



Herz-Kreislauf- und Atmungs-System

Studierende HST, Pharmazeutische Wissenschaften - HS18
Studierende der Medizin ETH - FS19

eSkript designed by
Christina M. Spengler, Philipp Eichenberger

Herz-Kreislauf- und Atmungs-System

Das Skript zur Vorlesung Herz-Kreislauf- und Atmungs-System

Christina M. Spengler und Philipp Eichenberger

Copyright:2018 von Exercise Physiology Lab.

Contents

Atmung	2
1 Alveoläre Diffusion	3
2 Lungenperfusion	9
3 Gastransport im Blut	13

Atmung

Alveoläre Diffusion

1.1 - Diffusion der Atemgase durch die alveoläre Membran

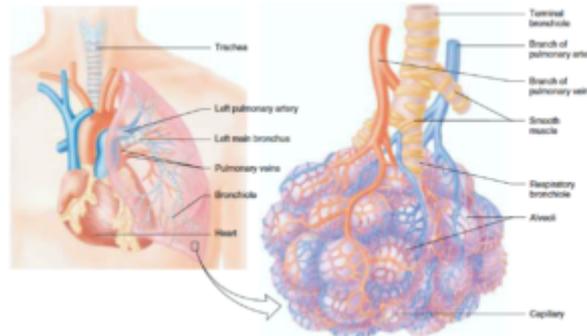


Abbildung 1.1 - Lunge und Alveolen mit feinem Kapillarnetz. Quelle: Vander's Human Physiology, McGraw-Hill-Verlag.

Der **Gasübertritt zwischen** der Luft in der **Alveole** und dem Blut in der **Kapillare** erfolgt nur durch **Diffusion**, d. h. ohne spezielle Transportsysteme. Er wird daher von den Druckgradienten für O_2 bzw. CO_2 getrieben. Beim Übertritt von Gasen aus dem Alveolarraum in die Lungenkapillaren und umgekehrt wechseln die Gase zwischen gasförmiger und wässriger Phase, d. h. O_2 geht von der gasförmigen in die wässrige Phase, CO_2 von der wässrigen Phase in die gasförmige Phase. Dabei ist zu beachten, dass bei demselben Gaspartialdruck P_{Gas} in der Alveolarluft und im Lungenkapillarblut die Gaskonzentrationen in beiden Kompartimenten unterschiedlich sind, weil die in der Flüssigkeit **physikalisch gelöste Gasmenge**, die (**Konzentration, C**) noch vom **Löslichkeitskoeffizienten (α)** für O_2 bzw. CO_2 in Wasser abhängt:

$$C_{Gas} = \alpha_{Gas} \cdot P_{Gas}$$

Da der **Löslichkeitskoeffizient von CO_2** (α_{CO_2} ; $5.06 \text{ mL } CO_2 \cdot L^{-1} \cdot kPa^{-1}$ bei $37^\circ C$) etwa **24-fach größer** ist **als der Löslichkeitskoeffizient von O_2** (α_{O_2} ; $0.211 \text{ mL } O_2 \cdot L^{-1} \cdot kPa^{-1}$ bei $37^\circ C$), kann bei gleichem Partialdruck 24-mal mehr CO_2 als O_2 im Blut physikalisch gelöst werden, oder anders gesagt, um gleiche Mengen O_2 und CO_2 im Blut zu lösen ist ein 24-fach höherer Partialdruck für O_2 als für CO_2 erforderlich.

Die **treibende Kraft der Diffusionsprozesse** zwischen zwei Kompartimenten ist die Konzentrationsdifferenz und im Falle von Gasen die **Partialdruckdifferenz ΔP** . Diese ergibt sich für die Atemgase aus den Partialdrucken im Alveolarraum und den Partialdrucken im Lungenarterienblut (A. pulmonalis). Für Gase, die im Körper nicht verstoffwechselt werden z.B. Stickstoff, Wasserdampf, Edelgase gibt es keine Partialdruckdifferenz zwischen Lungenarterienblut und alveolärem Gasraum.

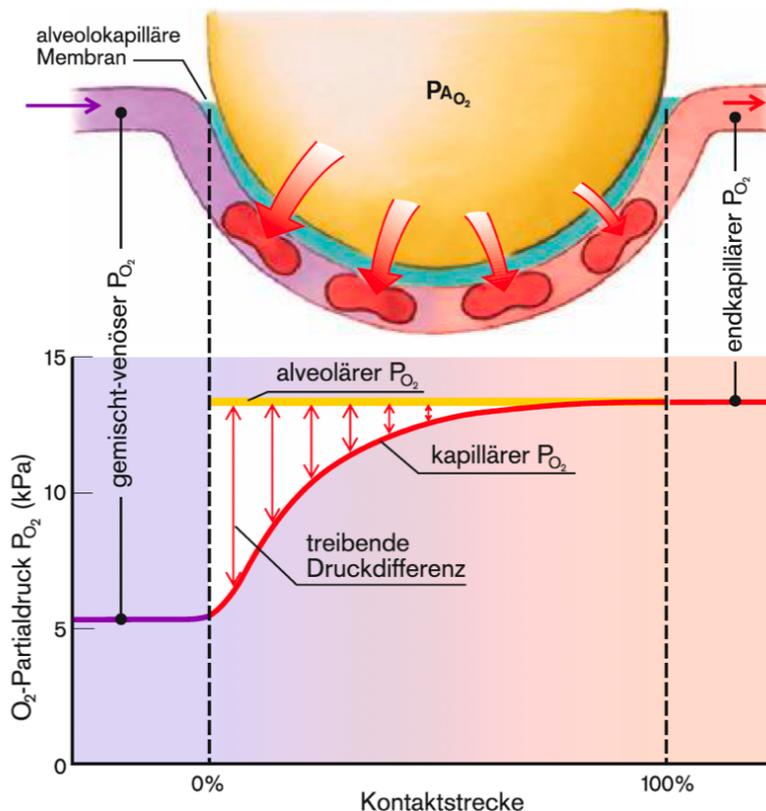


Abbildung 1.2 - O₂-Aufnahme aus dem Alveolargas ins Lungenkapillarblut. Zu Beginn der Kapillare ist die treibende Druckdifferenz hoch, und viel O₂ diffundiert durch die alveolokapilläre Membran. Durch die O₂-Aufnahme ins Blut steigt dessen PO₂ entlang der Kapillare an, wodurch die treibende Druckdifferenz und damit der Diffusionsstrom absinken. Das endkapilläre Blut, das die Kapillare verlässt, hat praktisch denselben PO₂ (und PCO₂) wie das Alveolargas. Die Kurve des kapillären PO₂-Angleichs verläuft normalerweise noch steiler, als hier zur Verdeutlichung dargestellt; die über die gesamte Kapillarlänge gemittelte alveolokapilläre PO₂-Differenz beträgt normalerweise nur etwa 1 kPa. Quelle: Paper et al, Physiologie, Thieme Verlag.

Fick-Diffusionsgesetz

Die **Diffusionsrate** (\dot{V}_{Gas}) wird von der **Partialdruckdifferenz** (ΔP_{Gas}) als Haupteinflussgröße, sowie vom Diffusionskoeffizienten (D), vom Löslichkeitskoeffizienten (α) des jeweiligen Gases, vom Öl-Wasser-Verteilungskoeffizienten (k , aufgrund der Lipidmembran), von der Größe der **Austauschfläche** (A) und der **Diffusionsstrecke** (d) bestimmt. Für die Diffusion von Atemgasen wird $k \cdot \alpha_{\text{Gas}} \cdot D$ zusammengefasst als Diffusionsleitfähigkeit, resp. **Krogh-Diffusionskoeffizient** (K), sodass das **1. Ficksche Diffusionsgesetz** lautet:

$$\dot{V}_{\text{Gas}} = \Delta P_{\text{Gas}} \cdot K \cdot \frac{A}{d}$$

Die Austauschfläche (A) nimmt wegen der Alveolenstruktur ca. 80-100 m² ein (zum Vergleich, die Körperoberfläche des Menschen ist ca. 1.8 m²). Die Alveolen sind von Kapillaren eng umspinnen, sodass die Gewebisdicke (d) zwischen Alveolarraum und Blutplasma nur 1-3 µm beträgt. Der Krogh-Diffusionskoeffizient (K) hängt von der Temperatur, der Art der diffundierenden Teilchen und dem Diffusionsmedium ab.

Da beim alveolären Gasaustausch A und d am Lebenden nicht bestimmbar sind, werden $K \cdot A/d$ zur **Diffusionskapazität der Lunge** (D_L) zusammengefasst. Sie gibt an, welche Gasmengen (Volumina) pro Zeiteinheit (V) bei einer gegebenen Gaspartialdruckdifferenz (ΔP) zwischen dem Alveolarraum und dem Lungenkapillarblut ausgetauscht werden:

$$\dot{V}_{\text{Gas}} = \Delta P_{\text{Gas}} \cdot D_L$$

Da D_L abhängt von der alveolären Austauschfläche (A), der Dicke der Alveolarmembran zwischen beiden Kompartimenten (d), und dem Krogh-Diffusionskoeffizienten ($K = k \cdot \alpha_{\text{Gas}} \cdot D$), wird D_L umso größer und der **Gasaustausch umso effektiver**,

- je größer die alveoläre Austauschfläche ist.
- je dünner die Trennschicht zwischen Alveolarraum und Lungenkapillare ist.

- **je größer die Wasserlöslichkeit** des Gases ist. Da die Löslichkeit von CO_2 höher ist als die für O_2 , ist auch D_L für CO_2 entsprechend höher als für O_2 . Der Diffusionskoeffizient D_L , welcher vom Moleküldurchmesser bestimmt wird, ist für beide Gase annähernd gleich.

Durch den Gasaustausch während der Kapillarpassage verringern sich die treibenden transalveolären Partialdruckdifferenzen für O_2 und CO_2 solange bis ein Fließgleichgewicht ($\Delta P=0$) erreicht ist (vgl. Abbildung oben). Für O_2 und wahrscheinlich auch für CO_2 ist dieses bereits nach einer Kontaktzeit des Kapillarblutes mit dem Alveolargas von ca. 0.1 Sekunden erreicht, was von der Streckenlänge her einem Drittel der Lungenkapillarpassage entspricht. Das bedeutet zum einen, dass die **Partialdrucke im Lungenvenenblut** (wenn man die Kurzschlüsse vernachlässigt) den **Partialdrucken im Alveolarraum** entsprechen und zum anderen, dass der Austausch von O_2 und CO_2 nicht durch die transalveoläre Diffusion (diffusionslimitiert) sondern durch die **Lungendurchblutung (perfusionslimitiert)** begrenzt ist. Entsprechend ändern sich O_2 -Aufnahme und CO_2 -Abgabe in der Lunge parallel mit dem Herzzeitvolumen.

Dass sich für O_2 , CO_2 , wie auch für das Narkosegas N_2O (Lachgas) überhaupt Fließgleichgewichte einstellen, hängt nicht nur von der Durchlässigkeit der Alveolarmembran ab, sondern auch noch kritisch davon, wie viel von den pro Zeiteinheit fließenden Gasmengen von den roten Blutkörperchen im Lungenkapillarblut aufgenommen und chemisch gebunden (O_2) bzw. von diesen freigesetzt (CO_2) werden. Dies ist deshalb wichtig, weil sich die **Gaspartialdrucke im Lungenkapillarblut aus der Konzentration der im Plasma gelösten Gasmengen** ergeben. N_2O z.B. wird von den roten Blutkörperchen überhaupt nicht chemisch gebunden, d.h. es reichert sich schnell im Kapillarplasma an, wodurch auch der Partialdruck schnell ansteigt. Im Gegensatz dazu hat Kohlenmonoxid (CO) eine sehr hohe Affinität zum Hämoglobin der Erythrocyten, so dass in der Kapillare der alveoläre P_{CO} nie erreicht wird.

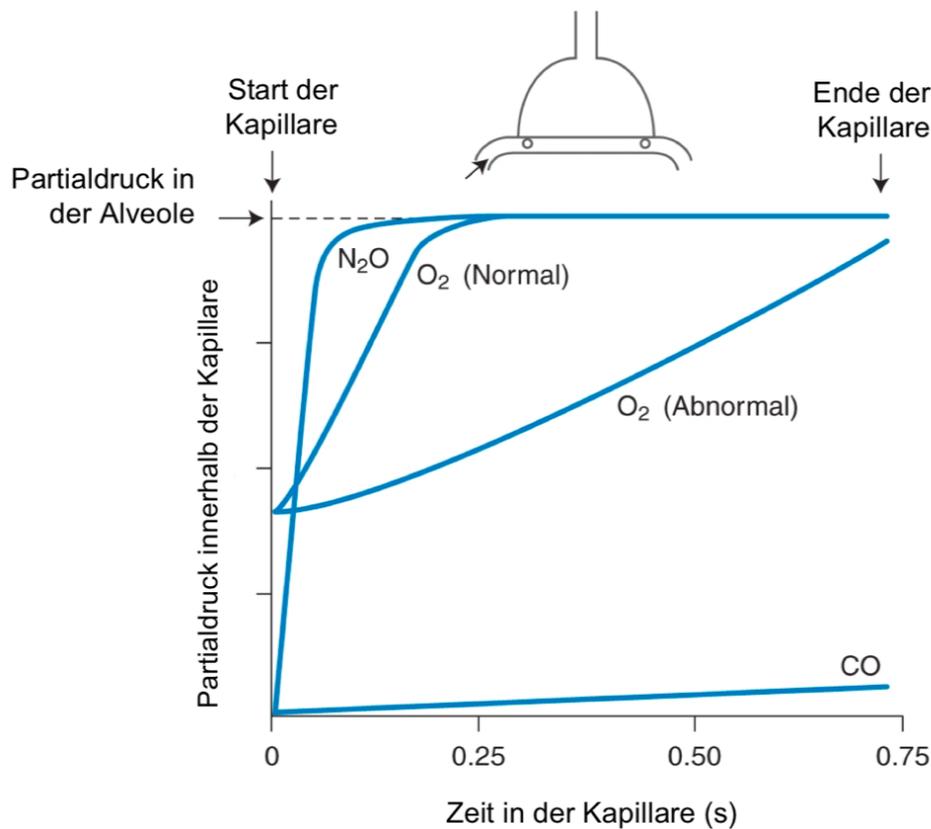


Abbildung 1.3 - Diffusion von O_2 , N_2O und CO . Quelle: West et al, Pulmonary Physiology, WoltersKluwer-Verlag, modifiziert.

1.2 - Bestimmung der Diffusionskapazität

Da sich die transalveolären Partialdruckdifferenzen für O_2 und CO_2 während der Kapillarpassage deutlich verändern, kann aus der O_2 -Aufnahme bzw. CO_2 -Abgabe die klinisch bedeutsame Diffusionskonstante der Lunge nicht bestimmt werden. Deshalb muss man dazu ein „**Testgas**“ wählen, das **diffusionslimitiert** zwischen Alveolarraum und Lungenkapillarblut ausgetauscht wird. In der Praxis verwendet man dazu in der Regel **Kohlenmonoxid (CO)**, das mit hoher Affinität an das Hämoglobin der Erythrozyten gebunden wird, und daher in höheren Konzentrationen auch sehr giftig ist. Im folgenden Film wird die Durchführung der CO-Diffusionsmessung erklärt.

https://eskript.ethz.ch/hkasytem19/wp-content/uploads/sites/290/2018/11/Taking.the._gas_.transfer.test

The European Lung Foundation. Taking the gas transfer test. 2017. (https://youtu.be/5eET_dRV284)

Man lässt den Probanden daher ein Gasgemisch mit einem sehr geringen CO-Anteil (0.1–0.2 %) nur für kurze Zeit einatmen, was zu einem sehr kleinen alveolären CO-Partialdruck führt. Die kleine transalveoläre Partialdruckdifferenz führt zu einer vergleichsweise langsamen CO-Diffusion in die Lungenkapillaren, wo das eintretende CO sofort von den roten Blutkörperchen abgefangen wird, wodurch der CO-Partialdruck im Kapillarplasma vernachlässigbar gering bleibt. Die transalveoläre CO-Partialdruckdifferenz entspricht daher weitgehend dem alveolären CO-Partialdruck ($\Delta P = P_A \text{CO}$). Dieser kann in der Expirationsluft gemessen werden. Bestimmt man weiterhin noch die ein- und ausgeatmete CO-Menge, so erhält man als Differenz die CO-Menge die über die Alveolarwand in die Lungenkapillaren diffundiert ist (V_{CO}). Aus der Beziehung: $V_{\text{CO}} = D_L \cdot P_A \text{CO}$ lässt sich dann die Diffusionskonstante D_L der Lunge berechnen. Für CO hat man so ein D_L von ca. 25 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ ($175 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$) bei normaler Hämoglobinkonzentration ermittelt. Die Abschätzungen für O_2 liegen bei ca. 35 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ ($250 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$). Die Werte für CO_2 liegen nur etwa 3- bis 5-fach höher als die für O_2 , trotz der wesentlich höheren Wasserlöslichkeit von CO_2 . Der Grund hierfür liegt in den unterschiedlichen Geschwindigkeiten der O_2 -Aufnahme bzw. CO_2 -Abgabe der Erythrozyten begründet.

1.3 - Einfluss körperlicher Belastung auf die alveoläre Diffusion

Körperliche Belastung führt zu einem bis zu 5-fachen Anstieg des Herzminutenvolumens (HMV) und damit der Lungendurchblutung. Obwohl dadurch die Kontaktzeit des Lungenkapillarblutes um theoretisch 80 % abnehmen müsste, reduziert sie sich tatsächlich nur auf ca. ein Drittel; wahrscheinlich deshalb, weil durch den bei Belastung auftretenden geringen Blutdruckanstieg in der Lungenstrombahn die Lungengefäße gedehnt werden. Dadurch steigt der Gefäßdurchmesser und die Fließgeschwindigkeit des Blutes nimmt entsprechend weniger zu. Die druckbedingte Rekrutierung zusätzlicher Kapillaren führt zudem zur Erhöhung der Diffusionskapazität. Entsprechend sind O_2 -Aufnahme und CO_2 -Abgabe bei Arbeit in der Regel nicht diffusionslimitiert. Die entscheidende Limitierung für unsere O_2 -Aufnahme (CO_2 -Abgabe) und damit für unseren sauerstoffabhängigen Energieumsatz liegt also im Normalfall in der Begrenzung des maximalen Herzzeitvolumens und nicht in der Atemgasdiffusion in der Lunge.

1.4 - Ursachen einer Diffusionslimitierung in den Alveolen

Eine **Diffusionslimitierung des Gasaustausches** von O_2 und CO_2 kann jedoch dann einsetzen, wenn unter Belastung sehr sauerstoffarmes Blut (z.B. bei **sehr schwerer körperlicher Arbeit, Höhenaufenthalt, Anämie**) in die Lunge zurückkehrt. Dann wirkt sich wie oben beschrieben die O_2 -Aufnahme in die Erythrozyten auf den O_2 -Partialdruck in den Lungenkapillaren so stark aus, dass keine Partialdruckangleichung mehr erfolgen kann und die O_2 -Aufnahme diffusionslimitiert wird.

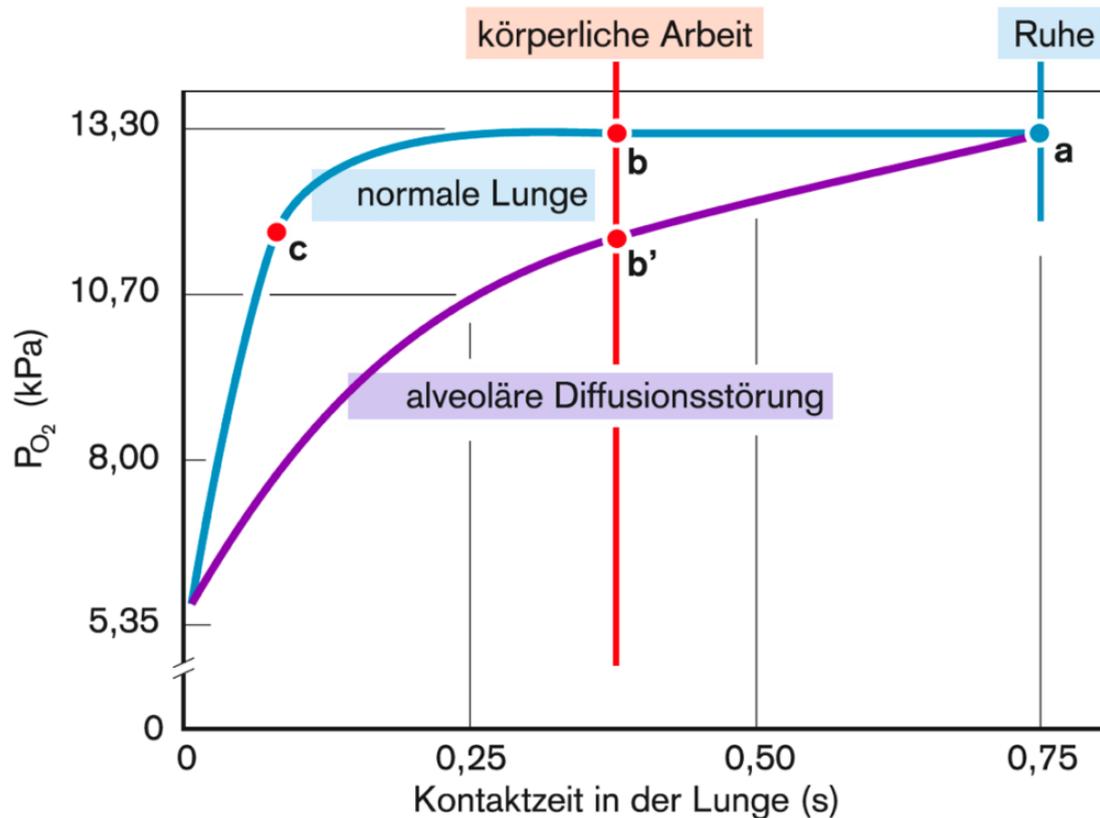


Abbildung 1.4 - O_2 -Partialdruckgleich in der Lunge in Abhängigkeit von der Kontaktzeit in der Lungenkapillare. Blaue Kurve: normale Lunge (oder reine Emphysemlunge), violette Kurve: Lunge mit alveolärer Diffusionsstörung (z.B. Fibrose). Die Kontaktzeit in Ruhe beträgt (a) 0,75 s. Durch die Erhöhung des Herzzeitvolumens bei körperlicher Arbeit kann sich die Kontaktzeit verringern (b, b'), was bei alveolären Diffusionsstörungen zu unvollständigem Sauerstoffaustausch führen kann (b'). Ein Verlust von Lungenkapillaren (z.B. Lungenemphysem) kann die Kontaktzeit bereits in Ruhe deutlich verringern (b), wodurch es bei einem belastungsinduzierten Anstieg des Herzzeitvolumens ebenfalls zu einer Einschränkung der Arterialisierung des Blutes kommen kann (c). Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme-Verlag.

Klinik

Aufgrund der hohen Diffusibilität von CO_2 ist **vorwiegend die O_2 -Diffusion von Diffusionsstörungen betroffen**. Sie können vielfältige Ursachen haben:

- **vergrößerte Diffusionsstrecke** (z. B. bei Fibrosen, interstitiellen Lungenerkrankungen)
- **verringerte Diffusionsfläche** (z. B. bei Emphysem, Atelektasen, Lungengefäßerkrankungen)
- **verminderte Erythrozytenzahl** (Anämie)

Kennzeichen ist die verminderte $D_L O_2$. Als Folge kann sich eine respiratorische Partialinsuffizienz entwickeln.

1.6 - Alveolarluft

Die Partialdruckwerte in der Alveolarluft sind infolge der periodischen Frischluftzufuhr und Abatmung nicht konstant. Theoretisch würden die alveolären O_2 - und CO_2 -Konzentrationen bei jedem Atemzug um 7 bzw. 5,6 % schwanken. Das große Alveolarvolumen (2,5 L = FRC) dämpft diese Schwankungen auf ca. 1 %. Damit werden die Gas-Partialdrücke im arteriellen Blut annähernd konstant gehalten - eine wesentliche Voraussetzung für die bedarfsgerechte Gewebeversorgung und die Regulation der Atmung.

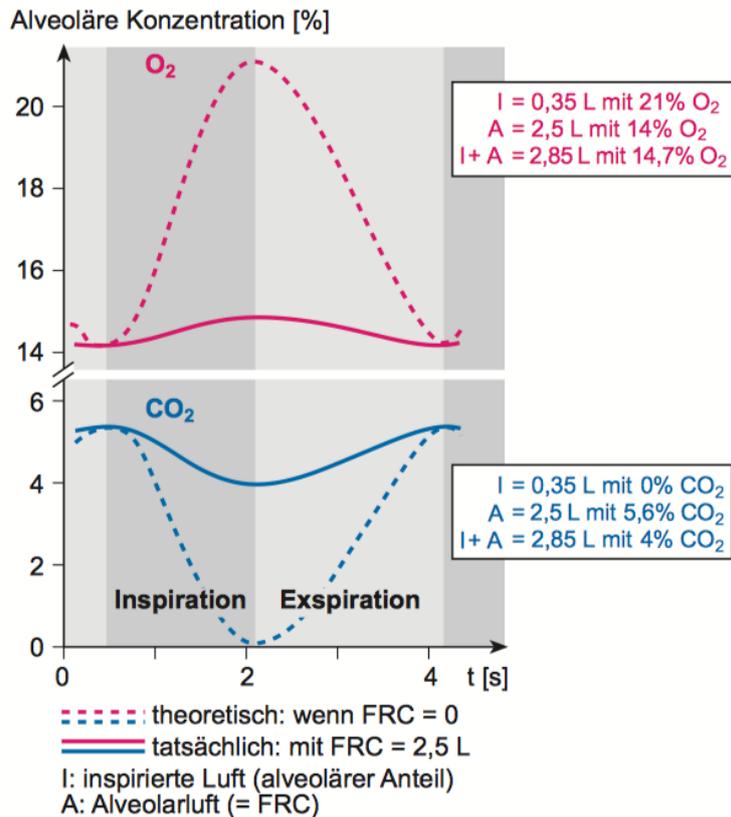


Abbildung 1.8 - Dämpfung der respiratorischen Konzentrationsschwankungen von O₂ und CO₂ durch die FRC. Quelle: Fah- lke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier-Verlag.

Study Questions

- Welche Faktoren bestimmen die Grösse der Gasdifffusion in den Alveolen und was ist die treibende Kraft?
- Weshalb diffundiert CO₂ wesentlich besser als O₂?
- Wie ist die Lungen-Diffusionskapazität definiert und wie verändert sie sich bei einer Vergrösserung der Alveolarfläche, resp. bei Verdickung der alveolo-kapillären Diffusionsstrecke?
- Sind folgende Gase durchblutungs- oder diffusionslimitiert: O₂, CO₂, N₂O, CO? Erklären Sie den Unterschied.
- Weshalb eignet sich CO zur Messung der Lungendiffusionskapazität und CO₂ nicht?

Lungenperfusion

Da Körper- und Lungenkreislauf seriell angeordnet sind, müssen die beiden Herzventrikel gleich große Blutmengen pro Zeiteinheit durch beide Teilkreisläufe pumpen. Im Lungenkreislauf herrschen wesentlich niedrigere Drücke als im Körperkreislauf. Durch die kurze Strombahn, die relativ weiten und dehnbaren Gefäße und die starke Kapillarisation ist auch der Gefäßwiderstand im Lungenkreislauf sehr niedrig. **In Ruhe** wird nur etwa **ein Drittel der Lungenkapillaren durchblutet**. Bei steigendem Herzminutenvolumen, z. B. **bei körperlicher Arbeit**, werden druckpassiv, d.h. ausschliesslich aufgrund des höher werdenden Druckes, weitere Kapillaren eröffnet. Damit wird gleichzeitig die **Austauschfläche vergrößert** und die **Diffusionskapazität erhöht**.

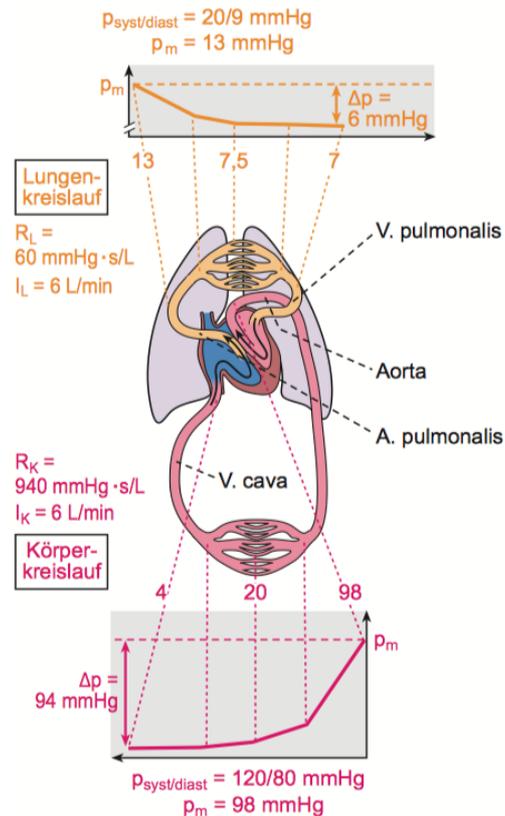


Abbildung 2.1 - Blutdrücke (p), Stromstärken (I) und Strömungswiderstände (R) im Lungen- und Körperkreislauf. Quelle: Fahlke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier-Verlag

2.1 - Passive Einflüsse auf die Gefäßweite

Außer durch den Blutdruck werden die **Lungengefäße in Abhängigkeit von der Lungenfüllung gedehnt oder komprimiert**. Die in den Alveolarepten lokalisierten Kapillaren (alveoläre Kapillaren) werden mit zunehmender Lungenfüllung durch den Druck der Alveolen komprimiert, was den Widerstand erhöht. Die außerhalb der Alveolarepten gelegenen Gefäße (extraalveoläre Gefäße) werden durch die Retraktionskraft der Lunge, die bei steigender Füllung immer größer wird, gedehnt, was den Widerstand etwas reduziert. Etwa in **Atmungsruhelage** erreicht der pulmonale **Gefäßwiderstand** ein **Minimum** und nimmt bei grösserer oder kleinerer Lungenfüllung zu.

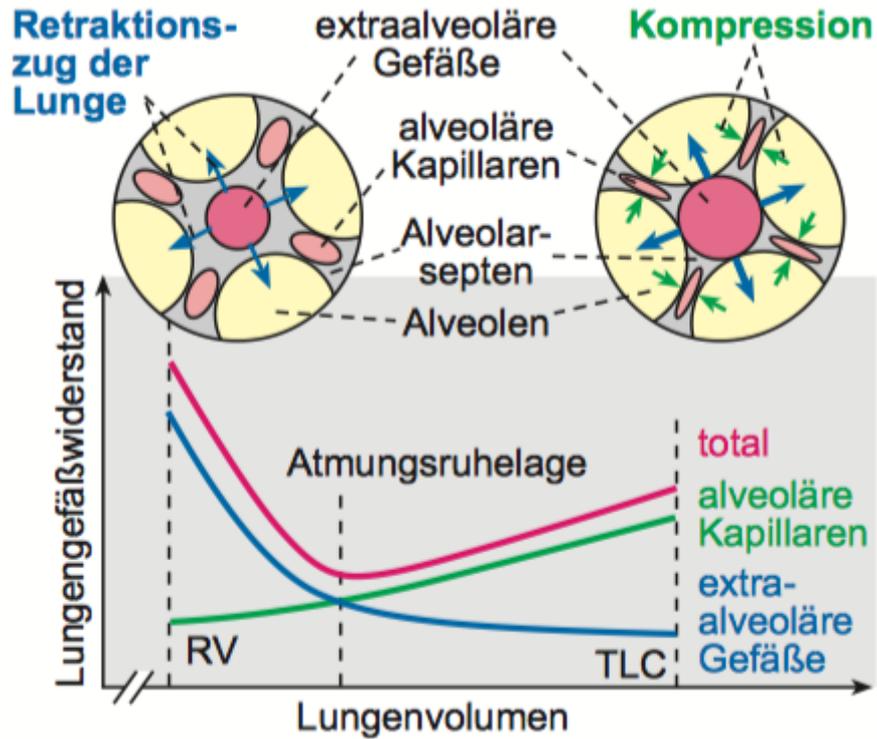


Abbildung 2.2 - Einfluss des Lungenvolumens auf den pulmonalen Gefäßwiderstand. Quelle: Fahlke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier-Verlag.

2.2 - Aktive Einflüsse auf die Gefäßweite

Im Lungenkreislauf spielen die im Körperkreislauf bedeutsamen vasoaktiven Mechanismen (vegetative, insbesondere sympathische Innervation, metabolische Regulation und Autoregulation) nur eine geringe Rolle. Zwei wichtige Einflussfaktoren auf den Lungengefäßwiderstand sind **Stickstoffmonoxid (NO)** als Vasodilatator und **Endothelin** als Konstriktor.

Eine **Besonderheit** der Lungengefäße stellt ihre Reaktion auf Hypoxie dar, denn im Unterschied zu den systemischen Gefäßen, verengen sie sich (**hypoxische Vasokonstriktion**, Von-Euler-Liljestrand-Effekt). Dadurch wird die Durchblutung schlecht belüfteter Lungengebiete zugunsten gut ventilierter Areale eingeschränkt. Bei genereller alveolärer Hypoxie, z.B. in grosser Höhe, kann die generalisierte hypoxische Vasokonstriktion zur Erhöhung des Blutdrucks im Lungenkreislauf führen (pulmonale Hypertonie).

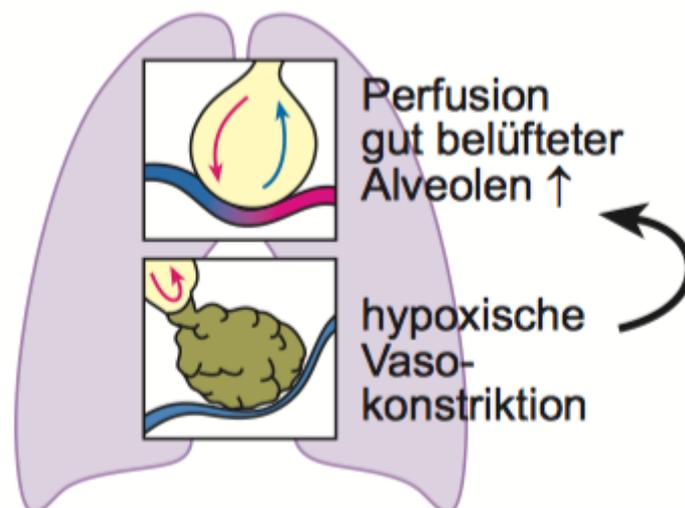


Abbildung 2.3 - Wirkung der hypoxischen Vasokonstriktion (Von-Euler-Liljestrand-Effekt). Quelle: Fahlke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier-Verlag.

2.3 - Ventilations-Perfusions-Verhältnis

Die alveoläre Ventilation (\dot{V}_A) beträgt im Durchschnitt 5 L/min. Bei einem Herzminutenvolumen von ebenfalls 5 L/min ist das Verhältnis aus **Ventilation zu Perfusion**, also zur Durchblutung (\dot{V}_A/Q) gleich 1. Tatsächlich handelt es sich bei diesem Quotienten aber nur um einen mittleren Wert. In den meisten Lungenpartien ist der Quotient, beim aufrechten Menschen, aufgrund der Schwerkraft höher oder niedriger. Die Lunge wird daher in drei Zonen unterteilt, wobei es natürlich keine effektiven Grenzen zwischen den Zonen gibt. Nur in den mittleren Lungenpartien (Zone 2) ist $\dot{V}_A/Q = 1$. In den apikalen Bereichen (Zone 1) überwiegt die Ventilation, in den basalen Bereichen (Zone 3) die Perfusion. Sowohl die Ventilation als auch die Perfusion nehmen von der Lungenspitze zur Basis schwerkraftbedingt zu, der Gradient der Perfusion ist jedoch größer als der der Ventilation.

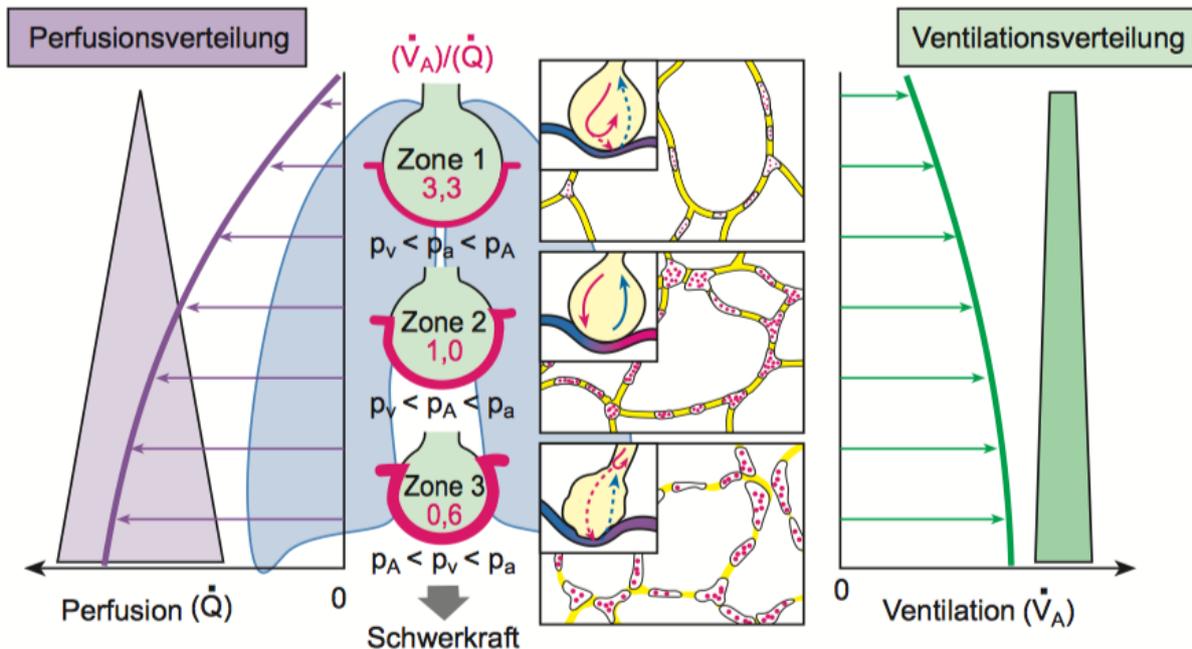


Abbildung 2.4 - Drei-Zonen-Modell der Verteilung von Ventilation und Perfusion. p =Druck, a =arteriell, v =venös, A =alveolär. Quelle: Fahlke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier-Verlag.

- In **Zone 1** sind die Alveolen relativ hyperventiliert und komprimieren ihre Versorgungsgefäße. Die nicht-perfundierten Alveolen bilden einen alveolären Totraum, sodass der funktionelle Totraum den anatomischen Totraum übersteigt. Der Gasaustausch ist durch die Minderperfusion eingeschränkt.
- In **Zone 2** sind Ventilation und Perfusion ausgeglichen. Der Druck der Alveolen (p_A) ist kleiner als der pulmonal-arterielle Druck (p_a), sodass die Kapillaren eröffnet sind. Unter diesen Bedingungen ist der Gasaustausch optimal.
- In **Zone 3** sind die Alveolen relativ hypoventiliert. Der pulmonal-arterielle und pulmonal-venöse Gefäßdruck (p_a , p_v) übersteigt den Alveolendruck und hält damit die Gefäße weit offen. Auch hier ist der Gasaustausch reduziert. Der Von-Euler-Liljestrand-Effekt (hypoxische Vasokonstriktion) kann diese Einschränkung mildern, aber nicht völlig verhindern.

Aufgrund dieser Ventilations-Perfusions-Inhomogenität sinkt der PO_2 in den Lungenvenen von dem Idealwert 100 mmHg auf ca. 95 mmHg. Um weitere 5 mmHg wird er durch Shuntblut aus Privatgefäßen der Lunge und aus Koronargefäßen reduziert, sodass der PO_2 in den Körperarterien etwa 90 mmHg beträgt.

Bei Verteilungsstörungen, die infolge fast aller pulmonalen Erkrankungen entstehen können, ist die Inhomogenität von Ventilation und Perfusion erhöht. Das kann zur weiteren Verschlechterung der Grundkrankheit mit Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz führen.

Klinik

Von **pulmonaler Hypertonie** spricht man, wenn in Ruhe der Mitteldruck in der A. pulmonalis > 20 mmHg bzw. der systolische Druck > 30 mmHg ist. Zur Therapie werden u. a. Endothelin-Rezeptorblocker eingesetzt. Bei langem Bestehen kann der Lungenhochdruck zur Rechtsherzüberlastung (chronisches Cor pulmonale) führen.

Study Questions

- Auf welchen Lunge-bezogenen Veränderungen beruht die grössere O₂-Aufnahmemöglichkeit bei körperlicher Aktivität verglichen zur Ruhe?
- Weshalb nimmt der Gefässwiderstand unterhalb und oberhalb der Atemruhelage zu?
- Wie reagieren die Lungengefässe auf Sauerstoff-Mangel und welche Bedeutung hat dies funktionell?
- Bei einem sitzenden Menschen sind Ventilation und Perfusion nicht überall gleich. Welche Gebiete werden besser/schlechter durchblutet, welche besser/schlechter belüftet und wie begründen Sie dies?
- Was bedeutet $V_A/Q = 1$? In welchen Arealen ist $V_A/Q > 1$, in welchen < 1 ?

Gastransport im Blut

Sowohl O_2 wie CO_2 werden vorwiegend in chemisch gebundener Form im Blut transportiert. Bevor sie gebunden werden, diffundieren beide Gase ins Plasma, in dem sie in physikalisch gelöster Form vorliegen. Die physikalische Transportkapazität des Plasmas für O_2 und CO_2 ist jedoch gering:

- $C O_2 = PO_2 \cdot \alpha O_2 = 3 \text{ mL } O_2 / \text{L Plasma}$ (bei PO_2 95 mmHg, 0.3 Vol-% gelöst)
- $C CO_2 = PCO_2 \cdot \alpha CO_2 = 30 \text{ mL } CO_2 / \text{L Plasma}$ (bei PCO_2 40 mmHg, 3 Vol-% g.)

(C: Konzentration, α : Löslichkeitskoeffizient). Durch den Übertritt der Gase in die chemische Bindung können jedoch immer wieder neue Gasmoleküle gelöst werden.

3.1 - O_2 -Transport

Sauerstoff wird im Erythrozyten **an Hämoglobin (Hb) gebunden** und hauptsächlich in dieser Form transportiert. Hb ist ein tetrameres Molekül. Jede seiner vier Untereinheiten kann ein Molekül O_2 binden. Rechnerisch resultiert daraus die Bindung von 1.39 mL O_2 pro g Hb. Da geringe Mengen Hb bindungsaktiv sind, liegt der tatsächliche Wert etwas niedriger (1.34 mL O_2 /g Hb = Hüfner-Zahl).

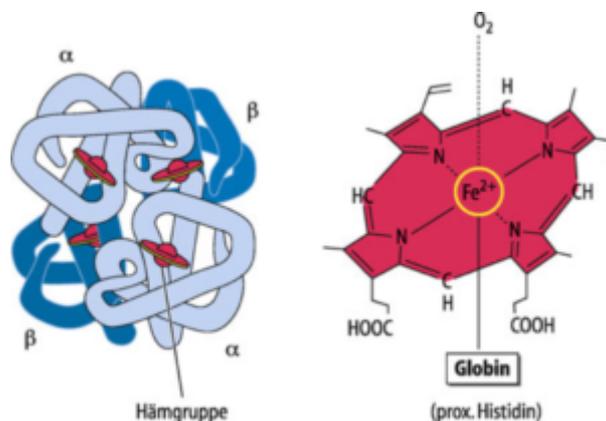
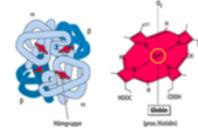


Abbildung 3.1 - Aufbau des Hämoglobinmoleküls aus vier (je zwei identischen) Globinketten (blau) und vier Hämgruppen (rot). Jedes Häm (rechts vergrößert dargestellt) besteht aus einem Porphyrinring mit einem zentralen zweiwertigen Eisen, an dessen 6. Koordinationsstelle sich reversibel O_2 anlagern kann (Oxygenation). Quelle: Schmidt et al, Physiologie des Menschen, Springer-Verlag.

Hämoglobinmoleküle Spezialfälle



Erwachsene: HbA α_2, β_2
 HbA₀
 HbA_{1C} glykiertes Hb_A (mit Glukose-Anlagerung)
 -> Diabetes mellitus - Diagnostik



HbS Valin anstelle von Glutamat an Pos. 6 der β -Kette
 autosomal rezessiv
 -> Sichelzellanämie (hämolytische Anämie) bei Homozygoten
 -> Sichelzellkrise zB bei Hypoxie (auch im Flieger), Infektion

Neugeborene: HbA 20% (mit 8-12 Monaten sind 98% α_2, β_2)
 HbF 80%, α_2, γ_2 (grössere O₂-Affinität als HbA)

-> Neugeborenenikterus aufgrund des raschen Abbaus von HbF bei der Geburt

Abbildung 3.2 - Spezialfälle von Hb.

Die **Bindungskapazität** gibt die maximal mögliche Konzentration an chemisch gebundenem O₂ an und wird als **Produkt aus Hufner-Zahl und Hb-Konzentration** berechnet. Bei einer mittleren Hb-Konzentration von 150 g Hb / L Blut beträgt sie 200 mL O₂ / L Blut. Diese O₂-Konzentration im Blut wird erreicht, wenn das gesamte Hb mit O₂ beladen (oxygeniert) ist. Die **Hämoglobin-Sättigung (S)** gibt den Anteil oxygenierten Hämoglobins (Hb_{ox}) am Gesamt-Hb an:

$$S [\%] = \frac{[\text{Hb}_{\text{ox}}]}{[\text{Hb}_{\text{ox}}] + [\text{Hb}_{\text{desox}}]}$$

[Hb_{ox}], [Hb_{desox}]: Konzentration oxygenierten bzw. desoxygenierten Hämoglobins im Blut (bindungs-inaktives Hämoglobin nicht berücksichtigt).

Die Hämoglobinsättigung kann mittels Pulsoximetrie gemessen werden (SpO₂). Das Messverfahren macht sich zunutze, dass Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin unterschiedliche spektrale Absorptionseigenschaften aufweisen.

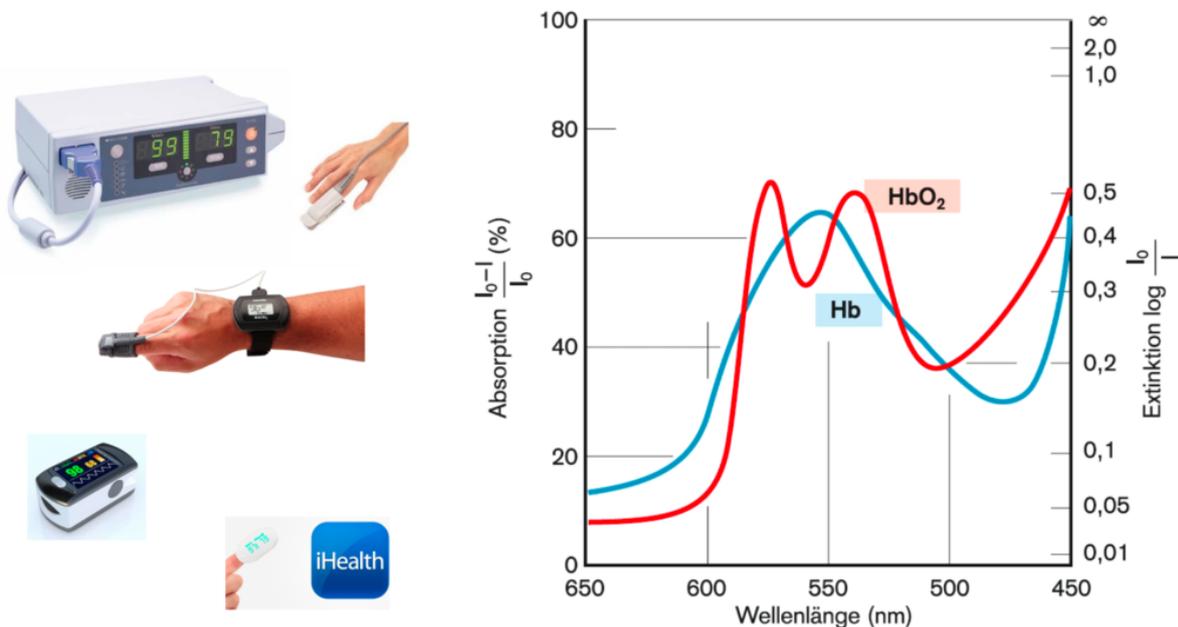


Abbildung 3.3 - Pulsoxymeter und Absorptionsspektren des oxygenierten Hämoglobins (HbO_2) und des deoxygenierten Hämoglobins. Auf der Abszisse ist die Wellenlänge aufgetragen. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme-Verlag.

Wird parallel die Gewebsabsorption von zwei typischen Wellenlängen gemessen, kann daraus der Anteil an Oxy- und Deoxyhämoglobin bzw. die momentane Sauerstoffsättigung berechnet werden. Dabei setzt sich die Gewebsabsorption aus einem konstanten Anteil, und einem durchblutungsbedingten Anteil zusammen. Erfolgt gleichzeitig mit der Absorptionsmessung eine plethysmografische Erfassung der arteriellen Pulsation, so ist eine Zuordnung der beobachteten Extinktionswerte zur arteriellen Durchblutung möglich (Kapillaren und Venen weisen keine Pulsation auf und werden bei der Messung daher nicht erfasst) und dadurch die Berechnung der arteriellen Sauerstoffsättigung. Der Normalwert der arteriellen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins liegt bei 94–98 %.

Über die Sättigungswerte kann man aus der Sauerstoffbindungskurve (s.u.) den PO_2 näherungsweise bestimmen, denn im oberen Bereich der Bindungskurve sind kleine Änderungen der Sättigung mit großen Änderungen des Drucks verbunden. Eine O_2 -Sättigung von 70 % zeigt daher bereits eine sehr schwere arterielle Hypoxie an, entsprechend einem PO_2 von ca. 40 mmHg (5,32 kPa)! Wird die Pulsoximetrie durch eine arterielle Blutgasanalyse ergänzt, dann ist eine weitere Differenzierung der Ursachen für die arterielle Hypoxie möglich.

3.2 - O_2 -Bindungskurve

Der Sättigungsgrad des Hb und damit die O_2 -Konzentration im Blut werden vom umgebenden O_2 -Partialdruck bestimmt. Dieser Zusammenhang spiegelt sich in der charakteristischen **S-förmigen Bindungskurve (Dissoziationskurve)** des Hb für O_2 wider. Bei sehr niedrigem PO_2 wird nur wenig O_2 an Hb gebunden, daher ist der Anfangsteil der Kurve flach. Die tetramere Hb-Struktur bewirkt einen positiv allosterischen Effekt, d.h., durch Substratbindung steigt die Affinität zum Substrat, sodass die Sättigung bei steigendem PO_2 stark zunimmt. Der steile Dissoziationsteil liegt damit im Bereich relativ hoher PO_2 -Werte. Bei einem PO_2 von etwa 60 mmHg (8 kPa) erreicht die Sättigung des Hb 90 %. Der flache Endteil der Kurve zeigt an, dass eine leichte arterielle Hypoxämie (z. B. bei Aufenthalt in der Höhe oder bei Lungenerkrankungen) keine nennenswerte Reduktion der O_2 -Sättigung (SO_2) bewirkt. Erst wenn der PO_2 60 mmHg unterschreitet, sinkt SO_2 rapide ab. In arteriellem Blut liegt SO_2 bei 94–98 %, in venösem Blut bei etwa 75 %. Die hohe venöse SO_2 dient als Reserve für körperliche Arbeit oder pathologische Zustände, um so lange wie möglich eine adäquate Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten.

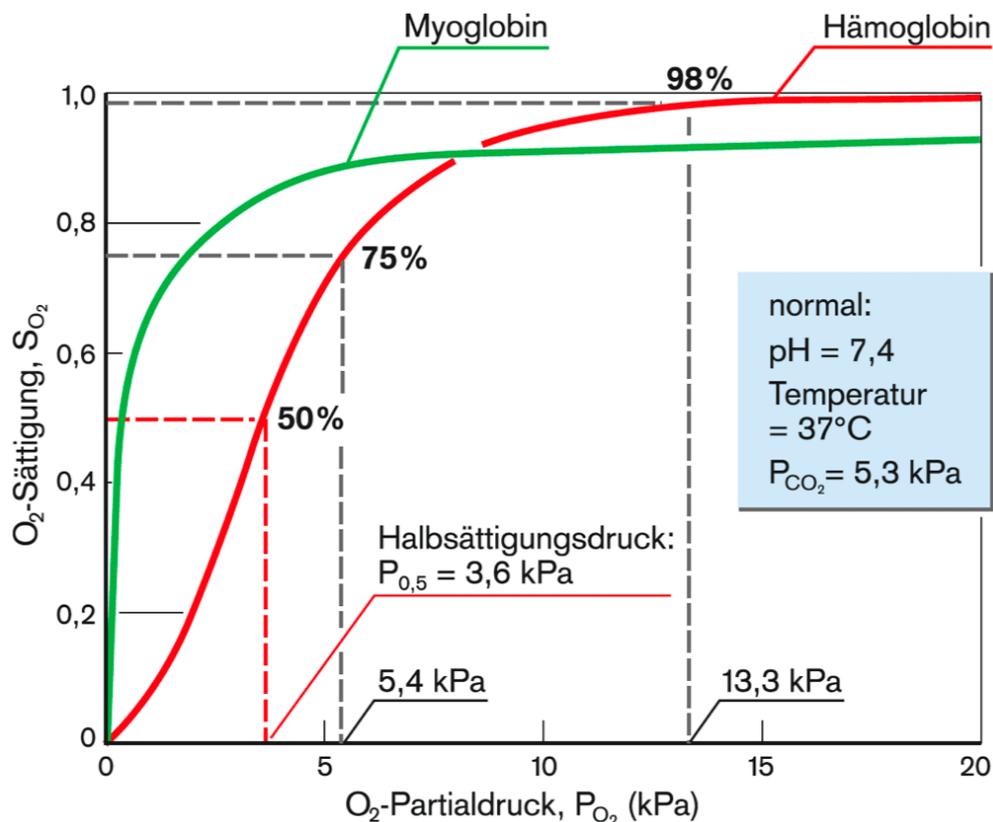


Abbildung 3.4 - Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins und Myoglobins. Auf der Abszisse ist der Sauerstoffpartialdruck (kPa) auf der Ordinate die Sauerstoffsättigung in % aufgetragen. Die O_2 -Bindungskurve für Hämoglobin verläuft sigmoid und der Halbsättigungsdruck beträgt 3.6 kPa (27 mmHg) bei pH 7.4, 37 °C und einem PCO_2 von 5.3 kPa (40 mmHg). Die Sauerstoffbindungskurve des monomeren Myoglobins ist hyperbol. Hämoglobin ist bei einem PO_2 von 13.3 kPa (100 mmHg)

im arteriellen Blut schon zu 98 % gesättigt.

Als Kennwert der Kurve dient der Halbsättigungsdruck P_{50} , der bei 26 mmHg (3.6 kPa) liegt. Aufgrund seiner Bindungseigenschaften, vor allem des weit rechts liegenden Dissoziationsteils, ist Hämoglobin ideal für den O_2 -Transport im Blut geeignet. Monomere O_2 -bindende Proteine wie Myoglobin geben O_2 erst bei sehr niedrigem PO_2 ab ($P_{50} \approx 10$ mmHg), sie eignen sich daher z.B. als Speicherproteine für O_2 .

3.3 - O_2 -Affinität des Hämoglobins

Vier Faktoren bestimmen die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und damit die Lage der Sauerstoffbindungskurve unter physiologischen Bedingungen:

- der erythrozytäre Metabolit 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3BPG)
- der pH-Wert
- der PCO_2
- die Temperatur

Veränderungen dieser Variablen führen zu einer Affinitätsänderung und somit zu einer Rechts- oder Linksverschiebung der Kurve. Die Änderung der O_2 -Affinität durch pH und PCO_2 (Bohr-Effekt) beruht auf den Puffereigenschaften des Hb.

- **Rechtsverschiebung:** Hb bindet bei gleichem PO_2 weniger O_2 bzw. gibt O_2 leichter aus der Bindung frei (verminderte Affinität des Hb zu O_2)
- **Linksverschiebung:** Bei gleichem PO_2 wird mehr O_2 an Hb gebunden (Affinität erhöht)

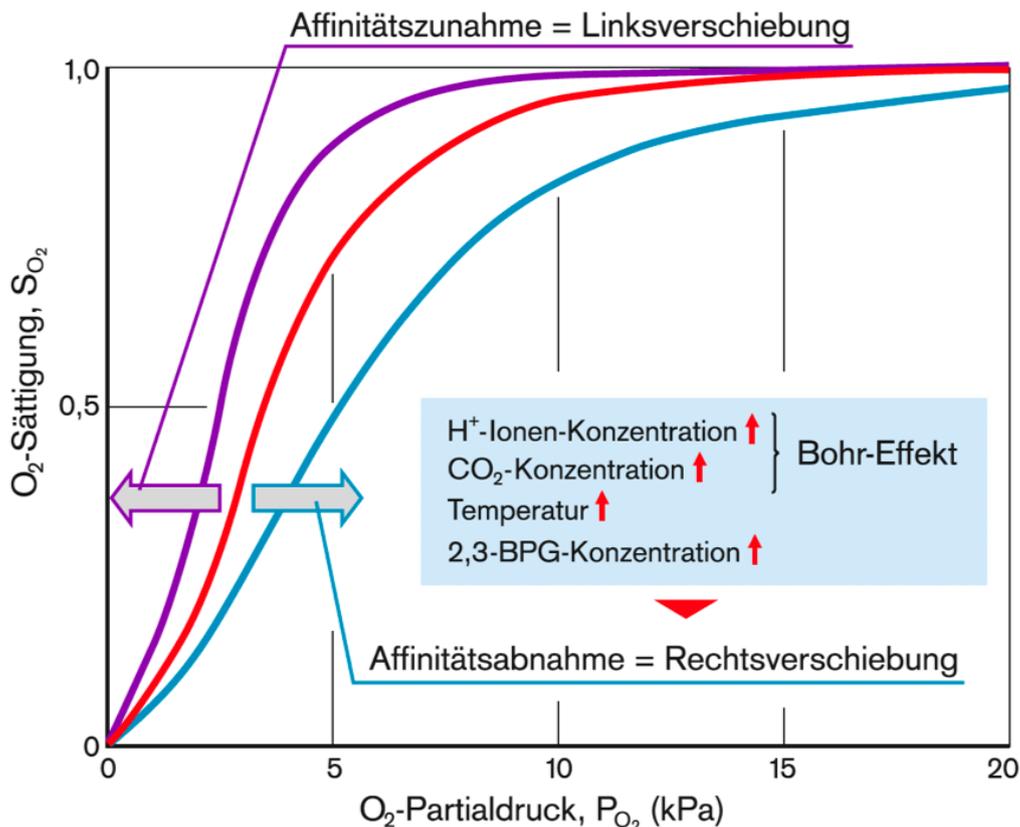


Abbildung 3.5 - Einfluss von 2,3-BPG, CO_2 , pH und Temperatur auf die Sauerstoffaffinität und die Lage der Sauerstoffbindungskurve. Eine Abnahme der O_2 -Affinität, die durch steigenden PCO_2 , Temperaturerhöhung, sowie Zunahme der 2,3-BPG- bzw. Protonenkonzentration erfolgt, führt zu einer Rechtsverschiebung. Entsprechend führt eine Abnahme der 2,3-BPG-Konzentration (des PCO_2 , der Temperatur und Protonenkonzentration) zu einer Linksverschiebung und damit Zunahme der Sauerstoffaffinität. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme-Verlag.

Klinik

Die Bindungsfähigkeit des Hb für O_2 kann durch **Kohlenmonoxid (CO)** oder durch Oxidation (Bildung von Met-Hb) aufgehoben werden. CO bindet etwa 300-mal stärker an Hb als O_2 . Außerdem wird durch CO die O_2 -Bindungskurve nach links verschoben und damit auch die O_2 -Abgabe ans Gewebe beein-

trächtig. Im Met-Hb ist Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert und kann kein O_2 mehr binden.

3.4 - Störungen des O_2 -Transports

Störungen des O_2 -Transports zu den O_2 -verbrauchenden Geweben können zu einer Gewebshypoxie führen. Eine kritische Minderversorgung der Gewebe tritt ein, wenn der PO_2 in den Mitochondrien Werte von 0.1-1 mmHg (13-133 Pa) unterschreitet. Transportstörungen können alle Transportschritte betreffen. Man unterteilt den Sauerstoffmangel (Hypoxie) folgendermassen:

- **hypoxämische Hypoxie:** verminderter arterieller PO_2 . Ursachen: z.B. Ventilationsstörungen, alveoläre Diffusionsstörungen, verminderter atmosphärischer PO_2 , neuronale Störungen der Atmung; avDO_2 normal
- **anämische Hypoxie:** verminderte O_2 -Transportkapazität. Ursachen: Mangel an bindungsfähigem Hb (z.B. Mangel oder Fehlbildungen von Hb, bindungsinkatives Hb), resp. an Erythrocyten; avDO_2 normal
- **ischämische Hypoxie:** verminderte Durchblutung. Ursachen: Gefäßveränderungen (z.B. Atherosklerose), reduziertes Herzminutenvolumen (z. B. Herzinsuffizienz); avDO_2 erhöht
- **diffusionsbedingte Hypoxie:** zu große Diffusionswege. Ursachen: Gewebszunahme (Hypertrophie, z.B. am Herzen), verminderte Kapillarisation (z. B. Kapillarverschluss).

Die Abbildung zeigt eine Kapillare mit dem von ihr versorgten Gewebe (Krogh-Gewebszylinder).

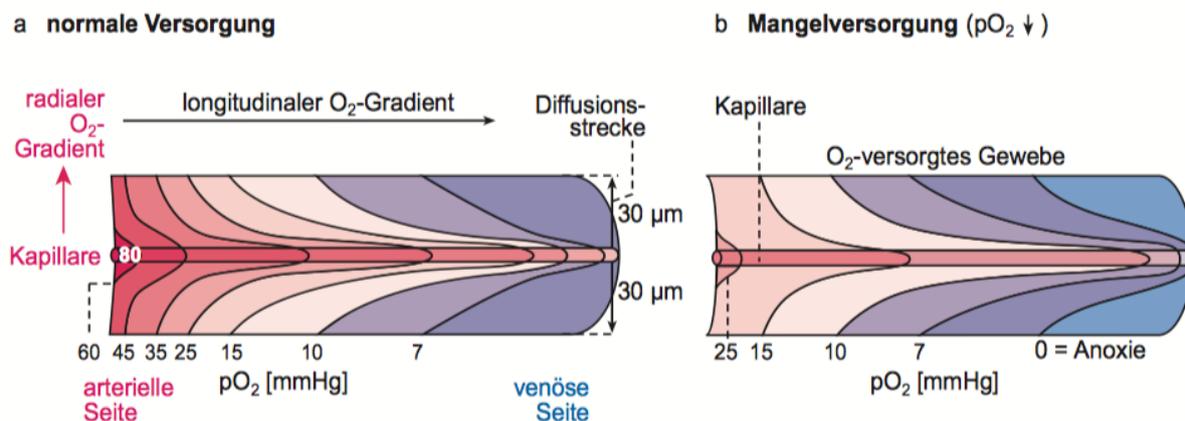


Abbildung 3.6 - O_2 -Versorgung des Gewebes. Quelle: Fahlke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier-Verlag.

Ausgehend vom arteriellen Kapillarschenkel nimmt der PO_2 in longitudinaler (schwarzer Pfeil) und radialer Richtung (roter Pfeil) ab. Während der PO_2 unter normalen Bedingungen auch in der Umgebung des venösen Kapillarschenkels noch ausreichend ist, fällt er bei zu geringem Angebot unter den kritischen Wert (Anoxie). Neben dem Angebot sind Durchblutung, O_2 -Ausschöpfung (Utilisation) und O_2 -Verbrauch eines Gewebes entscheidend für seine ausreichende Versorgung mit O_2 .

3.5 - CO_2 -Transport im Blut

Auch für den CO_2 -Transport sind die Erythrocyten unverzichtbar. Obwohl die Löslichkeit des CO_2 etwa 20-mal so hoch ist wie die für O_2 , werden nur etwa 5 % des gesamten CO_2 in physikalisch gelöster Form transportiert. Der überwiegende Anteil des CO_2 (ca. 90 %) wird zu **Bicarbonat (HCO_3^-)** umgewandelt - ein Prozess, der durch das Enzym **Carboanhydrase** katalysiert wird, das **in den Erythrocyten** lokalisiert ist. Etwa **zwei Drittel des HCO_3^-** werden im Austausch gegen Cl^- - **ins Plasma** transportiert (Hamburger-Shift), der Rest bleibt im Erythrocyten. Die Bildung von HCO_3^- aus CO_2 und H_2O kann auch im Plasma erfolgen. Da diese Reaktion ohne Carboanhydrase aber sehr langsam abläuft, ist sie praktisch bedeutungslos. Die im Rahmen der HCO_3^- -Bildung entstehenden **Protonen (H^+)** werden durch Proteinatpuffer (Hb bzw. Plasmaproteine) **gepuffert**.

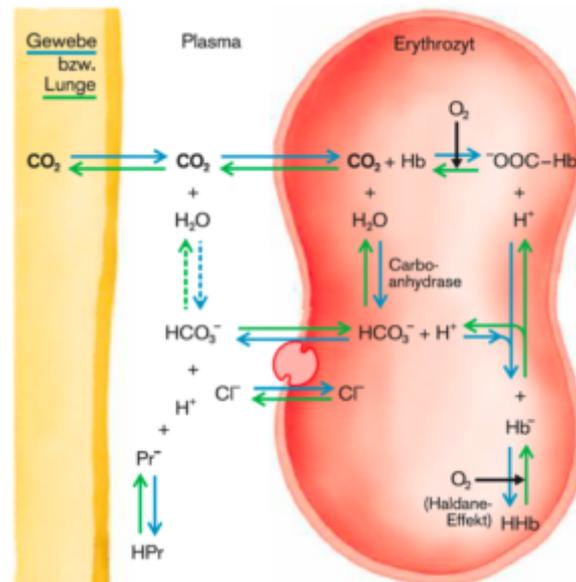


Abbildung 3.7 - Funktion der Erythrozyten bei der CO₂-Aufnahme im Gewebe (blaue Pfeile) und der CO₂-Abgabe in der Lunge (grüne Pfeile). Die durch gestrichelte Pfeile gekennzeichneten Reaktionen im Plasma verlaufen langsam. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme-Verlag.

Aufgrund der hohen HCO₃⁻-Konzentration (24 mmol/L Blut) und der Möglichkeit, den PCO₂ über die Atmung zu regulieren, bilden **HCO₃⁻ und CO₂ das wichtigste Puffersystem** im Blut. Zusätzlich wird ein kleiner Anteil (ca. 5–7 %) des CO₂ chemisch an eine NH₂-Gruppe des Hb gebunden (Carbamino-Hb). Obwohl diese Transportform mengenmäßig gering ist, trägt sie mit etwa 13 % überproportional zur arteriovenösen CO₂-Differenz bei.

3.6 - CO₂-Bindungskurve

Die CO₂-Bindungskurve stellt die Abhängigkeit der CO₂-Konzentration vom PCO₂ dar. Da die HCO₃⁻-Produktion nicht limitiert ist, gibt es **keine Sättigung für den CO₂-Transport**. Allerdings ist der maximal erreichbare PCO₂ begrenzt, da CO₂ oberhalb eines kritischen PCO₂ (ca. 70 mmHg) zentral atmungsdepressiv wirkt. **Desoxygeniertes Hb bindet mehr CO₂ als oxygeniertes Hb** (Haldane-Effekt).

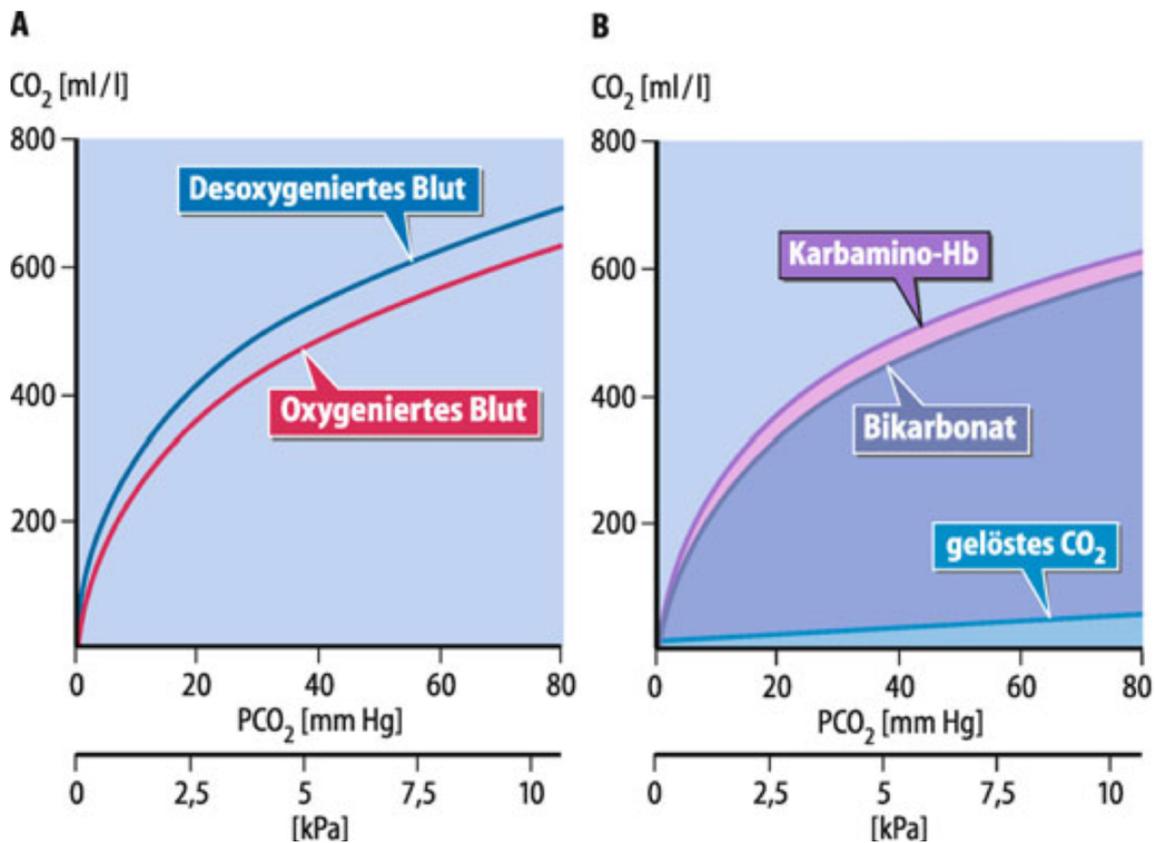


Abbildung 3.8 - CO₂-Transport im Blut. A. CO₂-Bindungskurven für das desoxygenierte und oxygenierte Blut. B. Anteile der unterschiedlichen CO₂-Transportformen im oxygenierten Blut in Abhängigkeit vom PCO₂. Quelle: Schmidt et al, Physiologie des Menschen, Springer-Verlag.

Klinik

Als **respiratorische Insuffizienz** bezeichnet man Beeinträchtigungen des alveolären Gasaustauschs:

- **Partialinsuffizienz:** PO₂ ↓, PCO₂ normal Hauptursachen sind Störungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses oder Diffusionsstörungen.
- **Globalinsuffizienz:** PO₂ ↓, PCO₂ ↑ Ursache ist fast immer eine alveoläre Hypoventilation infolge von Ventilationsstörungen oder zentralen Antriebsstörungen.

Study Questions

- Beschreiben Sie detailliert, wie O₂ innerhalb der Erythrocyten transportiert wird.
- Was bedeutet der Term „Sauerstoffsättigung“ und wie funktioniert das Messprinzip?
- Wie hängt die O₂-Sättigung mit dem O₂-Partialdruck zusammen, wie kann dieser nicht-lineare Zusammenhang erklärt werden und welche funktionellen Konsequenzen hat er?
- Welche 4 Faktoren beeinflussen die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und wie verändern sie diese?
- Wie beeinflusst der PO₂ den CO₂-Transport?
- Nennen Sie 4 mechanistisch unterschiedlichen Ursachen für einen gestörten O₂-Transport.
- Weshalb hat die CO₂-Bindungskurve keine Sättigung und weshalb kann PCO₂ nicht unbeschränkt ansteigen im lebenden Menschen?
- Bringen Sie den O₂- und CO₂-Transportkapazität (mL / L Blut) in eine mengenmäßige Reihenfolge (Annahme: normale Partialdruck-Verhältnisse): O₂ gelöst, O₂ an Hämoglobin gebunden, CO₂ gelöst, CO₂ als Bicarbonat, CO₂ als Karbamino-Hb