemmen.

zu stimulieren. Folge ist ein Anstieg der intrazellulären Konzentration an cAMP, das seine Wirkung in der Zelle meist durch die Aktivierung der **Proteinkinase A** entfaltet. Dies ist ein Enzym, das unter dem Einfluss von cAMP Eiweiße, beispielsweise Enzyme oder Ionenkanäle, phosphoryliert. Durch die Phosphorylierung ändert sich der Funktionszustand des phosphorylierten Proteins. Beispiele hierfür sind der cAMP-abhängige Einbau von Aquaporinen in die apikale Membran von Nierenepithelzellen des distalen Sammelrohrs, eine Hemmung der Glykogensynthase an Leberzellen oder das cAMP-abhängige Öffnen von Cl^--Kanälen an Darmepithelzellen. Es gibt aber auch Rezeptoren (z. B. die Rezeptoren für das Hormon Somatostatin), deren Stimulation, vermittelt über ein **inhibitorisches G-Protein (G_i-Protein)**, zu einer Hemmung der Adenylatcyclase und damit zu einer Verminderung der cAMP-Produktion führt. Außerdem kann cAMP durch Angriff an sogenannten cAMP-responsive elements (CRE) Einfluss auf die Transkription von Genen nehmen, woraus langfristige Wirkungen dieses second messengers an einer Zelle resultieren.

cGMP-Weg

Ein extrazellulärer Botenstoff, der über den **cGMP-Weg** (**Abb. 1.15**) wirkt, ist das atriale natriuretische Hormon aus den Herzvorhöfen. Das Hormon bindet an Rezeptoren in der Zellmembran von Nierenepithelzellen des Sammelrohrs. Folge der Bindung ist eine Aktivierung einer membranständigen Guanylatcyclase. Guanylatcyclasen bilden aus GTP das cGMP, das verschiedene Wirkungen in der Zelle hat. Zum einen kann es wie cAMP Proteinkinasen aktivieren, die dann gewisse Proteine phosphorylieren. Es kann aber auch in den Abbau von cAMP eingreifen, indem es die Aktivität von Phosphodiesterasen, die cAMP abbauen, verändert. Dabei kann je nach Zelltyp und vorhandenen Phosphodiesterasen eine Hemmung oder eine Aktivierung beobachtet werden. Außerdem kann cGMP die Aktivität mancher Ionenkanäle (z. B. in Riech- oder Sehzellen) in der Zellmembran direkt beeinflussen. Im Falle des atrialen natriuretischen Hormons führt die Phosphorylierung von epithelialen Natriumkanälen (S. 322) zu einem vermehrten Schließen dieser Kanäle und damit einer gesteigerten Ausscheidung von Salzen und Wasser durch die Niere.

Ca^{2+}-Weg

Der dritte Weg, über den extrazelluläre Botenstoffe intrazellulär Wirkungen entfalten können, ist der **Ca^{2+}-Weg** (Beispiel: Kontraktion glatter Muskelzellen in Gefäßen durch das Hormon Angiotensin II oder Kontraktion von glatter Darmmuskulatur durch Acetylcholin über muscarinerge M1/3-Rezeptoren; **Abb. 1.16**). Der Hormon-Rezeptor-Komplex aktiviert, vermittelt über ein GTP-bindendes Protein, die Phospholipase C, die bestimmte Phospholipide der Zellmembran abbaut. Dabei wird ein Phosphatzucker, das **Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP_3)**, frei. IP_3 aktiviert Ca^{2+}-Kanäle auf intrazellulären Organellen wie etwa dem endoplasmatischen Reticulum, die als Ca^{2+}-Speicher in der Zelle dienen. Folge ist ein Ausstrom von Ca^{2+} aus den Speicherorganellen und ein Anstieg der Ca^{2+}-Konzentration im Cytosol. Die Entleerung der Ca^{2+}-Speicher stellt ein Signal für das Öffnen von Ca^{2+}-Kanälen in der Zellmembran dar (kapazitiver Ca^{2+}-Einstrom). Die Konzentration an Ca^{2+}-Ionen im Cytosol ist normalerweise sehr niedrig und liegt zwischen 0,1 und 1 µmol · l^{-1}, das ist mehr als 2000-mal niedriger als die Konzentration im Blutplasma (**Tab. 1.4**). Aufgrund des großen elektrochemischen Gradienten strömen Ca^{2+}-Ionen bei Öffnen der Ca^{2+}-Kanäle in die Zelle ein. Dies führt zu einem anhaltenden Anstieg der Ca^{2+}-Konzentration in der Zelle.

Bei der Phospholipidspaltung wird Diacylglycerol, ein Glycerolderivat, frei. Diacylglycerol kann zusammen mit Ca^{2+}-Ionen eine Proteinkinase C aktivieren, die wiederum andere Enzyme phosphoryliert. Wie beim cAMP- und cGMP-Weg spielt also auch beim Ca^{2+}-Weg eine Proteinphosphorylierung eine wichtige Rolle bei der Signalvermittlung in der Zelle. Dazu kommt eine Wirkung über das Ca^{2+}-abhängige Regulatorprotein Calmodulin, das die Aktivität vieler Enzyme in der Zelle zu modulieren vermag, sowie eine Wirkung von Ca^{2+} auf manche Ionenkanäle (z. B. Ca^{2+}-abhängige K^+-Kanäle). Außerdem kann eine Änderung der Ca^{2+}-Konzentration im Zellkern Einfluss auf die Transkription nehmen.

Weitere wichtige Signalwege

Über Tyrosinkinasen wirkt beispielsweise Insulin. Nach Rezeptoraktivierung werden Tyrosinkinasen und unter anderem die Proteinkinase B aktiviert. Diese phosphoryliert wiederum Enzyme und reguliert damit deren Aktivität. Der sogenannte JAK-STAT-Weg (janus kinase signal transducer and activator of transcription) hingegen vermittelt

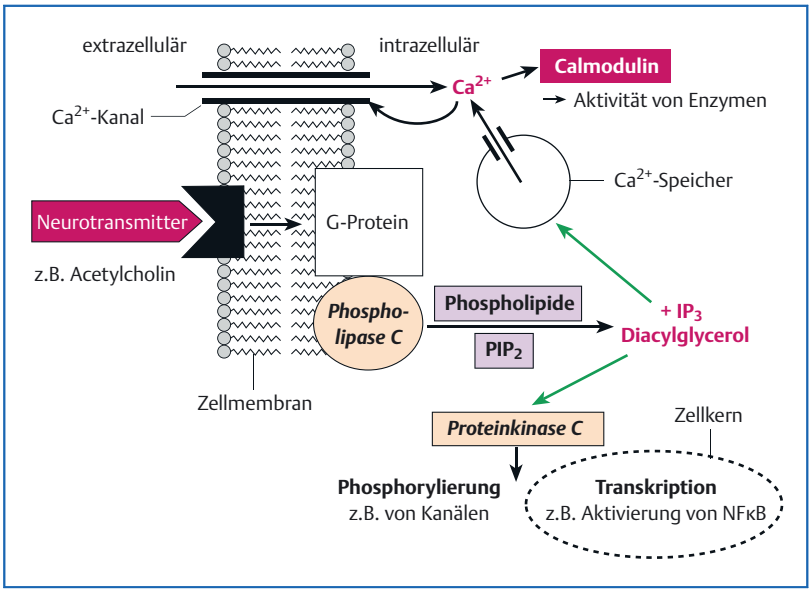


Abb. 1.16 Signalvermittlung über den intrazellulären Ca^{2+}-second-messenger-Weg. Nach Bindung an einen membranständigen Rezeptor kommt es, vermittelt über G-Proteine, zu einer Stimulation der Phospholipase C. Dieses Enzym spaltet Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2) in Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP_3) und Diacylglycerol. IP_3 setzt Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern frei und vermittelt dadurch einen anschließenden kapazitiven Ca^{2+}-Einstrom aus dem Extrazellularraum. Ca^{2+} wirkt u. a. über Calmodulin regulatorisch auf Enzyme und Ionenkanäle. Diacylglycerol aktiviert (grüner Pfeil) die Proteinkinase C und führt damit zu Phosphorylierungen. Die Transkription kann beispielsweise über den Nuklearfaktor κB (NFκB) reguliert werden.

seine Wirkung hauptsächlich über die Regulation der Expression. Dies spielt beispielsweise eine Rolle bei der Stimulation der Bildung von Erythrocyten im Knochenmark durch das Hormon Erythropoetin. Nach Bindung an einen Rezeptor werden an den Rezeptorkomplex assoziierte STAT-Proteine phosphoryliert, diese dissoziieren, dimerisieren und wandern (translozieren) aus dem Cytoplasma in den Kern. Dort binden sie an verschiedene Promotorbindungsstellen der DNA, wodurch die Expression verschiedenster Proteine reguliert wird. Entsprechend dieser besonderen Wirkung sind Aktivatoren dieses Signalweges (**Tab. 1.5**) zum Beispiel an Wachstumsprozessen beteiligt.

Tab. 1.5 Wichtige Signalwege und deren Aktivierung.

Signalwege	Beispiele für deren Beteiligung bei:
cAMP	ACTH, Acetylcholin (M_2 aber mit inhibitorischem G-Protein), Adrenalin (α_2, β_{1-3}) Angiotensin II, Calcitonin, Secretin, Somatostatin, Prostaglandine, Oxytocin, ADH (V2)
IP_3/DAG/Ca^{2+}	Acetylcholin (M1/3), Adrenalin (α_1), Bradykinin, Cholecystokinin, Gastrin, Oxytocin, antidiuretisches Hormon (V1), Prostaglandine
cGMP	atriales natriuretisches Hormon, Stickstoffmonoxid (lösliche Guanylatcyclase)
Tyrosinkinase	Insulin, insulin-like growth factors (IGF-1), einige Wachstumsfaktoren
JAK-STAT	Erythropoetin, Leptin, Prolactin, Wachstumshormon (GH), viele Cytokine (z. B. Interleukin-6)

IN ALLER KÜRZE !

Die Wirkung hydrophober extrazellulärer Botenstoffe wird durch eine Änderung der intrazellulären Konzentration von second messengern (cAMP, cGMP, Ca^{2+}) umgesetzt, während die Wirkung der meisten lipophilen Botenstoffe in der Hauptsache durch eine Änderung der Transkription vermittelt wird.

1.6.4 Zellzyklus, Wachstum und Apoptose

Das Leben der Zelle beginnt mit einer mitotischen (oder meiotischen) **Zellteilung** und schließt – soweit es sich um proliferierende Zellen handelt – mit der nächsten Zellteilung ab. Der zeitliche Ablauf dieses **Zellzyklus** umfasst vier Phasen (**Abb. 1.17**). Unmittelbar nach Beendigung einer Mitose (**M-Phase**) folgt die sogenannte **G_1-Phase** (G = gap = Lücke). Die jetzt diploide Zelle wächst und erbringt dabei zahlreiche Syntheseleistungen wie beispielsweise Membransynthese und Proteinaufbau. Die nächste Phase des Zellzyklus wird als **S-Phase** (S = Synthese der DNA) bezeichnet, während der die Replikation der DNA erfolgt. Tetraploid tritt nun die Zelle in die meist kurze **G_2-Phase** ein. In ihr erfolgt die Vorbereitung auf die nächste M-Phase. Bei nicht ausreichender Versorgung mit den für diesen Zellzyklus erforderlichen Substanzen, etwa Hauptnährstoffe oder bestimmte Wachstumsfaktoren, oder um die Teilungsaktivität einzustellen, können Zellen von der G_1-Phase in die sogenannte **G_0-Phase** eintreten, die sehr lange, mitunter lebenslang, dauern kann.

Die Erneuerungsfähigkeit des Gewebes, die Aufrechterhaltung konstanter Organgrößen und die Veränderbarkeit bzw. Anpassungsfähigkeit physiologischer Mechanismen setzen voraus, dass Zellen unter entsprechenden Bedingungen ohne Auslösung von Entzündungsreaktionen oder Antikörperbildung eliminiert werden können. In anderem Gewebe wie beispielsweise dem Darmepithel findet eine ständige Zellneubildung aus Stammzellen in den

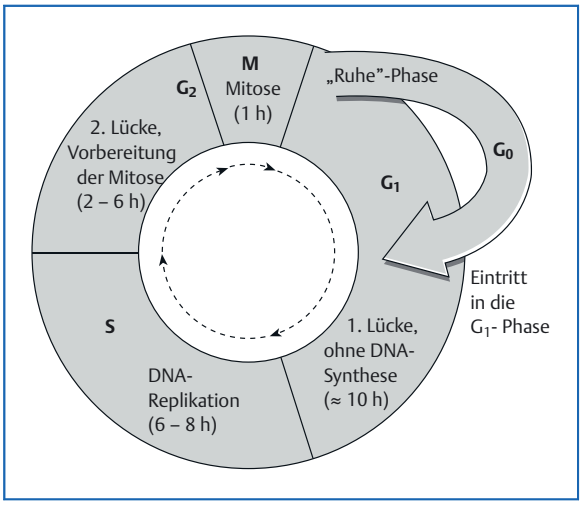


Abb. 1.17 Zellzyklus einer Säugetierzelle mit einer mittleren Generationsdauer von 24 Stunden. Die ersten drei Phasen bilden die Interphase: die G_1-Phase, die S-Phase und die G_2-Phase. Während der kürzesten Phase, der M-Phase (M = Mitose), werden die neuen Chromosomen in einem komplexen Vorgang auf die Tochterzellen verteilt. Viele in Geweben vorkommende Zellen, die sich nicht teilen, verlassen den Zellzyklus und befinden sich im G_0-Zustand („Ruhe"-Phase).

Krypten statt; die ausgereiften Zellen an den Zottenspitzen im Dünn- bzw. im Oberflächenbereich des Dickdarms gehen nach wenigen Tagen zugrunde, um „Platz" für die neu gebildeten Zellen zu schaffen. Dieser physiologische Zelltod (**Apoptose**; griech. „Fallen der Blätter") erfolgt nach einem festgelegten Programm (**programmierter Zelltod**). Die Apoptose beginnt meist in der G_0-Phase mit dem Schrumpfen des Nucleus und endet mit der Auflösung der Zellmembran. Die freigesetzte DNA wird rasch abgebaut und zusammen mit den übrigen Zellresten von Makrophagen phagocytiert. Zu beachten ist, dass immer nur einzelne Zellen in einem ansonsten gesunden Organ von Apoptose betroffen sind. Dadurch unterscheidet sich die Apoptose klar von der **Zellnekrose**, bei der in der Regel mehrere Zellen eines Organs geschädigt sind. Bislang ist nicht genau geklärt, wie viele Faktoren und welche intrazellulären Signalkaskaden im Einzelnen an der Auslösung der Apoptose beteiligt sind. Es scheint gesichert, dass die Aktivierung einer spezifischen **Endonuclease** ein zentrales Ereignis bei der Apoptose darstellt. Die Endonuclease fragmentiert das Chromatin.

Alle Gewebe müssen in der Embryonal- und Fetalphase Größe und Zellzahl erhöhen, also Wachstum zeigen; ein Prozess, der bei den meisten Geweben auch postnatal weiterverläuft. Dabei werden zwei Formen des Wachstums unterschieden: **Hypertrophie** bedeutet, dass die einzelnen Zellen, aus denen sich ein Organ zusammensetzt, an Größe zunehmen. **Hyperplasie** dagegen heißt, dass die Anzahl der Zellen, aus denen das Organ besteht, zunimmt. Wachstum findet auch postnatal statt, wenn in einem Gewebe das Gleichgewicht zwischen Zellaufbau und -abbau zugunsten des Ersteren verschoben ist. Voraussetzung ist eine **anabole Stoffwechsellage**, d. h. ein Überwiegen der Stoffwechselvorgänge, die zur Bildung neuer Zellsubstanz führen. Dabei unterscheiden sich einzelne Organe darin, in welcher Art ihr Wachstum stattfindet. Beim Fettgewebe beispielsweise führt eine vermehrte Fettspeicherung bei erhöhter Energiezufuhr mit der Nahrung lediglich zu einer Vergrößerung der fettspeichernden Vakuolen der weißen Fettzellen und damit zu einer Hypertrophie. Andere Gewebe wie beispielsweise die Leber oder die Epidermis vermitteln ihr Wachstum über Hyperplasie. Diese Fähigkeit gewährleistet beispielsweise bei Verletzungen der Haut eine schnelle Regenerationsfähigkeit des Organs.

IN ALLER KÜRZE !

Der Zellzyklus umfasst vier Phasen: M-, G_1-, S- und G_2-Phase. Der physiologische Zelltod wird als Apoptose bezeichnet; er erfolgt nach einem genetisch festgelegten Programm.

Weiterführende Literatur

Alberts B, Bray D, Hopkin K et al. Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie. 4. Aufl. Weinheim: Wiley; 2012

Cunningham JG, Klein BG. Textbook of Veterinary Physiology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.

Heinrich PC, Müller M, Graeve L Hrsg. Biochemie und Pathobiochemie. 9. Aufl. Berlin: Springer; 2014

Nelson D, Cox M. Lehninger Biochemie. 4. Aufl. Heidelberg: Springer; 2009

Niessen CM. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. J invest dermatol 2007; 127: 2525–2532

2 Allgemeine Neurophysiologie

Martin Diener, Bernd Schröder

2.1 Aufgaben des Nervensystems

DAS WICHTIGSTE VORWEG

Zwar sind Wirbeltiere mit einer Vielzahl unterschiedlicher Nervenzellen ausgestattet, die sich in Struktur und Eigenschaften unterscheiden, doch verwenden alle Neurone dieselben grundlegenden Mechanismen, um Information zu verarbeiten und weiterzuleiten. An ihrem sensorischen Ende weist die Nervenzelle eine Zone auf, die darauf spezialisiert ist, Signale zu empfangen, die dann in einer angeschlossenen Zone verarbeitet und integriert werden können. Die dritte Zone ist dafür zuständig, die integrierten Signale längs des Neurons (oft sehr schnell und über potenziell weite Strecken, beispielsweise in der Größenordnung von Metern bei der Innervation der Extremitätenmuskulatur bei Großtieren) zur Endzone weiterzuleiten, wo die Signale auf andere Zellen übermittelt werden können. Die charakteristische Polarität des Neurons ist wichtig für eine gerichtete Erregungsleitung: Signale werden vom sensorischen Ende der Zelle zum anderen geleitet und nicht umgekehrt. Die Informationsweiterleitung erfolgt am sensorischen Ende durch synaptische Potenziale, die bei überschwelliger Depolarisation ein Aktionspotenzial auslösen. Die wichtigste Form der Signalübertragung von Neuronen auf andere Zellen erfolgt über Neurotransmitter, also chemische Botenstoffe, die über Rezeptoren auf der postsynaptischen Membran die Funktion der innervierten Zelle verändern.

2.2 Nervengewebe

Das Nervengewebe ist aus **Neuronen** (Nervenzellen) und **Gliazellen** aufgebaut, die die Neurone umgeben und den Raum zwischen ihnen ausfüllen. Nervenzellen sind erregbar. Das bedeutet, dass sie in der Lage sind, durch rasche Änderung ihres Membranpotenzials Signale zu erzeugen und weiterzuleiten. Diese Potenzialänderungen nennt man **Aktionspotenziale**. Darunter versteht man schnelle Veränderungen des Membranpotenzials, die sich selbst beenden, sodass das Membranpotenzial automatisch wieder zum Ruhepotenzial zurückkehrt.

2.2.1 Bau und funktionelle Eigenschaften des Neurons

Neurone unterscheiden sich von den übrigen Körperzellen in mehreren Aspekten. Form und Größe von Neuronen im Organismus sind sehr variabel. Diese Zellen sind in der Lage, eine durch einen Reiz ausgelöste Erregung weiterzuleiten, und sie können spezielle Strukturen, die Synapsen, ausbilden, über die Signale entweder chemisch oder (seltener) elektrisch auf andere Nerven- oder Effektorzellen übertragen werden.

Ein Neuron besteht aus dem eigentlichen Zellkörper (**Soma**), der den Nucleus und das ihn umgebende Cytoplasma mit Organellen wie dem Golgi-Apparat und dem endoplasmatischen Reticulum etc. enthält. Vom Soma gehen unterschiedlich viele Fortsätze aus. Als Beispiel für den Aufbau eines im Körper häufig vorkommenden Nervenzelltyps ist in **Abb. 2.1** ein motorisches Neuron (Motoneuron (S. 149)) schematisch dargestellt. Das Motoneuron wird wegen seines sternförmigen Aussehens auch als **multipolares Neuron** bezeichnet. Gewöhnlich bildet das Neuron zwei Typen von Fortsätzen: das Axon und die Dendriten. Das Axon leitet die elektrischen Signale (Erregungen), ausgehend vom Axonhügel („**Triggerzone**"), zu anderen Neuronen im zentralen und peripheren Nervensystem und zu **Effektorzellen** (**efferente Erregungsleitung**, „Output von Information"), während die Dendriten, die sich vom Zellkörper wie Antennen ausdehnen (und eine große Oberfläche besitzen), die Signale der Axone anderer Zellen empfangen können („Input von Information") und dann dem Soma zuführen (**afferente Erregungsleitung**). Oft teilt sich das Axon an seinem distalen Ende in der Peripherie in Verzweigungen (**Kollateralen**) auf und kann so seine Nachricht gleichzeitig an viele verschiedene Zellen senden. Efferenzen verschiedener vorgeschalteter Neurone bilden synaptische Kontakte an derselben Nervenzelle (**Konvergenz der Informationsübertragung**). Die Nervenzelle kann ihrerseits über Kollateralen des Axons Kontakte mit mehreren nachgeschalteten Neuronen aufnehmen (**Divergenz** der **Informationsübertragung**). Interneurone, die Informationen zwischen Nervenzellen vermitteln, sind allgemein **bipolar** aufgebaut, während die **pseudounipolaren Neurone** (mit einem Axon und nur einem langen Dendriten) gewöhnlich sensible Nervenzellen darstellen (**Abb. 2.1**, oben rechts).

Neurone lassen sich funktionell in drei Klassen unterteilen: sensible Neurone, Interneurone und Motoneurone. **Sensible** Neurone (S. 65) dienen allgemein der Registrierung von Reizen (das sind in der Sinnesphysiologie chemische oder physikalische Ereignisse in der Umwelt oder dem eigenen Körper) und übermitteln Informationen. **Interneurone** bilden zahlenmäßig bei Weitem die größte Teilfraktion und vermitteln Informationen zwischen Nervenzellen. Motoneurone (S. 149) senden Befehle an nichtneuronale Effektorzellen, wie beispielsweise Muskelzellen (klassische Motoneurone bzw. vasomotorische Neurone im Fall der Innervation der Gefäßmuskulatur) oder Drüsen-

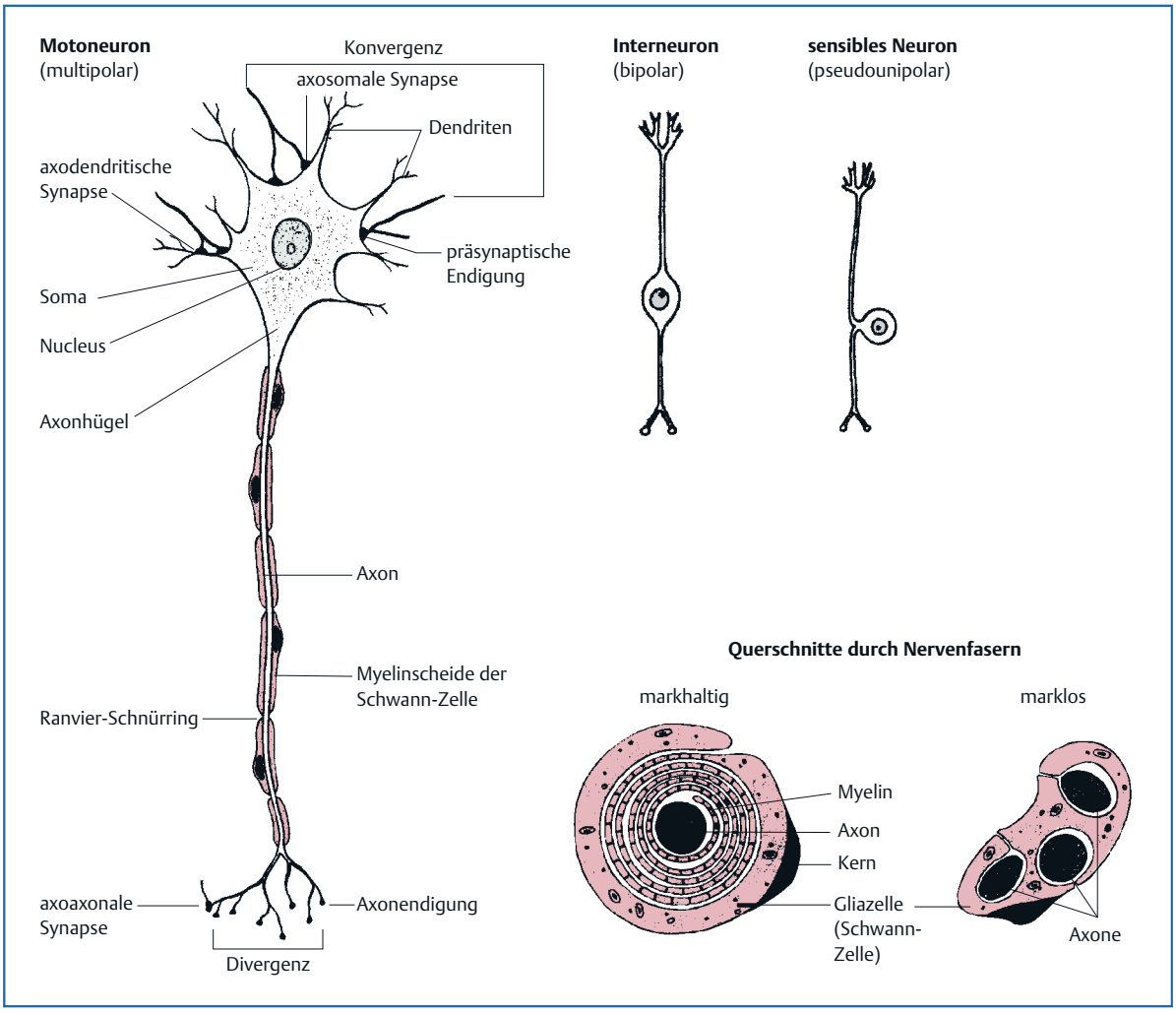


Abb. 2.1 Schematischer Bau einer Nervenzelle (links) am Beispiel eines multipolaren Motoneurons. Weitere Beispiele für Neurone unterschiedlicher Morphologie sind rechts oben dargestellt. Bipolare Neurone besitzen nur zwei Fortsätze (ein Axon und ein Dendrit) und sind häufig sensorische Neurone. Auch bei den pseudounipolaren Neuronen gibt es nur ein Axon und einen Dendriten, die aber an ihren Mündungsstellen ineinander übergehen; sie kommen beispielsweise in den Spinalganglien vor. Je nachdem, ob Axone von einer Myelinscheide umgeben sind oder nicht, unterscheidet man markhaltige und marklose Nervenfasern (rechts unten).

zellen (secretomotorische Neurone), und beeinflussen damit deren Aktivität.

Die Verbindungsstelle einer axonalen Endigung mit einer anderen Zelle wie etwa einer Nervenzelle oder einer Skelettmuskelfaser wird als **Synapse** bezeichnet. Diejenige Nervenzelle, die ein Signal überträgt, wird **präsynaptisches** Neuron genannt, diejenige Nervenzelle, die das Signal empfängt, wird als **postsynaptisches** Neuron bezeichnet. Je nach der Lokalisation der Verbindungsstellen zwischen einzelnen Neuronen sprechen wir von einer **axosomatischen** Synapse, wenn ein Axon oder eine Axonkollaterale auf dem Soma eines anderen Neurons endet. Entsprechend heißt eine Synapse zwischen einem Axon und einem Dendriten eine **axodendritische** Synapse und zwischen zwei Axonen eine **axoaxonale** Synapse (**Abb. 2.1**). Axoaxonale Synapsen bilden sich zwischen den Endigungen der prä- und postsynaptischen Zelle. Sie haben daher meist keinen direkten Einfluss auf die Impulsentstehung, sondern modulieren vor allem die Transmitterfreisetzung der postsynaptischen Zelle.

Im Axon können Substanzen, die im Soma gebildet werden, wie Neurotransmitter oder deren Vorstufen, Membranvesikel, Enzyme usw., unter Beteiligung motorischer Proteine des Cytoskeletts (S. 27) wie beispielsweise Kinesine und Dyneine zu den terminalen Endigungen transportiert werden (**anterograder Transport**). Die Geschwindigkeit kann bis zu 40 cm pro Tag betragen. Von pathophysiologischem Interesse ist der **retrograde Transport**, der von den terminalen Endigungen eines Axons in Richtung Soma erfolgt, weil auf diesem Weg Fremdstoffe, wie zum Beispiel Herpesviren oder Tetanustoxin, in das Gehirn oder das Rückenmark gelangen können.

IN ALLER KÜRZE !

Das Nervengewebe ist aus Neuronen und Gliazellen aufgebaut.

2.2.2 Funktionen der Gliazellen

Bei den **Gliazellen** handelt es sich um **nichterregbare Zellen** des Nervengewebes, die je nach Gliatyp unterschiedliche Funktionen innehaben können. **Oligodendrocyten** (im Zentralnervensystem) und **Schwann-Zellen** (im peripheren Nervensystem) haben **Isolierungsfunktion** (**Abb. 2.2**, **Tab. 2.1**). Diese Zellen umhüllen die Axone und bilden um sie eine isolierende **Myelinscheide**, die dadurch entsteht, dass sich die Zellmembran der Gliazelle (vergleichbar mit einer Rolle Toilettenpapier) mehrfach um den Fortläufer der Nervenzelle wickelt (**Abb. 2.1**, unten rechts). Auch die Axone von marklosen Nerven sind von Schwann-Zellen umgeben; diese bilden aber keine Myelinscheide aus. **Astrogliazellen** können Abgrenzungen des Nervengewebes gegenüber Blutgefäßen bilden und sind am Aufbau der **Blut-Hirn-Schranke** beteiligt. Gliazellen dienen außerdem der Ernährung der Neurone, da beispielsweise Glucose bei einer Nervenzelle, die komplett von einer Gliahülle umgeben ist, erst durch diese transportiert werden muss, bevor sie dem Neuron zur Verfügung steht.

Da sie anders als Neurone während des gesamten Lebens ihre Teilungsfähigkeit behalten, dienen sie auch zum Ausfüllen neuronaler Zelldefekte (**Glianarben**). Gliazellen können verschiedene **Neurotransmitter** (synaptische Botenstoffe) und **Neuromodulatoren** (länger und/oder über größere Distanzen hin wirksame neuronale Botenstoffe) synthetisieren, aufnehmen und freisetzen; es gibt jedoch keinen Beweis, dass Gliazellen direkt in die Informationsübertragung einbezogen sind, obwohl man mittlerweile weiß, dass sie auch spannungsabhängige Na^+-Kanäle exprimieren können, denen eine zentrale Rolle bei der Erzeugung von Aktionspotenzialen (S. 46) in Neuronen zukommt. Eine weitere Funktion der Gliazellen besteht in der Pufferung von überschüssigem extrazellulärem K^+, das sich bei intensiver neuronaler Aktivität ansonsten im Extrazellularraum anreichern würde. Außer den oben beschriebenen Gliazellen, die zusammenfassend als **Makroglia** bezeichnet werden, findet sich auch Mikroglia (S. 129) im Zentralnervensystem, deren Zellen zur Phagocytose befähigt sind und damit Abwehrfunktion übernehmen.

IN ALLER KÜRZE !

Neurone sind erregbare Zellen, die allgemein durch viele kurze Zellfortsätze, die Dendriten, und durch einen langen Fortsatz, das Axon, charakterisiert sind. Gliazellen übernehmen überwiegend Stütz-, Isolations- und Ernährungsfunktionen im Nervengewebe.

Tab. 2.1 Die vier Grundtypen der Gliazellen und ihre Hauptfunktionen.

Typen	Funktionen
Mikroglia	Makrophagen-ähnliche Zellen, endogenes Verteidigungs- und Immunsystem im ZNS; können Zelldetritus und Pathogene durch Phagocytose beseitigen
Astrocyten	Mechanische Unterstützung des Nervengewebes im ZNS, Regulation der Nährstoff-, Ionen- und Atemgas-Verteilung und Homöostase, Aufnahme und Recycling von Neurotransmittern, können Ersatzgewebe bilden, mögliche Rolle für das Langzeitgedächtnis
Oligodendrocyten	Stützgewebe, Isolation von Axonen im ZNS, Ernährungsfunktion
Schwann-Zellen	Umschließen von Axonen im PNS mit Myelinscheiden (markhaltige Fasern) oder einfache Umhüllung oder Einbettung durch die Gliazelle (marklose Fasern), Ernährung der Axone, Beeinflussung des axonalen Wachstums

ZNS: zentrales Nervensystem; PNS: peripheres Nervensystem

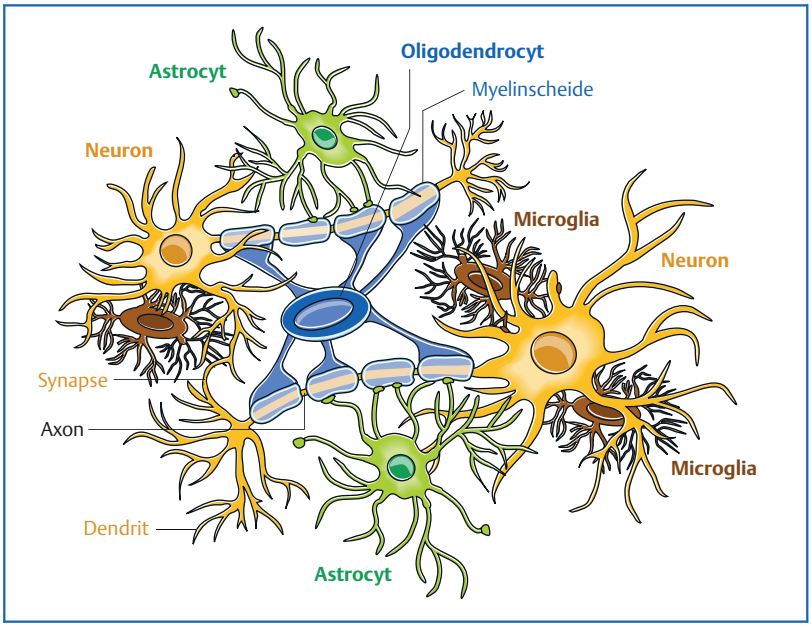


Abb. 2.2 Schematischer Bau von Neuronen und den vier Grundtypen von Gliazellen im Zentralnervensystem.

2.3 Grundprinzipien der Erregung von Nervenzellen

2.3.1 Definitionen

Wie im Kapitel Membranpotenzial (S. 32) beschrieben, entsteht an einer Membran, durch die unterschiedliche Ionen aufgrund der **selektiven Permeabilität** der **Zellmembran** verschieden schnell diffundieren und an der ein Konzentrationsgradient anliegt, ein **Diffusionspotenzial**, dessen Größe mit der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung berechnet werden kann. Bei erregbaren Zellen im ruhenden Zustand (also ohne dass gerade ein Aktionspotenzial abläuft) wird dieses Membranpotenzial auch als **Ruhemembranpotenzial** bezeichnet. Wegen der in Ruhe vergleichsweise hohen K^+-Permeabilität der Nervenzellmembran hängt das Ruhemembranpotenzial vor allem vom jeweils vorliegenden Konzentrationsgradienten für K^+ ab und liegt damit in der Nähe des dadurch erzeugten K^+-Gleichgewichtspotenzials. Vereinbarungsgemäß ist das Zellinnere negativ gegenüber dem Außenmilieu. Bei den meisten Nervenzellen liegt das Ruhemembranpotenzial zwischen –70 und –90 mV. Auch unter Ruhebedingungen diffundieren in beiden Richtungen Na^+- und K^+-Ionen durch die Zellmembran. Dieser als Ruheeinstrom bzw. -ausstrom bezeichnete Vorgang, der letztlich zu einem Konzentrationsausgleich führen würde, wird fortdauernd durch die Aktivität der **Na^+/K^+-Pumpe** ausgeglichen. Dabei wird pro Transportschritt (Austausch von 3 Na^+ gegen 2 K^+) eine positive Ladung aus der Zelle herausgeschleust. Dieser direkte Beitrag des Pumpstroms zum Ruhemembranpotenzial ist allerdings nicht sehr groß; bei einer kurzfristigen Blockade der Na^+/K^+-Pumpe würde das Ruhemembranpotenzial nur um 2–4 mV positiver. Von zentraler Bedeutung ist die Na^+/K^+-Pumpe aber für die langfristige Aufrechterhaltung der Na^+- und K^+-Konzentrationsgradienten zwischen dem Zellinneren und dem Außenmedium der Zellen, der die Grundvoraussetzung für die Ausbildung eines Diffusionspotenzials darstellt.

Änderungen des Ruhemembranpotenzials zu negativeren oder positiveren Membranpotenzialen hin werden als **Hyperpolarisation** bzw. **Depolarisation** bezeichnet. Solche Änderungen des Membranpotenzials können auf zwei Mechanismen zurückgehen. Zunächst führt jeder Stromfluss durch die Membran passiv entsprechend dem Ohm'schen Gesetz ($U = R \cdot I$) zu einer Änderung des Membranpotenzials, d. h. zu einer Spannungsänderung an dem „Membranwiderstand". Solche Änderungen des Membranpotenzials, bei dem es nicht zum Öffnen von spannungsgesteuerten Ionenkanälen kommt (**unterschwellige Reize**), stellen **passive Membranantworten** dar und werden **elektrotonische Potenziale** genannt. Antworten der Membran auf eine Hyperpolarisation sind in der Regel passiv. Das gilt auch für Antworten auf geringfügige Depolarisationen, die auch als unterschwellige Reize bezeichnet werden. Mit dem Begriff **Reiz** bezeichnet man in der Neurophysiologie alle Ursachen, die eine Depolarisation der Membran einer erregbaren Zelle zur Folge haben. Das kann im Falle einer Sinneszelle ein physikalisches oder chemisches Ereignis aus der Umwelt oder dem eigenen Körper, im Falle eines Interneurons die Anwesenheit eines erregenden Neurotransmitters oder im Experiment die Injektion eines depolarisierenden Stromes in die Zelle bzw. das Anlegen eines äußeren elektrischen Feldes sein. Wenn der Reiz so groß ist, dass das Membranpotenzial den Schwellenwert erreicht (**überschwelliger Reiz**), wird an einer erregbaren Zelle ein Aktionspotenzial ausgelöst. Erreicht die Depolarisation nämlich einen kritischen Wert, das **Schwellenpotenzial**, ändert sich das elektrische Verhalten des Neurons schlagartig und es bildet sich ein Aktionspotenzial (S. 46) aus, das dem Alles-oder-Nichts-Prinzip gehorcht. Aktionspotenziale werden also durch **überschwellige Reize** (d. h. überschwellige Depolarisationen) ausgelöst. Der Schwellenwert liegt bei den meisten Nervenzellen zwischen –50 und –60 mV.

IN ALLER KÜRZE !

Das Ruhemembranpotenzial eines Neurons liegt zwischen –70 und –90 mV und liegt damit in der Nähe des K^+-Gleichgewichtspotenzials. Aktionspotenziale werden durch überschwellige Reize ausgelöst. Das Schwellenpotenzial liegt zwischen –50 und –60 mV.

2.3.2 Passive Membranantwort auf unterschwellige Reize

Elektrotonische Potenziale spielen bei Nervenzellen eine wichtige Rolle bei der Erregungsweiterleitung (S. 54) und auch bei postsynaptischen Potenzialen (S. 59), die von einem Strom an der postsynaptischen Membran erzeugt werden. Sie entscheiden, ob das postsynaptische Potenzial an einem Dendriten letztlich zu einer unter- oder überschwelligen Depolarisation an der Triggerzone (**Abb. 2.10**) führt, und sie haben entscheidenden Einfluss auf die Geschwindigkeit, mit der ein Aktionspotenzial weitergeleitet wird. Die passiven elektrischen Eigenschaften der Nervenzelle, die im Unterschied zu den aktiven nicht auf das vermehrte Öffnen oder Schließen spannungsabhängiger Ionenkanäle zurückgehen (zur weiteren Unterscheidung der „passiven" und „aktiven" Antworten dient **Tab. 2.2**), sind konstant, d. h., sie ändern sich während des Reizes und der Erregungsleitung nicht. Ein Neuron hat drei relevante passive elektrische Eigenschaften: den **Membranwiderstand**, die **Membrankapazität** und den intrazellulären **Längswiderstand** von Axon und Dendriten.

ZUM WEITERLESEN

Der Membranwiderstand bestimmt die maximale Amplitude der Membranantwort

Nach dem Ohm'schen Gesetz ($U = R \cdot I$) ist die Amplitude eines elektrotonischen Potenzials (ΔV), beispielsweise einer Depolarisation, die durch einen länger einwirkenden Reizstrom (I_{Reiz}) ausgelöst wird, gegeben durch:

$$\Delta V = R_{in} \cdot I_{Reiz} \qquad (2.1)$$

Der Membranwiderstand (R_{in}; auch Eingangswiderstand oder input resistance genannt, Einheit Ω) der Zelle hängt vom spezifischen Membranwiderstand (R_{mem}; Einheit $\Omega \cdot m^2$] ab, der von

der Dichte der Ionenkanäle in der Zellmembran, ihrer Einzelkanalleitfähigkeit und ihrer Offenwahrscheinlichkeit bestimmt wird. R_{in} einer Zelle berechnet sich aus R_{mem}/Membranfläche. Das bedeutet, dass von zwei Neuronen, bei denen an einer Synapse durch Transmittereinwirkung der gleiche synaptische Strom induziert wird, das jeweilige Neuron mit dem größeren Membranwiderstand mit einem größeren elektrotonischen Potenzial antwortet. Bei größeren Neuronen mit Dendriten und Axonen kann neben dem Membranwiderstand auch der Cytoplasmawiderstand von Bedeutung sein, da passive Ionenbewegungen nicht nur (über Ionenkanäle vermittelt) durch die Zellmembran, sondern auch entlang des Cytoplasmas fließen. Auf die Bedeutung des Membranwiderstands für die Erregungsleitung wird in Kap. 2.4.2 weiter eingegangen.

Die Membrankapazität verlangsamt den Zeitverlauf elektrotonischer Potenziale

Physikalisch verhält sich die Zellmembran bei passiven Potenzialänderungen wie ein Kondensator, dem ein Ohm'scher Widerstand parallel geschaltet ist (**Abb. 2.3**). Biologische Grundlage dafür ist, dass die Lipidphase der Membran wie ein Kondensator Ladungen trennen bzw. speichern kann. Gleichzeitig kann die Membran aber auch Ionen durch spezielle Proteine, nämlich Ionenkanäle, passieren lassen, was elektrisch einem Ohm'schen Widerstand entspricht. Zu Beginn eines experimentell angelegten Stromstoßes in die Zelle wird zuerst der Membrankondensator auf- bzw. umgeladen (nimmt also elektrische Ladung auf), wodurch sich die Spannung an der Membran zeitverzögert ändert. Je stärker solch ein Kondensator, der immer nur eine begrenzte Kapazität besitzt, aufgeladen ist, desto mehr Strom fließt durch den Ohm'schen Widerstand, also die Ionenkanäle, der Membran. Demnach erfolgt die Spannungsantwort langsamer als die Änderung des sie induzierenden Reizstroms, wie beispielsweise eines Rechteckstrompulses, und nähert sich exponentiell ihrer maximalen Amplitude, die dem Spannungsabfall an dem reinen Ohm'schen Widerstand der Membran entspricht, an. Die Zeit, in der das Membranpotenzial 63 % seines Endwertes erreicht hat, wird als **Membranzeitkonstante τ** bezeichnet. Diese physiologische Kenngröße der passiven elektrischen Membraneigenschaften beträgt bei verschiedenen Nervenzellen 1–20 ms. Die Membranzeitkonstante τ lässt sich aus dem Produkt von Widerstand und Kapazität der Membran ($\tau = R \cdot C$) errechnen. Der Zeitverlauf eines elektrotonischen Potenzials ist danach eine Funktion des Stromes über der Zellmembran, seiner Dauer (denn diese bestimmt die Ladungsmenge, die in die Zelle ein- bzw. aus ihr ausströmt) sowie der Membrankapazität. Diese steigt mit der Fläche der Zellmembran, sodass bei einem größeren Neuron mehr Strom benötigt wird als bei einem kleineren Neuron, um die gleiche Membranpotenzialänderung zu erzeugen.

Der Längswiderstand von Axon und Dendriten beeinflusst Effizienz und Geschwindigkeit der Erregungsleitung

Die bisherigen Betrachtungen bezüglich Membranwiderstand und -kapazität bezogen sich auf die Erregungsleitung innerhalb des Zellkörpers, sodass Entfernungseffekte auf die Ausbreitung des elektrotonischen Signals vernachlässigt werden konnten. Eine unterschwellige Membranantwort wie eine Depolarisation nimmt entlang ihrer Wanderung in einem Dendriten, einem Axon oder über einen großen Zellkörper mit zunehmender Entfernung vom Entstehungsort ab (**Abb. 2.4**). Das liegt daran, dass die Amplitude der Depolarisation nicht nur vom Membranwiderstand, sondern auch vom Längswiderstand des cytoplasmatischen Innenraumes beeinflusst wird. Je länger die Strecke ist, die ein Strom entlang solch eines cytoplasmatischen Widerstands fließt, desto geringer wird das Membranpotenzial, da der Ohm'sche Widerstand eines Kabels mit zunehmender Kabellänge linear ansteigt. Die Folge ist, dass die Amplitude des elektrotonischen Potenzials mit der Entfernung vom Ort der Strominjektion exponentiell abnimmt (**Abb. 2.4**). Außerdem wird bei der passiven Fortleitung eines elektrotonischen Potenzials, wie es etwa bei der Fortleitung von Aktionspotenzialen (S. 54) im Bereich der Internodien (das ist der myelinisierte Abschnitt des Axons zwischen zwei Ranvier'schen Schnürringen) der Fall ist, mobile elektrische Ladung „verbraucht", um die Kapazität der angrenzenden Zellmembran aufzuladen. Die Strecke, an der das Signal schließlich auf 1/e (37 %) der Ausgangsamplitude am Entstehungsort abgenommen hat, wird als **Membranlängskonstante λ** bezeichnet. Sie ist umso größer, je besser die Isolierung der Membran (großer Membranwiderstand, sodass weniger Ladung durch Ionenstrom durch die Membran in den Extrazellularraum verbraucht wird) und umso niedriger der Längswiderstand (der seinerseits im umgekehrten Verhältnis zum Axondurchmesser steht) ist. λ stellt damit ein wichtiges Maß zur Charakterisierung der „Kabeleigenschaften" der Nervenfasern dar. An verschiedenen Zellen hat die Membranlängskonstante Werte zwischen 0,1 und 1 mm. Elektrotonische Potenziale sind an Nervenfasern also höchstens einige Millimeter weit wirksam. Die Nervenfaser weist demnach relativ schlechte Leitereigenschaften auf. Auf die Bedeutung der Membranzeitkonstanten τ und der Membranlängskonstanten λ wird in Zusammenhang mit der räumlichen und zeitlichen Summation von Signalen (S. 61) eingegangen.

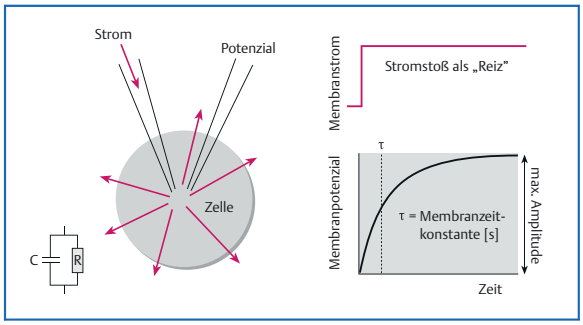


Abb. 2.3 Verlauf des elektrotonischen Potenzials an einer kugelförmigen Zelle. Mit der linken Mikroelektrode wird ein Einwärtsstrom in die Zelle injiziert, d. h., es fließen Kationen in die Zelle (rote Pfeile: Stromfluss); mit der rechten Mikroelektrode wird die Änderung des Membranpotenzials gemessen. Rechts im Bild sind der Verlauf des Stroms in die Zelle (oben) und die resultierende elektrotonische Änderung des Membranpotenzials (unten) dargestellt. Die Zeit, die verstreicht, bis 63 % der maximalen Spannungsänderung erfolgt sind, wird als Membranzeitkonstante τ bezeichnet. Das passive Verhalten der Membran lässt sich quasi nachahmen an einem elektrischen „Ersatzschaltbild" (links unten): Die Zellmembran vereint physikalisch gesehen Eigenschaften eines Kondensators (C), d. h., auf beiden Seiten der für Ionen impermeablen Lipidschicht der Membran kann Ladung akkumuliert werden, und eines Widerstands (R), d. h., durch Ionenkanäle ist ein Stromfluss durch die Membran möglich. Zu Beginn des Stromstoßes in die Zelle wird zuerst der Membrankondensator aufgeladen. Je stärker solch ein Kondensator, der immer nur eine begrenzte Kapazität besitzt (bei einer Zellmembran recht konstant 10^{-14} F · µm^{-2}; das bedeutet, es genügt eine Ladungsmenge von 10^{-14} Coulomb, um an einer Membranfläche von 1 µm^2 eine Spannung von 1 V aufzubauen), aufgeladen ist, desto mehr Strom fließt durch den Ohm'schen Widerstand, also die Ionenkanäle, der Membran. Am Ende des lang anhaltenden Strompulses, wenn der Membrankondensator quasi komplett aufgeladen ist und keine weitere elektrische Ladung mehr aufnimmt, wird die Amplitude der resultierenden Potenzialänderung daher rein vom Ohm'schen Widerstand der Membran bestimmt. Die Membranzeitkonstante τ lässt sich errechnen aus dem Produkt von Membrankapazität und Membranwiderstand ($\tau = R \cdot C$).

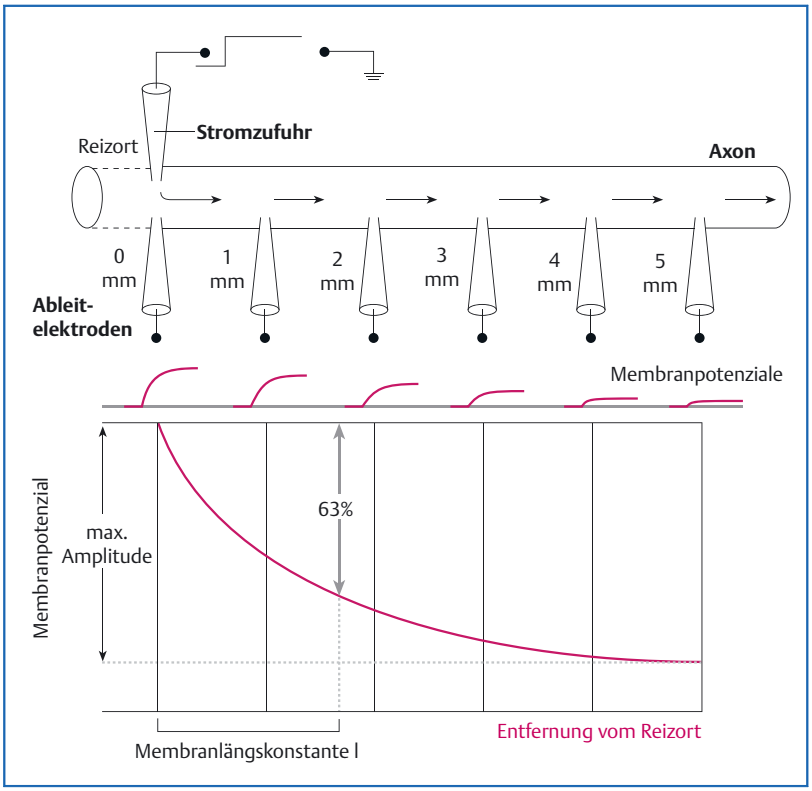


Abb. 2.4 Verlauf des elektrotonischen Potenzials im Axon eines Neurons nach einem unterschwelligen Reiz. Oben Applikation eines unterschwelligen Stromstoßes in ein Axon und abgeleitete Membranantworten in unterschiedlichen Entfernungen (in mm) vom Applikationsort, unten Darstellung des jeweiligen Plateauwertes des sich einstellenden Membranpotenzials (Amplitude) als Funktion der Entfernungen vom Reizort. Die Änderung des Membranpotenzials nimmt exponentiell mit wachsender Entfernung vom Reizort ab. Die Membranlängskonstante λ gibt die Entfernung vom Reizort an, bei der die Amplitude um 63 % des Ausgangswertes (gemessen direkt am Ort der Stromapplikation) abgefallen ist.

IN ALLER KÜRZE !

Die passiven elektrischen Eigenschaften der Nervenzelle sind konstant, d. h., sie ändern sich während des Reizes und der Erregungsleitung nicht. Ein Neuron hat drei relevante passive elektrische Eigenschaften: den Membranwiderstand, die Membrankapazität und den intrazellulären Längswiderstand von Axon und Dendriten.

2.3.3 Aktive Membranantwort auf überschwellige Reize: das Aktionspotenzial

Wie schon erwähnt, liegt das Schwellenpotenzial für Nervenzellen von Säugetieren mit einem Ruhemembranpotenzial von –70 mV bei etwa –50 mV. Überschreitet eine Depolarisation diesen Schwellenwert, so wird **unabhängig** von der **Stärke** des **Reizes** – wenn man einmal von der Refraktärphase (S. 51) absieht – immer ein voll ausgebildetes Aktionspotenzial ausgelöst. Diese Konstanz des Aktionspotenzials wird als **Alles-oder-Nichts-Prinzip** der Erregung bezeichnet. Das Aktionspotenzial besteht aus einer transienten Depolarisation, die sich schnell selbst beendet, sodass das Membranpotenzial automatisch zum Ruhemembranpotenzial zurückkehrt. Es ist sehr kurz und dauert bei Nervenzellen nur ca. 1 ms.

Das Aktionspotenzial unterscheidet sich von der passiven elektrotonischen Antwort (S. 44) dadurch, dass sie von dem auf einen Reiz hin folgenden Öffnen und/oder Schließen **spannungsabhängiger Ionenkanäle** abhängt. Nach einer überschwelligen Depolarisation überschreitet das Membranpotenzial in der **Depolarisationsphase** („Aufstrichphase“) in weniger als 0,5 ms den Wert von 0 mV und erreicht schließlich einen Spitzenwert von maximal ca. + 30 mV (**Abb. 2.5**). Den Anteil, in dem die Membran ihre übliche Polarität umgekehrt hat, also innen positiv geladen ist, bezeichnet man auch als **Overshoot-Phase**. Nach der Umpolung des Membranpotenzials erfolgt die **Repolarisation**, mit der das Ruhepotenzial meist innerhalb von 1 ms wieder eingestellt wird. Auf diese „normale“ Repolarisation kann – mehr oder weniger stark ausgeprägt – eine langsame De- oder Hyperpolarisation folgen, die als **de-** bzw. **hyperpolarisierendes Nachpotenzial** bezeichnet wird.

In **Tab. 2.2** werden die Unterschiede zwischen der passiven Membranantwort und der elektrischen Antwort durch Änderung der Aktivität von spannungsabhängigen Ionenkanälen, also zwischen elektrotonischen Potenzialen und Aktionspotenzialen, zusammenfassend dargestellt.

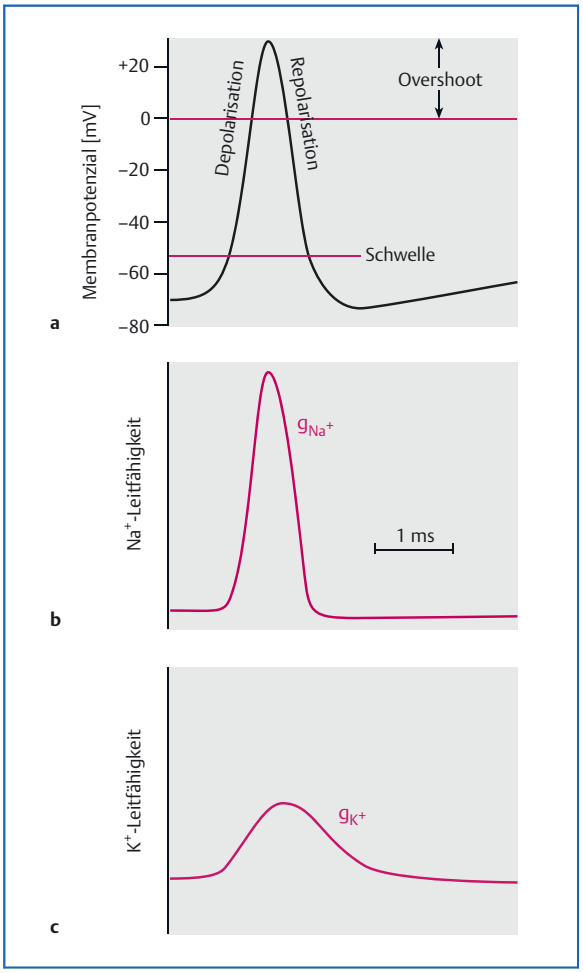
2.3.4 Ionale Basis des Aktionspotenzials

Der Na^+-Einwärtsstrom und die Funktion der spannungsabhängigen Na^+-Kanäle

Die Ursache für die schnelle Änderung des Membranpotenzials während der Depolarisationsphase des Aktionspotenzials ist eine transiente **Permeabilitätszunahme** der Membran für Na^+-Ionen (**Abb. 2.5**). Die Permeabilität ist ein Maß für die Durchlässigkeit einer Membran für eine bestimmte Substanz und hat die Dimension einer Geschwindigkeit (Einheit: cm · s^{-1}; siehe Kap. Transport durch Diffusion (S. 30)). Während die Na^+-Permeabilität (P_{Na}; also die Durchlässigkeit der Membran für Na^+) bei Neuronen unter Ruhebedingungen nur etwa 1/25 der K^+-Permeabilität (P_K) beträgt, steigt P_{Na} bei Überschreiten der Schwelle bis auf den 20-fachen Wert von P_K an.

Tab. 2.2 Wesentliche Unterschiede zwischen passiven und aktiven Membranantworten von Nervenzellen.

Elektrotonische Potenziale (passiv, also ähnlich wie bei einem Ohm'schen Widerstand)	Aktionspotenziale (durch Aktivierung spannungsabhängiger Ionenkanäle)
Abgestufte Membranantwort, deren Amplitude von der Stärke des Reizes abhängt.	Antwort nach dem „Alles-oder-Nichts-Prinzip": Wird die Membran überschwellig depolarisiert, ist die Amplitude unabhängig von der Stärke des Reizes.
Summation möglich	Keine Summation möglich
Die Auslösung der Membranantwort ist nicht vom Überschreiten eines Schwellenpotenzials abhängig.	Antwort nur nach Überschreiten des Schwellenpotenzials.
Es existiert keine Refraktärität.	Die Membranantwort zeigt eine absolute und eine relative Refraktärphase.
Fortgeleitete Erregungen schwächen sich ab.	Das Aktionspotenzial wird bei Fortleitung durch Öffnen von spannungsabhängigen Ionenkanälen (bei Neuronen sind dies Na^+-Kanäle) immer wieder aufgefrischt und behält daher seine Amplitude.
Die Dauer der Membranantwort hängt von der Höhe des Reizes ab.	Die Dauer ist bei gegebenem Zelltyp konstant.
Depolarisation oder Hyperpolarisation	Depolarisation mit „overshoot" (= Umpolung der Membran, die in der Overshoot-Phase innen positiv aufgeladen ist)
Passive Membranantwort, die nicht vom Öffnen oder Schließen von spannungsabhängigen Ionenkanälen abhängig ist.	Permeabilitätsänderung bedingt durch das Öffnen bzw. Schließen von spannungsabhängigen Ionenkanälen
Entstehung durch einen Reiz, durch Neurotransmitter oder auch spontan	Auslösung durch eine überschwellige Membrandepolarisation



Während des Aktionspotenzials fließen spannungs- und zeitabhängige Ionenströme (**Abb. 2.6**). Solche Membranströme kann man mit der sogenannten Voltage-clamp-Technik untersuchen. Das bedeutet, dass man mit einer Spannungselektrode der Zelle eine Spannung aufzwingt und mit einer Stromelektrode misst, welcher Strom dabei durch die Membran fließt. Durch schrittweise Depolarisation von einem Haltepotenzial (z. B. –60 mV in **Abb. 2.6**) auf verschiedene Klemmpotenziale können spannungsabhängig sich verändernde Ströme durch die Zellmembran gemessen werden. Je nach Potenzialdifferenz kann ein Strom in die Zelle hinein- oder aus der Zelle herausfließen. Per Definition des technischen Stroms redet man von einem Einwärtsstrom, wenn netto gesehen positive Ladung in die Zelle hineinströmt, und von einem Auswärtsstrom, wenn netto gesehen positive Ladung aus der Zelle herausströmt. Schrittweise Depolarisation eines Neurons löst, sofern die Depolarisation stark genug, also überschwellig ist, einen zeitabhängigen Stromfluss aus. Es fließt zuerst ein Einwärtsstrom, der aber nur transient ist. Dann kehrt sich der Strom um und es entwickelt sich ein Auswärtsstrom. Depolarisiert man die Membran stärker, zum Beispiel auf +10, +30, +50, +70 oder gar +90 mV (**Abb. 2.6**), so wird der Einwärtsstrom immer kleiner. Er

Abb. 2.5 Zeitverlauf eines Aktionspotenzials (**a**) und der zugrunde liegenden Membranleitfähigkeiten (g, also das Verhältnis von durch die Membran fließendem Strom des jeweiligen Ions im Verhältnis zur der Membran anliegenden elektrischen Spannung) für Na^+- (**b**) und K^+-Ionen (**c**). Eine überschwellige Reizung führt zur Depolarisation (mit Umkehr der normalen Polarität der Membran während der Überschussphase) und nachfolgender Repolarisation.

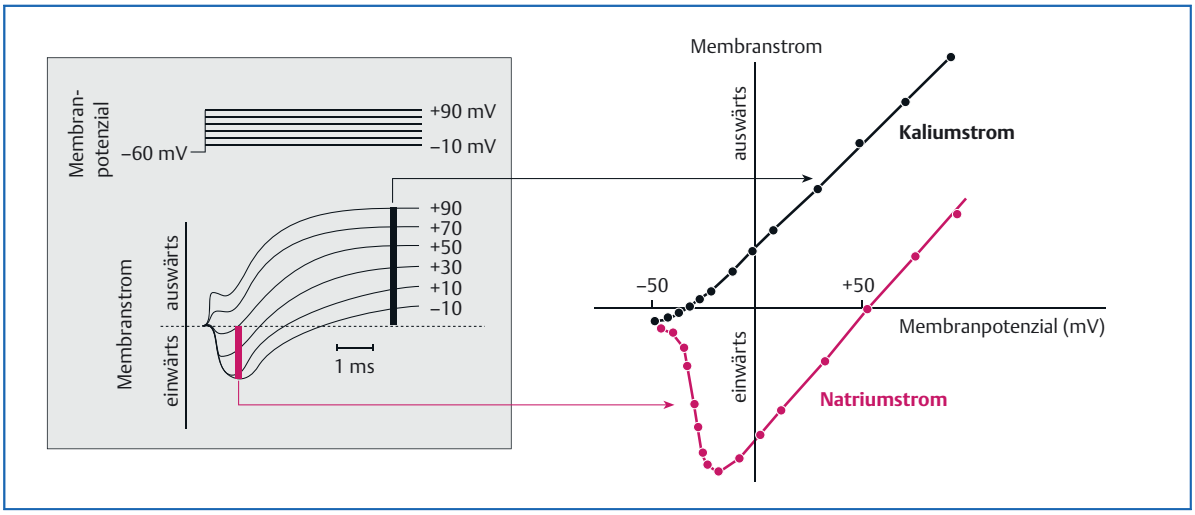


Abb. 2.6 Schrittweise Depolarisation einer Nervenzelle von einem Haltepotenzial von –60 mV auf depolarisierte Werte (–10 bis + 90 mV in 20-mV-Schritten; links oben) löst zeitabhängige Stromveränderungen durch die Membran aus (links unten). Anfänglich wird der Membranstrom durch einen Na^+-Strom (roter Balken) dominiert, später durch einen K^+-Strom (schwarzer Balken). Rechts ist die maximale Amplitude des gemessenen Na^+- (rote Kreise) bzw. K^+-Stroms (schwarze Kreise) als Strom-Spannungs-Kurve aufgetragen. Der K^+-Strom wird umso größer, je stärker die Membran depolarisiert wird. Dies ist auch zu erwarten, wenn der Abstand des Membranpotenzials vom K^+-Gleichgewichtspotenzial und damit die Triebkraft für den Fluss von Kaliumionen durch die Membran größer wird. Der Na^+-Strom zeigt eine komplexere Spannungsabhängigkeit. Unterhalb eines gewissen Wertes, des sogenannten Schwellenwertes, ist der Na^+-Strom vernachlässigbar klein. Wird die Membran aber über diese Schwelle depolarisiert, kommt es zu einem starken Einstrom von Na^+ in die Zelle, der in diesem Beispiel bei ca. –30 mV seine maximale Amplitude erreicht. Weitere Depolarisation lässt den Strom aber immer kleiner werden. Bei etwa + 50 mV, das entspricht dem Umkehrpotenzial von Na^+ unter den experimentellen Bedingungen, kehrt der Strom dann (wie durch die Goldman-Gleichung beschrieben) seine Richtung um und wird zu einem Auswärtsstrom.

verschwindet sogar irgendwann ganz. Der Auswärtsstrom, der sich zeitlich verzögert entwickelt, wird dagegen immer größer. Durch Veränderung der Konzentration der Ionen in der Extrazellulärflüssigkeit hat man die Ionen, die diese beiden Ströme tragen, identifiziert. Bei dem zeit- und spannungsabhängigen Einwärtsstrom handelt es sich um einen Na^+-Strom, bei dem zeit- und spannungsabhängigen Auswärtsstrom um einen K^+-Strom.

Trägt man die Höhen des maximal messbaren Na^+- bzw. K^+-Stroms in einer Strom-Spannungs-Kurve auf, erkennt man, dass der K^+-Strom eine relativ einfache Strom-Spannungs-Beziehung aufweist. Der K^+-Strom wird größer, je stärker die Membran depolarisiert wird. Dies ist auch zu erwarten, wenn der Abstand des Membranpotenzials vom K^+-Gleichgewichtspotenzial und damit die Triebkraft für den Fluss von Kaliumionen durch die Membran größer wird. Anders verhält sich der Na^+-Strom. Er ist unterhalb des Schwellenwertes vernachlässigbar klein. Wird die Membran über diese Schwelle depolarisiert, kommt es zu einem starken Einstrom von Na^+ in die Zelle. Weitere Depolarisation lässt den Strom wieder geringer werden. Bei etwa + 50 mV, das entspricht dem Umkehrpotenzial von Na^+ unter den experimentellen Bedingungen, kehrt der Strom dann wie zu fordern seine Richtung um und wird zu einem Auswärtsstrom.

Das Verhalten dieser beiden Ströme ist für die zeitabhängige Veränderung der Na^+- und K^+-Leitfähigkeit während eines Aktionspotenzials (**Abb. 2.5**) verantwortlich.

Ursache dieser Permeabilitätszunahme ist die Aktivierung von spannungsabhängigen Ionenkanälen, die vom **Geschlossenzustand** in den **Offenzustand** übergehen. Dies kann man mit sogenannten Patch-clamp-Ableitungen untersuchen, wo Ströme mithilfe von sehr dünnen Glaspipetten, die auf eine Zellmembran aufgesetzt werden, durch einzelne Kanalproteine gemessen werden können (**Abb. 2.7**). Eine Depolarisation eines Membranareals einer Nervenzelle, welches mit spannungsabhängigen Na^+-Kanälen ausgestattet ist, führt zu einem dramatischen Anstieg des Schaltverhaltens („gating“) dieser Kanäle. Ihre Offenwahrscheinlichkeit steigt bei Depolarisation stark an, sinkt dann aber sehr rasch wieder ab. Anders ist das Verhalten der spannungsabhängigen neuronalen K^+-Kanäle: Sie öffnen verzögert auf eine Depolarisation, bleiben dann aber auch über einen längeren Zeitraum aktiviert.

Die Öffnung eines Na^+-Kanals führt zu einer Ladungsbewegung über die Membran. Na^+-Ionen, die in der Extrazellularflüssigkeit in einer etwa 20-fach höheren Konzentration als im Cytosol vorliegen, können nun, ihrem **chemischen Konzentrationsgradienten** folgend, in die Zelle einströmen. Als zweite treibende Kraft für den zelleinwärts gerichteten Na^+-Strom wirkt zu Beginn des Aktionspotenzials auch der **elektrische Gradient**, da die Zelle innen negativ geladen ist (zusammen **elektrochemischer Gradient**). Durch den Na^+-Einstrom wird ein zelleinwärts gerichteter Nettostrom positiver Ladungen erzeugt, der das Membranpotenzial betragsmäßig vermindert, d. h. in positive Richtung verschiebt. Durch diese Depolarisation steigt die Na^+-Permeabilität der Membran zusätzlich an, da bislang noch nicht geöffnete Na^+-Kanäle (sofern sie im Zustand „geschlossen-aktivierbar“ vorliegen, **Abb. 2.8**) geöffnet werden, was schließlich zu einer Art Kettenreaktion führt und das **Alles-oder-Nichts-Verhalten** des Aktionspotenzials erklärt. Schließlich ist so viel an Na^+ in die Zelle eingeströmt, dass positive Membranpotenziale gemessen werden, also die Membran auf der Innenseite einen Über-

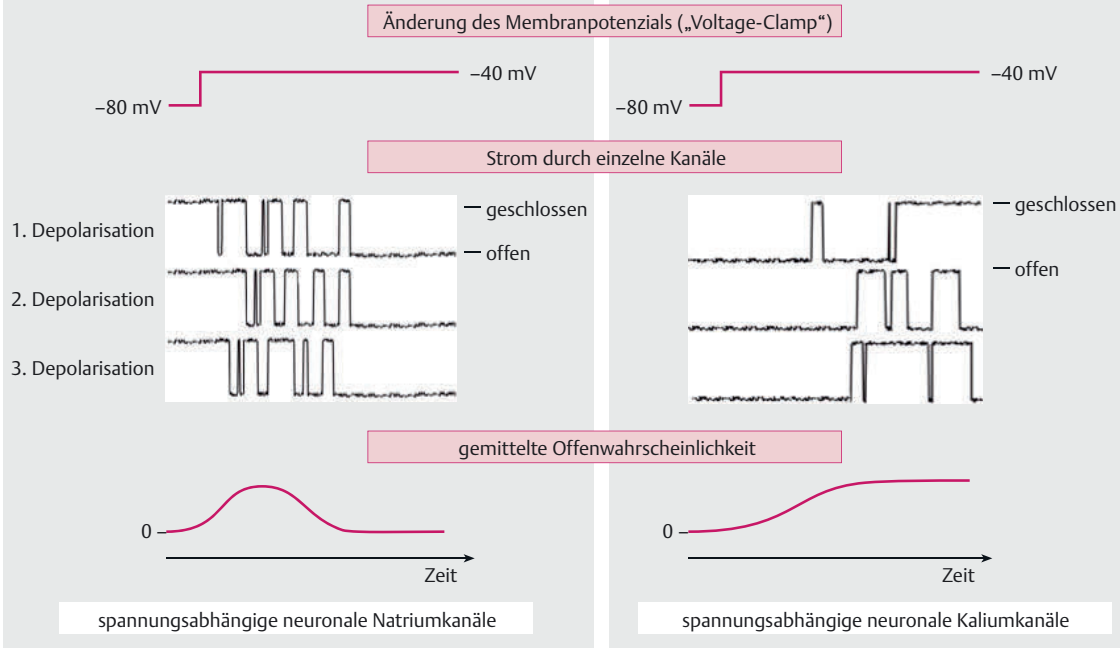


Abb. 2.7 Änderungen der Offenwahrscheinlichkeit von Ionenkanälen sind für die Spannungs- und Zeitabhängigkeit der Membranströme während eines Aktionspotenzials verantwortlich. Wenn man Membranstückchen, in denen Natriumkanäle (links) enthalten sind, plötzlich depolarisiert, kann man in der Frühphase des depolarisierenden Spannungssprungs kurzfristige Stromsprünge durch das Öffnen eines Ionenkanals beobachten. Diese Öffnungen sind sehr kurz (Dauer < 0,5–1 ms); die Ströme, die dabei fließen, sind im Bereich einstelliger pA-Werte. Das Öffnen ein- und desselben Kanals bei mehrfacher Depolarisation (hier: erste bis dritte Depolarisation) kann sehr unterschiedlich ausfallen, allen Antworten ist aber gemein, dass die Kanalöffnungen relativ rasch nach der Depolarisation einsetzen. Mittelt man dieses zeitliche Profil der Wahrscheinlichkeit der Öffnung der Natriumkanäle, erkennt man, dass die Offenwahrscheinlichkeit bei überschwelliger Depolarisation stark ansteigt und dann wieder abfällt. Neuronale spannungsabhängige Kaliumkanäle (rechts) werden hingegen erst im Verlauf der Depolarisation zunehmend geöffnet. Sie zeigen keine Inaktivierung während der Depolarisation. Mittelt man eine größere Anzahl solcher Einzelkanalableitungen, erkennt man die typische, zeitlich verzögerte Aktivierung der Kaliumleitfähigkeit, die für die Repolarisation verantwortlich ist.

schuss an positiver Ladung aufweist. Bevor jedoch das **Na^+-Gleichgewichtspotenzial** von etwa + 60 mV erreicht werden kann, erfolgt eine Verlangsamung und schließlich Beendigung des Na^+-Einstroms. Dafür sind zwei Mechanismen verantwortlich: Zum einen entfällt nach der Umpolarisation der Membran der elektrische Gradient als treibende Kraft für den einwärts gerichteten Na^+-Strom, zum anderen nimmt die Na^+-Permeabilität schnell wieder ab, d. h., die Na^+-Kanäle in der Zellmembran inaktivieren sehr schnell (**Abb. 2.6**). Durch das Abschalten des Na^+-Einstroms wird die Depolarisation der Membran beendet und die Repolarisationsphase eingeleitet.

ZUM WEITERLESEN Aufgrund molekularbiologischer und elektrophysiologischer Untersuchungen stellt sich die Struktur und Funktion der **neuronalen Na^+-Kanäle** wie folgt dar. Eine Kette von etwa 1800 Aminosäuren bildet bei mehrmaligem Membrandurchgang aus 4 × 6 Untereinheiten ein integrales Protein von ca. 260 kDa und 8 nm Durchmesser. An diese, den eigentlichen Kanal bildende α-Untereinheit können verschiedene β-Untereinheiten angelagert sein. Es gibt eine ganze Proteinfamilie von spannungsabhängigen Na^+-Kanälen (Na_v; die einzelnen Mitglieder dieser Proteinfamilie werden mit $Na_v1.1$, $Na_v1.2$ etc. bezeichnet), die von unterschiedlichen erregbaren Geweben exprimiert werden. Jeder dieser spannungsabhängigen Na^+-Kanäle weist aber folgende Eigenschaften auf (**Abb. 2.8**):

Er enthält einen Selektivitätsfilter, der für die hohe Diskriminierungsfähigkeit des Kanals für Na^+ im Vergleich zu anderen Kationen wie zum Beispiel K^+ verantwortlich ist.

- Es gibt einen Potenzialsensor, der in Abhängigkeit vom elektrischen Feld, das an der Membran anliegt, also in Abhängigkeit vom Membranpotenzial, bewegt wird.
- Ein „Aktivierungstor“ („activation gate“) wird in Abhängigkeit vom Membranpotenzial, das der Potenzialsensor misst, so bewegt, dass der Ionenfluss durch den Kanal möglich ist (Kanal offen) oder nicht (Kanal geschlossen).
- Zwischen dem Selektivitätsfilter und dem Potenzialsensor befindet sich eine wassergefüllte Pore (Durchmesser ca. 0,3–0,5 nm), durch die Na^+-Ionen nach dem Öffnen hindurchströmen können.
- Ein cytoplasmatischer Teil des Kanals (Inaktivierungstor, „inactivation gate“) kann die Öffnung des Kanals zum Cytoplasma hin verschließen und so den Kanal inaktivieren.

Die **Aktivierung** des Na^+-Kanals ist spannungsabhängig. Ist die Schwelle erreicht (z. B. –50 mV bei einem Ruhepotenzial von –70 mV), so öffnet der **geschlossene** und **aktivierbare** Kanal für kurze Zeit. Im nun **offenen Zustand** lässt er Na^+-Ionen passieren, um kurze Zeit nach der Öffnung zu inaktivieren. Diese Inaktivierung (Zustand des Kanals: **geschlossen-inaktiviert**) unterscheidet sich vom „normalen“ Schließen eines Ionenkanals dadurch, dass der Kanal nicht direkt von diesem Zustand aus wieder geöffnet werden kann (wie es im normalen „Geschlossenzustand“ der Fall

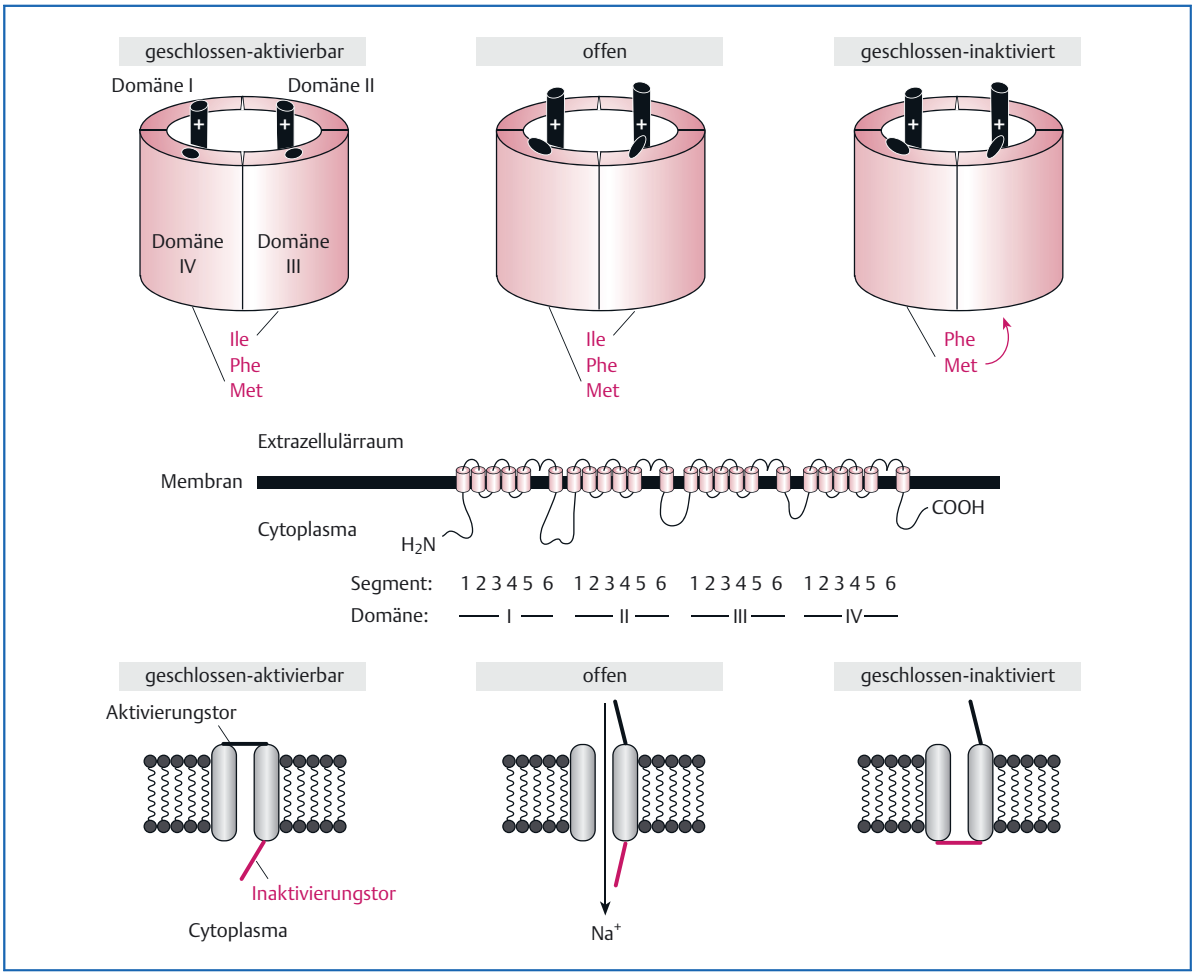


Abb. 2.8 Modellvorstellungen des Aktivierungsverhaltens der spannungsabhängigen Na^+-Kanäle. Neuronale Na^+-Kanäle bestehen aus vier Domänen mit jeweils sechs Segmenten (oben). Die Spannungssensoren (+) befinden sich auf Segment 4 (schwarz) der jeweiligen Domänen. Die Inaktivierung entsteht durch die spannungsabhängige Verschiebung einer Gruppe von Aminosäuren (rot), nämlich Isoleucin (Ile), Phenylalanin (Phe) und Methionin (Met) zwischen Domäne III und IV auf der cytoplasmatischen Seite der Kanalöffnung. Schematisch (unten) kann man sich die Wirkung der Bewegung von Aktivierungs- (schwarz) und Inaktivierungstor (rot) wie eine Doppeltür vorstellen: Sobald eine (oder beide) der Torstrukturen die wassergefüllte Pore unterbricht, ist kein Ionenfluss mehr möglich. Im Zustand geschlossen-aktivierbar gibt das cytoplasmatisch gelegene Inaktivierungstor die cytoplasmatische Kanalöffnung frei (unten links). Durch eine überschwellige Depolarisation, die von den Spannungssensoren registriert wird, wird das Aktivierungstor geöffnet und Na^+ strömt in die Zelle (unten Mitte). Dem folgt das rasche „Zuschlagen" des Inaktivierungstors (unten rechts). Damit der Kanal durch eine nachfolgende überschwellige Depolarisation wieder geöffnet werden kann, muss er in den Zustand geschlossen-aktivierbar zurückkehren, was zum einen Zeit benötigt und zum anderen nur bei hyperpolarisierten Membranpotenzialen möglich ist.

ist), sondern erst vorher eine Konformationsänderung durchmachen muss (→ in den Zustand **geschlossen-aktivierbar**). Während der Repolarisation befindet sich der Kanal in einem **geschlossenen** und **inaktivierten** Zustand. Um in den Zustand geschlossen und aktivierbar zurückzukehren, benötigt der Kanal Zeit. Er kann dies nur, wenn das Membranpotenzial wieder hyperpolarisiert ist; bleibt die Membran depolarisiert, ist dies nicht möglich.

Dieses Verhalten der einzelnen spannungsabhängigen Na^+-Kanäle hat wichtige Folgen für das Verhalten der gesamten Nervenzelle. Bei einem überschwelligen Reiz an einer ruhenden Nervenzelle, wie er in **Abb. 2.5** dargestellt ist, erweist sich die Amplitude des Aktionspotenzials als unabhängig von der Höhe des Reizes. Nach dem **Alles-oder-Nichts-Prinzip** läuft nach Überschreiten der Schwelle immer ein vollständiges, maximales Aktionspotenzial ab. Das heißt aber nicht, dass die Amplitude des Aktionspotenzials unter allen Bedingungen gleich hoch sein muss. Denn die Höhe der Amplitude hängt vom Na^+-Einstrom und damit von der Anzahl der nach Überschreiten der Schwelle geöffneten Na^+-Kanäle ab (also von der Na^+-Permeabilität der Membran). Wie in **Abb. 2.9** gezeigt wird, hängt die Amplitude des Na^+-Einwärtsstroms vom Ausgangsmembranpotenzial ab. In der Regel ist das Ausgangsmembranpotenzial mit dem Ruhepotenzial gleichzusetzen. Selbst bei einem Membranpotenzial von –70 mV, wie es in Nervenzellen häufig zu finden ist, ist die Na^+-Leitfähigkeit nicht zu 100 % aktivierbar. Die maximale Aktivierung ist erst nach Hyperpolarisation der Membran auf –80 bis –100 mV möglich. Umgekehrt führt eine lang dauernde Depolarisation auf mehr als –40 mV zu einer fast vollständigen Unerregbarkeit der Membran, da Na^+-Kanäle bei positiverem Membranpotenzial inaktiviert sind.

Wenn der Kanal sehr langsam oder unterschwellig depolarisiert wird (sog. „**Einschleichen**"), so kann er innerhalb von etwa 1 ms direkt vom geschlossen-aktivierbaren

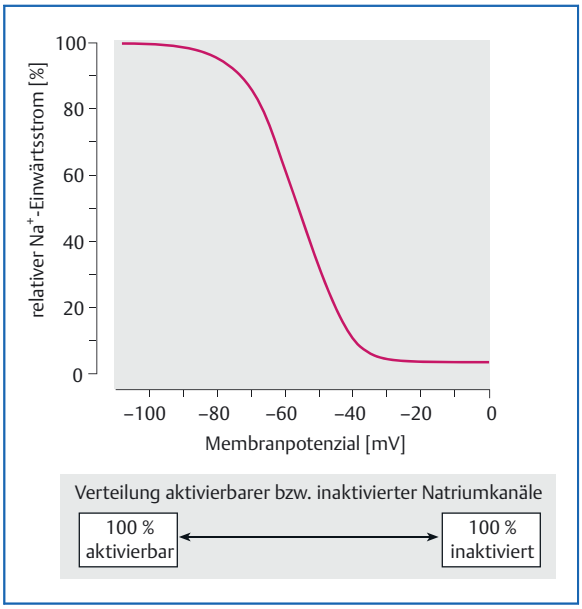


Abb. 2.9 Potenzialabhängigkeit des Na^+-Einwärtsstroms, der durch eine überschwellige Depolarisation ausgelöst wird. Auf der Abszisse ist das künstliche Ausgangspotenzial, von dem aus die Membran eines Neurons überschwellig depolarisiert wurde, dargestellt. Bei den Ordinatenwerten wurde der maximal auslösbare Na^+-Strom auf 100 % gesetzt. Grund für die Tatsache, dass der Na^+-Einwärtsstrom (und damit auch die Höhe des entstehenden Aktionspotenzials) abnimmt, wenn das Neuron vor dem Reiz depolarisiert war, ist, dass sich nur bei stark hyperpolarisierten Membranpotenzialen alle Na^+-Kanäle im aktivierbaren Zustand befinden, während sich mit zunehmender Depolarisation mehr und mehr Kanäle im Zustand geschlossen-inaktiviert befinden.

in den geschlossen-inaktivierten Zustand übergehen. Die Erregung erreicht dann die Schwelle nicht und bleibt lokal. Ein derartiger Vorgang wird auch als **Akkommodation** bezeichnet und spielt beispielsweise an zentral erregenden Synapsen oder Sinneszellen eine große Rolle.

Die pharmakologische Beeinflussung des Na^+-Kanals ist auch von veterinärmedizinischem Interesse. Bestimmte **Lokalanästhetika** (z. B. Lidocain), die dazu benutzt werden, die Erregung und Fortleitung in Nerven für einige Zeit zu unterbrechen, funktionieren als Na^+-Kanalblocker. Als Wirkmechanismus geht man von einer direkten Blockade der neuronalen Na^+-Kanäle durch Lokalanästhetika aus. Dazu diffundiert das ungeladene, basische Lokalanästhetikum zunächst durch die Nervenmembran in das Cytosol. Dort erfolgt die Anlagerung eines Wasserstoffions an die Aminogruppe (Protonierung), wodurch ein Kation entsteht, das dann den aktivierten Natriumkanal blockiert.

ZUM WEITERLESEN Das Neurotoxin **Tetrodotoxin** ist ein Gift, das im Kugelfisch vorkommt (und welches den Verzehr von „Fugu" in Japan nicht ungefährlich macht) und selektiv viele der bekannten Formen von spannungsabhängigen Na^+-Kanälen blockiert. Tetrodotoxin unterdrückt damit die axonale Weiterleitung von Aktionspotenzialen sowie die am Zellsoma vorhandenen Na^+-Kanäle. Das ähnlich wirkende **Saxitoxin** stammt von bestimmten Dinoflagellaten (z. B. Gonyaulax). Saxitoxin spielt bei vielen Muschelvergiftungen eine wichtige pathophysiologische Rolle. Andere in der Natur vorkommende Toxine wie etwa manche Seeanemonentoxine unterdrücken die Inaktivierung und lösen damit Krämpfe bei Tieren aus, die in Kontakt mit den Nesseln der Seeanemone geraten.

IN ALLER KÜRZE !

Das Aktivierungs- und Inaktivierungsverhalten von spannungsabhängigen Na^+-Kanälen ist entscheidend für den Verlauf des Aktionspotenzials an Nervenzellen.

Refraktärphase

Durch Applikation langer Depolarisationen von etwa 20 ms ist experimentell gezeigt worden, dass die Inaktivierung der spontan schließenden Na^+-Kanäle so lange anhält, wie das Membranpotenzial auf einem depolarisierten Wert gehalten wird. Unter natürlichen Bedingungen entspricht dieser Zustand der Dauer der Repolarisation. Das Na^+-System ist jetzt im geschlossen-inaktivierten Zustand, der anhält, bis das Membranpotenzial den Ruhewert wieder erreicht hat.

Fällt in die geschlossen-inaktivierte Phase des Na^+-Systems ein erneuter Reiz, so bleibt die übliche Membranantwort, die Erregung, aus. Dieser Zustand, der bei Nervenzellen etwa 2 ms andauert, wird als **absolute Refraktärphase** bezeichnet. In dieser Phase ist auch durch sehr starke Reize kein Aktionspotenzial auszulösen. An die absolute Refraktärphase schließt sich die **relative Refraktärphase** an. In diesem Zeitraum können einige Na^+-Kanäle durch einen ausreichend hohen Reiz erneut aktiviert werden. Das bedeutet, dass die Schwelle während der relativen Refraktärphase höher liegt als in Ruhe und die Anstiegsgeschwindigkeit wie auch die Amplitude des Aktionspotenzials kleiner sind als normal.

Die Refraktärität beschränkt die **maximale Frequenz** von Aktionspotenzialen einer Nervenzelle. Dauert beispielsweise ein Aktionspotenzial 1 ms und folgt dem ein Zeitraum von 2 ms, in welchem das Neuron komplett unerregbar ist, ergibt sich eine Refraktärzeit von 3 ms. Dies begrenzt die maximale Frequenz, mit der dieses Neuron Aktionspotenziale „feuern" kann, auf 333 pro Sekunde, also 333 Hz. Außerdem ist die Refraktärität eine wesentliche Voraussetzung für die **gerichtete** Erregungsleitung (S. 54) in Nervenfasern.

K^+-Auswärtsstrom

Das basale Membranpotenzial von Nervenzellen wird durch verschiedene Typen von K^+-Kanälen wie etwa K_{2P}-Kanäle (Zwei-Porendomänen-Kaliumkanäle; das sind Dimere aus zwei Untereinheiten mit je zwei Proteindomänen, die zur Porenbildung beitragen) oder einwärtsgleichrichtende K_{ir}-Kanäle („inward rectifying K^+ channels"; das sind Kanäle, die besser einen K^+-Einstrom in die Zelle bei stark negativen Membranpotenzialen als einen K^+-Ausstrom bei depolarisierten Membranpotenzialen vermitteln) dominiert. Diese Kanaltypen besitzen eine relativ hohe Offenwahrscheinlichkeit am Ruhemembranpotenzial. Bei Depolarisation in den Schwellenbereich sinkt die Offenwahrscheinlichkeit der einwärtsgleichrichtenden K_{ir}-Kanäle, was die Depolarisation durch den Na^+-Einwärtsstrom via Na_v-Kanäle, also die Ausbildung eines Aktionspotenzials, unterstützt.

Die Repolarisation in Richtung Ruhepotenzial während der Spätphase des Aktionspotenzials wird dadurch be-

schleunigt, dass kurze Zeit nach Aktivierung der Na_v-Kanäle ein Anstieg der **K^+-Permeabilität** erfolgt (**Abb. 2.5**). Ursache ist das vermehrte Öffnen von spannungsabhängigen K^+-Kanälen (K_v-Kanäle; „voltage dependent K^+ channels"), von denen verschiedene Typen an Neuronen bekannt sind. K^+-Ionen liegen im Cytosol in einer etwa 30-fach höheren Konzentration als in der extrazellulären Flüssigkeit vor. Dieser chemische Gradient treibt einen K^+-Ausstrom aus der Zelle an. Als zweite treibende Kraft für den zellauswärts gerichteten K^+-Strom wirkt während des overshoot der elektrische Gradient, der für K^+-Ionen zellauswärts gerichtet ist. Der daraus resultierende **K^+-Ausstrom** steigt relativ langsam an und erreicht sein Maximum zu einem Zeitpunkt, an dem der Na^+-Einstrom schon deutlich zurückgegangen ist. Deshalb ergibt sich insgesamt ein K^+-getragener, zellauswärts gerichteter Nettostrom positiver Ladungen, der zum Wiederaufbau des Membranpotenzials führt, also die **Repolarisation** der Membran bedingt. Auch hier werden Abnahme und Beendigung des K^+-Ausstroms durch die Annäherung des erreichten Membranpotenzials an das **K^+-Gleichgewichtspotenzial** und die Verminderung der K^+-Permeabilität der Membran (durch Schließen der spannungsabhängigen K_v-Kanäle) induziert.

Wie die langsame Zunahme der K^+-Permeabilität zeigt, verläuft die Aktivierung der K^+-Kanäle im Gegensatz zu den Na^+-Kanälen nicht „sprunghaft" nach Erreichen des Schwellenpotenzials, sondern sowohl während als auch am Ende des Aktionspotenzials streng potenzialabhängig. Dies beinhaltet auch, dass sich die K^+-Kanäle während der Depolarisation nicht wie die Na^+-Kanäle spontan schließen, d. h. nicht inaktiviert, sondern entsprechend der Repolarisation wieder geschlossen werden, einen Vorgang, den man als **Deaktivierung** (durch Wegnahme des aktivierenden Stimulus) bezeichnet. Im Unterschied zu den spannungsabhängigen Na^+-Kanälen an Neuronen, die letztlich alle einer Proteinfamilie (Na_v) mit mehr oder minder ähnlichen Eigenschaften entstammen, gibt es bei den K^+-Kanälen eine Vielzahl von Proteinfamilien, die unterschiedlichste Typen von K^+-Kanälen mit unterschiedlichem Verhalten kodieren.

Kanäle können stochastisch, sprich zufällig, vom Offen- in den Geschlossenzustand übergehen (z. B. das unterschiedliche Öffnungsverhalten ein- und desselben Na^+- oder K^+-Kanals auf eine Depolarisation in **Abb. 2.7**). Die Wahrscheinlichkeit, mit der dies geschieht, kann aber von der Zelle im Regelfall gesteuert werden. Es gibt sehr viele verschiedene Kanaltypen mit unterschiedlichen Steuerungen: beispielsweise potenzialabhängige (**Abb. 2.7**), rezeptorgesteuerte, G-Protein-gesteuerte oder second-messenger-gesteuerte Kanäle. Das bedeutet, dass es Signalketten in der Zelle gibt, über die die Öffnungswahrscheinlichkeit bestimmter Ionenkanäle reguliert wird (z. B. die Aktivierung spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanäle im Herzen (S. 180) durch eine cAMP-abhängige Proteinkinase).

Nachpotenziale

Bei vielen Nervenzellen überdauert die Zunahme des K^+-Ausstroms den Na^+-Einstrom, sodass das Membranpotenzial nach Beendigung des Aktionspotenzials nicht nur auf den Ruhewert zurückkehrt, sondern vorübergehend Werte erreicht, die in der Nähe des K^+-Gleichgewichtspotenzials liegen. Dadurch folgt auf das Aktionspotenzial ein sogenanntes **hyperpolarisierendes Nachpotenzial** (**Abb. 2.5**). Wie oben besprochen wird die Aktivierbarkeit der spannungsabhängigen Na^+-Kanäle durch Hyperpolarisation gefördert (**Abb. 2.9**). Umgekehrt wird die Aktivierbarkeit des Na^+-Systems vermindert, wenn bei einem **depolarisierenden Nachpotenzial** im Ablauf des Aktionspotenzials ein verzögertes Abschalten des Na^+-Einstroms und/oder nur ein verlangsamtes Einschalten des K^+-Ausstroms erfolgt. Ein hyperpolarisierendes Nachpotenzial kann auch durch Öffnen von Ca^{2+}-abhängigen K^+-Kanälen (K_{Ca}-Kanäle) entstehen. Die Aktivierung dieser K^+-Kanäle erfolgt über einen während des Aktionspotenzials stattfindenden Ca^{2+}-Einstrom über spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle.

Quantität der Ionenverschiebungen

Trotz der starken Änderungen der Membranpermeabilitäten während des Aktionspotenzials sind die Ionenverschiebungen durch die Membran in Relation zu den Konzentrationen im Cytosol und in der extrazellulären Flüssigkeit verschwindend gering. Aus elektrophysiologischen Untersuchungen und physikalischen Überlegungen lässt sich abschätzen, dass während des Aktionspotenzials durch einen einzelnen Na^+-Kanal während einer 1 ms dauernden Öffnung nur einige Tausend Na^+-Ionen fließen müssen, um das Membranpotenzial im Bereich des Kanals um 100 mV (also z. B. von −70 auf +30 mV) zu verschieben. Grund ist die sehr kleine Membrankapazität (bei einer Zellmembran recht konstant 10^{-14} F · µm^{-2}; das bedeutet, es genügt eine Ladungsmenge von 10^{-14} Coulomb, um an einer Membranfläche von 1 µm^2 eine Spannung von 1 V aufzubauen). Je nach Dichte der Na^+-Kanäle in der Membran ergäbe sich nur eine Konzentrationsänderung von Na^+, die einer **Änderung** von nur einem **Tausendstel** der **Ausgangskonzentration** entspricht. Für K^+-Ionen ergeben sich unter denselben Annahmen ganz ähnliche Werte.

Störungen des Elektrolythaushalts

ZUM WEITERLESEN Die den Aktionspotenzialen zugrunde liegenden Ionenströme, insbesondere der Einstrom der Na^+-Ionen, werden durch die extrazellulären Ionenkonzentrationen wesentlich beeinflusst, da Konzentrationsgradienten zwischen Intra- und Extrazellularraum (neben elektrischen Triebkräften) als eine der Antriebskräfte für Ionenbewegungen durch Kanäle wirken. Da die Auslösung eines Aktionspotenzials von der Öffnung spannungsabhängiger Kanäle abhängt, müssen Spannungssensoren, die Teil des Ionenkanals sind, Potenziale über die Membran messen können. Unter Ruhebedingungen herrscht direkt an der Außenseite der Membran ein positives Potenzial und an der Innenseite ein negatives Potenzial. Wird eine bestimmte Schwellenpotenzialdifferenz überschritten, öffnet sich der Na^+-Kanal. Durch veränderte Ionenkonzentrationen im Extrazellularraum werden die Potenzialabhängigkeit und der Zeitverlauf der Na^+-Ströme beeinflusst. An der Außenseite der Membran befinden sich negativ geladene Fortsätze von Phospho- und Glykolipiden und auch Glykoproteinen. Da die negativen Ladungen außen angebracht sind, würde der Spannungssensor ein geringeres Potenzial messen und den Na^+-Kanal bei geringeren Depolarisationen bereits öffnen. Unter physiologischen Bedingungen neutralisieren positiv gelade-

ne Ionen, wie beispielsweise Ca^{2+}, Mg^{2+} und H^+, in der extrazellulären Flüssigkeit diese negativen Ladungen, der Spannungssensor misst also die real vorhandene Potenzialdifferenz. Kommt es zu einer Verringerung der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration (**Hypocalcämie**), so wird die negative Oberflächenladung verstärkt und der Kanal öffnet bereits bei geringen Depolarisationen. Hohe extrazelluläre Ca^{2+}-Konzentrationen stabilisieren demnach das Membranpotenzial, während geringe Ca^{2+}-Konzentrationen zu einer erhöhten Erregbarkeit der Nerven führen. Ein Abfall der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration kommt als Folge bestimmter Stoffwechselstörungen (z. B. Mangel an Parathormon, das ist ein Hormon aus der Nebenschilddrüse, das die Ca^{2+}-Konzentration im Blut anhebt) oder von Ca^{2+}-Mangel im Futter zustande; klinische Folge der neuronalen Übererregbarkeit können tetanische Krämpfe sein, wie man sie bei der sogenannten **Eklampsie** der Hündin in der Geburts- und Nachgeburtsperiode beobachtet hat.

Auch Veränderungen des Mg^{2+}-Plasmaspiegels oder des extrazellulären pH-Wertes haben Einfluss auf die synaptische Transmission. Magnesiumionen wirken hemmend auf die Transmitterfreisetzung. Dementsprechend kann es bei Magnesiummangel zur Entwicklung von Krämpfen kommen. Solch eine **Hypomagnesiämie** tritt manchmal im Zusammenhang mit der Weidetetanie der Milchkuh (S. 423) auf. Niedriger pH-Wert, also hohe H^+-Konzentrationen im Blut (Acidose), haben ähnliche Effekte wie hohe Ca^{2+}-Konzentrationen, während geringe H^+-Konzentrationen (Alkalose) die Erregbarkeit von Zellen steigern.

Bei **Hypokaliämie** wird das Ruhemembranpotenzial zunehmend negativer (z. B. von –85 mV auf –95 mV). Damit wird der notwendige Reiz zur Depolarisierung bis zum Erreichen des Schwellenpotenzials größer, d. h., die Erregbarkeit der Nervenzellen (und des Muskelgewebes) nimmt ab. Im Extremfall kommt keine Erregung mehr zustande; klinisch resultiert eine schlaffe Lähmung. Bei akuter **Hyperkaliämie** ist das Ruhemembranpotenzial betragsmäßig vermindert (z. B. von –85 mV auf –75 mV) und die Erregbarkeit nimmt zu. Wird das Schwellenpotenzial überschritten, tritt durch die **Dauerdepolarisation** und die dadurch bedingte Inaktivierung von spannungsabhängigen Na^+-Kanälen eine Muskellähmung auf (**hyperkaliämische Paralyse**, beispielsweise bei Quarter Horses (Kap. 26). Klinisch relevante Änderungen in der extrazellulären Kaliumkonzentration sind aber vor allem durch Änderungen des pH-Wertes des Blutes bedingt. Die verschiedenen Formen der Acidose bzw. Alkalose und deren Entstehung sind unter Kap. 15.5 beschrieben.

2.4 Weg des Signals vom Sensor zum Effektor

Die Antwort einer Nervenzelle auf einen Reiz, die Entstehung elektrischer Signale, deren Weiterleitung und die komplexen Kommunikationsmöglichkeiten zwischen Nervenzellen sind entscheidende Vorgänge in Nervensystemen. Die zellulären und molekularen Grundlagen dieser Vorgänge sollen im Folgenden erläutert werden.

2.4.1 Vorgänge am Sensor und an der Triggerzone: vom Generatorpotenzial zum frequenzkodierten Signal

Grundlage der Aktivierung von nervalen Schaltkreisen ist die Aktivierung eines Sensors. Dieser kann als polymodaler Sensor mehrere Reizarten erkennen oder als monomodaler Sensor spezifisch nur auf eine Reizart reagieren; siehe Kap. Grundlagen der Sinnesphysiologie (S. 65). Als Sensoren fungieren spezielle Sinneszellen oder spezialisierte Endigungen der afferenten Nervenfasern. Diese peripheren Sensoren übersetzen den eigentlichen Reiz am **Transduktionsort** in ein elektrisches Potenzial, das **Generatorpotenzial**, das an Sinneszellen auch Rezeptorpotenzial genannt wird (**Abb. 2.10**). Amplitude und Dauer des Generatorpotenzials sind abgestuft und der Amplitude sowie der Dauer des Reizes proportional. Mit Ausnahme der Photosensoren der Wirbeltiere, die auf einen Lichtreiz mit einer Hyperpolarisation reagieren, zeigen alle anderen Sinneszellen eine Depolarisation als Antwort auf den Reiz. Die Ursache dieses Generatorpotenzials besteht bei vielen Sinneszellen in der Öffnung **nichtselektiver Kationenkanäle**, die sowohl für Na^+ als auch für K^+ permeabel sind, wobei der resultierende Na^+-Einstrom den K^+-Ausstrom übertrifft.

Die molekulare Grundlage für eine Depolarisation kann auch in dem Öffnen von Ca^{2+}- oder langsamen Na^+-Kanälen bzw. dem Schließen von K^+-Kanälen liegen. Das Generatorpotenzial pflanzt sich elektrotonisch bis zu einer Triggerzone, die sich in direkter Nachbarschaft der sensitiven Nervenendigung befindet, fort. Hier entscheidet sich, ob die Depolarisation ausreicht, um die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotenzials zu überschreiten. Die **Triggerzone** besitzt eine hohe Dichte an spannungsabhängigen Na^+-Kanälen, wodurch ein Aktionspotenzial an Neuronen erst möglich wird. Die Triggerzone transformiert also das Eingangssignal, sofern es überschwellig ist, in Aktionspotenziale. Sobald das Eingangssignal diese Schwelle überschreitet, erhöht jede weitere Amplitudenzunahme die Frequenz (**Frequenzmodulation**), mit der die Aktionspotenziale erzeugt werden, nicht aber deren Amplitude. Grund für die Frequenzzunahme ist, dass der depolarisierende Strom, der auf die Axonmembran einwirkt, bei höheren Generatorpotenzialen stärker ist und damit früher nach einem Aktionspotenzial die Schwelle wieder überschritten werden kann. Die Dauer der Eingangssignale entscheidet über die Anzahl der Aktionspotenziale, also letztlich die Dauer der Zeitperiode, in der ein Neuron Aktionspotenziale feuert.

Für die Kodierung der Reizinformation ist es vorteilhaft, dass die Amplitude des Generatorpotenzials nicht (wie bei einem Aktionspotenzial) konstant ist, da somit über die Stärke des Generatorpotenzials die Reizintensität kodiert werden kann. Eine Weiterleitung über längere Strecken ist allerdings nicht möglich, da das elektrotonische Potenzial durch die passiven Membraneigenschaften der Nervenfaser, wie Zeit- und Längskonstante, nur über ein relativ kurzes Stück wandern kann, bevor es „ausläuft“ (**Abb. 2.4**). Amplitude und Dauer des Generatorpotenzials entscheiden nun, in welcher Frequenz und über welchen Zeitraum **Aktionspotenziale** über das Axon weitergeleitet werden. Die Kodierung erfolgt also über die Anzahl und die Frequenz der Aktionspotenziale. Hierbei können je nach Charakteristik der Nervenfaser tonische (also Erregungsphasen, bei denen sich die Frequenz der Aktionspotenziale nicht ändert) oder phasische Entladungsmuster (Erregungsphasen, bei denen die Frequenz der Aktionspotenziale mit der Zeit abnimmt) entstehen. Das **amplitudenkodierte Generatorpotenzial** wird somit in ein

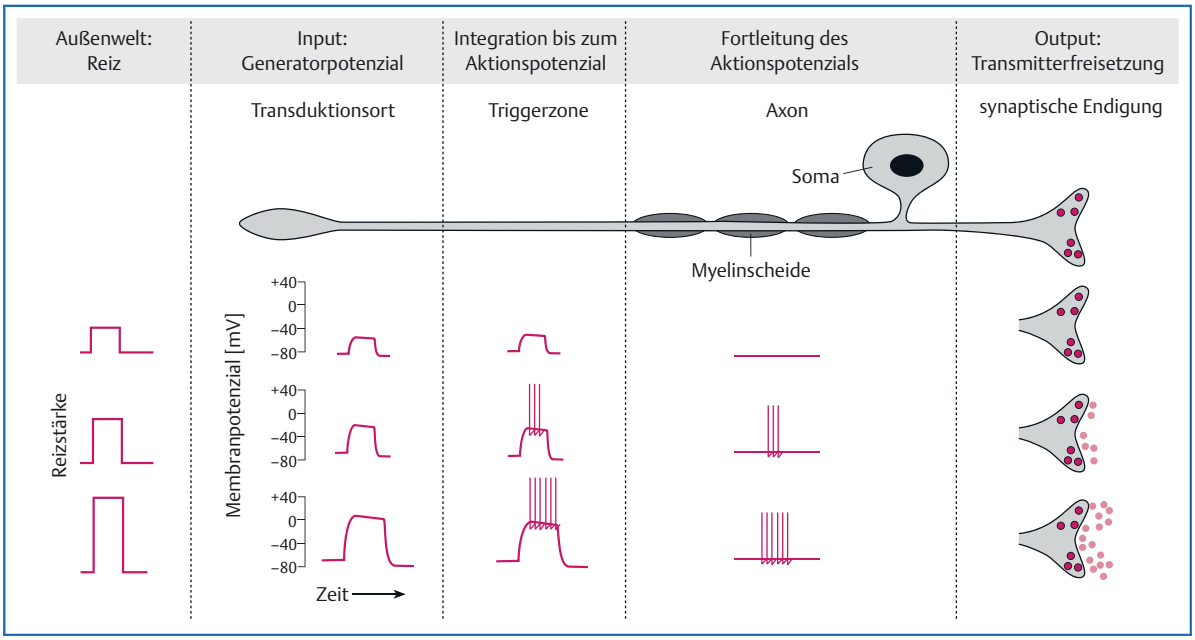


Abb. 2.10 Ein sensibles Neuron wandelt einen Reiz (z. B. eine Dehnung) in ein Generatorpotenzial um. Jede der vier neuronalen Regionen (Transduktionsort, Triggerzone, Axon, synaptische Endigung) erzeugt typische Signale. In der ersten Zeile wirkt ein unterschwelliger Reiz auf den Transduktionsort, wodurch nur ein unterschwelliges Generatorpotenzial entsteht. In der zweiten Zeile erzeugt ein kurzer, stärkerer Reiz ein überschwelliges Generatorpotenzial, wodurch fortgeleitete Aktionspotenziale entstehen mit der Folge der Neurotransmitterfreisetzung an der synaptischen Endigung. In der dritten Zeile wirkt ein länger anhaltender starker Reiz auf die Transduktionszone, wodurch die Frequenz der ausgelösten Aktionspotenziale ansteigt. Letztlich ergibt sich eine immer wiederkehrende charakteristische Reihenfolge des Ablaufs: Input, Integration, Fortleitung, Output.

frequenzkodiertes Signal umgewandelt. An der synaptischen Endigung wird das elektrische Signal in ein **chemisches Signal** über Neurotransmitter transformiert. Die Menge an Transmittern ist dabei der Anzahl der Aktionspotenziale proportional, wobei die Transmitter in in etwa konstanten Vesikelportionen („Quanten“) an der synaptischen Endigung (S. 57) freigesetzt werden.

IN ALLER KÜRZE !

Graduierte Generatorpotenziale kodieren die Information am Sensor. Amplitude und Dauer des Generatorpotenzials kodieren die Stärke und die Dauer des Reizes. An der Triggerzone wird das Generatorpotenzial in ein frequenzkodiertes Signal umgewandelt, das an der synaptischen Endigung in ein chemisches Signal übersetzt wird.

2.4.2 Erregungsweiterleitung: langsame kontinuierliche Ausbreitung und saltatorische Erregungsausbreitung

Die Art der Erregungsweiterleitung von der Triggerzone bis zum Zellkörper und weiter zur Synapse hängt im Wesentlichen von dem Aufbau der Nervenfaser ab. Während myelinisierte (markhaltige) Nervenfasern auf schnelle Weiterleitung spezialisiert sind, verläuft die Erregungsausbreitung entlang den nichtmyelinisierten (marklosen) Nervenfasern wesentlich langsamer (**Abb. 2.11**). In beiden Fällen kommt es jedoch zur aktiven Weiterleitung der Erregung, d. h. zu einer sequenziellen Auslösung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen.

Bei einer **nichtmyelinisierten Nervenfaser** (**Abb. 2.11 a**) löst der Na^+-Einstrom an einer erregten Stelle Ausgleichsströme, d. h. eine passive Ionenverschiebung, aus. Durch die Depolarisation werden im Cytosol Kationen von der erregten Stelle verdrängt (gleichnamige Ladungen stoßen sich ab) bzw. Anionen angezogen. Mit anderen Worten, es fließt ein Strom von der erregten Stelle zu den unerregten benachbarten Membranarealen. Der lokale Stromkreis vor bzw. hinter der Erregungsfront wird geschlossen, indem positive Ladungen außen an der Membran von unerregten Arealen zum erregten Areal fließen (bzw. Anionen in entgegengesetzter Richtung fließen). Diese lokalen Stromschleifen depolarisieren benachbarte Axonabschnitte und können sie damit ebenfalls überschwellig erregen. Anterograd, d. h. in Fortleitungsrichtung, führt dies zu einem Öffnen der spannungsabhängigen Na^+-Kanäle, die sich im Zustand geschlossen-aktivierbar befinden. In anterograder Richtung wird das Aktionspotenzial an jeder Membranstelle, welche einen spannungsabhängigen Na^+-Kanal enthält, neu ausgelöst und damit aufgefrischt (**kontinuierliche Erregungsfortleitung**). Entgegen der Fortleitungsrichtung, also retrograd, treffen die Ausgleichsströme auf inaktivierte Na^+-Kanäle, die sich auf die Depolarisation hin nicht öffnen können (der Nerv ist also dort refraktär).

Die Weiterleitung in den nichtmyelinisierten Nervenfasern ist relativ langsam (meist nur 1–3 $m \cdot s^{-1}$, maximal 30 $m \cdot s^{-1}$). Diese langsame Weiterleitung ist vor allem bei Nerven vorhanden, welche **die inneren Organe** versorgen. Bekannt sind auch die recht geringen Leitungsgeschwindigkeiten bei Nozizeptoren, die Durchmesser von unter 1 µm haben (**Tab. 2.3**).

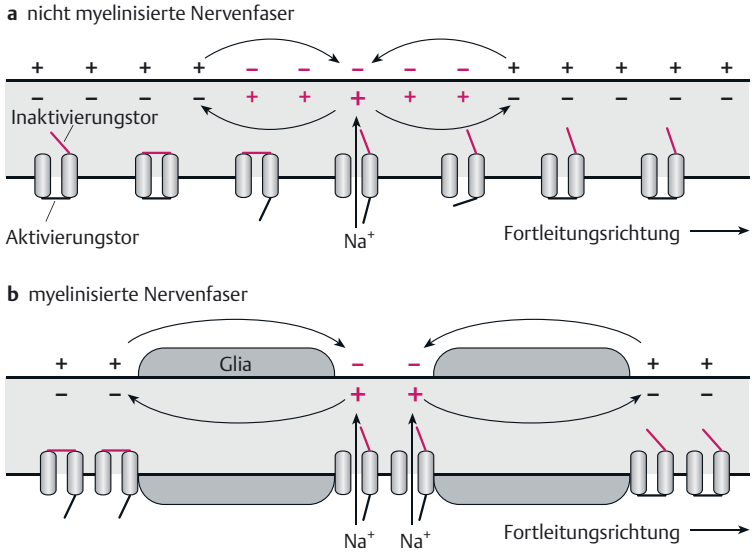


Abb. 2.11 Fortleitung des Aktionspotenzials entlang einer Nervenfaser. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind Ladungsverteilung und Ionenkanäle auf gegenüberliegenden Seiten des Axons eingezeichnet.
a Bei einer nichtmyelinisierten Nervenfaser löst der Na^+-Einstrom an einer erregten Stelle (Mitte) Ausgleichsströme, d. h. passive Ionenverschiebungen inner- und außerhalb der Zelle, aus. Diese depolarisieren benachbarte Membranareale und führen anterograd (also in Fortleitungsrichtung) zu einem Öffnen der spannungsabhängigen Na^+-Kanäle, die sich im Zustand geschlossen-aktivierbar befinden (angedeutet durch die Stellung der beiden „gates“: Inaktivierungstor – rot; Aktivierungstor – schwarz). Aus grafischen Gründen ist das Aktivierungsgate hier auf die extrazelluläre Kanalöffnung gezeichnet. Es befindet sich in Wirklichkeit aber zwischen dem Selektivitätsfilter und der cytoplasmatischen Kanalöffnung. Diese „Engstelle“ wird bei der Kanalaktivierung geweitet und der Kanal damit permeabel.
In anterograder Richtung wird das Aktionspotenzial an jeder Membranstelle mit einem spannungsabhängigen Na^+-Kanal aufgefrischt. Entgegen der Fortleitungsrichtung, also retrograd, treffen die Ausgleichsströme auf inaktivierte Na^+-Kanäle, die sich auf die Depolarisation hin nicht öffnen können.
b Bei einer myelinisierten Nervenfaser sind die spannungsabhängigen Na^+-Kanäle im Bereich der Ranvier-Schnürringe konzentriert. Die Ausgleichsströme breiten sich in den Internodien elektrotonisch aus und führen am nächsten anterograd gelegenen Schnürring zu einem Öffnen der spannungsabhängigen Na^+-Kanäle, wodurch das Aktionspotenzial „aufgefrischt“, also neu ausgelöst wird. Retrograd treffen die Ausgleichsströme hingegen auf inaktivierte Na^+-Kanäle, wodurch genau wie bei den markhaltigen Nervenfasern eine Richtung der Erregungsausbreitung (nämlich vom Soma zur synaptischen Endigung) vorgegeben ist.

Tab. 2.3 Einteilung der Nervenfasern.

Fasertyp	Funktion (Beispiel)	Faserdurchmesser (ca. µm)	Erregungsleitungsgeschwindigkeit (ca. $m \cdot s^{-1}$)
Aα	Primäre Muskelspindelafferenzen, motorisch zu Skelettmuskeln	15	100 (70–120)
Aβ	Hautafferenzen (Berührung, Druck)	8	50 (30–70)
Aγ	Motorisch zu Muskelspindeln	5	20 (15–30)
Aδ	Hautafferenzen (Temperatur, Nozizeption)	< 3	15 (12–30)
B	Sympathisch präganglionär	3	7 (3–15)
C	Sympathisch postganglionär, Nozizeption	1, marklos	1 (0,5–2)

Quelle: Erlanger J, Gasser HS. Electrical signs of nervous activity. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1937

Neben dieser Einteilung gibt es noch die Einteilung von afferenten Nerven nach Lloyd und Hunt. Diese Autoren unterscheiden vier Hauptklassen afferenter Nerven (schnell leitende Typ-I- bis sehr langsam leitende Typ-IV-Fasern), die z. T. noch weiter untergliedert sind. Dazu gehören beispielsweise Ia-Fasern (von Muskelspindeln), Ib-Fasern (von Sehnenspindeln) sowie die Fasern der Typen II (von Berührungs- und Drucksensoren der Haut), III (Temperatur- und schnell leitende Schmerzfasern) und IV (langsam leitende Schmerzfasern).

Bei einer **myelinisierten Nervenfaser** stellt die Myelinscheide eine Isolationsschicht dar, die in regelmäßigen Abständen durch Ranvier-Schnürringe (im Abstand von ca. 2 mm) unterbrochen ist (**Abb. 2.11 b**). Die spannungsabhängigen Na^+-Kanäle sind bei diesem Nervenfasertyp im Bereich der Schnürringe konzentriert. Die Ausgleichsströme breiten sich in den Internodien (Länge ungefähr 2 mm) elektrotonisch aus. Dabei schwächt sich die Potenzialänderung durch Umladung des Membrankondensators und durch den Spannungsabfall am cytoplasmatischen Widerstand innerhalb des Axons leicht ab (Längswiderstand (S. 44)); diese Art der Fortleitung erfolgt aber sehr schnell. Der Abstand zwischen den Schnürringen darf einen Maximalwert nicht überschreiten, denn das Membranpotenzial

muss am nächsten anterograd gelegenen Schnürring immer noch überschwellig sein, um das Öffnen spannungsabhängiger Na^+-Kanäle zu induzieren, wodurch das Aktionspotenzial „aufgefrischt", also neu ausgelöst wird. Retrograd treffen die Ausgleichsströme hingegen auf inaktivierte Na^+-Kanäle, wodurch der retrograde Abschnitt des Nervs refraktär ist. Wie bei den nichtmyelinisierten Nervenfasern ist dadurch auch bei den myelinisierten eine Richtung der Erregungsausbreitung (nämlich vom Soma zur synaptischen Endigung) vorgegeben; wie bei der kontinuierlichen Erregungsleitung sorgt also die Refraktärphase für eine gerichtete Erregungsleitung.

Generell gilt, dass die Geschwindigkeit der Fortleitung von Aktionspotenzialen nicht nur mit zunehmender Isolation (durch Umhüllung mit Markscheiden), sondern auch mit dem Durchmesser des Axons ansteigt, da dann der cytoplasmatische Widerstand, der sich dem Stromfluss entgegenstellt, geringer wird und somit die Längskonstante λ (**Abb. 2.4**) größer wird (d. h. elektrotonische Potenziale weiter ausgreifen können). Sie wächst außerdem mit der Stärke des Na^+-Einstroms an. Invertebraten können daher wegen fehlender Myelinisierung hohe Leitungsgeschwindigkeiten nur durch sogenannte Riesenaxone, d. h. Nervenfasern mit großem Durchmesser von fast 1 mm, erreichen. Eine Hemmung des Na^+-Einstroms durch **Lokalanästhetika** führt zu einer Verringerung bzw. zu einem totalen Block der Fortleitung.

Die Erregungsausbreitung an einer Nervenfaser kann in der Diagnostik mit extrazellulären Elektroden gemessen werden. Werden solche Messungen an Nervenbündeln durchgeführt, setzt sich das resultierende Signal aus der Summe aller fortgeleiteten Aktionspotenziale zusammen (**Abb. 2.12**). Das sogenannte **Summenaktionspotenzial** erlaubt Rückschlüsse auf die Funktionsfähigkeit von Nervensträngen. Bei extrazellulär angebrachten Elektroden stellt sich das Aktionspotenzial nicht wie bei der intrazellulären Ableitung, bei der eine Messelektrode in ein Neuron hineingestochen wird und die Spannung, also der Potenzialunterschied gegen die Außenwelt, gemessen wird, monophasisch dar, sondern im Regelfall biphasisch. Unter anderem kann mit dieser Methode auch die **Nervenleitgeschwindigkeit** gemessen werden, indem erfasst wird, nach welcher Zeit ein Aktionspotenzial – ausgelöst durch einen elektrischen Reiz – an einer Ableitelektrode ankommt (Nervenleitgeschwindigkeit = Abstand zwischen Reiz- und Ableitelektrode dividiert durch die verstrichene Zeit).

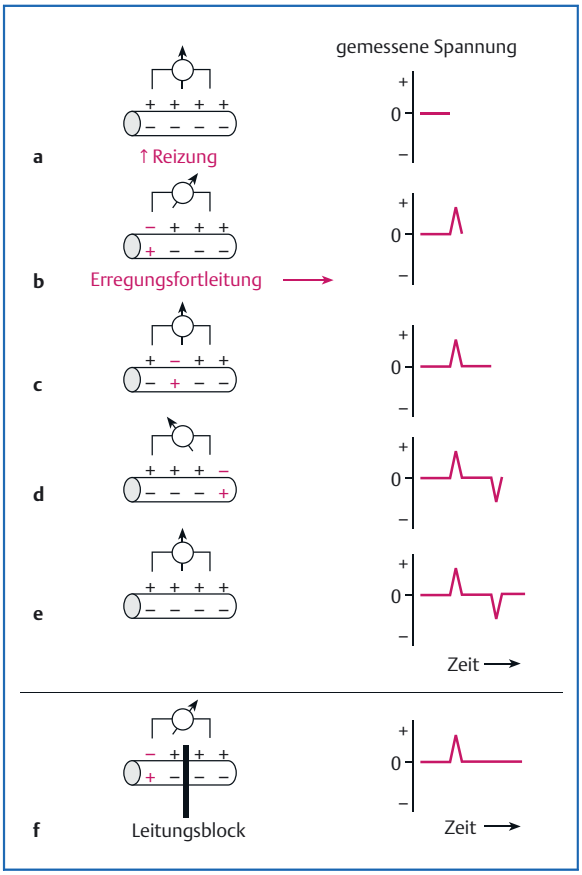


Abb. 2.12 Potenziale von Nervenfasern können extrazellulär abgeleitet werden und als Summenaktionspotenziale (SAP) registriert werden. Zwei Ableitelektroden sind auf einem Nervenstrang platziert und mit einem Spannungsmessgerät verbunden. Bei einem unerregten Axon befindet sich das Membranpotenzial am Ruhepotenzial (**a**): Beide extrazellulären Elektroden sind auf gleichem Potenzial, man misst also keine Spannung zwischen ihnen. Wird ein Ende (hier das linke Ende) der Nervenfaser überschwellig stimuliert, löst dies ein Aktionspotenzial aus. Dies bedeutet, dass sich die Polarität der Membran an der erregten Stelle ändert: Die Membran wird umgepolt, woraus sich eine Potenzialdifferenz zwischen beiden Elektroden ergibt (**b**). Wandert nun das Aktionspotenzial über die Nervenfaser, so resultiert eine Zeitperiode, in der beide Elektroden wieder über unerregtem Gebiet liegen (**c**). Schließlich kommt die Erregung an der zweiten Messelektrode an, sodass ein Ausschlag von entgegengesetzter Polarität im Vergleich zum ersten Ausschlag entsteht (**d**). Hat das (Summen-)Aktionspotenzial den Bereich der beiden Elektroden verlassen, zeigt das Voltmeter keinen Ausschlag mehr (**e**). Bei einem Leitungsblock (**f**) entsteht ein monophasisches Potenzial.

ZUM WEITERLESEN Das Zustandekommen dieses biphasischen Signals wird in **Abb. 2.12** erklärt. Bei einem unerregten Axon befindet sich das Membranpotenzial am Ruhepotenzial (Zellmembran außen positiv geladen). Beide extrazellulären Elektroden sind auf gleichem Potenzial, man misst also bei extrazellulärer Ableitung keine Spannung zwischen den Elektroden. Wird ein Ende (hier das linke Ende) der Nervenfaser stimuliert, löst dies ein Aktionspotenzial aus. Dies bedeutet, dass sich die Polarität der Membran an der erregten Stelle ändert. Dementsprechend besteht jetzt ein Potenzialunterschied zwischen den beiden extrazellulären Elektroden. Wandert nun das Aktionspotenzial über die Nervenfaser, so kommt es – ausreichenden Abstand der beiden Ableitelektroden vorausgesetzt – zu einer Zeitperiode, in der beide Elektroden wieder über unerregtem Gebiet liegen. Hier zeigt das Voltmeter, das zwischen die beiden extrazellulären Elektroden geschaltet ist, keinen Ausschlag. Schließlich kommt die Erregung an der zweiten Messelektrode an, sodass ein Ausschlag von entgegengesetzter Polarität im Vergleich zum ersten Ausschlag entsteht. Hat das (Summen-)Aktionspotenzial den Bereich der beiden Elektroden verlassen, zeigt das Voltmeter keinen Ausschlag mehr.

Bei einer bipolaren Ableitung (**Abb. 2.12**) wird ein biphasisches Potenzial gemessen, also ein Spannungssignal, das sich aus einem Ausschlag in positiver und in negativer Richtung zusammensetzt. Erfolgt die Registrierung monopolar (eine extrazelluläre Elektrode wird gegen Erde gemessen), entsteht je nach Polung der Elektroden ein positives oder negatives monophasisches Potenzial. Außerdem stellt sich das Summenaktionspotenzial bei einem Leitungsblock, also beispielsweise einer Nervenverletzung im

Bereich zwischen den beiden Elektroden, monophasisch dar, weil es nicht zur zweiten Messelektrode weitergeleitet wird (**Abb. 2.12 f**).

IN ALLER KÜRZE !

Die saltatorische Erregungsleitung dient der schnellen axonalen Ausbreitung von Nervensignalen.

2.4.3 Übertragung der Erregung, synaptische Übertragung

Nervenzellen besitzen u. a. die Fähigkeit, rasch und präzise miteinander zu kommunizieren. Über spezialisierte Verbindungen, die als **Synapsen** bezeichnet werden, stehen die Nervenzellen untereinander oder auch mit ihren Zielorganen in Kontakt. Ein Neuron kann beispielsweise 1000 synaptische Kontakte ausbilden und empfängt an die 10 000 Verbindungen. Das menschliche Gehirn enthält ca. 10^{11} Neurone und folglich etwa 10^{14} Synapsen (dies sind mehr Synapsen als Sterne in unserer Galaxis). Die Erregung, die in Form von Aktionspotenzialen die Synapse erreicht, kann mittels **elektrischer** oder **chemischer** Übertragung an die Zielzelle weitergegeben werden.

Elektrische Synapsen

Obwohl die meisten Synapsen einen chemischen Transmitter benutzen, arbeiten einige elektrisch über gap junctions (S. 27), die einen direkten Ionenstrom von einem Neuron zum nächsten erlauben. Gap junctions können durch Änderungen des Membranpotenzials, des cytosolischen pH-Wertes und der cytosolischen Ca^{2+}-Konzentration moduliert werden. Die Übertragung an elektrischen Synapsen entspricht der **passiven elektrotonischen Fortleitung** von lokalen, unterschwelligen elektrischen Signalen entlang eines Axons. Daher können elektrische Synapsen in beide Richtungen leiten, während die Weiterleitung an einer chemischen Synapse nur in eine Richtung erfolgen kann (sog. Gleichrichter- oder Ventilfunktion). Da die Übertragung an elektrischen Synapsen auf einem **direkten Stromfluss** basiert, verläuft sie extrem schnell. Diese Art der Informationsweiterleitung hat daher besonders bei der Auslösung von Fluchtreaktionen Vorteile. Eines der klassischen Beispiele ist die Vermittlung der Schwanzschlagreaktion beim Goldfisch durch ein Riesenneuron im Hirnstamm (die sogenannte Mauthner-Zelle), das von sensiblen Neuronen über gap junctions aktiviert wird. Auch beim Säuger existieren elektrische Synapsen, beispielsweise im Hirnstamm und in den Vestibulariskernen.

Chemische Synapsen

Morphologisch besteht die chemische Synapse aus mehreren Komponenten. Dazu gehören die präsynaptische Membran der präsynaptischen Endigung, der synaptische Spalt (ca. 20 nm) und die postsynaptische Membran der Zielzelle (**Abb. 2.13 a**). Bei der chemischen synaptischen Übertragung erfolgt zuerst die Transmitterausschüttung durch das präsynaptische Neuron, gefolgt von der Diffusion des Transmitters durch den synaptischen Spalt und letztlich die Besetzung eines transmitterspezifischen Rezeptors auf dem postsynaptischen Neuron. Die hochpräzise und lokal sehr begrenzte Transmitterausschüttung erfolgt häufig durch einen spezialisierten sekretorischen Apparat in der sogenannten aktiven Zone in den synaptischen Endknöpfen. Nervenzellen des vegetativen Nervensystems (S. 112), welche zum Beispiel die glatte Muskulatur innervieren, haben keine Synapsen; sie setzen diffus ihre Transmitter aus sogenannten Varikositäten frei. Chemische Synapsen spielen eine entscheidende Rolle sowohl bei der Kommunikation zwischen Nervenzellen als auch bei der Übertragung zwischen Nervenzelle und Effektorzelle, wie beispielsweise bei der Innervation der Skelettmuskulatur (S. 149) über die motorische Endplatte.

Die **Transmitterausschüttung** an der Synapse ist ein komplexer Vorgang, bei dem verschiedene Faktoren wie Ionenströme, Protein-Protein-Interaktionen, Konformationsänderungen der Proteine und beteiligten Membranen, Exocytose und Endocytose eine wichtige Rolle spielen.

Die Vorgänge bei der Transmitterausschüttung sind zeitlich aufeinander abgestimmt und beginnen mit einem Ca^{2+}-Einstrom in die präsynaptische Endigung (**Abb. 2.13 a**). Während das Aktionspotenzial entlang des Axons im Wesentlichen vom Na^+-Einstrom getragen wird, spielt **Ca^{2+}** eine entscheidende Rolle für die Funktion der chemischen Synapse. Der Ca^{2+}-Einstrom wird hierbei durch die ankommenden Aktionspotenziale getriggert, die für die Depolarisation der präsynaptischen Membran sorgen. Aufgrund dieser Depolarisation öffnen sich **spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle** (aus der Proteinfamilie der Ca_v-Kanäle), wodurch Ca^{2+} entsprechend seinem chemischen Gradienten in die präsynaptische Endigung einströmt. Dies führt innerhalb weniger Hundert Mikrosekunden dazu, dass die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration in bestimmten Zonen der Endigung von ursprünglich 0,1 µmol · l^{-1} um ein Tausendfaches ansteigen kann. Zur Transmitterfreisetzung tragen in den meisten Nervenzellen relativ schnell inaktivierende, spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle vom Typ $Ca_v2.1$ (auch P-Typ genannt) und $Ca_v2.2$ (auch N-Typ genannt) bei (**Abb. 2.13 a**).

ZUM WEITERLESEN Die hohe biologische Bedeutung der spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanäle zeigt sich unter anderem darin, dass bestimmte Tiere wie beispielsweise Kegelschnecken hochselektive Toxine entwickelt haben (im Fall der Kegelschnecken die sogenannten Conotoxine), die verschiedenste Typen von Ca^{2+}-Kanälen hemmen und damit zur Lähmung von Beutetieren benutzt werden.

Mit zunehmender Dauer des Na^+-Aktionspotenzials und mit zunehmender Entladungsrate der Aktionspotenziale erhöht sich die Menge des in die präsynaptische Endigung fließenden Ca^{2+} und damit auch die Transmitterfreisetzung. Der Ca^{2+}-Einstrom beginnt erst gegen Ende des Na^+-Aktionspotenzials. Dies ist bei chemischen Synapsen eine der Ursachen für die Verzögerung der Übertragung nach einer Depolarisation, d. h. die Zeit zwischen Einwanderung des Aktionspotenzials und postsynaptischer Antwort der Zielzelle. Da die Ca^{2+}-Kanäle direkt neben den Orten der Transmitterausschüttung liegen, können sie die Transmitterfreisetzung trotzdem innerhalb von ca. 0,2 ms auslösen.

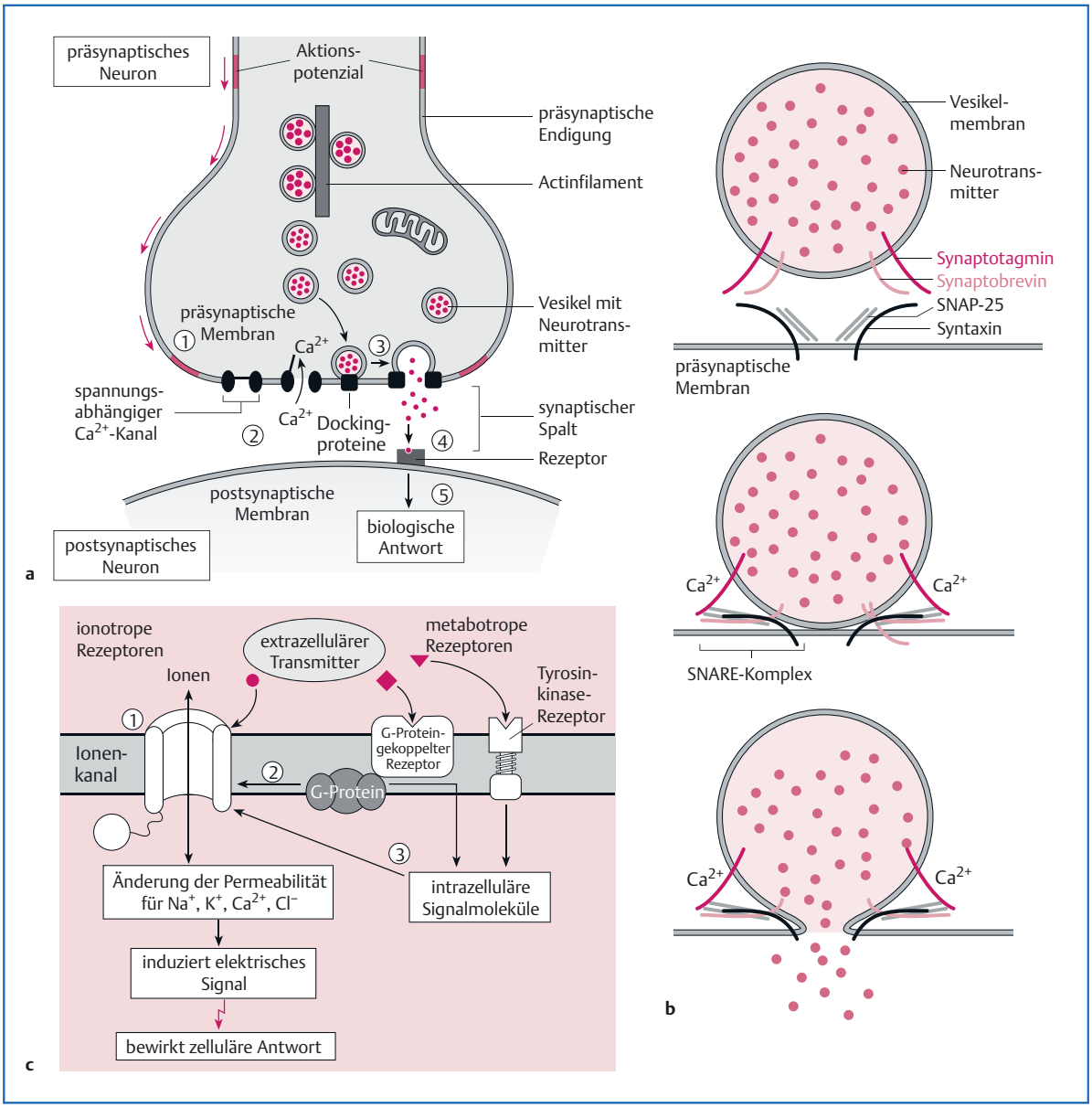


Abb. 2.13 Chemische Synapse. Die mit einem Kreis unterlegten Zahlen in den Teilabbildungen geben die Reihenfolge der jeweiligen Prozesse wieder.
a Grundprozesse der Erregungsübertragung bzw. der elektrochemischen Kopplung zwischen prä- und postsynaptischer Zelle an der chemischen Synapse.
b Komplexe Interaktionen verschiedener Docking-Proteine vermitteln die Anlagerung der synaptischen Vesikel an die präsynaptische Membran.
c Wirkung von Transmittern über ionotrope bzw. metabotrope Rezeptoren (am Beispiel eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors und eines Tyrosinkinase-Rezeptors).

Weitere Ursachen für die **synaptische Verzögerungszeit (Delay)** liegen in der Diffusion des Transmitters vom Ort der Freisetzung bis zum Wirkort an der postsynaptischen Seite.

Elektronenmikroskopisch lässt sich zeigen, dass die präsynaptische Endigung an dem als **aktive Zone** bezeichneten spezialisierten Teil der präsynaptischen Membran eine Ansammlung von kleinen **transmitterspeichernden Vesikeln** enthält. Die aktive Zone ist durch die Präsenz spezifischer Docking-Proteine charakterisiert. Nach einem Ca^{2+}-Einstrom verschmelzen dort die Vesikel mit der präsynaptischen Membran und entlassen dann durch **Exozytose** ihren Inhalt. Da immer der Inhalt eines einzelnen Vesikels komplett abgegeben wird, wird die Menge an freigesetztem Transmitter in einer Synapse über die Anzahl der Vesikel, die mit der Zellmembran fusionieren, also durch die Anzahl der „Vesikelportionen", bestimmt.

Inzwischen gibt es relativ detaillierte Vorstellungen über die intrazellulären Vorgänge, die nach dem Ca^{2+}-Einstrom an der Wanderung der Vesikel in Richtung Freisetzungsstellen, an der Verschmelzung der Vesikel mit der präsynaptischen Membran und der Ausschüttung des Transmitters in den synaptischen Spalt beteiligt sind. Bis-

her wurden **vier Proteingruppen** identifiziert, die bei diesen Vorgängen spezifische **Aufgaben** erfüllen:

- Zufällige Vesikelbewegungen müssen verhindert werden.
- Es muss eine gezielte Orientierung der Vesikel in Richtung der aktiven Zone erfolgen.
- Die Vesikel müssen an die aktive Zone andocken.
- Vesikelfusion und Transmitterausschüttung müssen zustande kommen.

Zunächst befindet sich nur eine relativ geringe Zahl von Vesikeln in unmittelbarer Nähe der aktiven Zone, die meisten sind in der Umgebung der aktiven Zone an Actinfilamenten des Cytoskeletts verankert und dienen somit als Transmitterreservoir. Durch den Ca^{2+}-Einstrom löst sich die Verankerung der Vesikel. Durch die Mobilisierung der Vesikel kann nun ihre gezielte Bewegung in Richtung der aktiven Zonen erfolgen.

Anlagerung und Fusion der synaptischen Vesikel an die präsynaptische Membran sowie die Transmitter-Exocytose sind ein komplexer Vorgang und basieren auf der Interaktion von cytoplasmatischen Proteinen mit Bindungspartnern in der Vesikelmembran und der Plasmamembran der präsynaptischen Endigung. Diese werden im Folgenden näher beschrieben, da sie nicht zuletzt für das Verständnis der synaptischen Übertragung unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen von Bedeutung sind (**Abb. 2.13 b**).

Zunächst kommt es zu Wechselwirkungen zwischen dem Vesikelprotein **Synaptobrevin** und den zwei SNARE-Proteinen der präsynaptischen Membran **Syntaxin** und **SNAP-25**; dadurch bildet sich der sogenannte SNARE-Komplex. SNARE steht für **s**oluble **n**-ethylmaleimide-sensitive-factor **a**ttachment **re**ceptor. Das SNARE-Komplex unabhängige Vesikelprotein **Synaptotagmin** interagiert in Gegenwart von Ca^{2+} mit dem SNARE-Komplex und kann an Phospholipide der präsynaptischen Membran binden und somit die Vesikelfusion und Transmitter-Exocytose auslösen. Diese Modellvorstellung wird als **SNARE-Hypothese** (**Abb. 2.13**) bezeichnet.

ZUM WEITERLESEN Viele Neurotoxine interagieren mit diesem Vorgang und beeinflussen unterschiedliche Komponenten des synaptischen Fusionskomplexes. Gerade die Toxine von Clostridien-Bakterien weisen hierbei eine faszinierende Bandbreite auf. Die durch **Tetanustoxin** und bestimmte **Botulinum-Neurotoxine** (Botulinum-Neurotoxin B, D und F) verursachte Blockade der Transmitterfreisetzung beruht auf einer Spaltung des Synaptobrevins, wodurch eine wichtige Komponente des Fusionskomplexes inaktiviert wird. Das **Botulinum-Neurotoxin A** spaltet das SNAP-25 und das **Botulinum-Neurotoxin C1** das Syntaxin. Die unterschiedliche Symptomatik bei Botulismus (schlaffe Muskellähmung) und Tetanus (Muskelstarre) beruht darauf, dass die Toxine an unterschiedlichen Synapsen angreifen. Während das Botulinum-Neurotoxin die Ausschüttung von Acetylcholin an der neuromuskulären Endplatte blockiert und damit eine schlaffe Lähmung verursacht, verhindert das Tetanustoxin die Glycinausschüttung bestimmter inhibitorischer Interneurone (Renshaw-Zellen (S. 132)) im Rückenmark, woraus Krämpfe resultieren.

IN ALLER KÜRZE !

Voraussetzung für die Transmitterausschüttung ist eine Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration in der präsynaptischen Endigung nach Einstrom von Ca^{2+} über spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle. Die Ausschüttung erfolgt per Exocytose und beruht auf der Fusion von transmittergefüllten Vesikeln mit der präsynaptischen Membran. Hierbei spielen Interaktionen zwischen Proteinen, die im Cytoplasma, in der Vesikelmembran und in der Plasmamembran lokalisiert sind, eine wichtige Rolle.

2.4.4 Vorgänge an der Zielzelle, postsynaptische Potenziale

Eine Reihe von Substanzen, darunter kleine Moleküle und Peptide, dienen als **Neurotransmitter**. Die Wirkung eines Transmitters hängt jedoch weniger von seiner chemischen Struktur ab, sondern vielmehr von den transmitterspezifischen Rezeptoren auf der Zielzelle und den nachgeschalteten intrazellulären Signalkaskaden. So kann der Transmitter Acetylcholin auf einige Zellen erregend (z. B. glatte Muskelzellen des Darms), auf andere jedoch hemmend wirken (z. B. Schrittmacherzellen im Herzen). Für die meisten der Transmitter existieren mehrere Rezeptorsubtypen.

Transmitter werden über verschiedene Wege inaktiviert, um ihre Wirkung an der postsynaptischen Membran zu beenden. In der Regel werden Transmitter schnell **enzymatisch in unwirksame Spaltprodukte abgebaut**. So spaltet beispielsweise die **Acetylcholinesterase** an der postsynaptischen Membran Acetylcholin durch Hydrolyse in Cholin und Acetat. Cholin kann in die synaptische Endigung zurücktransportiert werden, um dort erneut der Transmittersynthese zu dienen. Wegdiffusion des Transmitters oder der Abbauprodukte aus dem synaptischen Spalt sowie Aufnahme des Transmitters in benachbarte Zellen oder der präsynaptischen Endigung können weitere Mechanismen darstellen.

ZUM WEITERLESEN Eine Blockade der Transmitterinaktivierung kann von großem therapeutischem Nutzen sein, wenn eine verminderte Transmitterkonzentration ursächlich an einer Erkrankung beteiligt ist. So kann der Acetylcholinabbau selektiv durch Substanzen, die die Acetylcholinesterase hemmen, verhindert werden, was beispielsweise zur Therapie des Myasthenia gravis beim Hund eingesetzt wird. Auch die Wiederaufnahme von Transmittern kann durch spezifische „re-uptake"-Blocker eingeschränkt werden. In beiden Fällen kommt es indirekt zu einer Erhöhung der Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt. Andere Acetylcholinesterasehemmer wie beispielsweise das in einigen europäischen Ländern noch zur Bekämpfung von Läusen eingesetzte Malathion stellen wirkungsvolle Insektizide dar.

Die durch Transmitter induzierte Änderung in der Erregbarkeit einer innervierten Zelle wird über eine Modulation der Ionenleitfähigkeit herbeigeführt. Transmitter können an der **postsynaptischen Membran** Ionenkanäle direkt oder indirekt beeinflussen. In beiden Fällen sind membrandurchspannende Proteine beteiligt, die auf der extrazellulären Seite den Transmitter binden und letztendlich auf der intrazellulären Seite das Öffnen und Schließen von

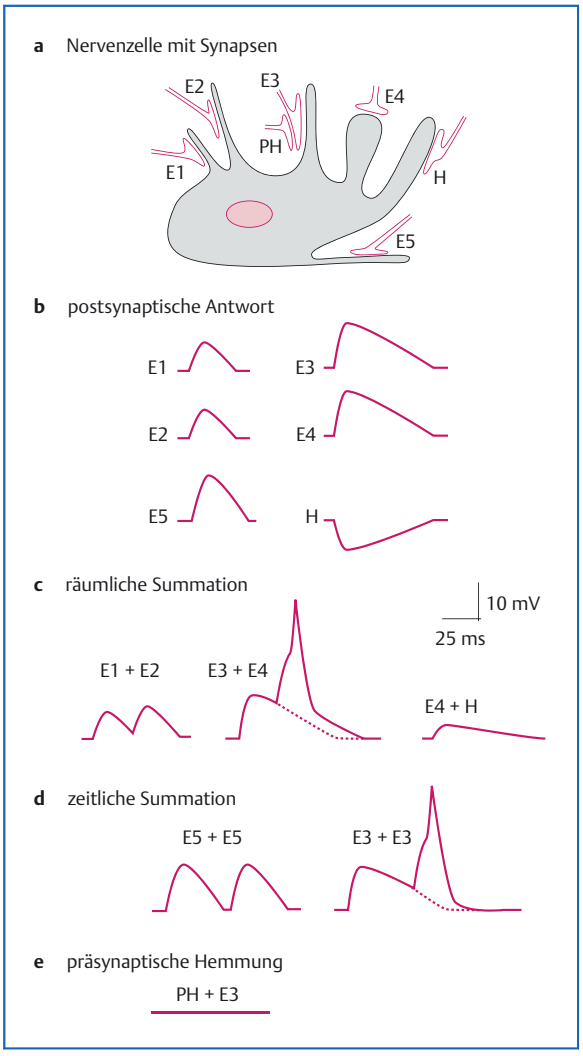


Abb. 2.14 Nervenzellen haben die Fähigkeit, Signale zu integrieren, da sie mehrere synaptische Eingänge verarbeiten können. Zur Vereinfachung sind verschiedene synaptische Vorgänge an einer Nervenzelle dargestellt.
a Die hier dargestellte Nervenzelle erhält mehrere erregende (E1–E5) und einen hemmenden (H) Input. Zusätzlich kann ein erregender Input (E3) präsynaptisch gehemmt werden (PH).
b Zunächst sind die Antworten der Nervenzelle auf die einzelnen synaptischen Eingänge getrennt dargestellt (Ausschlag nach oben = Depolarisation; Ausschlag nach unten = Hyperpolarisation). Es entstehen schnelle EPSP (bei Erregung von E1–E5) bzw. IPSP (bei Erregung von H). Erfolgen in kurzen zeitlichen Abständen zwei Inputs an räumlich getrennten Eingängen (E1 und E2 in **c**) oder an derselben Synapse (E3 oder E5 in **d**), kommt es zur räumlichen (**c**) oder zeitlichen (**d**) Summation. Membranzeitkonstante und Membranwiderstand bestimmen dabei letztlich Dauer und Amplitude des elektrotonischen Signals, das die Triggerzone, in der bei Überschreiten der Schwelle ein Aktionspotenzial ausgelöst werden kann, ankommt. Auch simultan auftretende EPSP und IPSP werden aufaddiert (in **c** bei Input von E4 und H). Im gezeigten Beispiel einer präsynaptischen Hemmung (**e**) wird die Transmitterausschüttung an einer erregenden Synapse (E3) vollständig blockiert.

Ionenkanälen steuern (**Abb. 2.13 c**). Bei der direkten Modulation enthalten die Rezeptoren sowohl die Bindungsstelle für den Neurotransmitter als auch den Ionenkanal in ein und demselben Protein; solche Rezeptoren werden daher als **ionotrope Rezeptoren** oder **ligandengesteuerte Ionenkanäle** bezeichnet. Beispiele hierfür sind der nicotinerge Acetylcholinrezeptor, Rezeptoren für Glutamat sowie Glycin- und $GABA_A$(γ-Aminobuttersäure)-Rezeptoren (**Abb. 2.15**).

Die indirekte Modulation erfolgt über Rezeptoren, die keinen Ionenkanal enthalten, sondern in der Zelle Enzymaktivitäten verändern (und darüber dann letztlich Ionenkanäle beeinflussen). Solche Rezeptoren nennt man **metabotrope Rezeptoren** (**Abb. 2.13 c**). Sie sind häufig (wie bei den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren) an second-messenger-Systeme mit ihren intrazellulären Signalmolekülen (S. 36) gekoppelt; es fallen darunter aber auch die Rezeptor-Tyrosinkinasen, bei denen der Rezeptor, wenn er seinen Liganden gebunden hat, Enzymaktivität erlangt und Phosphatgruppen auf Tyrosinreste von Zielproteinen überträgt, diese also phosphoryliert.

Während die ionotropen Rezeptoren relativ schnelle synaptische Vorgänge induzieren, rufen die metabotropen Rezeptoren langsame Änderungen hervor, die oft über einige Minuten anhalten können. Die metabotropen Rezeptoren dienen daher häufig dazu, die Erregbarkeit von Nervenzellen oder die Empfindlichkeit von Synapsen längerfristig zu modulieren. Solche modulatorischen synaptischen Bahnen sind beispielsweise bei Lernvorgängen beteiligt.

Obwohl eine Nervenzelle viele hemmende und erregende Eingangssignale zur gleichen Zeit erhält und das Verhalten der postsynaptischen Zelle immer ein Resultat der Aktivität verschiedener Synapsen ist, sollen im Folgenden die einzelnen synaptischen Vorgänge zum besseren Verständnis getrennt beschrieben werden. Transmitter induzieren postsynaptisch entweder erregende oder hemmende Antworten (**Abb. 2.14**). Je nachdem, welche Rezeptortypen beteiligt sind, entsteht eine schnelle (kurz andauernde) oder langsame (lang andauernde) Aktivierung bzw. Hemmung. Die Aktivierung (per Depolarisation) einer postsynaptischen Zelle erfolgt über **exzitatorische (= erregende) postsynaptische Potenziale (EPSP)**, die Hemmung (per Hyperpolarisation) über **inhibitorische (= hemmende) postsynaptische Potenziale (IPSP)**. Schnelle EPSP werden in den meisten Fällen durch das Öffnen von ligandengesteuerten Ionenkanälen vermittelt, die sowohl für Na^+ als auch für K^+ permeabel sind, also nichtselektive Kationenkanäle darstellen. Der einwärtsgerichtete Na^+-Strom dominiert hierbei über den auswärtsgerichteten K^+-Strom, sodass es zu einer Depolarisation kommt. In manchen Fällen können erregende Potenziale auch durch einen Ca^{2+}-Einstrom vermittelt sein.

Entstehung von erregenden postsynaptischen Potenzialen (EPSP)

Die Entstehung eines **schnellen EPSP** lässt sich am Beispiel der Wirkung des erregenden Transmitters **Acetylcholin** an **nicotinergen Rezeptoren** verdeutlichen. Dabei handelt es sich um einen **ionotropen Rezeptor**, der einen **nichtselektiven Kationenkanal** darstellt (**Abb. 2.15 a**). Der damit verbundene erhöhte **Na^+-Einstrom** (K^+-Ausstrom) führt zu einem schnellen EPSP.

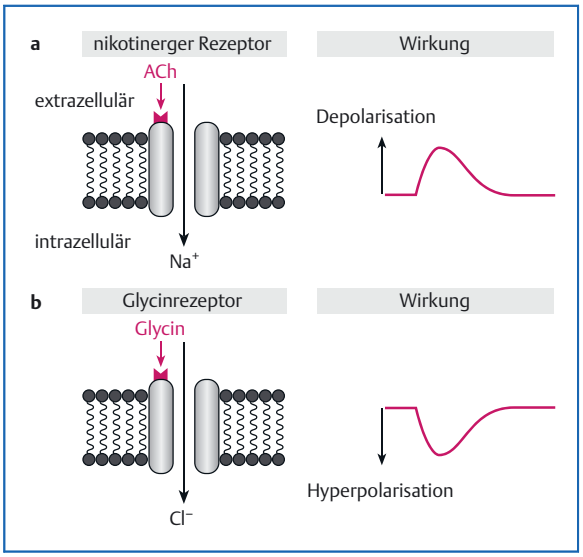


Abb. 2.15 Postsynaptische exzitatorische Potenziale (EPSP; **a** werden über verschiedene ionotrope Rezeptoren vermittelt, wie hier am Beispiel von nicotinergen Rezeptoren gezeigt. Aus grafischen Gründen wird nur der Einstrom von Kationen gezeigt, nicht aber auch die K^+-Bewegung (K^+-Ausstrom), die durch nichtselektive Kationenkanäle, wie es dieser ionotrope Rezeptor darstellt, ebenfalls erfolgt. Postsynaptische inhibitorische Potenziale (IPSP; **b** werden über verschiedene ionotrope Rezeptoren vermittelt, wie hier am Beispiel von Glycinrezeptoren gezeigt. Glycinrezeptoren erzeugen schnelle IPSP durch Öffnen von ligandengesteuerten Cl^--Kanälen.

Die EPSP, die von einem präsynaptischen Neuron ausgelöst werden, sind häufig zu klein, um die postsynaptische Zelle bis zur Aktionspotenzialentladung zu depolarisieren. Treten mehrere EPSP zeitlich koordiniert auf, können sie sich addieren und zu einer Aktionspotenzialentladung führen. Die Entscheidung darüber wird meist an einer **Triggerzone**, dem **Axonhügel**, getroffen. Hier ist die Dichte der spannungsabhängigen Na^+-Kanäle sehr hoch, sodass die Schwelle zur Aktionspotenzialentladung niedriger ist als im Zellkörper oder in den Dendriten. Neurone können auch zusätzliche Triggerzonen innerhalb des Dendritenbaumes haben, um einen schwachen erregenden Input an entfernt liegenden Dendriten zu verstärken. Unterschwellige EPSP breiten sich elektrotonisch bis zur Triggerzone aus, und so werden deren Amplitude und Dauer wesentlich von den passiven Eigenschaften der Membran bestimmt.

IN ALLER KÜRZE !

Nervenzellen arbeiten als „Additionsmaschinen“: Überschreitet die Summe aller Signale die Reizschwelle, wird die Erregung in Form eines Aktionspotenzials weitergeleitet; bleibt sie unterschwellig, resultiert auch keine Erregungsweiterleitung.

Entstehung von hemmenden postsynaptischen Potenzialen (IPSP)

Schnelle IPSP beruhen meist auf dem Öffnen von ligandengesteuerten **Chloridkanälen**. Entsprechend dem chemischen Gradienten kommt es zu einem Cl^--Einstrom und damit zu einer Hyperpolarisation. Typische Beispiele hierfür sind die Wirkungen der hemmenden Transmitter **GABA** (vermittelt über ionotrope $GABA_A$-Rezeptoren) und **Glycin** (**Abb. 2.15 b**). Allerdings führen GABA und Glycin aufgrund der etwas höheren intrazellulären Cl^--Konzentration in manchen nichtadulten Nervenzellen des ZNS zu einer erregenden Wirkung (da es dann beim Öffnen von Cl^--Kanälen zu einem Cl^--Ausstrom kommt).

ZUM WEITERLESEN Die $GABA_A$-vermittelten Hemmungen im ZNS sind Angriffspunkte für **Injektionsnarkotika** wie Barbiturate, **Sedativa** wie Benzodiazepine sowie **Inhalationsnarkotika** wie beispielsweise Distickstoffoxid (Stickoxydul, Lachgas), Halothan, Isofluran oder Sevofluran. Die Wirkungen beruhen darauf, dass der GABA- und Glycin-induzierte Cl^--Einstrom verstärkt wird, sodass die damit einhergehende Hyperpolarisation der Zelle die Auslösung eines Aktionspotenzials verhindert.

In manchen Nervenzellen kann eine Hemmung auch durch das Öffnen von K^+-Kanälen vermittelt sein. Dies führt dann dazu, dass das Membranpotenzial in der Nähe des K^+-Gleichgewichtspotenzials (ca. –90 mV) stabilisiert wird. So erfolgt über den metabotropen $GABA_B$-Rezeptor eine Aktivierung eines K^+-Kanals, gefolgt von einem K^+-Ausstrom.

IN ALLER KÜRZE !

Nach der Transmitterausschüttung entstehen an der Effektorzelle postsynaptische erregende (EPSP) oder hemmende Potenziale (IPSP). Schnelle IPSP und EPSP werden durch ionotrope Rezeptoren (ligandengesteuerte Ionenkanäle) vermittelt. Langanhaltende IPSP und EPSP werden über metabotrope Rezeptoren vermittelt.

2.4.5 Integration von Signalen

Nervenzellen erhalten in der Regel verschiedene Eingangssignale und müssen diese zu einer koordinierten Antwort verarbeiten. Hierbei existieren verschiedene Möglichkeiten, Signale auf post- und/oder präsynaptischer Ebene zu modulieren, wodurch Potenziale verstärkt oder gehemmt werden können. Einige Mechanismen der Signalintegration sollen im Folgenden angesprochen werden.

Prinzip der Divergenz und Konvergenz

Die Dehnung eines Muskels kann mehrere Hundert sensible Neurone aktivieren, von denen jedes wiederum mehrere Hundert Motoneurone kontaktiert. Dieses Prinzip der **neuronalen Divergenz** ermöglicht es einer einzelnen Nervenzelle, einen breitgefächerten Einfluss auf Folgeneurone auszuüben. Somit ist auf der Input-Ebene gewährleistet, dass ein Eingangssignal auf mehrere Nervenzellen verteilt wird. Auf der Output-Ebene herrscht dagegen häufig eine Verknüpfung, die man als **neuronale Konvergenz** bezeichnet. Diese Verschaltung zeichnet sich dadurch aus, dass

beispielsweise mehrere sensible Nervenzellen ein einzelnes Motoneuron innervieren. Dadurch erhält die Zielzelle die gesammelten Informationen vieler präsynaptischer Zellen. Häufig ist es so, dass die sensible Information dabei von unterschiedlichen Regionen stammt oder Informationen von Sensoren, die auf unterschiedliche Modalitäten antworten, verarbeitet werden.

Präsynaptische Integrationsmechanismen

Neben den postsynaptischen Integrationsmechanismen werden Signale auch auf präsynaptischer Ebene moduliert. Dies dient dazu, bestimmte Eingangssignale vorübergehend und selektiv zu hemmen oder zu verstärken.

Präsynaptische Hemmung und **Verstärkung:** Existieren auf der präsynaptischen Membran Rezeptoren für inhibitorisch wirkende Transmitter, kommt es als Folge zu einer Hemmung der Transmitterausschüttung. Handelt es sich dabei um eine überwiegend erregende Synapse, wird dadurch die Erregung der postsynaptischen Zelle unterdrückt. Dagegen führt die präsynaptische Hemmung einer überwiegend inhibitorischen Synapse zur verringerten Hemmung („Wegnahme der Bremse“) der postsynaptischen Zelle (**Abb. 2.14**).

Eine **präsynaptische hemmende** oder **erregende Modulation** kann darauf beruhen, dass die Ausschüttung des Transmitters einer Nervenzelle durch die Transmittersubstanz einer anderen Nervenzelle beeinflusst wird. Präsynaptische Hemmung oder Verstärkung kann aber auch durch den von derselben Nervenzelle ausgeschütteten Transmitter in Form einer Feedback-Modulation stattfinden. Dies ist in allen Nervensystemen ein Mechanismus, bei dem ein Transmitter durch Autoinhibition seine eigene Ausschüttung regulieren kann, was einen Schutz vor Übererregung darstellt. Dies kommt beispielsweise häufig bei sympathischen Nerven vor, wo Noradrenalin über präsynaptische Rezeptoren seine eigene Ausschüttung hemmt.

Die **präsynaptische Hemmung** basiert im Endeffekt auf einem verringerten Ca^{2+}-Einstrom oder einer verringerten Ca^{2+}-Empfindlichkeit der an der Transmitterfreisetzung beteiligten Prozesse. Da intrazelluläres Ca^{2+} entscheidend für die Transmitterausschüttung ist, findet ohne Ca^{2+}-Einstrom keine synaptische Übertragung mehr statt. Ein verringerter Ca^{2+}-Einstrom kann entweder direkt erfolgen, indem das Öffnen der Ca^{2+}-Kanäle verhindert wird, oder indirekt durch eine Hyperpolarisation der synaptischen Membran durch vermehrtes Öffnen von K^+-Kanälen oder Erhöhung der Cl^--Leitfähigkeit, was eine verringerte Öffnung der spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanäle zur Folge hat.

> **ZUM WEITERLESEN** Die schmerzmodulierende Wirkung körpereigener Opioide basiert beispielsweise auf der präsynaptischen Hemmung der Ausschüttung von Substanz P, einem Transmitter, der bei der Erregungsleitung im nozizeptiven System eine wichtige Rolle spielt. Ein weiteres Beispiel ist die hemmende Wirkung von Noradrenalin im Gastrointestinaltrakt, die u. a. auf einer präsynaptischen Hemmung der Acetylcholinausschüttung beruht.

Eine **präsynaptische Verstärkung** oder Bahnung wird hingegen durch einen erhöhten Ca^{2+}-Einstrom bewirkt. Dies kann durch eine direkte Erhöhung der Ca^{2+}-Leitfähigkeit oder durch das Schließen von K^+-Kanälen erreicht werden. Letzteres würde die Dauer des Aktionspotenzials und damit auch die Dauer der Depolarisation verlängern, welches zu einem verstärkten Ca^{2+}-Einstrom führt.

IN ALLER KÜRZE !

Präsynaptische Modulationen hemmen oder verstärken eine synaptische Übertragung durch Verringerung oder Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration.

Postsynaptische Integrationsmechanismen

Durch die vielen synaptischen Kontakte erhält eine Nervenzelle mehrere Eingangssignale, die hemmend oder erregend sein können. Das an der Triggerzone entstehende Signal ist dabei eine Verrechnung aller IPSP und EPSP (**Abb. 2.14**).

Räumliche und **zeitliche Summation: Räumliche Summation** von Eingangssignalen wird immer dann relevant, wenn eine Nervenzelle mehrere Eingangssignale erhält, die sequenziell oder parallel an mehreren Dendriten auftreten. Die hintereinander auftretende Aktivierung nur einer Synapse kann je nach Frequenz eine **zeitliche Summation** hervorrufen (**Abb. 2.14**). Während die zeitliche Summation darauf beruht, dass Eingangssignale, von einer Stelle kommend, addiert werden, werden bei der räumlichen Summation Eingangssignale, die von verschiedenen Stellen stammen, verrechnet. Die Verrechnung der Signale findet im Zellkörper bzw. an der Triggerzone statt. Die passiven Membraneigenschaften der Nervenzelle sind entscheidend dafür, ob sich zwei Signale summieren oder ob deren Dauer so kurz ist, dass sie als getrennte EPSP die Triggerzone erreichen.

Die passiven Membraneigenschaften, wie **Zeit- und Längskonstante**, beeinflussen die Ausbreitung synaptischer Potenziale zu der Impulsentstehungsregion, der Triggerzone. Dies bedeutet, dass die **Summation synaptischer Potenziale** als Ausdruck der neuronalen Integration wesentlich von den Membraneigenschaften abhängt. Neurone mit einer großen **Zeitkonstante** haben länger anhaltende erregende Potenziale und besitzen eine ausgeprägtere Fähigkeit zur Summation als Neurone mit kleinerer Zeitkonstante. Daher gilt: Je größer die Zeitkonstante, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich aufeinanderfolgende erregende Potenziale summieren und ein Aktionspotenzial auslösen. Die Zeitkonstante beeinflusst somit wesentlich die Fähigkeit zur zeitlichen Summation. Ähnliches gilt für die **Längskonstante** der Zelle. Je größer die Längskonstante, desto geringer wird der Amplitudenabfall des erregenden Potenzials auf dem Weg bis zur Triggerzone sein. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich durch räumliche Summation mehrere Eingangssignale addieren, steigt damit.

In gewissem Umfang sind die Zeit- und Längskonstanten einer Nervenzelle und damit ihre Fähigkeit zur Summation beeinflussbar. Das verändert die Wahrscheinlichkeit, dass sich schnelle EPSP während eines langsamen EPSP und einer damit einhergehenden Erhöhung des Membranwiderstands summieren.

Posttetanische Potenzierung

Einige Nervenzellen reagieren nach hochfrequenter (tetanischer) Stimulation der präsynaptischen Endigung mit einer Potenzierung ihrer Antwort. Diese Potenzierung macht sich in einer erhöhten Amplitude des EPSP bemerkbar und bleibt auch nach Beendigung der hochfrequenten Stimulation für mehrere Minuten bestehen. Diese posttetanische Potenzierung basiert vermutlich auf einer starken intrazellulären Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration. Der resultierende Ca^{2+}-Überschuss steigert die Transmitterausschüttung und als Konsequenz die Effektivität der synaptischen Übertragung. Somit kann die Information über eine gesteigerte Aktivierung der präsynaptischen Zelle an die postsynaptische Zelle weitergegeben werden. Man kann diesen Vorgang als **zelluläres Gedächtnis** interpretieren, da die Nervenzelle die Information über die starke Aktivierung in Form des Ca^{2+}-Überschusses speichert.

Langzeitpotenzierung

Eine besondere Form der postsynaptischen Verstärkung ist die Langzeitpotenzierung (**Abb. 2.16**), der man eine entscheidende Rolle für Lernen und Gedächtnis zuschreibt. Während die posttetanische Potenzierung normalerweise nur einige Minuten anhält, ist die Langzeitpotenzierung ein Prozess, der mehrere Stunden oder Tage andauern kann.

Zentral daran beteiligt ist der Neurotransmitter Glutamat. Für diesen Transmitter gibt es mehrere Arten von Rezeptoren, nämlich AMPA- und NMDA-Rezeptoren. Unter basalen Bedingungen bindet Glutamat vor allem an AMPA-Rezeptoren, die als nichtselektive Kationenkanäle vor allem Na^+ in die Zelle einströmen lassen. Die resultierende Depolarisation führt zum Ablösen extrazellulär gebundener Mg^{2+}-Ionen von NMDA-Rezeptoren, welche normalerweise diese Rezeptoren blockieren. Folge ist, dass bei längerer Freisetzung von Glutamat dieser Transmitter über NMDA-Rezeptoren, die als ligandengesteuerte Ca^{2+}-Kanäle fungieren, einen Ca^{2+}-Einstrom auslöst. Das einströmende Ca^{2+} stimuliert eine NO-Synthase, die aus Arginin den Neurotransmitter NO produziert. Als kleines gasförmiges Molekül kann es die postsynaptische Zelle verlassen und erreicht per Diffusion die präsynaptische Nervenendigung. Dort stimuliert dieser Gasotransmitter die weitere Freisetzung von Glutamat, sodass es langfristig zu einer Steigerung der synaptischen Transmission an der betroffenen Synapse kommt.

Außerdem kommt es in der postsynaptischen Zelle über Stimulation der Adenylatcyclase/Proteinkinase A und einer MAP-Kinase zu Veränderung in der Transkription und damit der Genexpression, die langfristig die Erregbarkeit der Zelle beeinflussen.

Exzessive Glutamatkonzentrationen und die damit verbundene Aktivierung bestimmter Glutamat-Rezeptoren wirken neurotoxisch. Einer dramatischen Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration und der damit verbundenen Störung der Ionenhomöostase folgen Nekrose und Apoptose. Substanzen, die als Ca^{2+}-Puffer wirken, können Nervenzellen vor der glutamatinduzierten Exzitotoxizität schützen.

2.5 Reflexe

Ein Reflex beschreibt ein Ereignis, bei dem ein definierter Reiz eine unwillkürliche, nerval ausgelöste Reaktion bei einem Individuum hervorruft. An jedem Reflex sind ein Sensor und ein Effektor beteiligt, die durch Nervenbahnen miteinander zu einem Reflexbogen verbunden sind. Die Reflexe werden unterteilt nach der Lage von Sensor und Effektor im Organismus wie auch nach der Anzahl der im Reflexbogen zwischengeschalteten Synapsen. In den meisten Fällen wird der Reflexbogen von mehreren Neuronen aufgebaut, nämlich von einem vom Sensor kommenden afferenten (sensiblen) Neuron und einem zum Effektor zie-

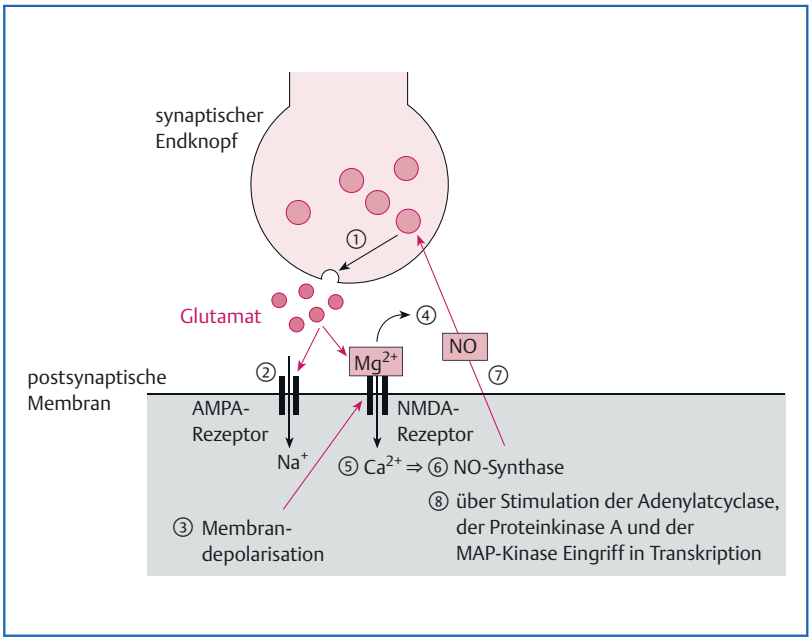


Abb. 2.16 Mechanismus der Langzeitpotenzierung. Präsynaptisch freigesetztes Glutamat (1) bindet unter basalen Bedingungen vor allem an AMPA-Rezeptoren (2). Die durch den resultierenden Na^+-Einstrom ausgelöste Depolarisation (3) führt zum Ablösen von hemmenden Mg^{2+}-Ionen von NMDA-Rezeptoren (4), sodass Glutamat noch einen zusätzlichen Ca^{2+}-Einstrom (5) auslösen kann. Folge ist die Stimulation einer NO-Synthase (6). Stickstoffmonoxid diffundiert in den synaptischen Endknopf und fördert dort die weitere Ausschüttung von Glutamat (7). Außerdem kommt es in der postsynaptischen Zelle über Stimulation der Adenylatcyclase, der Proteinkinase A und einer MAP-Kinase zu Veränderung in der Transkription und damit der Genexpression (8), die langfristig die Erregbarkeit der Zelle beeinflussen.
AMPA: α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
NMDA: N-Methyl-D-Aspartat
MAP-Kinase: Mitogen-aktivierte Proteinkinase

Tab. 2.4 Wichtige Reflexe, die bei bestimmten neurophysiologischen Störungen bzw. Erkrankungen im Rahmen des Untersuchungsganges geprüft werden (Beispiel Hund). Die Reflexzentren der Reflexe, das ist die Gesamtheit der an den Reflexbögen beteiligten Synapsen und Ganglienzellen, befinden sich meist in den entwicklungsgeschichtlich älteren Teilen des ZNS, nämlich der Medulla oblongata und dem Rückenmark. Das Prüfen der Reflexe untersucht funktionell die Intaktheit der an dem jeweiligen Reflexbogen beteiligten Strukturen und ist eine wichtige Methode (gemeinsam mit bildgebenden Verfahren u. a.), um Läsionen vor allem im Rückenmark zu erkennen und zu lokalisieren.

Reflexe	Befunderhebung	Beteiligte Nerven	Beteiligte Strukturen im ZNS am Beispiel des Hundes
Tricepsreflex (Vordergliedmaße)	Mit einem Reflexhammer wird auf die Sehne des Muskels oberhalb des Olecranons geschlagen, was zu einer Streckung des Ellenbogens führt.	N. radialis	Rückenmarksegmente C 6–Th 1
M. extensor carpi radialis-Reflex (Vordergliedmaße)	Mit einem Reflexhammer wird auf die Sehne des Muskels unterhalb des Ellenbogens geschlagen, woraus eine Streckung des Carpus resultiert.	N. radialis	Rückenmarksegmente C 7–Th 1/2
Panniculusreflex	Kneifen oder Berühren der Rückenhaut mit einem spitzen Gegenstand führt zu einem Zucken des Hautmuskels.	N. thoracicus lateralis	Rückenmarksegmente C 8–Th 1
Patellarsehnenreflex (Hintergliedmaße)	Mit einem Reflexhammer wird auf das mittlere Kniescheibenband geschlagen, woraus eine Streckung des Knies resultiert.	N. femoralis	Rückenmarksegmente L 4–L 6
M. tibialis-Reflex (Hintergliedmaße)	Mit einem Reflexhammer wird auf den M. tibialis anterior dorsolateral im oberen Drittel des Unterschenkels geklopft, woraus eine Beugung des Sprunggelenks resultiert.	N. peronaeus	Rückenmarksegmente L 6–S 2
Flexorreflex (Vorder- und Hintergliedmaße)	Zwicken der Zehen oder des Zwischenzehenraumes löst ein Wegziehen (Beugung) der entsprechenden Extremität aus.	beteiligte Nerven an der Vordergliedmaße: N. musculocutaneus, N. axillaris, N. medianus, N. radialis, N. ulnaris; an der Hintergliedmaße: N. ischiadicus	Rückenmarksegmente C 6–Th 1/2 für die Vordergliedmaße, L 4–S 2/3 für die Hintergliedmaße
Palpebralreflex	Berührung des Lidrandes löst Lidschluss aus.	Afferenz: N. ophthalmicus (Ast des N. trigeminus). Efferenz: N. facialis	Trigeminuskerngebiete, Facialiskern (Hirnstamm)
Lidschlussreflex	Luftstoß oder leichte Berührung der Hornhaut löst Lidschluss durch Kontraktion des M. orbicularis oculi aus.	Afferenz: N. ophthalmicus (Ast des N. trigeminus). Efferenz: N. facialis	Trigeminuskerngebiete, Facialiskern (Hirnstamm)
Pupillenreflex	Belichtung eines Auges löst durch Kontraktion des M. sphincter pupillae eine Miosis am belichteten und je nach Species auch am unbelichteten Auge aus (konsensuelle Lichtreaktion).	Afferenz: N. opticus. Efferenz: N. ophthalmicus	Tr. opticus, Colliculi kraniales, Ncl. parasympathicus n. oculomotorii
Schluckreflex	Schlucken bei Berührung der Rachenhinterwand	Afferenzen: N. glossopharyngeus, N. vagus. Efferenzen: N. trigeminus, N. glossopharyngeus, N. vagus, N. hypoglossus	„Schluckzentrum“ in der Medulla oblongata
Analreflex	Berühren der Perianalregion mit einer Klemme führt zur Konstriktion des Sphincter ani und/oder Herunterkneifen des Schwanzes	Afferenzen: N. perinealis superficialis. Efferenzen: N. rectalis caudalis	S 3–S 5

henden efferenten Neuron. Da in einem derartigen Reflexbogen nur eine synaptische Verbindung besteht, spricht man von einem **monosynaptischen Reflex**, wie beispielsweise der Patellarsehnenreflex (s. u.). Sind zwischen Afferenz und Efferenz ein bis mehrere Interneurone geschaltet, handelt es sich um einen **polysynaptischen Reflex**. Liegen Rezeptor und Effektor im selben Organ, werden diese als **Eigenreflex** bezeichnet, bei räumlicher Trennung, d. h. Lage von Sensor und Effektor in verschiedenen Organen, als **Fremdreflex**. In der Sprache der Lerntheoretiker werden angeborene, **unbedingte Reflexe** (z. B. der Hustenreflex) und erlernte, **bedingte Reflexe** (z. B. der „Pawlow'sche Hund" (S. 372)) unterschieden.

Die Testung von Reflexen ist ein wichtiger Teil der neurologischen Untersuchung eines Tieres. Beispielsweise wird der Patellarsehnenreflex (**Tab. 2.4**) durch einen Schlag auf die Kniesehne ausgelöst, wodurch die Kniescheibe (Patella) leicht nach unten gezogen und dadurch der Musculus quadriceps femoris (Quadrizeps) gedehnt wird. Die hierdurch ebenfalls gedehnten, im Quadrizeps befindlichen Muskelspindeln (**Abb. 6.10**) führen zur Erregung sensorischer Nervenzellen. Die Erregung wird zum Rückenmark geleitet und dort an motorische Nervenfasern weitergegeben, die ihrerseits Kontakt zu den Muskelfasern des Quadrizeps haben. Folge ist eine Kontraktion des Quadrizeps, die sich in einer Kickbewegung des Unterschenkels zeigt. Dieser Reflex verläuft nur dann korrekt, wenn alle an dem Reflexbogen beteiligten anatomischen Strukturen intakt sind. Ausfälle von Reflexen erlauben also die Lokalisation von Schädigungen am zentralen oder peripheren Nervensystem durch einfache klinische Untersuchungen. Weitere für die neurologisch-physiologische Untersuchung wichtige Reflexe zum Beispiel beim Hund sind in **Tab. 2.4** aufgeführt.

Weiterführende Literatur

Bean BP. The action potential in mammalian central neurons. Nature Rev Neurosci 2007; 8: 451–465

Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol Rev 2005; 57: 397–409

Dudel J, Menzel R, Schmidt RF. Neurowissenschaft. Vom Molekül zur Kognition. Heidelberg: Springer; 2005

Frey HH, Löscher W. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. 4. Aufl. Stuttgart: Enke; 2016

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeht AJ. Principles of neural science. 5th Edition. New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 2012

Schmidt RF, Schaible HG. Neuro- und Sinnesphysiologie. 5. Aufl. Heidelberg: Springer; 2006

3 Sinnesphysiologie

Heinz Breer, Cornelia A. Deeg, Michael Pees, Helga Pfannkuche, Holger Sann

3.1 Grundlagen der Sinnesphysiologie

Heinz Breer

3.1.1 Allgemeine Sinnesphysiologie

Einleitung

DAS WICHTIGSTE VORWEG

Das Verhalten von Tieren wird maßgeblich beeinflusst von den vielfältigen und komplexen Informationen aus der Umgebung und dem Körperinneren. Tiere verfügen entsprechend über ausgeprägte Fähigkeiten, Informationen über relevante Aspekte ihrer Umgebung und über Eigenzustände des Organismus zu erfassen und zu verarbeiten.

Rezeption und Perzeption

Verschiedene physikochemische Parameter (bei Weitem nicht alle) wie Licht, chemische Stoffe oder elektrische Felder werden als spezifische Reize durch hoch spezialisierte Sensoren – Sinneszellen (auch als Rezeptoren bezeichnet) – registriert und in elektrische Signale (Aktionspotenzial) übersetzt (Rezeption; **Abb. 3.1**).

Auf diese Weise werden die ganz unterschiedlichen Reizformen (Reizmodalitäten) in die einheitliche Code-Sprache des Nervensystems transferiert. Die Informationen zur Reizmodalität gehen dabei verloren, d. h., den elektrischen Signalmustern ist nicht mehr anzusehen, ob sie durch physikalische Reize (z. B. Licht) oder chemische Reize (z. B. Duftstoffe) ausgelöst wurden. Die Modalität des Reizes wird durch die neuronale „Verdrahtung" der Sinneszellen mit den relevanten Zentren im Gehirn kodiert. Jeder Sinnesnerv vermittelt immer „seine" Sinnesmodalität, unabhängig davon, wie eine Erregung ausgelöst wurde. So haben wir beispielsweise Lichtwahrnehmungen auch dann, wenn mechanischer Druck auf das Auge einwirkt; d. h., die neuronalen Signale enthalten keine Information zur Reizmodalität. Dieser direkte Zusammenhang von aktiviertem Sinnesorgan und Sinnesmodalität (also den komplexen Empfindungen wie „Riechen", „Schmecken", „Sehen" etc.) bedeutet, dass die afferenten Sinnesnerven die Reizmodalität repräsentieren, d. h., eine direkte Verbindung von den Sinneszellen zum Integrationszentrum be-

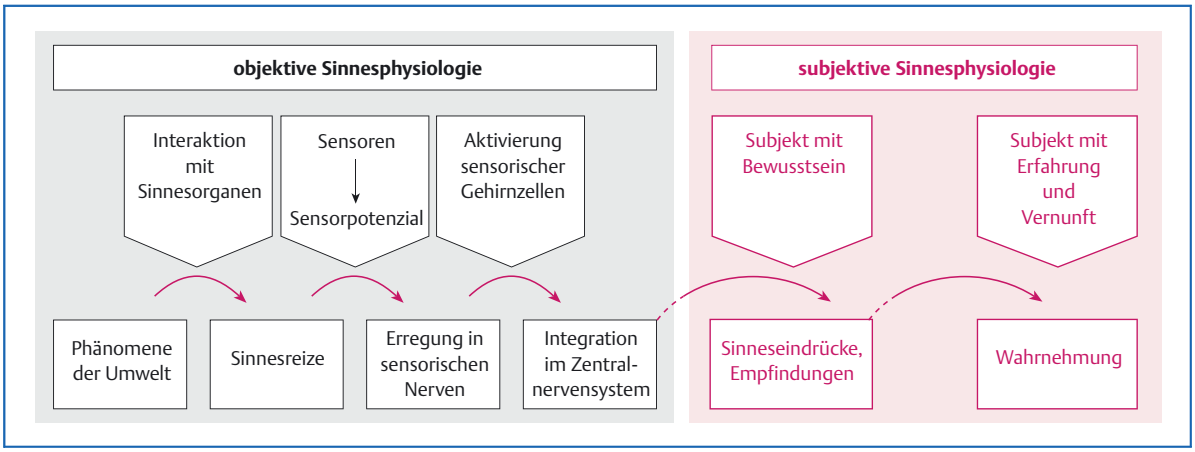


Abb. 3.1 Schematische Darstellung der Abbildung von Umweltphänomenen im peripheren und zentralen Nervensystem durch sinnesphysiologische Grundprozesse. Phänomene der Umwelt wirken durch Interaktion mit Sinnesorganen als Sinnesreize (Pfeile), die wiederum Erregung in sensorischen Nerven induzieren, usw.

steht. Dies wird heute als „labeled line-coding" bezeichnet. In den zuständigen Arealen im Zentralnervensystem (S. 136) werden durch die Wechselwirkungen der akuten sensorischen Informationen mit dem genetisch und erfahrungsgeprägten Nervensystem die subjektiven Sinneseindrücke induziert. Diese Empfindungen werden dann auf der Basis erworbener Erfahrungen zur Wahrnehmung (**Perzeption**). Die verschiedenen Sinnesmodalitäten liefern nicht nur Informationen darüber, dass ein Sinnesorgan aktiviert wurde, sondern sie geben auch Informationen über die Art des Stimulus weiter. Diese Informationen bezeichnet man als **Sinnesqualitäten**. Solche Qualitäten beim Gesichtssinn sind beispielsweise Farbe und Helligkeit des Reizes, bei Tönen Tonhöhe und Lautstärke, beim Riechen die Art und Stärke eines Geruches.

Wahrnehmungen sind immer erfahrungsgeprägt und stellen eine Leistung des Gehirns dar, wobei unklar bleibt, welche Mechanismen an der Ausprägung des subjektiven Erlebens beteiligt sind. Es ist jedoch unstrittig, dass alle Informationen, die das „Wissen" eines Tieres ausmachen, durch den sensorischen Input aufgenommen werden. Diese Zusammenhänge wurden schon von den griechischen Philosophen erkannt und in dem Satz „Wissen erreicht den Menschen durch die Pforte der Sinne" zum Ausdruck gebracht.

Sensoren

Sinnesorgane sind an vielen Bereichen der Körperoberfläche und im Körperinneren platziert; sie fungieren als Messinstrumente für wichtige physikalische oder chemische Parameter und sorgen für einen kontinuierlichen Informationsfluss von der Umwelt zum Nervensystem. Sinnesorgane bestehen meist aus Gruppen von Sinneszellen, die – oft in Zusammenwirkung mit akzessorischen Strukturen (z. B. Linse, Gehörknöchelchen) – alle dieselben grundlegenden Operationen durchführen; sie bewerkstelligen eine Umkodierung der Reizinformation in die Sprache des Nervensystems, in elektrische Signale, da vorwiegend die Reizstärke und Reizdauer kodiert werden.

Die Vielfalt an Sinneszellen wird auf verschiedene Weise klassifiziert. Dabei werden die Sensoren für die Überwachung der Außenwelt als Exterozeptoren und die für eine Registrierung der Vorgänge und Zustände im Körperinneren als Interozeptoren bezeichnet. Als physiologisch wichtigste Kategorisierung wird die entsprechende Reizmodalität angesehen. **Chemosensoren** bilden die Basis von Geschmacks- und Geruchssinn, sind aber auch für die Registrierung von Komponenten des inneren Milieus wie Sauerstoffsättigung und pH-Wert zuständig. **Mechanosensoren** erfassen Druck- und Bewegungsreize, sind aber auch die Grundlage von Hörsinn und Gleichgewichtssinn. **Photosensoren** registrieren Licht und sind die Funktionselemente des Sehens. **Thermosensoren** erfassen die Temperatur im Körper oder der Umgebung. **Elektrosensoren** und **Magnetsensoren** detektieren elektrische bzw. magnetische Felder.

Sinneszellen sind meist außerordentlich empfindlich für eine ganz bestimmte Reizform (**adäquater Reiz**). So kann in einer Sehzelle schon ein einziges Photon (Energie von $3 \cdot 10^{-19}$ J) eine messbare elektrische Reaktion hervorrufen, die einer elektrischen potenziellen Energie von $5 \cdot 10^{-14}$ J entspricht; d. h. mehr als das 10^5-Fache des Energiegehalts des auslösenden Photons. Diese Reaktion führt allerdings noch nicht zu einer Wahrnehmung; ab etwa zehn Photonen ist ein Lichtschimmer wahrzunehmen.

Das räumliche Areal, in dem ein adäquater Reiz die elektrische Aktivität einer Sinneszelle beeinflusst, wird als **rezeptives Feld** der Zelle bezeichnet. Die Größe des Bereiches wird durch die peripheren Aufzweigungen der afferenten Zellfortsätze bestimmt. Das Areal einer einzelnen Sinneszelle wird auch als **primäres rezeptives Feld** benannt, da mehrere Sinneszellen auf ein zentrales Projektionsneuron konvergieren können, sodass dieses Neuron die Summe von vielen primären rezeptiven Feldern repräsentiert; man spricht dann von einem **sekundären rezeptiven Feld**. Je mehr afferente Fasern auf ein Neuron konvergieren, desto geringer ist die räumliche Auflösung.

IN ALLER KÜRZE !

Durch Spezialisierung der Sensoren werden eine Optimierung der Reizaufnahme und eine Reduktion der Informationsvielfalt erreicht.

Transduktion und Transformation

Die Einwirkung eines adäquaten Reizes mit hinreichender Stärke verursacht bei einer entsprechenden Sinneszelle eine Änderung des Membranpotenzials, ein **Rezeptorpotenzial**. Diese Umwandlung des Reizes in eine Potenzialänderung, die auf das Öffnen oder Schließen von Ionenkanälen zurückzuführen ist, wird als **Transduktion** bezeichnet. Die Signalumwandlung erfolgt in bestimmten Systemen durch eine direkte Einwirkung der Reizenergie auf die Ionenkanäle, beispielsweise bei Mechanosensoren, im Allgemeinen wird sie jedoch über rezeptorgekoppelte Transduktionskaskaden, die unter Umständen mit einer enormen Signalverstärkung einhergehen, vermittelt. Die Amplitude der Potenzialänderung – des Rezeptorpotenzials – ist proportional zur Reizintensität. Im Allgemeinen bleibt es, wenn auch oft in abgeschwächter Form, so lange bestehen, wie der Reiz einwirkt. Das Rezeptorpotenzial spiegelt also Intensität und Verlauf eines Reizes wider (**Abb. 3.2**).

Das Rezeptorpotenzial besteht in einer Änderung des Potenzials in einem umschriebenen Bereich, dem Sensorareal, der Plasmamembran. Es breitet sich elektrotonisch (S. 44) von seinem Entstehungsort aus. Dies geht mit einer Abnahme seiner Amplitude (Dekrement) einher. Für die Weiterleitung zum ZNS wird die sensorische Information in einer Abfolge von Aktionspotenzialen (S. 46) umgewandelt. Diese **Transformation** in elektrische Impulse erfolgt in der Spike-generierenden Zone, die räumlich vom Entstehungsort des Rezeptorpotenzials (sensorische Zone) getrennt ist. Die Reizumwandlung erfolgt also in zwei sukzessiven Schritten: Transduktion = Bildung eines Rezeptorpotenzials; Transformation = Bildung und Fortleitung von Aktionspotenzialen (**Tab. 3.1**).

Dieses Funktionsprinzip, dass die Sinneszelle direkt Aktionspotenziale generiert und über ihr Axon an das ZNS weiterleitet, gilt für die „primäre Sinneszellen“ (im physiologischen Sinne). Dagegen wird bei den „sekundären“ Sinneszellen nur ein Rezeptorpotenzial erzeugt, das über die Freisetzung von Neurotransmittern die Transformation in elektrische Impulse in den afferenten Nervenfasern auslöst.

In allen Fällen wird mit der Anzahl an Impulsen pro Zeiteinheit, der Frequenz an Aktionspotenzialen, die Reizintensität kodiert (**Frequenzmodulation**). Das gilt für alle Sinnesmodalitäten in gleicher oder ähnlicher Weise.

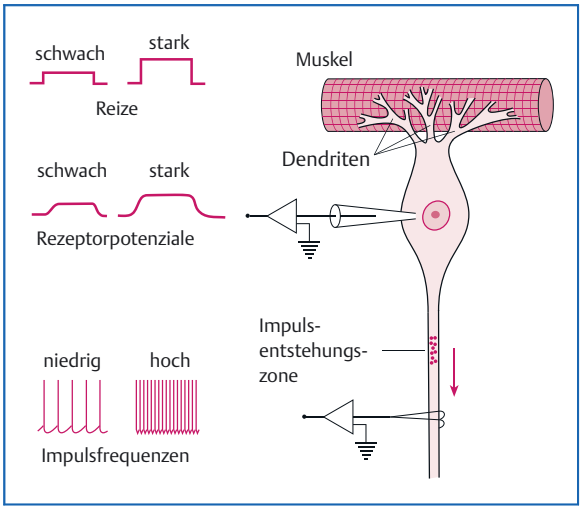


Abb. 3.2 Eine Sinneszelle wandelt den Reiz zunächst in eine Änderung des Membranpotenzials um (Transduktion); die Stärke des Reizes spiegelt sich in der Amplitude der Potenzialänderung wider. Für die Übermittlung an das ZNS wird die Information anschließend in eine definierte Frequenz von Aktionspotenzialen übersetzt (Transformation). [Quelle: Eckert R. Tierphysiologie. 2. Aufl, Stuttgart: Thieme, 1993]

Tab. 3.1 Sensorische Signaltransduktion.

Prozesse	Funktionselemente
Perirezeptor-Prozesse	Linse, Gehörknöchelchen
↓	Bindeproteine, Enzyme
Signal-Erkennung	Sensoren (Rezeptoren)
↓	
Signal-Umwandlung	Rezeptorpotenzial
↓	(Generatorpotenzial)
Signal-Transformation	Aktionspotenzial
↓	
Informationskodierung	„Verdrahtungsmuster“
	Impulsfrequenz

IN ALLER KÜRZE !

Durch die Amplitudenfrequenzmodulation am Anfang der Nervenfaser wird das lokale Rezeptorpotenzial in eine Folge von Aktionspotenzialen umgesetzt.

Intensitätskodierung

Viele Sinneszellen sind außerordentlich empfindlich. So reagieren einige Photosensoren auf ein einzelnes Photon und einige Riechsinneszellen registrieren einzelne Duftmoleküle. Im Allgemeinen können Sinneszellen Reize nur über einen relativ begrenzten Intensitätsbereich kodieren, dem sogenannten **dynamischen Bereich**; nur in diesem Intensitätsfenster reagieren die Zellen auf steigende Reizintensität mit einer erhöhten Aktionspotenzialfrequenz. Eine Intensität, die in 50 % aller Fälle eine überschwellige Erregung auslöst, wird als Reizschwelle bezeichnet. Am oberen Ende des dynamischen Bereichs geht das elektrische Signal der Sinneszelle in die Sättigung: Sie kann ihre elektrische Antwort selbst dann nicht erhöhen, wenn die Signalstärke weiter gesteigert wird.

Der Arbeitsbereich und die Sensitivität der Sinneszellen werden durch **Kennlinien** charakterisiert, in denen die Input-Output-Beziehungen zum Ausdruck kommen. Die biophysikalischen Eigenschaften der sensorischen Zellen bedingen, dass die elektrische Reaktion der Zellen linear mit

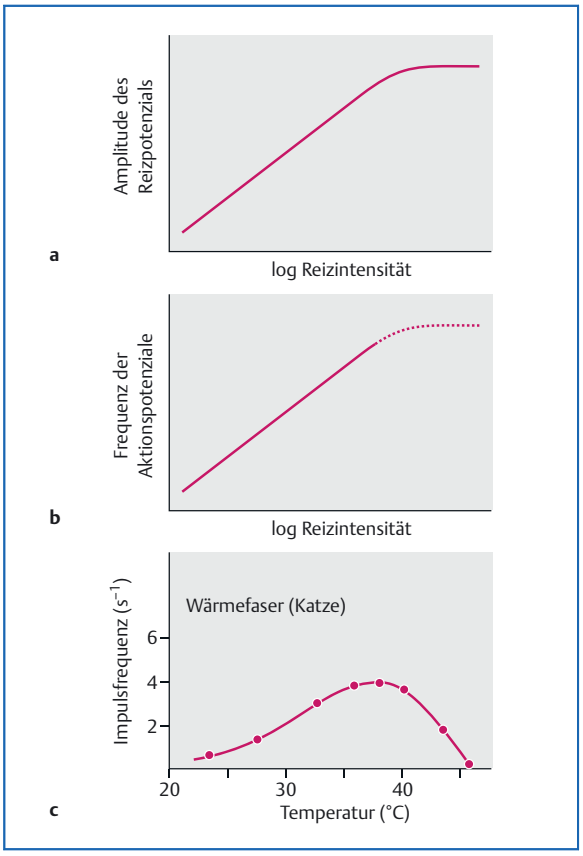


Abb. 3.3 Kennlinien verschiedener Sinneszellen. **a, b** Bei den meisten sensorischen Systemen ist die Antwort dem Logarithmus der Reizintensität proportional; dabei besteht über einen definierten Bereich eine lineare Beziehung sowohl zwischen der Amplitude des Rezeptorpotenzials und dem Logarithmus der Reizintensität (**a**) als auch zwischen der Aktionspotenzialfrequenz und dem Logarithmus der Reizintensität. **c** Thermosensoren (Beispiel Katze) zeigen eine Extremwertkennlinie. [basierend auf Daten aus Eckert R. Tierphysiologie. 2. Aufl., Stuttgart: Thieme, 1993: S. 203 und Penzlin H, Lehrbuch der Tierphysiologie. 7. Aufl., München: Spektrum; 2005: S. 667]

dem Logarithmus der Reizstärke ansteigt. Diese logarithmische Kodierung von Reizen ist von großer funktioneller Bedeutung. Sinneszellen mit **logarithmischer Kennlinie** zeichnen sich im unteren Intensitätsbereich durch eine sehr hohe Sensitivität aus und weisen einen sehr weiten Arbeitsbereich auf (**Abb. 3.3**). Allerdings nimmt mit steigender Reizintensität das Unterscheidungsvermögen ab. Die logarithmische Input-Output-Beziehung ist als ein Kompromiss zwischen hoher Sensitivität und einem großen dynamischen Bereich anzusehen. Der Vorteil einer logarithmischen Kennlinie ist vor allem der große Arbeitsbereich, der es ermöglicht, dass beispielsweise vom Auge bei weißem Licht ein Intensitätsbereich von 10^9 erfasst wird und das menschliche Gehör Laute registrieren kann, die einen Intensitätsbereich von 10^{12} abdecken. Logarithmische Kennlinien sind charakteristisch für Exterorezeptoren. Sinneszellen mit **linearer Kennlinie** weisen dagegen eine gleichbleibende absolute Unterschiedsempfindlichkeit auf, d. h., auch bei steigender Reizintensität bleibt das Unterscheidungsvermögen gleich. Allerdings haben diese Zellen nur einen sehr engen Arbeitsbereich. Damit sind solche Sensoren prädestiniert zur Kontrolle des Körperinneren, wo die Parameter häufig nur geringfügig schwanken. Lineare Kennlinien sind charakteristisch für Interorezeptoren. Sinneszellen mit einer **Extremwert-Kennlinie** weisen bei einer bestimmten Reizintensität eine maximale Reaktion auf; sowohl bei höheren als auch bei niederen Intensitäten ist die Reaktion weniger stark. Auch diese Zellen haben nur einen engen Arbeitsbereich. Extremwert-Kennlinien sind charakteristisch für Thermosensoren.

IN ALLER KÜRZE !

Der Reizintensitätsbereich, in dem eine Sinneszelle bei zunehmender Energie eine Intensitätskodierung vornehmen kann, wird als ihr dynamischer Bereich bezeichnet.

Adaptation

Bei länger einwirkenden Reizen beobachtet man oft eine deutliche Abnahme der Empfindungsintensität. Gerüche nehmen wir oft nach kurzer Zeit nicht mehr wahr; das gilt auch für mechanische Reize, die etwa die Kleidung an unserem Körper ausübt. Solche Empfindungsveränderungen bei gleichbleibender Reizintensität werden als **sensorische Adaptation** bezeichnet. Diese Adaptation kann verschieden schnell und in unterschiedlich starkem Ausmaß verlaufen; es scheint bei fast allen Sinnen (Ausnahme Schmerz (S. 79)) ausgeprägt zu sein. Die Ursachen der Adaptation können sehr verschiedener Natur sein. Die zugrunde liegenden Prozesse können sowohl in den Sinneszellen selbst als auch in akzessorischen Strukturen sowie im Zentralnervensystem ablaufen.

Sinneszellen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Adaptationsstufen. Die **tonischen Rezeptoren** adaptieren langsam und generieren während der gesamten Reiz-Einwirkung eine relativ gleichbleibende Frequenz an Aktionspotenzialen (**Abb. 3.4**). Auf diese Weise wird direkt die Dauer des Reizes kodiert. Im Gegensatz dazu adaptieren die **phasischen Rezeptoren** sehr schnell. Aktionspotenziale werden nur während eines Teils der Reizdauer ausgelöst, unter Umständen nur am Beginn und am Ende des Reizes. Die Adaptation einer Sinneszelle kann auf verschiedenen Stufen erfolgen, die von den akzessorischen Strukturen über die Transduktionsmaschinerie bis zur Generierung von Aktionspotenzialen in der erregbaren Membran reichen. Unabhängig von ihrem Entstehungsort oder -mechanismus spielt die Adaptation eine wichtige Rolle für die Erweiterung des dynamischen Bereiches eines sensorischen Rezeptors. Zusammen mit der logarithmischen Natur des primären Transduktionsprozesses erlaubt die sensorische Adaptation einem Tier, Änderungen der Reizenergie gegen ein um mehrere Größenordnungen schwankendes Grundrauschen zu registrieren. Gelegentlich beeinflusst das ZNS die Reaktivität von Sinnesorganen. Diese efferente Kontrolle erlaubt dem ZNS die Empfindlichkeit der Sensoren situationsabhängig zu erhöhen oder zu reduzieren.