ETH zürich

Herz-Kreislauf- und Atmungs-System

Studierende HST, Pharmazeutische Wissenschaften

Studierende der Medizin ETH

Polybook designed by

Christina M. Spengler, Philipp Eichenberger

Contents

Atmung 137
Übersicht und wichtige Begriffe von Atmungsfunktion und -regulation 138
Funktion der luftleitenden Atemwege 148
Ventilation, Lungenfunktion und Atmungsmechanik 163
Mechanische Beatmung 193
Gasaustausch 200
Gastransport im Blut 214
Ventilation-Perfusion 232
Fetaler Gasaustausch 243
Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal, Noxe (Selbststudium MED) 250
Atmungsregulation 277
Tauchphysiologie 305
Akute und chronische Anpassung an Hypoxie 329
Rolle der Atmung im Säure-Basen-Haushalt 359
Pathophysiologie der Atmung 374

Atmung

Übersicht und wichtige Begriffe von Atmungsfunktion und -regulation

Lernziele

Sie können

- die Funktion der an der Atmung beteiligten anatomischen Strukturen allgemein beschreiben
- die Teilprozesse des Atemgastransportes skizzieren
- die Funktion der Atmungsmuskeln, der zuleitenden Atemwege und der Alveolen nennen
- die Faktoren der Atmungsregulation nennen
- die Systematik der Nomenklatur von Atmungsvariablen beschreiben

Information

Dieses Kapitel gibt einen ersten Überblick über die **Funktionsweise des Atmungssystems** und führt **wichtige Begriffe und Definitionen der Atmungsphysiologie** ein.

Die verschiedenen Aspekte werden in den nachfolgenden Kapiteln vertieft.

Alle **pathophysiologischen und klinischen Inhalte** basieren auf dem Grundverständnis der verschiedenen Komponenten der Physiologie des Atmungs-Systems. Daher ist es wichtig, sich initial mit den verschiedenen Teilaspekten des Atmungs-Systems gut vertraut zu machen.

Information für dieses und die kommenden Kapitel

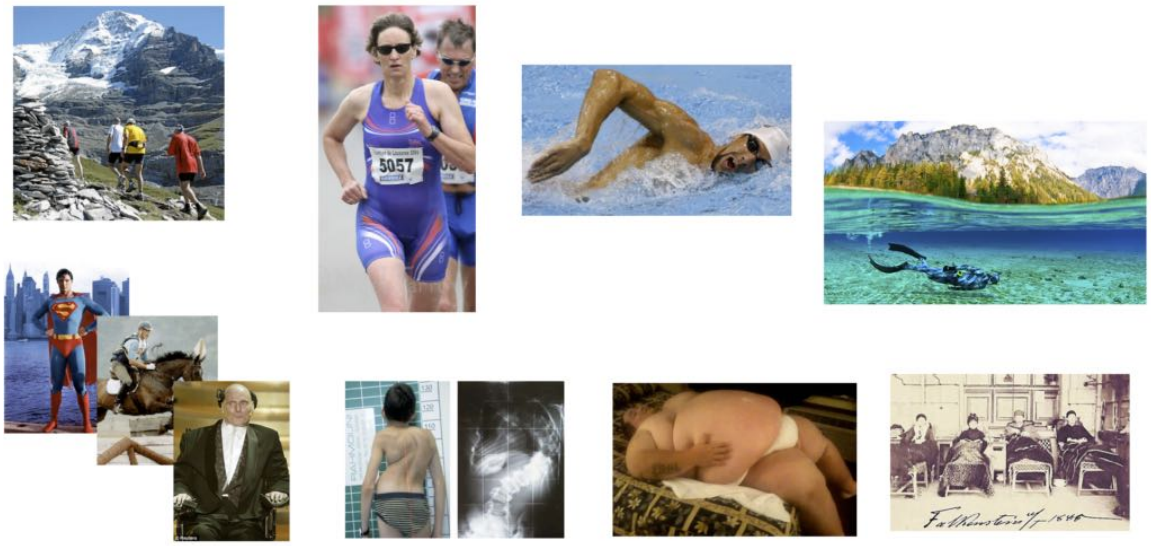
Zum Prüfungsstoff gehören:

- Der Inhalt des jeweiligen Kapitels, inkl. messtechnischer Informationen, die *im jeweils verlinkten Kapitel* des Teils *Diagnostik des Atmungssystems* beschrieben sind – entsprechend der Vorlesung
- Antworten zu den Study Questions, welche der Vertiefung des Inhaltes, der Verknüpfung des Inhaltes mit weiteren Themen des 1. Studienjahres, sowie der kritischen Auseinandersetzung mit dem Populärwissen dienen. Sie sind im Kapitel *Atmungssystem – Antworten zu Study Questions* des Teils *Study Questions & Answers z*u finden

Nicht zum Prüfungsstoff gehören:

- Textteile , Abschnitte und Links in grauer Schrift. Diese Informationen sind für die speziell Interessierten gedacht, resp. zum Nachschlagen in späteren Studien-Jahren.

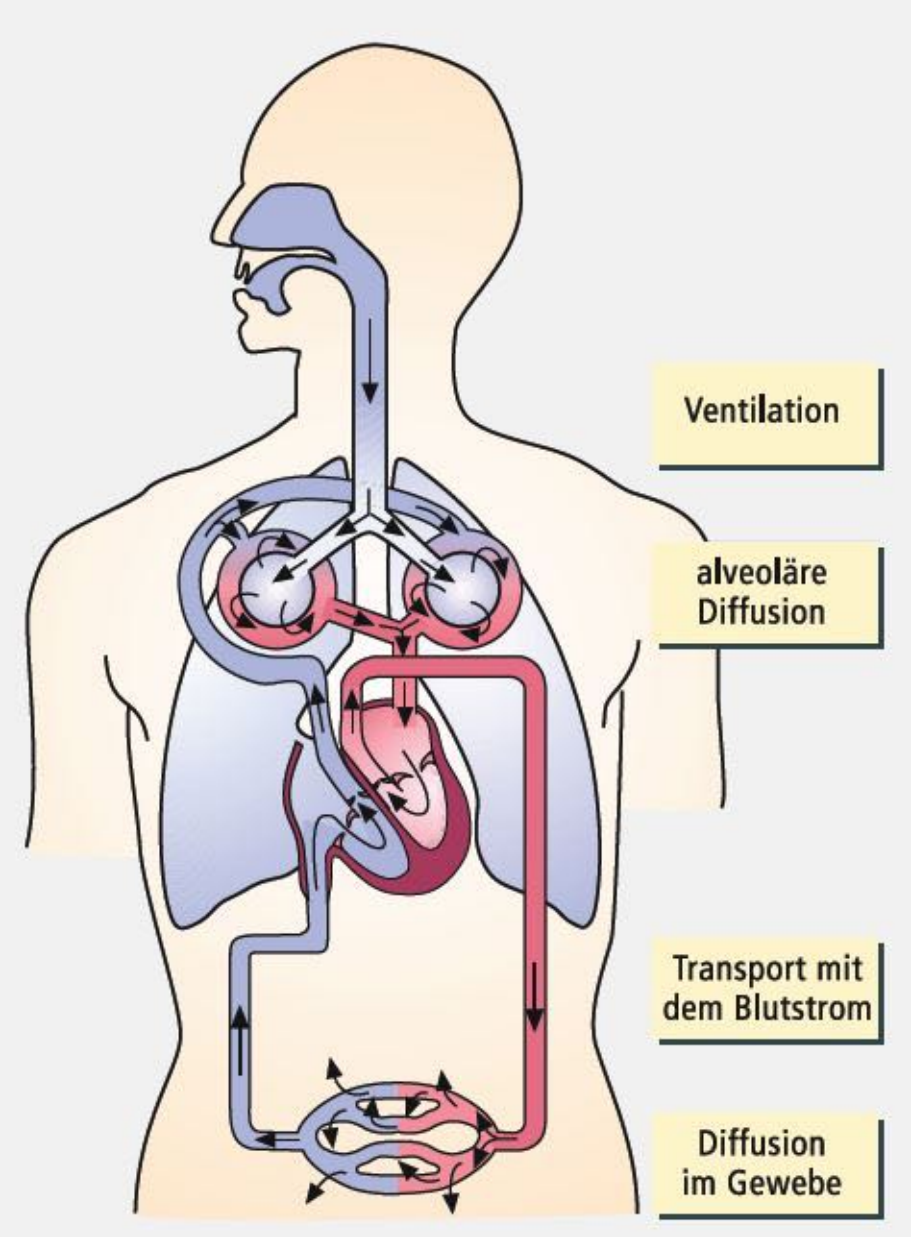
Die tierische und damit auch die menschliche Zelle gewinnt ihre Energie vorwiegend durch den oxidativen Abbau der Nährstoffe. Sie ist somit auf ständige Sauerstoff (O_2) – Zufuhr angewiesen. Ebenso wichtig für ihre Funktion ist der laufende Abtransport der Stoffwechselendprodukte, zu denen in erster Linie Kohlendioxid (CO_2) gehört. Dieser Gaswechsel zwischen der Umgebung und den Zellen wird insgesamt als Atmung bezeichnet. Die Atmung wird durch unterschiedliche physiologische Faktoren und pathophysiologische Veränderungen beeinflusst. Wir nehmen die Atmung meist erst dann wahr, wenn spezielle Bedingungen vorhanden sind, die entweder zu einer vermehrten Atmung oder zu einer Einschränkung der Atmung führen.



Der Sauerstoff wird aus der Luft, über mehrere Transportschritte, bis in die Mitochondrien jeder Zelle tranportiert, wo er an der oxidativen Energiegewinnung (Atmungskette) beteiligt ist. Das dabei entstehende CO_2 wird über die Blutbahn zur Lunge transportiert und abgeatmet.

Die vier hintereinander geschalteten **Teilprozesse** sind im Folgenden am Beispiel des O_2-Transportes dargestellt. Es sind dies:

- **Ventilation**: Konvektiver Transport der Atemluft von der Atmosphäre über die oberen Atemwege und das Bronchialsystem in die Alveolen
- **Diffusion in den Alveolen**: Gasaustausch zwischen Alveolarluft und Lungenkapillarblut
- **Transport im Blut:** Konvektiver Transport der Atemgase mit dem Blutstrom
- **Diffusion im Gewebe**: Gasaustausch zwischen Kapillarblut und Zellen im Gewebe



Übersicht über den Transportweg des Sauerstoffs (schwarze Pfeile). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Ventilation

Die Grösse der **Ventilation ($\dot{V}$) ist das Atemminutenvolumen**, d.h. die Menge an Luft, welche pro Minute eingeatmet ($\dot{V}_I$, inspiratorisches Minutenvolumen) und ausgeatmet ($\dot{V}_E$, exspiratorisches Minutenvolumen) wird (in L/min). Im Folgenden wird $\dot{V}_E$ für die Minutenventilation verwendet. Diese setzt sich aus dem Produkt von **Atemzugvolumen** (V_T, tidal volume) und **Atmungsfrequenz** (f_R, respiratory frequency) zusammen: $\mathbf{\dot{V}_E = V_T \cdot f_R}$.

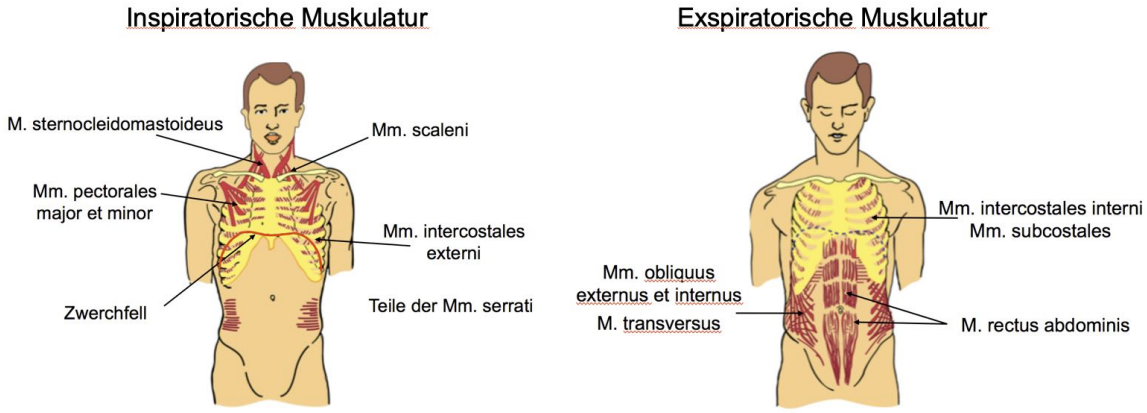
Allerdings ist nicht die gesamte Luft am Gasaustausch beteiligt, sondern nur jener Anteil, welcher die Alveolen erreicht. Diese Ventilation wird **alveoläre Ventilation** ($\mathbf{\dot{V}_A}$) genannt, während die nicht am Gasaustausch beteiligte Ventilation **Totraumventilation** ($\mathbf{\dot{V}_D}$, dead space ventilation) genannt wird. Der grösste Anteil dieses Totraums tragen in

der Regel die luftleitenden Atemwege bei.

Die Bedeutung obiger und weiterer in der Atmungsphysiologie verwendeter **primärer und sekundärer Symbole für die Gas- und Blutphase** sind im Kapitel *Symbole* zusammengefasst.

Muskulatur zur Ventilation

Für die Ventilation sind viele Muskelgruppen beteiligt, einerseits die eigentliche **Atmungsmuskulatur**, d.h. Zwerchfell und Zwischenrippenmuskulatur, sowie die so genannte **Atemhilfsmuskulatur**, d.h. Muskeln nicht nicht primär respiratorischer Funktion, welche aber unter gewissen Umständen ebenfalls zur Atmung beitragen können.



In- und exspiratorische Muskulatur. Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag. (modifiziert)

In Ruhe sind während der Einatmung (Inspiration) Zwerchfell und äussere Intercostalmuskeln aktiv, während die Ausatmung (Exspiration) passiv geschieht.

Während körperlicher Aktivität, zum Beispiel beim Sport, sind während der Inspiration zusätzlich Atemhilfsmuskeln aktiv, während der Exspiration die inneren Intercostalmuskeln, sowie verschiedene Bauchmuskeln.

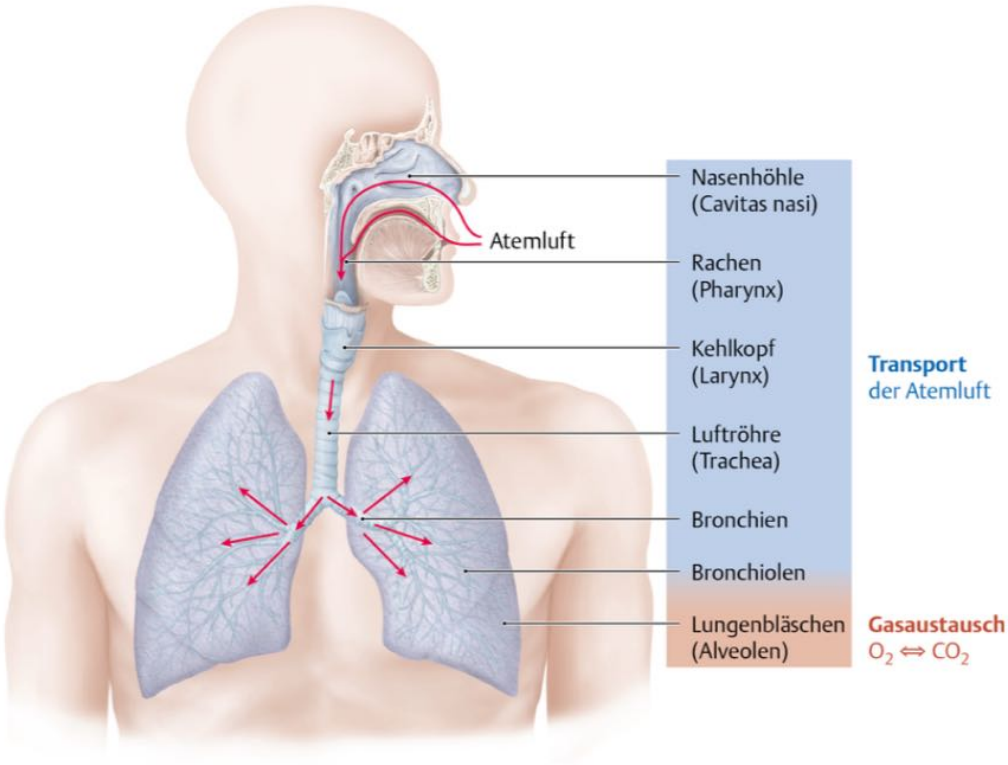
Veränderte Ventilation

Die Ventilation kann unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen unterliegen, welche zu spezifischen Veränderungen der ventilatorischen Parameter, V_T und f_R, führen und mit spezifischen Begriffen bezeichnet sind. Die Folgenden Begriffe bezeichnen Veränderungen gegenüber der Ruheatmung und sind unabhängig von Veränderungen der Atemgase. Sie können über die automatische Atmungskontrolle, aber auch willkürlich herbeigeführt werden.

- **Eupnoe:** normale Ruheatmung
- **Hyperpnoe:** Mehrventilation über der Ruheventilation, z.B bei körperlicher Aktivität
- **Hypopnoe:** Reduzierte Ventilation gegenüber der Ruheventilation (oft ‘flache’ Atmung, d.h. reduziertes V_T)
- **Tachypnoe:** Rasche Atmung, erhöhte Atmungsfrequenz (> 20 Atemzüge•min^{-1}) z.B. bei Sport, Fieber, metabolischer Azidose, etc.
- **Bradypnoe:** Verlangsamte Atmung (≤ 8 Atemzüge•min^{-1}), z.B. im Schlaf, bei Opiatintoxikation etc.
- **Apnoe:** Atemstillstand, z.B. beim Apnoe-Tauchen (Freitauchen), bei

Atemwegskollaps im Schlaf (sog. Schlafapnoe), bei Barbituratvergiftung, etc.

Luftleitende Atemwege



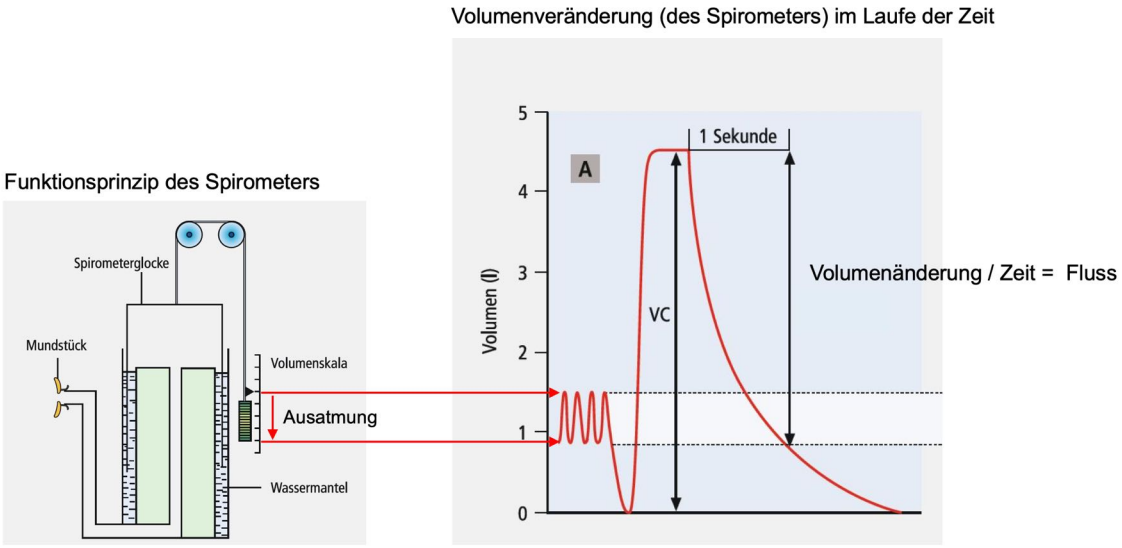
Luftleitende Atemwege. Quelle: viamedici-thieme.de.

Die luftleitenden Atemwege haben mannigfaltige Aufgaben. Dies sind:

- **Leitung** der Atemluft
  Pathophysiologische Beispiele: Durch hohe intrathorakale Drucke, z.B. bei forcierter Ausatmung kann es zur Kompression von Teilen der luftleitenden Atemwegen kommen, insbesondere bei veränderten Atemwegen wie sie bei einem Lungenemphysem vorkommen, was zu einem sog. *air trapping* führen kann, d.h. die Luft distal der Kompression kann die Lunge nicht mehr verlassen.
- **Reinigung** der Atemluft
  durch mukoziliäre Clearance mittels Flüssigkeitsfilm und Flimmerepithel (mit Zilien), welches das Sekret aus den unteren Atemwegen zum Rachen transportiert. An der Zilien-Funktion sind verschiedene Kanäle beteiligt (epitheliale Na^+-Kanälen (ENaC), cAMP-regulierten Chloridkanäle (CFTR) und Ca^{2+}-aktivierte Chloridkanälen).
  Pathophysiologische Beispiele: Probleme mit dem Flüssigkeits-(Schleim-)transport gibt es zum Beispiel bei *cystischer Fibrose* (CFTR Kanaldefekt; dickflüssigeres Sekret) oder *chronischer Bronchitis* (Zilien geschädigt z.B. durch Zigarettenrauch).
- **Befeuchtung** der Atemluft durch den Flüssigkeitsfilm, resp. die Schleimschicht
- **Erwärmung** der Atemluft bis auf 37°C in den Alveolen
- **Schutz** der unteren Atemwege (Hustenreflex)

Messung von Ventilation, Atemwegs- und Lungenfunktion

Die Paramter der Ventilation, der Atemwegs- und Lungenfunktion wurden ursprünglich mit einem sogenannten Spirometer bestimmt.



Funktion des Spirometers mit Bestimmung des Atemflusses. Quelle: Vaupel et al. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie. Wiss. Verlagsgesellschaft. (modifiziert)

Die Person ist über ein Mundstück mit dem Luftraum des Spirometers verbunden, welcher sich unterhalb der in Wasser schwimmenden Glocke befindet. Die Glocke ist über Umlenkrollen an einem Gewicht befestigt. Beim Gewicht befindet sich der Schreiber, der sich beim Einatmen der Person, also beim Sinken der Glocke nach oben, beim Ausatmen, nach unten bewegt. Diese Bewegungen werden auf einer sich mit bekannter Geschwindigkeit drehenden Trommel aufgezeichnet. Eine solche Aufzeichnung ist rechts auf der Abbildung zu sehen. Die vertikale Auslenkung der geeichten Aufzeichnung gibt $\mathbf{V_T}$ an, die Häufigkeit der Auslenkung pro Distanz (also pro Zeit bei bekannter Drehgeschwindigkeit), ergibt $\mathbf{f_R}$. Daraus lässt sich $\mathbf{V_E}$ berechnen. Mit **VC** ist die sogenannte **Vitalkapazität** bezeichnet, d.h. das Volumen, das nach vollständiger Ausatmung maximal eingeatmet werden kann.

Die mechanische Funktion des Atmungssystems kann mit unterschiedlichen Tests überprüft werden (vgl. Kapiel *Lungenfunktion* und Kapitel *Lungenvolumina und Kapazitäten*). Ein Mass ist z.B. das Volumen, das nach vollständiger Einatmung in der 1. Sekunde mit maximaler Geschwindigkeit ausgeatmet werden kann, das sog. $\mathbf{FEV_1}$ (forced expiratory volume in 1s). Dieser Wert gibt zum Beispiel Aufschluss über eine Verengung der Atemwege, ist aber auch verändert bei einer Muskelschwäche.

Alveoläre Diffusion

Die grösste treibende Kraft der Gas-Diffusion zwischen Alveolen und Lungenkapillaren ist die Partialdruck-Differenz.

Partialdrucke

Die Atemgase werden oft als **Partialdruck** angegeben. Nach dem **Dalton-Gesetz** übt jedes Gas in einem Gemisch einen Partialdruck (Teildruck) $\mathbf{P_{Gas}}$ aus, der seinem Anteil am Gesamtvolumen, d.h. seiner **Fraktion** $\mathbf{F_{Gas}}$, entspricht. Bei der Anwendung dieses Gesetzes auf die Atemgase ist zu berücksichtigen, dass sowohl die atmosphärische Luft als auch das alveoläre Gasgemisch neben O_2, CO_2, N_2 und Edelgasen auch noch Wasser-

dampf enthalten, der einen bestimmten Partialdruck (P_{H_2O}) ausübt.

Da die Gasfraktionen für das „trockene" Gasgemisch angegeben werden, ist bei der Formulierung des **Dalton-Gesetz**es der Gesamtdruck (Barometerdruck P_B; ca. 760 mmHg auf Meereshöhe) um den **Wasserdampfdruck P_{H_2O}** (47 mmHg bei Wasserdampfsättigung) zu reduzieren:

$$P_{Gas} = F_{Gas} \cdot (P_B - P_{H_2O})$$

Der **O_2-Partialdruck** (PO_2) fällt von ca. 160 mmHg (21 kPa) in der Luft (in Meereshöhe) auf weniger als 5 mmHg (0.7 kPa) in der intrazellulären Flüssigkeit. Der **CO_2-Partialdruck** (PCO_2) beträgt in der Luft 0.3 mmHg (0.04 kPa) und 40–60 mmHg (5–8 kPa) in den Körperzellen.

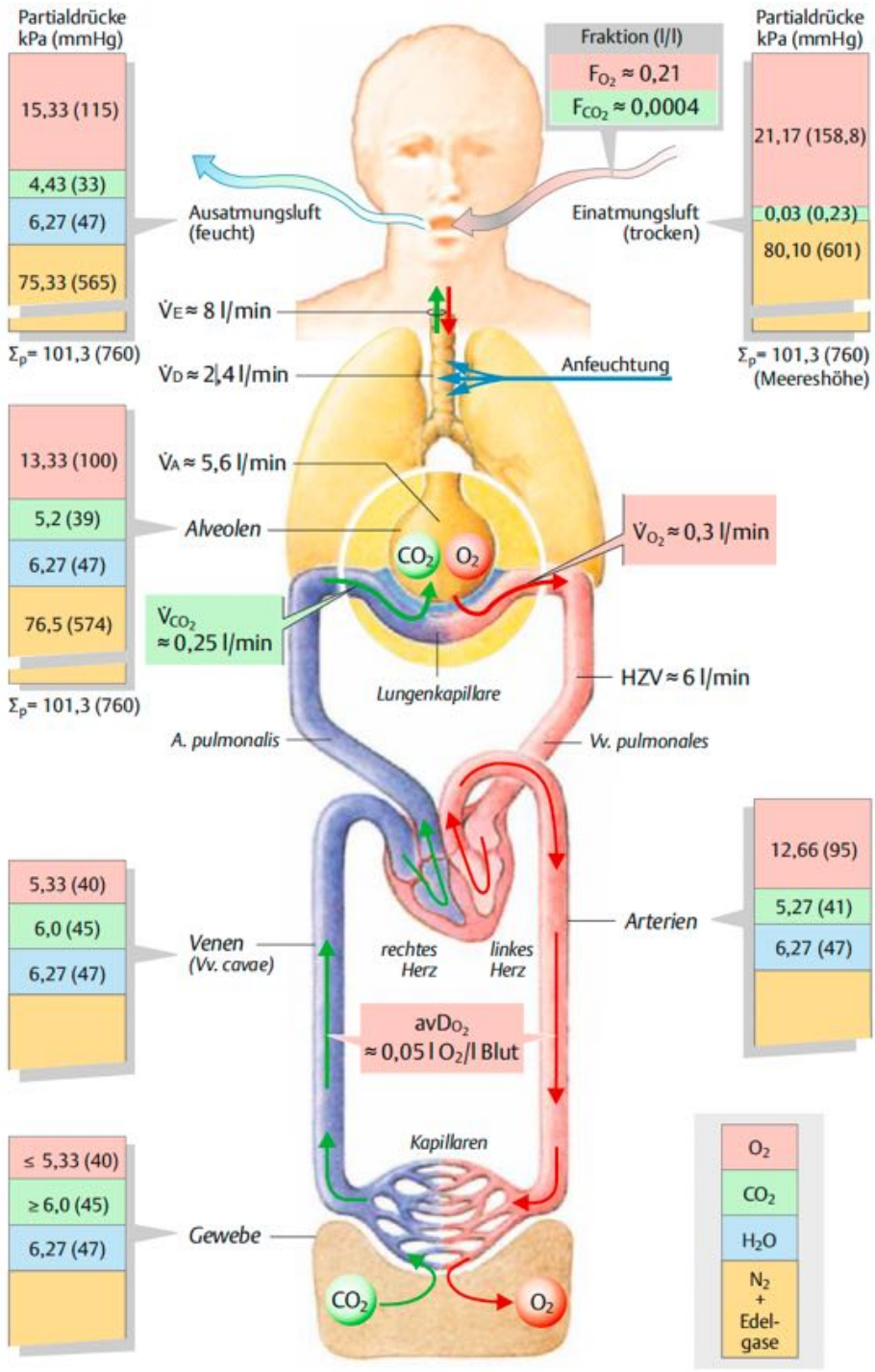
In Kenntnis der Partialdrücke werden drei weitere Ventilationsformen unterschieden:

- **Normoventilation**
  Normale, dem Stoffwechsel angepasste Ventilation bei bei arteriellem PCO_2 = 35 – 45 mmHg
- **Hyperventilation**
  Über die Bedürfnisse des Stoffwechsels gesteigerte alveoläre Ventilation, $\dot{V}_A$, mit einem arteriellen PCO_2 < 35 mmHg
- **Hypoventilation**
  Unter die Bedürfnisse des Stoffwechsels reduzierte alveoläre Ventilation, $\dot{V}_A$, mit einem arteriellen PCO_2 > 45 mmHg

Gastransport

Sowohl O_2 wie CO_2 werden **vorwiegend in chemisch gebundener Form transportiert**, O_2 grösstenteils an Hämoglobin gebunden und CO_2 in HCO_3^- umgewandelt, wobei beide Gase direkt nach Diffusion aus den Alveolen ins Blut-Plasma in physikalisch gelöster Form vorliegen. Die Transportkapazität für physikalisch gelöstes O_2 und CO_2 ist jedoch gering und die Gase gehen in ihre gebundene Form über. Allerdings können durch den Übertritt der Gase in die chemische Bindung immer wieder neue Gasmoleküle gelöst werden. Der Gastransport im Blut hängt von unterschiedlichen Faktoren ab, die später detailliert besprochen werden.

Die folgende Grafik gibt einen Überblick über die Grössenordnung der Ruhewerte von Grössen der Ventilation und des Gasaustauschs. Sie soll als Referenz dienen zum nachsehen. Werte zum memorisieren werden in den folgenden Kapiteln besprochen.



Übersicht üblicher Grössenordnungen von Ventilation, Partialdrücken und Gasaustausch beim Gesunden in körperlicher in Ruhe. Zahlen-Werte zum nachschlagen. Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag.

Mit $\dot{V}O_2$ wird die Sauerstoffaufnahme bezeichnet, mit $\dot{V}CO_2$ die CO_2-Abgabe.

Umrechnungsbeziehungen für verschiedene Volumenmessbedingungen

Bei der Spirometrie zur Bestimmung der Lungenvolumina und – kapazitäten, aber auch bei der Berechnung von ventilatorischen Parametern (V_E, $\dot{V}_A$ etc.), und Parametern des Gasaustausches (VO_2, $\dot{V}CO_2$), müssen die Bedingungen, unter denen sich das Gas in der Lunge bzw. im Spirometer befindet, berücksichtigt werden. Das Volumen V einer Gasmenge hängt von der jeweiligen Temperatur T und dem einwirkenden Druck P ab, wobei ausserdem noch der Wasserdampfpartialdruck PH_2O zu berücksichtigen ist. Deshalb

müssen bei Volumenangaben zusätzlich die jeweils gültigen Messbedingungen spezifiziert werden. In der Atmungsphysiologie unterscheidet man die folgenden Bedingungen:

- **ATPS**-Bedingungen (***ambient temperature, pressure, saturated***)
  Hierunter versteht man die aktuellen Messbedingungen ausserhalb des Körpers (Spirometerbedingungen), d. h. die Volumenbestimmung erfolgt bei Zimmertemperatur T_a, aktuellem Barometerdruck PB und Wasserdampfsättigung (innerhalb des Spirometers ist die Luft 100% gesättigt; dies gilt nicht für offene Systeme, welche Pneumotachographen, Turbinen etc. zur Atemflussmessung benutzen).
- **BTPS**-Bedingungen (***body temperature, pressure, saturated***)
  Hierbei handelt es sich um die in der Lunge herrschenden Bedingungen, also T = 273 + 37 K = 310 K, P variierend nach Massgabe des aktuellen Barometerdrucks P_B und P_{H2O} = 47 mmHg (6.25 kPa) (Wasserdampfsättigung bei 37°C; in der Lunge wird die Atemluft 100% gesättigt) → Lungenvolumina und -kapazitäten, sowie ventilatorische Parameter wie V_E, V_T etc. werden in BTPS angegeben.
- **STPD**-Bedingungen (***standard temperature, pressure, dry***)
  Es sind dies die physikalischen Standardbedingungen, bei denen die Volumenangaben auf T = 273 K, P = 760 mmHg (101 kPa) und P_{H2O} = 0 mmHg (Trockenheit) bezogen werden → Paramter des Gasaustauschs, wie VO_2, VCO_2, werden in STPS angegeben.

V_{BTPS} ist etwa 10% höher, V_{STPD} etwa 10% niedriger, als das spirometrisch gemessene Volumen V_{ATPS}. Die meisten klinischen Geräte verfügen über Druck-, Feuchtigkeits- und Temperatursensoren und rechnen die Messdaten automatisch auf die entsprechenden Standardbedingungen um.

Diffusion vom Blut ins Gewebe (und vice versa)

Atemgase diffundieren zwischen Kapillaren und Gewebe entsprechend durchblutungslimitierter Gesetzmässigkeiten (vgl. Kapitel *Mikrozirkulation und Stoffaustausch*).

Ausatmungsgase und weitere Inhaltsstoffe

In der Ausatmungs“luft“ befinden sich nicht nur N_2, O_2, CO_2 und Wasser, sondern auch verschiedenste weitere Moleküle, denen heute in der Forschung (z.T. schon in der Klinik) immer mehr Beachtung geschenkt wird. Während das ausgeatmete Stickstoffmonoxid (NO) im Rahmen der Asthma-Diagnostik schon länger Verwendung findet, befinden sich Analysen im sogenannten exhaled breath condensate (EBC) wie auch weitere massenspektrometrische Analysen (vgl. Zurich Exhalomics) noch experimentellen Phase und fanden noch keine breite klinische Anwendung.

Atmungskontrolle

Die Atmung unterliegt mannigfaltigen unwillkürlichen und willkürlichen Einflüssen, welche in den folgenden Kapiteln im Detail behandelt werden (vgl. Abbildung).

Study Questions

- Welche 4 Prozesse sind für den Transport von Sauerstoff in die Zellen der Organe verantwortlich?
- Wie ist die Ventilation definiert und was unterscheidet sie von Totraumventilation, resp. alveolärer Ventilation?
- Was ist die treibende Kraft für den Gasfluss in die Lunge und aus der Lunge?
- Wie sind Partialdrucke definiert? Welche Umgebungsbedingungen können diese erhöhen, resp. erniedrigen?
- Über welche Mechanismen gelangen Sauerstoff und Kohlendioxid ins Blut und wie werden sie im Blut transportiert?
- Welche Standardbedingungen gelten für Parameter der Ventilation und des Gasaustausches?
- Resultiert ein grösserer oder kleinerer Gasaustausch, wenn die kapilläre Blutflussgeschwindigkeit ansteigt?
- Welche Einflüsse auf den Atmungskontroller sind unwillkürlicher, welche sind willkürlicher Natur?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

10

Funktion der luftleitenden Atemwege

Lernziele[M]

Sie können

- die Funktion der unterschiedlichen Abschnitte der luftleidenden Atemwege, sowie Beispiele von pathophysiologischen Veränderungen und Effekten von Medikamenten erläutern
- die Technik und das Vorgehen zur Bestimmung der Atemwegsfunktion (dynamische Spirometrie), sowie die erhaltenen Daten erklären
- die Veränderung der Messwerte bei ausgewählten extrathorakalen und intrathorakalen Veränderungen der Atemwege beurteilen

Ein interaktives Element oder Medienelement wurde aus dieser Version entfernt. Sie können es hier online ansehen:
https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=40

Dieser Film von Lunge Zürich nimmt uns auf eine kurze Reise durch Atemwege.

Nase

Die Nase erfüllt eine wichtige Funktion bei der Atmung und Konditionierung der Atemluft. Sie ist Sitz des Riechsinns und bei der Sprachbildung beteiligt.

Nasenatmung

Der Hauptluftstrom streicht bei der Inspiration zwischen unterer und mittlerer Muschel vom Naseneingang zur Choane (laminare und turbulente Strömung), bei der Exspiration etwas tiefer in der Gegenrichtung durch die Nase.

Die **respiratorischen, vegetativ gesteuerten Funktionen** der Nase bestehen in:

- **Regulierung des Atemstroms** und Anpassung an den momentanen Bedarf. Der Nasenwiderstand wechselt – je nach Blutfüllung – auch zwischen beiden Nasenhälften und ist abhängig vom körperlichen Aktivitätsgrad, körpereigenen und Umwelteinflüssen. Er weist einen zirkadianen Rhythmus auf.
- **Erwärmen der Atemluft** (32–34°C) durch unterschiedliche Blutfüllung der Schleimhaut und der Schwellkörper der Muscheln.
- **Reinigen der Atemluft** von Staubteilchen und von kleinen Fremdkörpern durch die Haare (Vibrissae) des Nasenvorhofs und durch den vom Flimmerepithel

unterhaltenen Sekretstrom, der zum Rachen gerichtet ist (mukoziliäre Clearance).
- **Anfeuchten der Atemluft** durch Wasserverdunstung und Abgabe von Nasensekret, das gleichzeitig die Schleimhaut vor Austrocknung schützt.
- **Reflexfunktion** mit Nies-, Tränen- und Hustenreflex sowie Atemreflex (Atemstillstand bei plötzlich eindringendem Wasser).

Die Nase hat aber auch eine **Abwehrfunktion**:

- **Sekretorische Immunität** durch bakterielle Enzyme (Lysozym, Laktoflavin), leukozytäre Mediatoren (Eosinophiles kationisches Protein = ECP, Leukotriene) und Immunglobuline (IgA, IgG) im viskösen Sekretfilm.
- **Unspezifische Detoxikation** von Gasen, z. B. Ozon (O_3) oder Schwefeldioxid (SO_2, das bei der Verbrennung von z.B. Kohle oder Erdölprodukten entsteht) intrazellulär durch Zytochrom-P-450, Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase.

Zudem ist sie entscheidend für die normale **Sprachbildung.** Die Nase und wohl auch die Nasennebenhöhlen dienen beim Sprechen als **Resonanzraum**. Die Konsonanten m, n und ng (sog. Resonanten oder Rhinophone) werden gesprochen, ohne dass der Nasenrachenraum durch das Gaumensegel abgeschlossen ist. Die Luft strömt durch die Nase aus.

- Beim **geschlossenen Näseln** (Rhinophonia clausa = Rhinolalia clausa) ist dieser Luftstrom durch eine verlegte Nase behindert, die Sprache klingt tot; Stockschnupfensprache bei Rhinitis, vergrösserter Rachenmandel, Tumoren, Polypen. Der Resonanzraum fehlt.
- Beim **offenen Näseln** (Rhinophonia aperta = Rhinolalia aperta,) haben alle Laute einen nasalen Beiklang. Es fehlt der Abschluss des Nasenrachenraumes, z.B. bei Vorliegen einer Gaumensegellähmung oder einer Gaumenspalte.

Und die Nase hat die wohlbekannte **Riechfunktion**. Bei schnuppernder Atmung gelangen Luftwirbel mit wasserlöslichen Riechstoffen in gas- oder staubförmigem Zustand vom Naseneingang her und beim Schlucken oder Ausatmen über den Nasenrachenraum (gustatorisches Riechen) bis in die **Regio olfactoria**. Die Riechmoleküle lösen sich im Schleim, der die Riechzellen des Riechepithels bedeckt. Sie gelangen zu den Poren der Riechhaare dieser Neurone. In den sich anschliessenden Riechkölbchen sind **spezifische Rezeptorproteine** (Odor Binding Proteins) verankert. Aus mehreren Zellen mit denselben Rezeptoren bilden sich überlappende Inseln, zu denen ein spezifischer Duftstoff passt wie der Schlüssel zum Schloss (nebenbei existiert ein sog. vomeronasales Organ, das eine andere anatomische Struktur hat und der dient Wahrnehmung von Pheromonen, d.h. Sexuallockstoffen, dient).

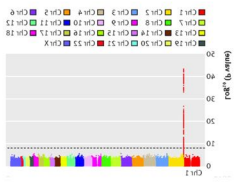
Der Mensch kann ca. **10’000 Düfte** unterscheiden mit ca. 350 verschiedenen Riechrezeptoren. Man unterscheidet heute **10 verschiedene Duftklassen**, die aufgrund von Kreuzadaptationsversuchen und aufgrund der Kenntnis partieller Anosmien (teilwese fehlende Wahrnehmung bestimmter Düfte, sog. „Geruchsblindheit“) definieren konnte. Ein Beispiel für einen **Kreuzadaptationsversuch** ist, dass man sich bei längerer Exposition zu Zigarettenrauch an den ‚Duft‘ gewöhnt, diesen also nicht mehr wahrnimmt, aber trotzdem Kaffee noch wahrnehmen kann. Personen mit **partieller Anosmie** können zum Beispiel genetisch bedingt, wie kürzlich gezeigt wurde, den „typischen“ Urinduft nach Spargelgenuss, konkret bestimmte Metaboliten (Abbauprodukte), nicht riechen können (hier sei auf eine amüsante Studie von Markt et al. hingewiesen, die in der Weihnachts-Schmunzel-Ausgabe des British Medical Journal im Jahr 2016 erschienen ist, s.u.).

Sniffing out significant "Pee values": genome wide association study of asparagus anosmia.
Markt et al., BMJ (2016)

Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study cohorts.

6909 men and women of European-American descent with available genetic data from genome wide association studies.

Metabolites: Methanethiol and S-methyl thioesters metabolites

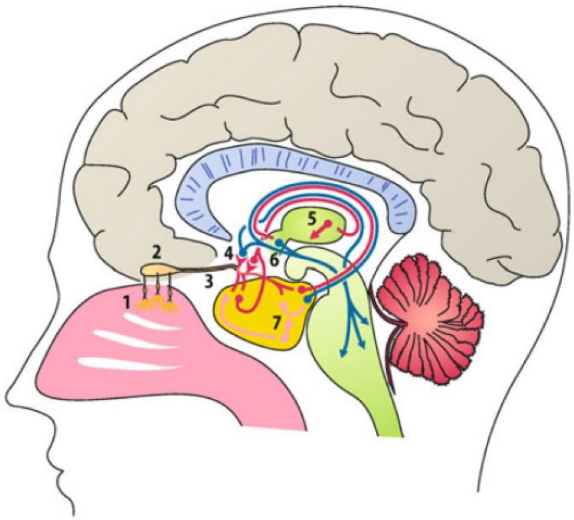


Film: https://www.bmj.com/content/355/bmj.i6071

Diese Studienergebnisse dienen der reinen Illustration.

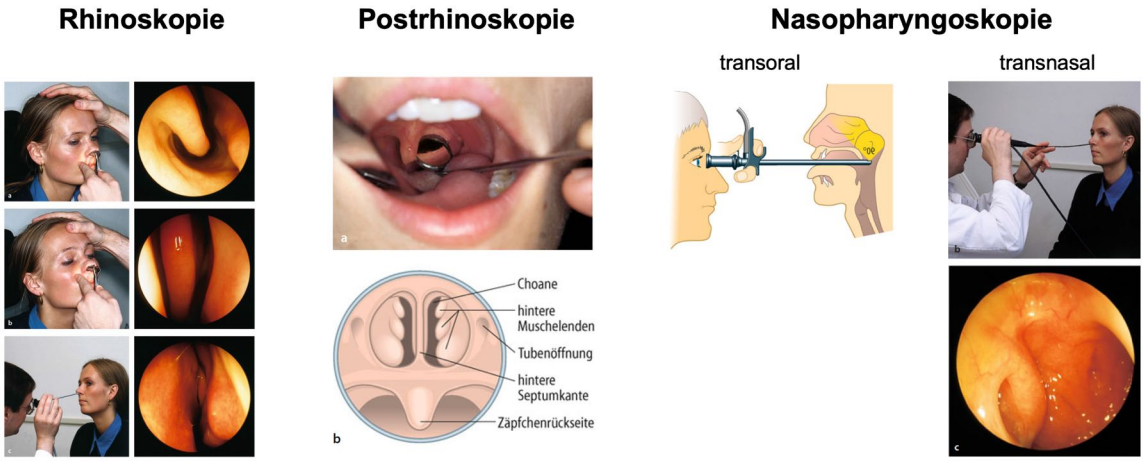
Andere Personen riechen z.B. Blausäure (kann tödlich sein) oder Bittermandeln nicht. Eine **komplette Anosmie** kann z.B. durch Adenoviren oder Grippeviren hervorgerufen werden, wobei eine schwere, irreversible Verlaufsform in ca. 1-2% der Grippeerkrankungen mit starkem Schnupfen auftritt.

Die Duftinformation ist zentral mehrfach verschaltet, so zum Beispiel auch zu vegetativen Kernen des Hypothalamus.



Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag

Diagnostisch wird die Nase optisch untersucht, entweder direkt oder endoskopisch, oder im Fall von vermuteten (partiellen) Anosmien mit Riechtests.



Pathophysiologisch führt eine **Behinderung der Nasenatmung** zur Mundatmung, was zu einer **Austrocknung**, einer **Reizung** und möglicherweise einer **Entzündung** der unteren Atemwege führen kann. Eine **verstärkte Füllung** der Muscheln und/oder eine **vermehrte Sekretion** kann physiologisch auftreten, z.B. führt Einatmen warmer Luft zu einer Abschwellung und einatmen kalter Luft (ja sogar kalte Füsse) zu einer Anschwellung der Muscheln und zu einer vermehrten Sekretion. Eine vermehrte Füllung der Muscheln und/oder eine vermehrte Sekretion können auch hormonell bedingt sein oder durch Entzündung, Allergie, mechanische, chemische oder thermische Reize, oder sogar durch gewisse parenteral (unter Umgehung des Darmes) gegebene Medikamente entstehen.

in brief

- Die **Funktionen der Nase** sind respiratorische, vegetativ gesteuerte Funktionen (Regulierung des Atemstroms, Erwärmung, Reinigung und Anfeuchtung der Atemluft, Schutzreflexe), Abwehrfunktion (sekretorisch, unspezifisch), dient als Resonanzraum für die Sprachbildung und der Geruchswahrnehmung.
- **Pathophysiologisch** führt eine Behinderung der Nasenatmung zu Austrocknung, Reizung und evtl. Entzündung der oberen und/oder unteren Atemwege. Durch (virale) Infekte kann eine (vorübergehende oder persistierende) Anosmie entstehen, partielle Anosmien sind z.T. genetisch bedingt.
- Die **Untersuchung** erfolgt in erster Linie optisch, ausser beim Test der Geruchswahrnehmung.

Mundhöhle – Pharynx – Larynx

In der Mundhöhle beginnt der **Schluckakt,** der die Nahrung über Pharynx (Rachen), Larynx (Kehlkopf), und Ösophagus zum Magen führt. Mundhöhle und Pharynx bilden dabei eine funktionelle Einheit, in der sich Luftweg (Nase-Rachen-Kehlkopf) und Speiseweg (Mund-Rachen-Ösophagus) kreuzen, währenddessen die **Atmung unterbrochen** wird. Die beteiligten Muskeln werden durch das **Schluckzentrum** im Hirnstamm koordiniert und über Hirnnerven (V, VII, IX, X und XI) sowie zervikale Nerven (C1–C3) motorisch und sensibel innerviert. Zur Aufbereitung des Speisebreis ist zusätzlich eine aus-

reichende Speichelproduktion, zum Transport eine normale Schleimhaut erforderlich.

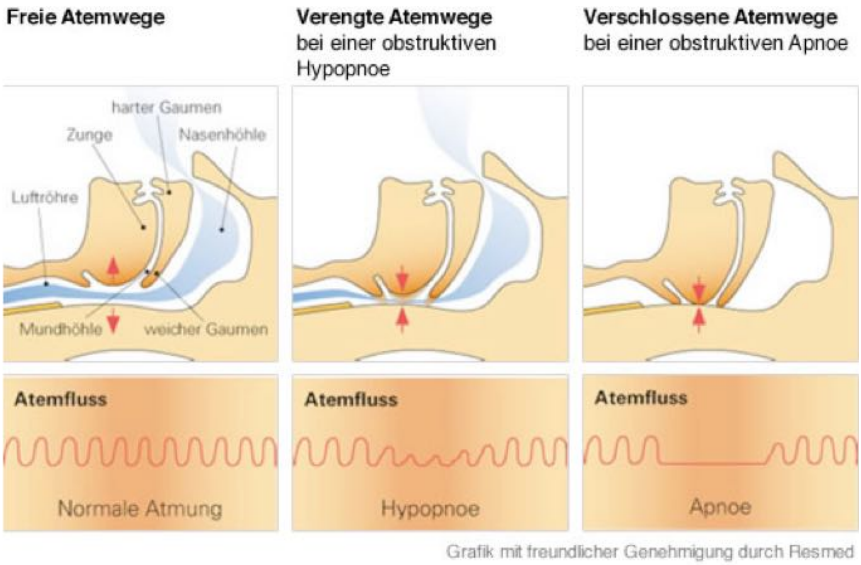
Vier Phasen des Schluckvorganges werden unterschieden:

- **Vorbereitungsphase** durch Beissen, Kauen und Formen des Speisebolus
- **Orale Transportphase** bis zum Gaumenbogen (z.T. willkürlich), dauert ca. 1 s
- **Pharyngeale Phase** mit Transport bis zum Ösophaguseingang (unwillkürlich), dauert ca. 1 s
- **Ösophageale Phase** mit Transport in den Magen (unwillkürlich), dauert zwischen 4–20 s

Mundhöhle

Der **Schluckreflex** wird durch die auf dem Zungengrund gelandete Nahrung ausgelöst, was zum Abschluss des Nasenrachenraumes führt. Die Mundhöhle hat zusätzlich eine **Abwehrfunktion** (Tonsillen), und sie beinhaltet mit den entsprechenden Rezeptoren auf der Zunge den **Geschmackssinn** (süss, sauer, salzig, umami [‚wohlschmeckend, herzhaft, würzig, fleischig']).

Pathophysiologisch sind im Rahmen der Atmungsfunktion die Tonsillen und Tumoren relevant. **Vergrösserte Tonsillen**, wie auch **Tumoren**, können die Atmung beeinträchtigen, insbesondere können vergrösserte Tonsillen schon im Kindesalter zu einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom führen. Auch ein Zurückfallen der Zunge mit zeitweiligem Verschluss des Rachenraums während des Schlafes kann zu einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom führen (vgl. auch Vorlesung der Kliniker[M]).



Obstruktive Schlafapnoe bei Verschluss des Rachenraumes.

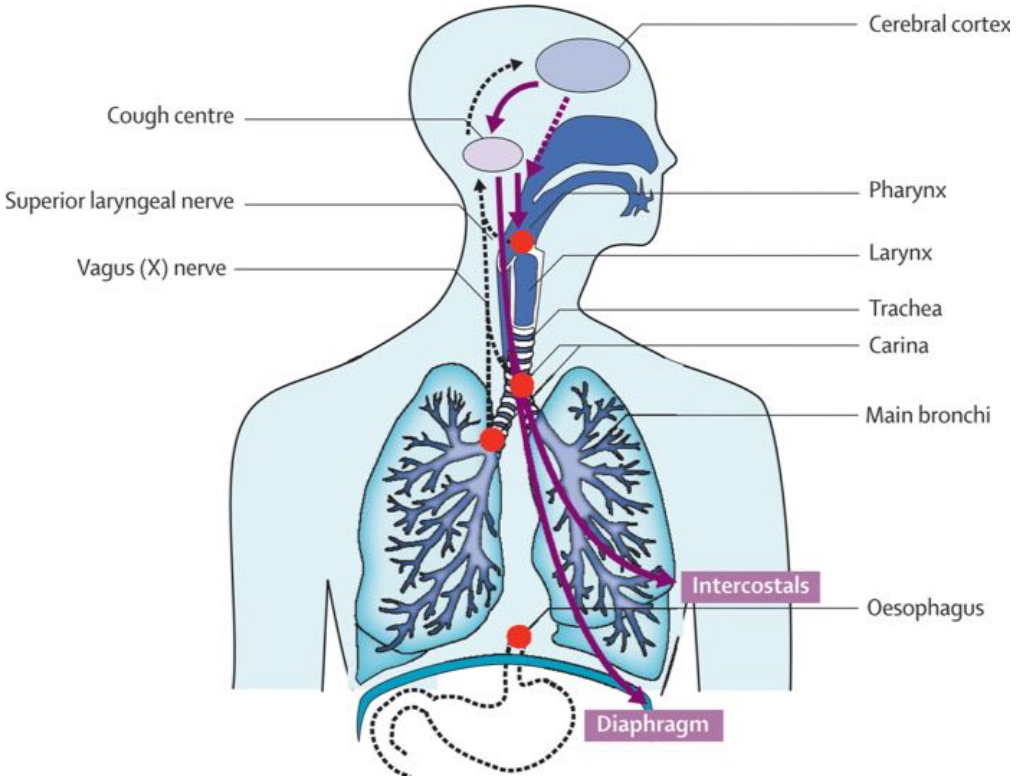
Pharynx und Larynx

Pharynx und Larynx haben wichtige Funktionen im Rahmen der Atmung. Sowohl der Schluckreflex wie auch der Hustenreflex bilden eine **Schutzfunktion für die Atemwege**.

Beim **Schluckreflex** schliessen sich der Nasenrachenraum durch **Anheben des weichen Gaumens** an die Rachenhinterwand und der Kehlkopfeingang durch **Höhertreten des Kehlkopfes** und damit Druck des Zungengrundes auf die Epiglottis, die sich vor den Kehlkopfeingang legt. Die **Stimmlippen**, welche bei Atmung und Phonation geöffnet sind, verschliessen jetzt die Glottis. Der Speisebrei wird über die Recessus piriformes durch Kontraktion des M. constrictor pharyngis in den Anfangsteil des Ösoph-

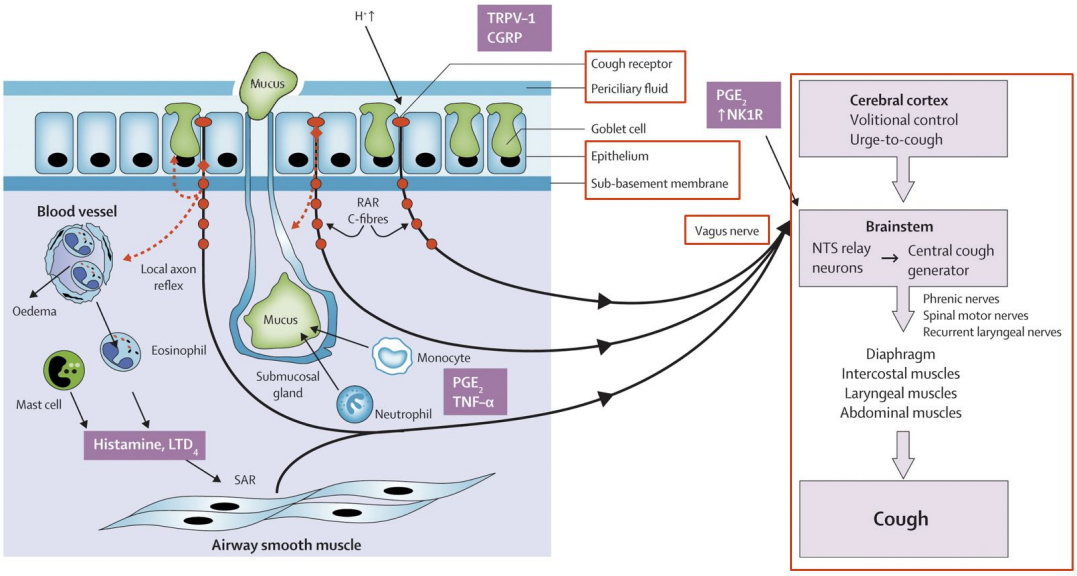
agus geschluckt und gelangt schlussendlich durch die peristaltischen Kontraktionen der Ösophaguswand in den Magen.

Der **Hustenreflex** wird ausgelöst, sobald ein Fremdkörper in den Kehlkopf oder die Trachea gelangt. Der Reflex beinhaltet eine komplexe Abfolge atmungsrelevanter Vorgänge, welche zentral durch das im oberen Bereich des Hirstamms und im Pons gelegene **Hustenzentrum** koordiniert werden.



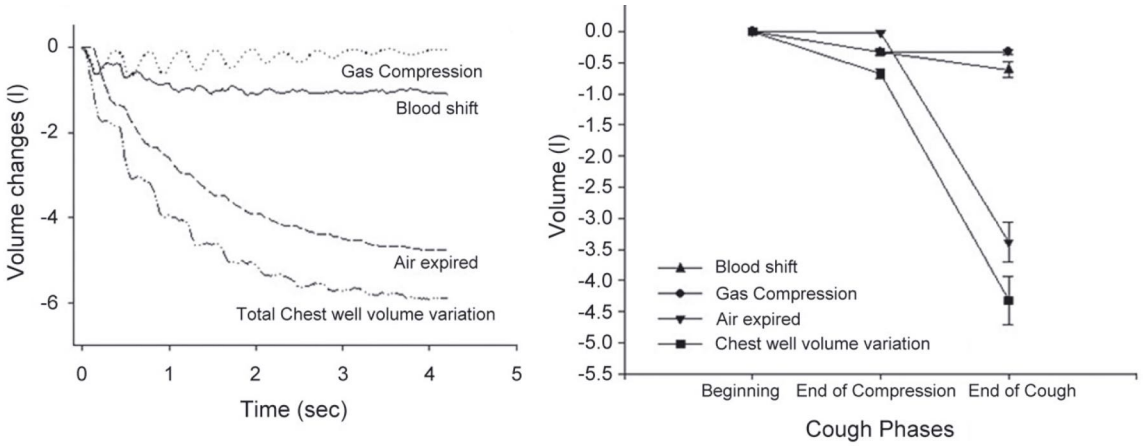
Afferente und efferente Äste des Hustenreflexes im Überblick. Quelle: Chung und Pavord, Lancet, 2008.

Zunächst führen **Afferenzen,** d.h. sensorische Fasern vom Flimmerepithel, über den N. vagus zur Medulla. Auch kardiale, oesophageale und andere Anteile des N. vagus können einen Hustenreflex auslösen. Zu den **Efferenzen** gehören einerseits Fasern des N. vagus, die den Larynx innervieren, andererseits werden Zwerchfell, in- und exspiratorische Muskeln über N. vagus, N. phrenicus und motorische Nerven innerviert. Der Hustenreflex steht aber auch unter Einfluss des Cortex, denn wir können das Husten willentlich (bis zu einem gewissen Grad) unterdrücken. Die folgende Abbildung zeigt diese Prozesse detailliert, wobei die rot eingerahmten Aspekte aktuell relevant sind.



Afferente und efferente Äste des Hustenreflexes im Detail. Merken Sie sich die rot eingerahmten Strukturen und Vorgänge. Quelle: Chung und Pavord, Lancet, 2008.

Atemmechanisch läuft während des Hustenreflexes folgendes ab (illustriert in der Abbildung unten): Nach einer initialen **Inspirationsphase** (Einatmung mittels Zwerchfell und externer Interkostalmuskulatur) erfolgt der Verschluss der Glottis (Larynx), und die Aktivierung der Ausatmungsmuskulatur (interne Interkostalmuskulatur, Abdominalmuskulatur). Es folgt die **Kompressionsphase** mit einem Druckaufbau innerhalb des Thorax und somit innerhalb der Lunge, das Atemgas in der Lunge wird komprimiert, das Volumen des Thorax verringert sich, während noch kein Atemgas ausgeatmet wird. Durch den erhöhten Druck wird auch das intrathorakale Blutvolumen reduziert. Die **Exspirationsphase** startet mit dem Öffnen der Glottis, wodurch ein hoher exspiratorischer Atemfluss entsteht, der zum „Mitreissen" und Entfernen von Mukus und/oder einem allfälligen Fremdkörper aus den trachea-bronchialen Arealen führt.

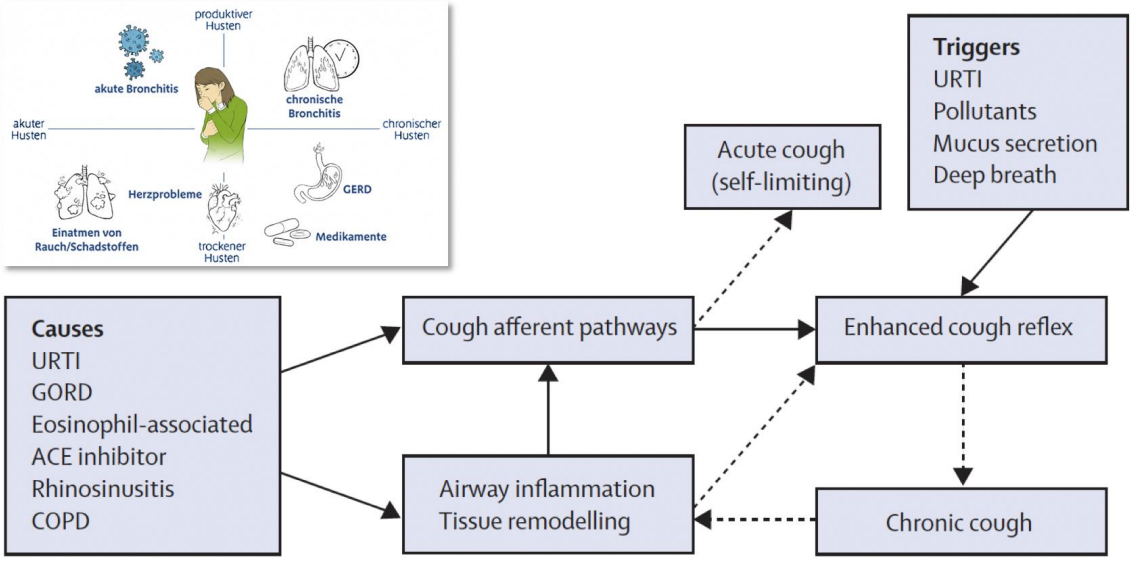


Veränderungen des Thoraxvolumens (chest wall volume), des Volumens der ausgeatmeten Luft (am Mund integrierter Atemfluss; air expired), des Blutvolumens im Thorax (‚blood shift'), sowie des Gasvolumens (gas compression, aufgrund der sich verändernden Druckverhältnisse innerhalb des Thorax). Links: Veränderungen der Volumina im Laufe von ca. 10 Hustenstössen, alle während einer Ausatmungsphase. Rechts: Veränderungen der Volumina während einem Hustenstoss. Quelle: Smith et al., J Physiol, 2012.

Pathophysiologisch können unterschiedliche Ursachen zu akutem oder auch chronischem Husten führen (vgl. auch Vorlesungen der Kliniker[M]). Landesabhängig leiden bis zu 18% der Bevölkerung an chronischem Husten (CH: ca. 9% der Raucher, 3% der Nichtraucher). Häufige Ursachen sind:

- **akute Infektionen**: z.B. Tracheobronchitis, Lungenentzündung oder Keuchhusten
- **chronische Entzündungen**: z.B. Bronchiektasen, zystische Fibrose oder Tuberkulose
- **Atemwegswerkrankungen**: z.B. Asthma, chronische Bronchitis, sog. chronischer postnasaler Drip
- **Tumoren** in Atemwegen und/oder Lunge
- **Fremdkörper** in Atemwegen und/oder Lunge
- **Reizung des äusseren Gehörgangs**
- **Kardiovaskuläre Erkrankungen**: z.B. Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Aortenaneurisma
- **Weitere Erkrankungen**: z.B. Reflux Oesophagitis
- **Medikamente**: z.B. ACE-Hemmer (angiotensin-converting enzyme Hemmer → Bradykinin-Konzentration ↑)

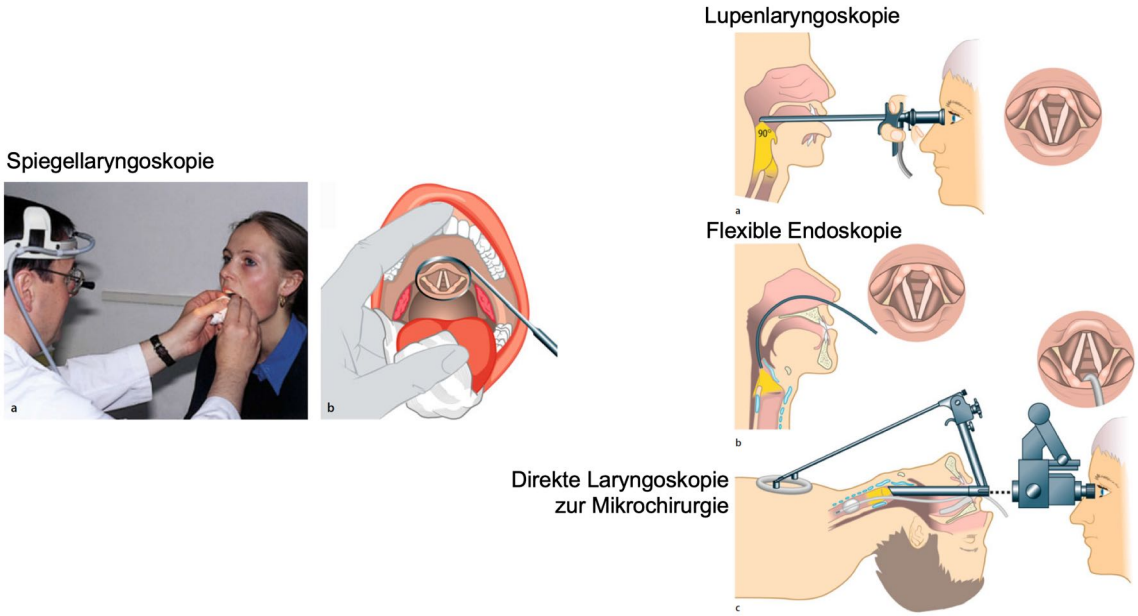
Die folgende Abbildung illustriert die an der Entstehung eines chronischen Hustens beteiligten Mechanismen.



Entstehung des chronischen Hustens (circulus vitiosus). URTI: upper respiratory tract infection, GORD: gastro-oesophageal reflux, COPD: chronic obstructive pulmonary disease. Quelle: Chung und Pavord, Lancet, 2008.

Den **Stimmlippen** kommt im Rahmen der **Atmung** eine besondere Bedeutung zu, denn während der Inspiration sind sie geöffnet, während der Exspiration hängt der Öffnungszustand davon ab, ob die Person ruhig oder stark atmet, oder ob sie spricht oder singt (**Phonation**), was den Atemstrom drosselt. Letzteres wird besonders deutlich bei intensiver körperlicher Aktivität, die es – aufgrund der Notwendigkeit grosser Atemflüsse – nicht mehr erlaubt, zu sprechen.

Die Stimmlippen und der Larynx können mit verschiedenen sogenannten Laryngoskopen / Endoskopen visualisiert werden.



Unterschiedliche Laryngoskope zur Visualisierung des Kehlkopfes. Quelle: Lenarz, Boenninghaus. HNO. Springer Verlag.

Nachfolgender Filmausschnitt veranschaulicht die Aktivität der Stimmlippen bei der Phonation.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=40

Quelle: Youtube (www.youtube.com/watch?v=-XGds2GAvGQ)

Pathophysiologisch können sich **Knötchen**, z.B. durch Überbeanspruchung, **Polypen** oder **Tumoren** auf den Stimmlippen bilden, was zu **Heiserkeit** und je nach Grösse, auch zu **Atemnot / Dyspnoe** führen kann. Auch als Folge einer Intubation (Beatmungsschlauch durch den Mund, Pharynx und Larynx in die Trachea) kann eine Funktionsstörung oder Schädigung der Stimmlippen auftreten, die (meist vorübergehend) zu Heiserkeit führt.

Knötchen auf den Stimmbändern. Quelle: Lenarz, Boenninghaus. HNO. Springer Verlag.

Gutartige Veränderungen können funktionell therapiert werden (vgl. nachfolgender Filmausschnitt), während fortgeschrittene, bösartigen Tumoren bis zu einer Laryngektomie (totale Entfernung des Kehlkopfes) führen können.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=40

Quelle: Mayo Clinic (www.youtube.com/watch?v=hBdRdo3zcSs)

Ein **funktionelles Stimmlippen-Problem** ist die sogenannte **Vocal Cord**

Dysfunction, eine Adduktion der Stimmbänder während der Inspiration oder während des ganzen Atemzyklus. Sie führt zu einem sogenannten **Stridor**, einem pathologischen Atemgeräusch, während der Phase, in der die Stimmbänder pathologisch eng gestellt sind. Die Vocal Cord Dysfunction wird manchmal, speziell auch im Kontext von körperlicher Aktivität, mit (Leistungs)-Asthma verwechselt (das in erster Linie exspiratorische Veränderungen erzeugt). Eine Extremform der Dysfunktion ist der Laryngospasmus.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=40

Quelle: Youtube (www.youtube.com/watch?v=gmNwpJf1zUQ)

Der folgende Film zeigt – zur Illustration – den Weg vom Mund bis in die Trachea anhand einer Intubation.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=40

Quelle: New Englad Journal of Medicine

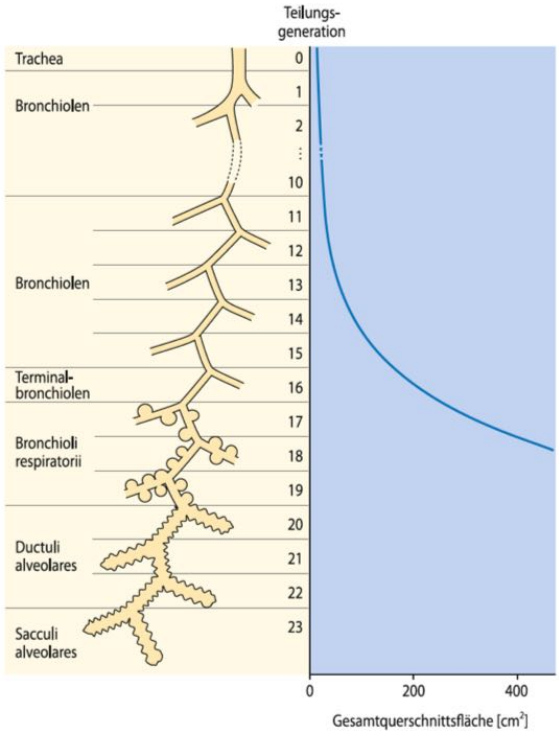
in brief

- In der **Mundhöhle** wird der Schluckreflex ausgelöst (2 v. 4 Phasen), welcher mit der Atmung interagiert. Die Tonsillen haben Abwehrfunktion.
- **Pathophysiologisch** behindern vergrösserte Tonsillen und Tumoren die Atmung. Während des Schlafes können vergrösserte Tonsillen oder das Zurückfallen der Zunge zu obstruktiver Schlafapnoe führen.
- **Pharynx und Larynx** sind am Schluck- wie auch am Hustenreflex beteiligt. Die Stimmlippen sind während der Einatmung weit geöffnet, während der Ausatmung hängt die Öffnung von deren Funktion ab (Phonation, eng; verstärkte Atmung , weit).
- **Pathophysiologisch** führen Knötchen, Polypen oder Tumoren auf den Stimmlippen, aber auch eine Funktionsstörung nach Intubation oder eine funktionelle Dysfunktion (VCD, Spasmus) zu Heiserkeit und/oder Dyspnoe oder zu einem Stridor. Unterschiedliche Ursachen können zu akutem (Fremdkörper, Atemwegsinfektion, Reizung des Gehörgangs, Herzstolpern, Medikamente) oder chronischem (Atemwegsinfektion, chronische Bronchitis, Asthma, COPD, kardiovaskuläre Erkrankungen, Tumoren, Reflux, ACE-Hemmer) Husten führen.
- Die **Untersuchung** dieser Abschnitten erfolgt hauptsächlich optisch oder mit bildgebenden Verfahren.

Trachea und Bronchien

Über die **Trachea** gelangt die Luft in die beiden **Hauptbronchien** und verteilt sich dann auf die immer feineren Verzweigungen des Bronchialbaums. Bis zu den **Terminalbronchiolen** der 16. Teilungsgeneration hat das Atemwegssystem vorwiegend eine **Leitungsfunktion**. Daran schließen sich die **Bronchioli respiratorii** an (17.–19. Genera-

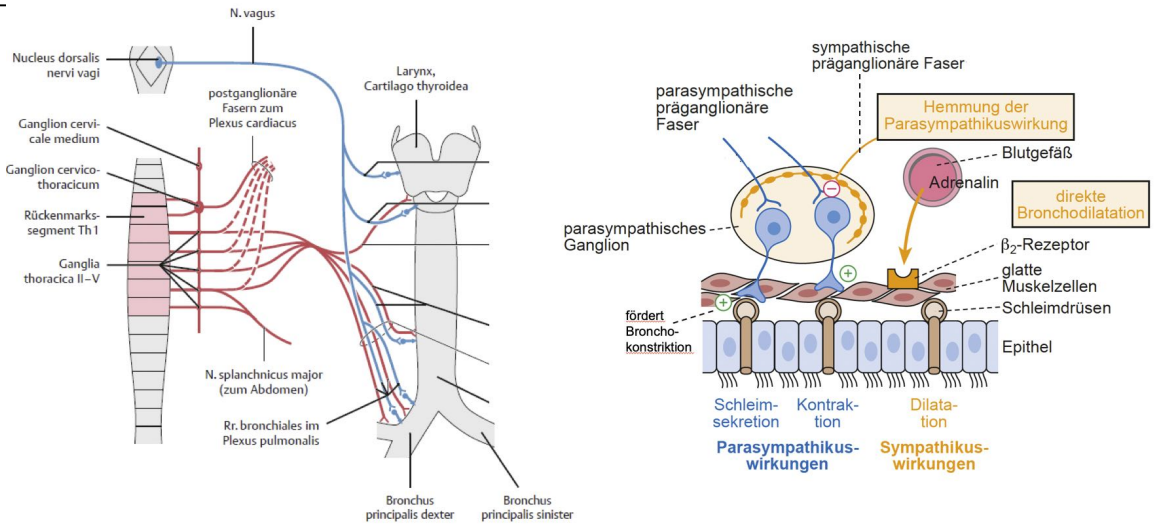
tion), in deren Wänden bereits einige Alveolen vorkommen. Mit der 20. Aufzweigung beginnen die **Alveolargänge** (Ductuli alveolares), die mit Alveolen dicht besetzt sind. Dieser Bereich, der überwiegend dem Gasaustausch dient, wird als **Respirationszone** bezeichnet.



Aufzweigungen des Atemwegssystems (links) mit der Kurve des Gesamtquerschnitts (rechts), die den einzelnen Teilungsgenerationen zugeordnet sind. Man erkennt die starke Zunahme des Atemwegsquerschnitts in der Übergangszone, die sich in der Respirationszone weiter fortsetzt. Quelle: Schmidt et al, Physiologie des Menschen, Springer-Verlag.

Auch die **Bronchien** sind mit Flimmerepithel ausgekleidet und mit zahlreichen mukösen Drüsen ausgestattet. Diese Drüsen sezernieren viskösen Schleim, an dem Fremdkörper (z.B. Staubpartikel) haften. Die Zilien des Flimmerepithels schlagen 12 – 20-mal/s und bewegen den Schleim mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 cm/min auf einem vom Epithel sezernierten Flüssigkeitsfilm in Richtung Mundhöhle (**mukoziliärer Transport**). Dieser Prozess, ist u.a. bei zystischer Fibrose (auch Mukoviszidose genannt) und bei starken Rauchern gestört. Die Schleimproduktion (ca. 10 – 100 ml/d) ist abhängig von lokalen Reizen (z.B. Rauch) und von der vagalen Stimulation. Der Schleim wird gewöhnlich verschluckt und die Flüssigkeit im Magen-Darm-Trakt resorbiert, oder er wird abgehustet (Schutzreflex).

Die Weite der Bronchien wird über den Kontraktionsgrad der glatten Bronchialmuskulatur bestimmt. Sie steht unter Kontrolle des vegetativen Nervensystems. Unter dem Einfluss des **Sympathikus** (Noradrenalin, β_2-Rezeptoren) kommt es zu einer Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur und damit zu einer Erweiterung der Bronchien (**Bronchodilatation**). Der **Parasympathikus** (Acetylcholin, muskarinische Rezeptoren) bewirkt eine Kontraktion der glatten Muskulatur, wodurch die Bronchien verengt werden (**Bronchokonstriktion**), bei Ruheatmung in der späten Exspirationsphase.

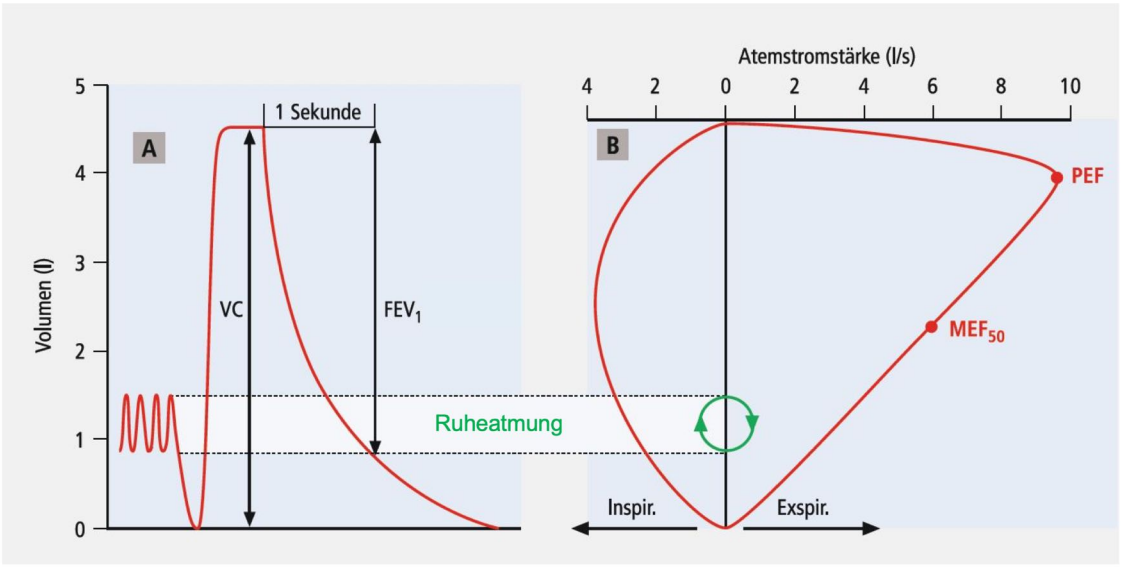


Vegetative Innervation der Bronchien. Quelle: Fahlke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier-Verlag

Auch **Entzündungsmediatoren** (z.B. Histamin, Leukotrien D_4) und **Allergene**, die u.a. eine Histamin-Freisetzung bewirken, führen zu einer Bronchokonstriktion.

Eine **pathophysiologische Verengung** (Obstruktion) durch Bronchokonstriktion findet sich u.a. bei **Asthma** oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**). Diese Bronchokonstriktion kann, je nach Ursache, mittels β_2-Rezeptor-Agonisten, Muskarin-Rezeptor-Antagonisten und/oder Leukotrienrezeptor-Antagonisten behandelt werden. Allergische Reaktionen, v.a. auch der oberen Atemwege, können mit Histamin-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden. (Details vgl. Vorlesung der Kliniker(innen)[M]). Auch **Tumoren** oder inhalierte Gegenstände (Erdnüsschen) führen zu einer Obstruktion der Atemwege.

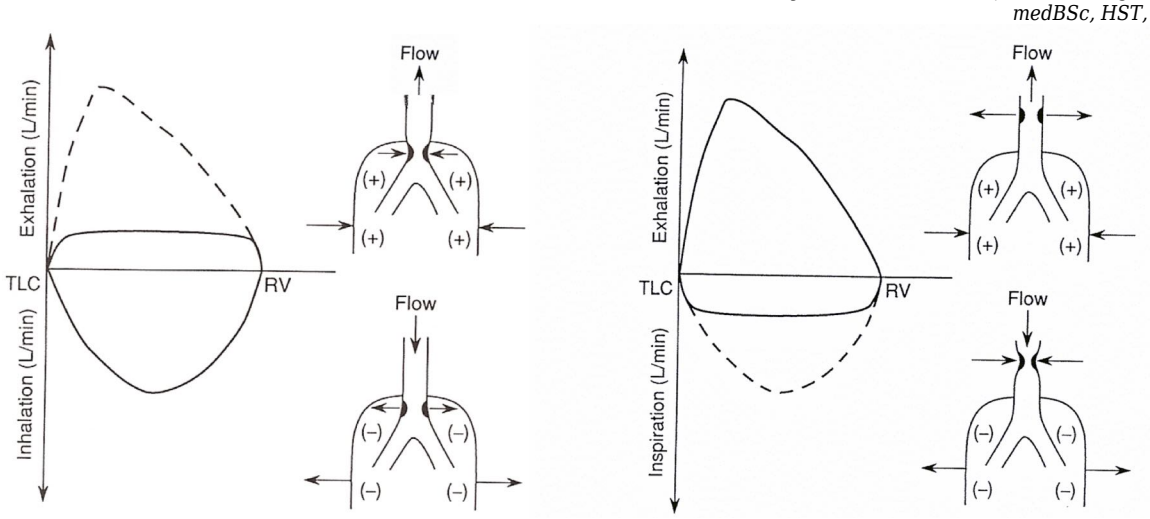
Diagnostisch kann die Funktion der Atemwege mittels einer forcierten Spirometrie untersucht werden (vgl. Kapitel Diagnostik des Atmungssystems – *Lungenfunktion (statisch und dynamisch)*[M]). Dabei wird die Person angehalten, nach vollständiger Einatmung explosiv, so rasch wie möglich und so vollständig wie möglich auszuatmen. Anhand der Veränderung des Atemflusses in Abhängigkeit des Volumens, wird eine Obstruktion ersichtlich.



VC: Vitalkapazität
FEV_1: in der 1. Sekunde ausgeatmetes Volumen
PEF: maximale Atemstromstärke (peak expiratory flow rate)
MEF_{50}: Atemstromstärke bei 50 % der Vitalkapazität

Forcierte Spirometrie. A: Volumen-Zeit-Diagramm. B. Fluss-Volumen-Diagramm. Quelle: Vaupel et al. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie. Wiss. Verlagsges. (modifiziert)

Die folgende Abbildung zeigt schematisch, aufgrund welcher physikalischer Gegebenheiten eine **intrathorakale Atemwegs-Obstruktion** (innerhalb des Thorax befindliche Verengung der Atemwege), **resp. extrathorakale Atemwegs-Obstruktion** (Verengung Atemwege ausserhalb des Thorax) den expiratorischen Atemfluss (flow nach oben), resp. inspiratorischen Atemfluss (flow nach unten) unterschiedlich beeinträchtigt. Wir sehen zum **Beispiel** in der Abbildung unten links, dass **bei der forcierten Exspiration** (hier Exhalation) innerhalb des Thorax ein grösserer Druck (+) entsteht, wenn die Ausatmungsmuskeln bei der forcierten Exspiration kontrahieren (Pfeile von aussen gegen den Thorax gerichtet). Dieser positivere Druck innerhalb des Thorax (und dehalb auch hinnerhalb der Atemwege) führt zu einem Druckgefälle zur Umgebung (ausserhalb des Mundes) und es resultiert ein exspiratorischer Fluss (flow nach oben). Durch den positiven Druck innerhalb des Thorax werden jedoch auch die **intrathorakalen Atemwege von aussen zusammengedrückt**, sodass sich eine Obstruktion der Atemwege (hier als Tumor innerhalb der Atemwege gezeichnet) stärker auf den maximal produzierbaren Fluss auswirkt und dieser behindert wird (Abflachung der Kurve). Im Gegensatz dazu werden, wie in der Abbildung unten rechts dargestellt, die **extrathorakalen Atemwege** durch den positiven Druck, der bei der forcierten Exspiration innerhalb der Atemwege entsteht, **von innen auseinandergedrückt**, sodass sich eine extrathorakale Atemwegsobstruktion wenig(er) bemerkbar macht. Genau umgekehrt sind die Beeinträchtigungen des Flusses während der Inspiration: intrathorakale Obstruktionen zeigen sich wenig(er), extrathorakale hingegen mehr.



Schematische Darstellung der Veränderung des Fluss-Volumen-Diagramms bei intra-thorakaler (links) und eine extra-thorakaler (rechts) Obstruktion. Die horizontalen Pfeile zeigen die Kräfte, welche auf die entsprechenden Strukturen wirken während Inspiration, resp. Exspiration. (+) und (-) zeigen den intrathorakalen Druckunterschied relativ zum Umgebungsdruck. Quelle: L.K. Davies, MD.

in brief

- Die **Bronchien und Bronchiolen** leiten die Luft zur Respirationszone und zurück. Dank schleimproduzierenden Drüsen und Flimmerepithel entsteht ein mukoziliärer Transport von Reiz- und Fremdstoffen zur Mundhöhle. Die Bronchienweite wird mittels sympathischer (Bronchodilatation) und parasympathischer (Bronchokonstriktion) Innervation der glatten Muskulatur reguliert und durch weitere Faktoren (z.B. Entzündungsmediatoren) beeinflusst.
- **Pathophysiologisch** kann eine Verengung der Atemwege durch Bronchokonstriktion (Asthma, COPD, Allergene etc.) oder weitere Faktoren (Fremdkörperinhalation, Tumoren etc.) entstehen. Bei vorhandener Bronchokonstriktion kann eine Dilatation durch β_2-Agonisten oder Muskarin-Rezeptor-Antagonisten erwirkt werden.
- **Diagnostisch** werden je nach vermuteter Ursache Lungenfunktionstests, optische (Fremdkörper, Tumoren) oder bildgebende Verfahren (Tumoren, Gewebsveränderungen) eingesetzt. Der Lungenfunktionstest dient auch der Differenzierung von intra- und extrathorakalen Obstruktionen der Atemwege.

Zur Illustration zeigt der folgende Film die Durchführung eines Lungenfunktionstests mit einer Patientin, die an zystischer Fibrose leidet, einer Erkrankung, welche zu einer fibrotischen Veränderung der Lunge führt. Dies führt zu einer Restriktion (nicht mehr vollständig expandierbare Lunge), längerfristig jedoch auch zu einer Obstruktion (Atemwegsveränderungen, u.a. auch durch rezidivierende Bronchitis, Bronchiektasen, vgl. Klinik).

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=40

Quelle: SRF

Study Questions

- Welche typischen Eigenschaften haben die luftleitenden Atemwege und welche anatomischen Strukturen gehören dazu?
- Wie nennt man das in den luftleitenden Atemwegen enthaltene Luftvolumen?
- Weshalb werden im Winter die luftleitenden Atemwege mehr gereizt? – Was könnte dies für eine pathophysiologische Bedeutung haben?
- Welches sind die typischen Techniken zur Visualisierung der Atemwege?
- Auf welche verschiedenen Arten kann der Luftstrom der luftleitenden Atemwege physiologisch und pathophysiologisch verändert werden?
- Welche Reflexe der luftleitenden Atemwege sind überlebenswichtig, was sind Auslöser und was die Effekte?
- Weshalb (physiologisch betrachtet) ist das essen beim rennen schwieriger als beim gehen? Zu welcher subjektiven Wahrnehmung führt essen beim rennen?
- Weshalb führen ACE-Hemmer zu Husten? (vgl. z.B Up-To-Date)
- Wie wird die Weite der Bronchien reguliert und welche medikamentösen Mechanismen können diese beeinflussen? Bei welchen Krankheiten werden diese Medikamente eingesetzt?
- Wie interpretieren Sie die Fluss-Volumen-Kurve der CF-Patientin? Welche anatomisch-physiologischen Aspekte bestimmen die Form einer solchen Kurve?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

11

Ventilation, Lungenfunktion und Atmungsmechanik

Lernziele

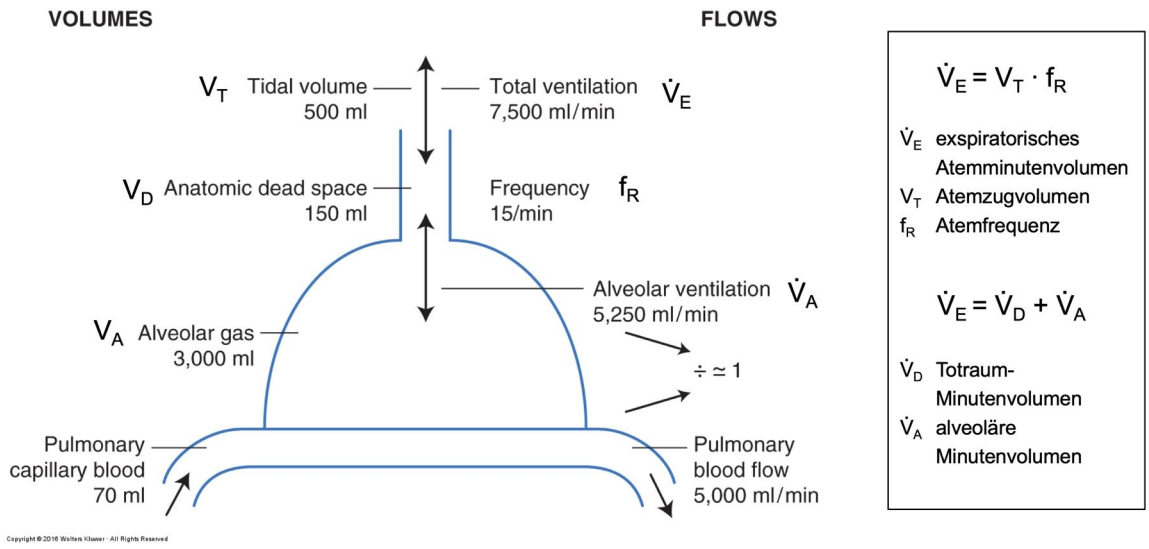
Sie können

- Atemvolumina, Lungen-Volumina und -Kapazitäten, die determinierenden Faktoren, die zugehörigen Messtechniken, sowie deren Bedeutung im Zusammenhang mit ausgewählten (patho)-physiologischen Veränderungen erläutern
- die Atmungsmechanik, deren Messmethodik und deren Bedeutung im Zusammenhang mit ausgewählten (patho)-physiologischen Veränderungen erklären

Eine optimale Ventilation setzt eine optimale Lungenfunktion, sowie eine optimale Atmungsmechanik voraus. Der Begriff „**Atmungsmechanik**“ wird gewöhnlich in einem sehr speziellen Sinn verwendet. Man versteht darunter die Analyse und die Darstellung der **Druck-Volumen-** und der **Druck-Stromstärke-Beziehungen**, die sich bei den Atemexkursionen ergeben. Diese Beziehungen hängen in hohem Masse von den Atmungswiderständen und ihren Veränderungen unter pathologischen Bedingungen ab. Daher sind auch atmungsmechanische Aspekte für die Lungenfunktionsdiagnostik von Bedeutung.

Ventilation

Die folgende Abbildung fasst die Variablen der Ventilation nochmals zusammen:



Quelle: West, Lucks. Pulmonary Physiology, WoltersKluwer Verlag. (modifiziert)

Zum **anatomischen Totraumvolumen** gehören die oberen Atemwege (Nase, Mund,

Pharynx, Larynx, Trachea) und die unteren Atemwege (Bronchien, Bronchiolen). Die Grösse des anatomischen Totraumes kann anhand einer **Faustregel** abgeschätzt werden: **Totraum (ml) = 2x Körpergewicht (kg)**, d.h. ein 75 kg wiegender Mann hat ca. 150ml anatomisches Totraumvolumen. Dieser wird grösser bei tieferer Inspiration durch Dehnung der intrathorakalen Atemwege (Bronchien, Bronchiolen).

Als **funktionelles** (auch physiologisches oder totales) **Totraumvolumen** bezeichnet man die **Summe** von **anatomischem Totraumvolumen + alveolärem Totraumvolumen** (Areale der respiratorischen Zone, die nicht am Gasaustausch teilnehmen, z.B. belüftet, aber nicht durchblutet sind wie bei hypoxischer Vasokonstriktion oder einer Lungenembolie).

Das **Totraumvolumen V_D** kann mit Hilfe der Messung von Volumina und Atemgasen wie folgt berechnet werden. Es gilt:

$$V_T \bullet F_ECO_2 = V_A \bullet F_ACO_2$$

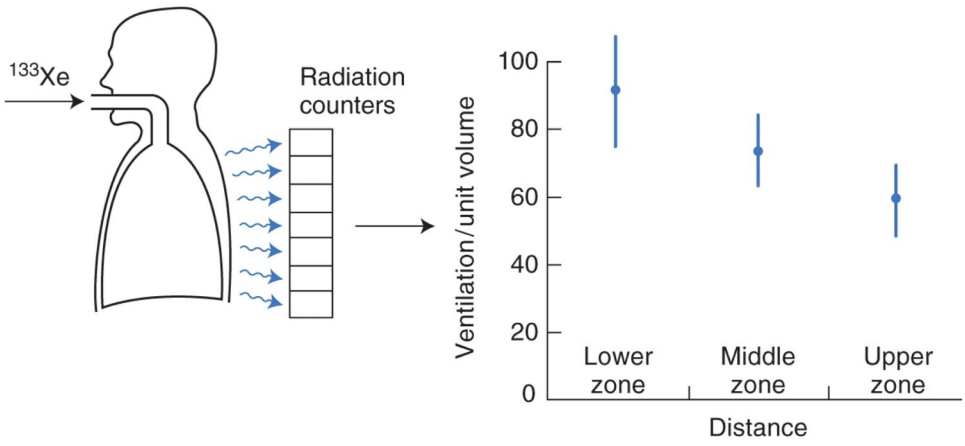
(FECO2: gemischt-exspiratorische CO2-Fraktion; FACO2: alveoläre CO2-Fraktion)

Da $V_T = V_A + V_D$, ist somit $V_A = V_T - V_D$. Wird V_A in die Formel eingesetzt ergibt dies $V_T \bullet F_ECO_2 = (V_T - V_D) \bullet F_ACO_2$. Nach Auflösen dieser Gleichung nach V_D erhält man:

$$V_D = V_T \bullet [(F_ACO_2 - F_ECO_2) / F_ACO_2]$$

Die **alveoläre Ventilation** ($\dot{V}_A$), die bei Ruheatmung ca. 5 $l \cdot min^{-1}$ beträgt, stellt die für den Ventilationseffekt massgebende Grösse dar. Sie entscheidet vorrangig darüber, welche Atemgasfraktionen im Alveolarraum aufrechterhalten werden können. Dagegen sagt das $\dot{V}_E$ sehr wenig über die Effektivität der Ventilation aus. Nehmen wir z.B. an, dass ein normales $\dot{V}_E$ von 7 $l \cdot min^{-1}$ durch eine flache und rasche Atmung („Hechelatmung“, z.B. Atemzugvolumen = 0.2 l, Atmungsfrequenz = $35 \cdot min^{-1}$) zustande käme, so würde fast ausschliesslich der vorgeschaltete Totraum belüftet, während der nachgeschaltete Alveolarraum von der Frischluft kaum erreicht würde. Eine solche Atmungsform, wie sie manchmal im Kreislaufschock beobachtet wird, stellt also einen akuten Gefahrenzustand dar. Da das anatomische Totraumvolumen in seiner absoluten Grösse festliegt, führt jede Vertiefung der Atmung zu einer Steigerung und jede Abflachung der Atmung zu einer Verringerung der alveolären Ventilation (bei gleichbleibender Minutenventilation).

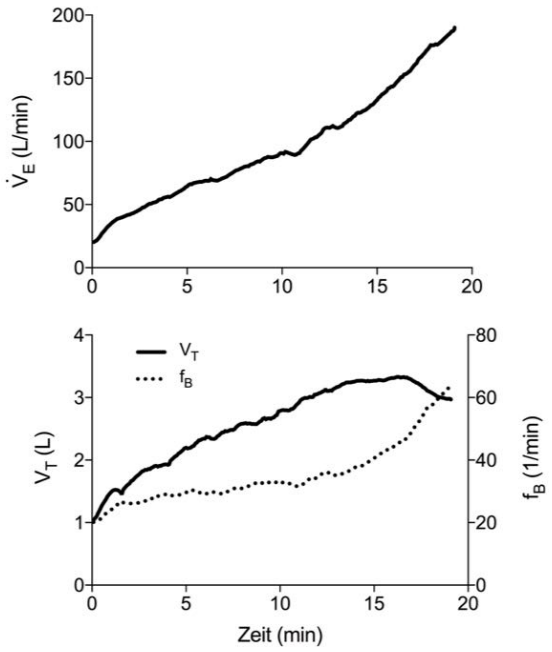
Die **Lunge** wird allerdings **nicht gleichmässig belüftet**, sondern die Belüftung ist gravitationsabhängig. Beim stehenden Menschen ist die Belüftung unten grösser als oben in der Lunge, was durch Einatmen des radioaktiven Gases ^{133}Xe und dessen Darstellung im Röntgenbild gezeigt werden konnte (Abb. unten).



Einatmen von radioaktivem Xenon → Detektion der Röntgenstrahlen → die Lunge ist unten besser belüftet als oben

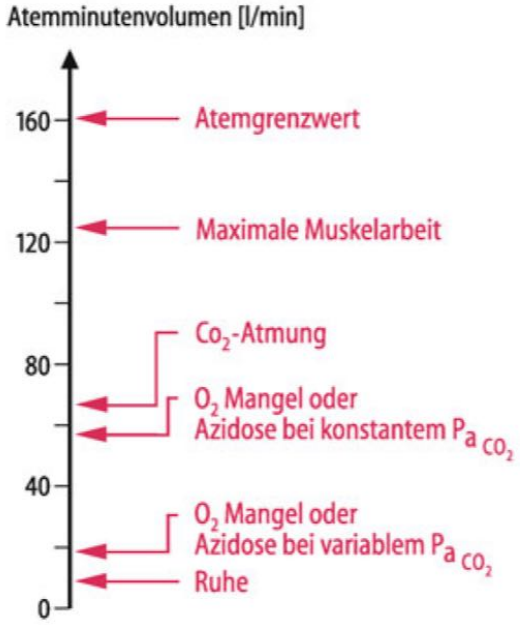
Quelle: West, Lucks. Pulmonary Physiology, WoltersKluwer Verlag. (modifiziert)

Mit steigender körperlicher Belastung nimmt V_E erst praktisch linear zu, wobei die Steilheit im Verlauf ändert. V_T und f_R nehmen zwar auch praktisch linear zu, allerdings flacht die Zunahme von V_T mit der Zeit ab, üblicherweise bei ca. 60% der VC, während f_R dann stark anzusteigen beginnt (Abb. unten).



Quelle: Exercise Physiology Lab

Die maximale, willkürlich möglich Ventilation wird als **Atemgrenzwert** (maximal voluntary ventilation, **MVV**) bezeichnet (ein Film zur Durchführung ist im Kapitel: *Diagnostik des Atmungs-Systems, Lungenfunktion (statisch und dynamisch)* zu finden. Dieser Wert wird jedoch beim Gesunden bei maximaler körperlicher Arbeit kaum erreicht. Die Abbildung unten zeigt die Grössenordnung der Ventilation unter verschiedenen Bedingungen.



Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag.

Wie wird diese Ventilation nun erzeugt und welches sind die beeinflussenden mechanischen Faktoren? Dies wird im folgenden Kapitel ausgeführt.

in brief

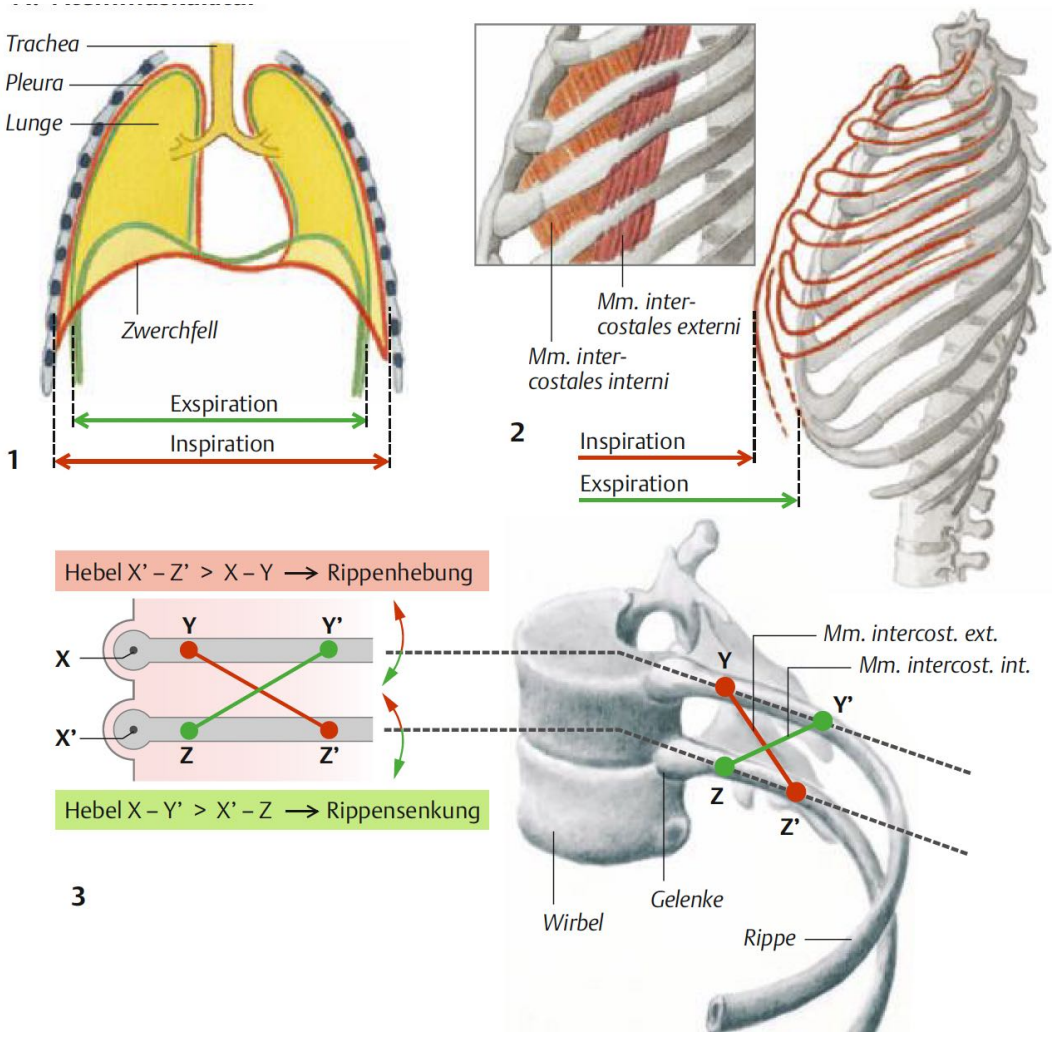
- Die **Minutenventilation** ($V_E = V_T \cdot f_R$) setzt sich aus der **alveolären Ventilation** ($V_A = V_A \cdot f_R$) + **Totraumventilation** ($V_D = V_D \cdot f_R$) zusammen; je rascher und ‚flacher' die Atmung, desto kleiner V_A bei gegebenem V_E.
- **Funktionelles Totraumvolumen** = anatomisches (ca. 2x kg KG in ml) + alveoläres (belüftet, aber nicht/ungenügend am Gasaustausch teilnehmend) Totraumvolumen
- Die **Lungenbelüftung** ist gravitationsabhängig, stehend: Apex (oben) kleiner als Basis (unten)
- Bei linearer $\dot{V}_E$ **– Zunahme** (z.B. Sport) nehmen V_T und f_R zuerst ebenfalls linear zu, dann aber erreicht V_T ein Plateau (ca. bei 60% VC) und nimmt z.T. mit steigender Ventilation wieder ab, während f_R überproportional weiter ansteigt.
- Bei Gesunden wird die maximal willkürliche Ventilation (MVV) bei automatisch generierter, maximaler Ventilation (z.B. intensiver Sport) praktisch nie erreicht.
- **Pathophysiologisch** kann der funktionelle Totraum bei hypoxischer Vasokonstriktion oder Lungenembolie erhöht sein.
- **Diagnostisch** können Volumina und Totraum mittels Spirometrie (Fluss oder Volumenmessung) und Gasanalyse bestimmt werden.

Atmungsbewegungen von Thorax und Lunge

Atmungsmuskulatur

Die für den Gasaustausch notwendige Belüftung der Alveolen wird durch den rhythmischen Wechsel von Inspiration und Exspiration bewirkt. Die Luftbewegungen kommen dabei durch den regelmässigen Wechsel von Brustraumerweiterung und -verengung zustande. Für Veränderungen des Lungenvolumens über und unter das Volumen bei der Atemruhelage ist der aktive Einsatz der Atmungsmuskeln nötig. Die wichtigsten Atmungsmuskeln sind **Zwerchfell** und **Interkostalmuskeln**. Diese werden bei Bedarf von **Atemhilfsmuskeln** unterstützt (Details vgl. Anatomie). Die Atmungsmuskulatur macht ca. 2 kg (5-10%) der Muskelmasse aus und bei maximaler körperlicher Leistung beträgt der Anteil der maximalen Sauerstoffaufnahme bis zu 15%.

Hier ganz kurz:



Funktion der Atmungsmuskel-Thorax-Einheit. Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag.

Das **Zwerchfell** (Diaphragma), das über den N. phrenicus innerviert wird, wölbt sich normalerweise kuppelförmig in den Thoraxraum hinein. In Ausatmungsstellung liegt es in einer Ausdehnung von drei Rippenhöhen der inneren Thoraxwand an. Bei der Einatmung kontrahieren sich die Muskelzüge des Zwerchfells. Es kommt zu einer Abflachung, wodurch sich die Muskelplatte von der inneren Thoraxwand entfernt. Die dabei eröffneten Räume, die als Recessus phrenicocostales bezeichnet werden, bieten für die hier lokalisierten Lungenpartien eine gute Entfaltungsmöglichkeit und damit eine entsprechend gute Belüftung.

Die **inspiratorische Rippenhebung** wird hauptsächlich durch die **äusseren Zwischenrippenmuskeln** (Mm. intercostales externi, Abb. rot) erzeugt. Ihre Faserzüge verlaufen so, dass der Ansatzpunkt jeweils an der unteren Rippe weiter vom Gelenkdrehpunkt entfernt ist als an der oberen Rippe. Bei der Kontraktion wird also auf die jeweils untere Rippe ein grösseres Drehmoment ausgeübt, sodass eine Hebung gegen die nächsthöhere Rippe resultiert. Auf diese Weise tragen bei gleichzeitiger Anhebung der oberen Rippen durch die Mm. scaleni die äusseren Zwischenrippenmuskeln zur Thoraxhebung bei.

Kommt die Erweiterung des Brustraums bei normaler Atmung überwiegend durch Hebung der Rippen zustande, spricht man oft von **Brustatmung** (kostaler Atmung), kommt sie vorwiegend durch Senkung des Zwerchfells zustande, spricht man von **Bauchatmung** (abdominale Atmung), da durch die Zwerchfellkontraktion die Eingeweide verdrängt werden und sich die Bauchdecke nach aussen wölbt.

Für die **Ausatmung**, die in Ruhe passiv erfolgt, kann zusätzlich der grösste Teil der **inneren Zwischenrippenmuskeln** (Mm. intercostales interni, grün) eingesetzt werden. Wenn sie sich kontrahieren, wird aufgrund ihres Faserverlaufs die jeweils obere Rippe der darunter liegenden genähert und damit der Thorax gesenkt.

Bei erhöhten Anforderungen an die Atmungsarbeit, bei körperlicher Aktivität oder aufgrund von Atemwegserkrankungen, werden zusätzlich **Hilfsmuskeln** aktiv. Als **Hilfs-Einatmer** wirken alle Muskeln, die am Schultergürtel, am Kopf oder an der Wirbelsäule ansetzen und in der Lage sind, die Rippen zu heben bzw. den Schultergürtel zu fixieren. Hierzu zählen in erster Linie die **Mm. pectorales major** und **minor**, die **Mm. scaleni** und der **M. sternocleidomastoideus** sowie Teile der **Mm. serrati**. Voraussetzung für ihren Einsatz als Atemmuskeln ist die Fixierung ihres Ansatzpunktes. Typisch hierfür ist das Verhalten von Patienten mit Dyspnoe / Atemnot, die sich auf einen festen Gegenstand aufstützen und den Kopf nach hinten beugen.

Tripod Breathing (UCSD – Clinical Image). Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung (hier COPD) nehmen oft eine nach vorn gebeugte Position mit den Händen auf den Knien ein, um die Atmungsmechanik zu optimieren. Beachten Sie auch die aktive Atem-Hilfsmuskulatur.

Als **Hilfs-Ausatmer** dienen vor allem die **Bauchmuskeln**, welche die Rippen herabziehen und als Bauchpresse die Baucheingeweide mit dem Zwerchfell nach oben drängen.

Kraftmessung der Atmungsmuskeln: Maximale Munddrücke

Als **Mass für die Kraft** der gesamten inspiratorischen, resp. exspiratorischen Muskulatur, wird der maximal erzeugbare **Munddruck** bei offener Stimmritze und verschlossenen Atemwegen am Mund durch eine quasi isometrische Kontraktion bestimmt, wobei die Kraft der inspiratorischen Muskulatur (maximal inspiratory mouth pressure, **MIP**) meist aus vollständig ausgeatmeter Stellung (also beim Residualvolumen, RV) und die Kraft der exspiratorischen Muskulatur (maximal exspiratory mouth pressure, **MEP**) aus vollständig eingeatmeter Stellung (also bei totaler Lungenkapazität, TLC) bestimmt wird. Details dieser Technik sind im Kapitel *Diagnostik des Atmungs-Systems, Atmungsmuskel-Kraftmessung (MIP, MEP, SNIP)* beschrieben. Der Test wird verwendet bei **Verdacht auf abgeschwächte Atmungsmuskulatur**, z.B. bei unerklärlicher Dyspnoe, abgeschwächtem Atemstoss, oder auffälliger Lungenfunktion (flow-volume-loop), oder auch zur **Verlaufskontrolle** bei bekannter, geschwächter Atmungsmuskulatur, um z.B. bei neuromuskulären Erkrankungen die Progredienz oder den Effekt eines Trainings zu überprüfen. Die Messung allein erlaubt allerdings keine Unterscheidung zwischen ungenügendem Effort, Muskelkrankheit, neuro-muskulärem oder neurologischem Problem.

Messung von MIP (links) und SNIP (rechts). Quelle: Vyaire Medical Inc. (li) und www.youtube.com ALS Centrum Nederlands (re)

Alternativ kann inspiratorisch der sogenannte **SNIP** (**Sniff Nasal Inspiratory Pressure**) mittels spezieller Nasensonde, die in ein Nasenloch eingeführt wird, bestimmt werden. Im Anschluss an eine spontane Ausatmung schnupft der Proband (wie wenn er erkältet wäre) kurz und heftig. Bei diesem Manöver wird normalerweise vorwiegend das Zwerchfell aktiviert, weshalb der SNIP auch als Mass für die Zwerchfellaktivierung/Kontraktionsstärke gilt. Diese Messung ist zum Beispiel auch für Personen mit Schwierigkeiten, ein Mundstück dicht umschlossen zu halten (z.B. bei Muskelschwäche), von Vorteil.

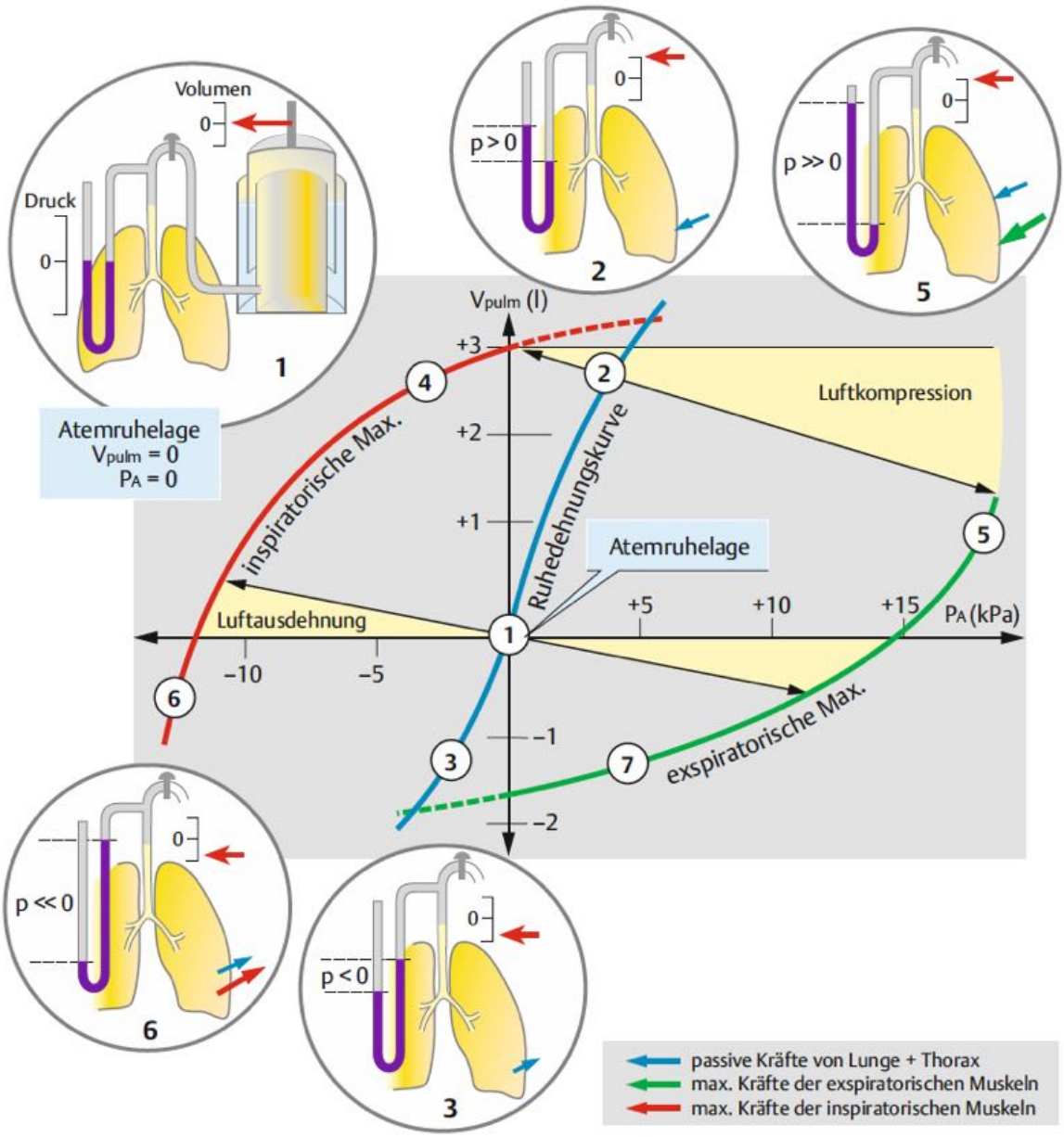
Ein **Messverfahren, das keinen Effort des Probanden**, resp. Patienten, **erfordert**, ist die Stimulation der Nerven, welche die Atmungsmuskulatur innervieren. Insbesondere die **Phrenicus-Stimulation** wird zur Bestimmung der Zwerchfellkontraktilität, auch in der Intensivstation, eingesetzt.

Die untere Abbildung zeigt die **Ruhedehnungskurve des Lungen-Thorax-Systems** (blau), sowie die **Maximaldruckkurven** (rot und grün). Ähnlich wie bei der Ruhedehnungskurve (1-3, s.u.) können Druck-Volumen-Paare bei maximaler Anstrengung der Atmungsmuskulatur gemessen werden, was für jedes Lungenvolumen inspiratorische und

exspiratorische Druckmaxima ergibt.

Während aus fast maximaler Exspirationslage durch die **Exspirationsmuskeln** nur ein geringer Druck erzeugt werden kann (7), beträgt das **Druckmaximum bei maximaler Inspirationslage** hier ca. +18 kPa (5). Die maximale exspiratorische Druckerzeugung bei verschlossenem Mund und verschlossener Nase unter Einbezug der Bauchpresse wird als **Valsalva-Manöver** oder Valsalva-Pressversuch bezeichnet (nach Antonio Maria Valsalva 1666–1723). Zu beachten ist, dass das **effektive Lungenvolumen bei der Messung** der Exspirationsdrucke jeweils geringer ist als das Volumen, bei dem die Luft angehalten wurde, z.B. ist das Lungenvolumen bei Maximaldruckerzeugung aus maximaler Inspiration, also bei TLC (hier +3 l über der Atemruhelage, FRC) aufgrund der Gaskompression hier um ca. 1.5 l reduziert (Volumen noch 1.5 l über FRC). Das bedeutet, dass die Muskulatur nicht isometrisch kontrahiert, sondern sich während der Gaskompression leicht verkürzt. Das Valsalva-Manöver wird auch im **Alltag**, zum Druckausgleich beim Tauchen oder Fliegen, aber auch in der **Klinik**, bei unterschiedlichen medizinischen Tests (Barorezeptor-Test, Untersuchung des Mittelohres, etc) angewandt. Beim Valsalva-Manöver z.B. beim Heben schwerer Lasten, kann auch ein Spontanpneumothorax entstehen (Alveolarraum-Intrapleuralspalt-Verbindung).

Analog kann bei fast maximaler Inspirationslage (4) nur ein sehr kleiner „Sog“, also Unterdruck innerhalb der Lunge relativ zum Umgebungsdruck, erzeugt werden (hier ca. – 4 kPa), während bei praktisch maximaler Exspirationslage (6) wesentlich grössere Drucke (hier ca. – 12 kPa) erzeugt werden können. Eine Inspiration gegen verschlossene Atemwege wird auch als **Müller-Manöver** bezeichnet. Auch bei der Messung der Inspirationsdrucke ist zu beachten, dass das **effektive Lungenvolumen** – aufgrund der Luftausdehnung – etwas **grösser** ist, als es beim Start des Manövers gegen die geschlossenen Atemwege war. Auch hier ist es also keine vollständig isometrische Muskelkontraktion vorhanden. Dieses „Manöver“ tritt auch in der **Klinik** auf, z.B. bei **Schlafapnoe**, **Laryngospasmus**. In der Literatur sind sogar einige klinische Fälle beschrieben, bei denen sich aufgrund kräftiger Inspiration gegen verschlossene Atemwege ein Lungenödem entwickelte. Dies geschah nach einer Operation und **nach Tubus-Entfernung** (nach mechanischer Beatmung) und zwar bei jungen, muskulösen Männern, deren Atemwege sich wiederholt verschlossen aus unterschiedlichen Gründen (z.B. Schwellung im Pharynx-Larynx-Bereich).



Ruhedehnungskurve des Lunge-Thorax-Systems, sowie die inspiratorische (rot) und exspiratorische (grün) Maximaldruckkurve. Beachte: Wird z.B. der Maximaldruck ausgehend von der Atemruhelage (1) erzeugt, so entspricht das effektive Volumen bei ‚isometrischer' Kontraktion der Atmungsmuskulatur einem leicht grösseren (Inspiration), resp. kleineren (Exspiration) Volumen aufgrund der Gasausdehnung, resp. -Kompression in der Lunge. Der grösste diesbezügliche Effekt ist bei der exspiratorischen Maximalkraftmessung in maximaler Inspirationsstellung zu sehen. Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme-Verlag.

Übertragung der Thoraxbewegungen auf die Lunge

Die Lungenoberfläche, die der inneren Thoraxwand überall dicht anliegt, folgt den Atmungsexkursionen des Thorax, obwohl zwischen beiden keine feste Verbindung besteht. Dies ist dadurch möglich, dass der kapilläre Spalt zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis, der **Pleuraspalt** (auch Interpleuralspalt), mit Flüssigkeit gefüllt ist, die nicht gedehnt werden kann. Dadurch bleiben die **Pleurablätter** dicht zusammen, sind aber trotzdem in seitlicher Richtung **gegeneinander verschieblich**. Eine solche Gleitfähigkeit ist notwendig, damit die komplizierten Formänderungen des Brustraums, etwa beim Eröffnen der Recessus costodiaphragmatici (Zwerchfellrippenwinkel), ohne Zerrungen auf die Lunge übertragen werden können. Kommt es nach einer Pleuritis (Brustfellentzündung) zu Verwachsungen der Pleurablätter (Pleuraschwarte), ist die Atmung in

diesem Bereich erheblich behindert. Diese kann operativ saniert werden.

in brief

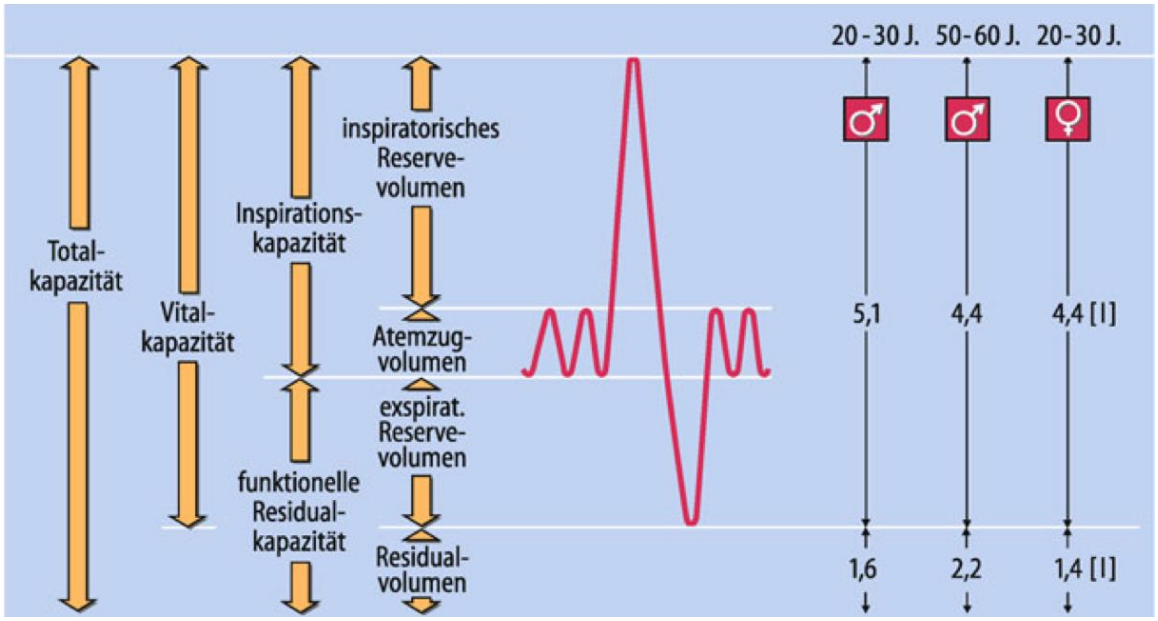
- Bei **Ruheatmung** ist die **Inspiration aktiv** (Zwerchfell und Mm intercostales externi), die **Exspiration passiv** (aufgrund der elastischen Rückstellkräfte von Lunge und Thorax).
- Bei **intensiver Atmung** (z.B. Sport) sind **Inspiration aktiv** (Zwerchfell, Mm intercostales externi, Mm scaleni, sternocleidomastoidei, u.a.) und **Exspiration aktiv** (Mm intercostales interni, Bauchmuskulatur).
- Die **Inspirationsmuskulatur** ist bei RV am stärksten, bei TLC am schwächsten; die **Exspirationsmuskulatur** ist bei TLC am stärksten, bei RV am schwächsten, und sie ist stärker als die Inspirationsmuskulatur.
- Thoraxbewegungen werden über den flüssigkeitsgefüllten **Pleuraspalt** auf die Lunge übertragen (Druck im Pleuraspalt nimmt über FRC ab, unter FRC zu).
- **Valsalva-Manöver:** Maximaler exspiratorischer Effort bei verschlossenen Atemwegen. Bei max. Inspirationsstellung (TLC) = **MEP**, wobei das Lungenvolumen max. Effort kleiner ist als TLC (Gaskomprimierung).
- **Müller-Manöver**: Maximaler, inspiratorischer Effort bei geschlossenen Atemwegen. Bei RV = **MIP**, wobei das Lungenvolumen bei max. Effort grösser ist als RV (Gasausdehnung).
- **Pathophysiologisch** kann eine **Pleuritis** zu einer (partiellen) Verwachsung der Pleurablätter führen mit entsprechend mechanischer Einschränkung. Eine **Atmungsmuskelschwäche** (z.B. bei neuromuskulären Erkrankungen) kann zu unerklärlicher Dyspnoe, schwachem Hustenstoss, oder auffälligem flow-volume-loop führen. Bei **Patienten mit Atemnot** aufgrund von z.B. COPD ist der Einsatz der Hilfs-Einatmer typisch (zur Optimierung der Atmungsmechanik mit aufgestützten Armen). Zum forcierten Druckausgleich im Mittelohr (beim Abtauchen, Sinkflug oder bei Erkältungen) wird das **Valsalva**-Manöver benutzt, bei maximalem Druck kann ein Spontanpneumothorax entstehen. Ein **Müller**-Manöver entsteht ‚unwillkürlich' bei **Schlafapnoe**, bei Laryngospasmus oder (selten) nach Extubation (bei Gewebeschwellung).
- **Diagnostisch** dienen die willkürlichen Manöver **MIP** und **SNIP** dem Test der Inspirationsmuskulatur und **MEP** dem Test der Exspirationsmuskulatur. Um Messungen mit sub-maximalem Effort zu vermeiden oder die Muskelfunktion bei Bewusstlosen (Intensivstation) zu testen, kann die Phrenicusstimulation mit Oesophagus oder transdiaphragmatischer Druckmessung ($\mathbf{P_{di}}$) eingesetzt werden.

Lungenvolumina und Kapazitäten

Volumeneinteilung

Das Volumen des einzelnen Atemzugs (V_T) ist bei **Ruheatmung**, verglichen mit dem in der gesamten Lunge enthaltenen Gasvolumen, verhältnismässig klein. Über das normale Atemzugvolumen hinaus können jedoch sowohl bei der Inspiration als auch bei der Exspi-

ration erhebliche **Zusatzvolumina** aufgenommen bzw. abgegeben werden. Allerdings ist es auch bei tiefster Ausatmung nicht möglich, alle Luft aus der Lunge zu entfernen; ein bestimmtes Restvolumen (**Residualvolumen**) bleibt immer in den Alveolen und den zuleitenden Luft wegen zurück. Für die quantitative Erfassung dieser sog. **statischen Lungenvolumina** hat man die folgende Volumeneinteilung vorgenommen, wobei zusammengesetzte Volumina als **Kapazitäten** gekennzeichnet werden:



Statische Lungenvolumina. Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag.

Das **Lungenvolumen** wird, ausgehend von der **Atemruhelage**, in folgende funktionell charakterisierte Volumina eingeteilt:

- **Atemzugvolumen** (**V_T**)
  Volumen, das aus der Atemruhelage bei Ruheatmung eingeatmet wird, ca. 0.5 L Luft.
- **inspiratorisches Reservevolumen (IRV)**
  Volumen, das zusätzlich zu V_T bis zur maximalen Inspiration eingeatmet werden kann (ca. 45% von TLC, s.u.).
- **expiratorisches Reservevolumen (ERV)**
  Volumen, das aus der Atemruhelage bis zur maximalen Exspiration ausgeatmet werden kann (ca. 25% von TLC, s.u.).
- **Residualvolumen** (**RV**)
  Volumen, das nicht ausgeatmet werden kann (ca. 20% von TLC; nimmt mit steigendem Alter zu).

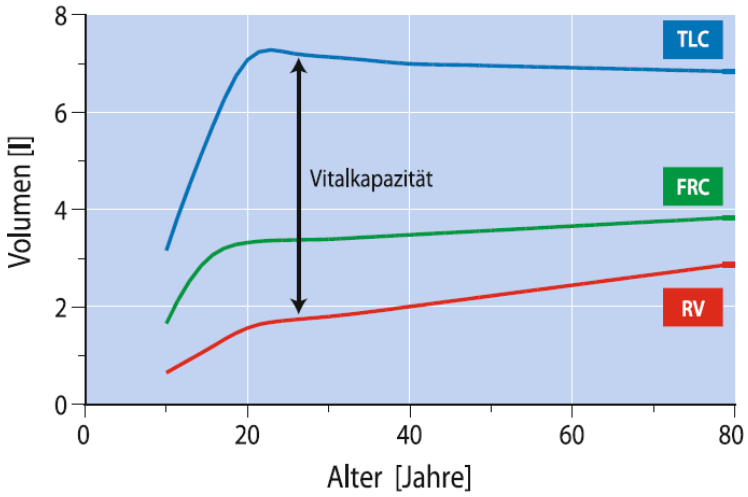
IRV und ERV werden in Anspruch genommen, wenn – z. B. bei körperlicher Aktivität – das normale Atemzugvolumen für den nötigen Gasaustausch nicht mehr ausreicht.

Als **Kapazitäten** (*engl. capacity, vgl. Abkürzungen*) werden Summen einzelner dieser Lungenvolumina benannt. Dies sind:

- **Vitalkapazität** (**VC**) **= ERV+V_T +IRV**
  Maximales Volumen, das ventiliert werden kann, d.h. von max. Ausatmungsstellung bis zur max. Einatmungsstellung. Die VC ist abhängig von Grösse und Geschlecht und nimmt mit zunehmendem Alter ab, da RV zunimmt (ca. 20% von TLC).
- **Totale Lungenkapazität** (**TLC**) **= VC+RV**

Gesamtes Fassungsvermögen der Lunge. Sie ist abhängig von Grösse und Geschlecht einer Person und ändert praktisch nicht mit steigendem Alter (*Männer: 7.99 x Grösse – 7.08; Frauen: 6.60 x Grösse – 5.79; Stocks & Quanier, ERJ, 1995*).

- **Inspirationskapazität (IC) = V_T + IRV**
  Lungenvolumen, das nach entspannter Ausatmung maximal eingeatmet werden kann (ca. 50% von TLC).
- **Funktionelle Residualkapazität (FRC) = ERV+RV**
  Lungenvolumen, das nach entspannter Ausatmung in der Lunge vorhanden ist (ca. 45% von TLC).



***Änderungen der Lungenvolumina im Alter**. Altersabhängigkeit der Vitalkapazität, der Totalkapazität (TLC), der funktionellen Residualkapazität (FRC) und des Residualvolumens (RV) für die männliche Bevölkerung. Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag.*

Mit Ausnahme von RV und jenen Kapazitäten, in denen RV enthalten ist (FRC und TLC), können die obigen Grössen mit einem Spirometer, Volumen- oder Flusssensoren gemessen werden (vgl. unten und Kapitel *Diagnostik des Atmungssystems, Atemfluss-Messung*).

Bedeutung der funktionellen Residualkapazität

Die physiologische Bedeutung der funktionellen Residualkapazität (FRC) besteht in einem Ausgleich der inspiratorischen und der exspiratorischen O_2– und CO_2-Konzentrationen im Alveolarraum. Würde die Frischluft ohne die Mischung mit der in der Lunge enthaltenen ‚Luft' direkt in die Alveolen gelangen, so müssten dort die Atemgasfraktionen je nach Atmungsphase abwechselnd zu- oder abnehmen. Mit der funktionellen Residualkapazität, deren Volumen in Ruhe 5–6-fach grösser ist als das der eingeatmeten Frischluft, treten jedoch infolge des Mischeffekts nur noch geringe zeitliche Schwankungen in der Zusammensetzung des alveolären Gasgemischs auf.

(Patho)-Physiologische Veränderungen von TLC und VC

Sind **TLC und VC kleiner als die Norm**, spricht man von **Restriktion**. Eine Restriktion bedeutet eine Einschränkung der Dehnbarkeit des Lunge-Thorax-Systems. Ursachen können sein:

- **Verminderte Dehnbarkeit des Lungengewebes** selbst (z.B. Lungenfibrosen, Pneumokoniosen [„Staublunge"]) oder der Lunge aus andern Gründen (z.B. Tumor, Pneumothorax)

- **Verminderte Dehnbarkeit des Thorax** (z.B. Thoraxdeformitäten)
- **Verlust von Lungengewebe** (z.B. Zustand nach Lungenresektion)

Wichtigstes Kennzeichen der Restriktion ist eine **verminderte Vitalkapazität** (VC < 80 % des Referenzwertes). Auch die TLC ist herabgesetzt. Die eingeschränkte Dehnbarkeit stellt in erster Linie eine **Inspirationsbehinderung** dar: Das IRV ist daher stärker reduziert als das ERV. Die Exspiration wird eher begünstigt; vor allem in der mittleren und späten Phase der forcierten Exspiration werden höhere Flusswerte erreicht als normal, sodass die Fluss-Volumen-Kurve eine konvexe Form annimmt.

TLC und VC können auch **grösser als die Norm** werden, zum Beispiel durch körperliches Training, was insbesondere bei Schwimmern beobachtet wird, evtl. durch Atmungsmuskeltraining oder durch strukturelle Veränderungen in der Lunge (z.B. Emphysem bei COPD).

(Patho)-Physiologische Veränderungen von FRC

FRC wird **kleiner als die Norm** bei

- Übergewicht und Adipositas
- Lagewechsel vom Stehen/Sitzen zum Liegen
- restriktiver Lungenerkrankung

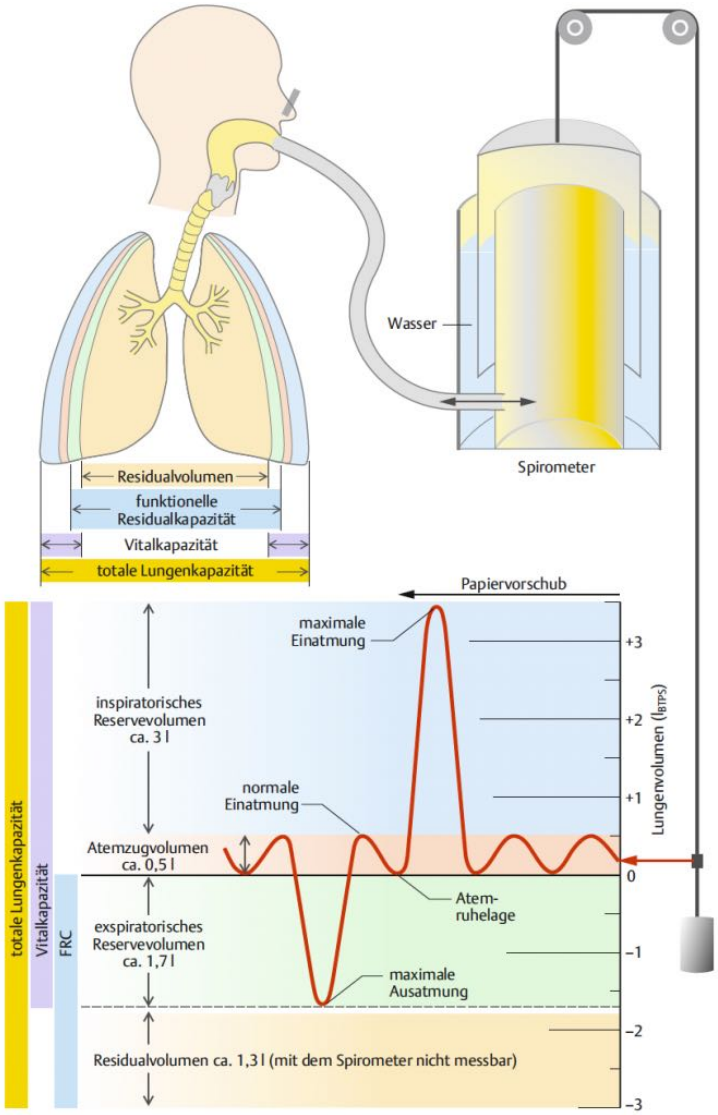
FRC wird ebenfalls **grösser als die Norm** bei struktureller Veränderungen in der Lunge (z.B. Emphysem bei COPD).

Da die funktionelle Residualkapazität das Volumen darstellt, das jeweils am Ende der normalen Exspiration in der Lunge zurückbleibt, kann sie, wie das Residualvolumen, nur mithilfe von **indirekten Messverfahren** (*Ganzkörperplethysmographie*, *Helium-Einwaschmethode*, *Stickstoff-Auswaschmethode*) bestimmt werden. Beim Lungengesunden entspricht das **intrathorakale Gasvolumen** IGV (am Ende der Ausatmung) dem FRC-Wert.

Die Messverfahren werden im Folgenden kurz beschrieben. Ausführlichere technische Abhandlungen finden sich in den entsprechenden Diagnostik-Kapiteln.

Spirometrie zur Bestimmung von V_T, IRV, ERV und VC

Das **Spirometer** erlaubt die direkte Bestimmung der Volumina. Das Kernstück eines Spirometers ist eine luftgefüllte Glocke, die in ein Wasserbad eintaucht und so von der umgebenden Luft isoliert ist. Die Lunge des Probanden ist über einen Atemschlauch mit dem Glockeninhalt verbunden. Die atmungsbedingte Hebung und Senkung der Glocke wird über ein Schreibsystem registriert (roter Pfeil), das in Volumeneinheiten mit einer Eichpumpe geeicht wurde. Atmet die Person in den Spirometer aus (Exspiration), hebt sich die Glocke, atmet sie ein, senkt sich die Glocke. Ein Film dieses Messprinzips ist im Kapitel *Diagnostik des Atmungs-Systems, Atemgas-Analyse und Gasaustausch-Bestimmung* zu finden.



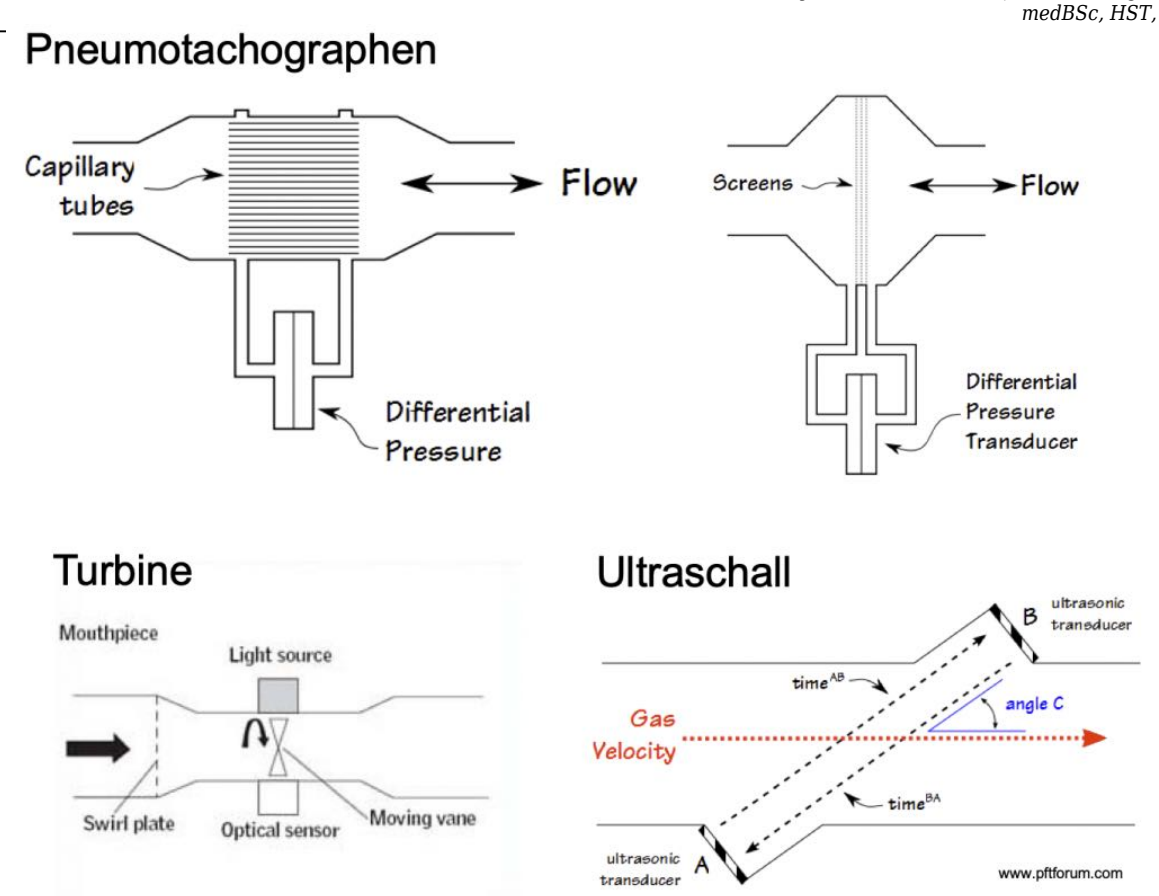
Lungenvolumina und Kapazitäten am Spirometer gemessen. Die Werte sind charakteristisch für einen 1.80 grossen, 20-jährigen Mann. Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme-Verlag.

Mittels Pneumotachographen, Turbine oder Doppler-Ultraschall wird der Atemfluss gemessen, welcher zum entsprechenden Volumen integriert werden kann.

Beim **Pneumotachographen** strömt die Atemluft durch ein feines Sieb. Dadurch wird eine laminare Strömung erzeugt, die der Druckdifferenz proportional ist. Die Druckdifferenz über das Sieb (ΔP) wird gemessen und daraus die Atemstromstärke (Fluss, V) sowie das Volumen (V) berechnet. Ein Film dieses Messprinzips ist im Kapitel *Diagnostik des Atmungs-Systems, Lungenfunktion (statisch und dynamisch* zu finden.

Bei der Messung mit **Turbine** erlaubt eine Lichtquelle mit Sensor (häufig Infrarot) das Zählen der Umdrehungen. Anhand des bekannten Volumens/Drehung und der Zeit wird der Fluss berechnet.

Bei der Messung mit **Ultraschall** wird die Gasgeschwindigkeit wird mittels des Doppler-Prinzips bestimmt.



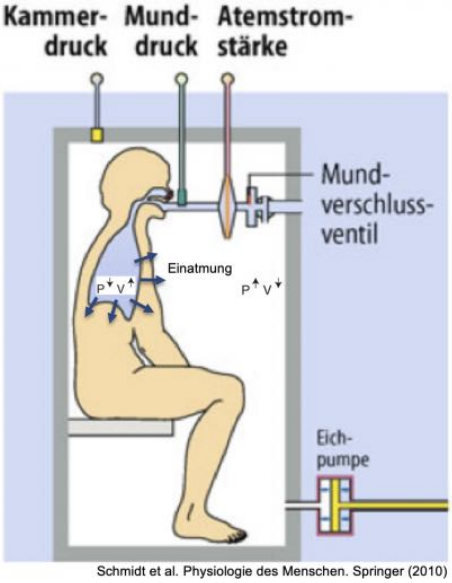
Prinzip der Flussmessungen in Spirometern.

Bestimmung von RV, FRC und TLC

Zur Bestimmung der nicht vollständig ventilierbaren Volumina (RV, FRC, TLC) können verschiedene Methoden angewendet werden.

Ganzkörperplethysmographie

Zur Bestimmung von RV, FRC und TLC wird am häufigsten der volumenkonstante **Ganzkörperplethysmograph** (Body Plethysmograph) verwendet, dessen Funktionsweise auf der Anwendung des Boyle-Mariotte- Gesetzes (P • V = konst.) beruht. Er besteht aus einer Kammer, die gegen die Umgebung abgedichtet werden kann. Bei Atmungsbewegungen der darin sitzenden Person (z.B. Thoraxerweiterung) ändert sich der Alveolardruck. Wenn er abnimmt, strömt Luft in die Lunge ein, dadurch ändert sich auch der Druck in der Kammer. Der Alveolardruck wird aus den Änderungen von Kammerdruck und Munddruck berechnet. Anhand dieser Werte lassen sich auch Strömungswiderstand und Compliance (s.u.) bestimmen. Die Atemstromstärke (V) und die Atemvolumina werden z.B. pneumotachographisch gemessen.

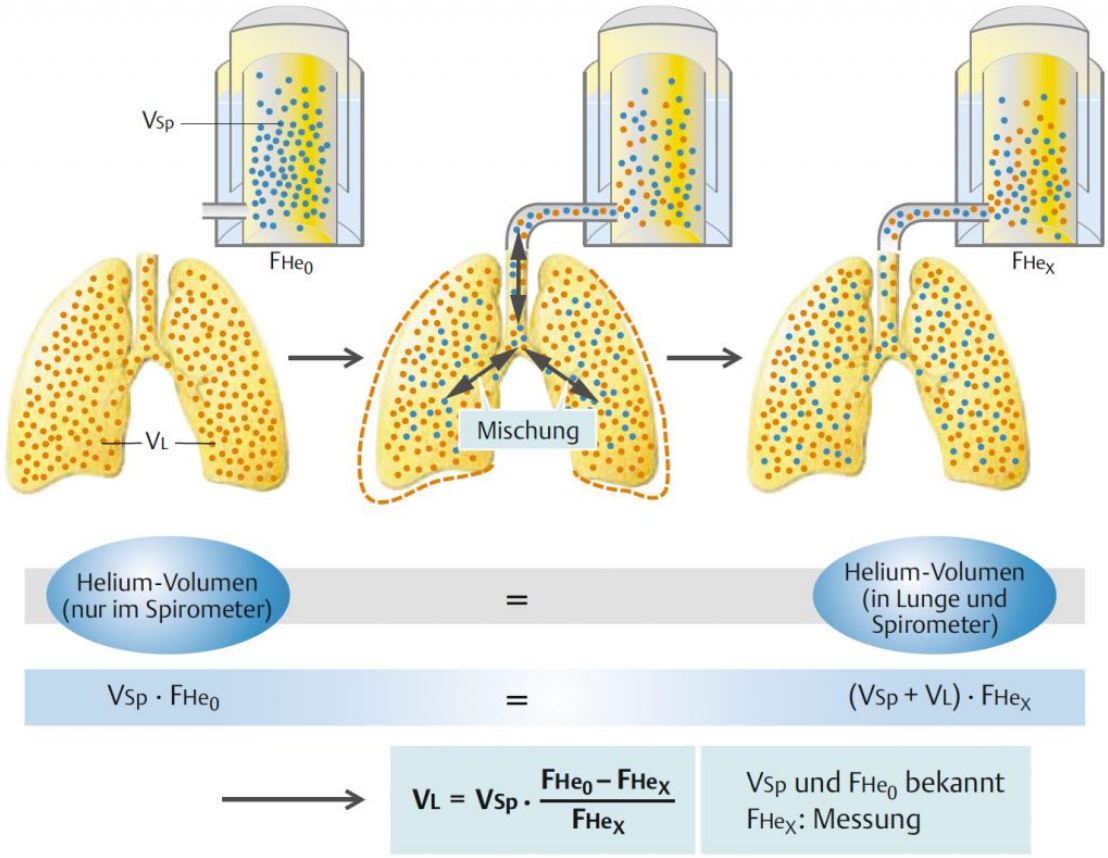


Ganzkörperplethysmographie. Veränderungen am Beispiel der Inspiration. Quelle modifiziert: Schmidt et al, Physiologie des Menschen, Springer-Verlag.

Detailliertere Ausführungen sind im Kap. *Diagnostik des Atmungs-Systems, Lungenvolumina und Kapazitäten* zu finden.

He-Gaseinwasch-Methode

Bei dieser **Fremdgasverdünnungsmethode** wird ein definiertes Volumen eines heliumhaltigen Gasgemischs bekannter He-Konzentration in ein Reservoir (z.B. Spirometerglocke) gefüllt. Nach maximaler Ausatmung (für die RV-Bestimmung), resp. nach passiver Ausatmung (für die FRC-Bestimmung) wird der Proband mit dem Gasreservoir verbunden und atmet dieses Gasgemisch kurzzeitig ein und aus. Das Gas aus Lunge und Spirometer mischen sich. Aus der Bestimmung der Heliumkonzentration im Reservoir kann somit das Ausgangsvolumen (X, also RV oder FRC) errechnet werden.



Bestimmung von RV oder FRC mittels Heliumverdünnungsmethode am Spirometer. V_{sp} = Spirometer-Startvolumen, V_L = Lungen-Startvolumen (RV oder FRC), FHe_0 = Start-He-Konzentration im Spirometer, FHe_X = He-Konzentration im Spirometer nach Mischung mit der Luft aus V_L. Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme-Verlag.

Ein Film zu dieser Methodik ist im Kapitel *Diagnostik des Atmungs-Systems, He-Einwaschmethode* zu finden.

in brief

- **Statische Lungenvolumina und Kapazitäten**: Die totale Lungenkapazität (**TLC**, gesamte Luft in der Lunge) setzt sich aus der Inspirationskapazität (**IC** =Atemzugvolumen [$\mathbf{V_T}$] **+** insp. Reservevolumen [**IRV**]) und der funktionellen Residualkapazität bei Atemruhelage (**FRC** = exsp. Reservevolumen [**ERV**] **+** Residualvolumen [**RV**]) zusammen. Vitalkapazität (**VC** = TLC-RV = IRV+VT+ERV) wird das maximal ventilierbare Volumen genannt.
- Diese Volumina **hängen von Grösse, Geschlecht, und Alter ab** (RV wird mit zunehmendem Alter grösser, VC kleiner).
- **Pathophysiologisch** sind **TLC und VC** kleiner als normal (**Restriktion**) bei verminderter Dehnbarkeit des Lungengewebes und/oder des Thorax, oder bei Verlust von Lungengewebe; grösser als normal z.B. bei einem Lungenemphysem (Verlust an Lungenstruktur und elastischen Retraktionskräften (‚elastic recoil'), zB. COPD). **FRC** ist kleiner bei Adipositas, Liegen (vs. Stehen) oder Restriktion, und grösser z.B. bei einem Lungenemphysem.
- **Diagnostisch** werden die Lungenvolumina mittels **Spirometrie** (Fluss oder Volumenmessung) bestimmt, ausser RV und Kapazitäten, welche RV

beinhalten (FRC, TLC). TLC, FRC und RV wird mittels **Ganzkörperplethysmographie** oder **He-Einwasch-Methode** (o.a.) bestimmt.

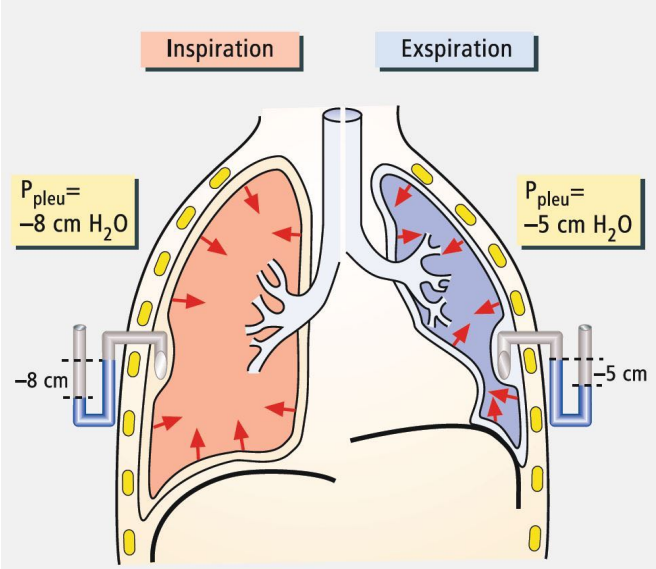
Atmungsmechanik

Um Volumenänderungen erzeugen zu können, muss die Atmungsmuskulatur Kraft aufwenden, um **elastische** und **visköse Atmungs-Widerstände** zu überwinden. Bei sehr langsamer Atmung ist der Einfluss der viskösen Widerstände gering, sodass in diesem Fall die Beziehung zwischen dem Lungenvolumen und dem jeweils wirksamen Druck fast ausschließlich durch die elastischen Eigenschaften von Lunge und Thorax bestimmt wird.

Elastische Atmungswiderstände

Elastische Retraktion der Lunge

Die Lunge steht *in vivo* infolge der **Dehnung** ihrer **elastischen Fasern** und der **Oberflächenspannung** der **Alveolen** (s.u.) unter Zugspannung, d.h. sie hat das Bestreben, ihr Volumen zu verkleinern. Ein Zusammenfallen (Kollabieren) der Lunge wird dadurch verhindert, dass zwischen Lungengewebe und Thoraxwand ein luftfreier Raum (Pleuraspalt) besteht. In diesem flüssigkeitsgefüllten Spalt zwischen den Pleurablättern herrscht ein **subatmosphärischer** („negativer“) **Druck**. Verbindet man eine Kanüle, deren Spitze sich im Pleuraspalt befindet, mit einem Manometer, so lässt sich dieser Druck messen. Bei Ruheatmung liegt er am Ende der Exspiration bei etwa 5 cm H_2O (0.5 kPa) und am Ende der Inspiration bei ca. 8 cm H_2O (0.8 kPa) unter dem Atmosphärendruck. Die Druckdifferenz zwischen dem Pleuraspalt und dem Aussenraum wird verkürzt als **intrapleuraler Druck** ($\mathbf{P_{Pleu}}$) bezeichnet. Nur die Tatsache, dass eigentlich eine Druckdifferenz zwischen dem Intrapleural-Raum und der Umgebung gemeint ist, macht es verständlich, dass man den intrapleuralen Druck als „negativ“ kennzeichnet. Bei einer Verletzung der Brustwand oder der Lungenoberfläche kann sich der Pleuraspalt aufgrund des dort herrschenden subatmosphärischen Drucks mit Luft füllen (Pneumothorax).



Retraktionsbestreben der Lunge. Der elastische Zug des

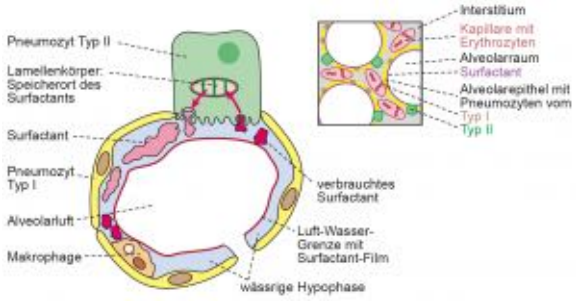
Lungengewebes (Pfeilrichtung) erzeugt einen „negativen" intrapleuralen Druck (P_{Pleu}), der durch ein angeschlossenes Manometer nachgewiesen werden kann. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wiss. Verlagsgesellschaft.

Messung intrapleuraler Druckänderungen. Da bei der direkten Messung des intrapleuralen Drucks die Gefahr besteht, die Lunge zu verletzen, wendet man beim Menschen in der Regel ein weniger riskantes, indirektes Messverfahren an. Man bestimmt an Stelle der Druckänderungen im Pleuraspalt die Veränderungen des **Ösophagusdruckes**. Beide Werte stimmen annähernd überein, weil der Ösophagus ausserhalb der Lunge, aber innerhalb des Thorax liegt und durch die schlaffe Ösophaguswand eine unbehinderte Druckübertragung möglich ist. Praktisch geht man so vor, dass man dem Probanden einen dünnen Katheter, an dessen Ende ein Ballon von 10 cm Länge befestigt ist, in die Speiseröhre einführt. Wenn der Ballon im thorakalen Bereich des Ösophagus liegt, lassen sich über ein angeschlossenes Manometer die atmungsbedingten intrapleuralen Druckänderungen mit ausreichender Genauigkeit registrieren. Ein Film dieser Technik ist im Kapitel *Diagnostik des Atmungs-Systems, Atmungsmuskel-Kontraktilitätsmessung* zu finden.

Oberflächenspannung der Alveolen

Die innere Oberfläche der Alveolen ist von einem Flüssigkeitsfilm bedeckt. Wie an jeder Grenzfläche zwischen Gas- und Flüssigkeitsphase sind daher auch in den Alveolen Anziehungskräfte wirksam, welche die Tendenz haben, die Oberfläche zu verkleinern. Auf dieser Oberflächenspannung in jeder der vielen Alveolen beruhen etwa 65 % des Retraktionsbestrebens der Lunge.

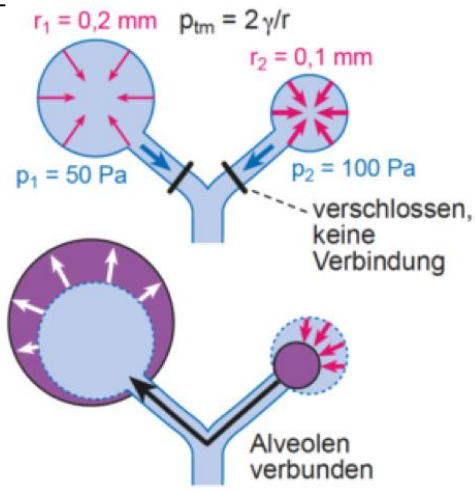
Die Oberflächenspannung der Alveolen ist allerdings kleiner, als dies bei einer Grenzschicht Wasser gegen Luft zu erwarten wäre. Diese Verminderung der Oberflächenkräfte wird durch oberflächenaktive Substanzen bewirkt, die im alveolären Flüssigkeitsfilm enthalten sind und als **Surfactant** bezeichnet werden. Dabei handelt es sich um ein Gemisch aus Proteinen (ca. 10 %) und Lipiden (90%; Glykolipide ca. 5 % und Phospholipide ca. 85 %, insbesondere um Lecithinderivate), für deren Bildung sog. **Typ-II-Alveolarepithelzellen** zuständig sind.



Alveoläre Struktur mit Surfactant. Quelle: Fahlke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier Verlag.

Der **transmurale Druck P_{tm}** der Alveolarwand (Druck, der die Alveole dehnt) wird bestimmt von der **Wandspannung γ** (zusammenziehende Kraft) und dem **Alveolenradius r**: $P_{tm} = 2\gamma/r$ (Laplace-Beziehung), analog zur Beziehung, die wir vom Herzen kennen.

Daraus ergibt sich, dass der Innendruck, der für die Dehnung notwendig ist, bei gleicher Wandspannung steigt, je kleiner eine Alveole ist. Werden zwei unterschiedlich grosse Alveolen verbunden, bläst die kleinere Alveole aufgrund ihres höheren Innendrucks die grössere auf.



Laplace-Beziehung. P_{tm} = transmuraler Druck. Quelle: Fahlke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier-Verlag.

Ist die Bildung oder die Wirksamkeit des Surfactant gestört, so können durch das Kollabieren von Alveolen grössere luftleere Lungengebiete (Atelektasen) entstehen. **Surfactant-Mangel** kann z. B. nach **Atmung von reinem O_2 über längere Zeit** oder bei **Frühgeborenen** als Folge der Unreife der Lunge auftreten. Im ersteren Fall wird das Surfactant durch Oxidation des Dipalmitoyl- Lecithins inaktiviert. Dadurch wird die Entfaltung der Alveolen beeinträchtigt. Darüber hinaus schädigt die Oxidation der Membranlipide die Alveolarmembranen. In beiden Fällen resultiert eine schwere Lungenschädigung mit Ödem und Ausbildung hyaliner Membranen, die als Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome, RDS) bezeichnet wird. Treten bei einer Schwangeren frühzeitige Wehen auf, kann durch Gabe von Corticosteroiden die Lungenreifung beschleunigt werden, und so die Chance, dass genügend Surfactant vorhanden ist bei Geburt, erhöht werden.

Messung der elastische Widerstände

Messung der statischen Druck-Volumen-Beziehungen

Um eine solche **„statische" Druck- Volumen-Beziehung** zu messen, ist es notwendig, die **Atemmuskulatur ‚auszuschalten'**, damit sich allein die elastischen Kräfte auswirken können. Hierzu ist es erforderlich, dass der entsprechend trainierte Proband kurzfristig seine Atemmuskulatur entspannt, oder es muss durch Anwendung von Muskelrelaxanzien während künstlicher Beatmung eine Erschlaffung herbeigeführt werden. Eine Kurve, die unter statischen Bedingungen die Lungenvolumina in Abhängigkeit von den zugehörigen Drücken wiedergibt, wird als **Ruhedehnungskurve oder** auch als **Relaxationskurve** bezeichnet.

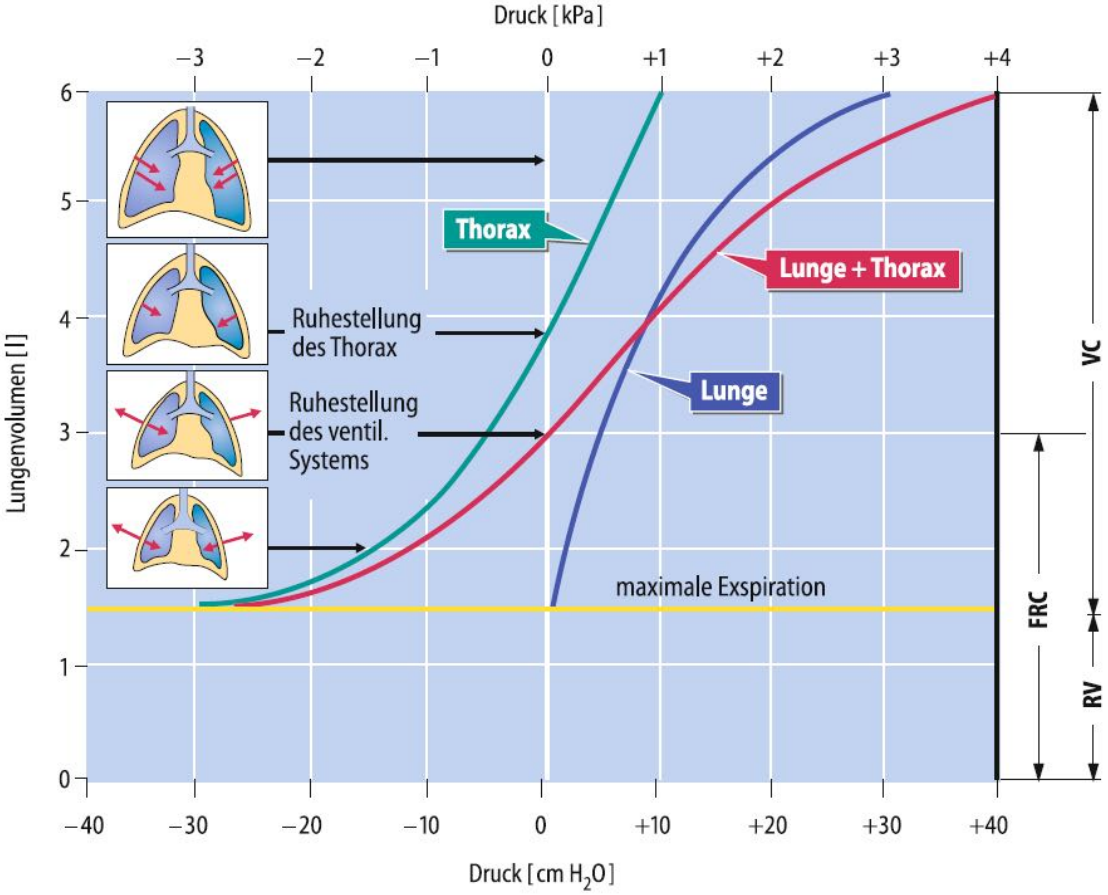
Die **Ruhedehnungskurve des gesamten ventilatorischen Systems** (Abb. unten rot), d.h. von Lunge und Thorax zusammen, lässt sich bestimmen, in dem der Proband ein bestimmtes Luftvolumen inspiriert und bei entspannter Atemmuskulatur die Druckdifferenz zwischen dem alveolären und dem atmosphärischen Druck gemessen wird. Diese Druckdifferenz bezeichnet man als **intrapulmonalen Druck** ($\mathbf{P_{pul}}$). Auf diese Weise werden für verschiedene ein- und ausgeatmete Volumina die zugehörigen intrapulmonalen Drücke bestimmt. Diese Situation ist vergleichbar einem Patienten, dem man unter Narkose bei relaxierter Atemmuskulatur ein definiertes Volumen (z. B. 0.5 l) in die Lunge insuffliert und den für die Dehnung des Atmungsapparates notwendigen Druck im Mundraum misst. Das Ergebnis einer solchen Untersuchung zeigt die rote Kurve in der untenstehenden Abbildung. Die Ruhedehnungskurve von Lunge und Thorax hat einen S-förmigen Verlauf, wobei jedoch im Bereich der normalen Atmungsexkursionen weitgehende Linearität

besteht. In diesem Bereich setzt also das ventilatorische System der Inspirationsbewegung einen näherungsweise konstanten Widerstand entgegen.

Für die **elastische Dehnung des Thorax** ist die Druckdifferenz zwischen dem Pleuraspalt und dem Aussenraum, d.h. der **intrapleurale Druck** ($\mathbf{P_{Pleu}}$) massgebend. Wenn man bei dem oben beschriebenen Verfahren gleichzeitig den intrapleuralen Druck (oder den Ösophagusdruck als Mass für den intrapleuralen Druck) registriert, kann man durch Zuordnung zu den jeweiligen Volumina die Ruhedehnungskurve für den Thorax allein bestimmen. Wie die untenstehende Abbildung zeigt, nimmt die Steilheit dieser Kurve (Abb. unten, grün) mit dem Lungenvolumen zu.

Die **elastische Dehnung der Lunge** schliesslich ist von der Differenz zwischen dem intrapulmonalen und dem intrapleuralen Druck $\mathbf{P_{Pul} - P_{Pleu}}$ abhängig. Die Beziehung zwischen den Lungenvolumina und Werten für $P_{Pul} - P_{Pleu}$ liefert daher die Ruhedehnungskurve der Lunge allein und charakterisiert deren elastisches Verhalten. Diese Kurve (Abb. unten, blau) weist eine mit dem Lungenvolumen abnehmende Steilheit auf. *Ex vivo* wäre das Lungenvolumen einer vollkommen entspannten (kollabierten) Lunge geringer als das Residualvolumen.

Die drei Kurven in der untenstehenden Abbildung zeigen, wie sich die **elastischen Kräfte bei verschiedenen Füllungszuständen der Lunge** auswirken. Das gesamte ventilatorische System befindet sich in einer **elastischen Ruhelage** ($P_{Pul} = 0$), wenn am Ende der normalen Ausatmung die funktionelle Residualkapazität (**FRC**) in der Lunge enthalten ist. In diesem Fall stehen die Erweiterungstendenz des Thorax und das Verkleinerungsbestreben der Lunge im Gleichgewicht. Bei einer inspiratorischen Volumenzunahme verstärkt sich der nach innen gerichtete elastische Zug der Lunge, während gleichzeitig die nach aussen gerichtete Zugwirkung des Thorax abnimmt. Bei etwa 55% der Vitalkapazität hat der Thorax seine Ruhestellung erreicht ($P_{Pleu} = 0$), sodass eine darüber hinausgehende Volumenzunahme zu einer Umkehrung der Zugrichtung führt.



Ruhedehnungskurven des gesamten Atmungsapparats (rot), der Lunge (blau) und des Thorax (grün). Die Druck-Volumen-Beziehungen gelten für passive Veränderung des Lungenvolumens bei entspannter Atmungsmuskulatur. In den eingezeichneten Schemata links sind bei verschiedenen Lungenvolumina die am Thorax und an der Lungenoberfläche angreifenden elastischen Kräfte (rote Pfeile) veranschaulicht. FRC: funktionelle Residualkapazität; VC: Vitalkapazität; RV: Residualvolumen. Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag.

Compliance von Lunge und Thorax

Die **Compliance** ergibt sich aus dem Verhältnis der Volumenänderung zur jeweils dehnungsbestimmenden Druckänderung. Ein Mass für die elastischen Eigenschaften des Atmungsapparates bzw. seiner beiden Teile stellt die Steilheit der jeweiligen Ruhedehnungskurve dar, die als **Volumendehnbarkeit** oder als Compliance bezeichnet wird.

Es gelten die Definitionen:

Compliance von Thorax und Lunge: $$C_{Th+L} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{Pul}}$$

Compliance des Thorax: $$C_{Th} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{Pleu}}$$

Compliance der Lunge: $$C_{L} = \frac{\Delta V}{\Delta (P_{Pul} - P_{Pleu})}$$

Zwischen diesen drei Gleichungen besteht die Beziehung: $$\frac{1}{C_{Th+L}} = \frac{1}{C_{Th}} + \frac{1}{C_{L}}$$

Da die Compliance jeweils den reziproken Wert des elastischen Widerstandes darstellt,

folgt aus der letzten Gleichung, dass sich der elastische Widerstand des gesamten Atmungsapparates aus den Widerständen von Thorax und Lunge additiv zusammensetzt.

Wie die Abbildung zeigt, besitzt die Ruhedehnungskurve des ventilatorischen Systems (Lunge + Thorax) im Bereich der normalen **Atmungsexkursionen** die **grösste Steilheit** und somit die grösste Compliance. In diesem Bereich ergeben sich für den gesunden Erwachsenen folgende Compliancewerte:

$$C_{Th+L} = 0.1\ l \bullet cmH_2O^{-1} = 1\ l \bullet kPa^{-1}$$

$$C_{Th} = 0.2\ l \bullet cmH_2O^{-1} = 2\ l \bullet kPa^{-1}$$

$$C_{L} = 0.2\ l \bullet cmH_2O^{-1} = 2\ l \bullet kPa^{-1}$$

Eine **Abnahme** dieser Werte ist kennzeichnend für die **restriktive Ventilationsstörung**.

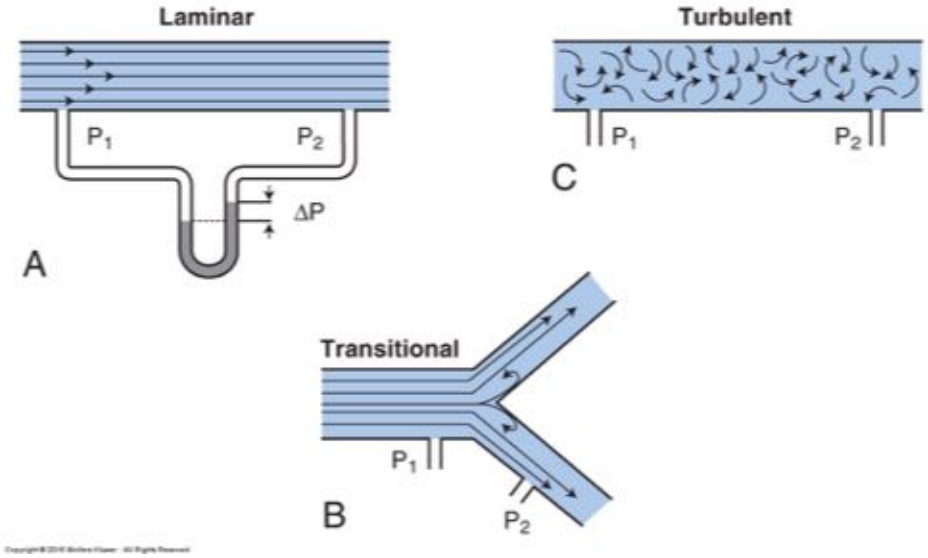
Visköse Atmungswiderstände

Die **viskösen (nichtelastischen) Atmungswiderstände** sind sowohl **bei der Inspiration** als auch **bei der Exspiration** zu überwinden und setzen sich aus folgenden Anteilen zusammen:

- den **Strömungswiderständen** in den leitenden Atemwegen
- den nichtelastischen **Gewebewiderständen**
- den **Trägheitswiderständen**, die so klein sind, dass sie vernachlässigt werden dürfen

Strömungswiderstand

Die **Strömung** der Inspirations- und Exspirationsgase durch die Atemwege wird durch die jeweilige Druckdifferenz zwischen den Alveolen und dem Aussenraum erzeugt. Die Differenz zwischen dem intraalveolären Druck und dem Aussendruck (ΔP) stellt also die »**treibende Kraft**« für die Bewegung der Atemgase dar. Die Strömung in den Atemwegen ist **teilweise laminar**. Vor allem an den Verzweigungsstellen der Bronchien und an pathologisch verengten Stellen treten jedoch Wirbelbildungen (**Turbulenzen**) auf.



Laminare (A) und turbulente (C) Strömung, sowie Strömung bei Verzweigung der

Atemwege (B). Quelle: West & Lucks. Pulmonary Physiology. WolterKluwers Verlag.

Für die laminare Luftströmung gilt das **Hagen-Poiseuille-Gesetz**. Danach ist die Volumenstromstärke $\dot{V}$ der treibenden Druckdifferenz (ΔP), d.h. dem intrapulmonalen Druck P_{Pul}, proportional. Für die Strömung in den Atemwegen gilt also:

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R} = \frac{P_{Pul}}{R}$$

R bezeichnet den **Strömungswiderstand**, der nach dem Hagen- Poiseuille-Gesetz vom Querschnitt und der Länge des Rohres sowie von der Viskosität des strömenden Mediums abhängig ist. Obwohl für die turbulenten Anteile der Gesamtströmung andere Gesetzmässigkeiten gelten, benutzt man diese Gleichung, um den Gesamtströmungswiderstand bei der Atmung zu bestimmen:

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{P_{Pul}}{\dot{V}}$$

R wird gewöhnlich als **Atemwegswiderstand** oder als **Resistance** bezeichnet. Um seine Grösse zu ermitteln, müssen also die Druckdifferenz zwischen Mund und Alveolen (in cm H_2O bzw. kPa) und gleichzeitig die Atemstromstärke (in $l \cdot s^{-1}$) gemessen werden. Bei ruhiger Mundatmung findet man normalerweise Resistancewerte von ca. R = 2 $cmH_2O \cdot l^{-1} \cdot s$ (0,2 kPa $\cdot l^{-1} \cdot$ s). Der Atemwegswiderstand wird normalerweise hauptsächlich von den Strömungsverhältnissen **in der Trachea und den grossen Bronchien** bestimmt, da in den kleinen Bronchien und Bronchiolen der Gesamtquerschnitt stark zunimmt.

Gewebewiderstand

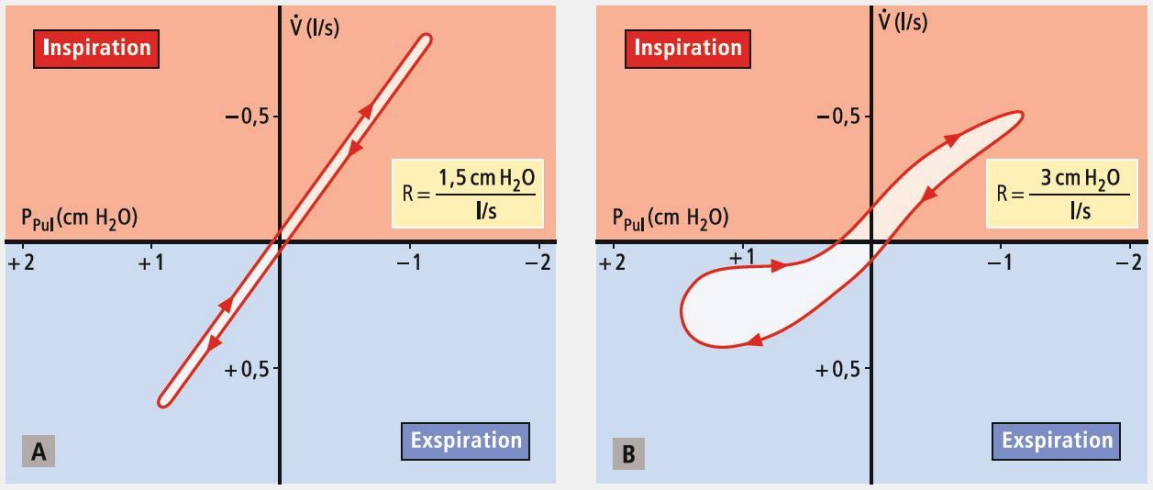
Neben dem Atemwegswiderstand ist bei der Inspiration und der Exspiration noch ein zweiter visköser Widerstand zu überwinden, der durch die Gewebereibung und die nichtelastische Deformation der Gewebe im Brust- und Bauchraum entsteht. Dieser Widerstand ist jedoch verhältnismäßig klein. 90% des viskösen Widerstands werden normalerweise durch die Strömung in den Atemwegen und nur 10% durch die Gewebereibung hervorgerufen.

Bestimmung der Resistance

Die Bestimmung der Resistance erfordert die fortlaufende Messung des intrapulmonalen Drucks. Hierbei wendet man ein indirektes Messverfahren mithilfe des **Ganzkörperplethysmographen** an (s.o.). Zunächst bestimmt man das **intrathorakale Gasvolumen**, das gemessen am Ende einer normalen Exspiration beim Lungengesunden etwa der funktionellen Residualkapazität (FRC) entspricht. Dazu wird am Ende der Ausatmung kurzeitig das Mundstück verschlossen, sodass der Pulmonalraum vom Kammerraum getrennt ist. Bei einer inspiratorischen Anstrengung des Probanden werden dann gleichzeitig die Änderung des Munddrucks und die des Kammerdrucks gemessen. Aufgrund der Kalibrierung mithilfe einer Eichpumpe lässt sich daraus das intrathorakale Gasvolumen V aus dem Druck P berechnen, da $P \times V$ konstant ist.

Für die **Resistancebestimmung** lässt man den Probanden wieder frei atmen. Da infolge des Atemwegswiderstandes die intrapulmonalen Volumenänderungen den Thoraxbewegungen nur verzögert folgen, kommt es zu **Druckänderungen in der Lunge**. Dabei ändert sich der **Druck in der abgeschlossenen Kammer** näherungsweise **proportional** dazu in umgekehrter Richtung. Auf diese Weise ist man in der Lage, den jeweiligen intrapulmonalen Druck P_{Pul} auf dem Umweg über die Messung des Kammerdrucks zu bestimmen. Gleichzeitig wird die **Atemstromstärke** mit dem Pneumotachographen registriert.

Man trägt beide Grössen mit einem Zweikoordinatensystem kontinuierlich auf (Abb. unten). Der Quotient von intrapulmonalem Druck und Atemstromstärke (= Kehrwert der Steigung der Kurve) liefert dann nach der obigen Gleichung den gesuchten Resistancewert.

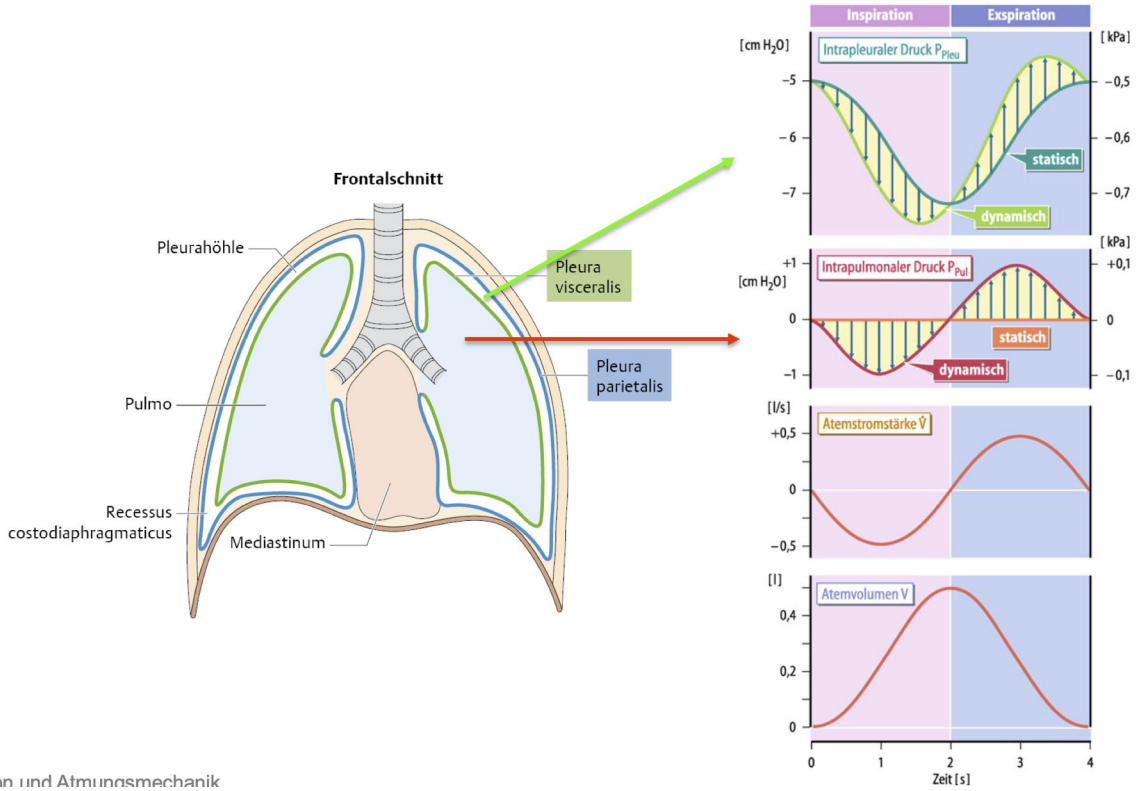


***A** Resistance-Kurve bei einem Probanden mit normaler Lungenfunktion, **B** bei einem Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung. P_{pul} intrapulmonaler Druck. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wiss. Verlagsgesellschaft.*

Druck- und Volumenänderungen bei dynamischer Atmung

Während eines **Atmungszyklus** verändern sich die **intrapleuralen und intrapulmonalen Drücke** in gesetzmässiger Weise. Es ist zweckmässig, zunächst die Druckverläufe bei sehr langsamer Atmung, also unter quasi-stationären Bedingungen, zu betrachten. In diesem Fall dürfen die viskösen Atmungswiderstände vernachlässigt werden. Auf den Pleuraspalt wirkt sich dann nur der elastische Zug der Lunge aus und erzeugt hier einen »negativen« Druck. Während der Inspiration kommt es zu einer zunehmenden, während der Exspiration zu einer abnehmenden Negativierung des **intrapleuralen Drucks** P_{Pleu}. Dieser Druckverlauf ist in der Abb. unten schematisch in dunkelgrün dargestellt und als »statisch« bezeichnet. Der Druck in den Alveolen entspricht jedoch während des gesamten Atmungszyklus etwa dem Aussendruck, sofern die Glottis geöffnet ist, d.h. der **intrapulmonale Druck** P_{Pul} bleibt unverändert (orange).

Bei regulärer (dynamischer) Atmung dagegen führt die inspiratorische Thoraxerweiterung zu einer Senkung des alveolären Drucks unter den Aussendruck. Dies ist insbesondere dadurch bedingt, dass die Luft infolge des viskösen Atemwegswiderstands nicht schnell genug in die Alveolen strömen kann. Bei Ruheatmung sinkt der **intrapulmonale Druck** im Verlauf der Inspiration auf etwa –1 cmH_2O (–0.1 kPa) ab; umgekehrt steigt er während der exspiratorischen Thoraxverkleinerung kurzzeitig auf etwa +1 cmH_2O (+0.1 kPa) an, dunkelrote Kurve). Diese intrapulmonalen Drücke wirken sich auch auf den Pleuraspalt aus und beeinflussen additiv den **intrapleuralen Druckverlauf** (blaue Pfeile). Die intrapleuralen Druckänderungen im Atmungszyklus sind also von den Thoraxexkursionen, der elastischen Zugspannung der Lunge und dem Strömungswiderstand in den Atemwegen abhängig.



Druckverläufe (schematisch) während der Atembewegung. Zeitliche Änderung des intrapleuralen Drucks PPleu, des intrapulmonalen Drucks PPul, der Atemstromstärke V und des Atemvolumens V während eines Atmungszyklus. Die als »statisch« gekennzeichneten Druckverläufe würden gelten, wenn nur elastische Atmungswiderstände zu überwinden wären. Infolge der zusätzlich vorhandenen viskösen Widerstände kommt es inspiratorisch zu einer Negativierung und exspiratorisch zu einer Positivierung von PPleu und PPul (dargestellt durch blaue Pfeile). Quelle: viamedici und Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag. (modifiziert)

Atmungsarbeit

Druck-Volumen-Diagramm und Atemschleife

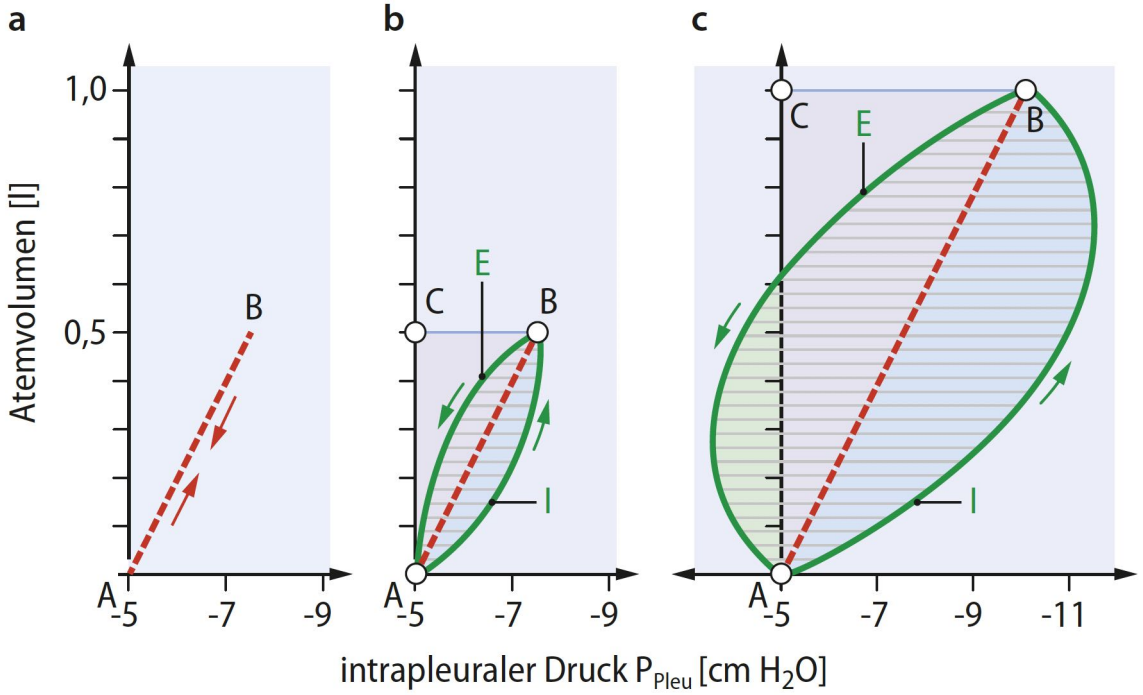
Einen Überblick über die Druck- Volumen-Beziehungen im Atmungszyklus liefert die Aufzeichnung der geförderten Atemvolumina in Abhängigkeit von den jeweiligen intrapleuralen Drücken (Druck-Volumen-Diagramm; Abb. unten).

Wären bei der Inspiration allein **elastische Widerstände** zu überwinden, so müsste jede Volumenänderung in der Lunge der jeweiligen Änderung des intrapleuralen Druckes näherungsweise direkt proportional sein. Im Druck-Volumen- Diagramm würde die Abhängigkeit der beiden Grössen durch eine Gerade dargestellt (**a**). Bei der Exspiration müsste dieselbe Gerade in umgekehrter Richtung durchlaufen werden.

Wegen der zusätzlich zu überwindenden **viskösen Atmungswiderstände** ist jedoch die während der Inspiration aufgenommene Kurve nach unten durchgebogen (**b**). Für die Förderung eines bestimmten Volumens ist also eine stärkere Abnahme des intrapleuralen Drucks notwendig, als dies nach Massgabe der Proportionalitätsgeraden der Fall wäre. Erst am Ende der Einatmung (im Punkt **B**) erreicht die Inspirationskurve die Gerade, weil jetzt keine Bewegung mehr stattfindet und nur noch die elastische Zugspannung wirksam ist. Die Exspirationskurve ist infolge der viskösen Widerstände in umgekehrter Richtung durchgebogen und erreicht am Ende dieser Atmungsphase wie der den Ausgangspunkt **A**. Der geschilderte Kurvenverlauf des dynamischen Druck-Volumen-Diagramms wird manchmal auch als **Atemschleife** bezeichnet.

Während in **b** die Atemschleife für die **Ruheatmung** dargestellt ist, gibt **c** die ent-

sprechende Kurve **bei vertiefter und beschleunigter Atmung** wieder. Die Vertiefung kommt in einem verdoppelten Atemzugvolumen, die Beschleunigung in einer stärkeren Durchbiegung der Inspirations- und Exspirationskurve zum Ausdruck. Die stärkere Durchbiegung erklärt sich daraus, dass bei raschen alveolären Druckänderungen die Strömung nicht schnell genug folgen kann. Bei hoher Atmungsfrequenz wirken sich also die viskösen Atemwegswiderstände stärker aus als bei Ruheatmung.



*Atmungszyklus im Druck-Volumen-Diagramm. **a** Fiktive Atmung gegen rein elastische Widerstände. **b** Normale Ruheatmung. **c** Vertiefte und beschleunigte Atmung; I=Inspiration; E=Exspiration. Die Anteile der Atmungsarbeit werden durch folgende Flächen dargestellt: rot: inspiratorische Arbeit gegen die elastischen Widerstände; waagerecht schraffiert: inspiratorische und exspiratorische Arbeit gegen die viskösen Widerstände; grün: Anteil der Exspirationsarbeit, der durch die Exspirationsmuskeln aufgebracht werden muss. Quelle: Brandes et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag.*

Atmungsarbeit

Die **physikalische Arbeit**, die bei der Überwindung der elastischen und viskösen Widerstände geleistet wird, ergibt sich aus dem Produkt aus Druck und Volumen. Im Druck-Volumen-Diagramm lässt sich die Arbeit als Fläche veranschaulichen (Integral $\int P \cdot dV$). Die roten Flächen stellen die inspiratorische Arbeit gegen die elastischen Widerstände dar. Unter dynamischen Bedingungen kommt sowohl bei der Inspiration als auch bei der Exspiration noch ein Arbeitsanteil hinzu, der zur Überwindung der viskösen Widerstände benötigt wird (waagerecht schraffiert. Bei forcierter Atmung (**c**) muss sogar für die Exspiration aktive Muskelarbeit geleistet werden (grün schraffiert).

O_2-Verbrauch der Atemmuskulatur Insgesamt werden bei ruhiger Atmung etwa 2% des aufgenommenen Sauerstoffs für die Kontraktionsarbeit der Atemmuskeln benötigt. Bei körperlicher Arbeit steigt allerdings der Energiebedarf der Atemmuskulatur überproportional an, verglichen mit der erzielten Zunahme des Atemzeitvolumens und der O_2-Aufnahme in der Lunge. So ist es zu verstehen, dass bei schwerer körperlicher Belastung bis zu 15% des aufgenommenen Sauerstoffs für die Atmungsarbeit zur Verfügung gestellt werden müssen.

in brief

- Die **Atmungsmuskulatur** muss **Arbeit** leisten, um die elastischen und viskösen Widerstände zu überwinden. Je grösser der Atemfluss ist, desto grösser ist der Anteil der viskösen Widerstände.
- Der **elastische Widerstand** setzt sich *in vivo* aus dem elastischen **Widerstand der Lunge** (Dehnung der elastischen Fasern des Lungenegwebes, Überwindung der Oberflächenspannung der Alveolen), sowie dem elastischen **Widerstand des Thorax** (Dehnung von Muskeln und weiteren Strukturen).
- Die **Oberflächenspannung der Alveolen** wird durch **Surfactant**, das in den letzten Schwangerschaftswochen aufgrund von Hormoneinwirkung (Cortisol u.a.) gebildet wird, reduziert. Beatmung mit reinem Sauerstoff kann die Surfactantbildung beeinträchtigen.
- In der **Atemruhelage** (FRC, am Ende einer passiven Ausatmung) halten sich die elastischen Retraktionskräfte der Lunge und die (nach aussen gerichteten) Kräfte des Thorax, die sein Volumen bis zu seiner (isolierten) Ruhestellung erweitern möchten, die **Waage**. Aufgrund der in die Gegenrichtung „ziehenden" Kräfte entsteht ein subatmosphärischer **Druck im Intrapleuralspalt** (ca. – 5 cmH_2O, 0.5 kPa), der bei Inspiration grösser (d.h. negativer) wird und bei Exspiration auch positiv werden kann.
- Der Atemfluss kommt dank Druckdifferenzen zwischen Lunge (P_{Pul}) und Umgebung zustande
- Die **Compliance** (Dehnbarkeit) der Strukturen ist *in vivo* wie folgt definiert: Lunge+Thorax: $C_{Th+L} = \Delta V/\Delta P_{Pul}$, Thorax: $C_{Th} = \Delta V/\Delta P_{Pleu,}$ Lunge: $C_{L} = \Delta V/\Delta (P_{Pul}.P_{Pleu})$
- Der **viskös Widerstand** setzt sich zusammen aus den **Strömungswiderständen (90%)** der luftleitenden Atemwege, dem nicht-elastischen **Gewebewiderstand** (Gewebereibung, nicht-elast. Deformation) und Trägheitswiderständen.
- Gemäss **Hagen-Poiseuille-Gesetz** (für laminare Strömung) ist der **Strömungswiderstand** $R = \Delta P/V$, resp. $\mathbf{R=P_{Pul}/V}$, wobei der Atemwegswiderstand hauptsächlich durch die Strömungsverhältnisse in Trachea und grossen Bronchien bestimmt wird.
- Je grösser der Atemfluss ist, desto grösser sind – infolge des Strömungswiderstandes – die Druckschwankungen im Intraleuralspalt.
- Die **physikalische Atmungsarbeit** kann im Druck-Volumen-Diagramm (Intrapleuraldruck-Atemvolumen) veranschaulicht werden. Der O_2-Verbrauch der Atmungsmuskulatur beträgt in Ruhe ca. 1-2%, kann jedoch bei intensiver körperlicher Aktivität bis 15% des Gesamt-O_2-Verbrauchs ausmachen.
- **Pathophysiologisch** erhöhen restriktive Erkrankungen u.U. die Atmungsarbeit gegen die elastischen Widerstände, obstruktive Erkrankungen erhöhen die Atmungsarbeit gegen die viskösen Widerstände. Die Resistance-Kurve öffnet sich.
- **Diagnostisch** können die **elastischen Widerstände** am relaxierten Menschen statisch ermittelt werden mittels Druckmessungen am Mund (≈ Intrapulmonal-Druck, P_{Pul}) und im Oesophagus (≈ Intrapleural-Druck, P_{pleu}). Die **Resistance** (Strömungswiderstand, eine Annäherung des **viskösen Widerstandes**) wird mittels Druckänderung im Gankörperplethysmograph und Messung des Atemstroms (via Pneumotachograph o.a.) bestimmt.

Study Questions

- Bei einer Person mit Lungenembolie vergrössert sich das Totraumvolumen. Wie ist dies mechanistisch zu erklären und mit welchen technischen Hilfsmitteln kann das gesamte Totraumvolumen bestimmt werden?
- Eine 83-kg schwere Person wird ins Spital eingeliefert und muss mechanisch beatmet werden. Der Pflegefachmann will ein 'natürliches' Atemzugvolumen einstellen und wählt 6 ml/kg Körpergewicht (übliche Einstellung 6-8 ml/kg KG). Die Frequenz stellt er auf 15 min^{-1}. Führt seine Einstellung zu einem Atemzugvolumen, das der Spontanatmung einigermassen entspricht? Wie müssten die Einstellungen bei dieser Person verändert werden, um die alveoläre Ventilation zu verbessern bei gleicher Minutenventilation?
- Das sog. Valsalva-Manöver benutzen wir zum Beispiel bei Erkältungen, beim Fliegen und Tauchen, oder zum Test der Barorezeptor-Funktion. Welches sind in den genannten Fällen Ursache und Wirkung, und welche unerwünschten Nebenwirkungen könnte dieses Manöver bei Gesunden, resp. bei Patienten, haben?
- Welche Druckveränderungen sind beim Müller-Manöver in Lunge und Intrapleural-Raum zu erwarten, wozu dient dieses Manöver und wann treten diese Veränderungen im pathophysiologischen Kontext auf? Welche pathophysiologischen Konsequenzen können diese Druckveränderungen nach sich ziehen?
- Welche Atemvolumina werden bei sportlichen Tätigkeiten vergrössert, resp. verkleinert, und welche maximalen Volumina, resp. Kapazitäten, werden auch bei maximaler körperlicher Anstrengung und spontaner Ventilation nie erreicht? Erwarten Sie unterschiedliche Veränderungen bei jungen (18j) vs. alten (80j) gesunden Personen?
- Welche physiologischen und pathophysiologischen Beispiele können für vergrösserte, resp. verminderte TLC und VC aufgeführt werden und wie können wir diese Veränderungen mechanistisch begründen?
- Sie stellen bei einer spirometrischen Lungenfunktionsmessung fest, dass die Fluss- und Volumenwerte nicht stimmen. Was können mögliche Ursachen sein bei Verwendung 1) eines Glockenspirometers, 2) eines Pneumotachographen, 3) einer Turbine, und 4) einer ultraschallbasierten Messmethodik?
- Welche Veränderungen der Lungenvolumina, der Atmungsmechanik und der Lungen-Belüftung erwarten Sie, wenn sich eine gesunde Person hinlegt? Welche zusätzlichen Veränderungen sind zu erwarten, wenn eine Person etwas korpulenter ist und mit welchen Messmethodiken würden Sie diese Veränderungen zeigen (begründen Sie Ihre Wahl)?
- Welche Veränderungen erwarten wir bei Ruhedehnungskurven und Compliance von Lunge und Thorax, sowie der statischen Lungenvolumina und Kapazitäten bei einem vollständigen, einseitigen Pneumothorax unter der Annahme, dass keine offene Verbindung mehr besteht zwischen Lunge und Intrapleural-Spalt, resp. Intrapleural-Spalt und Umwelt?
- Wie erklärt sich das „respiratory distress syndrome" eines sehr Frühgeborenen, welches noch kein Surfactant gebildet hat und noch kein Surfactant bekam?
- Wie können wir die Veränderung der Kurvenform und der Resistance im Falle

einer Atemwegsobstruktion physikalisch erklären?
- Welche Veränderung der Atmungsarbeit und der Atemschleife sind bei einer Person mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) verglichen zu einer gesunden Person gleichen Alters und Geschlechtes bei erhöhter Minutenventilation (z.B. 30 $l \cdot min^{-1}$) zu erwarten?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

12

Mechanische Beatmung

Lernziele[M]

Sie können

- die respiratorisch bedingten Gefahren und adäquate Massnahmen bei einem Bewusstlosen beschreiben
- die unterschiedlichen Techniken nicht-maschineller Beatmung diskutieren
- die prinzipiellen Unterschiede maschineller Beatmungstechniken und deren pathophysiologischen Implikationen charakterisieren

Jede Unterbrechung der Atmungsfunktion stellt eine lebensbedrohliche Situation dar. Den Zeitpunkt, an dem es zum **Atmungs- und Herz-Kreislaufstillstand** kommt, bezeichnet man als den Eintritt des **klinischen Todes**. Von da an dauert es in der Regel 5–10 min, bis infolge O_2-Mangels und CO_2-Anhäufung die Zellen in lebenswichtigen Organen **irreparabel geschädigt** sind, bis also der **biologische Tod** eintritt. In dieser kurzen Zeitspanne besteht die Möglichkeit, durch Anwendung lebensrettender Sofortmassnahmen eine Wiederbelebung zu erreichen.

Eine Störung der Atmungsfunktion kann aufgrund von unterschiedlichen Ursachen eintreten, u.a. durch Verlegung der Atemwege, Thoraxverletzungen, schwere Störungen des Gasaustauschs sowie des zentralen Atmungsantriebs als Folge von Vergiftungen oder Hirnverletzungen. Nach einem plötzlichen Atmungsstillstand bleibt die Kreislauffunktion noch eine gewisse Zeit erhalten. So ist z.B. der Puls an der A. carotis noch 3–5 min danach nachweisbar. Tritt jedoch primär ein Herzstillstand ein, so sistiert die Atmung bereits nach 30–60 s.

Freihaltung der Atemwege

Bei einem Bewusstlosen fehlen die Schutzreflexe (z.B. Niesen, Husten), die normalerweise zur Freihaltung der Atemwege dienen. Kommt es in dieser Situation zum Erbrechen oder zur Blutung in den Nasen-Rachen-Raum, können die zuleitenden Atemwege verlegt werden. Aber auch ohne diese Komplikationen ist bei einem Bewusstlosen in Rückenlage ein Verschluss der Atemwege dadurch möglich, dass der Unterkiefer mit der Zunge nach hinten sinkt. Die erste Wiederbelebungsmassnahme muss also in einer schnellen Säuberung des Mund- und Rachenraums bestehen. Noch wichtiger ist es jedoch, den Verschluss der Atemwege durch die zurückfallende Zunge zu beseitigen. Dies geschieht durch Überstrecken des Kopfes in den Nacken und gleichzeitiges Anheben des Unterkiefers.

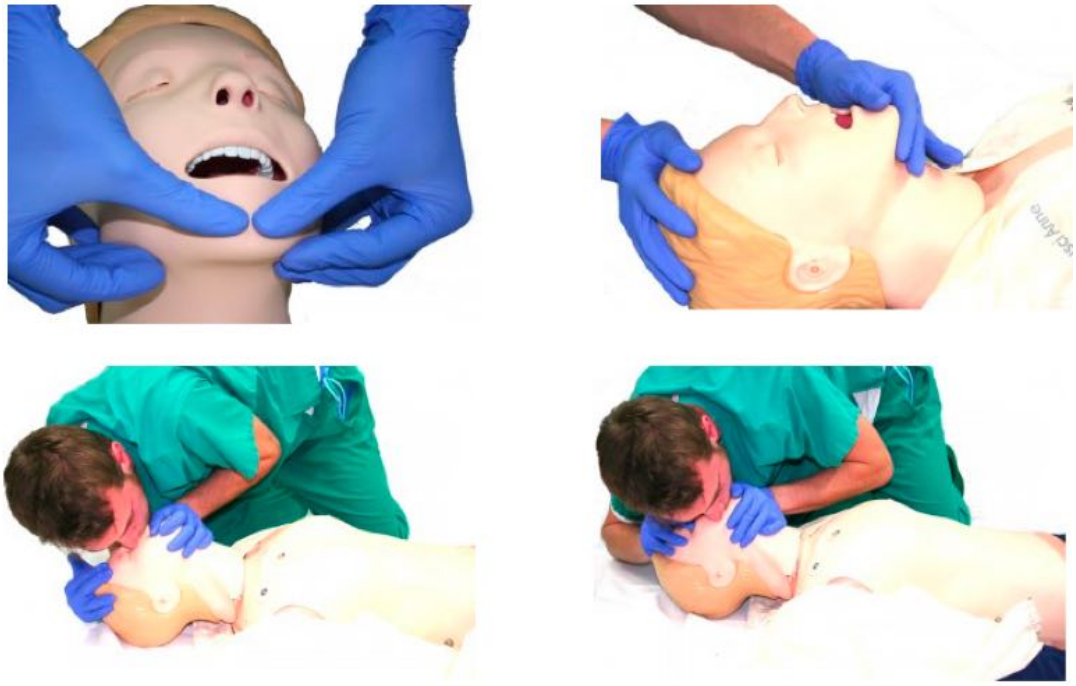
Mensch-zu-Mensch-Beatmung

Für die künstliche Beatmung ohne Hilfsmittel, d.h. als Notfallmassnahme, ist die Atemspende die Methode der Wahl. Diese kann als Mund-zu-Nase-Beatmung oder Mund-zu--

Mund durchgeführt werden.

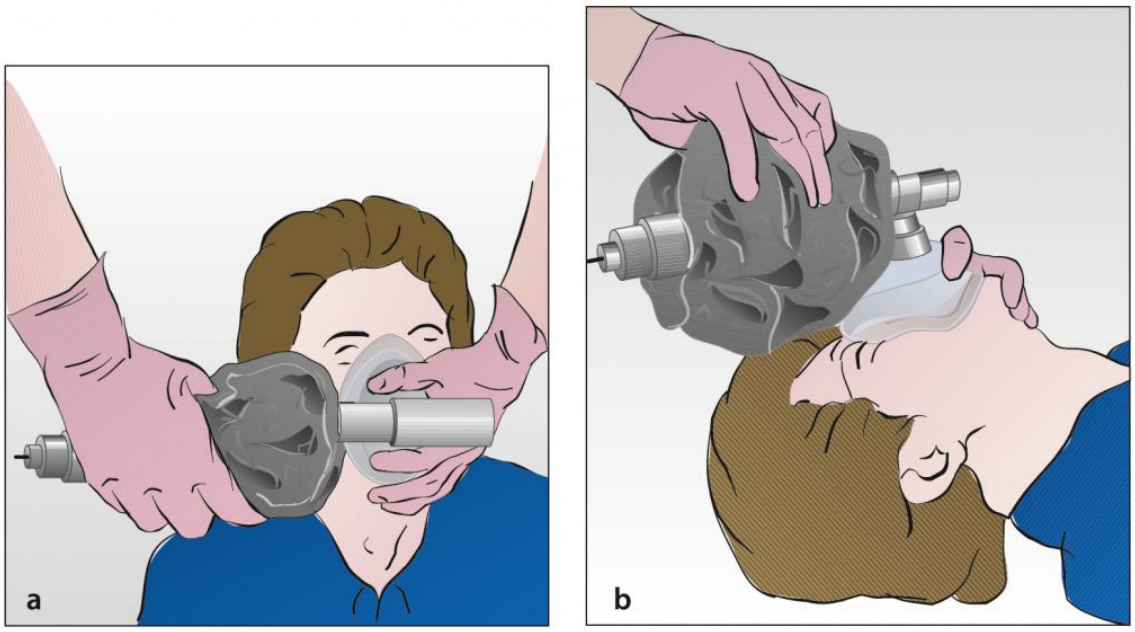
Bei der **Mund-zu-Nase-Beatmung** wird der Kopf des Patienten mit einer Hand, die an der Stirn-Haargrenze liegt, nach hinten überstreckt. Mit der zweiten Hand wird der Unterkiefer angehoben und gleichzeitig der Mundverschluss durch den über die Lippen gelegten Daumen abgesichert. Der Beatmende setzt nach einer tiefen Inspiration seinen geöffneten Mund über die Nase des Patienten fest auf. Während der nachfolgenden Insufflation (Lufteinblasung) muss die Hebung des Thorax beobachtet werden. Danach entfernt der Beatmende seinen Mund vom Gesicht des Patienten, worauf die Luft infolge der Lungenelastizität passiv entweicht. Die Senkung des Thorax ist ebenfalls zu kontrollieren.

Bei der **Mund-zu-Mund-Beatmung**, der sog. Standardmethode, liegen in gleicher Ausgangsstellung die Finger an der Stirn-Haargrenze bzw. unter dem Kinn des Patienten. Der Beatmende setzt seinen Mund über den Mund des Patienten fest auf und verschliesst mit seiner Wange die Nasenöffnung. Er kann auch die Nasenflügel mit Daumen und Zeigefinger der über der Stirn liegenden Hand zusammendrücken. Bei der Insufflation und dem nachfolgenden Entweichen der Luft sind wiederum die Thoraxbewegungen zu kontrollieren.



Oben links: Öffnen des Mundes durch herunterdrücken des Unterkiefers (Atemwege frei?); oben rechts: Reklination des Kopfes ; unten links: Mund-zu-Nase-Beatmung bei zugehaltenem Mund; unten rechts: Mund-zu-Mund-Beatmung bei zugehaltener Nase. Quelle: www.storm4life.de

Sofern schnell verfügbar, werden zur Wiederbelebung der Atmung auch einfache Hilfsgeräte eingesetzt, die u. a. aus einer Atemmaske und einem manuell ausdrückbaren **Atembeutel** bestehen. Falls vorhanden und möglich, kann eine Sauerstoff-Druckflasche angeschlossen werden, was zu einer besseren Oxygenierung führen kann.



Beatmung mit Beatmungsbeutel und Beatmungsmaske. Quelle: Ziegenfuss, Notfallmedizin, Springer Verlag.

Bei der Wiederbelebung mit Herzdruckmassage und Atemspende sehen die Leitlinien bei Kreislauf- und Atemstillstand ein Verhältnis von Herzdruckmassage zu Atemspende von 30:2 vor, d.h. auf 30 Thoraxkompressionen (100-120•min^{-1}) folgen zwei Beatmungsstösse (Swiss Resuscitation Council 2015).

in brief

- Eine **Störung der Atmungsfunktion** kann durch **mechanische Störungen** (Atemwegsobstruktion, Thoraxverletzungen, Hirnverletzungen) oder **zentral-chemische Störungen** (Störungen des Gasaustausches, Vergiftungen) bedingt sein.
- Bei Herzstillstand sistiert die Atmung innert 30-60s (während bei Atemstillstand die Herztätigkeit noch 3-5 min erhalten sein kann).
- Bei Bewusstlosen fehlen die **Schutzreflexe** (Niesen, Husten etc.); in Rückenlage stellen bei Bewusstlosen – nebst Fremdkörpern in den Atemwegen – **zurückfallende Zunge und Unterkiefer** eine Gefahr für eine Atemwegsobstruktion dar.
- Eine **Überdruck-Beatmung** kann vom **Mund** eines Helfers zum Mund oder zur Nase des/der Bewusstlosen erfolgen, wobei auf die Freilegung der Atemwege und den Erhalt der Zirkulation zu achten ist (2 Atemzüge : 30 Herzdruckmassagen [5 cm] mit Frequenz 100-120 min^{-1}).
- Ein **Atembeutel** mit Sauerstoff-Anschluss kann die Oxygenierung verbessern.

Mechanische Beatmung

Die mechanische Beatmung dient als **Unterstützung oder Ersatz** einer unzureichenden Spontanatmung eines Patienten, wobei die Ursache einer respiratorischen Insuffizienz in einer Störung der Atemmechanik, in einer Lungenschädigung sowie einer zentralen oder

peripheren Atemlähmung liegen kann. Während bei **assistierter Beatmung** eine vorhandene Spontanatmung des Patienten unterstützt werden soll (z.B. durch Aufrechterhaltung eines konstanten positiven Drucks in den Atemwegen), übernimmt bei der **kontrollierten Beatmung** eine mechanische Einheit die gesamte Ventilation.

Eine **physiologische Atembewegung** wird durch die **Unterdruck-Beatmung** („Eiserne Lunge“) erzeugt, bei welcher der Thorax durch einen äusseren Unterdruck gedehnt und so eine Inspiration erzeugt wird.

Der folgende Film erklärt das Funktionsprinzip der eisernen Lunge.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=2663

Quelle: The Iron Lung and Polio (www.youtube.com/watch?v=cUCqsl6JROg)

Der folgende Film zeigt in eindrücklicher Weise, was es heisst, fast sein ganzes Leben in der eisernen Lunge zu verbringen.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=2663

Quelle: Polio revisited (www.youtube.com/watch?v=iFu0wC8e154)

Die Eiserne Lunge findet heute (Stand: 2020) – ausser bei ganz wenigen Polio-Überlebenden – keine Anwendung mehr, wurde aber im Rahmen der COVID-19-Pandemie wieder ins Gespräch gebracht.

Heute gibt es für langzeitbeatmete Personen unter gewissen Voraussetzungen (vgl. Film) eine weitere Möglichkeit der natürlichen Beatmung, die Phrenikus-Stimulation. Der folgende Film erklärt deren Funktion und lässt auch eine Patientin zu Wort kommen.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=2663

Quelle: Phrenic Nerve Pacer (www.youtube.com/watch?v=yrXHbSoaaMA)

Ähnliche Methoden werden aktuell (2020) in einem Clinical Trial getestet (lungpacer.com), resp. entwickelt (nicht-invasives phrenic pacing mittels externer Magnetstimulation), um auch **vorübergehend eine natürliche Atmung** zu gewährleisten. Die **„Lungpacer-Methode“** stimuliert die Phrenicus-Nerven über Elektroden, die via Venen in die Nähe der Nerven gebracht werden.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=2663

Quelle: Lungpacer Medical Inc. (https://youtu.be/COYVMtlhEPI)

Die „**Magnetstimulations-Methode“** versucht, mittels nicht-invasiver Magnetstimulation, eine Atembewegung erzeugen.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=2663

Quelle: Sander et al. (2010, Muscle & Nerve)

Beide Optionen wären auch geeignet, eine Überdruck-Beatmung (s.u.) zu unterstützen.

Die heute im Akutfall in der **Klinik** eingesetzte, kontrollierte Beatmungsform ist die **Überdruck-Beatmung**, bei der nach Intubation des Patienten eine Pumpe das Atemzugvolumen in die Lunge insuffliert. Hierbei unterscheidet man eine **volumenkonstante Beatmung**, bei der ein vorgegebenes Luftvolumen unter Druckzunahme zugeführt wird (Gefahr eines Barotraumas), von einer **druckkonstanten Beatmung**, bei der die mechanische Inspiration beendet wird, sobald ein vorgegebener Beatmungsdruck überschritten wird.

Während bei der Spontanatmung ein intrapulmonaler Unterdruck während der Inspiration entsteht, wodurch die grösseren thorakalen Gefässe des Niederdrucksystems gedehnt werden und somit der Strömungswiderstand abnimmt, wird bei der Überdruck-Beatmung ein **positiver intrapulmonaler Druck** erzeugt, der zu einer **Kompression der Blutgefässe** führt. Diese Situation wird noch **verstärkt, wenn** auch während der gesamten Exspiration ein positiver Druck aufrechterhalten wird [**PEEP**– (*positive end-expiratory pressure*-)Beatmung].

Der folgende Film erklärt die physiologischen Auswirkungen einer Überdruck-Druckbeatmung.

Ein interaktives Element oder Medienelement wurde aus dieser Version entfernt. Sie können es hier online ansehen:
https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=2663

Nachfolgend sind die unterschiedlichen Beatmungsmodi erklärt (für speziell Interessierte).

Ein interaktives Element oder Medienelement wurde aus dieser Version entfernt. Sie können es hier online ansehen:
https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=2663

in brief

- Die **mechanische Beatmung** dient als **Unterstützung oder Ersatz** einer unzureichenden Spontanatmung infolge einer respiratorischen Insuffizienz, einer Störung der Atmungsmechanik, einer Lungenschädigung, und/oder einer zentralen oder peripheren Atemlähmung. Man unterscheidet zwischen **zwei atemmechanisch prinzipiell unerschiedlichen Techniken**, der Überdruck- und Unterdruck-Beatmung.
- **Überdruck-Beatmung** (übliche Beatmungsgeräte) wird als assistierte Beatmung (über Maske oder Tubus) oder kontrollierte Beatmung (über Tubus) eingesetzt.

  Bei der **assistierten Beatmung** triggert der Patient (Druck- oder Fluss-Messung) den Atemzug (startet also die Einatmung). Die Unterstützung folgt druck- oder volumen-kontrolliert.
  Bei der vollständig **kontrollierten Beatmung** wird das Atmungsmuster (f_R und V_T) durch das Beatmungsgerät gegeben. Häufig wird ein kontinuierlicher positiver Druck eingestellt, der auch am Ende der Exspiration erhalten bleibt (**PEEP**), um die Rekrutierung der Alveolen zu optimieren und einen Atemweg-Kollaps zu verhindern.
- **Unterdruck-Beatmung** (physiologische Atmungsmechanik)

  Die ‚**eiserne Lunge'** umgibt den ganzen Körper (ausser den Kopf) mit einem sub-atmosphärischen Druck, was Thorax und Lunge 'nach aussen' zieht und so eine phyiologische Inspiration erlaubt.
  Die **Phrenicus-Stimulation** bewirkt eine Zwerchfellkontraktion, was ebenfalls eine physiologische Inspiration mit sub-atmosphärischem Druck in der Lunge bewirkt (wenn auch ohne gleichzeitige Intercostalmuskel-Aktivierung) und insbesonder einer Atrophie des Zwerchfells entgegenwirkt.
- **Pathophysiologisch** führt eine Überdruck-Beatmung zu einer raschen Atrophie und **Funktionsstörung des Zwerchfells** (VIDD, ventilator-induced diaphragmatic dysfunction). Weiter besteht das Risiko einer **Lungenschädigung** durch den intra-pulmonalen Überdruck. Der PEEP kann – je nach Grösse – auch negative Konsequenzen für die **Hämodynamik** haben (Erhöhung des Lungengefässwiderstandes mit den bekannten Konsequenzen).
- **Klinisch** wird in erster Linie (und der Einfachheit halber) die **Überdruck-Beatmung** eingesetzt. Einige Tetraplegiker mit denervierten Phrenicus-Nerven haben sog. **Phrenicus-Pacer–Elektroden implantiert**. Aktuell laufen klinische Studien zu Phrenicus-Stimulation über intravasale Elektroden im Rahmen der Beatmung auf der Intensivstation, während die nicht-invasive Phrenicus-Stimulation noch in der Entwicklungsphase steckt.

Study Questions

- Wie können wir erklären, dass das Herz bei einem Atmungsstillstand noch einige Minuten weiterschlägt, während die spontane Atmung bei einem Herzstillstand innert einer Minute aufhört?
- Weshalb ist die Beobachtung der Thoraxbewegungen bei der Mund-zu-

Nase/Mund-Beatmung sowohl bei Inspiration als auch bei Exspiration wichtig und welches Problem kann eintreten, wenn dem zu wenig Beachtung geschenkt wird? Bei welcher pneumologischen Patientengruppe erwarten Sie grössere Schwierigkeiten und weshalb ist dies so?

- Welchen Vorteil kann die Anwendung eines Beatmungsbeutels haben, zusätzlich zur besseren Hygiene, wenn das entsprechende Zusatzmaterial zur Verfügung steht?
- Welche unterschiedlichen Effekte auf das Herz-Kreislauf-System hat die Positiv-Druck-Beatmung gegenüber der eisernen Lunge, resp. der Phrenicus-Stimulation?
- Was könnten Vorteile sein, wenn die mechanische Positiv-Druck-Beatmung durch eine Phrenicus-Stimulation unterstützt wird?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

13

Gasaustausch

Pulmonaler Gasaustausch

Lernziele

Sie können

- die verschiedenen Determinanten und Einflussfaktoren des pulmonalen Gasaustausches beim Gesunden und Kranken erläutern
- die unterschiedlichen Messtechniken für O_2-Aufnahme, CO_2-Abgabe [und Lungendiffusion, deren Aussagekraft]^M und mögliche Fehlerquellen erläutern
- den Einsatz der Lungendiffusions-Messung im Rahmen pathophysiologischer Veränderungen begründen^M

Zusammensetzung des alveolären Gasgemisches

Berechnung der alveolären Atemgasfraktionen

Das Gasgemisch in den Alveolen wurde früher als Alveolarluft bezeichnet. Neuerdings hat man sich jedoch darauf geeinigt, dass die Bezeichnung „Luft“ allein dem Gasgemisch mit atmosphärischer Zusammensetzung ($FO_2 = 0.21$; $FCO_2 = 0$; $FN_2 = 0.79$) vorbehalten bleiben soll. Da in den Alveolen der O_2-Anteil kleiner und der CO_2-Anteil grösser ist als in der Atmosphäre, müssen wir konsequenterweise vom **alveolären Gasgemisch** sprechen.

Um die O_2– und CO_2-Fraktionen im alveolären Gasgemisch zu berechnen, gehen wir von einer Bilanzbetrachtung aus: Die **Sauerstoff-Aufnahme** (O_2-Aufnahme) des Blutes ($\dot{V}O_2$) ergibt sich aus der den Alveolen inspiratorisch zugeführten O_2-Menge ($V_A \bullet F_IO_2$), abzüglich der von hier exspiratorisch abgeführten O_2-Menge ($V_A \bullet F_AO_2$). Die **Kohlendioxid-Abgabe** (CO_2-Abgabe) aus dem Blut ($\dot{V}CO_2$) entspricht der CO_2-Menge, die exspiratorisch aus den Alveolen entfernt wird ($V_A \bullet F_ACO_2$), da mit dem Inspirationsstrom praktisch kein CO_2 in die Alveolen gelangt.

Daher gelten die Beziehungen:

$$\dot{V}O_2 = V_A \bullet F_IO_2 - V_A \bullet F_AO_2 = V_A \bullet (F_IO_2 - F_AO_2)$$

$$\dot{V}CO_2 = V_A \bullet F_ACO_2 - V_A \bullet F_ICO_2 = V_A \bullet F_ACO_2$$

Nach Umformung ergibt dies:

$$F_AO_2 = F_IO_2 - (\dot{V}O_2 / V_A)$$

$$F_ACO_2 = \dot{V}CO_2 / \dot{V}_A$$

Bei Anwendung obiger Gleichungen ist darauf zu achten, dass für alle Grössen der Gleichung die gleichen Messbedingungen gelten und diese Bedingungen bei den Werten angegeben werden (z.B. STPD).

Bei der Berechnung der **alveolären Atemgasfraktionen bei Ruheatmung** gehen wir von obiger Gleichung aus, wobei alle einzusetzenden Zahlenwerte auf Standardbedingungen bezogen werden. Für den Erwachsenen in körperlicher Ruhe beträgt die O_2-Aufnahme $VO_{2\ (STPD)}$ = 0.28 l•min^{-1} (ca. 0.25–0.30 l•min^{-1}) und die CO_2-Abgabe $VCO_{2\ (STPD)}$ = 0.23 l•min^{-1} (ca. 0.20–0.25 l•min^{-1}). Die alveoläre Ventilation besitzt unter Körperbedingungen ($V_{A\ (BTPS)}$) einen Wert von ca. 5 l•min^{-1}; nach Umrechnung auf Standardbedingungen ($V_{A\ (STPD)}$) ca. 4.1 l•min^{-1}. Unter Berücksichtigung des Wertes für die inspiratorische O_2-Fraktion F_IO_2 = 0.209 (20.9 Vol.-%) ergibt sich folgende **Zusammensetzung des alveolären Gasgemisches**:

$$F_AO_2 = 0.14\ (14\ Vol.\ \%)$$

$$F_ACO_2 = 0.056\ (5.6\ Vol.\ \%)$$

Der Rest besteht aus Stickstoff (N_2) und einem sehr kleinen Anteil an Edelgasen.

Die folgende Tabelle gibt die Grössenordnungen der Atemgas-Fraktionen und Partialdrucke in der Luft, dem alveolären Gasgemisch und dem ausgeatmeten (gemischt-expiratorischen) Gasgemisch an.

Parameter	Fraktionen		Partialdrücke	
	O_2	CO_2	O_2	CO_2
Inspirationsluft	0,209 (20,9 Vol.-%)	0,0003 (0,03 Vol.-%)	150 mm Hg (20 kPa)	0,2 mm Hg (0,03 kPa)
Alveoläres Gasgemisch	0,14 (14 Vol.-%)	0,056 (5,6 Vol.-%)	100 mm Hg (13,3 kPa)	40 mm Hg (5,3 kPa)
Exspirationsgemisch	0,16 (16 Vol.-%)	0,04 (4 Vol.-%)	114 mm Hg (15,2 kPa)	29 mm Hg (3,9 kPa)

Inspiratorische, alveoläre und gemischt-exspiratorische Fraktionen bzw. Partialdrücke der Atemgase bei Ruheatmung in Meereshöhe. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

▶ Analyse des ein- und ausgeatmeten Gasgemisches erfolgt (z.B. in der Intensivmedizin oder während einer Ergospirometrie) mit unterschiedlichen Technologien. Diese Verfahren erlauben eine fortlaufende Registrierung der Atemgasfraktionen, welche – bei entsprechender Aufzeichnung – die alveolären Fraktionsbereiche im Kurvenverlauf erkennen lässt. Die Details finden Sie im Kapitel *Diagnostik des Atmungs-Systems, Atemgas-Analyse*.

Gaspartialdrücke im alveolären Gasgemisch

Wie bereits erwähnt, übt – nach dem **Dalton – Gesetz** – jedes Gas in einem Gemisch einen Partialdruck (Teildruck) P_{Gas} aus, der seinem Anteil am Gesamtvolumen, d.h. seiner Fraktion F_{Gas}, entspricht. Bei der Anwendung dieses Gesetzes auf die Atemgase ist zu berücksichtigen, dass sowohl die atmosphärische Luft als auch das alveoläre Gasgemisch neben O_2, CO_2, N_2 und Edelgasen auch noch Wasserdampf enthalten, der einen

bestimmten Partialdruck P_{H2O} ausübt. Da die Gasfraktionen und Gaspartialdrucke für das „trockene“ Gasgemisch angegeben werden, ist bei der Formulierung des Dalton-Gesetzes der Gesamtdruck (Barometerdruck P_B) um den Wasserdampfdruck P_{H2O} zu reduzieren:

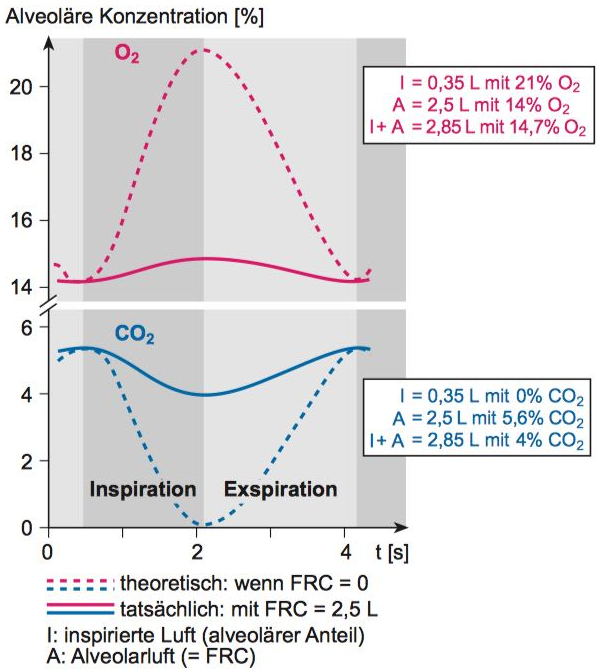
$$P_{Gas} = F_{Gas} \cdot (P_B - P_{H2O})$$

Unter Berücksichtigung der Werte für die atmosphärischen O_2– und CO_2-Fraktionen betragen demnach die zugehörigen **Umwelt-Partialdrücke im Flachland** (auf ‚Meereshöhe‘) etwa $\mathbf{P_IO_2 = 150\ mmHg}$ (20 kPa) und $\mathbf{P_ICO_2 = 0.2\ mmHg}$ (0.03 kPa). Mit zunehmender Höhe vermindern sich die O_2– und CO_2-Partialdrücke in der Inspirationsluft entsprechend der Abnahme des Barometerdrucks P_B.

Für die Untersuchung des Gasaustausches in der Lunge ist es zweckmässig, die O_2– und CO_2-Anteile im alveolären Gasgemisch in Partialdruckeinheiten anzugeben. Legt man die Daten für die **Ruheatmung im Flachland** zugrunde (P_IO_2 = 150 mmHg, $VO_{2\ (STPD)}$ = 0.28 $l \cdot min^{-1}$, $VCO_{2\ (STPD)}$ = 0.23 $l \cdot min^{-1}$, $V_{A\ (BTPS)}$ = 5 $l \cdot min^{-1}$), so erhält man für das **alveoläre Gasgemisch $\mathbf{P_AO_2 = 100\ mmHg}$** (13.3 kPa) **und $\mathbf{P_ACO_2 = 40\ mmHg}$** (5.3 kPa).

Diese Daten können als „Normwerte“ für den gesunden Erwachsenen genommen werden. Dabei muss man jedoch einschränken, dass es sich um **zeitliche und örtliche Mittelwerte** handelt. Geringe zeitliche Schwankungen der alveolären Partialdrücke treten auf, weil die Frischluft diskontinuierlich in den Alveolarraum einströmt. Regionale Variationen entstehen durch die ungleichmässige Belüftung und Durchblutung der verschiedenen Lungenabschnitte.

Das relativ grosse Alveolarvolumen am Ende eines Atemzuges, also die funktionelle Residualkapazität, FRC (in Ruhe ca. 2.5 l), dämpft atemzug-bedingte, alveoläre Schwankungen der Konzentration 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.

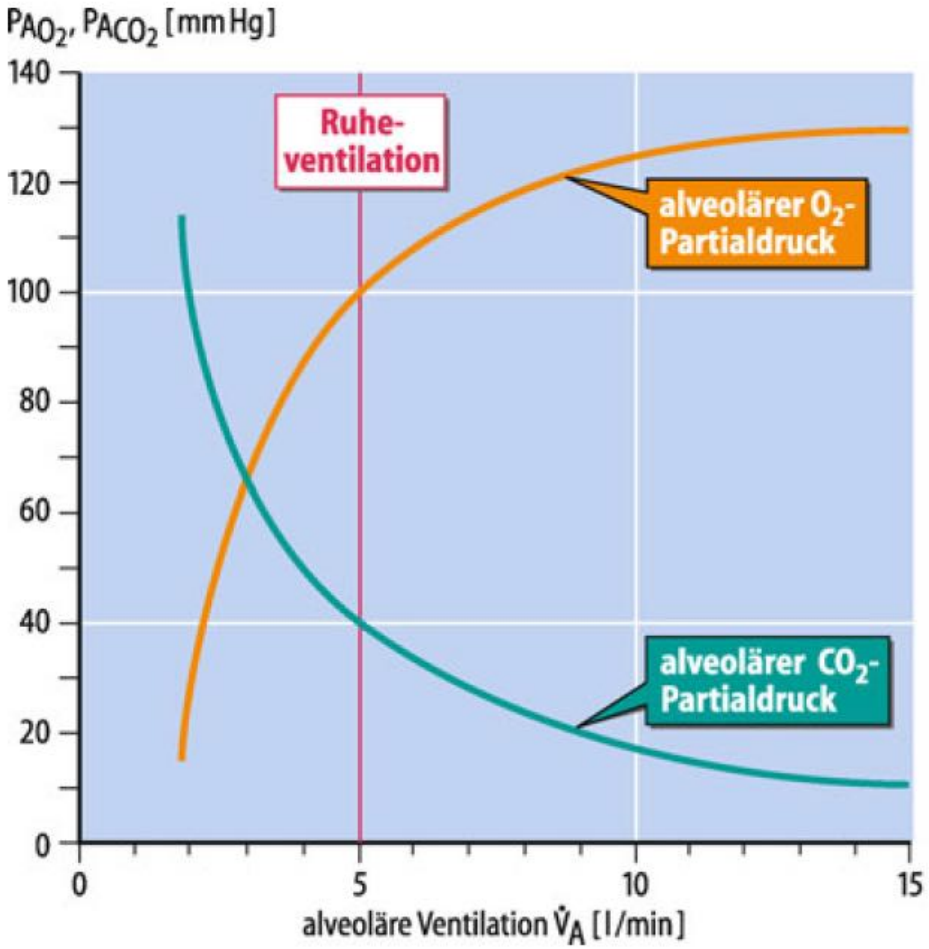


Dämpfung der respiratorischen Konzentrationsschwankungen von O_2 und CO_2 durch die FRC. Quelle: Fah-

lke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier-Verlag.

Das über eine Atemgas-Analyse bestimmte **Verhältnis** von CO_2-Abgabe und O_2-Aufnahme $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ wird **Respiratory Exchange Ratio (RER)** genannt. Bei Normoventilation entspricht es dem Respiratorischen Quotienten (RQ = $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$) der Zellatmung und wird daher auch zur Analyse der verbrannten Substrate herangezogen. Oft wird jedoch auch für RER der Begriff **Respiratorischer Quotient (RQ)** verwendet, was deshalb zu Verwirrung führt, weil sich der RQ im Bereich von 0.7 (‚reine' Fettverbrennung) bis 1.0 (‚reine' Kohlenhydratverbrennung) bewegt, während RER >1.0 werden kann, z.B. bei Hyperventilation oder intensiver körperlicher Aktivität. In den beiden letzteren Fällen wird mehr CO_2 abgegeben als effektiv produziert wird.

Bei gegebenen Gasaustauschraten auf zellulärer Ebene ($\dot{V}O_2$ und $\dot{V}CO_2$) und nicht beeinträchtigtem, alveolärem Gasaustausch, sind die **alveolären Gaspartialdrücke** vor allem **von der alveolären Ventilation ($\dot{V}_A$) abhängig**. Eine Zunahme der alveolären Ventilation (**Hyperpnoe**) hat einen P_AO_2-Anstieg und einen P_ACO_2-Abfall (bei Hyperventilation < 35 mmHg) zur Folge, eine Abnahme der alveolären Ventilation (**Hypopnoe**) hat den umgekehrten Effekt (mit P_ACO_2-Anstieg > 45 mmHg bei **Hypoventilation**). Diese Abhängigkeit der alveolären Partialdrücke von der alveolären Ventilation ist in der folgenden Abbildung quantitativ dargestellt.



Zusammensetzung des alveolären Gasgemisches. Abhängigkeit der alveolären Atemgaspartialdrücke (P_AO_2 und P_ACO_2) von der alveolären Ventilation $\dot{V}_A$ in Meereshöhe bei körperlicher Ruhe (O_2-Aufnahme: 280 ml•min^{-1}, CO_2-Abgabe: 230 ml•min^{-1}). Die rote Gerade gibt die Werte für P_AO_2 und P_ACO_2 unter normalen Ventilationsbedingungen an. Quelle: Schmidt et al., Physiologie des Menschen, Springer Verlag.

Einfluss des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses

Da die im Alveolarbereich ausgetauschten Atemgase mit dem Blutstrom an- bzw. abtransportiert werden, sind die Austauschraten auch mit der Lungendurchblutung (**Lungenperfusion**) gekoppelt. Nach dem **Fick-Prinzip** besteht eine direkte Proportionalität zwischen der Lungenperfusion (Q) und der O_2-Aufnahme ($\dot{V}O_2$),bzw. der CO_2-Abgabe ($\dot{V}CO_2$), sofern die arteriovenösen Differenzen (avD = C_aO_2-$C_{\bar{v}}O_2$) als konstant angesehen werden können.

$$\dot{Q} = \dot{V}O_2 \cdot (C_aO_2\text{-}C_{\bar{v}}O_2)^{-1}$$

Daher lassen sich die die obigen Gleichungen auch folgendermassen interpretieren: Die alveolären O_2– und CO_2-Partialdrücke sind vom Verhältnis der alveolären Ventilation (V_A) zur Lungenperfusion (Q) abhängig. Für den Lungengesunden in körperlicher Ruhe hat dieses Verhältnis V_A/Q einen Wert von 0.8–1.0.

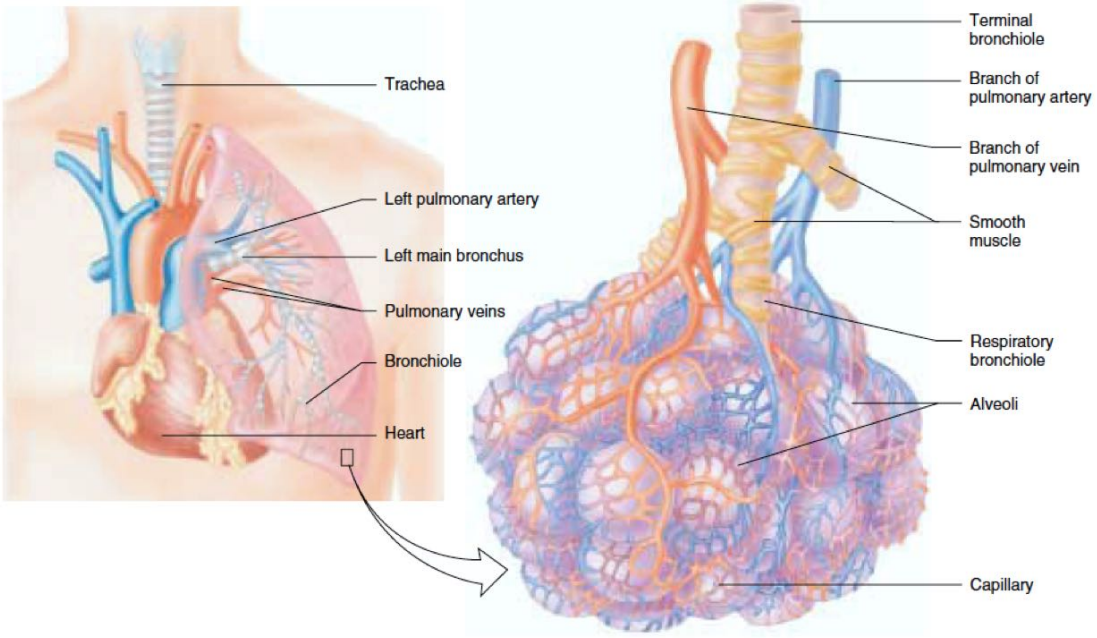
in brief

- Das **alveoläre** Gasgemisch besteht (beim Gesunden, in Ruhe, im Durchschnitt) aus folgenden **Gasfraktionen**: 14% O_2 (F_AO_2), 5.6% CO_2 (F_ACO_2), Rest N_2 (und sehr wenig Edelgase).
- Die **gemischt-exspiratorischen Gasfraktionen** unterscheiden sich von den alveolären, da das exspirierte Gasvolumen ein Gemisch aus alveolärem Gasvolumen und Totraumvolumen ist. Es enthält daher mehr O_2 und weniger CO_2: 16% O_2 (F_EO_2), 4% CO_2 (F_ECO_2).
- Gemäss **Dalton-Gesetz** übt jedes Gas in einem Gasgemisch, entsprechend seinem Anteil am Gasvolumen, einen Teildruck des Gesamtgasdruckes aus. Für Atemgasgemische gilt: $\mathbf{P_{Barometer} = PO_2 + PCO_2 + PN_2 + P_{H2O}}$. Da Gas-Fraktionen und -Drucke ‚trocken' angegeben werden, muss der Wasserdampfdruck vom Barometerdruck abgezogen werden: $\mathbf{P_{Gas} = F_{Gas} \cdot (P_B - P_{H2O})}$.
- ‚Normalewerte' müssen als **zeitliche und örtliche Mittelwerte** einer gesunden Person in Ruhe aufgefasst werden, da mit jedem Atemzug leichte V_T-Schwankungen vorhanden sind und die Lunge nicht homogen ventiliert und perfundiert ist. Die Alveolen werden nie vollständig geleert und bei Ruheatmung bleibt ein relativ grosses end-exspiratorisches Volumen zurück (FRC), was die Gaskonzentrationsschwankungen dämpft und die **arterielle Blutgaszusammensetzung relativ konstant** hält (unter konstanten Umweltbedingungen).
- Das Verhältnis von CO_2-Abgabe zu O_2-Aufnahme ($\mathbf{\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2}$) wird **Respiratory Exchange Ratio (RER)** genannt, wenn Fluss und Gase am Mund gemessen werden. RER entspricht bei normokapnischer Ventilation dem durchschnittlichen, zellulären Gasaustausch (**Respiratorischer Quotient, RQ**). Die Werte bewegen sich zwischen RQ=0.7 (‚reine' Fettverbrennung) und RQ=1 (‚reine' Kohlenhydratverbrennung). Im Gegensatz zum RQ kann der RER aber > 1 werden, wenn mehr CO_2 abgegeben als produziert wird, z.B. bei Hyperventilation.
- Bei gesunder Lunge, normaler Lungenperfusion und konstantem Gasaustausch auf zellulärer Ebene ($\dot{V}O_2$ und $\dot{V}CO_2$) hängen die alveolären

Gaspartialdrücke vor allem von der alveolären Ventilation $\dot{V}_A$ ab. Eine **Hyperpnoe** reduziert P_ACO_2 (< 35 mmHg bei **Hyperventilation**) und erhöht P_AO_2, eine **Hypopnoe** hat den umgekehrten Effekt (P_ACO_2 > 45 mmHg bei **Hypoventilation**).

- Gemäss **Fick-Prinzip** ist die **Lungenperfusion** (Q) **proportional** zu $\dot{V}O_2$, sofern die av-Differenz (C_aO_2-$C_{\bar{v}}O_2$) konstant ist, d.h. $Q = \dot{V}O_2 \cdot avDO_2^{-1}$.
- **Diagnostisch** wird die O_2-Aufnahme mittels Spirometer oder mittels Atemgas- (O_2: paramagnetisch) + Flussmessung bestimmt. Die CO_2-Abgabe wird mittels Gasanalyse (CO_2: infrarot) und Flussmessung bestimmt.

Diffusion der Atemgase durch die alveoläre Membran



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

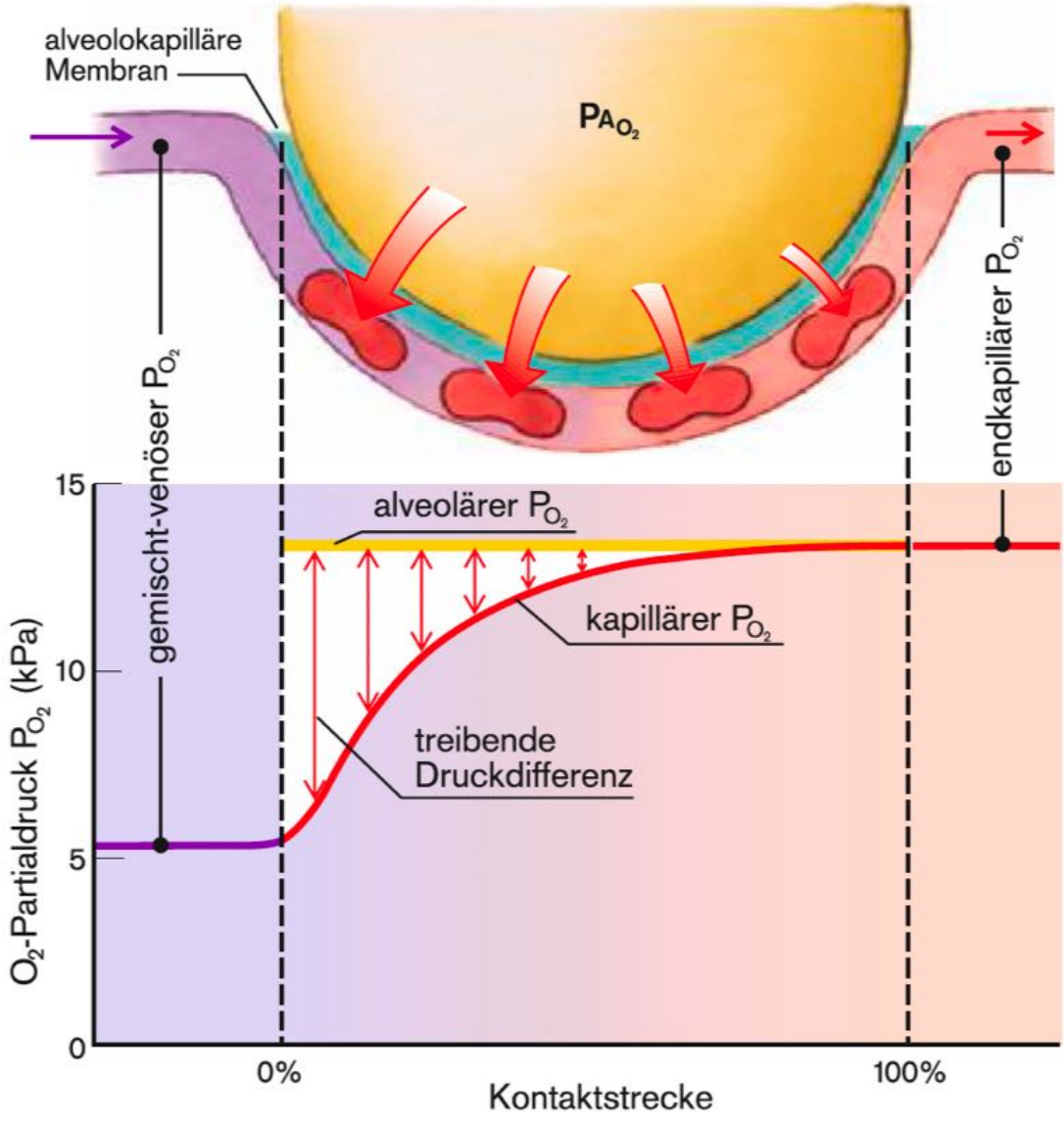
Der **Gasübertritt zwischen** dem Gasgemisch in der **Alveole und** dem Blut in der **Kapillare** erfolgt nur durch **Diffusion**, d. h. ohne spezielle Transportsysteme. Er wird daher von den Druckgradienten für O_2 bzw. CO_2 getrieben. Beim Übertritt von Gasen aus dem Alveolarraum in die Lungenkapillaren 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. Treten z.B. gleichviele O_2-Moleküle von der Alveole ins Blut über, wie O_2-Moleküle vom Blut in die Alveole übertreten, so besteht ein **Diffusionsgleichgewicht** und der alveoläre PO_2 entspricht (ca.) dem PO_2 im Blut. Dasselbe gilt für die CO_2-Diffusion. Die Partialdrucke im Blut werden mit der sogenannten **Blutgasanalyse** (**BGA**) bestimmt.

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**, also die **Konzentration (C**) zusätzlich vom **Löslichkeitskoeffizienten** (**α**) für O_2 bzw. CO_2 in Wasser abhängt:

$C_{Gas} = \alpha_{Gas} \cdot P_{Gas}$ [Gesetz von Henry]

Da der **Löslichkeitskoeffizient von CO_2** (α_{CO2}; 5.06 ml $CO_2 \cdot l^{-1} \cdot kPa^{-1}$ bei 37 °C) etwa **24-fach grösser** ist **als der Löslichkeitskoeffizient von O_2** (α_{O2}; 0.211 ml $O_2 \cdot l^{-1} \cdot kPa^{-1}$ bei 37 °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.



O_2-Aufnahme aus dem Alveolargas ins Lungenkapillarblut. Zu Beginn der Kapillare ist die treibende Druckdifferenz hoch, und viel O_2 diffundiert durch die alveolokapilläre Membran. Durch die O_2-Aufnahme ins Blut steigt dessen PO_2 entlang der kapillare an, wodurch die treibende Druckdifferenz und

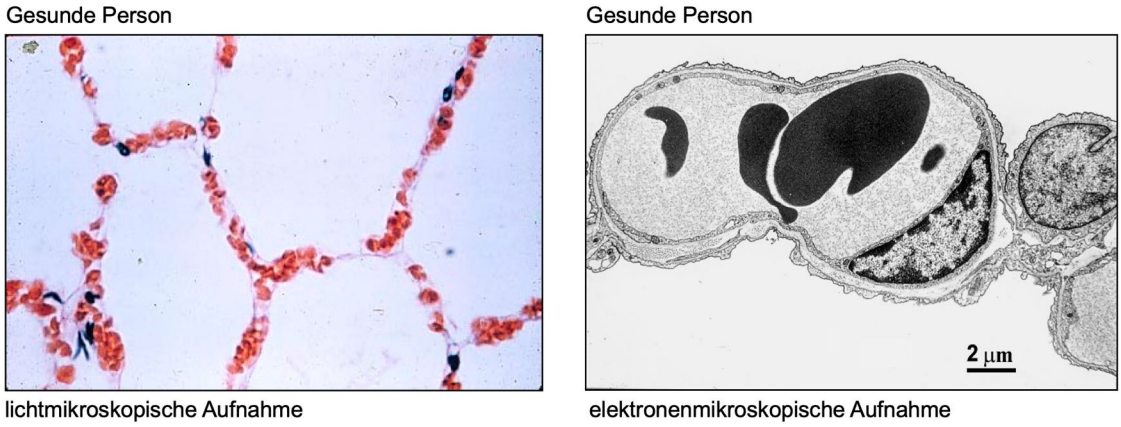
damit der Diffusionsstrom absinken. Das endkapilläre Blut, das die Kapillare verlässt, hat praktisch denselben PO_2 (und PCO_2) wie das Alveolargas. Die Kurve des kapillären PO_2 -Angleichs verläuft normalerweise noch steiler, als hier zur Verdeutlichung dargestellt; die über die gesamte Kapillarlänge gemittelte alveolokapilläre PO_2 -Differenz beträgt normalerweise nur etwa 1 kPa. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.

Fick'sches-Diffusionsgesetz

Die **Diffusionsrate** ($\mathbf{V_{Gas}}$) wird von der **Partialdruckdifferenz ($\mathbf{\Delta P_{Gas}}$)** als Haupteinflussgrösse, sowie vom Diffusionskoeffizienten (D), vom Löslichkeitskoeffizienten (α) des jeweiligen Gases, vom Öl-Wasser-Verteilungskoeffizienten (k, aufgrund der Lipidmemberan), von der Grösse der **Austauschfläche (A)** und der **Diffusionsstrecke (d)** bestimmt. Für die Diffusion von Atemgasen wird $k \cdot \alpha_{Gas} \cdot D$ zusammengefasst als Diffusionsleitfähigkeit, resp. **Krogh-Diffusionskoeffizient (K)**, sodass das **1. Ficksche Diffusionsgesetz** lautet:

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

Die Austauschfläche (A) nimmt wegen der Alveolenstruktur ca. 50–140 m^2 ein (zum Vergleich, die Körperoberfläche des Menschen ist ca. 1.8 m^2). Die Alveolen sind von Kapillaren eng umsponnen, sodass die Gewebsdicke (d) zwischen Alveolarraum und Blutplasma nur 0.3–3 µm beträgt. Der Krogh-Diffusionskoeffizient (K) hängt von der Temperatur, der Art der diffundierenden Teilchen und dem Diffusionsmedium ab.



Quelle: Luks, West. Pulmonary Physiology. WoltersKluwer Verlag.

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

$$V_{Gas} = D_L \cdot \Delta P_{Gas}$$

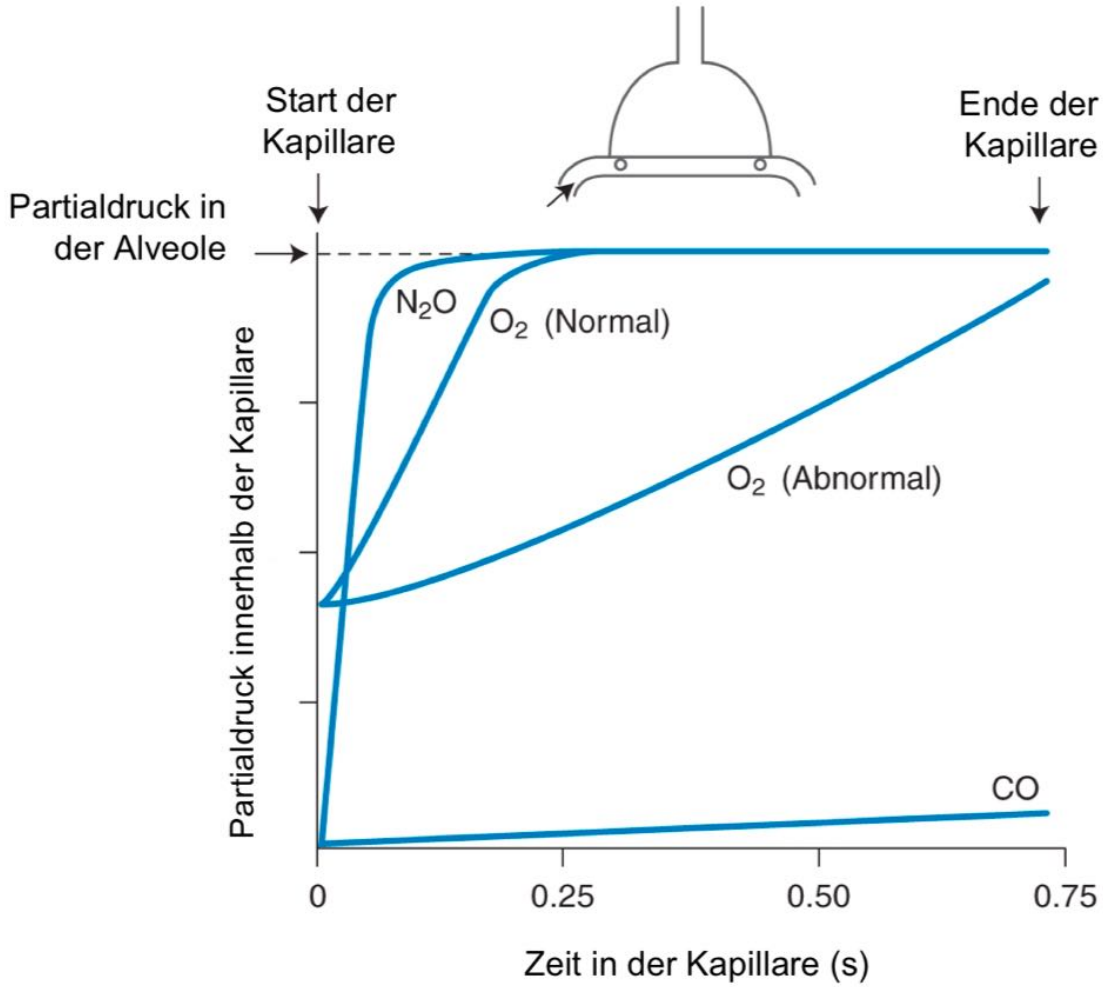
Da D_L abhängt von der alveolären Austauschfläche (A), der Dicke der Alveolarmembran zwischen beiden Kompartimenten (d), und dem Krogh-Diffusionskoeffizienten ($K=k \cdot \alpha_{Gas} \cdot D$), wird D_L umso grösser und der **Gasaustausch umso effektiver,**

- **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, 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 (beim Gesunden) 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 wird zum Beispiel 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, sodass in der Kapillare der alveoläre P_{CO} nie erreicht wird.



Diffusion von O_2, N_2O und CO. Diffusion unter normalen Bedingungen (Ruhe und Exercise) und bei pathophysiologisch veränderter Lunge (Abnormal). Quelle: Luks, West Pulmonary Physiology, WoltersKluwer Verlag. (modifiziert)

Bestimmung der Diffusionskapazität[M]

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 Film im Link (CO-Diffusionskapazitäts-Messung) wird die Durchführung der CO-Diffusionsmessung erklärt.

▶ Die Details der CO-Diffusionsmessung sind im Kapitel*Diagnostik des Atmungs-Systems, CO-Diffusionskapazitäts-Messung (DLCO)*[M], beschrieben.

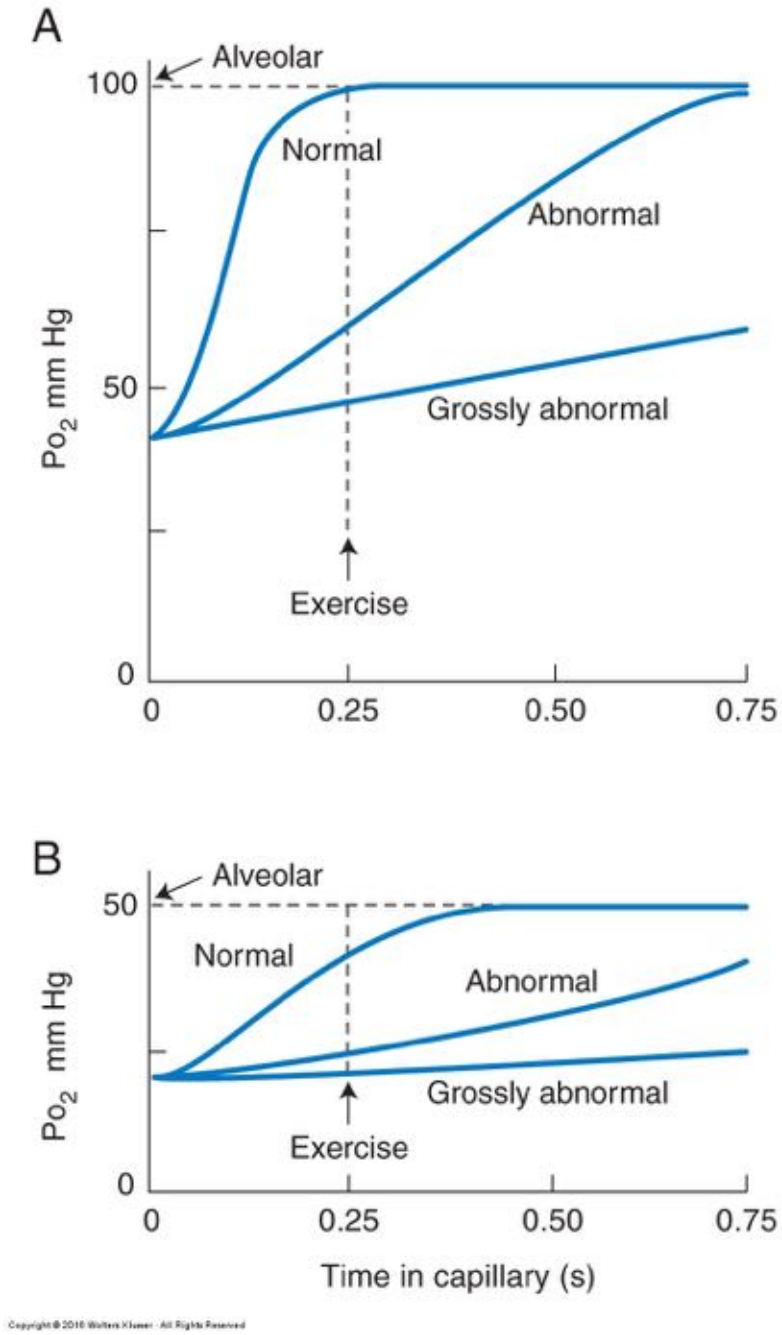
Einfluss körperlicher Belastung auf die alveoläre Diffusion

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.

Ursachen einer Diffusionslimitierung in den Alveolen[M]

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, pathologische Veränderungen**) 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.



*Diffusion von O_2 bei **A** normalem P_AO_2 (Meereshöhe) und **B** bei reduziertem P_AO_2 (Höhenaufenthalt); Diffusion unter normalen Bedingungen (Ruhe und Exercise) und bei pathophysiologisch veränderter Lunge (Abnormal). Quelle: Luks, West Pulmonary Physiology, WoltersKluwer Verlag,*

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. Fibrosen, interstitielle Lungenerkrankungen)
- **verringerte Diffusionsfläche** (z.B. Emphysem, Atelektasen, Lungengefässerkrankungen)
- **verminderte Erythrozytenzahl** (Anämie)

Kennzeichen ist die verminderte D_LO_2. Als Folge kann sich eine **respiratorische Partialinsuffizienz** (erniedrigter P_aO_2 bei normalem oder erniedrigtem P_aCO_2) entwickeln.

in brief

- Der alveoläre **Gasaustausch** erfolgt durch **Diffusion** und wird vom **Diffusionsgradienten** der jeweiligen Gase (ΔP_{Gas}) getrieben.
- Die **Gaskonzentration im Blut** hängt zusätzlich vom **Löslichkeitskoeffizienten** des Gases (α_{Gas}) ab, d.h. $C_{Gas} = \alpha_{Gas} \cdot P_{Gas}$, wobei $\alpha CO_2 = 24 \cdot \alpha O_2$. CO_2 ist also viel besser löslich als O_2.
- Die **Diffusionsrate** ($\mathbf{V_{Gas}}$) wird – gemäss **Fick'schem Diffusionsgesetz** – zusätzlich zu ΔP_{Gas} – von der **Austauschfläche** (A), der **Diffusionsstrecke** (d) und dem **Krogh-Diffusionskoeffizienten** (K, welcher α beinhaltet), bestimmt:
  $V_{Gas} = K \cdot (A/d) \cdot \Delta P_{Gas}$.
- Die **Lungen-Diffusionskapazität** ($\mathbf{D_L}$) besagt, welche Gasmenge bei einem bestimmten ΔP_{Gas} zwischen Alveolen und Lungenkapillaren ausgetauscht wird: $D_L = V_{Gas} / \Delta P_{Gas}$. D_L wird grösser mit grösserer A, kleinerer d und grösserem α.
- Die transalveoläre Diffusion ist **perfusionslimitiert**. Das Fliessgleichgewicht von O_2 und CO_2 ($\Delta P = 0$) wird in Ruhe beim Gesunden schon nach $^1/_3$ der kapillären Passage erreicht.
- Der **Partialdruck im Kapillarblut** wird durch die im Plasma physikalisch gelöste Gaskonzentration bestimmt. Der Partialdruck in der Kapillare steigt umso rascher, je schlechter das Gas von Erythrocyten gebunden wird (N_2O > O_2 > CO). Daher ist **CO diffusionslimitiert.**
- Bei **körperlicher Aktivität** entsteht, ausser evtl. bei maximaler Belastung von Spitzensportlern, keine Diffusionslimitierung für O_2 und CO_2, da die aufgrund der Dehnung der Lungengefässe und Rekrutierung zusätzlicher Kapillaren die Fliessgeschwindigkeit in den Lungenkapillaren weniger steigt als das Herzminutenvolumen selbst. Ab gewissen **Höhen** kann jedoch eine Diffusionslimitierung für O_2 auftreten.
- **Pathophysiologisch** kann die Lungendiffusion gestört werden (reduzierte DLCO) durch eine verringerte Diffusionsfläche (Emphysem, Atelektasen), eine vergrösserte Diffusionsstrecke (Fibrosen, interstitielle Lungenerkrankungen) oder durch eine verminderte Erythrozytenzahl. Es kann sich eine respiratorische Partialinsuffizienz (erniedriger P_aO_2 bei normalem oder erniedrigtem P_aCO_2) einstellen.
- **Diagnostisch** wird meist CO zur **Bestimmung der Lungendiffusionskapazität** genutzt (DLCO).

Study Questions

- Weshalb ist der CO_2-Partialdruck im Exspirationsgemisch tiefer als im

alveolären Gasgemisch?
- Sie möchten die arteriellen Gaspartialdrücke einer Person kennen, haben aber keine Möglichkeit für eine arterielle Blutgasanalyse. Es steht jedoch eine kontinuierlichen Messung der Atemgasfraktionen (resp. Partialdrücke) am Mund zur Verfügung. Wie können Sie mit dieser Aufzeichnung die arteriellen Gaspartialdrücke abschätzen und bei welcher Patientengruppe, resp. Pathophysiologie, würde Ihre Bestimmung keine ‚wahren' Werte ergeben?
- Was raten Sie einer Person, die für eine bessere Sauerstoff-Versorgung des Gehirns neu auf sauerstoff-angereichertes Wasser umstellen möchte?
- Weshalb diffundiert CO_2 wesentlich besser als O_2?
- Weshalb eignet sich CO besser zur Messung der Lungendiffusionskapazität als CO_2?
- Wo orten sie das physiologische Problem und wie würden Sie vorgehen bei einer Person, die aus einem brennenden Haus gerettet wurde und über Atemnot klagt? Welche Messungen könnten helfen zur Verifizierung des Problems?
- Wo könnte das Problem liegen bei einem Spitzenathleten mit sehr hohem maximalem Q, der bei maximaler Leistung ein Absinken der Sauerstoffsättigung zeigt?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

Gastransport im Blut

Lernziele

Sie können

- die verschiedenen Formen des O_2– und CO_2-Transportes darlegen
- die Einflussfaktoren auf die unterschiedlichen Transportarten erläutern[M]
- die Messtechnik der transkutanen Sauerstoffsättigung erläutern

Gastransport

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 und mittels Blutgasanalyse bestimmt werden können. Die physikalische Transportkapazität des Plasmas für O_2 und CO_2 ist jedoch gering (C: Konzentration, α: Löslichkeitskoeffizient):

$$C\,O_2 = PO_2 \cdot \alpha O_2 = 3\ ml\ \ O_2 \bullet l^{-1}\ Plasma\ \ (bei\ PO_2\ 95\ mmHg,\ 0.3\ Vol\text{-}\%\ gelöst)$$

$$C\,CO_2 = PCO_2 \cdot \alpha CO_2 = 30\ ml\ CO_2 \bullet l^{-1}\ Plasma\ \ (bei\ PCO_2\ 40\ mmHg,\ 3\ Vol\text{-}\%\ gelöst)$$

Durch den Übertritt der Gase in die chemische Bindung können jedoch immer wieder neue Gasmoleküle gelöst werden.

Sauerstofftransport

Sauerstofftransport durch Hämoglobin

Bei der Aufnahme von Sauerstoff in das Lungenkapillarblut geht der Sauerstoff zunächst in physikalische Lösung. Da die Löslichkeit von Sauerstoff in wässrigen Medien sehr niedrig ist, liegen bei einem arteriellen **PO_2 von 95 mmHg** (12.63 kPa) nur ca. **3 ml $O_2 \bullet l^{-1}$ Blut in physikalischer Lösung** vor. Bei einem Ruhesauerstoffverbrauch von 300 ml $O_2 \bullet min^{-1}$ müsste daher das Gewebe mit mehr als 100 l Blut $\bullet$ min^{-1} perfundiert werden! **Tatsächlich** aber liegt die gemessene O_2-Konzentration des arteriellen Blutes bei ca. **200 ml$\bullet l^{-1}$ Blut**.

Durch das in den **Erythrozyten** (**Ec**) vorhandene Sauerstofftransportprotein **Hämoglobin** (**Hb**), das mit Sauerstoff eine reversible chemische Bindung eingehen kann, kommt es zu einer erheblichen Steigerung der O_2-Konzentration des Blutes: **1 g Hämoglobin** bindet ca. **1.34 ml O_2** (**Hüfner-Zahl**).

Parameter	Normalwert		
	Männer	*Frauen*	*Einheit*
Hb-Konzentration des Blutes (Hb)	155	145	$g \cdot l^{-1}$
O_2-Kapazität	9,4	8,7	$mmol \cdot l^{-1}$
	210	195	$ml\ O_2 \cdot l^{-1}$
P_{O_2} bei Halbsättigung, $P_{0,5}$	3,6	3,6	kPa
	27	27	mmHg

Mittlere Normalwerte von Blutparametern bei erwachsenen Männern und Frauen. Quelle: Pape et al. Physiologie. Thieme Verlag.

Bei einer **Hämoglobinkonzentration von 150 g•l^{-1} Blut** (vgl. Tabelle) können daher ~200 ml O_2•l^{-1} Blut aufgenommen werden. Zusammengefasst lässt sich also feststellen, dass 1.5 % des Sauerstoffs im arteriellen Blut in physikalischer Lösung vorliegen, 98.5 % werden an Hämoglobin gebunden transportiert. Ein wichtiger funktioneller Begriff ist die sog. **O_2- Transportkapazität** (auch **O_2-Bindungskapazität** genannt). Sie beschreibt die maximal an Hämoglobin gebundene Menge an Sauerstoff und lässt sich über die Hüfner-Zahl und die Hämoglobinkonzentration berechnen:

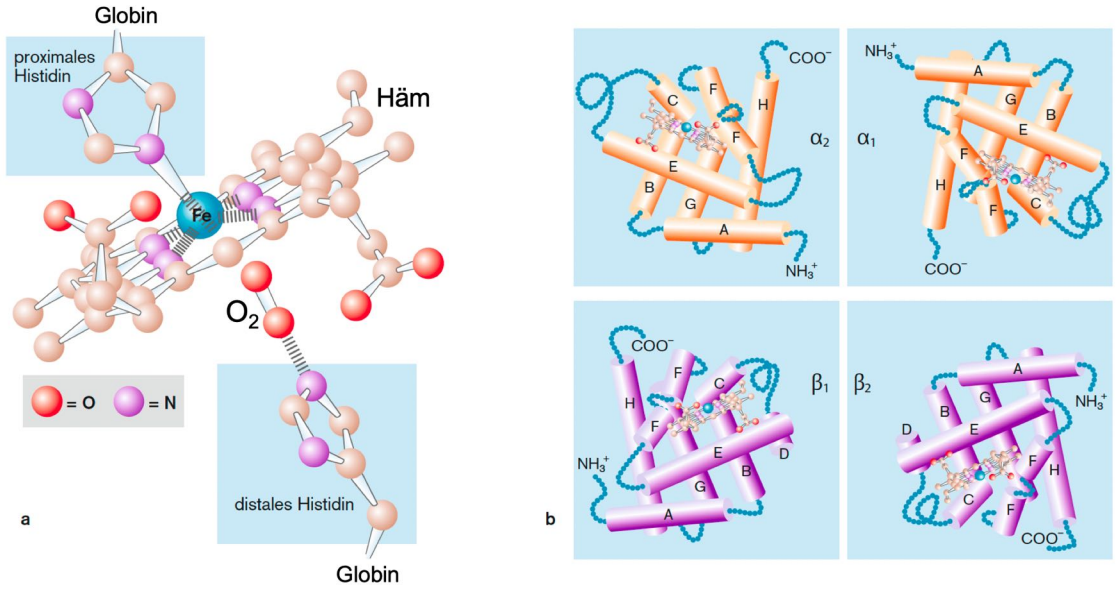
O_2-Transportkapazität = Hüfner-Zahl (1.34 ml O_2 •g^{-1} Hb) · **Hb** (g•l^{-1} Blut)

Daraus folgt, dass Änderungen der Hämoglobinkonzentration einen unmittelbaren Einfluss auf das Sauerstoffangebot an die Körpergewebe haben.

Hämoglobinstruktur

Hämoglobin (Hb) ist ein tetrameres, aus vier Untereinheiten aufgebautes Protein (Tetramer) mit einem Molekulargewicht von ca. 64 500 g. Das adulte menschliche Hämoglobin A besteht zwei α- und zwei β-Proteinketten: Hb A ($\alpha_2\beta_2$). An jede dieser Ketten ist als prosthetische Gruppe eine Hämgruppe – bestehend aus einem Porphyrinringsystem mit Fe^{2+} als Zentralatom – angelagert. Das Eisenatom ist über eine kovalente Bindung mit dem sog. proximalen Histidin der jeweiligen Globinkette verbunden (Abb. unten).

In wässriger Lösung würde das zweiwertige Eisenatom in Anwesenheit von Sauerstoff rasch oxidiert werden. Die Einbindung der Hämgruppe in die relativ hydrophobe Umgebung der Globinkette schützt das Eisen vor der Oxidation. Dies ist unbedingt erforderlich, denn nur an das zweiwertige Eisenatom kann Sauerstoff reversibel binden.



*Aufbau des Hämoglobins. **a** Assoziation der Hämgruppe mit dem Globinrest. Die Hämgruppe ist über eine kovalente Bindung mit dem proximalen Histidin der Globinkette verbunden. Die reversible Anlagerung von Sauerstoff erfolgt zwischen dem zentralen Hämeisen und dem distalen Histidin. **b** Das Hämoglobintetramer besteht aus zwei α- und zwei β-Ketten mit überwiegend α-helikaler Struktur (Helices A–H). Quelle: Pape et al. Physiologie. Thieme Verlag. (modifiziert)*

Sauerstoffbindung

Ein tetrameres Hämoglobinmolekül bindet vier Moleküle Sauerstoff oder anders ausgedrückt: 1 Mol Hämoglobin (64 500 g) kann 4 Mol Sauerstoff (89.6 l O_2) binden. Daraus ergibt sich für die Hüfner-Zahl der theoretische Maximalwert von 1.39 ml $O_2 \cdot g^{-1}$ Hb; tatsächlich wird aber mit einem Wert von 1.34 ml $O_2 \cdot g^{-1}$ Hb gerechnet, da nicht alles Hämoglobin für die Sauerstoffbindung zur Verfügung steht. Bei einem arteriellen PO_2 von ~95mmHg (12.63 kPa) können nur ca. 97 % des Hämoglobins mit Sauerstoff beladen werden, weil sich immer Spuren von Methämoglobin (s.u.) und CO-Hämoglobin finden.

Da die Anlagerung von Sauerstoff an das Hämeisen ohne Änderung der Wertigkeit des Eisenatoms erfolgt, wird sie als Oxygenation, die Abgabe von Sauerstoff als Deoxygenation bezeichnet. Ist kein Sauerstoff an Hämoglobin gebunden spricht man daher von **Deoxyhemoglobin**, bei vollständiger Beladung aller Hämgruppen von **Oxyhämoglobin**.

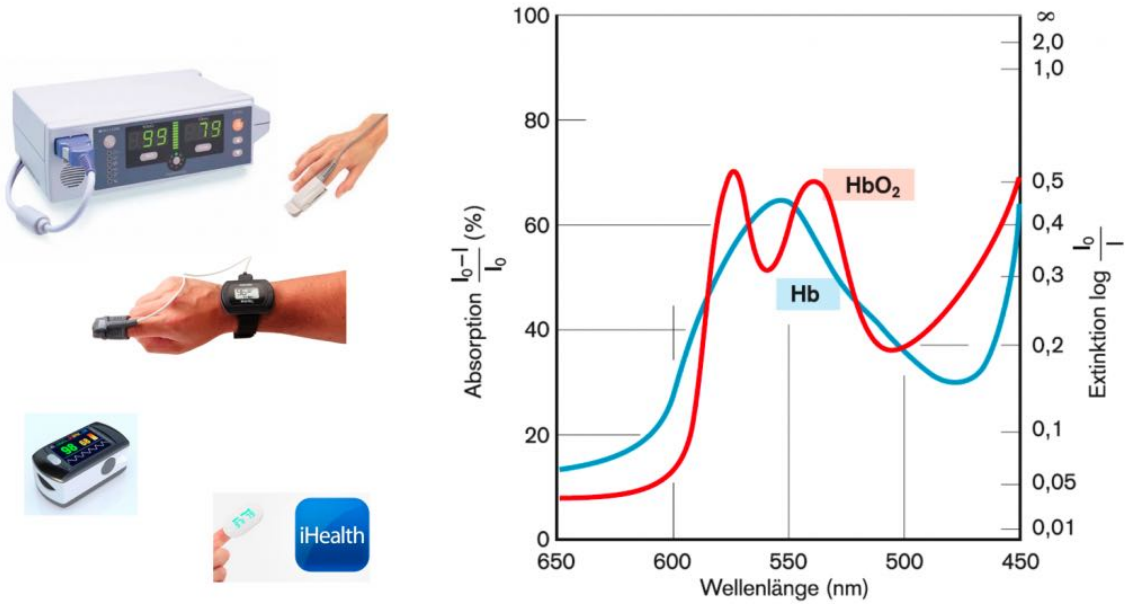
Durch Oxidation des Hämeisens zu Fe^{3+} geht die O_2 Bindungsfähigkeit verloren, es entsteht **Methämoglobin**. Die im Erythrozyten vorhandenen Methämoglobinreduktasen sorgen dafür, dass das spontan durch Autoxidation entstehende Methämoglobin (pro Tag ca. 1 %) kontinuierlich zu Hämoglobin reduziert wird.

Die **Färbung des Blutes** wird durch die Lichtabsorption der Hämgruppe hervorgerufen. Das Porphyrinringsystem enthält zahlreiche konjugierte Doppelbindungen und die Resonanz des Systems und damit die Lichtabsorption wird durch die an das Hämeisen gebundenen Liganden verändert, so weisen Deoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin deutlich unterscheidbare Spektren und entsprechend andere Färbung auf (Oxyhämoglobin **hellrot**, Deoxyhämoglobin **dunkelrot** mit starkem Blauanteil). Methämoglobin erscheint **rostbraun**.

Die maximale O_2-Konzentration im Blut wird erreicht, wenn das gesamte Hb mit O_2 beladen (oxygeniert) ist. Die **Hämoglobin-Sättigung** (**S**) gibt den Anteil oxygenierten Hämoglobins [Hb_{ox}] am Gesamt-Hb, also dem oxygenierten [Hb_{ox}] + desoxygenierten [Hb_{desox}] an, wobei der Anteil des bindungsinaktiven Hb nicht berücksichtigt wird:

$$S\,[\%] = \frac{[\mathrm{Hb_{ox}}]}{[\mathrm{Hb_{ox}}] + [\mathrm{Hb_{desox}}]}$$

Die Hämoglobinsättigung kann mittels Pulsoximetrie gemessen werden (SpO_2). Das Messverfahren macht sich zunutze, dass Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin unterschiedliche spektrale Absorptionseigenschaften aufweisen.



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

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.

Sauerstoffbindungsverhalten von Hämoglobin

Strukturelle Untersuchungen haben die Raumstruktur von Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin des humanen HbA aufgeklärt und aufgrund dieser Strukturen sind Modelle entwickelt worden die das Sauerstoffbindungsverhalten des Hämoglobins erklären.

Sowohl die α-Ketten (je 141 AS) wie auch die β-Ketten (je 146 AS) bestehen zum grossen Teil (ca. 75 %) aus α-helicalen Abschnitten. Die **Untereinheiten des Hämoglobins** sind über eine Vielzahl von Zwischenkettenkontakten (Wasserstoffbrücken, hydrophobe Wechselwirkungen, elektrostatische Bindungen) miteinander **verbunden**. Durch diese Bindungen werden letztendlich die Tertiärstruktur der einzelnen Ketten und die Quartärstruktur des Tetramers bestimmt.

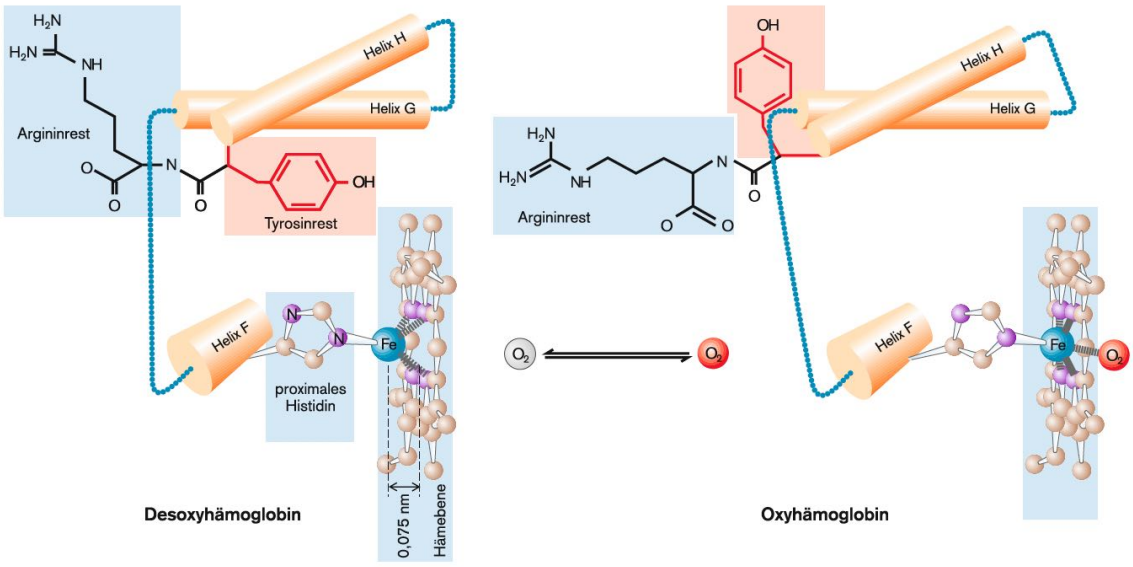
Deoxyhämoglobin weist im Vergleich zum Oxyhämoglobin zusätzliche elektrostatische **Bindungen** auf („Salzbrücken“), die wesentlich durch die positiv geladenen C-terminalen Aminosäurereste der α- und β-Ketten aufgebaut werden. Diese Bindungen sorgen für eine zusätzliche Verknüpfung der α- und β-Ketten und es ergibt sich eine relativ

starre sog. **T-Form** (T für tense). Die Hämgruppen besitzen in dieser Konfiguration eine sehr **niedrige Sauerstoffaffinität**.

Oxyhämoglobin, dem die Salzbrücken fehlen, liegt in einer **weniger starren R-Konformation** (R für relaxed) vor, und in dieser Konformation besitzen die Hämgruppen eine sehr **hohe Sauerstoffaffinität**.

Da die Zwischenkettenkontakte nicht kovalent sind, kann es ohne grossen Energieaufwand zur Änderung der Raumstruktur kommen. So können die zunächst lokal auftretenden **Strukturänderungen**, die bei Bindung des Sauerstoffs an das Hämeisen entstehen, weitgehende Änderungen der Tertiär- und Quartärstruktur und damit **Änderungen der Substrataffinität** für Sauerstoff induzieren (s. u.).

In Deoxyhämoglobin liegt das Hämeisen nicht in der Ebene des Porphyringsystems, bei **Bindung von Sauerstoff** kommt es zur Lageveränderung, das Eisenatom liegt nun in der Ebene des Porphyrinrings und der zuvor durchgebogene Porphyrinring wird plan (siehe Abb. unten). Durch die Verknüpfung des Eisens mit dem proximalen Histidin wird die lokale Konformationsänderung auf die jeweilige Kette übertragen, die dadurch ausgelöste **Bewegung** der helicalen Abschnitte F und G führt letztlich zur Sprengung der durch die C-terminalen Abschnitte gebildeten Salzbrücken und so zum **Übergang von** der **T-Struktur in** die **R-Struktur**. Damit verbunden ist eine sprunghafte **Zunahme der Sauerstoffaffinität** des Hämoglobintetramers.



Die Sauerstoffbindung ändert die Konformation des Hämoglobins. Die Abbildung zeigt die Position der Hämgruppe relativ zu den umgebenden C-terminalen Abschnitten (Helix F, G und H) für die α-Kette von Oxy-Hb und Deoxy-Hb. Die Anlagerung von Sauerstoff führt zur Verschiebung des Eisenatoms in die Hämebene. Über das kovalent gebundene proximale Histidin kommt es in Folge zu Verlagerungen der Helices F und G mit Repositionierung des präterminalen Tyrosinrestes und des terminalen Argininrestes. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme-Verlag.

Angeborene Störungen der Hämoglobinfunktion

Angeborene Störungen der Hämoglobinfunktion sind **relativ häufig**. Hierunter fallen Punktmutationen, die eine Änderung der Sauerstoffaffinität oder des Lösungsverhaltens, z.B. beim Sichelzellhämoglobin (HbS), verursachen wie auch Störungen der Globin-Kettensynthese (Thalassämien).

Punktmutationen

Bei der **Sichelzellanämie** führt eine Punktmutation – und zwar eine (Glu→Val)-Substitution in der Hämoglobin-β-Kette an Position β6 – dazu, dass ein verändertes Hb, nämlich

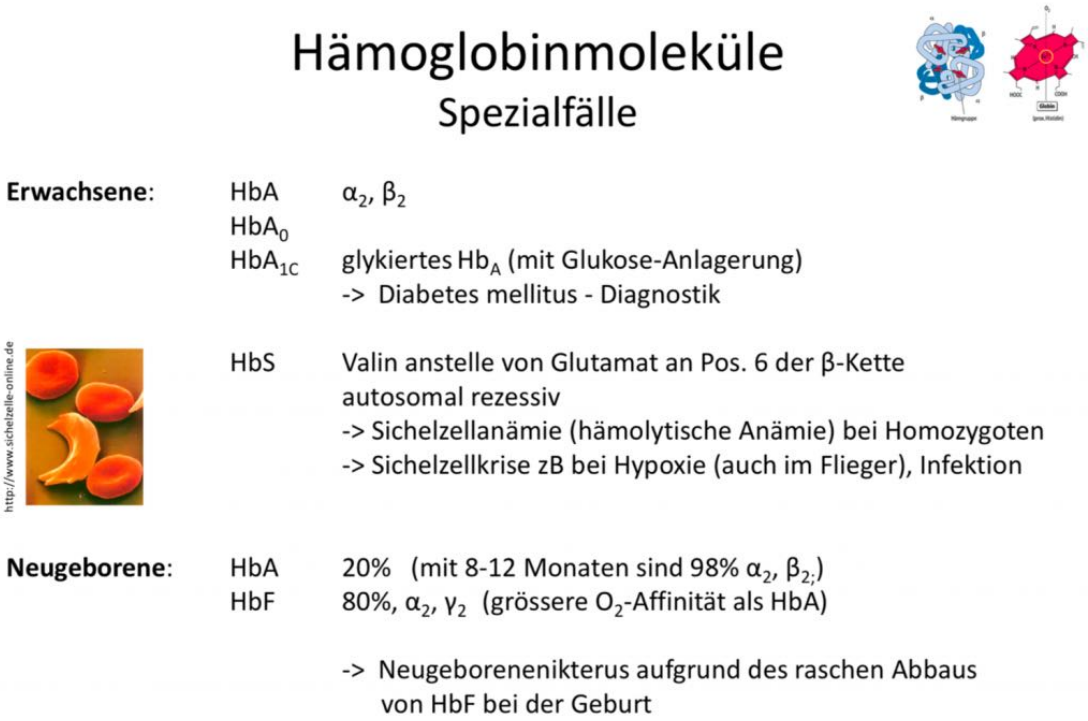
HbS, ensteht. Bei Deoxygenation von HbS beobachtet man intrazellulär grosse Hämoglobinaggregate, die zu einer erheblichen **Zunahme der Viskosität** des Zytoplasmas führen und dementsprechend zu **Verformungen des Erythrozyten**. Bei homozygoten Merkmalsträgern kommt es zur **Hämolyse** mit schwerer Anämie und zur Bildung von **Mikrothromben/Thrombosen** mit entsprechend schweren Krankheitsbildern.

Bei **Punktmutationen**, die zu einer deutlichen **Erhöhung der Sauerstoffaffinität** führen, wird kompensatorisch eine **Zunahme des Hämatokrits** beobachtet.

Thalassämien

Sie sind im Mittelmeerraum relativ häufig. Bei den leichter verlaufenden **β-Thalassämien** ist die Synthese der β-Ketten gestört. Während der intrauterinen Entwicklung ergeben sich zunächst keine Störungen (da HbF aus α- und γ-Ketten besteht). **Nach der Geburt**, wenn HbF eigentlich durch HbA abgelöst werden soll, entsteht in den Erythrozyten ein Überschuss an α-Ketten. Dies führt zur Bildung von intraerythrozytären Proteinaggregaten, die eine **hämolytische Anämie** hervorrufen (Anämie aufgrund der Zerstörung von Erythrocyten). Sie ist jedoch bei Heterozygoten nur leicht ausgeprägt.

Da die α-Kettensysnthese von zwei Genpaaren (4 Genloci) gesteuert wird, hängt der Schweregrad der **α-Thalassämie** davon ab, wie viele Genloci betroffen sind. **Heterozygote** Merkmalsträger mit nur **einem oder zwei defekten Genloci** weisen keine Symptome auf, bzw. entwickeln nur eine leichte oder moderate **mikrozytäre Anämie**. Bei stärkeren Defekten treten Homotetramere (z. B. β4 = HbH) auf, die aus den überschüssigen β- bzw. γ-Ketten gebildet werden. Da diese Homotetramere eine extrem hohe Sauerstoffaffinität aufweisen, sind sie für den physiologischen O_2-Transport nicht geeignet. Sind alle **4 Genloci defekt**, kommt es daher zum **intrauterinen Tod**, da kein funktionsfähiges fetales Hämoglobin gebildet werden kann.



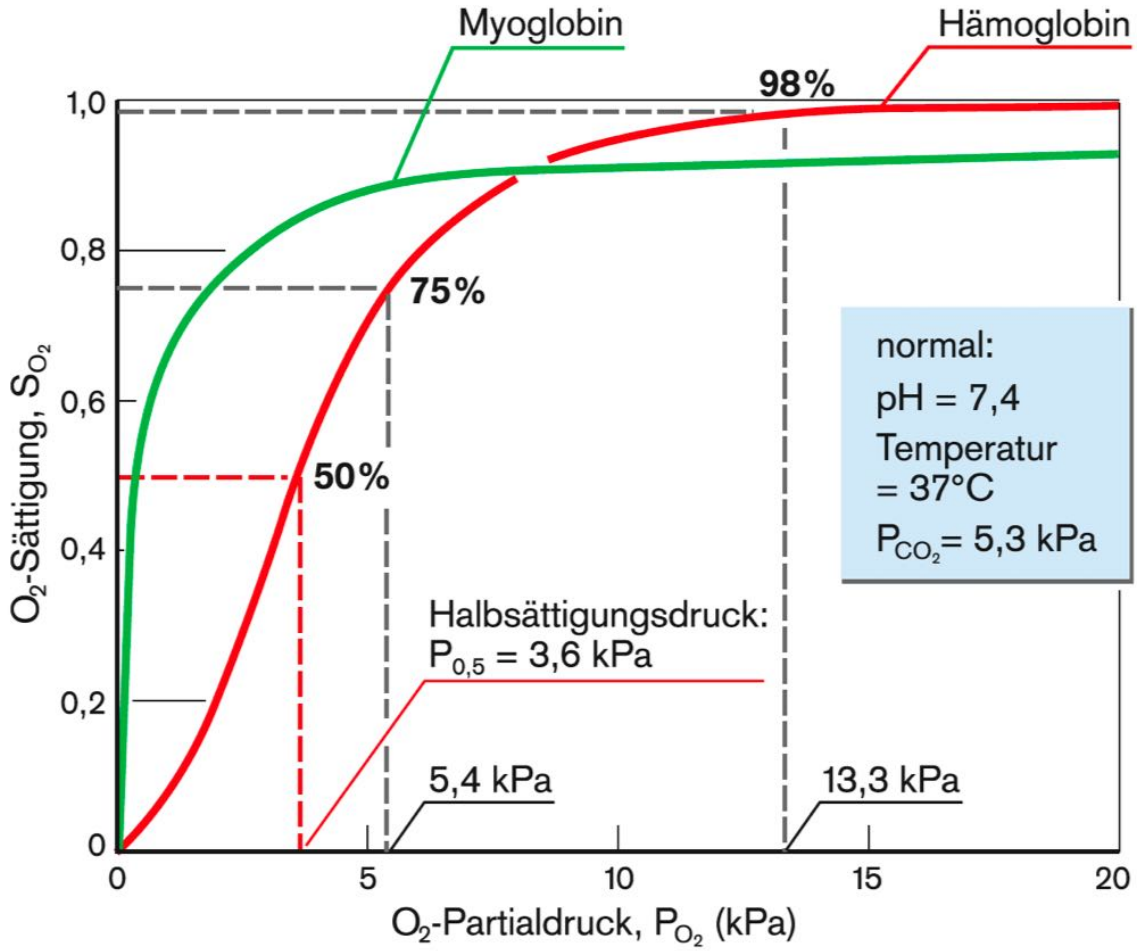
Spezialfälle von Hb-Molekülen

Sauerstoffbindungskurve

Hämoglobin

Bindung eines O_2-Moleküls an die Hämgruppe führt zu einer Affinitätszunahme und damit zu einer erleichterten Bindung der folgenden O_2 Moleküle an die benachbarten Hämgruppen. Umgekehrt entsteht bei Abgabe von O_2 eine Affinitätsminderung der benachbarten Hämgruppen und damit eine Erleichterung der O_2 Abgabe. Diese Form der Wechselwirkung zwischen den benachbarten Untereinheiten wird als **positive Kooperativität** bezeichnet.

Was sich zunächst recht theoretisch anhört, hat besondere praktische Bedeutung: Setzt man Vollblut mit steigenden O_2 Partialdrucken ins Gleichgewicht, dann wird entsprechend der Bindungsaffinität das Hämoglobin sukzessiv mit Sauerstoff beladen: Es entsteht die sigmoid verlaufende Hämoglobin-Sauerstoffbindungskurve.



*Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins und Myoglobins. 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 (100mmHg) im arteriellen Blut schon zu 98 % gesättigt. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.*

Wie aus der **S-Form der O_2-Bindungskurve (Dissoziationskurve)** deutlich zu sehen ist, nimmt initial die O_2-Sättigung nur langsam zu, um dann sprunghaft anzusteigen, sodass im mittleren Teil der Bindungskurve geringe Änderungen des O_2-Drucks zu einer erheblichen Zunahme der O_2-Sättigung führen. Bei einem Sauerstoffpartialdruck von ca. **60 mmHg** (7.98 kPa) ist das Hämoglobin schon zu **90% gesättigt** gegenüber 98 % beim

physiologischen arteriellen PO_2 von 100 mmHg (13.3 kPa). Üblicherweise liegt im arteriellem Blut die O_2-Sättigung bei 94-98 %, in venösem Blut bei etwa 75 %. Die hohe venöse O_2-Sättigung dient als Reserve für körperliche Arbeit oder pathologische Zustände, um so lange wie möglich eine adäquate Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten.

Da also bei einem Absinken des arteriellen Sauerstoffdrucks auf ca. 60–65mmHg (~8 kPa) die O_2-Sättigung den Wert von 90 % nicht unterschreitet, gibt es einen gewissen **Sicherheitsbereich** für die Sauerstoffabnahme des Blutes: Ein mässiger Abfall des inspiratorischen bzw. alveolären PO_2, wie er etwa bei einem Höhenaufenthalt auf 1500 m auftritt, führt zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der O_2-Beladung und damit des O_2-Angebots (eine Abnahme der arteriellen Sättigung um 7 % entspricht einem Verlust an O_2 von ~14 $ml \bullet l^{-1}$ Blut).

Die **grosse Steilheit** der Bindungskurve im mittleren Bereich ist auch von **Vorteil für die Abgabe von Sauerstoff** im Gewebe: Da sie mit relativ geringen Änderungen des Sauerstoffdrucks verbunden ist, bestehen auch bei stärkerer Entsättigung noch ausreichend hohe Diffusionsgradienten für den Transport von Sauerstoff aus dem Blut in das Gewebe. Bei einem PO_2 von **20 mmHg** ist das Blut bereits zu ca. **65% entsättigt**. Eine solch starke Entsättigung des Blutes wird z.B. in den Koronargefässen beobachtet. Da die charakteristisch sigmoide Form der Sauerstoffbindungskurve Ausdruck der positiven Kooperativität ist, wird sie nur im intakten tetrameren Hämoglobin beobachtet. Werden zum Beispiel die C-terminalen Aminosäuren entfernt (die für die Salzbrücken verantwortlich sind) dann erlischt die Kooperativität.

Als Mass für die Sauerstoffaffinität wird der sog. **Sauerstoffhalbsättigungsdruck** (**P_{50}**) verwendet, bei diesem PO_2 ist das Hämoglobin zu 50 % mit Sauerstoff beladen. Dieser Wert liegt unter physiologischen Bedingungen (37 °C, pH 7.4, 40 mmHg PCO_2 [5.32 kPa]) bei ca. 27 mmHg (3.59 kPa). Eine **Abnahme des P_{50}** bedeutet eine **Zunahme der Sauerstoffaffinität**, die Lage der Bindungskurve ändert sich entsprechend, man findet eine **Linksverschiebung**. Bei einer **Erhöhung des P_{50}** nimmt die Sauerstoffaffinität ab, die Bindungskurve erfährt eine **Rechtsverschiebung**.

Form und Lage der Sauerstoffbindungskurve reflektieren also die Kooperativität der Sauerstoffbindung und die Sauerstoff-Affinität.

Die **Bindungsfähigkeit des Hb für O_2** kann allerdings **aufgehoben** werden durch Kohlenmonoxid (**CO**) oder durch Oxidation (Bildung von **Met-Hb**). 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 beeinträchtigt. Im Met-Hb ist Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert und kann kein O_2 mehr binden.

Myoglobin

Ein nicht kooperatives Sauerstofftransport/Bindungsprotein ist das besonders im Skelettmuskel und Herzmuskel vorkommende Myoglobin. Es ist ein **monomeres Hämprotein** (153 Aminosäuren, 17.8 kDa), das in seiner räumlichen Grundstruktur grosse Ähnlichkeit mit den Hämoglobinketten aufweist. Da es nur als Monomer vorliegt, besitzt es **keine Kooperativität** und demzufolge verläuft die Sauerstoffbindungskurve hyperbol (vgl. Abb. oben). Die Sauerstoffaffinität ist sehr hoch (P_{50} < 5 mmHg [0.66 kPa]). Myoglobin ist im Wesentlichen ein intrazellulärer O_2-Speicher, der z.B. im Herzmuskel die O_2-Versorgung während der Kammersystole stabilisiert.

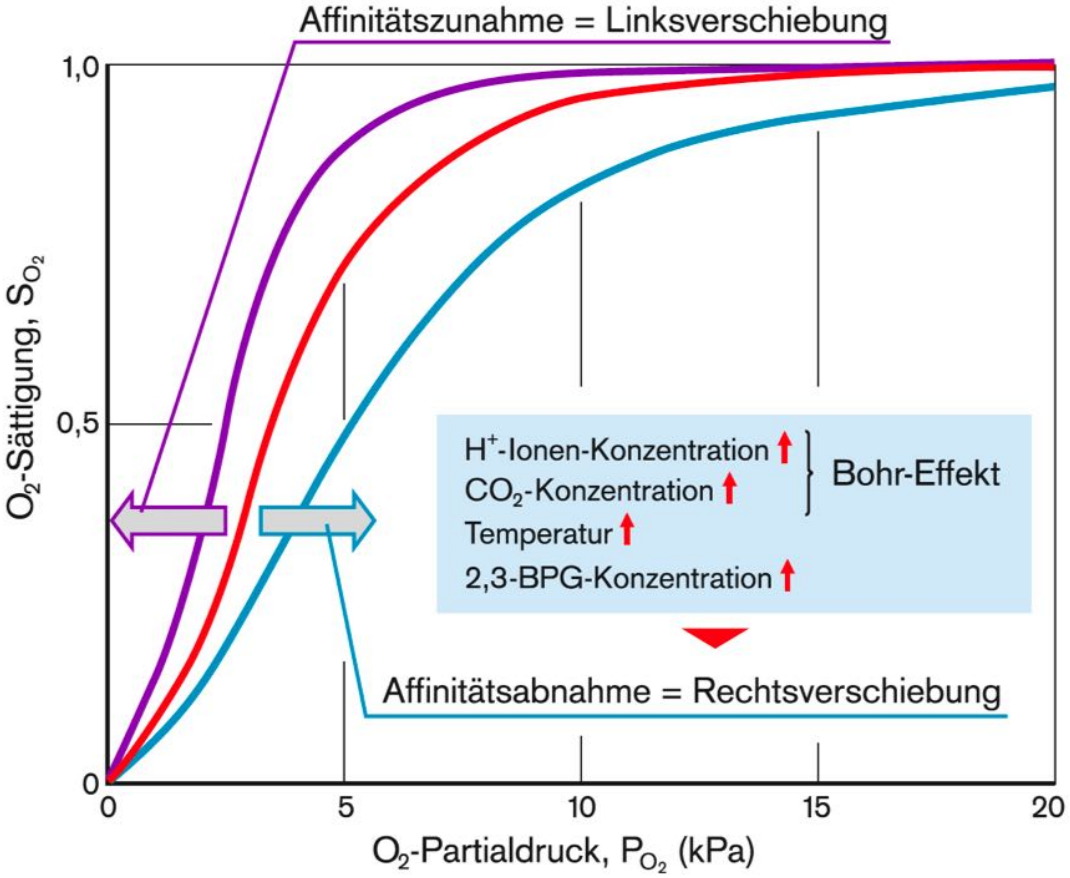
Regulation der Sauerstoff-Affinität des Hämoglobins

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 (erhöhte Affinität des Hb zu O_2)



Einfluss von 2,3-BPG, CO_2, pH und Temperatur auf die Sauerstoffaffinität und die Lage der Sauerstoffbindungskurve. Eine Abnahme der O2-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.

2,3-Bisphosphoglycerat (2,3BPG)

Der erythrozytäre Metabolit 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG) ist mit Abstand der wirkungsvollste Regulator der Sauerstoffaffinität: Würde unter sonst gleichbleibenden

Bedingungen nur 2,3-BPG entfernt, so würde sich der P_{50} auf ca. 13–14 mmHg (1.7-1.9 kPa) reduzieren. Veränderungen der 2,3-BPG-Konzentration führen also automatisch zu Änderungen der Sauerstoffaffinität.

Das organische Anion 2,3BPG liegt im Erythrozyten in einer Konzentration von ca. 5 $mmol \bullet l^{-1}$ vor (d.h. in gleich hoher Konzentration wie das Hämoglobin) und bindet bevorzugt an Deoxyhämoglobin (im stöchiometrischen Verhältnis 1:1). Die Bindung des mit negativen Ladungen versehenen 2,3BPG erfolgt elektrostatisch an positiv geladene Bindungsstellen der Hämoglobin-β-Ketten, die in Deoxyhämoglobin über eine Öffnung am N-terminalen Ende zugänglich werden. Beim Übergang vom T- in den R-Zustand, d. h. bei Bindung von Sauerstoff, verkleinert sich dieser Hohlraum und 2,3BPG kann nicht gebunden werden. Durch die **Stabilisierung des Deoxyzustands durch 2,3BPG** nimmt die O_2-Affinität des Hämoglobins ab (Abb. oben).

2,3BPG ist ein Metabolit der Glykolyse. Entscheidend für seine intraerythrozytäre Konzentration ist daher die **Glykolyserate**: Alle Bedingungen, die den glykolytischen Durchsatz erhöhen, steigern die 2,3BPG-Konzentration. Da das Schlüsselenzym der Glykolyse, die Phosphofructokinase, seine maximale Aktivität bei alkalischem pH erreicht, führt eine **Zunahme** des intraerythrozytären **pH** (z.B. bei respiratorischer Alkalose) generell zu einer **Erhöhung der 2,3BPG-Konzentration**.

Eine Abnahme der 2,3BPG-Konzentration tritt unter anderem während der **Lagerung von Blutkonserven** in saurem ACD-(acid-citrate-dextrose-)Medium auf, sodass der P_{50} der Blutkonserve nach längerer Lagerung deutlich erniedrigt ist. Nach Transfusion kommt es innerhalb eines Tages zur Normalisierung der 2,3BPG-Konzentration und damit auch der Sauerstoffaffinität.

Auch der **Oxygenationsgrad des Hämoglobins** nimmt Einfluss auf die Glykolyserate: In oxygenierten Erythrozyten ist die Glykolyserate tiefer als in deoxygenierten Erythrozyten, da verschiedene glykolytische Enzyme, darunter die Phosphofructokinase, an die zytoplasmatische Domäne des Anionentransporters Bande-3-Protein gebunden werden.

Deoxyhämoglobin kann allerdings auch zur Erhöhung der Glykolyserate und 2,3BPG-Synthese beitragen, da es ebenfalls an Bande-3 assoziieren kann, wobei es zur Freisetzung und damit Aktivitätszunahme speziell der Phosphofruktokinase kommt.

Alle Ursachen, die zu einem **erhöhten Anteil an Deoxy-Hb** führen (Anämie/Hypoxie etc.) bewirken somit eine **Zunahme der 2,3BPG–Synthese** und damit verbunden eine **Rechtsverschiebung** der Sauerstoffbindungskurve.

pH-Wert (Bohr-Effekt)

Wie bereits erläutert, sind elektrostatische Bindungen wichtig für die Stabilität des Deoxyzustands von HbA. Die daran beteiligten α-Aminogruppen und Imidazolreste haben teilweise pK-Werte, die im physiologischen pH–Bereich liegen. **Zunahme der Protonenkonzentration stabilisiert** daher die positive Ladung dieser Gruppen und damit die **Salzbrücken**. Bei Oxygenation werden diese Salzbrücken gesprengt und es kommt zu einer Freisetzung von Protonen, da der pK einiger beteiligter Gruppen sinkt. In der Summe führt also eine **pH-Erniedrigung** zu einer **Stabilisierung des Deoxyzustandes** und damit einer **Abnahme der Sauerstoffaffinität**. Die pH-Abhängigkeit des Sauerstoffbindungsverhaltens wird nach dem Entdecker Christian Bohr als Bohr-Effekt bezeichnet.

Da es unter Ruhebedingungen nur zu geringen pH-Veränderungen während der Passage des Blutes durch das Gewebe kommt (im gemischt-venösen Blut liegt der pH unter

Ruhebedingungen bei ca 7,37), hat der Bohr-Effekt hier nur eine geringe Bedeutung. Intensive körperliche Belastung oberhalb der Dauerleistungsgrenze erzeugt jedoch eine **metabolische Azidose**. Unter diesen Bedingungen führt der Bohr-Effekt zu einer deutlichen **Verbesserung der Sauerstoffabgabe** im arbeitenden Muskel.

Durch den **Bohr-Effekt** ändert sich jedoch nicht nur die Sauerstoffaffinität sondern es kommt auch zu **Veränderungen der Pufferkapazität** des Hämoglobins. Bei Deoxygenation erfolgt eine Aufnahme von Protonen, infolgedessen ist die Pufferkapazität von Deoxyhämoglobin grösser als die des Oxyhämoglobins.

$$HbH^+ + O_2 \rightleftarrows HbO_2 + H^+$$

Quantitativ kommt es durch den Bohr-Effekt unter physiologischen Bedingungen zur Bindung/Freisetzung von ca. 0.3–0.4 Mol H^+ pro Mol Sauerstoff. Dieser Effekt ist von erheblicher **Bedeutung für den CO_2-Transport**.

PCO_2

Der Einfluss von Kohlendioxid (CO_2) auf die Sauerstoffaffinität hat zwei Komponenten, zum einen wirkt der durch **Anstieg des PCO_2** induzierte **Abfall des pH (Bohr-Effekt)** eine **Reduktion der Sauerstoffaffinität**, zum zweiten wird **CO_2 direkt** an die freien α-Aminogruppen der N-terminalen Aminosäuren des Hämoglobins **als sog. Carbamat gebunden**. Diese Bindung erfolgt primär an Deoxyhemoglobin und **bewirkt** daher **eine zusätzliche Abnahme der Sauerstoffaffinität**. Da jedoch bei Anwesenheit von 2,3BPG die Carbamatbindung reduziert wird, spielt die Carbamatbildung für die Steuerung der O_2-Affinität nur eine relativ geringe Rolle.

Temperatur

Die **Sauerstoffaffinität nimmt mit steigender Temperatur ab**. Da bei schwerer körperlicher Arbeit die Temperatur im arbeitenden Muskel auf über 40 °C ansteigen kann, begünstigt dieser Effekt die Sauerstoffabgabe. Da gleichzeitig der pH sinkt, kann es im arbeitenden Muskel zu einer fast maximalen Entsättigung des Blutes kommen (d. h. zu einer Ausschöpfung des O_2-Angebots von ca. 85 %).

Störungen des Sauerstofftransports

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; $avDO_2$ (arterio-venöse O_2-Differenz) normal.
- **diffusionsbedingte Hypoxie**: zu grosse Diffusionswege.
  Ursachen: Gewebszunahme (Hypertrophie, z.B. am Herzen), verminderte Kapillarisierung (z. B. Kapillarverschluss).
- **anämische Hypoxie**: verminderte O_2-Transportkapazität.
  Ursachen: Mangel an bindungsfähigem Hb (z.B. Mangel oder Fehlbildungen von Hb, bindungsinaktives Hb), resp. an Erythrocyten; $avDO_2$ normal.

- **ischämische Hypoxie**: verminderte Durchblutung.
  Ursachen: Gefässveränderungen (z.B. Atherosklerose), reduziertes Herzminutenvolumen (z. B. Herzinsuffizienz); avDO$_2$ erhöht.

in brief

- Die **O$_2$-Transportkapazität** des arteriellen Blutes (bei PO$_2$ 95 mmHg) beträgt im Normalfall ca. 200 ml O$_2$•l^{-1} Blut, wobei O$_2$ v.a. an Hämoglobin gebunden ist (1.34 ml O$_2$ • g^{-1} Hb; ca. 150 g•l^{-1} Plasma), da die O$_2$-Löslichkeit gering ist (3 ml O$_2$ • l^{-1} Plasma).
- Ein **Hämoglobin-Tetramer** (HbA: $\alpha_2\beta_2$) kann total 4 O$_2$ binden (**1 O$_2$ pro Fe^{2+}** im Häm), wobei eine O$_2$-Bindung zu einer Konformationsänderung führt, was die Sauerstoffaffinität für die weiteren O$_2$ erhöht (positive Kooperativität); **Deoxyhämoglobin**: niedrige Affinität, T-Struktur, dunkelrot. **Oxyhämoglobin**: hohe Affinität, R-Struktur, hellrot) und zur typischen, S-förmigen O$_2$-Bindungskurve (O$_2$-Sättigung, SO$_2$, in Abhängigkeit des PO$_2$) führt. Das **Myoglobin-Monomer** hat keine Kooperativität und eine hohe O$_2$-Affinität (O$_2$-Speicher).
- Die **Bindungsfähigkeit** von Hb für O$_2$ wird aufgehoben bei Bildung von **Methämoglobin (Met-Hb:** Hämoglobin mit oxidiertem Eisen, Fe^{3+}; entsteht u.a. spontan) und bei Bindung von **Kohlenmonoxid** (**CO-Hb**, da CO 300-mal besser bindet als O$_2$).
- **Angeborene Störungen** der Hämoglobinfunktion (Sichelzellanämie, Thalassämie) können zu Viskositätsänderungen, Thromben und/oder Hämolyse führen.
- Die **O$_2$-Bindungskurve** wird **nach rechts verschoben** durch Anstieg von 2,3BPG, H$^+$, PCO$_2$ und Temperatur (reduzierte O$_2$-Affinität: schlechtere O$_2$-Aufnahme, bessere O$_2$-Abgabe, P$_{50}$ erhöht), und **nach links verschoben** durch Abfall von 2,3BPG, H$^+$, PCO$_2$ und Temperatur (erhöhte O$_2$-Affinität, P$_{50}$ erniedrigt).
- Ein Mass für die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin ist der **Sauerstoffhalbsättigungsdruck** (P$_{50}$).
- **Bohr-Effekt**: pH-Erniedrigung (H$^+$-Erhöhung) oder PCO$_2$-Erhöhung reduzieren die Sauerstoffaffinität von Hb und verändern die Pufferkapazität (Deoxyhämoglobin hat eine grössere Pufferkapazität).
- **CO$_2$-Bindung an Hb** als Carbamat reduziert die Sauerstoffaffinität ebenfalls in geringem Masse.
- **Pathophysiologisch** unterscheidet man **hypoxämische** Hypoxie (P$_a$O$_2$ reduziert), **diffusionsbedingte** Hypoxie (erhöhte Diffusionsstrecken), **anämische** Hypoxie (O$_2$-Transportkapazität reduziert) und **ischämische** Hypoxie (Durchblutung reduziert), welche zu Gewebehypoxie führen können.
- **Diagnostisch** wird die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter (SpO$_2$) oder Blutgasanalyse (S$_a$O$_2$), PO$_2$ im arteriellen Blut mittels Blutgasanalyse (P$_a$O$_2$) bestimmt.

Kohlendioxidtransport im Blut

Transportformen des Kohlendioxids

Im aeroben Stoffwechsel wird kontinuierlich CO_2 produziert, welches aus dem Gewebe zur Lunge transportiert wird, um dort an die Umgebung abgeben zu werden. So fallen bei einem Ruhesauerstoffverbrauch von ca. 300 ml • min^{-1} und einem durchschnittlichen RQ (dem zellulären respiratorischen Quotienten) von ca. 0.83 insgesamt ca. 240 ml CO_2 pro Minute im menschlichen Körper an. Das durch das Gewebe strömende Blut nimmt bei einem Herzminutenvolumen (Q) von 6 l•min^{-1} 1.9 mMol•l^{-1} (~42 ml• l^{-1} Blut) an im Gewebe entstandenem CO_2 auf.

Grundsätzlich wird CO_2 in drei Formen im Blut transportiert:

- physikalisch gelöst
- als Bicarbonat
- als Carbamat

Physikalisch gelöstes CO_2

Multipliziert man einen arteriellen PCO_2 (also P_aCO_2) von 40 mmHg (5.32 kPa) mit dem Löslichkeitskoeffizienten (Löslichkeit: 0.0307 mM•$mmHg^{-1}$, 37 °C, Plasma), so erhält man die **Konzentration des im Plasma physikalisch gelösten CO_2**, nämlich ca. 27.2 ml • l^{-1} (1.2 mmol• l^{-1}). Das sind ca. **5% des Gesamtgehalts an CO_2 im Blut**. Bei einem PCO_2 von 46mmHg im gemischt-venösen Blut ($P\bar{v}CO_2$) resultieren entsprechend 31.28 ml• l^{-1} (1.38 mmol• l^{-1}). Die arterio-venöse Differenz an physikalisch gelöstem CO_2 in der Lunge beträgt somit ca. 4 ml• l^{-1} (0.18 mmol• l^{-1}). Insgesamt liegt der Beitrag des physikalisch gelösten CO_2 am CO_2-Austausch bei ca. 10 %.

Bildung von Bicarbonat

Durch Hydratation des CO_2 entsteht Kohlensäure, die zu Bicarbonat und Protonen zerfällt:

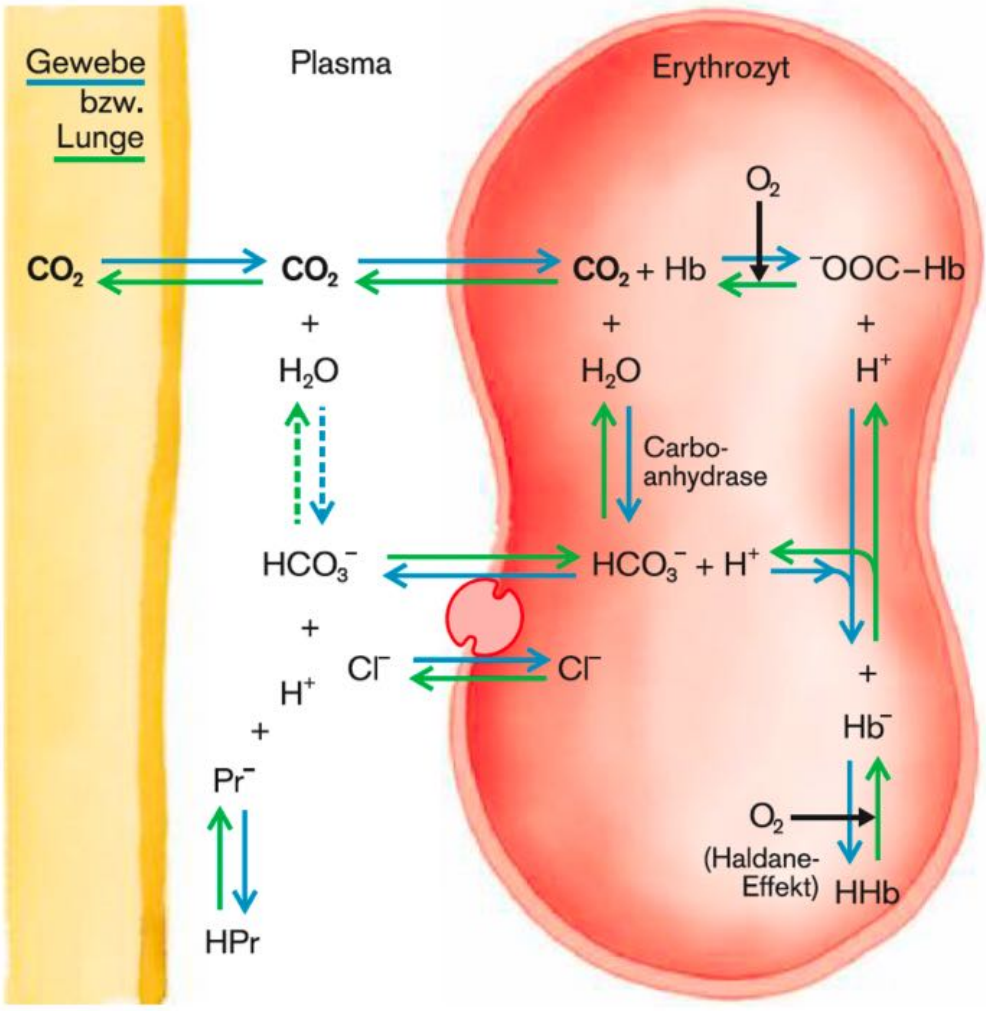
$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow (H_2CO_3) \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Diese spontane Reaktion verläuft normalerweise recht langsam und wird unter physiologischen Bedingungen erst durch eine **durch Carboanhydrase vermittelte Katalyse** effektiv. Da Kohlensäure bei physiologischem pH vollständig dissoziiert ist, fallen bei der Neubildung von Bicarbonat jeweils äquivalente Mengen an Protonen an, die durch Nichtbicarbonatpuffer gebunden werden müssen, da es andernfalls zu erheblichen pH-Schwankungen kommt. Im Blutplasma ist die Bildung von Bikarbonat kaum möglich, da die Pufferkapazität der Plasmaproteine gering ist und die Carboanhydraseaktivität ebenfalls gering ist. Die Überführung von CO_2 in Bicarbonat bei der Passage des Blutes durch das Gewebe findet daher **fast ausschliesslich in den Erythrozyten** statt. Dazu verfügen sie über das Enzym Carboanhydrase II, das eine rasche Umwandlung von CO_2 zu Bicarbonat erlaubt. Da Hämoglobin eine grosse Anzahl von Histidinen mit puffernden Imidazolgruppen besitzt, deren pK im physiologischen Bereich liegt, ist die **Pufferkapazität des Hämoglobins in den Erythozyten** ca. 8-mal grösser als die des Plasmas!

Hinzu kommt, dass Hämoglobin im Gewebe Sauerstoff abgibt, was zu einer zusätzlichen

Protonenaufnahme führt (s. Bohr-Effekt). Dies bedeutet, dass die Bicarbonatbildung insgesamt nur mit geringen pH-Veränderungen abläuft, weil die bei der Bildung von HCO_3^- anfallenden Protonen zum grossen Teil vom Hämoglobin abgepuffert werden.

Durch die Anwesenheit der Carboanhydrase II in den Erythrozyten wird bei der Gewebspassage die Bildung von HCO_3^- stark beschleunigt. Da **im Erythrozyten ständig CO_2 in Bicarbonat umgewandelt** wird, findet ein kontinuierlicher Einstrom von CO_2 aus dem Plasma in die Erythrozyten statt. Durch die Neubildung von HCO_3^- im Erythrozyten entsteht ein nach aussen gerichtetes Konzentrationsgefälle für HCO_3^- zwischen Erythrozyt und Plasma. Über den Anionentransporter (Bande-3-Protein) gelangt das neugebildete HCO_3^- in das Plasma. Da im Gegenzug Chlorid über den Anionentransporter in den Erythrozyten einströmt ist der Transport elektroneutral (Chloridshift oder Hamburger-Shift). Durch die Aufnahme von Chlorid erhöht sich aber der Gesamtbestand an Osmolyten im Erythrozyten und der Erythrozyt nimmt entsprechend an Volumen zu.



Funktion der Erythrozyten bei der CO_2-Aufnahme im Gewebe (blaue Pfeile) und der CO_2-Abgabe in der Lunge (grüne Pfeile). Die durch gestrichelte Pfeile gekennzeichneten Reaktionen im Plasma verlaufen langsam. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme-Verlag.

In der Lunge verläuft der Prozess in umgekehrter Richtung: Bicarbonat strömt im Austausch gegen Chlorid in den Erythrozyten und wird dort durch die Carboanhydrase II in CO_2 und H_2O umgewandelt. Die für die Reaktion benötigten Protonen werden zum grossen Teil durch die Oxygenation des Hämoglobins geliefert. Netto verliert der Ery-

throzyt Osmolyt und Wasser, sein Volumen verringert sich (Hamburger-Shift).

Transport von CO_2 als Carbamat

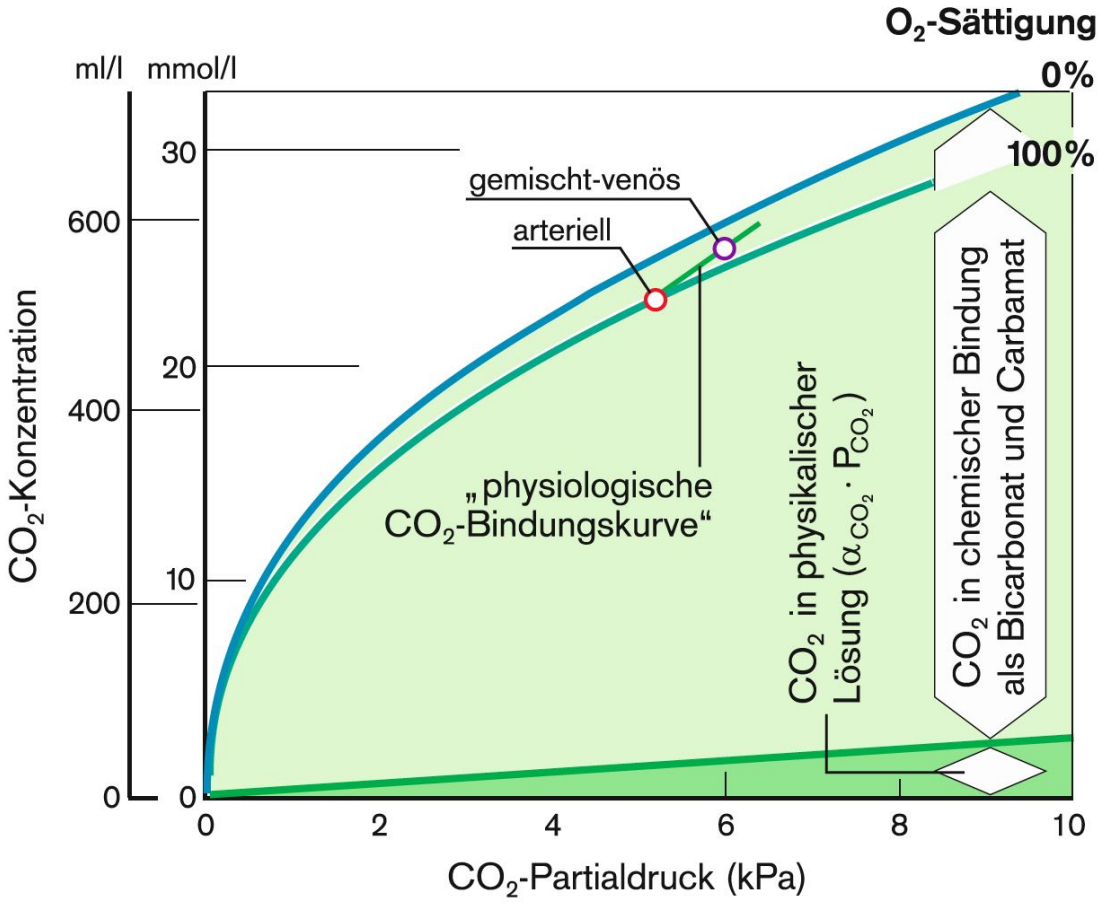
CO_2 wird auch direkt an Hämoglobin (und in geringem Ausmass an Plasmaproteine) gebunden, und zwar an freie α-Aminogruppen der N-terminalen Aminosäuren (R- kennzeichnet den Aminosäurerest):

$$R\text{-}NH_2 + CO_2 \leftrightarrow RNHCOO^- + H^+$$

Die Anlagerung von CO_2 als Carbamat erfolgt bevorzugt an die freien N-terminalen α-Aminogruppen des Deoxyhämoglobins. Diese sog. Carbamatreaktion ist oxylabil, das heisst bei Oxygenierung des Hämoglobins in der Lunge wird CO_2 wieder freigesetzt, umgekehrt wird durch die verstärkte Carbamatbildung bei Deoxygenation im Gewebe zusätzlich die Sauerstoffaffinität gesenkt, und dadurch die O_2-Abgabe im Gewebe gefördert.

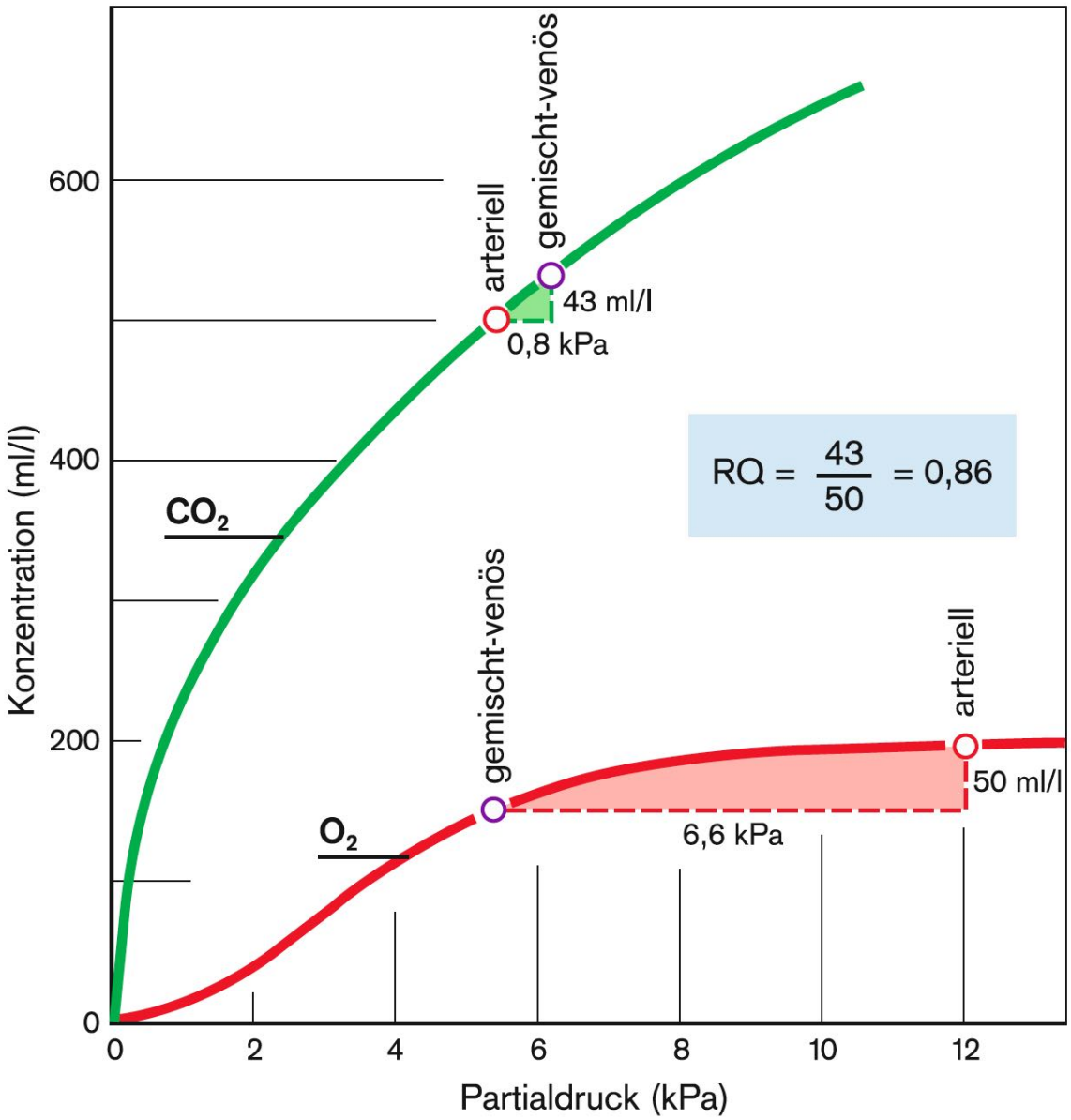
CO_2-Bindungskurve

Die CO_2-Bindungskurve beschreibt die Änderung des Gesamtgehalts an CO_2 (physikalisch gelöst, Bicarbonat, Carbamat) in Abhängigkeit des PCO_2.



Die CO_2-Bindungskurve des menschlichen Bluts. CO_2 wird im Blut physikalisch gelöst, als Bicarbonat und an Hämoglobin gebunden (Carbamat) transportiert. Deoxyhämoglobin bildet mehr Carbamat und wegen des Haldaneeffektes wird in deoxygeniertem Blut auch mehr Bicarbonat gebildet. Daher liegt die CO_2-Bindungskurve für deoxygeniertes Blut über der des oxygenierten Blutes. Eingezeichnet sind auch die tatsächlichen Werte des CO_2-Gehaltes im arteriellen bzw. gemischtvenösen Blut („physiologische“ CO_2-Bindungskurve).

Da die HCO_3^--Produktion nicht limitiert ist, gibt es **keine Sättigung für den CO_2-Transport** und sie verläuft im physiologischen Bereich nahezu linear. Allerdings ist der maximal erreichbare PCO_2 eines Menschen begrenzt, da CO_2 oberhalb eines kritischen PCO_2 (ca. 70 mmHg) zentral atmungsdepressiv wirkt. **Desoxygeniertes Hb bindet mehr CO_2 als oxygeniertes Hb** (**Haldane-Effekt**), da im deoxygenierten Blut wegen des Bohr-Effektes (verstärkte Protonenbindung des Hämoglobins) mehr CO_2 in Form von Bicarbonat gebunden werden kann und Deoxy-Hb mehr Carbamat bindet. Daher liegt die CO_2-Bindungskurve für deoxygeniertes Blut oberhalb der Kurve für oxygeniertes Blut. Die Gesamtmenge an CO_2 im arteriellen Blut ist unter physiologischen Bedingungen mehr als doppelt so gross wie die des Sauerstoffs (Abb. unten).



Vergleich der O_2– und CO_2-Bindungskurven des menschlichen Blutes. Dargestellt ist die Gesamtkonzentration an CO_2 bzw O_2 im arteriellen Blut in Abhängigkeit vom Partialdruck, sowie die jeweiligen arterio-venösen Konzentrationsdifferenzen (im gemischt-venösen Blut ist der Gesamtdruck aller Gase subatmosphärisch, da einem Abfall des PO_2 um 8 kPa (60 mmHg) (zwischen Arterie und A. pulmonalis) nur ein Anstieg des PCO_2 um 0.8 kPa (6 mmHg) gegenübersteht; daher können z.B. beim Pneumothorax Gase aus der Pleurahöhle in das Blut resorbiert werden).

Unter den im arteriellen Blut vorliegenden Bedingungen (PCO_2 40mmHg [5.32 kPa], pH

7.4) findet man CO_2 zu 5 % physikalisch gelöst, ca. 7 % als Carbamat und 88 % als Bicarbonat. Im arteriellen Blut werden insgesamt ca. 500 ml CO_2 pro Liter Blut transportiert.

Bei der Aufnahme des anfallenden CO_2 im Gewebe (insgesamt ~1.9 $mM \bullet l^{-1}$ unter Ruhebedingungen, s.o.) werden 79 % in Bicarbonat überführt und der Rest zu ungefähr gleichen Teilen als Carbamat bzw. physikalisch gelöstes CO_2 aufgenommen; dem Haldane-Effekt, der aus der Sauerstoffabgabe des Hämoglobins resultiert, ist dabei ca. 35–40 % der CO_2-Aufnahme im Gewebe zuzuschreiben.

Aufgrund der hohen HCO_3^--Konzentration und der Möglichkeit, den PCO_2 über die Atmung zu regulieren (willkürliche Mehrventilation resultiert in vermehrter CO_2-Abgabe), bilden **HCO_3^- und CO_2 das wichtigste Puffersystem** im Blut.

Eine **Hyperventilation** (Ventilation wesentlich grösser als für einen physiologischen Gasaustausch notwendig) führt zur übermässigen CO_2-Abgabe in der Lunge und **Hypokapnie** (Absinken des P_aCO_2 < 35 mmHg). Eine **Hypoventilation** (und/oder ein stark gestörter Gasaustausch aus anderen Gründen) führt zur **Hyperkapnie** (P_aCO_2 > 45 mmHg).

Klinisch spricht man von **Globalinsuffizienz**, wenn nebst einem reduzierten P_aO_2 auch ein erhöhter P_aCO_2 vorhanden ist (bei Partialinsuffizienz ist nur P_aO_2 erniedrigt).

Zusätzlich zur **Blutgasanalyse–Bestimmung des P_aCO_2** wird häufig auch die **Kapnometrie** (laufende PCO_2– oder auch FCO_2 -Messung im Atemgas) und Kapnographie (Darstellung der CO_2-Kurve auf einem Monitor oder Aufzeichnungsgerät, Kapnogramm) angewendet, um eine Normokapnie oder Abweichung davon zu messen. In diesem Falle wird der/die end-exspiratorische CO_2-Partialdruck / Fraktion als Mass für den alveolären PCO_2 und aufgrund des Diffusionsgleichgewichtes, den P_aCO_2 genommen. Speziell Monitoren im Ambulanzfahrzeug und Rettungshelikopter, resp. auf der Intensivstation bedienen sich dieser Methodik.

in brief

- Der **CO_2-Transport** erfolgt in drei Formen: **Physikalisch gelöst** im Plasma (ca. 5%), als **Bikarbonat** (HCO_3^-) im Plasma (ca. 88%; Carboanhydrase-vermittelte Katalyse im Ec) und als **Carbamat** (ca. 7%; CO_2 an Hb gebunden; oxylabil: bei Oxygenierung in Lunge wird CO_2 freigesetzt; Carbamatbildung bei Deoxygenation in Gewebe grösser → senkt O_2-Affinität)
- Die **Pufferkapazität** des Hb innerhalb der Erythrocyten ist 8-mal grösser als diejenige im Plasma.
- **Chloridshift** (Hamburgershift): Austausch von HCO_3^- aus Ec ins Plasma und Cl^- von Plasma in Ec mit Zunahme des Ec-Volumens (infolge Osmolytanstieg).
- **Haldane-Effekt**: Deoxygeniertes Blut bindet mehr CO_2 als oxygeniertes Blut (mehr H^+-Bindung an Deoxy-Hb → mehr HCO_3^-, und bessere Carbamat-Bindung)
- Die CO_2-Konzentration im physiologischen Bereich ist > 2-mal grösser als die O_2-Konzentration im Blut
- HCO_3^- und CO_2 bilden das wichtigste Puffersystem im Blut

- **Pathophysiologisch** können bei Hyperventilation eine **Hypokapnie** (P_aCO_2 < 35 mmHg), bei Hypoventilation (o.a.) eine **Hyperkapnie** (P_aCO_2 > 45 mmHg) eintreten. Bei gleichzeitiger Erniedrigung des P_aO_2 und Erhöhung des P_aCO_2 spricht man von einer **Globalinsuffizienz**.
- **Diagnostisch** wird der P_aCO_2 mittels Blutgasanalyse bestimmt, kann aber mittels Kapnometrie (beim Lungengesunden) abgeschätzt werden.

Study Questions

- Kann die O_2-Transportkapazität einer gesunden Person auf Meereshöhe erhöht werden, wenn diese 100% O_2 anstelle von normaler Luft atmet? Wenn ja, über welche Mechanismen?
- Weshalb zeigt ein Pulsoxymeter nur eine O_2-Sättigung an, wenn es auch den Puls (die Herzfrequenz) anzeigt?
- Aufgrund welcher Mechanismen könnte sich die Sauerstoffaffinität bei einer Person verändern, die innert weniger Stunden auf 3500 m ü.M. fährt mit der Bahn und anschliessend in der Kälte draussen die Aussicht geniesst? Wie könnte der CO_2-Transport unter diesen Bedingungen verändert werden?
- Aufgrund welcher Mechanismen könnte sich die Sauerstoffaffinität bei einem 1500m-Läufer verändern gegen Ende des Laufes?
- Wie erklärt sich, dass die O_2-Bindungskurve des Hämoglobins S-förmig ist, die O_2-Bindungskurve des Myoglobins und die CO_2-Bindungskurve jedoch nicht?
- Nennen Sie 4 mechanistisch unterschiedlichen Ursachen und Beispiele für einen gestörten O_2-Transport.
- Weshalb kann der P_aCO_2 nicht unbeschränkt ansteigen im lebenden Menschen, obwohl das Blut fast beliebig viel CO_2 aufnehmen könnte? Wie könnte sich subjektiv eine akute Hyperkapnie bemerkbar machen?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

15

Ventilation-Perfusion

Lernziele

Sie können

- die verschiedenen Einflussfaktoren auf Lungendurchblutung und Alveolarventilation erläutern
- pathophysiologische Mechanismen der Veränderung von Lungendurchblutung, Alveolarventilation, resp. des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses darlegen

Lungenperfusion ($\dot{Q}$)

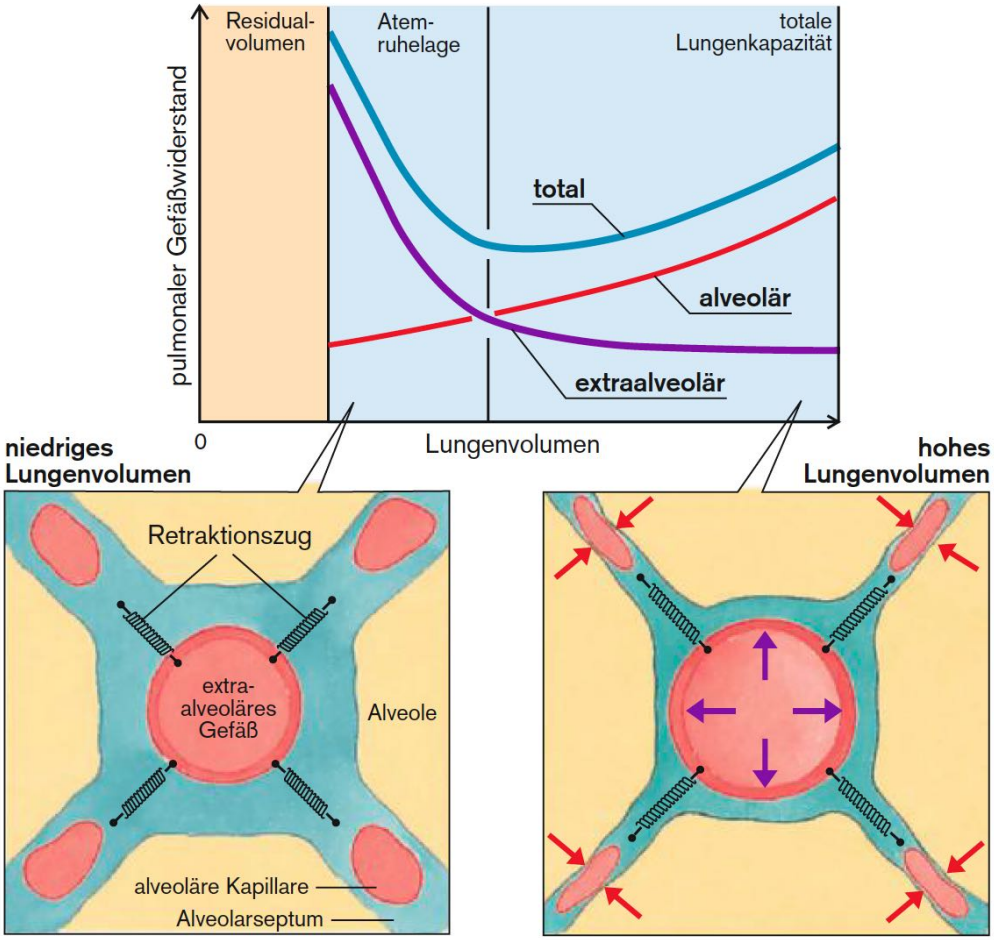
Da Körper- und Lungenkreislauf seriell angeordnet sind, müssen die beiden Herzventrikel gleich grosse Blutmengen pro Zeiteinheit durch beide Teilkreisläufe pumpen ($Q \approx 6\ l \bullet min^{-1}$). Im **Lungenkreislauf** herrschen wesentlich niedrigere Drücke als im Körperkreislauf. Der **Blutdruck** in der A. pulmonalis beträg **systolisch** ca. 25 mmHg, diastolisch ca. 8 mmHg und im **Mittel (P) ca. 15 mmHg**. Bis zum Beginn der Lungenkapillaren (präkapillär) fällt P auf ca. 12 mmHg ab ($P_{präkap}$) und beträg schliesslich postkapillär nur noch ca. **8 mmHg** ($P_{postkap}$). Diese Werte gelten für alle Lungenbezirke, die auf der Höhe der Pumonalklappe liegen. Durch die kurze Strombahn, die relativ weiten und dehnbaren Gefässe und die starke Kapillarisierung ist der **Strömungswiderstand** im Lungenkreislauf sehr **niedrig**.

Durch ihre anatomische Lage sind die **Lungenkapillaren**, anders als die übrigen Lungengefässe, **unmittelbar dem alveolaren Druck ausgesetzt**. Ihr Querschnitt und ihre Durchblutung sind daher nicht nur vom herrschenden hydrostatischen Druck (P_{kap}) sondern auch vom Umgebungsdruck in den Alveolen abhängig. Übersteigt z.B. der intraalveoläre Druck den hydrostatischen kapillären Druck, so wird das Lumen des Gefässes verschlossen.

Steigt der Druck in der Kapillare als Folge einer Druckerhöhung in der Pulmonalarterie oder Pulmonalvene, so kann das Gefäss eröffnet werden (sog. Rekrutierung). Eine solche druckinduzierte Rekrutierung von Gefässen findet man z. B. bei **körperlicher Arbeit** wenn der Druck in der A. pulmonalis steigt. Durch die **Rekrutierung zusätzlicher Kapillaren sinkt** der pulmonale **Gesamtgefässwiderstand**. Zudem **vergrössert** sich durch den Druckanstieg der **Querschnitt** offener kapillärer Gefässe (Distension), was dazu führt, dass zum einen die **Fliessgeschwindigkeit** des Lungenkapillarblutes **vermindert** wird (positive Auswirkung auf Kontaktzeit) und zum anderen die **funktionelle Gasaustauschfläche zunimmt** (Erhöhung der Diffusionskapazität der Lunge).

Die untenstehende Abbildung zeigt die Abhängigkeit der Gefässdurchmesser und des gesamnte pulmonalen Gefässwiderstandes vom Lungenvolumen.

Bei zunehmender Füllung der Lunge über FRC werden die in den Alveolarsepten verlaufenden Kapillaren immer stärker komprimiert, und ihr Widerstand erhöht sich kontinuierlich; daher findet man den **minimalen Lungengefässwiderstand im Bereich der Atemruhelage (FRC)**.



Abhängigkeit des pulmonalen Gefässwiderstands vom Lungenvolumen. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.

Die **grösseren, parabronchial verlaufenden Lungengefässe** (**extra-alveoläre Gefässe**) sind dem radialen Zug des Lungengewebes ausgesetzt, dessen Stärke mit dem negativen intrapleuralen Druck korreliert. Bei niedrigem Lungenvolumen (intrapleuraler Druck ist weniger negativ) nimmt daher der Gefässquerschnitt ab, und der Widerstand steigt (vgl. Abb.), bei zunehmender Füllung der Lunge werden diese Gefässe passiv erweitert (Distension), und ihr Widerstand sinkt.

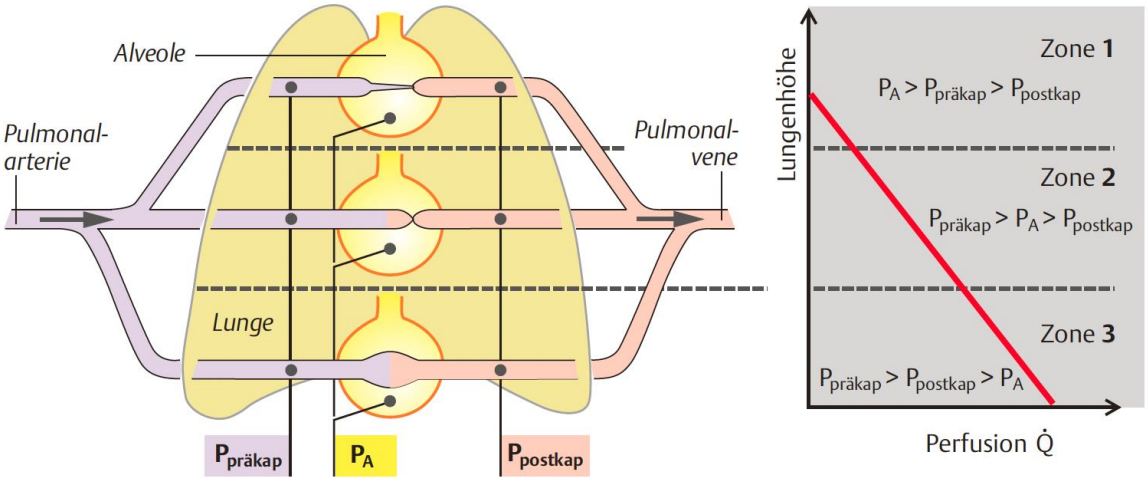
Die **grossen Lungengefässe im Hilusbereich** liegen ausserhalb des eigentlichen Lungengewebes, ihr Umgebungsdruck entspricht dem intrapleuralen Druck, sodass sie, den intrapleuralen Druckschwankungen folgend, bei Inspiration geweitet und bei Exspiration komprimiert werden.

Diese Betrachtungen verdeutlichen, dass der **Lungengefässwiderstand** weitgehend **passiv reguliert** wird. Die wesentlichen Mechanismen sind dabei die Erweiterung (Distension) des Gefässquerschnitts durch den Zug des Lungengewebes und die Rekrutierung verschlossener Kapillaren, durch Erhöhung des intrakapillären hydrostatischen Druckes.

in brief

- Der Lungenkreislauf gehört zum Niederdrucksystem mit ca. 15 mmHg Mitteldruck.
- Der **Kapillardurchmesser** wird passiv reguliert und hängt ab vom hydrostatischen Druck innerhalb der Kapillare, aber auch dem Druck in den Alveolen (Druck ausserhalb der Kapillare).
- Bei **Druckerhöhung in Pulmonalarterien** (z.B. bei Sport) kann geschlossene Kapillaren öffnen (**Rekrutierung**) und Kapillaren erweitern (**Distension**), was zu einer Vergrösserung des Gesamtquerschnitts der Kapillaren führt. Die Folgen sind eine **Reduktion des Gefässwiderstandes**, eine **Reduktion der Fliessgeschwindigkeit** (längere Kontaktzeit) und eine **Vergrösserung** der funktionellen **alveolo-kapillären Austauschfläche** (erhöhte Diffusionskapazität).
- Der **Füllungszustand der Lunge** beeinflusst den Lungengefässwiderstand ebenfalls. Da Kapillardurchmesser und Durchmesser der extrakapillären Gefässe unterschiedlich auf zunehmende Dehnung des Lungengewebes reagieren (kapillär Zunahme von R; extra-kapillär Abnahme von R) und diese Gefässe unterschiedlich viel Beitragen zum totalen Lungengefässwiderstand, ist in der Summe der volumenabhängige **Lungengefässwiderstand um FRC am kleinsten**.

Inhomogenität der Lungenperfusion

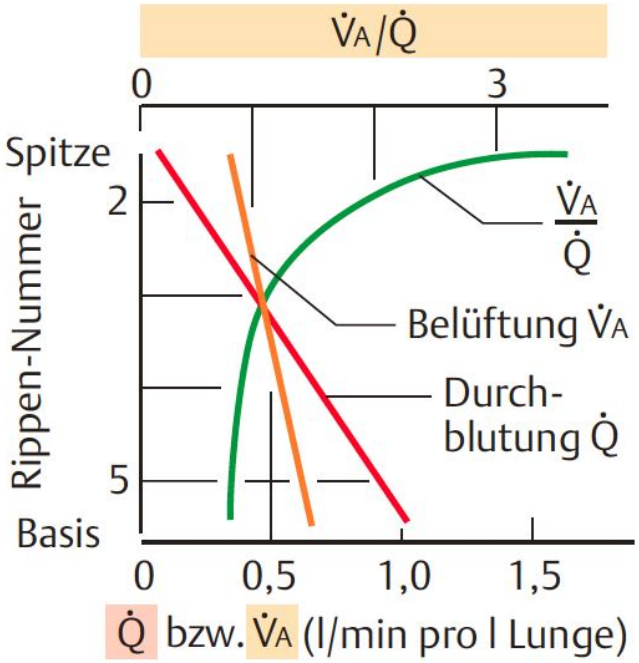


Regionale Lungendurchblutung (aufrechter Thorax). Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag (nach West, modifiziert).

In Gefässen unterhalb des Niveaus der Pulmonalklappen (Richtung Lungenbasis) erhöht sich $P_{präkap}$ in aufrechter Thoraxstellung, weil sich hier der hydrostatische Druck der Blutsäule (bis zu ca. 12 mmHg) hinzuaddiert, während $P_{präkap}$ in Bezirken oberhalb der Pulmonalklappe (Richtung Lungenspitze) vermindert ist (**Zone 1**). In Zone 1 kann $P_{präkap}$ sogar subatmosphärisch werden, sodass der im Mittel atmosphärische Alveolardruck (P_A) die Kapillaren weitgehend komprimiert ($P_A > P_{präkap} > P_{postkap}$; Zone 1); Q pro Lungenvolumeneinheit ist dort also sehr klein. In mittleren Lungenabschnitten (Zone 2) kann es am venösen Kapillarende zumindest zeitweise zu einer Lumeneinengung kommen

($P_{präkap}>P_A > P_{postkap}$), während die Lungenbasis (Zone 3) dauernd durchblutet wird ($P_{präkap}>P_{postkap}>P_A$). Demnach nimmt Q pro Lungenvolumeneinheit von der Spitze zur Basis zu (rote Linie).

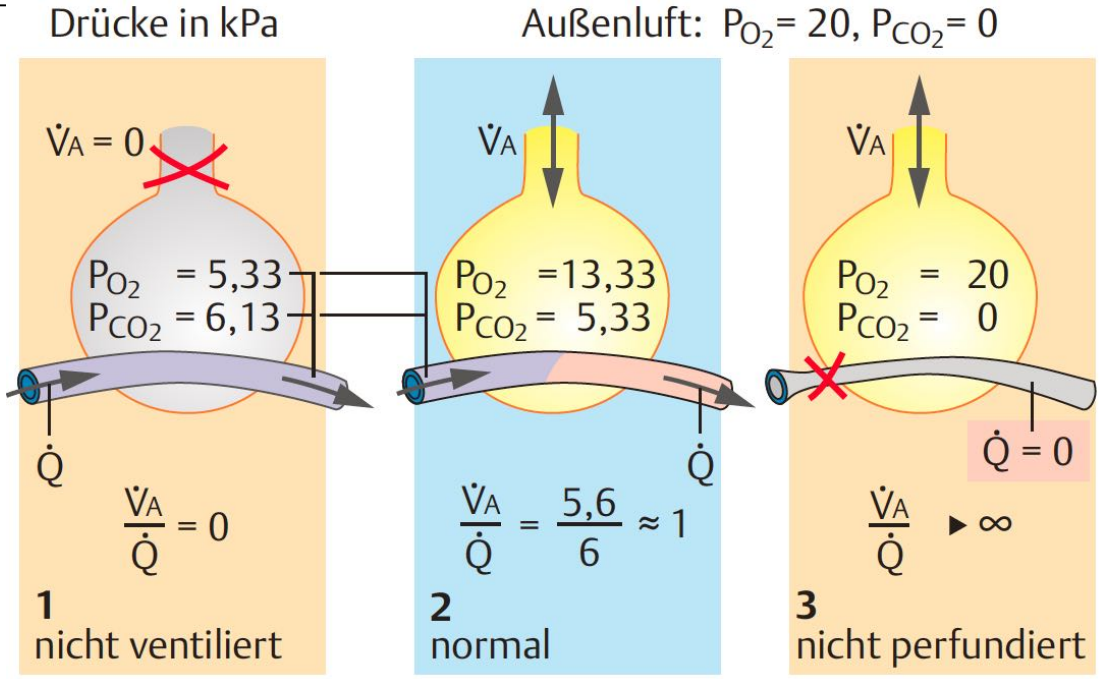
Inhomogenität der Alveolarventilation



Durchblutung und Belüftung der Lungenregionen. Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag (nach West, modifiziert).

Ebenfalls aus Gründen der Schwerkraft steigt auch die Belüftung des Alveolarraums (V_A) pro Lungenvolumeneinheit von der Spitze zur Basis an (orange Linie), allerdings weniger stark als Q, sodass V_A/Q von der Spitze zur Basis abnimmt (grüne Kurve u. obere Skala).

Ventilations-Perfusions-Verhältnis

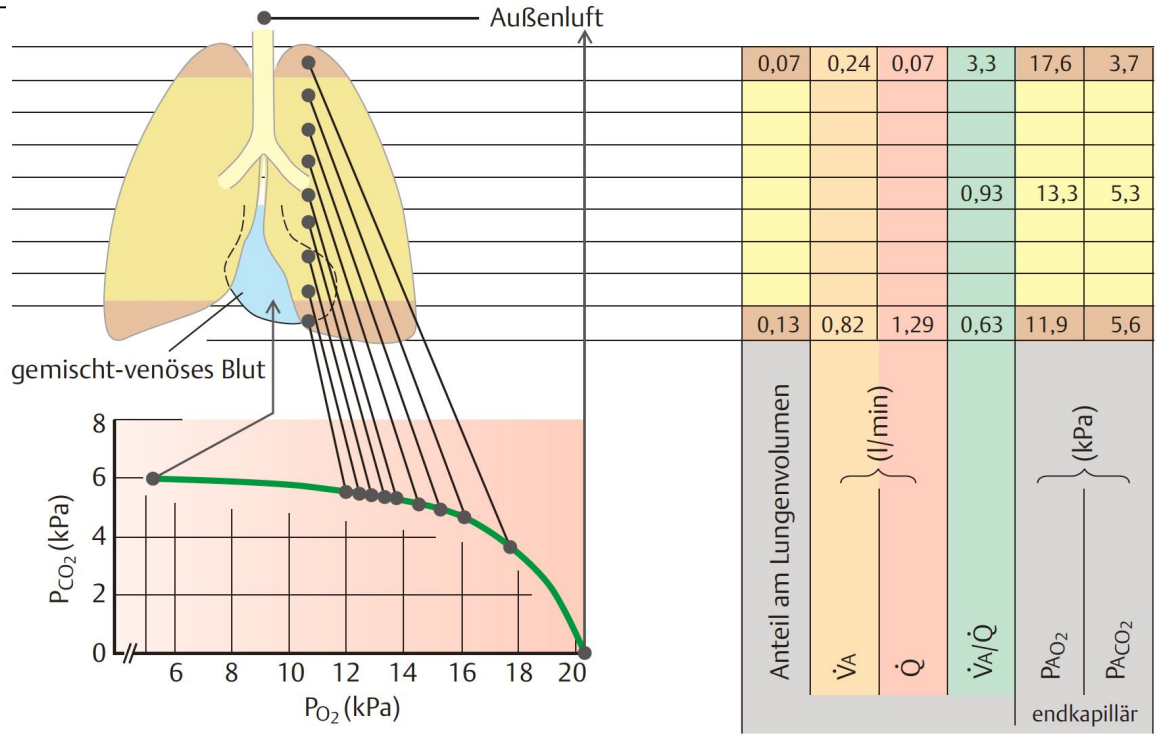


Einfluss des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses (V_A/Q) auf die Partialdrücke in der Lunge. Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag (nach West, modifiziert).

Das mittlere **Ventilations-Perfusions-Verhältnis** (**$\dot{V}_A/\dot{Q}$**) für die ganze Lunge von ca. 0.93 errechnet sich aus der mittleren Alveolarventilation ($\dot{V}_A$) von ca. 5.6 l ·min^{-1} und der Gesamtperfusion (Q) von ca. 6 l ·min^{-1}. Wird, im Extremfall, eine Region überhaupt nicht belüftet, wird $V_A/Q = 0$ (Abb. oben, 1). Bei fehlender Perfusion hingegen, als anderem Extrem ($V_A/Q \Rightarrow \infty$; 3), herrschen in den betroffenen Alveolen Frischluft-Bedingungen (funktioneller Totraum). V_A/Q kann innerhalb der Lunge also regional stark variieren (**$\dot{V}_A/\dot{Q}$-Inhomogenität**), theoretisch zwischen 0 und ∞.

Als Folge variiert in diesem Fall der P_AO_2 zwischen dem gemischt-venösen Wert P_vO_2 und dem P_IO_2 der (angefeuchteten) Frischluft (Abb. unten). In einer gesunden, aufrechten Lunge nimmt V_A/Q in Ruhe von der Spitze zur Basis stark ab (von 3.3 auf 0.63; Abb. oben, grüne Kurve), sodass P_AO_2 bzw. P_ACO_2 in der „hyperventilierten" Lungenspitze 132 bzw. 28 mmHg (17.6 bzw. 3.7 kPa), in der normoventilierten Mittelzone 100 bzw. 40 mmHg (13.3 bzw. 5.3 kPa) und in der „hypoventilierten" Lungenbasis 89 bzw. 42 mmHg (11.9 bzw. 5.6 kPa) beträgt. Bei körperlicher Belastung sind diese Änderungen weniger ausgeprägt, weil durch den dabei erhöhten $P_{präkap}$ Q auch in Zone 1 steigt.

Folgen einer $\dot{V}_A/\dot{Q}$ -Inhomogenität: Sie macht die Lunge für den Gasaustausch weniger effektiv. Trotz des hohen P_AO_2 in der Lungenspitze (ca. 17.6 kPa; Abb. unten, rechts) und des etwa normalen Gesamt-P_AO_2 trägt der aus Zone 1 kommende, rel. kleine Q-Anteil nur wenig zum Gesamt-Q der Vv. pulmonales bei. Folglich ist $P_aO_2 < P_AO_2$, d.h. es entsteht eine **alveolär-arterielle O_2-Differenz** (**$AaDO_2$**) von normalerweise maximal 30 mmHg (4 kPa). Beim totalen **arterio-venösen Shunt** (**$\dot{V}_A/\dot{Q}$= 0**) z.B. nützt den betroffenen Lungenanteilen sogar eine O_2-Beatmung nichts, da ja der angebotene O_2 dort nicht mit dem Kapillarbett in Kontakt kommt (Abb. oben, Grafik links, 1).



Regionale Parameter der Lungenfunktion. Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag (nach West, modifiziert).

Bei vielen **Lungenkrankheiten** (z.B. Asthma, Lungenfibrose, Gefässkrankheiten) kann es zu einer sehr ausgeprägten $\dot{V}_A/Q$-Inhomogenität kommen. Bei einem Acute Respiratory Distress Syndrome (**ARDS**, auch Schocklunge genannt) kann der Shunt bis zu 50% von Q betragen. Ein gleichzeitiges **Lungenödem** (ein zusätzliches alveoläres **Diffusionshindernis**) oder eine **Störung des Surfactant** führen dann sehr schnell zu einer bedrohlichen Ateminsuffizienz.

Um extreme Werte von $\dot{V}_A/Q$ zu verhindern, existiert allerdings ein Mechanismus, der die Alveolardurchblutung reguliert, die sog. **hypoxische Vasokonstriktion** (**Euler-Liljestrand-Mechanismus**). Sensoren in den Alveolen lösen bei stark erniedrigtem P_AO_2 mit lokalen Signalen eine Konstriktion der zuführenden Blutgefässe aus. Damit werden Shunts in schlecht oder nicht belüfteten Lungenbezirken gedrosselt, womit „ertragreicheren“ Regionen relativ mehr Blut für den Gasaustausch zur Verfügung gestellt wird. Bei einer länger andauernden **Hypoxie in der Höhe** kann die hypoxische Vasokonstriktion allerdings Probleme bereiten. Da dabei ja alle Lungenbereiche von der Hypoxie betroffen sind, steigt der pulmonale Blutdruck an, was u.a. zum **Lungenödem** führen kann (Teil einer akuten Höhenkrankheit). Eine chronische Höhenhypoxie hat wegen der begleitenden chronischen pulmonalen Hypertonie eine Dauerbelastung des rechten Herzens zur Folge. Da die Hypoxie auch eine vermehrten Hämoglobinbildung auslöst, steigt der Hämatokrit und damit die Blut-Viskosität, sodass sich der Gefässwiderstand auch im grossen Kreislauf erhöht, was in der Folge auch das linke Herz belastet.

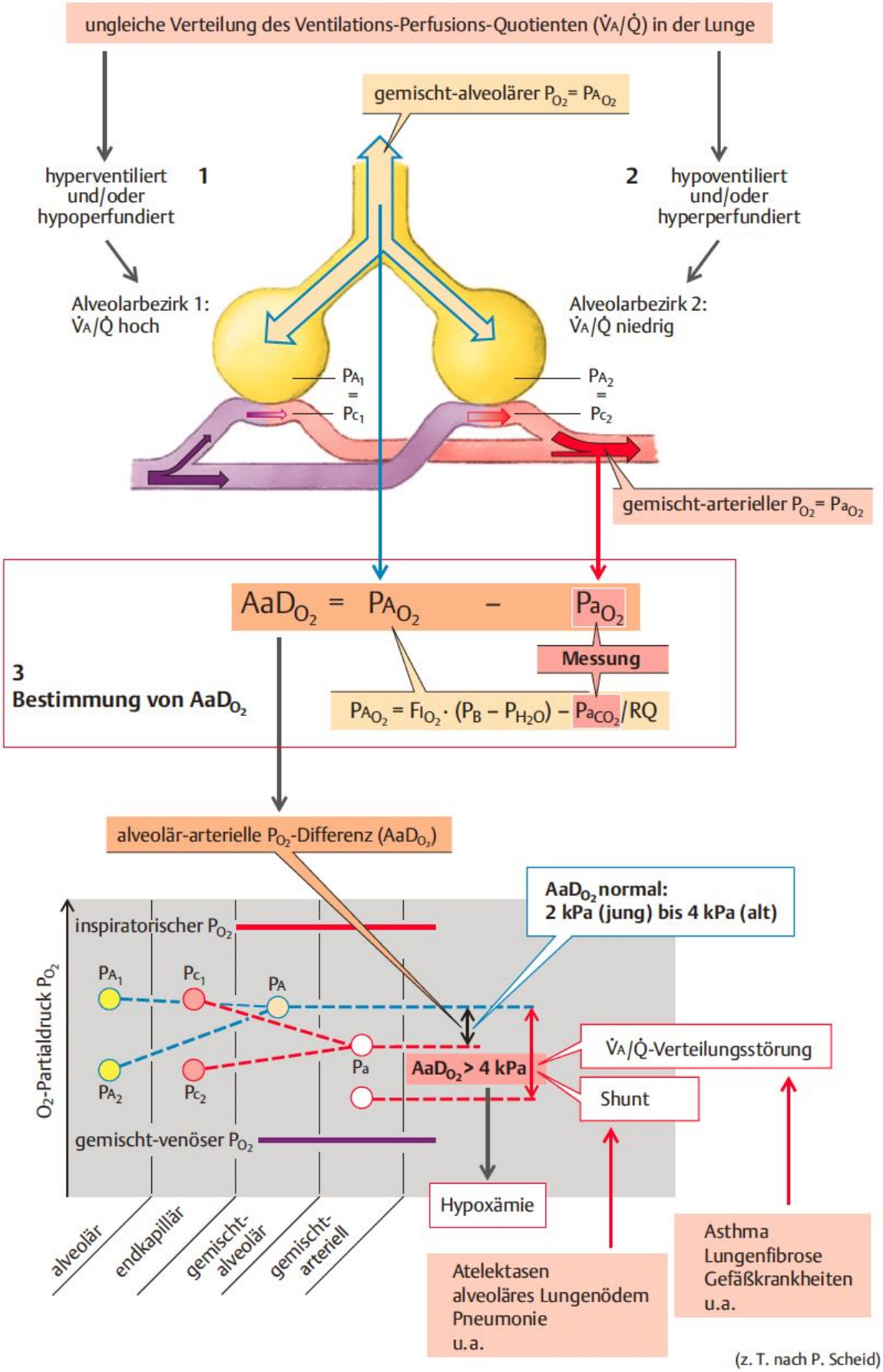
in brief

- **Inhomogenität der Lungenperfusion:** Beim aufrechten Thorax nimmt die Durchblutung/Lungenvolumeneinheit gravitationsbedingt von der Lungenspitze zur Lungenbasis zu.
- **Inhomogenität der Lungenventilation:** Beim aufrechten Thorax nimmt die alveoläre Ventilation/Lungenvolumeneinheit gravitationsbedingt ebenfalls von

der Lungenspitze zur Lungenbasis zu, jedoch in geringerem Masse als die Perfusion.

- Das **Ventilations/Perfusions-Verhältnis** (V_A/Q) nimmt daher von der Lungenspitze zur Lungenbasis ab, was unter **Ruhebedingungen** zu einer eher ‚hyperventilierten' Lungenspitze (P_AO_2 ~132 mmHg, P_ACO_2 ~28 mmHg) und einer eher ‚hypoventilierten' Lungenbasis (P_AO_2 ~89 mmHg, P_ACO_2 ~42 mmHg) führt. **Bei körperlicher Aktivität** wird der Unterschied geringer aufgrund des erhöhten präkapillären Druckes und der dadurch vergrösserten Durchblutung an der Lungenspitze.
- **Pathophysiologisch** kann es zu unterschiedlich ausgeprägten V_A/Q-Inhomogenitäten kommen. Klinische Beispiele sind Asthma, COPD, ARDS, Lungenödem, etc.

Die alveolär-arterielle O_2-Differenz ($AaDO_2$)



Alveolär-arterielle O_2-Differenz ($AaDO_2$). Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag.

In einer normalen (gesunden) Lunge wird der O_2-Partialdruck des Blutes an den alveolären O_2-Partialdruck (P_AO_2 = 100 mmHg = 13.3 kPa) angeglichen, sodass sich der arterielle O_2-Partialdruck (P_aO_2) und P_AO_2 nur wenig voneinander unterscheiden. Eine kleine **alveolär-arterielle O_2-Differenz** (**$AaDO_2$**) bleibt allerdings bestehen, sodass (P_AO_2 – P_aO_2) = $AaDO_2$ je nach Alter, 6 – 25 mmHg (0.8 bis 3.3 kPa) beträgt. Die Hauptursache für diese Differenz ist die Inhomogenität des pulmonalen Ventilations-Perfusions-Quotienten, $\dot{V}_A/\dot{Q}$.

Um die **Entstehung von $AaDO_2$** zu verstehen, betrachten wir zwei Alveolarbezirke (Abb. oben, 1 bzw. 2), von denen im linken Bezirk 1 $\dot{V}_A/\dot{Q}$ hoch ist (hyperventiliert und/oder hypoperfundiert) und im rechten Bezirk 2 niedrig ist (hypoventiliert und/oder hyperperfundiert). Daraus ergibt sich Folgendes: In beiden Fällen gleicht sich der arterielle O_2-Partialdruck der Kapillare ($P_{c1,}$ P_{c2}) an den jeweiligen O_2-Partialdruck der Alveole (P_{A1}, P_{A2}) an, d.h. P_{c1} = P_{A1}, und P_{c2} = P_{A2}. Das am Mund (am Ende einer Exspiration) sammelbare gemischt-alveoläre Gas setzt sich zusammen aus dem hohen Gasvolumen aus Bezirk 1 (mit hohem O_2-Partialdruck P_{A1}) und dem niedrigen Volumen aus Bezirk 2 (mit niedrigem O_2-Partialdruck P_{A2}). Der O_2-Partialdruck des Gasgemischs (P_A) ist daher näher an P_{A1} als an P_{A2} (Abb. oben, Graphik unten links). Der gemischt-arterielle O_2-Partialdruck (P_a) hingegen ist näher an P_{c2} als an P_{c1}, weil aus Bezirk 2 mehr Blut kommt als aus Bezirk 1. Da auch in gesunden Lungen eine gewisse $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Inhomogenität herrscht, ergibt sich aus dieser Betrachtung, dass die Ungleichverteilung eine messbare $AaDO_2$ zur Folge hat. Viele **Lungenstörungen** vergrössern die $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Inhomogenität, was entsprechend dem eben Gesagten einen **Anstieg von $AaDO_2$** zur Folge hat und ein Absinken des arteriellen O_2-Drucks P_aO_2 beinhaltet (**Hypoxämie**).

Zur **Bestimmung von $AaDO_2$** (Abb. oben, 3) müssen P_aO_2 und P_AO_2 bekannt sein. Während **P_aO_2** in der Klinik mittels **Blutgasanalyse** (BGA) einfach bestimmt werden kann, muss **P_AO_2** mit Hilfe der **alveolären Gasgleichung** berechnet werden: **$P_AO_2 = P_IO_2 - P_ACO_2/RER$,** wobei $P_IO_2 = F_IO_2 \cdot (P_{baro}-P_{H2O})$ und P_aCO_2 anstelle von P_ACO_2 eingesetzt werden kann, da P_aCO_2 mittels BGA gemessen werden kann und $P_aCO_2 \approx P_ACO_2$ ist; für RQ (resp. RER) wird häufig ein Wert von 0.8 angenommen. Der RQ (RER) geht in diese Gleichung ein, da je nach Kohlenhydrat-Fett-Stoffwechsel mehr oder weniger CO_2 pro aufgenommenes O_2 produziert wird, also ein mehr oder weniger grosser P_ACO_2 zum totalen Gasdruck in den Alveolen beiträgt. Alternativ könnte P_AO_2 mittels Gasanalyse (endexspiratorisch) gemessen werden. Im **klinischen Alltag** werden heute jedoch häufig auch Hilfsmittel wie **online-Tools oder Apps** eingesetzt (empfehlenswert: https://**qxmd**.com/calculate/), was den Vorteil hat, dass auch der altersentsprechende Normwert angegeben wird.

Hypoxämie

Von **Hypoxämie** spricht man bei einem ‚tiefen' P_aO_2, wobei der Grenzwert für ‚tief' variiert. Der Normbereich für P_aO_2 liegt im Bereich von 75 – 100 mmHg (Abnahme mit steigendem Alter). Eine Hypoxämie kann zahlreiche **Ursachen** haben und je nach Ursache ist $AaDO_2$ normal oder reduziert:

- **$AaDO_2$** ist **normal** bei **Höhenaufenthalt** oder **Hypoventilation** (z.B. durch eine neuromuskuläre Erkrankung), da in beiden Fällen (ursächlich) auch der P_AO_2 erniedrigt ist.
- **$AaDO_2$** ist **erhöht** z.B. bei einer **$\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verteilungsstörung** oder bei einem rechts-links **Shunt** (Bsp. alveoläres Lungenödem, bei dem die betroffenen Alveolen

aufgrund einer Flüssigkeitsansammlung nicht beatmet, jedoch perfundiert sind).

- **Unterscheiden** lässt sich eine Verteilungsstörung von einem Shunt dadurch, dass sich bei kurzzeitiger **100%-iger O_2-Gabe** im Fall einer **Verteilungsstörung** der **P_aO_2 erhöht**, weil dabei P_AO_2 in den zuvor schlechter ventilierten Alveolen doch so hoch ansteigt, dass das Blut in den zugehörigen Kapillaren (P_{c2}) voll gesättigt wird, im Fall eines **Shunts** erreicht der Sauerstoff die betroffenen Alveolen jedoch nicht, sodass die O_2-Gabe den zu niedrigen **P_aO_2 nicht ändert**.

in brief

- Die alveolo-arterielle O_2-Differenz (**$AaDO_2$**) dient der Differenzierung der Ursachen einer Hypoxämie (tiefer P_aO_2) [cave: die alveolo-arterielle CO_2-Different ist praktisch null].
- Die **AaDO2** ist auch bei tiefem P_aO_2 **normal**, wenn die Ursache der Hypoxämie in einem reduzierten P_AO_2 begründet ist.
- Die **AaDO2** ist bei tiefem P_aO_2 **erhöht**, wenn eine **$\dot{V}_A/Q$-Verteilungsstörung** oder ein **pulmonaler rechts-links Shunt.**
- **Pathophysiologisch** können z.B. ein **Aufenthalt in der Höhe** (tieferer P_IO_2) oder **Hypoventilation** zu einem reduzierten P_AO_2 und folgedessen reduzierten P_aO_2 bei normaler $AaDO_2$ führen, während z.B. **Asthma, COPD, ein Lungenödem oder ARDS** zu einem reduzierten P_aO_2 bei einer erhöhten $AaDO_2$ führen.
- **Diagnostisch** wird die $AaDO_2$ aus der **Differenz** des mittels alveolärer Gasgleichung berechneten **P_AO_2** und des mit der Blutgasanalyse gemessenen **P_aO_2** berechnet, oder in einem **Kalkulator** mittels Eingabe von F_IO_2 und Luftdruck (oder Höhe ü.M.), P_aO_2 und P_aCO_2 aus der Blutgasanalyse, Alter (und z.T. RQ) berechnet. Letzteres hat den Vorteil, dass auch der altersentsprechende Normwert angegeben wird.

Study Questions

- Auf welchen Lunge-bezogenen Veränderungen beruht die grössere O_2-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 ?
- Was verstehen wir unter einem ARDS ?
- Wie können Asthma oder COPD zu einem V_A/Q-Mismatch (V_A/Q-Verteilungsstörung) führen (Begründung)?

- Ein Patient hat unter adäquater Beatmung (V_T = 6ml pro kg Körpergewicht, f_R = 15) mit Umgebungsluft ein P_aO_2 von 50 mmHg. Sie geben 100% Sauerstoff, aber P_aO_2 ändert nicht. Wo orten Sie das Problem?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

16

Fetaler Gasaustausch

Lernziele[M]

Sie können

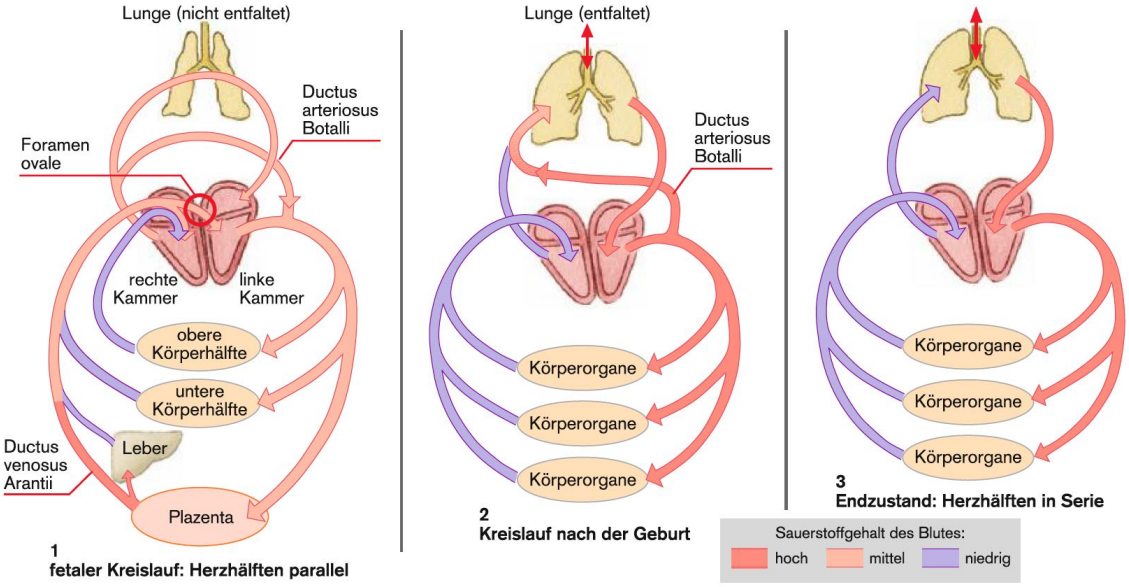
- die funktionellen Unterschiede zwischen fetalem und erwachsenem Kreislauf, inklusive Gastransport und Gasaustausch erläutern
- die physiologische und pathophysiologische Bedeutung des fetalen Hämoglobins vor und nach der Geburt darlegen

O_2– und CO_2-Transport

Der Fetus ist auf die diaplazentare Versorgung mit O_2 angewiesen; umgekehrt diffundiert CO_2 aus dem fetalen in das mütterliche Blut.

Fetaler Kreislauf

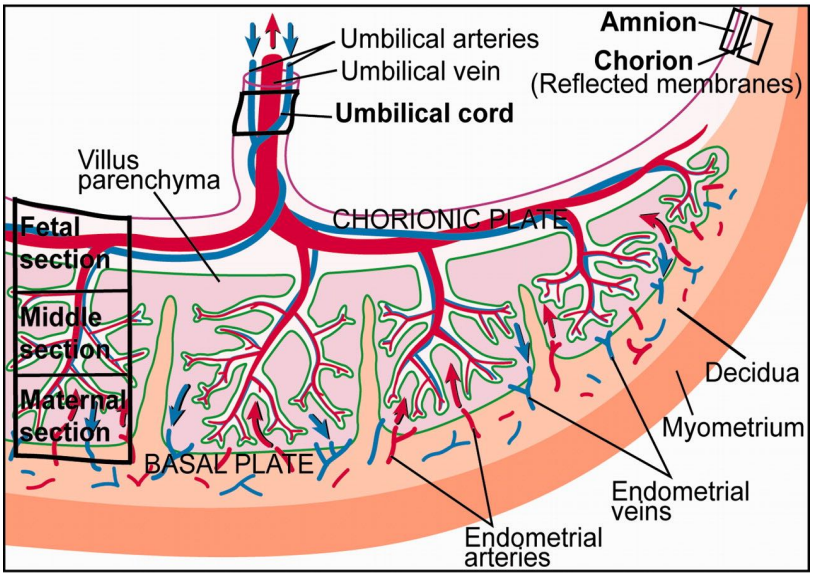
Die **beiden Ventrikel des fetalen Herzens** sind funktionell nicht in Serie, sondern **parallel** geschaltet. Der rechte Ventrikel, dessen Zeitvolumen etwa um 20 % grösser ist als das des linken, versorgt zu etwa einem Drittel die Lungenstrombahn. Der linke Ventrikel versorgt die Organe der oberen Körperhälfte (vor allem Myokard und Gehirn) mit Blut relativ hoher O_2-Sättigung. Arterielles Mischblut von linkem und (über den Ductus arteriosus Botalli) rechtem Ventrikel strömt in den Körperkreislauf. Das Herzminutenvolumen beider Ventrikel beträgt gegen Ende der Schwangerschaft zusammen etwa 600 ml•-min^{-1}. Davon fliessen etwa **55 % in die Plazenta**, in der das Blut erneut oxygeniert wird (s.u.). Etwa **10 %** (aus dem rechten Ventrikel) fliessen zur **Lunge**, die restlichen 35 % zu den Körperorganen. Der **Strömungswiderstand** der noch nicht entfalteten **Lunge** ist **hoch**, derjenige der **Plazenta** sehr **gering**. Das aus der Plazenta über die Umbilikalvene zurückkehrende, arterialisierte Blut fliesst zu einem kleineren Teil direkt zur Leber, zum grösseren Teil durch den Ductus venosus Arantii über die V. cava inf. in den rechten Vorhof und von dort durch das Foramen ovale in den linken Vorhof. Nieren, Darm, Milz und Lunge werden im Vergleich zum Kreislauf des Erwachsenen geringer durchblutet, während **Myokard und Gehirn deutlich höhere Durchblutungswerte** aufweisen. Der **mittlere arterielle Blutdruck** beträgt gegen **Ende** der **Schwangerschaft etwa 40–60 mmHg,** die **Herzfrequenz 140–160 min^{-1}**.



Entwicklung des Blutkreislaufs. Im fetalen Blutkreislauf (1) sind beide Herzventrikel noch teilweise parallel geschaltet. Unmittelbar nach der Geburt (2) schließt sich das Foramen ovale, die Strömungsrichtung im Ductus arteriosus Botalli wird umgekehrt. Erst nach dessen Verschluss (3) sind beide Herzhälften funktionell in Serie geschaltet. Quelle: Pape et al. Physiologie. Thieme Verlag.

Gefässsystem der Plazenta

Die **Plazenta** besteht aus einem **mütterlichen** und einem **fetalen Anteil**. Der stete **diaplazentare Gasaustausch** ist für den Funktionserhalt und das Wachstum des Feten essenziell. Das mütterliche Blut strömt durch die Spiralarterien von der Dezidua in Richtung auf die fetale Chorionplatte und über die Basalvenen wieder ab. Die fetalen Blutgefässe (Äste der Nabelschnurvene und -arterien) befinden sich in den Zottenbäumen, die in den intervillösen Raum ragen. Fetales und mütterliches Blut sind durch **dünne Gewebeschichten** (fetales Kapillarendothel, Basalmembranen und Synzytiotrophoblast) getrennt, durch die **den Partialdruckdifferenzen entsprechend** O_2 in maternofetaler und CO_2 umgekehrt in fetomaternaler Richtung **diffundieren**.



Aufbau der Plazenta. www.pnas.org

O_2– und CO_2-Partialdrücke

Der **O_2-Partialdruck** des arterialisierten fetalen Blutes der V. umbilicalis ist sehr niedrig. Messungen ergaben Werte zwischen **15–30 mmHg**. Der **CO_2-Partialdruck** des arterialisierten fetalen Blutes beträgt **ca. 44 mmH**g bei einem **pH von 7.35**. Der CO_2-Austausch in der Plazenta ist begünstigt, weil **Mütter** am Ende der Schwangerschaft **hyperventilieren**, sodass ihr arterieller CO_2-Partialdruck im Mittel nur 32 mmHg und der pH-Wert 7.44 betragen.

	Mütterlich	Fetal
PO_2 (mm Hg)	78 (± 17)	21 (± 4)
PCO_2 (mm Hg)	32 (± 4)	44 (± 6)
pH	7,44 (± 0,03)	7,35 (± 0,04)

Mütterlicher und fetaler Blutgasstatus im arterialisierten Blut. Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen, Springer Verlag.

Fetales Hämoglobin

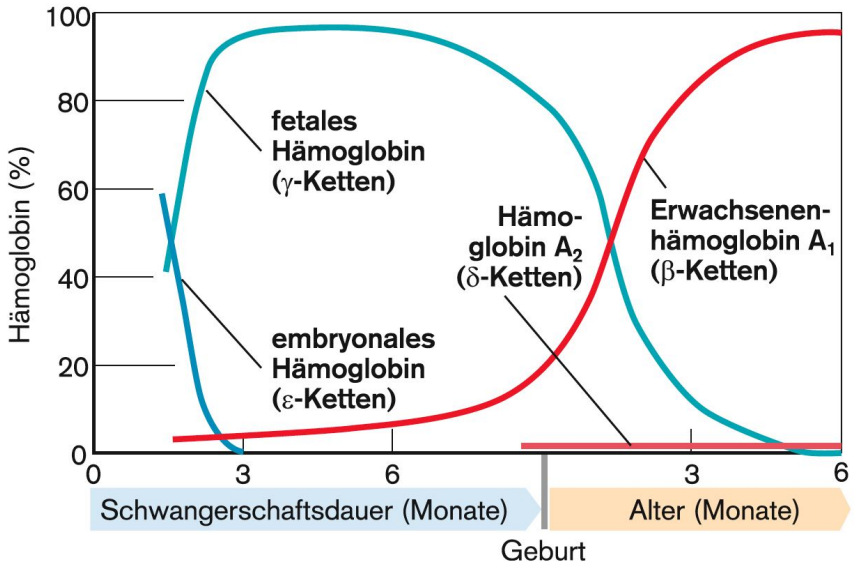
Die fetale O_2-Versorgung wird durch eine **grosse O_2-Affinität der Erythrozyten und eine hohe Hämoglobinkonzentration** des Blutes begünstigt.

O_2 im fetalen Blut

Ohne Adaptation wäre das **fetale arterialisierte Blut** bei einem O_2-Partialdruck von 20–25 mmHg nur zu 30–40% mit O_2 gesättigt. Tatsächlich ist es jedoch zu etwa **50% gesättigt,** weil die fetalen Erythrozyten eine hohe O_2-Affinität besitzen.

Ab dem 3. Schwangerschaftsmonat wird fetales Hämoglobin (**HbF**) gebildet, welches aus zwei α- und zwei γ-Ketten zusammengesetzt ist (α_2, γ_2). HbF-haltige Erythrozyten haben eine **erhöhte Affinität**, O_2 zu binden. HbF macht quantitativ ab der 8. Schwangerschaftswoche den Hauptteil des Gesamthämoglobins aus. **Das reife Neugeborene** besitzt etwa **80% HbF** und 20% HbA.

Das fetale Hämoglobin (**HbF**), das anstelle der β-Ketten zwei γ-Ketten enthält, besitzt **weniger Bindungsstellen für** 2,3- Bisphosphoglyzerat (**2,3BPG**). Der **P_{50} des fetalen Blutes** beträgt unter Standardbedingungen **22 mmHg**, gegenüber 27 mmHg beim Erwachsenen, was die erhöhte O_2-Affinität widerspiegelt. Weiterhin wird der O_2-Transfer aus dem mütterlichen in das fetale Blut durch den Bohr-Effekt erleichtert, da durch die Ansäuerung des mütterlichen Blutes bei der Passage durch die Plazenta die O_2-Abgabe begünstigt wird. Der Bohr- Effekt ist in der Plazenta besonders effektiv, weil die O_2-Aufnahme des Fetus gleichzeitig mit der Alkalisierung seines Blutes erleichtert wird.



Das in der Fetalperiode gebildete HbF besteht aus α-Ketten und fetalen γ-Ketten Gγ, Aγ. Die postnatale β-Kettensynthese bedingt dann den Wechsel von HbF zu adultem HbA. Quelle: Pape et al. Physiologie, Thieme Verlag.

Hämoglobinkonzentration

Die **niedrigen O_2-Partialdrücke** in den fetalen Geweben bewirken eine **Stimulation der Erythropoiese**. Die Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentrationen und damit der O_2-Gehalt des Blutes sind erhöht. Die **Hämoglobinkonzentration** des Feten vor der Geburt beträgt **160 – 180 g•l^{-1}**.

Diaplazentarer O_2– Transfer

Eine **Unterbrechung des diaplazentaren O_2– Transfers** kann innerhalb weniger Minuten zum intrauterinen Tod führen. Häufige Ursache eines unzureichenden diaplazentaren O_2-Transfers ist die Minderdurchblutung des intervillösen Raumes aufgrund eines Abfalls des mütterlichen arteriellen Blutdrucks. Die Uteruskontraktionen während der Geburt führen ebenfalls zu einer Verminderung der intervillösen Durchblutung und intermittierenden Absenkungen des O_2-Partialdruckes im arterialisierten fetalen Blut. **Akuter** O_2-Mangel bewirkt beim Feten einen **Abfall der Herzfrequenz**. **Länger** dauernder O_2-Mangel verursacht ein **Gehirnödem und möglicherweise bleibende Gehirnschäden**.

in brief

- Die **Ventrikel** des fetalen Herzens sind **parallel** geschaltet (nicht seriell, wie beim Erwachsenen)
- **55% des Blutes** fliesst durch die **Plazenta** (tiefer Strömungswiderstand) und wird dort oxygeniert; nur **10%** fliesst durch die **Lunge** (hoher Strömungswiderstand), Rest durch die andern Organe.
- Der **mittlere arterielle Druck** ende Schwangerschaft beträgt 40-60 mmHg, die **Herzfrequenz** 140-160 min^{-1}.
- In der **Plazenta** erfolgt der Gasaustausch zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf mittels **Diffusion** durch dünne Gewebeschicht, entsprechend der Partialdruckdifferenzen. Der **fetale PO_2** des arterialisierten

Blutes ist sehr niedrig (ca. **21 mmHg**), der **PCO_2** beträgt ca. **44 mmHg**, der **pH 7.35**. Da **Mütter** hyperventilieren gegen ende Schwangerschaft, beträgt der PCO_2 dann ca. **32 mmHg**, der **pH 7.44.**

- Die **O_2-Affinität** des fötalen Hämoglobins (HbF), wie auch die fötale **Hämoglobin–Konzentration** sind **grösser** als die der Erwachsenen.
- **Akuter O_2-Mangel** erzeugt im Fetus einen **Herzfrequenz-Abfall,** länger dauernd kann dieser zu bleibenden Hirnschäden führen.

Kreislaufumstellung während der Geburt

Die entscheidende Veränderung der Kreislauffunktion durch die **Geburt** besteht in der **plötzlichen Umverteilung der Strömungswiderstände** zwischen Lungen- und Körperkreislauf. Durch diese Veränderung entsteht die Differenzierung von Hoch- und Niederdrucksystem. Auf das Körpergewicht bezogen, entspricht das vom linken Ventrikel unmittelbar nach der Geburt ausgeworfene Herzminutenvolumen von etwa 540–600 $ml \bullet min^{-1}$ dem eines Erwachsenen bei mittelschwerer körperlicher Arbeit.

Die **Unterbrechung der Umbilikalarterien beim Abnabeln erhöht** plötzlich den **Strömungswiderstand** und hat daher eine Drucksteigerung in der Aorta zur Folge. Die Asphyxie, die durch den Wegfall der Plazentafunktion entsteht, bewirkt einen **Atemantrieb**, sodass mit den ersten Atemzügen die **Lunge entfaltet** wird. Wegen des noch grossen Atemwegswiderstandes entsteht bei der Inspiration ein starker Unterdruck im Thorax und damit ein **starker Sog** auf das Blut in den **Vv. cavae**. Der **Druck** in diesen Gefässen **sinkt** – auch infolge der Unterbrechung der Umbilikalvenen – deutlich ab, sodass das **Foramen ovale funktionell verschlossen** wird. Später verwachsen Septum primum und secundum, sodass es einen dauerhaften Verschluss gibt (bei ca. 25% der Bevölkerung bleibt es ein funktioneller Verschluss ohne Verwachsung, was das Hirnschlag-Risiko erhöhen kann). Die Entfaltung der Lunge senkt den pulmonalen Strömungswiderstand auf weniger als 20 %, sodass die **Lungendurchblutung auf** etwa das **Fünffache** zunimmt. Der erniedrigte pulmonale Widerstand senkt den Druck in der Pulmonalarterie unter den Aortendruck, sodass sich die Strömungsrichtung im Ductus arteriosus Botalli umkehrt. In dieser Situation versorgt der linke Ventrikel auch teilweise die Lungenstrombahn. Innerhalb von 10–30 Minuten kontrahiert sich die starke Wandmuskulatur des **Ductus arteriosus** als Folge des ansteigenden arteriellen PO_2 und einer Syntheseheмmung von dilatierenden Prostaglandinen im Gefässendothel. Der völlige **Verschluss** tritt erst **nach mehreren Stunden oder Tagen** ein. Damit ist die **Parallelschaltung** der beiden Herzventrikel endgültig **aufgehoben**.

in brief

- Bei der Geburt kommt es durch die **Abnabelung** und die **ersten Atemzüge** zu einer **Umverteilung der Strömungswiderstände**,.
- Durch den **Druckabfall im Lungenkreislauf** und auch im rechten Vorhof, gibt es eine Flussumkehr (von links nach rechts), das **Foramen ovale** wird verschlossen. Auch im **Ductus arteriosus botalli** kommt es zur Flussumkehr und aufgrund des erhöhten PO2 u.a. kontrahiert die Wandmuskulatur, sodass es innert Kürze zum **Verschluss** kommt.

Säuglingszeit

In den ersten **3 Monaten** nach der Geburt fällt die Hämoglobinkonzentration des Blutes auf ein Minimum von ca. 120 $g \cdot l^{-1}$ (Trimenonreduktion). Die neu gebildeten Erythrozyten beinhalten **zunehmend HbA**, sodass anfänglich (fetale) Erythrozyten mit hoher O_2-Affinität und solche mit niedriger O_2-Affinität nebeneinander im Blut zirkulieren.

HbF-haltige Erythrozyten sind gegenüber **oxidativem Stress** besonders empfindlich. Der oxidative Stress nimmt nach der Geburt durch die Belüftung der Lunge schlagartig zu und löst suizidalen **Tod von HbF-haltigen Erythrozyten** aus. Dadurch und durch die kürzere Lebensdauer fetaler Erythrozyten (80–100 Tage im Gegensatz zu 120 Tagen bei adulten Erythrozyten) bedingt, kommt es nach der Geburt zu einem **vermehrten** Anfall von **wasserunlöslichem („indirektem") Bilirubin** (durch den Abbau des Hämoglobins), welches, **an Albumin** (ein Transportprotein) gebunden, zur Leber transportiert wird.Wegen der Unreife der Bilirubin-Diglucuronidase, die für die Umwandlung in wasserlösliches („direktes") Bilirubin vor dessen Ausscheidung in die Galle verantwortlich ist, entwickelt sich bei der Mehrzahl der Neugeborenen ein vorübergehender „Rückstau" mit der Folge einer **Gelbsucht** (physiologischer **Neugeborenen-Ikterus**).

Die Bilirubinspiegel können dabei auf Werte um 270 $\mu mol \cdot l^{-1}$ (16 $mg \cdot dl^{-1}$) ansteigen (oberer Normwert des Erwachsenen 20 $\mu mol \cdot l^{-1}$ = 1.2 $mg \cdot dl^{-1}$).

Pathophysiologisch kommt es bei gesteigertem Zerfall von Erythrozyten (Hämolyse, z.B. infolge Rhesus-Blutgruppenunverträglichkeit zwischen Mutter und Kind) oder vermehrter Unreife der Leber (Frühgeburt) zu einer **Hyperbilirubinämie**, die durch Ablagerung von Bilirubin in den Basalganglien (sog. Kernikterus) zu bleibenden zerebralen Schäden führen kann. Um dies zu verhindern, wird durch **Bestrahlung mit kurzwelligem, blauem Licht** (Phototherapie) eine Aufspaltung des Bilirubins in wasserlösliche Bestandteile bewirkt, die auch über die Niere ausgeschieden werden können.

Wenn im Alter von **12–18 Monaten nach der Geburt** praktisch alle **HbF**-haltigen Erythrozyten **eliminiert** sind, ist die normale O_2-Affinität des adulten Blutes erreicht (HbA 98%, HbA_2 2%, HbF < 1%).

in brief

- **Erythrocyten mit HbF** sind kurzlebiger als jene mit HbA und sie werden durch oxidativen Stress (aufgrund der besseren Oxygenierung) **zum Abbau gebracht**.
- **Hämoglobin** wird zu wasserunlöslichem (indirektem) **Bilirubin** abgebaut. Falls der Umbau zu wasserlöslichem (direktem) Bilirubin in der Leber nicht genügend rasch vor sich geht (wie bei der Mehrzahl der Neugeborenen), kommt es zur Neugeborenen-Gelbsucht (Ikterus). Diese kann sich spontan zurückbilden.
- Nach 12-18 Monaten sind praktisch alle Ec mit HbA.
- **Pathophysiologisch** kann jedoch auch eine **Hyperbilirubinämie** entstehen (auch bei Ec-Zerfall aufgrund einer Resusinkompatibilität zwischen Mutter und Kind). Unbehandelt kann sie zu einem sogenannten Kernikterus führen, einer Ablagerung von Bilirubin in den Basalganglien. **Therapeutisch** wird dies durch **Blaulichtbestrahlung** behandelt, welche wasserunlösliches Bilirubin in wasserlösliche Bestandteile zersetzt, die dann durch die Niere ausgeschieden werden.

Study Questions

- Welches sind die grundlegenden Unterschiede zwischen fetalem und erwachsenem Kreislauf?
- Wie unterscheiden sich Blutgase und pH von Fetus und Mutter und welche Vorteile haben diese Unterschiede?
- Weshalb könnte ein offenes Foramen ovale extrauterin zum Problem werden? Welche Umgebungsbedingungen könnte dieses Problem verschärfen?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

17

Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal, Noxe (Selbststudium MED)

Lernziele

Sie können

- Grundlagen des Energiebedarfs, der Energiespeicher und Folgen von Energiemangel erläutern
- die bestimmenden Faktoren, Regulation und Modulation des Sauerstoffverbrauchs und der Sauerstoffversorgung des Gewebes, Mechanismen und Folgen von Sauerstoffmangel darlegen[M]
- Mechanismen und Effekte nennen, bei denen Sauerstoff als Signalmolekül wirkt[M]
- Mechanismen und Effekte sauerstoff-bedingter Gewebeschäden und klinische Beispiele nennen[M]

Sauerstoffbedarf

Energiebedarf

Die **Zellen benötigen** eine kontinuierliche Bereitstellung von **Energie** in Form von ATP für die Erhaltung ihrer Struktur und für die ungestörte Erfüllung ihrer spezifischen Funktionen. Die Gewinnung dieser Energie mit Hilfe der Atmungskette ist normalerweise nur bei **kontinuierlicher Versorgung der Gewebe mit ausreichend Sauerstoff** möglich. Daher entspricht der **Energiebedarf** der Gewebe **weitgehend** ihrem **Sauerstoffbedarf**.

Begrenzte Energiespeicher

Der **Energiebedarf** kann normalerweise nur bei kontinuierlicher Zufuhr von Sauerstoff vollständig gedeckt werden. Bei einer **Störung der Sauerstoffversorgung** werden zur Deckung des Energiebedarfs zelluläre Energiereserven in Form von **ATP** und **Kreatinphosphat** herangezogen. Diese sind jedoch begrenzt, sodass der Energiebedarf durch sie nur für kurze Zeit und nur zum Teil gedeckt werden kann. Auch durch Energiegewinnung mittels **anaerober Glykolyse** kann eine Störung der Sauerstoffversorgung nicht langfristig kompensiert werden, da der dadurch erhöhte **Glukosebedarf** der Zellen ohne ausreichende Durchblutung über eine längere Zeitspanne nicht ausreichend gedeckt und zudem die gebildete **Milchsäure (H^+ und Laktat$^-$)** nur unvollständig abtransportiert werden kann. Als Folge des Anstiegs der Milchsäure-Konzentration im Gewebe und im Blut (gemessen wird die Laktat-Konzentration) entsteht bei ausgeprägtem O_2-Mangel eine **nichtrespiratorische (metabolische) Azidose**.

Folgen eines Energiemangels

Sauerstoffmangel aufgrund einer **Störung der Atmung oder** der **Durchblutung** re-

sultiert in einer sinkenden Neubildung von ATP. Dadurch kommt es zu einer **Abnahme der ATP-abhängigen Synthesen und Transporte**, die die Zellfunktionen in vielfacher Weise beeinträchtigt. Beispielsweise führt eine verringerte Aktivität der Na^+/K^+– ATPase zu einer reduzierten Kalium-Konzentrationsdifferenz zwischen Intra- und Extrazellularraum. Als Folge tritt eine Depolarisation des Membranpotenzials vieler Zellen auf, die an Nerven- und Muskelzellen zunächst zu einer Zunahme und schliesslich zur Abnahme der Erregbarkeit führt. An Epithelzellen beobachtet man bei O_2-Mangel eine reduzierte Resorptionsleistung als Folge der Senkung des Na^+-Konzentrationsgradienten an der Zellmembran. Gleiches gilt auch für die Sekretionsleistung von Epithelzellen.

O_2-Verbrauch

Solange die Durchblutung ausreicht, um die zur Deckung des Energiebedarfs benötigte Sauerstoffmenge in das Gewebe zu transportieren, sind **Sauerstoffbedarf und Sauerstoffverbrauch von gleicher Grösse**. Durch die Messung des Sauerstoffverbrauchs kann also der Sauerstoff- und damit auch der Energiebedarf des Organismus zuverlässig abgeschätzt werden. Bei ungenügender Durchblutung kann jedoch der messbare Sauerstoffverbrauch eines Organs wesentlich niedriger sein als sein tatsächlicher Sauerstoff- bzw. Energiebedarf, da Energie auf sauerstoff-unabhängigen Wegen produziert wird.

O_2-Verbrauch unter Ruhebedingungen

Bei **körperlicher Ruhe und normaler Körpertemperatur** werden für den O_2-Verbrauch der verschiedenen Organe oder für Teilbereiche einzelner Organe die in untenstehender Tabelle zusammengestellten Werte angegeben. Die Grösse des O_2-Verbrauchs ($\dot{V}O_2$) eines Organs, die normalerweise in Milliliter pro 1 g oder 100 g Feuchtgewicht und pro Minute angegeben wird, ergibt sich nach dem **Fick-Prinzip** aus der Durchblutung ($\dot{Q}$) des Organs und der **Differenz der O_2**-Gehalte im zufliessenden **arteriellen** und abfliessenden **venösen** Blut (**$avDO_2$**), entsprechend der Gleichung:

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q} \cdot avDO_2$$

In körperlicher Ruhe besteht ein **grosser O_2-Verbrauch** im **Herzmuskelgewebe**, in der grauen Substanz des **Gehirns** (z. B. der Grosshirnrinde), in der **Leber** und in der **Nierenrinde**, während die O_2– Verbrauchswerte in inaktivem Skelettmuskelgewebe, in der Milz und in der weissen Substanz des Gehirns gering sind.

Lokale Unterschiede beim O_2-Verbrauch

In zahlreichen Organen kann die Grösse der Durchblutung mit verschiedenen Methoden auch regional innerhalb eines Organs bestimmt werden. Es ist daher möglich, Unterschiede des O_2-Verbrauchs zwischen verschiedenen Organbezirken zu bestimmen, wenn man den O_2– Gehalt lokal in den zugehörigen Venen messen kann. Die Durchblutung und der O_2-Verbrauch einzelner Organbezirke können auch nicht-invasiv mithilfe der **Positronenemissionstomographie (PET)** direkt bestimmt werden. So war es möglich, nachzuweisen, dass z.B. im Gehirn, im Myokard und in der Niere erhebliche regionale Unterschiede im O_2-Verbrauch bestehen. Beispielsweise liegt der mittlere O_2-Verbrauch der Nierenrinde um ein Mehrfaches über den Werten für die Innenzone und die Papillenregion des Nierenmarks.

O_2-Verbrauch bei gesteigerter Organfunktion

Jede **Leistungssteigerung eines Organs** führt zu einer **Zunahme seines Energiebedarfs** und damit zu einer Erhöhung des O_2-Verbrauchs seiner Zellen. Unter körperlicher

Belastung nimmt der O_2-Verbrauch des **Herzmuskelgewebes** gegenüber dem Wert bei Ruhebedingungen bis um das 3- bis 4-fache zu, während der O_2-Verbrauch arbeitender **Skelettmuskelgruppen** auf mehr als das 20- bis 50- fache des Ruhewertes anwachsen kann.

Organ	Region bzw. Belastungszustand	Durchblutung [ml × 100 g^{-1} × min^{-1}]	O_2-Verbrauch [ml × 100 g^{-1} × min^{-1}]
Gehirn	Gesamtes Gehirn	40–60	3–4
	Graue Substanz	60–100	5-10
	Weiße Substanz	20–30	1–2
Niere	Gesamte Niere	400	6
	Rinde	400–500	9
	Inneres Mark	25	0,4
Herzmuskel	Körperliche Ruhe	80–90	7–10
	Starke Belastung	Bis ca. 400	Bis ca. 40
Skelettmuskel	In Ruhe	3–5	0,3–0,5
	Starke Belastung	50–150	10–20

Zum nachschlagen: Mittelwerte für die Durchblutung (Q) und den O_2-Verbrauch (VO_2) verschiedener Organe des Menschen bei 37°C. Quelle: Schmidt et al., Physiologie des Menschen, Springer Verlag.

Modulation des O_2-Verbrauchs

Temperatur, Hormone sowie zelluläre Modulatoren beeinflussen den Sauerstoffverbrauch der Zellen.

Temperatureinfluss auf den O_2-Verbrauch

Der **O_2-Verbrauch** der Gewebe ist in starkem Masse temperaturabhängig. Die **Erniedrigung der Körpertemperatur** verursacht, insbesondere nach Ausfall oder Ausschaltung der Temperaturregulation, eine **Abnahme des O_2-Bedarfs** der Gewebe als Folge des eingeschränkten Energieumsatzes der Zellen. Operationen, bei denen der Blutkreislauf und damit die O_2– und Nährstoffnachlieferung zu wichtigen Organen mit hohem Sauerstoffverbrauch für eine bestimmte Zeit unterbrochen werden muss, führt man aus diesem Grund sehr häufig unter den Bedingungen herabgesetzter Körpertemperatur (**Hypothermie**) durch. Dabei wird der bei intakter Temperaturregulation kompensatorisch erhöhte Tätigkeitsumsatz z.B. der Skelettmuskulatur (Steigerung des Muskeltonus, Kältezittern) **medikamentös unterdrückt**. Die Erhöhung der Körpertemperatur (**Hyperthermie**) ruft einen allgemeinen **O_2-Mehrbedarf** in den Geweben hervor.

Therapeutisch wird die **Reduktion des Sauerstoffverbrauchs durch Hypothermie** genutzt. Dies ist von Bedeutung, wenn man beispielsweise im Verlauf von Operationen die Durchblutung eines Organs kurzzeitig unterbrechen muss oder wenn eine schwere Durchblutungsstörung mit entsprechenden Zeichen einer Organschädigung vorliegt.

In zwei Behandlungsstudien wurde z.B. der Effekt einer mehrstündigen Hypothermiephase auf die Überlebensraten und die Hirnfunktion von Erwachsenen und Neugeborenen untersucht. Bei Erwachsenen wurden nach einem vorangegangenen Herzstillstand infolge Kammerflimmerns die Körpertemperatur für 24 Stunden auf 32–34°C gesenkt. Die Neugeborenen wiesen nach einer komplikationsreichen Geburt Zeichen eines schweren Sauerstoffmangels und neurologische Defizite auf. Bei ihnen wurde die Körpertemperatur für 3 Tage auf etwa 33°C herabgesetzt. In beiden Studien wurde die Hypothermie durch externe Kühlung unter gleichzeitiger Hemmung des Muskelzitterns durch Medikamente erreicht. Im Vergleich zu normothermen Kontrollgruppen unter Standardbehandlung ergaben sich durch Hypothermiebehandlung deutlich höhere Überlebensraten der Patienten und eine signifikante Reduktion von neurologischen

Langzeitschäden. Man kann annehmen, dass die Senkung des Sauerstoffverbrauchs im Gehirn neben anderen Effekten (z. B. Hemmung von Neurotransmitterfreisetzung und von Entzündungsreaktionen) daran einen wichtigen Anteil hatte.

Warum kühlt man Patienten nicht möglichst stark ab, um so grösste Effekte zu erreichen? Eine Temperatursenkung hat zahlreiche weitere Wirkungen: Zum Beispiel verschlechtert sich die Organdurchblutung mit abnehmender Temperatur aufgrund der ansteigenden Blutviskosität. Schon bei Temperaturen von etwa 27°C tritt häufig **Kammerflimmern** auf. Bei Temperaturen unter 15°C kommt es zum völligen **Funktionsausfall** der Na^+/K^+-ATPase. Dadurch ergeben sich nach Wiedererwärmung **Spätschäden** wie Zellödeme aufgrund der resultierenden erhöhten Natriumkonzentration in den Zellen.

Weitere Modulatoren des Sauerstoffverbrauchs

Der Sauerstoffverbrauch aller Organe kann hormonell, z.B. durch das **Schilddrüsenhormon T3**, erheblich gesteigert werden. Auch auf lokaler Ebene erfolgt eine Modulation. Beispielsweise kann **Stickoxid** (**NO**) den Sauerstoffverbrauch der Zellen durch Interaktion mit den Hämproteinen der Atmungskette senken.

in brief

- Für eine langfristige, kontinuierliche **Energieproduktion** brauchen Zellen **O_2**.
- Fehlt die O_2-Zufuhr, kann kurzfristig auf **lokales O_2** an Myoglobin (nur Muskel), auf die geringen Mengen an vorhandenem **ATP** oder **Kreatinphospat** (zur raschen Energielieferung) zurückgegriffen werden. Weiter steht die **anaerobe Glykolyse** zur Verfügung, die jedoch nur wenig ATP liefert (2 ATP / Glucose) und nur wenige Minuten reichen würde und zu einer **metabolischen** (nicht-respiratorischen) **Azidose** führen kann.
- Bei ausreichender Durchblutung kann anhand des **Sauerstoff-Verbrauchs** eines Organs, oder des ganzen Organismus, dessen **Energiebedarf** abgeschätzt werden: $\dot{V}O_2 = Q \bullet avDO_2$. In Ruhe verbrauchen Herz, Hirn (graue Substanz) und Nierenrinde am meisten Sauerstoff (pro 100g Gewebe)
- Temperatur (**Hyperthermie, Hypothernie**), Hormone (z.B. **Schilddrüsenhormon**) und weitere Faktoren (**NO**) können den O_2-Verbrauch eines Organs beeinflussen.
- **Pathophysiologisch** resultiert ein O_2-Mangel (atmungs-, transport- oder perfusionslimitiert) in einer Funktionsstörung der ATP-abhängigen Prozesse (z.B. Synthese, Transporte etc). Bei Hypothermie versucht der Körper durch Zittern Wärme zu produzieren.
- **Diagnostisch** kann der Energiebedarf, resp. Sauerstoffverbrauch, z.B. mittels PET untersucht werden.
- **Klinisch** kann eine **Temperatursenkung** (ungewollt) die Überlebenschancen in einer Lawine vergrössern, resp. bei therapeutischem Einsatz ein Organ schützen (und die Funktion so längerfristig erhalten). Starke Hypothermie führt jedoch bald zu Funktionsstörungen (z.B. Na-K-ATPase; Kammerflimmern).

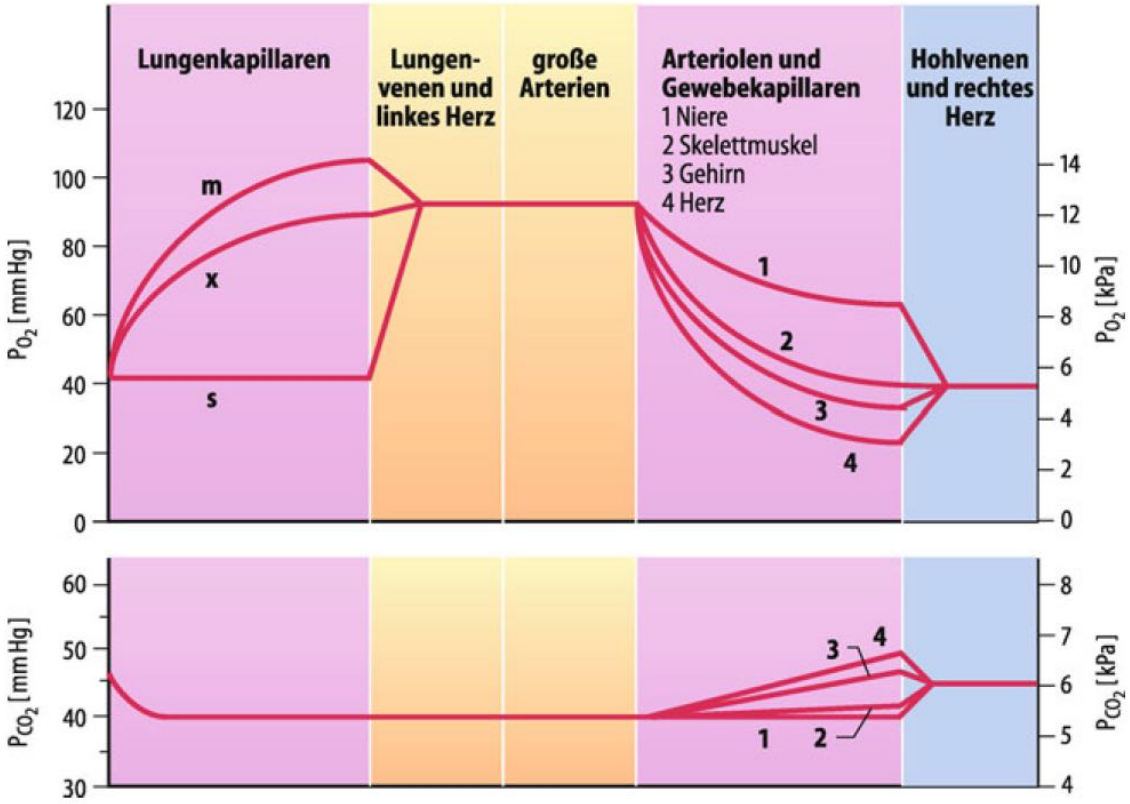
Sauerstoffversorgung der Gewebe

Sauerstoffaustausch

Der Austausch der Atemgase zwischen Blut und Zellen erfolgt durch **Diffusion**; seine Grösse hängt hauptsächlich von der Dichte der Gefässkapillaren und deren Perfusion sowie von der Partialdruckdifferenz zwischen Blut und Gewebe ab.

Atemgaspartialdrücke im Blut verschiedener Gefässabschnitte des Kreislaufsystems

Bei körperlicher Ruhe sind die in in der folgenden Abbildung schematisch dargestellten mittleren **Partialdrücke** für O_2 und CO_2 zu messen.



***Atemgaspartialdrücke im Blut des grossen und kleinen Kreislaufs**. O_2-Partialdrücke (PO_2) und CO_2-Partialdrücke (PCO_2) des Blutes in den verschiedenen Abschnitten des Kreislaufsystems unter Ruhebedingungen. Der PO_2 kann maximal den Wert erreichen, der in den am besten belüfteten Alveolen der oberen Lungenabschnitte herrscht (m), der Mittelwert für alle Lungenkapillaren liegt niedriger (x). Blut, das nicht an belüfteten Alveolen vorbeifliesst, behält den venösen Wert (s, für Shunt). Quelle: Schmidt et al., Physiologie des Menschen, Springer Verlag.*

Atemgasaustausch

Der Atemgasaustausch kann nach den Diffusionsgesetzen unter Berücksichtigung einfacher Modellvorstellungen hinsichtlich der morphologischen und funktionellen Austauschbedingungen berechnet werden. Bestimmende Faktoren für die Diffusion des Sauerstoffs aus den Blutgefässen in die Gewebe sind die **Perfusion** der terminalen Strombahn sowie die **Partialdruckdifferenz**, die **Kapillarisierung** des Gewebes (funktionelle Austauschfläche) und, davon abhängig, die **Länge der Diffusionsstrecken** im Gewebe.

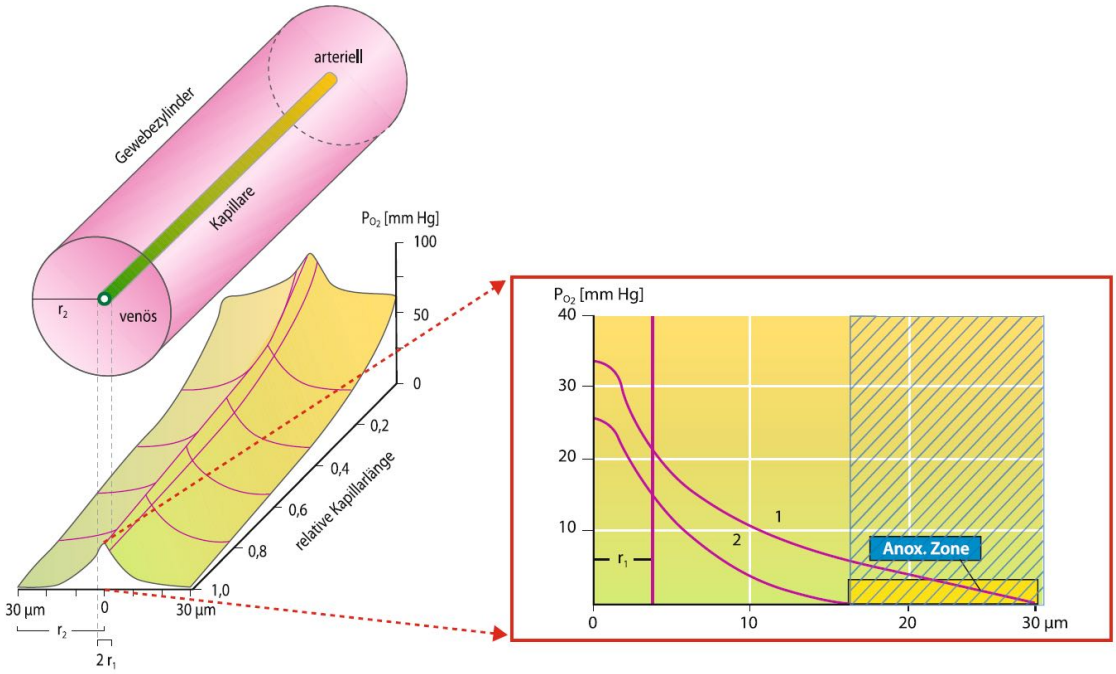
Sauerstoffabgabe aus den Gefässen

Die Abgabe von Sauerstoff aus den **grossen arteriellen Gefässen** an das umgebende Gewebe ist vernachlässigbar gering, was durch die Notwendigkeit von **Vasa vasorum** zur Versorgung ihrer Wandstrukturen unterstrichen wird. Während der Passage der **kleinen Arterien und** der **Arteriolen** hingegen wird eine signifikante Sauerstoffmenge **vom durchfliessenden Blut** abgegeben. Sie dient vorrangig der Deckung des Sauerstoffbedarfs der Muskulatur dieser Gefässe. Ein Teil der aus den Arteriolen abgegebenen O_2-Moleküle gelangt in das Blut von parallel verlaufenden kleinen Venen mit entgegengesetzter Strömungsrichtung (funktionelles Gegenstromsystem) und wird mit ihm abtransportiert. Der **intravasale O_2-Partialdruck sinkt** also bereits **vor** dem Erreichen der **Kapillaren** ab. Dennoch wird die grösste Sauerstoffmenge vom Blut im Bereich der Kapillaren abgegeben. Ihre dünnen Wände haben einen sehr geringen Sauerstoffbedarf und setzen der O_2-Diffusion nur einen geringen Widerstand entgegen. Wegen der in den Kapillaren **niedrigen Strömungsgeschwindigkeit** des Blutes ist die für die O_2-Abgabe zur Verfügung stehende Zeit mit ca. 0.3–5 Sekunden verhältnismässig lang.

Krogh-Zylinder

Um den Atemgaswechsel zwischen Blut und Gewebe beschreiben zu können, wurden verschiedene Modellvorstellungen entwickelt. Als besonders förderlich für das Verständnis des Atemgasaustausches erwies sich das **Modell von Krogh**, das den **Versorgungsbezirk einer Kapillare** als einen sie umgebenden **Zylinder** beschreibt (Abbildung unten). Die Modellvorstellung von Krogh beschreibt die Bedingungen für den Atemgaswechsel in einem Gewebeareal, in dem benachbarte Kapillaren parallel verlaufen, in gleichen Ebenen beginnen und enden und in gleicher Richtung durchströmt werden. Obwohl dies in vivo wohl nur selten der Fall ist, erwies sich der Gewebezylinder als ein gutes Denkmodell für das Studium des Atemgaswechsels und des Stoffaustausches in den Geweben.

Insbesondere lässt sich mithilfe dieses Modells gut ableiten, dass die **Senkung des arteriellen Sauerstoffdrucks oder** die Herabsetzung **der Durchblutung** sich in erster Linie **kritisch** auf die Sauerstoffversorgung derjenigen Zellen auswirkt, die an der **äusseren Grenze** des von einer Kapillare versorgten Gewebezylinders liegen. Besonders gefährdet sind Zellen, die vom **venösen Ende** einer Kapillare aus versorgt werden. Weiter ergibt sich, dass an den verschiedenen Stellen des versorgten Gebiets unterschiedlich hohe, sowohl vom lokalen Verbrauch als auch von den Diffusionsbedingungen abhängige PO_2-Werte herrschen müssen.



***PO_2-Verteilung im Versorgungsbereich einer Kapillare**. Schematische Darstellung der errechneten O_2-Partialdruckverteilung im Versorgungszylinder einer Kapillare in der Grosshirnrinde des Menschen (angenommener O_2-Verbrauch = 9 × 10^{-2} ml•g^{-1}•min^{-1}, angenommene Durchblutung = 0.8 ml•g^{-1}•min^{-1}) bei Normoxie (links). Unter Normoxie fällt der mittlere O_2-Partialdruck des Blutes in den Kapillaren der Grosshirnrinde von 90 mmHg (12.0 kPa) auf ca. 28 mmHg (3.7 kPa) ab. Innerhalb des Querschnittes des Versorgungszylinders beträgt der mittlere O_2-Partialdruckabfall von der Kapillare zum Zylindermantel ca. 26 mm Hg (3.5 kPa) [s. Ausschnitt rechts (1)]. Unter arterieller Hypoxie [PO_2 = 50 mmHg, 6.65 kPa) sinkt der PO_2 in den Kapillaren soweit ab, dass die am weitesten von der versorgenden Kapillare entfernten Zellen, besonders am venösen Ende der Kapillare, nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden [s. Ausschnitt rechts (2)]. Quelle: Schmidt et al., Physiologie des Menschen, Springer Verlag.*

O_2-Partialdrucke im Gewebe

In den Geweben besteht eine inhomogene O_2-Partialdruckverteilung. Die Partialdrücke sind in Kapillarnähe am höchsten und sinken mit zunehmender Entfernung von den Kapillaren. Auch in den Zellen nimmt der Partialdruck von der Membran zum Zellinneren hin ab. Für einen normalen oxidativen Stoffwechsel muss der O_2-Partialdruck in den Mitochondrien mindestens 0.1–1 mmHg betragen.

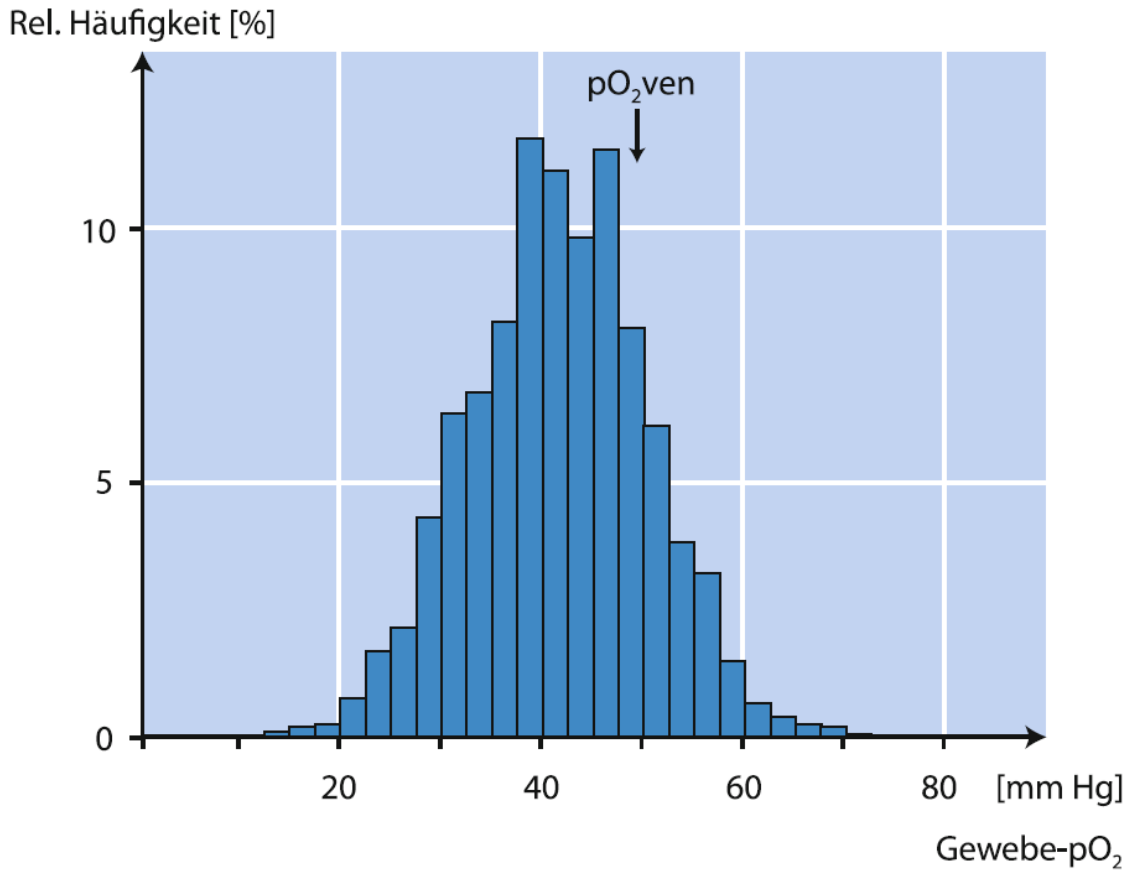
Kritischer O_2-Partialdruck der Mitochondrien

Die O_2-Partialdrücke in den Zellen eines Gewebes stellen sich zwischen dem Wert des arteriellen Blutes und einem Minimalwert, der bereits unter physiologischen Bedingungen in einzelnen Zellen nur etwa 1 mmHg (133 Pa) betragen kann, ein. Voraussetzung für den normalen oxidativen Stoffwechsel einer Zelle ist ein **Mindest-O_2-Partialdruck** von ca. 0.1–1 mmHg (13–133 Pa) im Bereich der Mitochondrien (**kritischer O_2-Partialdruck der Mitochondrien**).

O_2-Partialdruck-Messung mittels Mikroelektroden

Direkte Messungen des O_2-Partialdrucks sind **in** den einzelnen **Zellen bzw. im Interstitium** eines Gewebes **mit Mikroelektroden** möglich (polarographisches Verfahren). Die Messungen des O_2-Partialdruckes im Gewebe mit Elektroden sind auf leicht zugängliche Organe beschränkt. Beispielsweise kann mit ihrer Hilfe bei verschiedenen

Muskelerkrankungen oder Störungen der Skelettmuskeldurchblutung die O_2-Partialdruckverteilung in den betroffenen Skelettmuskelgruppen bei körperlicher Ruhe und unter Belastungsbedingungen bestimmt werden. Das Ergebnis einer derartigen Untersuchung im Skelettmuskel bei körperlicher Ruhe ist in untenstehender Abbildung dargestellt. Die Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung des O_2-Partialdrucks in den oberflächennahen Schichten bei arterieller **Normoxie**. O_2-Partialdruckmessungen mit Mikroelektroden, die auf das Gewebe aufgesetzt oder in dieses eingestochen werden, liefern Hinweise auf die momentane **Sauerstoffversorgung des Gewebes** und sind z. B. hilfreich bei Gehirnoperationen oder bei der Festlegung von Amputationsgrenzen bei schweren Durchblutungsstörungen der peripheren Extremitäten.



***PO_2-Verteilung im Skelettmuskel von narkotisierten Hunden gemessen mit Oberflächenelektroden**. Man erkennt, dass im Muskelgewebe kein einheitlicher Partialdruck herrscht. Die Werte zeigen vielmehr eine für die meisten Gewebe typische Normalverteilung in der unter physiologischen Bedingungen weder anoxische Werte vorkommen noch Werte, die dem PO_2 in grossen Arterien entsprechen. Der daraus bestimmte mittlere Gewebe- PO_2 ist niedriger, als der im venösen Blut des Organs gemessene PO_2. Quelle: Schmidt et al., Physiologie des Menschen, Springer Verlag.*

Analyse der Organsauerstoffversorgung mittels NIRS (Nahinfrarotspektroskopie)

Um beim Menschen einen Einblick in die O_2-Versorgungsbedingungen eines Organs gewinnen zu können, ist man in der Mehrzahl der Fälle darauf angewiesen, die wichtigsten Einflussgrössen, wie die Durchblutung, den O_2-Verbrauch sowie die Atemgaspartialdrücke und den pH-Wert des arteriellen Blutes zu bestimmen und mithilfe dieser Daten den Atemgaswechsel zu beurteilen. Mit der **Nahinfrarotspektroskopie** (**NIRS**) steht eine Methode zur Verfügung, die es vor allen Dingen bei Neugeborenen ermöglicht, direkte Hinweise auf die **O_2-Versorgung von Geweben** über die Bestimmung der O_2-Sättigung des Hämoglobins im Kapillarblut des Gewebes und evtl. den Oxidationsgrad der Zytochrome in den Zellen, z.B. des Gehirngewebes, zu erhalten.

Blutgefässversorgung

Der Energiebedarf des Gewebes kann nur bei ausreichender Durchblutung gedeckt werden. Letztere hängt bei normaler Herzfunktion vor allem von der Dichte des Kapillarnetzes und dem Tonus der Muskulatur der vorgeschalteten Arteriolen ab.

Kapillarisierung

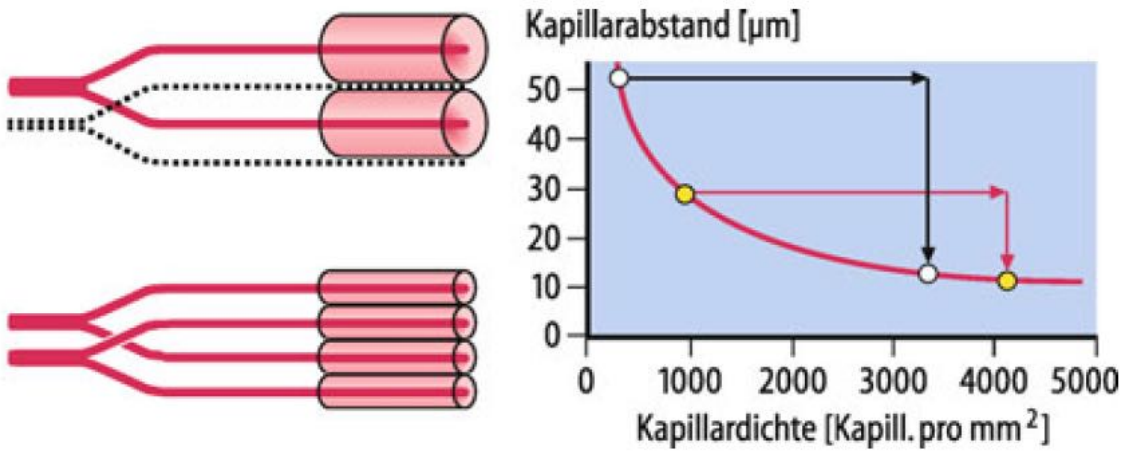
Neben der Höhe des Partialdruckgefälles zwischen dem Kapillarblut und den Zellen wird der Atemgaswechsel in einem Gewebebezirk vom Ausmass der **Kapillarisierung** und der Grösse der **Perfusion der terminalen Strombahn** bestimmt. Sowohl die **Austauschflächen** für die Diffusion der Atemgase als auch die **Diffusionsstrecken** sind unmittelbar abhängig von der Zahl der durchströmten Kapillaren, ihrer Länge und ihrem Abstand.

Funktionelle Kapillardichte

Die Kapillarisierung der Gewebe kann von Organ zu Organ und in vielen Fällen auch innerhalb eines Organs stark variieren. Ein besonders dichtes **Kapillarnetz** und damit günstige Bedingungen für den Atemgaswechsel findet man in Geweben mit hohem **Energieumsatz**. Für den mittleren **Kapillarabstand** in der Hirnrinde wurden ca. 40 µm, in der Skelettmuskulatur ca. 35 µm bestimmt. Allerdings werden in zahlreichen Organen, z. B. der Skelettmuskulatur, unter Ruhebedingungen nicht alle Kapillaren gleichzeitig mit Blut durchströmt. Vielmehr bewirkt die **Vasomotion** der vorgeschalteten Arteriolen rhythmische Änderungen der Kapillarperfusion. Durch Herabsetzung des Gefässmuskeltonus in den vorgeschalteten Arteriolen kann sowohl die **Perfusion** einer Kapillare als auch die **Zahl** gleichzeitig durchströmter Kapillaren erhöht werden. Der von einer Kapillare zu versorgende Gewebebezirk (s. oben, Krogh’scher Zylinder) wird dadurch kleiner und kann wegen der kürzeren Diffusionsstrecken und der abnehmenden Zahl der „Verbraucher“ diese effektiver mit Sauerstoff versorgen (vgl. Abbildung unten).

Nichtstationäre Versorgungsbedingungen

Die oben dargestellten Einflussgrössen für den Atemgaswechsel sind nicht konstant. Besonders deutlich wird dies am Beispiel des Myokards. Die Herzmuskulatur zeichnet sich gegenüber der Mehrzahl der Organe durch nichtstationäre O_2-Versorgungsbedingungen aus. **Sowohl** die **Durchblutung als auch** der **Energiebedarf** des Myokards **verändern sich** im Verlauf des einzelnen Herzzyklus. Den resultierenden Schwankungen des **O_2-Angebotes im Myokard** stehen entgegengerichtete Änderungen des **Energiebedarfs** der einzelnen Herzmuskelzellen gegenüber.



***Funktionelle Kapillardichte in Ruhe und unter Belastung**. Bei erhöhtem Sauerstoffbedarf werden infolge einer arteriolären Dilatation im Skelett- (blau) und Herzmuskel (rot) mehr Kapillaren gleichzeitig durchströmt als unter Ruhebedingungen. Dies führt zu einer Zunahme der funktionellen Kapillardichte (horizontale Pfeile) und damit zu einer Reduktion der Kapillarabstände (vertikale Pfeile). Im Myokard ist die funktionelle Kapillardichte in Ruhe und unter Belastung deutlich höher als im Skelettmuskel. Quelle: Schmidt et al., Physiologie des Menschen, Springer Verlag.*

Anpassung an wechselnden O_2-Bedarf

Das O_2-Angebot an ein Organ wird durch die Änderung der Durchblutungsgrösse dem O_2-Bedarf angepasst. Signale aus den Gewebezellen beeinflussen die Durchmesser der Arteriolen und damit die Durchblutung.

Die mit jeder **Funktionssteigerung** eines Organs einhergehende **Erhöhung des O_2-Bedarfs** muss durch eine entsprechende Anpassung der Sauerstoffversorgung beantwortet werden. Dazu gehören eine – je nach Organ noch in unterschiedlicher Höhe mögliche – **vermehrte O_2-Ausschöpfung** aus dem arteriellen Blut und, grössenordnungsmässig viel bedeutsamer, eine **Erhöhung des O_2-Angebotes**. Das O_2-Angebot in einem Gewebe kann durch die Zunahme der Durchblutung und die Erhöhung des O_2-Gehaltes im arteriellen Blut gesteigert werden. Da jedoch unter physiologischen Bedingungen die O_2-Sättigung des Hämoglobins im arteriellen Blut bereits nahezu vollständig ist, besteht kaum die Möglichkeit, durch Hyperventilation eine weitere Zunahme des arteriellen O_2-Gehaltes zu erreichen. Die Erhöhung des O_2-Angebotes an eine momentane Steigerung des O_2-Bedarfs in einem Gewebe wird daher vorrangig durch die **Zunahme der Durchblutung** erreicht.

Die **Höhe der Durchblutung** eines Organs wird in erster Linie **von** der Grösse des **Herzzeitvolumens** und dem **Strömungswiderstand** in den Arteriolen des Organs **bestimmt**. Die Anpassung des O_2-Angebotes an den O_2-Bedarf eines Organs wird durch die Regulation der lokalen Durchblutung mithilfe lokal metabolischer Faktoren sowie humoral und neuronal beeinflusster Regelmechanismen erreicht. Die nervösen und humoralen Einflüsse auf die Organdurchblutung und die lokal chemischen Regelmechanismen wurden detaillierter im Themenblock „Herz-Kreislauf-System“ besprochen.

Besteht über **längere Dauer** oder **wiederholt** ein **erhöhter O_2– Bedarf** in einem Organ, so kommt es neben der akuten Steigerung der Organdurchblutung zu einer Anpassung der Grösse der zuführenden Blutgefässe (**Remodeling**) und ggf. zu einer Neubildung von Blutgefässen im Organ (**Angiogenese**).

in brief

- Der **arterielle PO_2** des Blutes, das sich aus den 4 Lungenvenen kommend im **linken Vorhof** mischt, setzt sich zusammen aus den unterschiedlichen P_aO_2 der 4 Lungenvenen, welche je wiederum einen ‚gemischten‘ P_aO_2 der unterschiedlichen zuführenden Gefässe mehrer Lungenabschnitte beitragen.
- In **kleinen Arterien und Arteriolen versorgt** das durchfliessende Blut die inneren Gefäss-Schichten, so auch die Gefässmuskulatur, mit Sauerstoff, was zu einem Absinken des intravasalen P_aO_2 vor dem erreichen der Kapillaren führt.
- Der **Atemgasaustausch** zwischen Blut und Körperzellen hängt ab vom $\mathbf{\Delta P_{Gas}}$, von der **Perfusion** des Gewebes, sowie von der **Kapillarisierung** (Menge Kapillaren/Gewebequerschnitt). Die Diffusionsstrecke hängt vom Abstand der

durchströmten Kapillaren und deren Länge ab. Innerhalb eines Gewebes ist der PO_2 nicht homogen.

- In den **Kapillaren** ist die Fliessgeschwindigkeit aufgrund des grossen Gesamtquerschnittes klein (Transitdauer ca. 0.3-5s). Das Modell von Krogh (**Krogh-Zylinder**) beschreibt einen Versorgungszylinder pro Kapillare. Vom arteriellen zum venösen Ende der Kapillare fällt P_aO_2 ab, wodurch ΔPO_2 zwischen Kapillare und Gewebe abnimmt. Innerhalb des Gewebezylinders fällt der PO_2 von kapillarnah zu kapillarfern. Der **minimale PO_2** für die **Mitochondrienfunktion** (kritischer O_2-Partialdruck) liegt im Bereich von 0.1-1.0 mmHg.
- Die **Kapillarisierung** der Gewebe ist unterschiedlich zwischen Organen, oft auch innerhalb eines Organs. Eine hohe Kapillarisierung findet man in Organen mit hohem Energieumsatz (Abstand zw. Kapillaren im Gehirn ca. 40 µm). Aufgrund der **rhythmischen Vasomotion** in Arteriolen sind nicht immer alle Kapillaren gleichzeitig durchblutet. Die Perfusion kann durch **Erhöhung der funktionellen Kapillardichte** (mehr Kapillaren werden gleichzeitig durchströmt) einem akut erhöhten Bedarf angepasst werden (Reduktion der Diffusionsstrecke).
- Eine **akute Erhöhung des O_2-Bedarfs** im Gewebe kann prinzipiell durch ein erhöhtes Angebot (erhöhte Perfusion, unter spez. Bedingungen erhöhter P_aO_2) oder erhöhte Sauerstoff-Extraktion erfolgen. Die **Höhe der Durchblutung** wird durch das Herzminutenvolumen, sowie den Strömungswiderstand der Arteriolen bestimmt.
- Ein **häufig oder chronisch erhöhter O_2-Bedarf** führt zur Anpassung der Grösse der zuführenden Blutgefässe (**Remodeling**) und/oder zur Neubildung von Blutgefässen (**Angiogenese**), z.B. wird – als Antwort auf Ausdauertraining – die Kapillarisierung der arbeitenden Skelettmuskulatur verbessert.
- **Pathophysiologisch** ist bei einer arteriellen Hypoxämie oder einer reduzierten Perfusion das kapillarferne Gebiet am venösen Ende der Kapillare am stärksten betroffen von einem O_2-Mangel.
- **Diagnostisch** kann der O_2-Partialdruck innerhalb von Zellen oder im Interstitium mittels Mikroelektroden gemessen werden. Immer häufiger wird die Gewebeoxygenierung von der Oberfläche aus über Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) untersucht, z.B. bei Neugeborenen, aber auch bei Erwachsenen, v.a. zur Untersuchung der Oxygenierung von Gehirn oder Muskel.
- **Klinisch** kann das Risiko einer Gewebehypoxie, je nach Ursache, durch **Perfusionsverbesserung** (kreislaufunterstützende Medikamente) und/oder **inspiratorische Sauerstoffgabe** (via Nasenbrille, Maske oder Intubation, je nach Schweregrad), vermindert werden. Eine „überschiessende“ O_2-Therapie, welche zu einer Gewebehyperoxie führt, kann sich jedoch negativ auswirken (Hemmung von Stoffwechselprozessen, Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS), O_2-Vergiftung).

Sauerstoffmangel – Formen und Auswirkungen

O_2-Vorräte im Gewebe

Die O_2-Vorräte der Gewebe sind sehr gering; eine Ausnahme bilden die Muskelzellen, in denen Sauerstoff reversibel an Myoglobin gebunden wird.

Einschränkung der O_2-Nachlieferung

Die in einem Gewebe für die Gewebeatmung zur Verfügung stehende O_2-Menge wird von der Grösse des **konvektiven O_2-Transportes** im Blut und dem Ausmass der **O_2-Diffusion** zwischen dem Kapillarblut und den zu versorgenden Zellen bestimmt. Da die Mehrzahl der Gewebe neben dem physikalisch gelösten Sauerstoff keine weiteren **O_2-Vorräte** besitzt, führt jede Einschränkung der O_2-Nachlieferung zum O_2-Mangel und zu einer Verminderung des oxidativen Zellstoffwechsels, sobald das O_2-Angebot den O_2-Bedarf nicht voll decken kann.

Myoglobin als Sauerstoffspeicher

Eine Ausnahme bilden die **Muskelzellen**, in denen der Sauerstoff reversibel an **Myoglobin (Mb)** gebunden wird, das als O_2-Speicher dient. Myoglobin ist ein intrazelluläres O_2-bindendes **Hämprotein**, das in der Herz- und Skelettmuskulatur in Konzentrationen von 8–10 mg pro Gramm Gewebe vorliegt. Es hat bei physiologischen Temperatur- und pH-Verhältnissen einen **Halbsättigungsdruck** von ca. 2.5 mmHg (333 Pa) und ist daher unter Normalbedingungen weitgehend mit Sauerstoff gesättigt. Die Myoglobinkonzentrationen der Muskelgewebe des Menschen sind jedoch nicht gross genug, um ausgeprägte O_2-Mangelzustände für längere Zeit zu überbrücken. Im Herzen reichen die O_2-Vorräte zur Aufrechterhaltung des oxidativen Stoffwechsels ca. 8 Sekunden. Bei **Robben** und **Walen** hingegen, deren Skelettmuskelzellen einen mehr als 10-fach höheren Myoglobingehalt besitzen, kann die Funktion dieser Organe während des Tauchens mithilfe der Sauerstoffspeicher und zusätzlicher Anpassungsmechanismen über 1–2 Stunden sichergestellt werden.

Myoglobin erleichtert die O_2-Diffusion

Myoglobin stellt nicht nur einen **Kurzzeit-O_2-Speicher** dar, der bei kontraktionsbedingtem Abfall der Muskeldurchblutung für Sekunden den O_2– Bedarf der Zellen durch seine Sauerstoffabgabe decken kann (Pufferfunktion). Myoglobin erleichtert ausserdem den Sauerstofftransport im Intrazellularraum, da sich die sauerstoffbeladenen Myoglobinmoleküle in der Zelle bewegen können (»**erleichterte Diffusion**« oder *facilitated diffusion*).

Ausschaltung des Myoglobingens

Die funktionelle Bedeutung des Myoglobins konnte mithilfe von **transgenen Tiermodellen** nachgewiesen werden. Tiere, die kein Myoglobin besassen, weil ihr Myoglobingen ausgeschaltet worden war, waren lebensfähig. Sie wiesen jedoch eine **grössere Kapillardichte** in den Geweben, eine höhere Durchblutung der Organe und eine grössere **Hämoglobinkonzentration des Blutes** als normale Vergleichstiere auf. Durch diese Anpassungsprozesse wurde der Mangel an Myoglobin so weit kompensiert, dass auch bei hohem Sauerstoffbedarf keine Funktionsstörungen auftraten. Bei starker **arterieller Hypoxie** hingegen konnte der Sauerstoffbedarf der Muskelgewebe nicht mehr voll gedeckt werden, sodass es schon bei höherem arteriellem PO_2 zu einem **Funktionsausfall** der Muskelzellen kam als bei den Vergleichstieren. Das weist darauf hin, dass Myoglobin vor allem für den **intrazellulären O_2-Transport** von Bedeutung ist.

O_2-Versorgung

O_2-Angebot und O_2-Utilisation sind wichtige Grössen zur Beurteilung der O_2-Versorgung der Gewebe.

O_2-Angebot

Das O_2-Angebot ist die Sauerstoffmenge, die pro Zeiteinheit mit dem Blut zu einem Organ transportiert wird. Es ergibt sich aus dem **Produkt von arteriellem O_2-Gehalt** (**C_aO_2**) und Höhe der **Durchblutung** (**$\dot{Q}$**):

$$\mathbf{O_2\text{-Angebot} = \dot{Q} \cdot C_aO_2}$$

Daraus ist ersichtlich, dass akute Unterschiede des O_2-Angebotes an die Organe auf die unterschiedliche Grösse der Durchblutung zurückzuführen sind. Jede **Veränderung der Durchblutungsgrösse** führt unmittelbar zu einer **gleichsinnigen Veränderung des O_2-Angebotes** an ein Gewebe. Das mittlere O_2– Angebot an die einzelnen Organe kann für physiologische Bedingungen aus dem O_2-Gehalt des arteriellen Blutes und den in obiger Tabelle zusammengestellten Durchblutungswerten ermittelt werden. Besonders **grosse Werte** ergeben sich für die **Nierenrinde** und die **graue Substanz des Gehirns**, kleine Werte für die ruhende Skelettmuskulatur, das Nierenmark und die weisse Substanz des Gehirns.

Vor allem bei **chronischem Sauerstoffmangel** (z.B. Höhenaufenthalt) kann es mittelfristig auch zu einer **Erhöhung der O_2-Kapazität des Blutes** infolge verstärkter **Erythrozytenbildung** und **Hämoglobinsynthese** kommen. Der Anpassung durch die gesteigerte Erythrozytenbildung sind jedoch Grenzen gesetzt, da mit der Zunahme des Hämatokritwertes die **Viskosität** des Blutes steigt und wegen des dadurch erhöhten Strömungswiderstands die Belastung des Herzens grösser wird. Die Zunahme des Hämatokrits ist die Folge einer erhöhten Bildung und Freisetzung des Hormons **Erythropoietin** vorrangig im Nierengewebe, die durch Hypoxie ausgelöst wird. Obgleich bei Gewebehypoxie die Proteinsynthese allgemein abnimmt, findet gleichzeitig eine ausgeprägte Steigerung der Bildung bestimmter Proteine statt.

O_2-Utilisation

Unter der O_2-Utilisation eines Organs versteht man das **Verhältnis seines O_2-Verbrauchs** ($\dot{V}O_2$ **=** $Q \bullet avDO_2$) **zum O_2-Angebot** ($Q \bullet C_aO_2$). Aus obiger Information ergibt sich:

$$\mathbf{O_2\text{-Utilisation} = (Q \cdot avDO_2) / (Q \cdot C_aO_2) = avDO_2 / C_aO_2}$$

In Abhängigkeit vom O_2-Bedarf des Gewebes wird das O_2-Angebot in den einzelnen Organen unterschiedlich genutzt. Unter Normalbedingungen beträgt der O_2-Verbrauch der **Grosshirnrinde**, des **Myokards** und der ruhenden **Skelettmuskulatur ca. 40–60%** der in der gleichen Zeit angebotenen O_2-Menge. Die O_2-Utilisation kann bei gesteigerter Organfunktion erheblich zunehmen. **Höchstwerte**, die im Extremfall **ca. 90%** erreichen, beobachtet man unter den Bedingungen **schwerer körperlicher Belastungen** in der arbeitenden Skelettmuskulatur und im Myokard. Allerdings ist die Utilisation im Myokardgewebe bereits unter Ruhebedingungen hoch, sodass ihre Steigerung unter Belastung im Herzen beschränkt ist. Unter pathophysiologischen Bedingungen können die Erniedrigung des O_2-Gehaltes im arteriellen Blut (**arterielle Hypoxämie**) oder die Einschränkung der Durchblutung (**Ischämie**) zu einer **grösseren O_2-Utilisation** in einem Organ führen.

Störungen der O_2-Versorgung

Ursachen mangelhafter O_2-Versorgung eines Organs sind Ischämie, arterielle Hypoxie und Anämie.

Gewebehypoxie

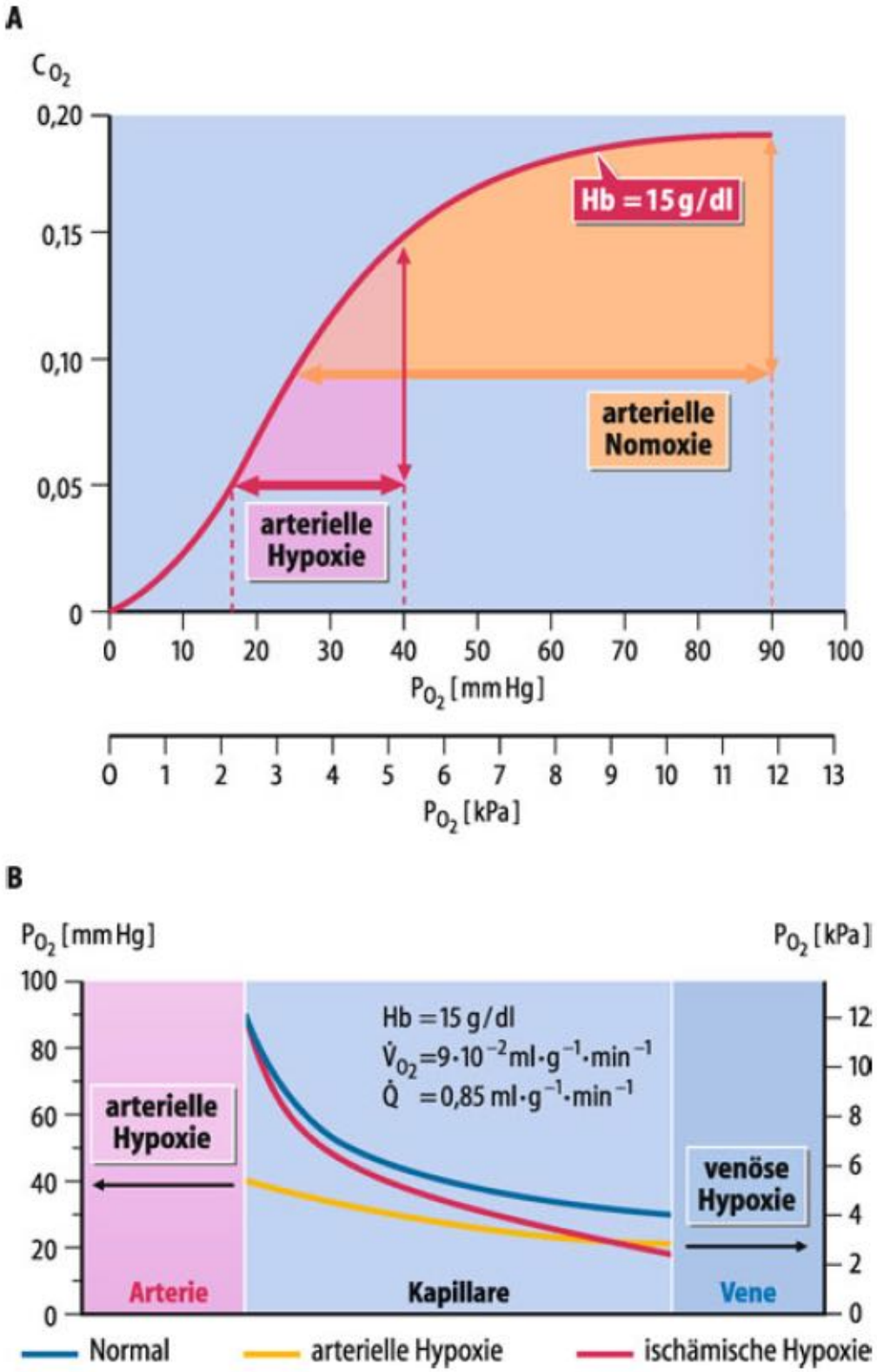
Störungen des Atemgaswechsels in der Lunge oder Störungen des Atemgastransportes im Blut führen zu einer mangelhaften O_2-Versorgung der Organe und zur **Gewebehypoxie** (PO_2 < normal) oder **Gewebeanoxie** (PO_2 = 0 mmHg), sobald der O_2-Bedarf nicht mehr durch ein entsprechendes O_2– Angebot gedeckt werden kann. Mögliche Ursachen einer O_2– Mangelversorgung sind die Einschränkung der Organdurchblutung (**Ischämie**), die Erniedrigung des O_2-Partialdrucks im arteriellen Blut (**arterielle Hypoxie**) sowie die Herabsetzung der O_2-Kapazität des Blutes (**Anämie**).

Ischämische Gewebehypoxie

Die Einschränkung der Organdurchblutung führt im Vergleich zu den Normalbedingungen zu einer stärkeren O_2-Ausschöpfung des Blutes während des Kapillardurchflusses und zu einer **Vergrösserung der arteriovenösen Differenz** des O_2-Gehaltes. Die direkte Folge ist ein besonders ausgeprägter O_2-Partialdruckabfall im Kapillarblut (**venöse Hypoxie**). Durch die resultierende Erniedrigung des O_2-Partialdruckgefälles zum Gewebe ist die Diffusion von Sauerstoff aus den Kapillaren in das Gewebe eingeschränkt, sodass es in der Folge zu einer mangelhaften O_2-Versorgung der Zellen kommt (Abb. unten, B).

Arterielle Gewebehypoxie

Bei einer Senkung des O_2-Partialdruckes (Hypoxie) und des O_2-Gehaltes (Hypoxämie) im arteriellen Blut infolge einer alveolären Hypoventilation ist die O_2-Versorgung der Gewebe ebenfalls eingeschränkt. Wie in obiger Abbildung dargestellt, werden jedoch die im Kapillarblut der Organe auftretenden O_2-Partialdruckveränderungen unter diesen Bedingungen vorrangig durch den Mittelabschnitt der effektiven O_2-Bindungskurve bestimmt. Daher stellt sich innerhalb der Kapillaren ein sehr flaches O_2-Partialdruckprofil ein (Abb. unten B). Hierdurch können die ungünstigen Ausgangsbedingungen für die O_2-Versorgung der Gewebe z. T. ausgeglichen werden.

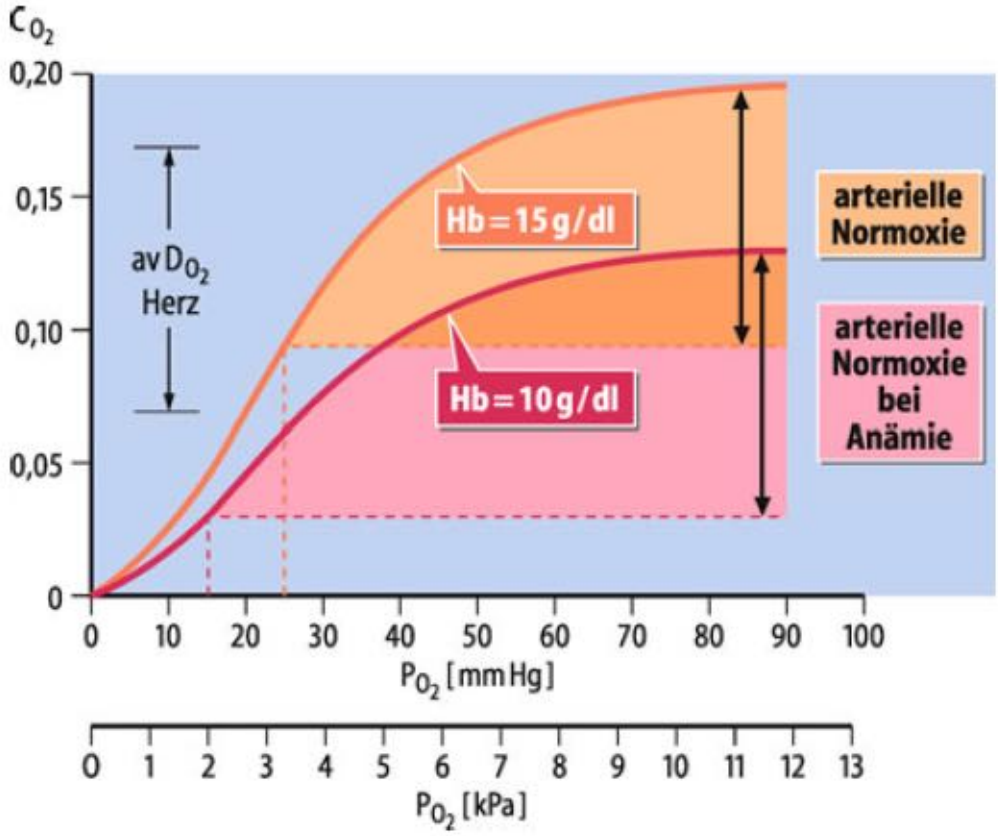


Einfluss von arterieller Hypoxie bzw. Ischämie auf den PO_2-Abfall im Kapillarblut. ***A*** *Einfluss einer arteriellen Hypoxie (PO_2 = 44 mmHg = 5.3 kPa) auf den Abfall des O_2-Partialdruckes im Blut während der Kapillarpassage, dargestellt für die Bedingungen im Myokard bei körperlicher Ruhe. Die O_2-Partialdruckänderungen im Kapillarblut werden bei stark erniedrigtem arteriellem O_2-Partialdruck vorrangig vom steilen Mittelabschnitt der O_2-Bindungskurve bestimmt. Die Folge ist ein gegenüber der Normoxie verringerter O_2-Partialdruckabfall, der z. T. die ungünstigen Ausgangsbedingungen für die O_2-Versorgung der Gewebe auszugleichen vermag (Ordinate: O_2-Gehalt in ml O_2 pro ml Blut; Abszisse: O_2-Partialdruck).* ***B*** *Schematische Darstellung des mittleren O_2-Partialdruckabfalls entlang der Kapillaren der Grosshirnrinde*

des Menschen unter Normalbedingungen, bei ischämischer Hypoxie (Reduktion der Durchblutungsgrösse um ein Drittel) und bei starker arterieller Hypoxie. Quelle: Schmidt et al., Physiologie des Menschen, Springer Verlag.

Anämische Gewebehypoxie

Eine Erniedrigung des Hämoglobingehaltes des Blutes (**Anämie**) reduziert die **O_2-Kapazität** des Blutes. Wie am Beispiel des Herzmuskelgewebes ersichtlich (Abb. unten), fällt unter diesen Bedingungen der O_2-Gehalt des Blutes während der Kapillarpassage auf sehr niedrige Werte. Der zugehörige O_2-Partialdruck kann insbesondere am venösen Kapillarende so weit absinken, dass eine ausreichende O_2-Diffusion zu den zu versorgenden Zellen unmöglich wird. Für dieses Zellgebiet wurde in Analogie zu bewässertem Weideland der Begriff der »letzten Wiese« geprägt.



PO_2-Abfall im Kapillarblut des Herzens bei Anämie. Einfluss einer Anämie (Hb = 10 g•dl^{-1}) auf die O_2-Partialdruckänderungen im Kapillarblut, dargestellt für die Bedingungen im Myokard bei körperlicher Ruhe (Ordinate: O_2-Gehalt in ml O_2 pro ml Blut; Abszisse: O_2-Partialdruck). Quelle: Schmidt et al., Physiologie des Menschen, Springer Verlag.

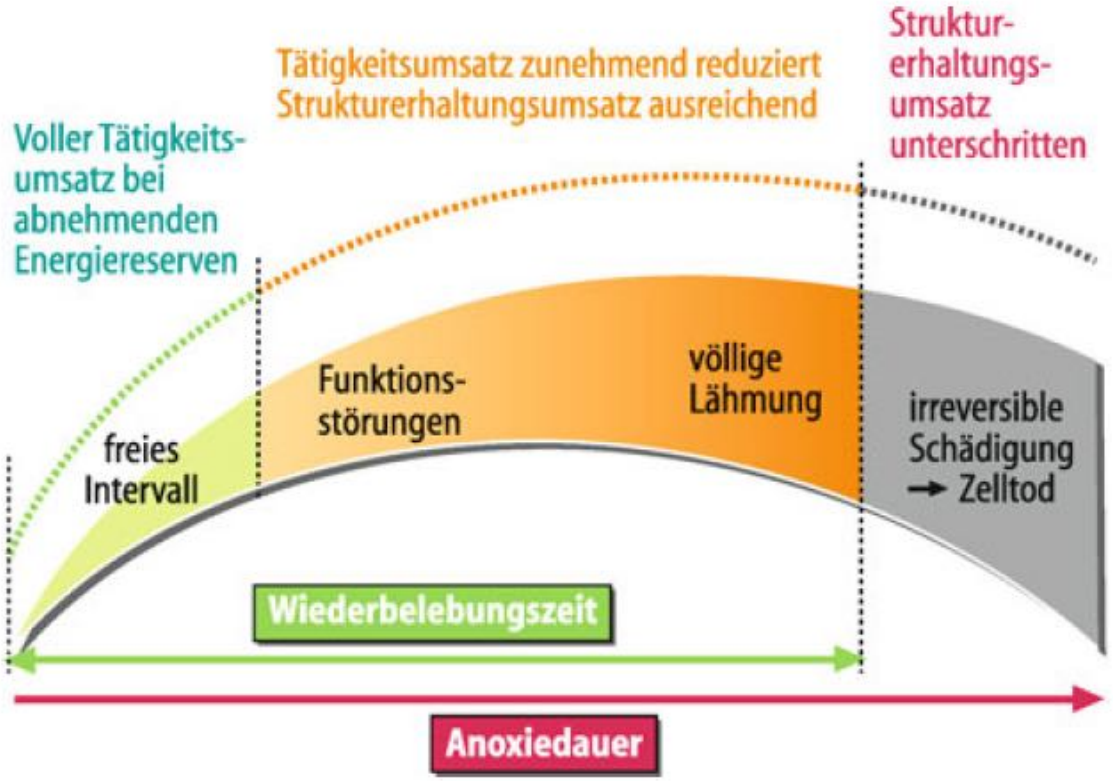
Gewebsanoxie

Akute Gewebeanoxie kann je nach Dauer zu reversiblen Störungen der Zellfunktion oder irreversiblen Zellschäden führen; solange die Zellstruktur erhalten bleibt, ist eine erfolgreiche Wiederbelebung des Organs möglich.

Folgen einer akuten Gewebeanoxie

Jede akute Gewebeanoxie, hervorgerufen durch die plötzliche Unterbrechung der Durchblutung oder durch eine starke arterielle Hypoxie, führt nach einem kurzen **freien Intervall**, in dem keine Funktionsveränderungen nachgewiesen werden können, zu einer Ein-

schränkung des Zellstoffwechsels und damit der Zellfunktion. Sobald mit abnehmendem Energievorrat auch ein verminderter Tätigkeitsumsatz der Zelle nicht mehr möglich ist, tritt die vollständige **Lähmung der Zellfunktion** ein. Die Zeitspanne vom Einsetzen der Gewebeanoxie bis zum vollständigen Erlöschen der Organfunktion wird als **Lähmungszeit** bezeichnet. Diese beträgt für das Gehirn nur ca. 8–12 Sekunden.



***Funktionsstörungen bei Anoxie**. Eine akute ischämische Anoxie führt nach einem freien Intervall zu zunehmenden Funktionsstörungen bis hin zur völligen Lähmung des Organs. Dies geht mit einer immer größeren Abnahme des Tätigkeitsumsatzes der Zellen einher. Solange der zur Strukturerhaltung der Zellen notwendige Energieumsatz nicht unterschritten wird, kann das Organ noch wiederbelebt werden. Quelle: Schmidt et al., Physiologie des Menschen, Springer Verlag.*

Wiederbelebungszeit

Die **Zellstruktur** kann im Gegensatz zur Funktion deutlich länger, je nach Höhe des Energiebedarfs für Minuten bis Stunden, aufrechterhalten werden. Solange die Zellstruktur erhalten bleibt, ist eine erfolgreiche Wiederbelebung des Organs möglich (**Wiederbelebungszeit**). **Irreversible Zellschäden** und schliesslich der **Zelltod** setzen ein, wenn der **Strukturerhaltungsumsatz** nicht mehr gewährleistet ist. Bei **Neuronen** treten irreparable Schäden nach etwa 10 Minuten dauernder Anoxie auf. In der **Skelettmuskulatur** können unter vergleichbaren Bedingungen irreversible Zellstörungen erst nach mehreren Stunden Anoxie festgestellt werden. Für die **Niere** und die **Leber** beträgt die Wiederbelebungszeit etwa 3–4 Stunden. Für die **Wiederbelebungszeit des gesamten Organismus** ergibt sich bei normaler Körpertemperatur jedoch nur eine Zeitspanne von ca. 5 Minuten. Sie ist erheblich kürzer als die Wiederbelebungszeiten aller lebenswichtigen Organe und ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass das durch Hypoxie geschädigte Herz nicht mehr den für eine normale Gehirndurchblutung nötigen arteriellen Mitteldruck entwickeln kann, wenn die Wiederbelebung erst nach mehr als 5 Minuten einsetzt.

Sauerstoffbeatmung

O_2-Mangelzustände im Gewebe können nur begrenzt durch eine Erhöhung des O_2-Partialdrucks in der Inspirationsluft ausgeglichen werden.

O_2-Therapie

Eine Erhöhung des O_2-Partialdrucks im eingeatmeten Gasgemisch vermag den O_2-Partialdruck im arteriellen Blut nur zu steigern, solange der alveolokapilläre Gasaustausch in der Lunge nicht stark beeinträchtigt ist. Bei ischämischer und anämischer Hypoxie ist der Erfolg einer O_2-Therapie eingeschränkt, da unter diesen Bedingungen der O_2-Gehalt des arteriellen Blutes lediglich durch die Erhöhung der **physikalisch gelösten O_2-Menge** gesteigert wird. Bei längerer Anwendung kann eine solche **O_2-Therapie** eine **O_2-Vergiftung** auslösen. Die starke Erhöhung des O_2-Partialdrucks in den Zellen (**Hyperoxie**) hemmt beispielsweise die Oxidation von Glukose, Fruktose und Brenztraubensäure. Darüber hinaus kommt es zu einer vermehrten Bildung von freien **Sauerstoffradikalen** (s. unten).

O_2-Vergiftung

Als typische Zeichen einer O_2-Vergiftung treten **Schwindel** und **Krämpfe** auf. In der Lunge lassen sich Veränderungen der Alveolarmembran nachweisen, die Ursache für **Diffusionsstörungen** und die Flüssigkeitsansammlung in den Alveolen (**Lungenödem**) werden können. Bei Frühgeborenen, die über Stunden und Tage mit reinem Sauerstoff behandelt worden waren, tritt infolge von **Veränderungen in der Retina** eine Einschränkung des Sehvermögens oder eine vollständige **Erblindung** auf.

Diese **Frühgeborenenretinopathie** (auch als retrolentale Fibroplasie bezeichnet) beruht auf einer 2–10 Wochen nach der Geburt einsetzenden Neubildung von peripheren Netzhautgefässen, die mit Blutungen und Gefässeinsprossungen in den Glaskörper verbunden ist. Im Rahmen der normalen Netzhautentwicklung wachsen ab der 16. Embryonalwoche die Gefässe von der Papille zentrifugal zur Ora serrata. Bei Frühgeborenen ist diese Entwicklungsphase noch nicht abgeschlossen. Durch Sauerstoffbeatmung tritt eine länger dauernde Hyperoxie der Retina auf, was zu einer sauerstoffinduzierten Vasokonstriktion und zur Obliteration von retinalen Blutgefässen führt. Infolge der ungenügenden Gefässentwicklung in der Netzhaut kommt es bei späterer Atmung von Raumluft zu einer lokalen Hypoxie und damit zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren, vor allem von VEGF. Unter seinem Einfluss tritt sekundär eine unerwünschte **Angiogenese** mit den oben beschriebenen Folgen auf. Daraufhin kommt es häufig zu **Gewebsverdichtungen** in der Netzhautperipherie sowie einer **Netzhautablösung**, welche faktisch zur Erblindung führen. Diese Veränderungen treten auf, wenn Frühgeborene im Inkubator einem Wechsel zwischen Überangebot und Mangel an Sauerstoff ausgesetzt sind. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g beträgt die Erkrankungshäufigkeit 11–56%. Sie ist eine der häufigsten Ursachen für das Erblinden bei Kindern.Zelluläre Anpassungsmechanismen bei Ischämie

Auf zellulärer Ebene ist eine begrenzte Anpassung an Ischämiebedingungen möglich.

Erhöhte Ischämietoleranz

Durch mehrmalige kurze (1–3 min) Unterbrechungen der Organdurchblutung vor einer länger andauernden Ischämie (sog. preconditioning) kann eine erhöhte Ischämietoleranz erreicht werden. Die kurzzeitigen Durchblutungsunterbrechungen lösen **Adaptationsmechanismen** im Gewebe aus, bei denen u.a. die vermehrte Freisetzung von **Adenosin** eine wichtige Rolle spielt. Über verschiedene intrazelluläre Signalwege, an denen die Proteinkinase C, Tyrosinkinasen und reaktive Sauerstoffspezies beteiligt sind, werden

ischämiebedingte **Schäden der Mitochondrien reduziert** und eine vermehrte **Expression von Genen** induziert, die die **Hypoxietoleranz** erhöhen. Die Möglichkeit, durch preconditioning die Ischämietoleranz zu verbessern, wurde im Tierversuch am Myokard, am Gastrointestinaltrakt, den Nieren und mit längerer Latenz auch am Gehirn nachgewiesen. Die **klinischen Daten** sind jedoch noch **kontrovers**, sodass sich die Anwendung dieser Technik klinisch (noch) nicht durchgesetzt hat.

Anpassung an chronische Ischämie

Auch eine länger dauernde, ausgeprägte Durchblutungseinschränkung kann zelluläre Adaptationsvorgänge im Gewebe auslösen. Diese bestehen in einer **Reduktion der Stoffwechselaktivität** und der Organfunktion. Man nennt diesen erstmals am Myokard beobachteten Zustand **Hibernation**. Die zellulären Ursachen des Adaptationsvorganges sind bislang nicht völlig geklärt.

in brief

- Der **O_2-Vorrat im Gewebe ist minimal** (wenig physikalisch gelöster O_2), ausser im Muskel, wo O_2 an Myoglobin (Hämprotein mit 1 O_2-Bindungsstelle) gebunden gespeichert wird. Bei ca. 8-10mg Myoglobin / g Muskelgewebe, reicht diese O_2-Menge im Herzen allerdings nur für wenige Sekunden oxidativen Stoffwechsels.
- Das **O_2-Angebot** eines Gewebes wird durch die Höhe der Durchblutung (Q) und die arterielle O_2-Konzentration (C_aO_2) bestimmt: **O_2-Angebot = $\dot{Q}$ • C_aO_2**. Ein chronischer **O_2-Mangel** (z.B. Hypoxämie bei Aufenthalt > 2’500 m ü.M.) erhöht die O_2-Transportkapazität: **Erythropoietin**-Freisetzung (Niere) –> vermehrte **Erythrocytenbildung** und **Hämoglobinsynthese** (Knochenmark) –> cave: Erhöhung der Plasmaviskosität (sekundär Vermehrung des Plasmavolumens).
- Als **O_2-Utilisation** eines Gewebes wird der **O_2-Verbrauch** relativ zum **O_2-Angebot** bezeichnet: **O_2-Utilisation = $avDO_2$ / C_aO_2**. In Grosshirnrinde, Myokard und Skelettmuskulatur (in Ruhe) beträgt die O_2-Utilisation 40-60%. Arterieller Hypoxämie, Ischämie oder intensive Muskelarbeit können eine erhöhte O_2-Utilisation zur Folge haben.
- **Pathophysiologisch** entsteht eine **Gewebehypoxie** (Gewebe-PO_2 < normal), resp. **Gewebeanoxie** (Gewebe-PO_2 = 0 mmHg), wenn der O_2-Bedarf grösser ist als das O_2-Angebot, d.h. auch eine $avDO_2$-Erhöhung nicht ausreicht für die Deckung des O_2-Bedarfs. **Gründe** können sein: eine **Ischämie** (Störung der Organdurchblutung), eine arterielle **Hypoxie** (d.h. tiefer PO_2; bei tiefem Umgebungs-PO_2 oder Ventilations-, Perfusions- und/oder Diffusionsstörung in der Lunge [grosse $AaDO_2$], z.B. bei Höhenaufenthalt, Hypoventilation, Asthma, Lungenemphysem, Lungenödem, Lungenembolie, Lungenfibrose) und/oder **Hypoxämie** (d.h. tiefer O_2-Gehalt; bei arterieller Hypoxie, Anämie, CO-Vergiftung). Gewisse intrazelluläre Adaptationsmechanismen an wiederholte kurze, resp. chronische Ischämie wurden beschrieben, jedoch ist die klinische Relevanz noch unklar.
- **Klinisch** hat eine Gewebeanoxie eine **vorübergehende Funktionsstörung** (reduzierter Energieumsatz, Strukturerhaltung; innerhalb der Wiederbelebungszeit), resp. bei längerer Dauer eine **bleibende Funktionsstörung** (Strukturerhaltungs-Umsatz unterschritten) mit

irreversibler Zellschädigung (und Zelltod) zur Folge. Die **Wiederbelebungszeiten einzelner Organe** sind unterschiedlich (Neuronen ca. 10min; Leber, Niere, Skelettmuskulatur mehrer Stunden). Die **Wiederbelebungszeit des gesamten Organismus** beträgt jedoch nur ca. 5min, vermutlich da bei längerer Anoxie-Dauer die Herzfunktion aufgrund der asphyktischen Schädigung keinen ausreichenden Blutdruck aufrechterhalten kann.

Sauerstoff als Signalmolekül

Funktionelle Sauerstoffsensoren

In Endothel und Gefässmuskulatur gibt es funktionelle „Sauerstoffsensoren"; bei akuter und chronischer Hypoxie lösen diese eine Gefässerweiterung und Mehrdurchblutung bzw. eine hypoxieinduzierte Genexpression aus.

Sauerstoffsensoren im Gefässendothel

Die Anpassung des Sauerstoffangebots an den jeweiligen Bedarf der Gewebe ist eine wichtige Voraussetzung für die Funktionsfähigkeit der Organe. Daher ist es nicht verwunderlich, dass neben den „klassischen" Chemosensoren in den Glomera carotica und aortica die Höhe des Sauerstoffpartialdrucks im Blut auch mit Hilfe **lokaler „Sensoren"** funktionell erfasst wird. Im **Endothel** der Blutgefässe des Körperkreislaufs bewirkt die Senkung des PO_2 eine vermehrte Synthese **vasodilatierender Endothelfaktoren**, vor allem von **Prostazyklin** und **NO** (über eine Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration).

Sauerstoffsensoren im Gefässmuskel

Die **glatten Muskelzellen** der Blutgefässe besitzen ausserdem K^+_{ATP}-Kanäle, die bei einem durch **Hypoxie** induzierten Abfall des ATP/ADP-Quotienten aktiviert werden. Als Folge der erhöhten Kaliumleitfähigkeit kommt es zur **Hyperpolarisation der Zellmembran** und nachfolgend zur **Erschlaffung** der Gefässmuskelzellen und zur Vasodilatation. Die Erhöhung des PO_2 im Blut (**Hyperoxie**, z.B. bei Beatmung mit reinem Sauerstoff) löst dagegen eine allgemeine Verengung der peripheren Widerstandsgefässe aus.

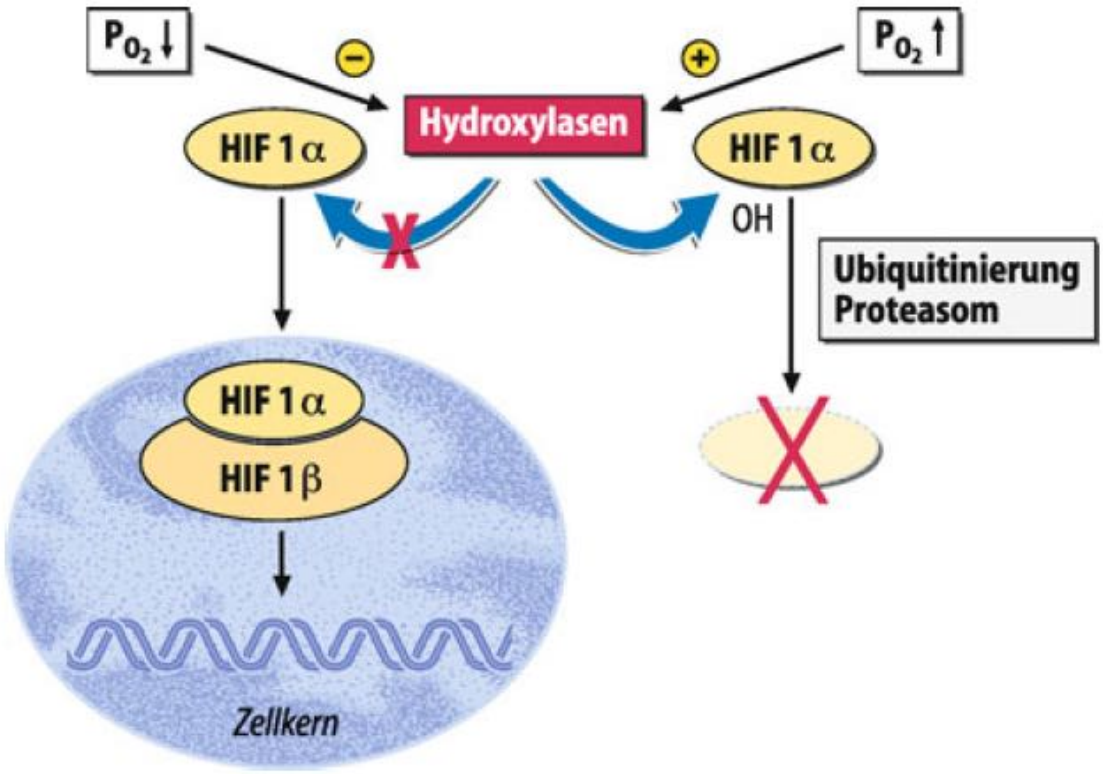
Erythrozyten als Sauerstoffsensoren

Neben Zellen der Gefässwand sind die **Erythrozyten** Teil eines Signalsystems, das bei Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes die Durchblutung steigert. An Versuchstieren wurde beobachtet, dass die Senkung des PO_2 im Blut eine **vermehrte Freisetzung von ATP** aus den Erythrozyten auslöst, welches die **Endothelzellen zur vermehrten Produktion der Vasodilatatoren** Prostazyklin und NO anregt.

Hypoxieinduzierte Genexpression

Der Sauerstoffpartialdruck beeinflusst die Stabilität einer Familie von **Transkriptionsfaktoren**, deren Hauptvertreter der **hypoxieinduzierbare Faktor 1α** (**HIF1α**, hypoxia-inducible factor 1α) ist. HIF1α ist ein Protein, das in allen Körperzellen kontinuierlich gebildet wird, aber auch abgebaut wird. Unter Hypoxie wird dieser Abbau gebremst. Im Detail: Bei Normoxie werden ein oder zwei Prolin-Moleküle in der Proteinkette des Transkriptionsfaktors hydroxyliert, eine Voraussetzung für seine Ubiquitinylierung und nachfolgenden Abbau im Proteasom. Unter **Hypoxiebedingungen** sind die erforderlichen, **funktionell als Sauerstoffsensoren wirkenden** HIF-Prolyl-4-**Hydroxylasen** (der K_m-W-

ert der drei bekannten Isoenzyme liegt bei 30–250 µM O2, was bei 37°C in wässriger Lösung einem P_{O2} von 20–180 mmHg entspricht) **nicht mehr in der Lage, HIF1α zu hydroxylieren**. Das so nicht mehr abgebaute Protein gelangt nach Phosphorylierung in den Zellkern, wo es sich mit dem konstitutiv gebildeten HIF1β zu einem Heterodimer verbindet. Der Proteinkomplex bindet an hypoxieresponsive Elemente (HRE) in den Promotoren verschiedener Zielgene und führt zu deren vermehrter Expression (Abb. unten). Dies **löst** u.a. die **gesteigerte Bildung von Erythropoietin**, z.B. beim Höhenaufenthalt, **aus**. Sie sind auch an der Induktion des endothelialen Gefässwachstumsfaktors **VEGF** (vascular endothelial growth factor) beteiligt, der eine ausserordentlich wichtige Rolle bei der Induktion der Gefässneubildung (Angiogenese, s. unten) spielt.



***Schematische Darstellung der sauerstoffabhängigen Genexpression durch den Transkriptionsfaktor HIF1α**. Bei einem Abfall des zellulären P_{O2} sind die Häm-haltigen Hydroxylasen nicht mehr in der Lage, diesen Faktor zu hydroxylieren, der darauf vermindert abgebaut wird. Nach Translokation in den Zellkern bildet er mit HIF1β ein Dimer und bindet an »Hypoxie-response-Elemente« in den Promotoren zahlreicher Gene und ermöglicht deren vermehrte Transkription*

PO_2-abhängige Regulation des Redoxstatus

Neben dem Regulationsweg über HIF1α existieren weitere, durch den Sauerstoffpartialdruck beeinflusste Signalwege, die die Genexpression beeinflussen. Zu ihnen gehören die PO_2-abhängige Änderungen der Konzentration von freien Sauerstoffradikalen und des Redoxstatus (NAD^+-NADH-Verhältnis) der Zellen.

Anpassung der Gefässversorgung

Chronischer Sauerstoffmangel führt zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren und zur Bildung neuer bzw. zur Vergrösserung vorhandener Blutgefässe.

Angiogenese

Durch Sauerstoff- und Glukosemangel wird die Bildung und Freisetzung von Wachstumsfaktoren stimuliert, die die Aussprossung neuer Gefässe aus bereits vorhandenen Blutgefässen (**Angiogenese**) auslösen. Dieser Prozess ist vor allem eine Leistung der Endothelzellen, die vermehrt **VEGF** freisetzen und Rezeptoren für diesen Wachstumsfaktor exprimieren. VEGF stimuliert die **Auswanderung der Endothelzellen** aus ihrem Gefässverband und nachfolgend die Bildung einer primären Endothelröhre.

Unter dem Einfluss des Wachstumsfaktors **PDGF** (platelet-derived growth factor) lagern sich **Perizyten** und glatte Muskelzellen an das Endothelrohr an, sodass ein neues, stabiles Blutgefäss entsteht. An dem Stabilisierungsprozess sind VEGF und ein weiterer, ebenfalls endothelspezifische Differenzierungsfaktor (Angiopoietin 1) beteiligt.

Arteriogenese

Indirekt führt die lokale Hypoxie bei einem Gefässverschluss auch zur **Arteriogenese**, d.h. zum Wachstum von bereits bestehenden, kleinen **Kollateralgefässen** proximal des hypoxischen Areals. In diesen Gefässen kommt es zu einer vermehrten Expression eines sog. Adhäsionsfaktors (MCP1, monocyte chemoattractant protein 1), was eine Invasion von Monozyten (einer Art der weissen Blutzellen) in die Gefässwand zur Folge hat. Bedingt durch die Freisetzung von **Zytokinen** aus den Monozyten kommt es zu einem starken Wachstum der Kollateralgefässe. Die Arteriogenese spielt **klinisch** vor allem bei allmählich zunehmenden **Gefässverengungen**, z.B. in Herzkranzgefässen oder in grossen Extremitätenarterien, eine Rolle. Bei einem endgültigen **Gefässverschluss** kann die Leitfähigkeit der Kollateralgefässe bereits so sehr gesteigert sein, dass eine **funktionelle Überbrückung** des verschlossenen Gefässes ermöglicht wird.

in brief

- O_2 wirkt auch als **Signalmolekül**, was Sensoren/Rezeptoren bedingt und Anpassungsvorgänge nach sich zieht.
- **O_2-Sensoren**, resp. Mechanismen, die auf Veränderungen von O_2 reagieren, befinden sich **in Glomera carotica und aortica** (PO_2-Messung; Anpassung der Ventilation), **im Gefässendothel** (PO_2-Messung; bei Abfall Synthese von Vasodilatatoren, z.B. Prostazyklin und NO), **in den glatten Muskelzellen von Gefässen** (Hypoxie; Veränderung K^+-Leistfähigkeit -> Hyperpolarisation der Zellmembran -> Erschlaffung der Muskelzellen -> Vasodilatation; Hyperoxie -> Vasokonstriktion), **in Erythrozyten** (PO_2-Abfall; Freisetzung von ATP aus Ecs -> Produktion von Prostazyklin und NO in Endothelzellen), in div. Körper-, z.B. Nierenzellen (Hypoxie; Bremse des Abbaus von HIF-1α -> Erhöhung der Erythropoietinproduktion -> Bildung von Erythrocyten und Hämoglobin, resp. Induktion von VEGF -> Gefässneubildung über Auswanderung von Endothelzellen, Bildung primärer Endothelröhren -> Anlagerung von Perizyten und glatten Muskelzellen aufgrund von PDGF-Stimulation).
- **Pathophysiologisch** kann lokale Hypoxie neben obiger Effekte indirekt zu einer **Arteriogenese** führen, z.B. durch Wachtum von kleinen Kollateralgefässen eines verschlossenen Gefässes.
- **Klinisch** entsteht eine Arteriogenese bei zunehmender Gefässverengung (z.B. Herkranzgefässe, grosse Extremitätenarterien), sodass bei Gefässverschluss u.U. schon eine **funktionelle Überbrückung** des verschlossenen Gefässes

möglich ist.

Sauerstoff als Noxe

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS)

Sauerstoffradikale und reaktive Sauerstoffspezies schädigen Zellmembranen und hemmen Zellfunktionen. Allerdings können durch körperliche Aktivität gebildete ROS sich auch positiv auswirken.

Unter **reaktiven Sauerstoffspezies** (**ROS**) versteht man **O_2-Radikale** wie z.B. das **Superoxidanion O_2^-**, sowie sehr reaktionsbereite Sauerstoffverbindungen wie z. B. das **Wasserstoffperoxid** (**H_2O_2**). ROS können im Organismus mit zahlreichen anderen Molekülen, z.B. mit Metallen, NO oder Lipiden, interagieren und dabei neue Radikale (z.B. Peroxynitrit oder Lipidperoxide sowie Carbon-Centered Radikale) erzeugen (Radikalkettenreaktion), wodurch es u.a. zu erheblichen Beeinträchtigungen der Integrität aller Zellmembranen kommen kann. Unmittelbare Folgen sind u.a. ein verstärkter Kalziumeinstrom in die Zellen und eine **Störung** zahlreicher Rezeptor-gekoppelter **Signalprozesse**. Es können auch Störungen der Mitochondrienintegrität auftreten, sodass der **oxidative Stoffwechsel beeinträchtigt** wird. ROS-vermittelte **DNA-Schäden** können schliesslich auch zum programmierten Zelltod (Apoptose) führen bzw. **Mutationen** induzieren, die die **Krebsentstehung** begünstigen.

Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS)

Reaktive Sauerstoffspezies entstehen bei verschiedenen enzymatisch gesteuerten Reaktionen, die entweder konstitutiv oder bei Sauerstoffmangel in den Zellen ablaufen.

Eine wichtige Quelle für die Entstehung von O_2^--Anionen in den Körperzellen sind einige Komplexe der Atmungskette (vgl. Biochemie-Vorlesung). Etwa 1–3% der in der Atmungskette umgesetzten Sauerstoffmoleküle werden in O_2^- überführt. Die O_2^--Konzentration in den Zellen nimmt mit steigendem Sauerstoffdruck entsprechend zu. In Leukozyten (weissen Blutzellen) und in den Zellen der Gefässwand entstehen Superoxidanionen vorwiegend bei Reaktionen, die durch die zelltypischen Isoformen der NAD(P)H-Oxidase katalysiert werden. Die Bildung von O_2^- in den Gefässwandzellen kann u.a. durch Angiotensin II und die druckinduzierte Dehnung der Gefässwand gesteigert werden. Das Wasserstoffperoxid (H_2O_2) entsteht in der Zelle aus 2 O_2^--Molekülen und 2 Protonen, vorwiegend als Produkt des Enzyms **Superoxiddismutase (SOD)**, welches in zwei Isoformen im Zytosol bzw. in den Mitochondrien vorliegt.

Doppelfunktion der reaktiven Sauerstoffspezies

Reaktive Sauerstoffspezies sind wichtige Signalmoleküle in der Zelle; wenn sie im Übermass gebildet werden, schädigen sie jedoch Zellstrukturen und Enzyme.

Die O_2^--Konzentration bestimmt die Wirkung. Im Normalfall ist die Konzentration der O_2^--Anionen in den Zellen gering. Einige Zellfunktionen werden gestört, wenn die O_2^--Konzentration unter den Normalbereich abgesenkt wird. Offenbar ist die Anwesen-

heit von Superoxidanionen bzw. Sauerstoffradikalen in niedriger Konzentration für die **normale Zellfunktion** erforderlich. Beispielsweise steigern Superoxidanionen die Phosphorylierung des **Insulinrezeptors** und erleichtern die Aktivierung zahlreicher Transkriptionsfaktoren (z.B. NFκB und AP1). In höheren Konzentrationen hemmen die Superoxidanionen jedoch wichtige Enzyme des Energiestoffwechsels. Ausserdem schränken sie die DNA-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotidreduktase ein und wirken dadurch **zelltoxisch**. Sie reagieren schliesslich direkt mit dem endothelialen Vasodilatator **NO** und bewirken durch dessen **Inaktivierung** eine Vasokonstriktion sowie einen Gefässumbau (**Atherosklerose**), den NO normalerweise unterdrückt. Bei einer Reihe von Kreislauferkrankungen, wie z.B. der **Hypertonie**, spielen erhöhte Konzentrationen von O_2^- in den Zellen der Gefässwand pathogenetisch eine wichtige Rolle, vor allem, weil sie NO inaktivieren. An der vermehrten Bildung des Superoxidanions sind Angiotensin II und die druckinduzierte Dehnung der Gefässwand ursächlich beteiligt.

Antioxidativ wirksame Schutzmechanismen

Antioxidativ wirksame Enzyme und Moleküle reduzieren die Konzentrationen von reaktiven Sauerstoffspezies in den Zellen und im Blutplasma.

Enzymatischer Abbau von reaktiven Sauerstoffspezies

Da die bei Hyperoxie, bei Reperfusion (s. unten) und bei Entzündungen gebildeten reaktiven Sauerstoffspezies potenziell Zellschäden auslösen, verfügen die Zellen über eine Reihe von **antioxidativen Schutzmechanismen**. Zu ihnen gehören die Enzyme **SOD und Katalase**, welche die O_2^-– bzw. H_2O_2-Konzentrationen in der Zelle kontrollieren. **Peroxidasen** bauen Radikale ebenfalls katalytisch ab. Da bei körperlicher Aktivität ebenfalls ROS gebildet werden, wird aktuell postuliert, dass durch Aktivität auch die beschriebenen antioxidativen Schutzmechanismen verstärkt werden und dass diese sodann vor negativen Auswirkungen durch aus andern Gründen gebildeten ROS schützen.

Antioxidanzien

Da Metallionen wie Eisen oder Kupfer die Oxidation fördern, sind auch **Metallionen-bindende Proteine** (wie das Transferrin, das Haptoglobin oder das Caeruloplasmin) **antioxidativ** wirksam. Moleküle, die Radikalschäden in Zellen minimieren (sog. heat shock--Proteine) müssen ebenfalls zu dieser Gruppe gezählt werden. Daneben spielen Vitamin E (α-Tocopherol), Vitamin C (Ascorbinsäure), Glutathion, Bilirubin und Harnsäure als **Radikalfänger** eine Rolle. Die naheliegende Erwartung, dass man durch Einnahme von Vitamin E oder Vitamin C radikalinduzierte Gefässveränderungen oder auch Krebsarten verhindern könne, hat sich in grösseren **Patientenstudien** jedoch nicht bestätigt. Es zeigt sich jedoch, dass die Einnahme solcher antioxidativ wirkender Vitamine gesundheitsrelevante, aktivitäts-induzierte Anpassungen reduzieren/verhindern kann.

Reperfusionsschaden

Die Reperfusion des Gewebes nach Ischämie schädigt das Gewebe zusätzlich; der Reperfusionsschaden ist durch die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies bedingt.

Reperfusion

Bei einer Unterbrechung der Durchblutung tritt im Gewebe innerhalb kurzer Zeit eine **Anoxie** auf. Durch die Wiederherstellung der Durchblutung (**Reperfusion**) während der Wiederbelebungszeit sollte es gelingen, einen Gewebeschaden zu vermeiden. Bei einem akuten **Herzinfarkt** versucht man beispielsweise, einen dauernden Gewebeschaden durch die schnelle Wiedereröffnung der betroffenen Koronararterie – mithilfe einer **Fibrinolyse** und mechanisch durch den Einsatz eines **Dilatationskathethers** – zu vermei-

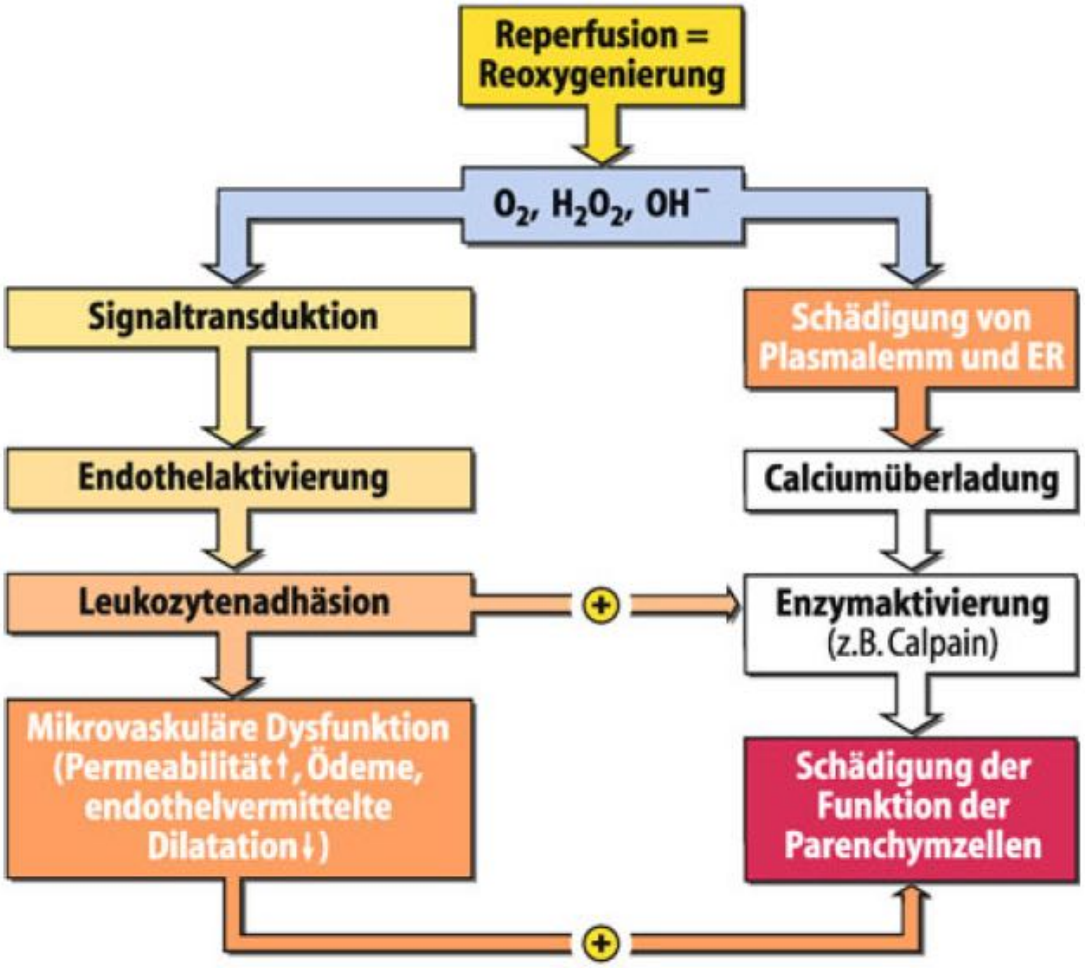
den. Der Wiedereintritt von Sauerstoff in das ischämische Gewebe bei der Reperfusion kann jedoch dazu führen, dass dieses zusätzlich geschädigt wird (**Reperfusionsschaden**). Ursache hierfür ist eine vermehrte Bildung von Superoxidanionen und Wasserstoffperoxidmolekülen beim Wiederanstieg des PO_2 in den Zellen. Vergleichbare Befunde kann man auch in transplantierten Organen nach ihrer Reperfusion erheben.

Entzündung

Der Sauerstoffmangel während der Durchblutungsunterbrechung und die während der Reperfusion gebildeten Superoxidanionen lösen ausserdem eine vermehrte Expression von **Adhäsionsmolekülen** im Endothel der Blutgefäße des betroffenen Gewebes und eine **Leukozytenemigration** aus, ähnlich wie dies auch bei Entzündungen geschieht. Die von den Leukozyten (weissen Blutzellen) gebildeten Radikale verstärken die Zellschäden zusätzlich (vgl. Abb. unten).

Vermeidung von Reperfusionsschäden

Die Reperfusionsschäden können durch die Gabe von **antioxidativ** wirkenden Medikamenten, z.B. Superoxiddismutase, Vitamin C oder Metallchelatoren, bisher **nur in sehr begrenztem Ausmass** verhindert werden. Werden die Medikamente im Tierversuch **vor** Eintreten der Ischämie verabreicht, sind die Reperfusionsschäden erheblich geringer, ein Hinweis darauf, dass diese bereits unmittelbar nach Wiederherstellung der Durchblutung auftreten.



Schematische Darstellung der wichtigsten Mechanismen, die zum Reperfusionsschaden beitragen. Quelle: Schmidt et al., Physiologie des Menschen, Springer Verlag.

in brief

- **Reaktive Sauerstoffspezies (ROS)** und Radikale (z.B, O_2^- oder H_2O_2) **schädigen** Zellmembranen und hemmen Zellfunktionen.
- **ROS entstehen** bei verschiedenen enzymatisch gesteuerten Reaktionen, die entweder konstitutiv oder bei O_2-Mangel in den Zellen ablaufen. Die **Bildung** von Superoxidanionen (O_2^-) in Gefässwandzellen kann durch Angiotensin II oder druckinduzierte Dehnung **gesteigert** werden.
- Eine bestimmte Menge ROS ist für eine normale Zellfunktion wichtig. Sowohl weniger als auch mehr können zu Störungen führen.
- **Antioxidativ wirksame Enzyme und Moleküle** (Superoxiddismutase (SOD), Katalase, Peroxidasen) reduzieren die Konzentrationen von reaktiven Sauerstoffspezies in den Zellen und im Blutplasma. Metallionen-bindende Proteine wirken antioxidativ, und auch Vitamin C und E wirken als Radikalfänger. Aktuell wird postuliert, dass die durch **körperliche Aktivität** produzierten ROS die antioxidative Maschinerie fördert und dadurch die Inzidenz von Krebserkrankungen und Atherosklerose verringert.
- **Pathophysiologisch** bewirkt eine zu hohe ROS-Konzentration **DNA-Schäden**, welche zu **Apoptose** oder **Mutationen** führen, welche die **Krebsentstehung** begünstigen. ROS können auch direkt das endothelial produzierte NO deaktivieren, somit zur Vasokonstriktion führen, eine Hypertonie und die Bildung einer **Atherosklerose** werden begünstigt. Bei Reperfusion nach einer Ischämie, resp. Anoxie, entstehen bei Anstieg des PO_2 zusätzlich ROS, was zu einem sog. **Reperfusionsschaden** führt. Zusätzlich werden durch den ROS-Anstieg im Endothel vermehrt **Adhäsionsmoleküle** der Blutgefässe produziert, was eine **Leukozytenmigration** bewirkt, ähnlich einer Entzündung,.
- **Klinisch** gibt es aktuell keine Evidenz, dass die Einnahme von Vitaminpräparaten (C und E) die Inzidenz von Krebs oder Atherosklerose beeinflussen würde. Auch ein präventiver Effekt bezüglich Reperfusionsschaden ist minim (Tierversuch). Es wurde auch gezeigt, dass die Vitamine C und E sogar gesundheitsrelevante Anpassungen von körperlicher Aktivität reduzieren.

Study Questions

- Der Energiebedarf des Körpers wird durch aerobe (O_2-verbrauchende) Stoffwechselprozesse gedeckt. Steht weniger Sauerstoff zur Verfügung, wird anaerob Energie (z.B. anaerobe Glycolyse mit Bildung von Milchsäure) gewonnen. Welche Folgen erwarten Sie, wenn z.B. in einem Muskel sehr viel anaerobe Energie gewonnen wurde: im Blut, bei Atmungs-, Herz- und Muskelfunktion?
- Der O_2-Verbrauch eines Organs ist temperatur-abhängig. In gewissen Situationen wird ein Mensch willkürlich (z.B. für Operation am Herz-

Kreislauf-System), resp. unwillkürlich (z.B. in einer Lawine) abgekühlt. Welche Aspekte sollten bei der Abkühlung, resp. Erwärmung berücksichtigt werden?
- Entlang einer Kapillare werden nicht alle Gebiete gleich gut mit O_2 versorgt. Welche zwei wichtigen Aspekte sind zu berücksichtigen und was können Folgen sein bei Störungen der O_2-Versorgung?
- Weshalb ist die 'schadenfreie' Wiederbelebungszeit eines Menschen kürzer als die schadenfreie Wiederbelebungszeit der Neuronen?
- Weshalb führt eine Beatmung mit 100% Sauerstoff nicht direkt zu einer O_2-Vergiftung mit Schwindel und Krämpfen?
- Welche Effekte hat ein absinkender PO_2 auf das Herz-Kreislauf-System in Bezug auf die Sauerstoffversorgung, kurz und mittelfristig?
- Warum kann die Bildung von reactive oxygen species (ROS) gut oder schlecht sein (Mechanismen)?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

18

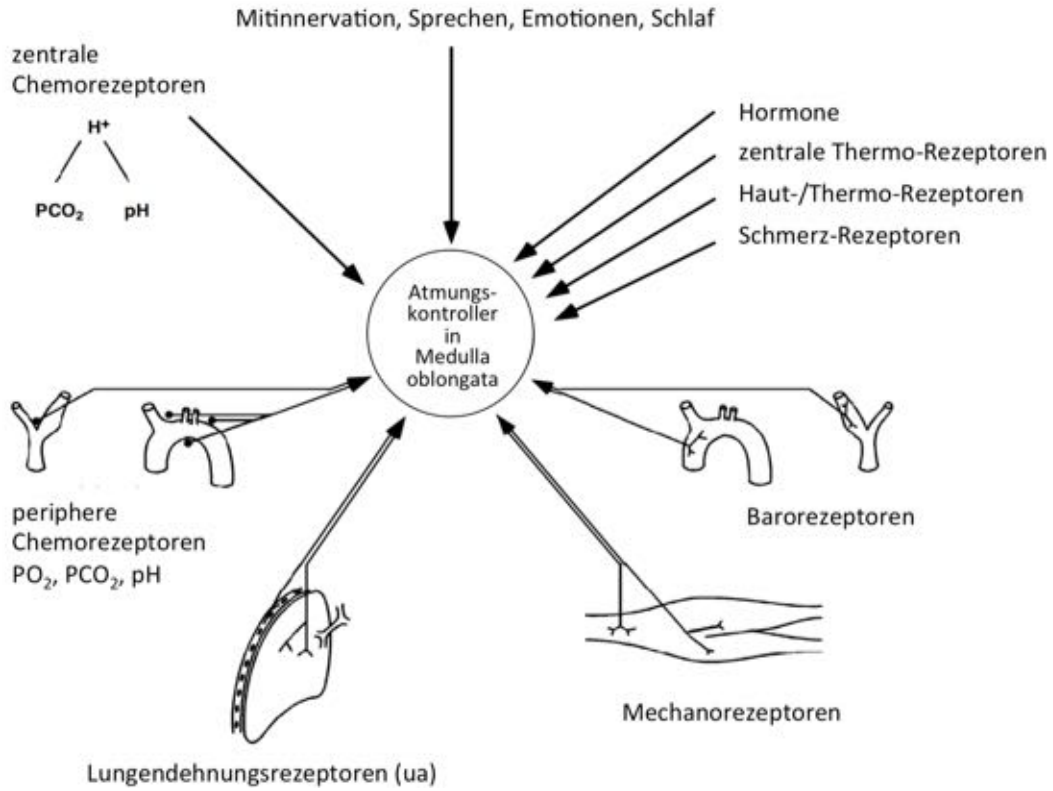
Atmungsregulation

Lernziele

Sie können

- die Lage und Funktion des Atmungszentrums beschreiben
- die das Atmungszentrum beeinflussenden Faktoren und deren Effekt auf den Atemrhythmus und die Determinanten der Ventilation diskutieren
- pathophysiologische Veränderungen im Rahmen der Atmungsregulation, sowie deren Ursachen erklären[M]

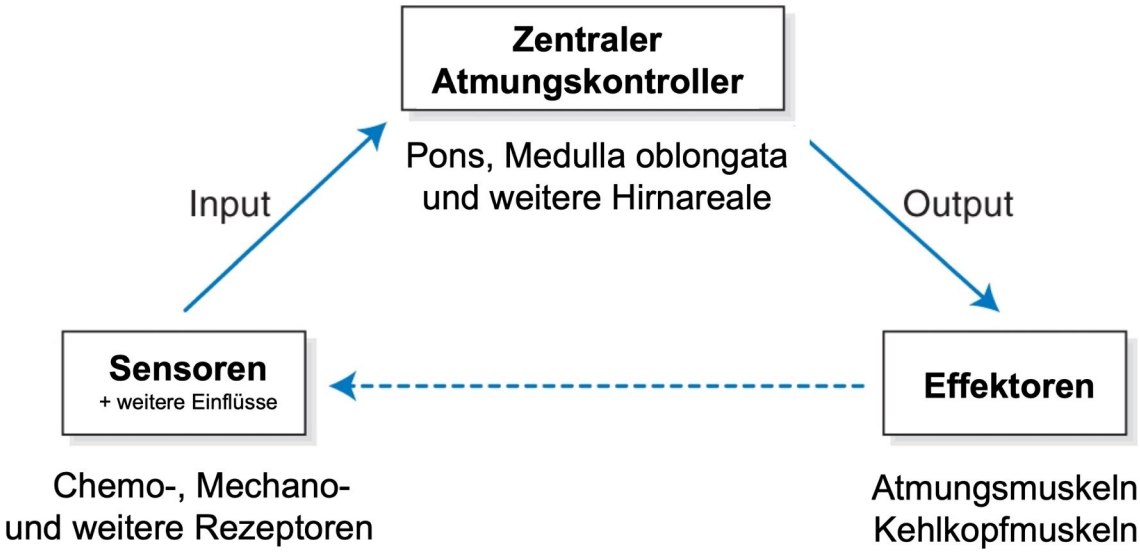
Die Atmung unterliegt mannigfaltigen Einflüssen von zentralen Arealen, verschiedensten Rezeptoren (Sensoren), sowie Hormonen.



Einflüsse auf das Atmungskontrollzentrum im Hirnstamm. Quelle: Spengler

Durch die **Atmungsregulation** wird die alveoläre Ventilation ‚automatisch' bedarfsgerecht eingestellt. Der O_2-Verbrauch kann z.B. von Ruhe bis zur maximalen Leistung um mehr als das 10-fache ansteigen (von ca. 250 ml•min^{-1} in Ruhe bis ca. 3 000 ml•min^{-1} bei maximaler körperlicher Belastung, bei sehr gut Trainierten auch mehr). Dabei werden Atmungstiefe (Atemzugvolumen, V_T), Atmungsfrequenz (respiratory rate, f_R), sowie

die Dauer der Inspirations- (t_I) und Exspirationsphase (t_E) angepasst durch entsprechende Ansteuerung der Atmungsmuskulatur aus Neuronenpopulationen der Medulla oblongata. Vereinfacht kann die Atmungsregulation folgendermassen dargestellt werden:



Vereinfachtes Schema der Atmungskontrolle nach West & Luks. Respiratory Phyiology, WoltersKluwer Verlag.

Verschiedene **Sensoren** erfassen die mechanischen Eigenschaften von Lunge und Thorax, den Zustand der zuführenden Atemwege, potenzielle Noxen in der Einatemluft, sowie den PO_2, PCO_2 und pH des Blutes. Die von ihnen erhobenen Informationen erlauben eine **rückgekoppelte Anpassung** der Atmung an die jeweiligen metabolischen Erfordernisse, aber auch das Auslösen von **Atemschutzreflexen** (Husten, Niesen etc.). **Motorische Aktionen** wie Schlucken oder Erbrechen erfordern ebenfalls eine Koordination mit der Atmung und nur durch kortikale Einflüsse auf die Atmung werden so komplexe, **nicht rückgekoppelte willkürmotorische Akte** wie Sprechen, Singen oder ein Blasinstrument spielen erst möglich. Dies zeigt, dass die Atemregulation im Vergleich etwa zur Regulation der Herzaktivität ein erheblich grösseres Spektrum an Möglichkeiten umfassen muss.

in brief

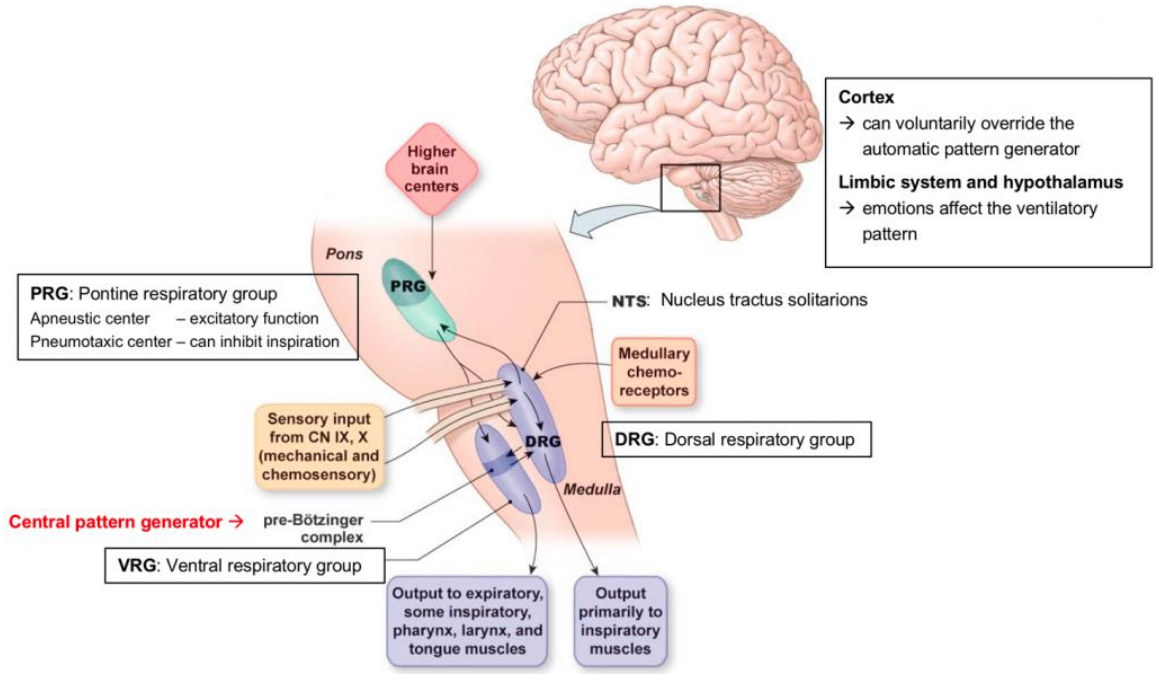
- Der zentrale Atmungskontroller im Hirnstamm (Pons und Medulla) hat einen **‚Eigenrhythmus'**
- Der Eigenrhythmus wird **modifziert** zur Anpassung an Veränderungen von Metabolismus und Umweltbedingungen und für Schutzreaktionen
  - durch **Afferenzen** von
    - **Chemorezeptoren** (Aorta, Carotis, Hirnstamm),
    - **Mechanorezeptoren** (Lunge, Thorax, Muskeln und Gelenke)
    - **Thermorezeptoren** (in Haut und ZNS)
    - **Schmerzrezeptoren** (in Haut und anderen Geweben),
  - durch **hormonelle Veränderungen** (z.B. Progesteron-Erhöhung)
  - durch **zentrale Aktivierung**
    - zur proaktivien Anpassung der Atmung (**Mitinnervation**, gleichzeitige Innervation des Atmungszentrums mit efferent motorischer Aktivierung der Muskeln) bei motorischen Aktivitäten wie Laufen etc.

zur **Muskelkoordination** beim Sprechen, Singen, Blasinstrument spielen etc.

bei **‚Reflex-Aktivierung'**, z.B. Husten, Niesen, Schlucken, Erbrechen etc.

Rhythmogenese der Atmung

Innerhalb der **Medulla oblongata** finden sich zwei größere, jeweils paarig angelegte, mit der Atmungsregulation verbundene Areale, die **dorsale respiratorische Neuronengruppe (DRG),** sowie die **ventrale respiratorische Neuronengruppe (VRG)**, welche den **prä-Bötzinger Komplex**, den sog. ‚central pattern generator, enthält. Diese Neuronengruppen sind mit weiteren neuronalen Strukturen verbunden und generieren den **‚automatischen' Atmungsrhythmus**, der durch viele zentrale und periphere Einflüsse **modifiziert** wird. **Effektoren** sind Atmungsmuskeln, Muskeln der Atemhilfsmuskulatur, sowie willkürlich und unwillkürlich innervierte Muskeln der Atemwege.



*Übersicht über die an der Atmungskontrolle beteiligten **respiratorischen Neuronengruppen** und deren Funktion. Quelle: Pearson Education Inc. (modifiziert)*

Die **dorsale respiratorische Gruppe (DRG)** umfasst einen Teilbereich des Nucleus tractus solitarius und daran angrenzender Neurone. Die DRG **erhält u.a. die gesamten Afferenzen** (über N. IX, N. X) der mit der Atmung befassten peripheren **Chemorezeptoren** und **Mechanorezeptoren**. Efferenzen der DRG führen über prämotorische Neurone zur Aktivierung inspiratorisch aktiver Muskeln. Zudem ist die DRG über Interneurone mit der ventralen respiratorischen Gruppe (VRG) verbunden.

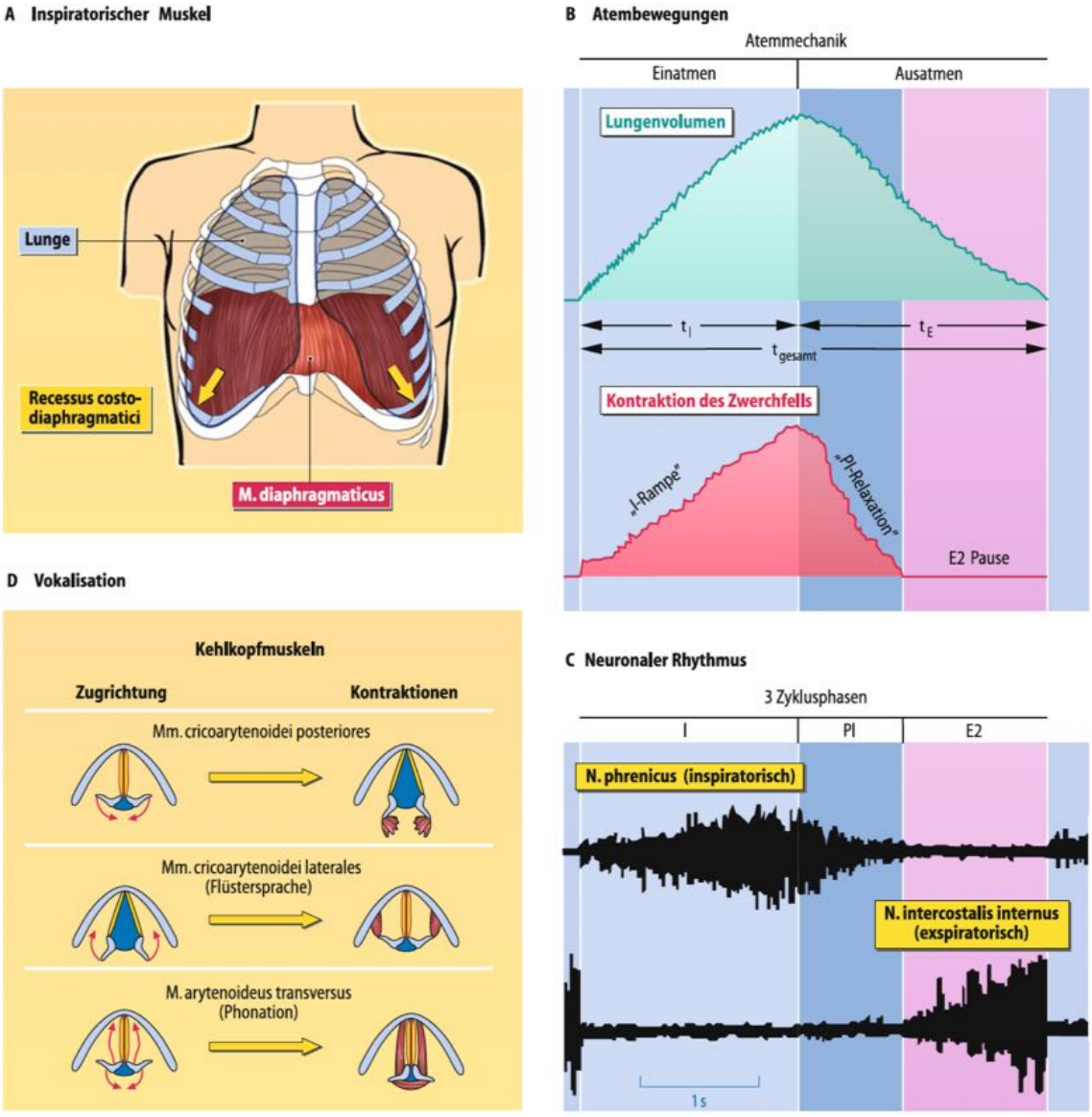
Die **ventrale respiratorische Gruppe (VRG)** erstreckt sich fast über die gesamte Länge der Medulla oblongata. Sie beginnt im Bereich um den Ncl. facialis. In der VRG lassen sich anhand des Aktivitätsmusters unterschiedliche Neuronenpopulationen nachweisen, die während verschiedener Phasen von In- und Exspiration aktiv werden.

Der sog. **Prä-Bötzinger-Komplex** liegt zwischen dem Nucleus ambiguus und dem Nucleus reticularis lateralis. Seine Neurone enthalten z.T. Neurokininrezeptoren (NK1-Rezeptor), die das Neuropeptid Substanz P binden. Im Tierexperiment lässt sich über

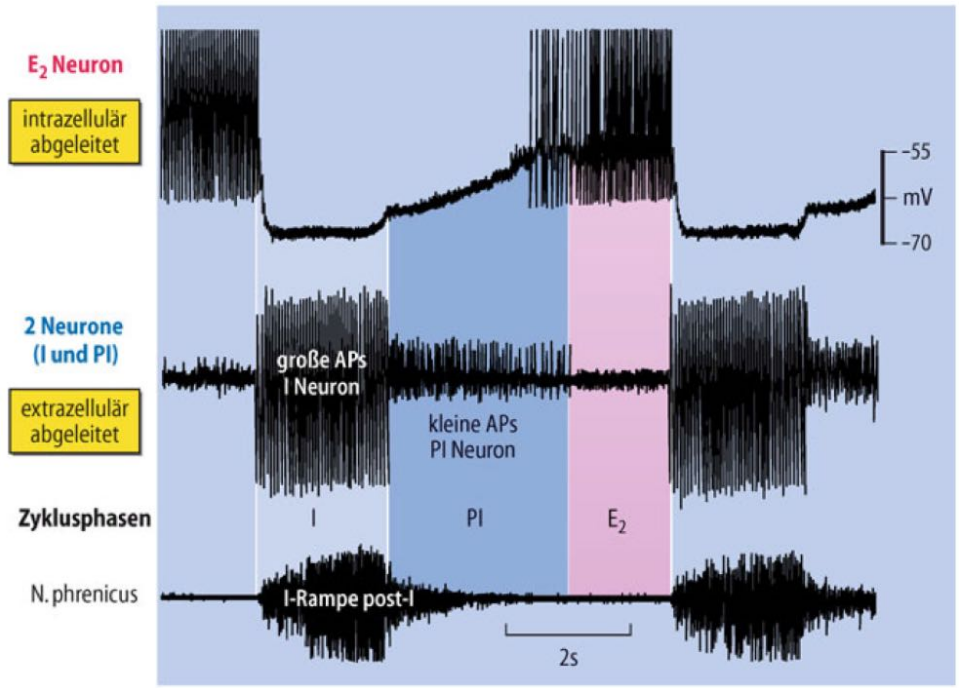
lokale Gabe von Substanz P die Atmung stimulieren. **Applikation von Opioiden in diesem Bereich hemmt die Atmung**. Interessanterweise lässt sich der hemmende Effekt von Opioiden auf die Atmung durch Gabe von Serotoninagonisten aufheben! Die Neurone der VRG (insbesondere Bötzinger-Komplex/Prä-Bötzinger-Komplex) liegen in unmittelbarer **Nachbarschaft zu** den von ihnen gesteuerten **motorischen Neuronen** der respiratorisch bedeutsamen Muskelguppen (Diaphragma/Interkostalmuskeln/Muskulatur von Pharynx und Larynx/Zunge) sowie des Sternocleidomastoideus und der Bauchmuskulatur, die bei forcierter Atmung zusätzlich tätig werden.

Betrachtet man die Ruheatmung, lassen sich **funktionell** grob **drei Neuronenklassen** unterscheiden:

- **Inspiratorisch aktive Neurone** (**I-Neurone**), die das Zwerchfell (über N. Phrenicus) und die Mm. intercostales externi zur Kontraktion bringen.
- **Postinspiratorisch aktive Neurone** (**PI-Neurone**), die in der ersten Ausatmungsphase entladen und das Zwerchfell relaxieren. Man nimmt an, dass I und PI Neurone antagonistisch miteinander verschaltet sind (reziproke Hemmung).
- **Exspiratorisch aktive Neurone**, die eine Kontraktion der internen Intercostalmuskulatur bewirken.

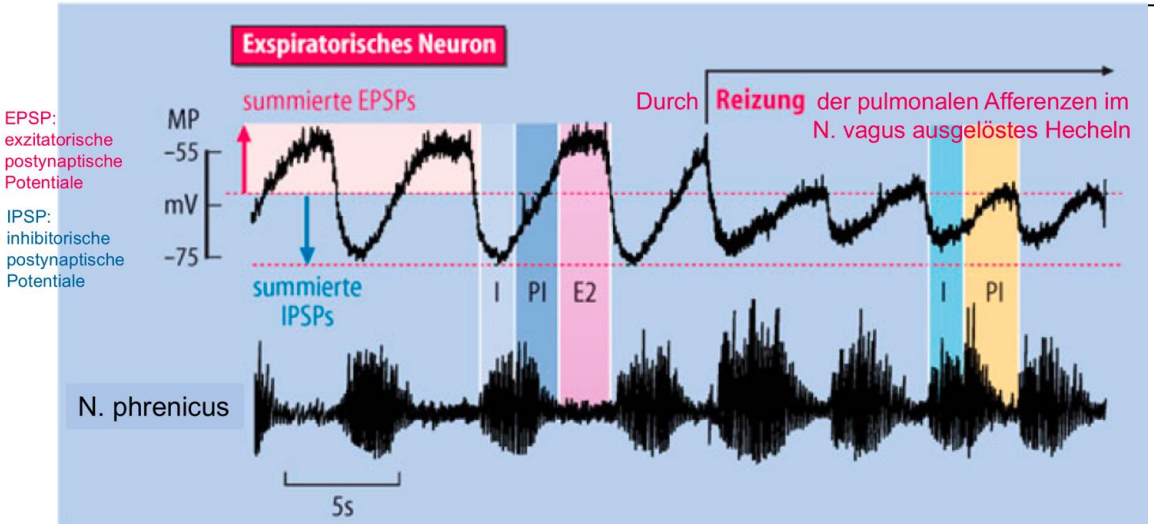


***Atemmechanik**. **A.** Der wichtigste inspiratorische Muskel ist das Zwerchfell. Bei seiner Kontraktion eröffnen sich grosse Recessus, in die sich die Lunge ausdehnen kann (Pfeile). **B.** Die rhythmischen Atembewegungen bestehen aus zwei Phasen, der Einatmung und der Ausatmung. Der neuronale Atemrhythmus besteht dagegen aus drei Zyklusphasen, der Inspiration (I-Phase), der postinspiratorischen Relaxation der inspiratorischen Aktivität (PI-Phase) und der (hier aktiven) Exspiration (E2-Phase), während der inspiratorische Muskeln inaktiv sind. Das Lungenvolumen wird dadurch bis auf ein Maximum am Ende der Inspiration vergrössert und nimmt während der Postinspiration und (hier aktiven) Exspiration wieder gleichmässig ab. **C.** Die inspiratorischen Nerven zeigen eine anwachsende inspiratorische und eine abnehmende postinspiratorische Entladung. Während der (hier aktiven) Exspiration entladen sie nicht. In dieser dritten Phase entladen dagegen exspiratorische Nerven zu den Mm. intercostales interni. **D.** Die Kehlkopfmuskulatur zeigt ebenfalls atmungskorrelierte Aktivitätsänderungen: während der Inspiration werden die Mm. cricoarytenoidei posteriores aktiviert und öffnen die Stimmritze. Während der Postinspiration kontrahieren sich die Mm. cricoarytenoidei laterales und der M. arytenoideus transversus und verengen die Stimmritze. Bei der Phonation werden sie verstärkt aktiviert, denn diese erfolgt in der Postinspiration. Quelle: Schmidt et al, Physiologie des Menschen, Springer Verlag.*



*Zyklusphasen des nervösen Atemrhythmus. Der normale Atemrhythmus läuft in **drei Zyklusphasen** ab: Inspiration (**I**), Postinspiration (**PI**) und Exspiration (**E_2**). Verschiedene Neuronentypen (Ableitungen a– c) des Atemzentrums zeigen eine spezifische sequenzielle Aktivierung bzw. Hemmung der Neurone. Ein exspiratorisches Neuron (Ableitung a; **E_2-Neuron**) ist während der **Inspiration** maximal gehemmt (wenn inspiratorische Neurone entladen (s. grosse Aktionspotenziale in den extrazellulären Ableitungen b und c; **I- und PI- Neuron**), und ihr Membranpotenzial hyperpolarisiert. Während der **Postinspiration**, wenn postinspiratorische Neurone entladen (s. kleine Aktionspotenziale in den extrazellulären Ableitungen b und c), werden sie weniger stark gehemmt, und ihr Membranpotenzial beginnt zu depolarisieren. Während der **Exspiration** werden sie nicht mehr gehemmt und bekommen zudem erregende Zuströme von anderen exspiratorischen Neuronen. Nun entladen sie Aktionspotenziale. Der **N. phrenicus** zeigt die typischen inspiratorisch-postinspiratorischen Aktivitätskomponenten.*

Dieser spontane Rhythmus kann auch experimentell beeinflusst werden, wie das nachfolgende Beispiel zeigt.



Manche Tiere benutzen die Atmung auch für die Temperaturregulation, sie hecheln. ***Hecheln ist ein Atemrhythmus mit zwei Zyklusphasen****: der Inspiration (**I**) und der Postinspiration (**PI**). Eine aktive Exspiration „darf" nicht auftreten, denn sonst würde der Säuren-Basen-Haushalt entgleisen, da nicht nur rasch (gesteigerte Totraumventilation), sondern auch tiefer geatmet würde (Steigerung der alveolären Ventilation). An der Phrenikusaktivität und in exspiratorischen Neuronen sieht man nur noch inspiratorische und postinspiratorische Aktivitäts- bzw. Membranpotenzialschwankungen. Das dargestellte Hecheln wurde durch elektrische Reizung von pulmonalen Afferenzen im N. vagus ausgelöst. Quelle: Schmidt et al, Physiologie des Menschen, Springer-Verlag (modifiziert)*

Beim Menschen führen unterschiedliche Einflüsse zu einem **postinspiratorischen Atemanhalten**:

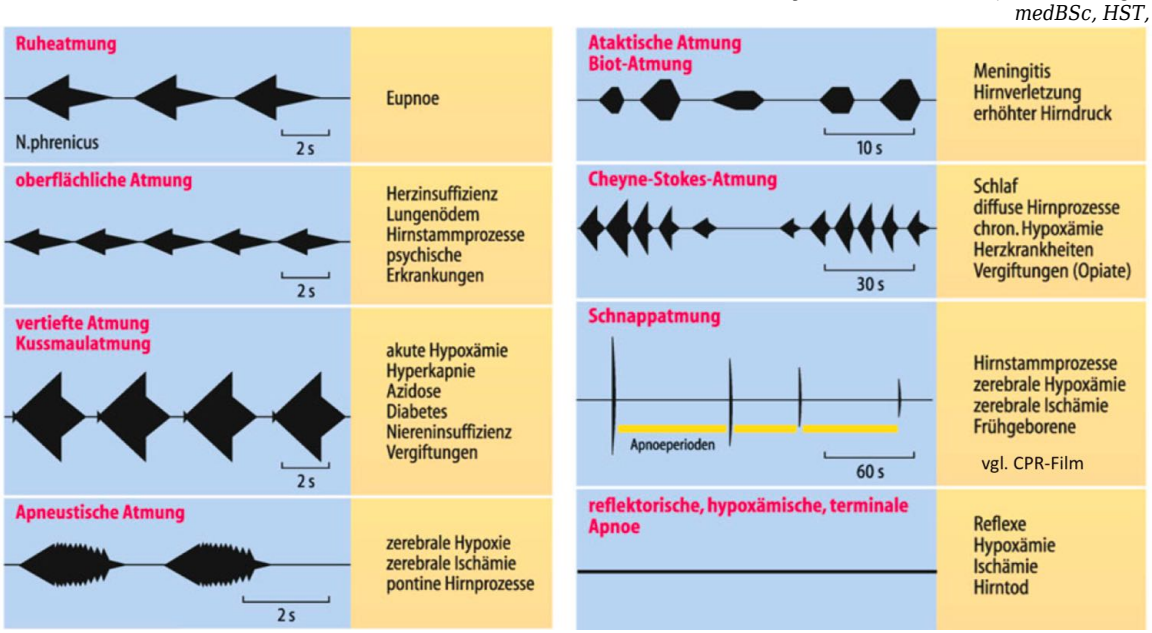
- Schreckreaktion
- Erwartungsreaktion
- weitere emotionale Reaktion
- z.T. bei konzentrierter, feinmotorischer Arbeit (individuell verschieden)
- Tauchreflex (post-inspiratorische Schliessung der Stimmritze, gleichzeitige Abnahme der Herzfrequenz)
- Yoga

Atemrhythmus bei Normalatmung

Der Atemrhythmus wird in der Regel als Atmungsfrequenz angegeben, wobei diese häufig folgendermassen in Ein- und Ausatmung unterteilt wird:

- f_R (Atemfrequenz): ca. 10-15 Atemzüge•min^{-1} (bis 20 min^{-1} normal, in Ruhe)
- t_I (Einatmungsdauer): 1.5 – 2.5 s
- t_E (Ausatmungsdauer): 2.5 – 3.5 s; inkl. Nachlassen der insp. Aktivität (Postinspiration)
- t_{TOT} (Dauer des Atemzyklus)
- t_I/t_{TOT} (Einatmungsdauer/Atemzyklus; insp. Duty Cycle): ca. 0.35 – 0.45 (in Ruhe)

Störungen des Atmungsrhythmus



Atemrhythmusstörungen. Auf der linken Seite der Abbildung sind die verschiedenen Aktivitätsmuster des N. phrenicus schematisch dargestellt, wie sie bei verschiedenen Atemrhythmusstörungen auftreten. Diese sind in der rechten Bildhälfte benannt. Bitte beachten Sie die unterschiedliche Zeitskalierung. Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag.

Kussmaul-Atmung. Als erstes Zeichen einer azidotischen Störung des Säuren-Basen-Status (Coma diabeticum, Azidose bei Niereninsuffizienz) kommt es zur vertieften und beschleunigten Kussmaul-Atmung. Eine ähnliche Atmung kann aber auch Zeichen für eine arterielle Hypoxie, Hyperkapnie und Vergiftungen (mit Salizylsäure, Methanol) sein.

Ataktische Atmung, Biot-Atmung. Bei Hirnverletzungen im Bereich des Stammhirns, Meningitiden und einem erhöhten Hirndruck können Atembewegungen auftreten, die unregelmäßig ablaufen und periodisch aussetzen. Dies ergibt das Bild der **ataktischen** oder Biot-Atmung.

Cheyne-Stokes-Atmung. In der Amplitude periodisch anwachsende und abfallende Atembewegungen sind typisch für die Cheyne-Stokes-Atmung. Man beobachtet sie in geringer Ausprägung während des **Schlafs**, beim Aufenthalt in **Höhenregionen** und verstärkt bei **Herzerkrankungen** mit chronischer arterieller Hypoxie, diffusen Hirnprozessen und bei manchen Schlaganfällen sowie **Vergiftungen** (Opiate).

Apnoen. Besonders beeindruckende und diagnostisch wichtige Störungen stellen Apnoen dar. Kurze Apnoeperioden bei sonst normaler Atmung sind bei schlafenden **Neugeborenen** durchaus **physiologisch**. **Klinisch** diagnostisch sollte man zwischen einer Apneusis und einer Apnoe – bei beiden treten keine Atembewegungen auf – unterscheiden. Ist eine Apnoe während des Schlafes zentralen Ursprungs, so spricht man von **zentraler Schlafapnoe** im Gegensatz zur **obstruktiven Apnoe**, die aufgrund von vorübergehender Verlegung der Atemwege entsteht.

Lang anhaltende Apnoeperioden sind jedoch Zeichen für eine Störung der Energieversorgung des Hirnstamms oder Folge pathologischer bzw. unreifer Regelmechanismen mit fehlender zentraler Chemorezeption (kongenitale zentrales Hypoventilationssyndrom, **Central Congenital Hypoventilation Syndrome CCHS**, auch **Ondine's Curse, Ondine-Hirschsprung-Syndrom**; nach Jean Giraudoux's Erzählung »Ondine«, 1939). Die Prävalenz von CCHS wird bei Lebendgeborenen auf 1:200'000 geschätzt. Bei 90% der Patienten wird eine heterozygote Mutation im *PHOX-2B*-Gen gefunden. In 16% der Fälle besteht eine Assoziation mit der Hirschsprung'schen Erkrankung. Trotz der lebenslangen Abhängigkeit von mechanischer Beatmung, wurde die Langzeitprognose des CCHS durch multidisziplinäre, koordinierte Betreuung der Patienten massiv verbessert.

Längere und zu einer schweren Hypoxie führende Apnoen sind wahrscheinlich auch Teil der Auslöser für den **plötzlichen Kindstod (*sudden infant death-Syndrom*)**. Dabei sind initial auch reflektorische Apnoen, vor allem der reflektorische Atemstillstand beim **Tauchreflex** (s. oben), beteiligt. Dieser wird bei in Bauchlage schlafenden Säuglingen durch Kondenswasserbildung im fazialen Gesichtsbereich ausgelöst.

Das **Schlafapnoe-Syndrom** ist durch häufige Atmungspausen während des Schlafs (> 10-mal·h^{-1}), die mehr als 10 s anhalten, gekennzeichnet. Dabei kann der alveoläre O_2-Partialdruck auf Werte unter 35 mm Hg abfallen. In einigen Fällen (< 10 %) handelt es sich um eine Störung des zentralen Atmungsantriebs (**zentrale Schlafapnoe**). Häufiger ist dieses Syndrom jedoch auf starke Erhöhung des Strömungswiderstands in den oberen Atemwegen (**obstruktive Schlafapnoe**) zurückzuführen, welche als Folge einer Verengung im Pharynxbereich oder einem Zurückfallen der Zunge in Rückenlage bei vermindertem Tonus der Pharynx- und Kehlkopfmuskulatur auftritt. Aufgrund der verminderten Stimulierbarkeit des Atmungszentrums im Schlaf erfolgt zunächst keine adäquate Reaktion auf die alveoläre Hypoventilation. Erst bei extremem arteriellen CO_2-Anstieg und O_2-Abfall kommt es zu einer (Mikro-) Weckreaktion, mit der die Atmung wieder einsetzt. Die häufigen Unterbrechungen des Schlafs führen bei den Patienten zu starker Müdigkeit und Abgeschlagenheit am nächsten Tag. Infolge der zahlreichen Hypoxiephasen mit Konstriktion der Lungengefässe können sich im Laufe der Zeit pulmonale Hypertonie, Rechtsherzinsuffizienz, kardiale Arrhythmie und Polyglobulie entwickeln. Das sogenannte **obstruktive Schlafapnoe-Syndrom** ist mit lautem Schnarchen und unruhigem Schlaf verbunden.

Schnappatmung. Nur noch vereinzelte, kurze Inspirationsbewegungen sind bei der Schnappatmung zu beobachten. Sie ist Zeichen einer gravierenden Störung des respiratorischen Netzwerks während der Agonie. Die Atemzüge treten immer seltener auf und werden zunehmend schwächer, bis eine **terminale Apnoe** eintritt.

‚Hirntod'. Man sollte nicht vergessen, dass ein Fehlen jeglicher Atembewegungen nicht notwendigerweise eine irreversible Schädigung des Atemzentrums und damit den Hirntod anzeigen muss.

▶ Die detailliertere Beschreibung findet sich im Kapitel *Pathophysiologie der Atmung, Pathologische Atmungsformen*.

in brief

- Der **zentrale Atmungskontroller** im Hirnstamm (Pons und Medulla) besteht aus zwei wichtigen Neuronengruppen, den dorsalen (DRG) und ventralen (VRG) Neuronengruppen, wobei letztere den prä-Bötzinger-Komplex, den sog. central pattern generator, beinhalten.
- **Effektoren** sind die Atmungs- und Atemhilfsmuskulatur, sowie die Muskeln der Atemwege.
- Ein **Atemzyklus** (Dauer t_{TOT}) besteht aus 3 Phasen: Einatmung (**I-Phase,** Dauer t_I, mit inspiratorisch aktiven Neuronen (Aktivierung von Zwerchfell, Intercostales ext.) und Ausamtung (Dauer t_E; bestehend aus **PI-Phase** mit post-inspiratorisch aktiven Neuronen (Relaxation des Zwerchfells) und **E2-Phase**, exspiratorisch aktiven Neuronen (Intercostales int.). Der **inspiratorische duty cycle** (t_I/t_{TOT}) beträgt **0.35-0.45**.
- Der **Atemzyklus des Hechelns** ist nur 2-phasig: I und PI (keine aktive Ausatmung, viel Totraumventilation).

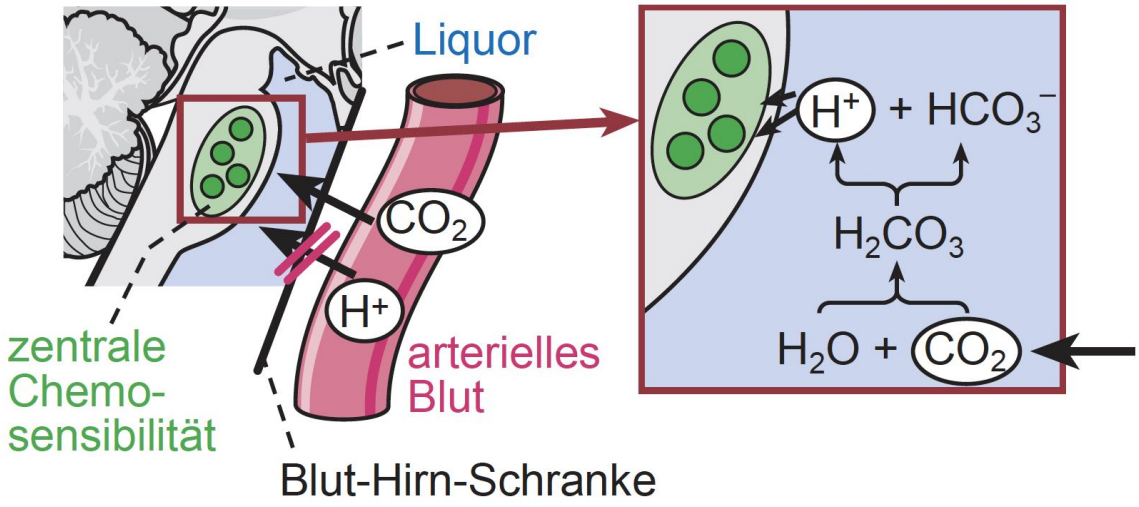
- Unterschiedliche Einflüsse führen zum **Atemanhalten in der PI-Phase** (Schreck, Erwartung, z.T. konzentrierte Feinmotorik-Arbeit, Tauchreflex u.a.)
- **In Ruhe** beträgt die **Atemfrequenz 10-15 min^{-1}** (bis 20 min^{-1} normal; $t_I < t_E$), der **inspiratorische duty cycle** (t_I/t_{TOT}) daher **0.35-0.45**.
- **Pathophysiologisch** treten folgende Atmungsmuster häufig auf: Eine **regelmässige**, **raschere und tiefere Atmung**, die **Kussmaulatmung**, tritt in körperlicher Ruhe bei azidotischen Störungen (Coma diabeticum, Niereninsuffizienz), bei starker Hypoxie, Hyperkapnie oder Vergiftungen (Salizylsäure, Methanol) auf. **Regelmässig unregelmässig** ist die sog. **Cheyne-Stokes Atmung** bei chronischer Hypoxämie (Herzkrankheiten, Hypoxämie), Vergiftungen (Opiate) u.a. **Unregelmässige Atmungsmuster** können bei Hirnhautentzündung (Meningitis), erhöhtem Hirndruck, Hirnverletzungen, zerebralen Ischämien oder Hypoxämien auftreten. Die **Schnappatmung** ist die Extremform davon. Ein Atmungsstop (**Apnoe**) kann **zentral** (Hypoxämie, Ischämie) oder **obstruktiv** (Obstruktion der Atemwege) bedingt sein.

Chemosensorische Einflüsse auf die Atmung

Über **chemosensorische, rückgekoppelte Reflexbögen** nehmen sowohl der CO_2-Partialdruck wie auch der O_2-Partialdruck Einfluss auf die Aktivität der Atmung. Dabei spielen sowohl **zentral** (im Hirnstamm) **und peripher** (Glomus caroticum, Glomus aorticum) **gelegene Chemorezeptoren** eine wichtige Rolle.

Zentrale Chemosensibilität

Zentrale Chemorezeptoren liegen in der Medulla oblongata im Atmungszentrum (in Nachbarschaft zu dem für Rhythmogenese wichtigen Prä-Bötzinger-Komplex). Diese Neuronen reagieren auf pH-Senkung im Liquor. Im Gegensatz zu Protonen (s.u.) kann CO_2 die BlutHirn-Schranke ungehindert passieren. Im Liquor reagiert CO_2 mit Wasser zu Kohlensäure, die sofort in H^+ und HCO_3^- dissoziiert. Somit spiegelt der Liquor-pH den arteriellen PCO_2 wider, und die zentralen Chemorezeptoren **erfassen indirekt den arteriellen PCO_2** und **pH**.



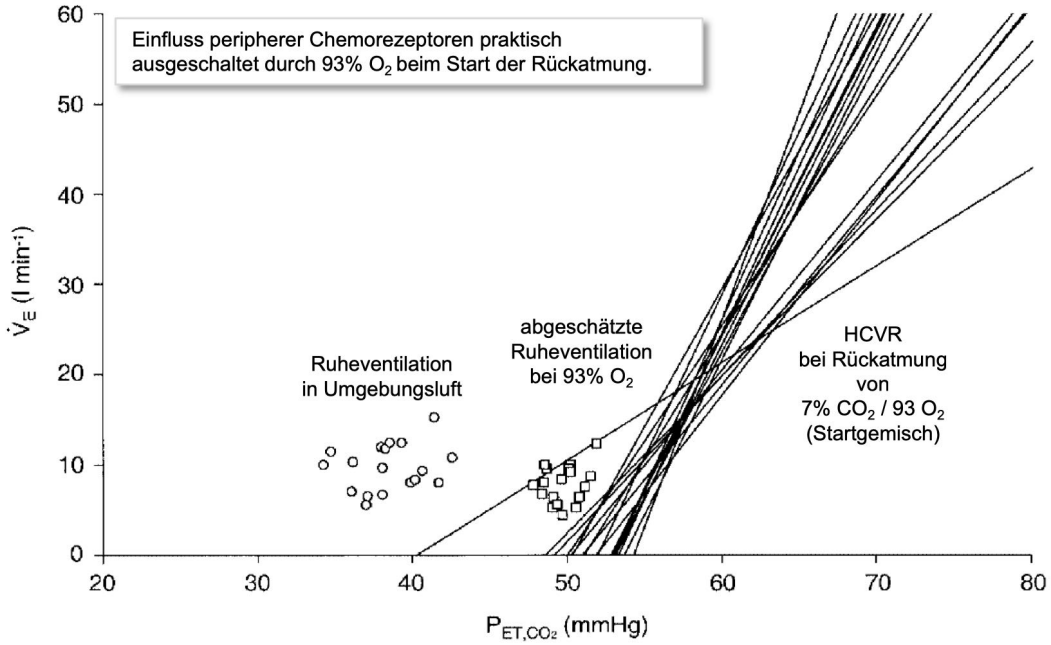
Funktion der zentralen Chemorezeptoren. Quelle: Fahlke et al, Taschenatlas Physiologie, Elsevier-Ver-

lag.

Für die **Steuerung der Ventilation** spielt der CO_2-Partialdruck eine wesentliche Rolle (es sei daran erinnert, dass der arterielle PCO_2 die Effizienz der alveolären Ventilation reflektiert). Ein Anstieg des arteriellen PCO_2 zeigt in der Regel eine Abnahme der alveolären Ventilation (Hypoventilation) an. Bei an den Stoffwechsel angepasster Steuerung der alveolären Ventilation bleiben PO_2 und PCO_2 weitgehend konstant. Der **Normbereich** für den arteriellen PCO_2 liegt, wie erwähnt, bei **35–45 mmHg P_aCO_2** (4.79–5.85 kPa), der **Mittelwert bei 40 mmHg** (5.32 kPa). Konstanz des PCO_2 in einem engen Bereich ist nicht zuletzt deshalb erwünscht, da CO_2-Partialdruckschwankungen automatisch zu pH-Änderungen führen. Ausserdem führt, bei intakter zentraler Chemoregulation, bereits ein mässiger **Anstieg des PCO_2** (wenige mmHg) zum Gefühl der Atemnot. Entsprechend löst bereits eine geringe Zunahme des arteriellen PCO_2 eine deutliche Steigerung der Ventilation aus.

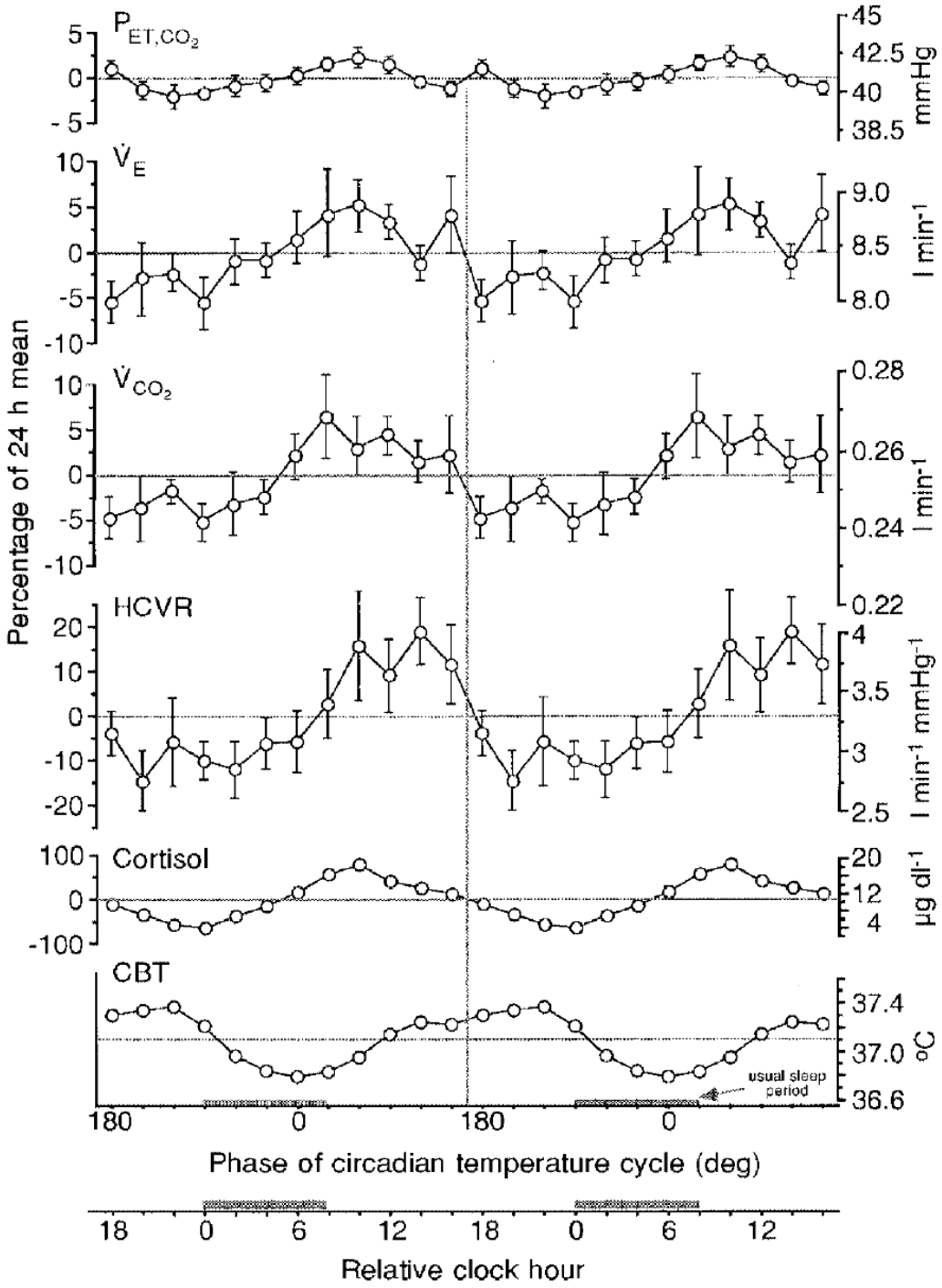
Mischt man bei einem Gesunden zur Einatemluft steigende Mengen an CO_2 (zur Untersuchung der zentralen Chemorezeptoren z.B. 7% CO_2 in 93% O_2, was den Einfluss der peripheren Chemorezeptoren praktisch ausschaltet) und misst die Ventilation, so kann man die sog. **CO_2-Antwortkurve** registrieren (hypercapnic ventiltory response, **HCVR**). Die Steilheit gibt die **CO_2-Sensitivität**. Daraus wird deutlich, dass ein Anstieg des PCO_2 um rund 20 mmHg (2.7 kPa) das Atemminutenvolumen ungefähr verzehnfacht.

Die folgende Abbildung zeigt die Veränderung der HCVR im Laufe von 24 Stunden am Beispiel einer Person.



Hyperkapnische Atmungsantwort (HCVR), aufgezeichnet im Abstand von 2h während 24h in einem Constant Routine – Protokoll (Messzyklus inkl. Nahrungsaufnahme im 2h-Rhythmus). Quelle: Spengler & Shea. J Physiol. 2000. (modifiziert)

Die nachfolgenden Daten einer Personengruppe zeigen den **circadianen (24-h) Rhythmus** der Atmungsregulation, mit signifikanten Variationen von $P_{ET}CO_2$ und HCVR.



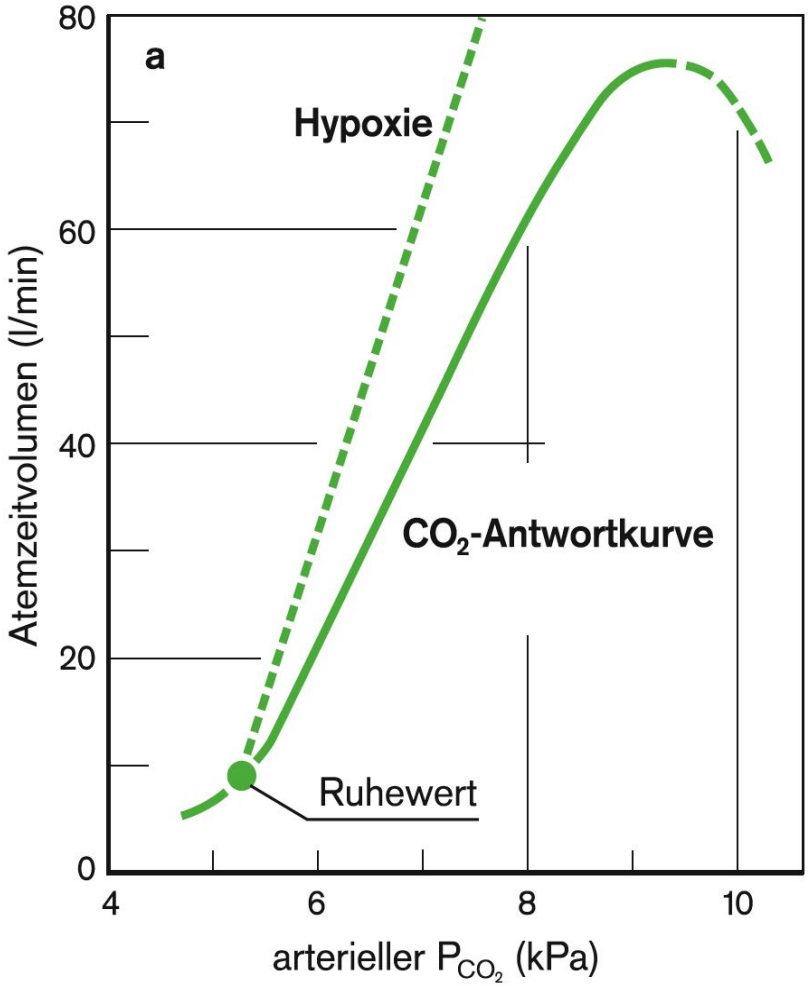
Circadianer Rhytmus der Atmung *von 10 gesunden Personen, aufgezeichnet in einem Constant Routine Protokoll (4 Tage halbliegend wach im Bett, davon die letzten 41h 2h-Zyklen mit Messungen, Essen und Trinken). Abweichungen vom 24-h-Mittelwert (in % vom 24.h-Mittelwert und in absoluten Werten; Mittelwerte ± SEM) von $P_{ET}CO_2$ (signifikant), V_E (nicht signifikant), VCO_2 (sig.) HCVR (sig.), Cortisol (sig.) und Körperkerntemperatur CBT (sig.). Daten der Individuen wurde anhand ihres CBT-Rhythmus (CBTmin) zentriert. Die 24h sind doppelt aufgezeichnet zur besseren Visualisierung. Die Abszisse ist in Grad ausgedrückt (mit dem CBTmin bei 0 Grad) und in relativer Uhrzeit. Die grauen Balken zeigen die üblichen Schlafzeiten der Probanden (wobei die Probanden hier wach blieben). Quelle: Spengler & Shea. J Physiol. 2000. (modifiziert)*

Besonders während des **Schlafs** und unter **Narkose** stellen die **zentralen Chemorezeptoren einen primären Stimulus** für die Ventilation dar. **CO_2** kann leicht die Blut-Hirn-Schranke passieren; daher führt ein Anstieg des PCO_2 im Blut rasch zu Veränderungen der Kohlensäurekonzentration und damit des pH-Wertes in der Zerebrospinalflüssigkeit.

Die Veränderungen der Protonenkonzentration werden dann von den Neuronen (wahrscheinlich über Änderungen des intrazellulären pH-Wertes) registriert. Für **Protonen** selbst ist die Blut-Hirn-Schranke nicht frei permeabel. Diese werden vielmehr über spezifische Transportsysteme durchgeschleust, was zeitaufwendig und kapazitätslimitiert ist. Entsprechend tritt der durch Aktivierung zentraler chemosensibler Areale ausgelöste atemstimulierende **Effekt einer metabolischen Azidose verzögert** auf und erreicht auch nicht die Amplitude, wie die durch CO_2 bedingten Änderungen.

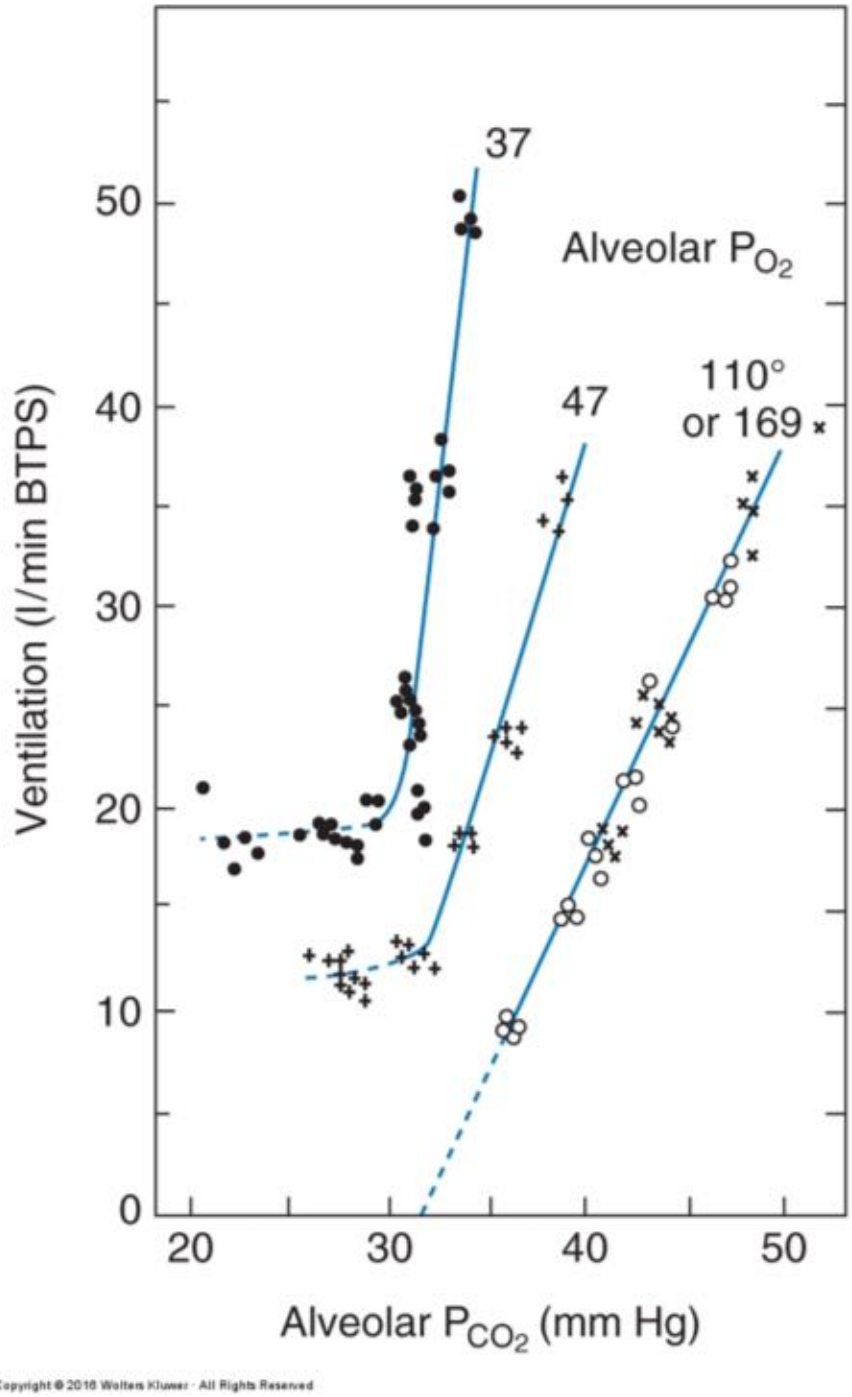
In tierexperimentellen Untersuchungen sind zentrale chemosensible Neurone im Bereich des Nucleus retrotrapezoideus näher untersucht worden. Diese Neurone projizieren u. a. auf die rhythmisch aktiven Zentren (Prä-Bötzinger-Komplex). Auch nach Ausschaltung der peripheren chemosensorischen Zuflüsse bleibt die Chemosensibilität dieser Areale erhalten. Inaktivierung der chemosensiblen Neurone im Nucleus retrotrapezoideus führt während des Schlafs und bei Anästhesie zu massiver Hypoventilation bis hin zur Atemstillstand (Apnoe). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass diese Neurone über den Nucleus tractus solitarius auch Information von den peripheren Chemorezeptoren (Glomus caroticum/aorticum) erhalten.

Die **Afferenzen der peripheren Chemorezeptoren erhöhen zusätzlich die Aktivität der zentralen Chemorezeptoren**. Dies erklärt, dass die Wirkung von CO_2 auf die Atmung schon bei mässiger Hypoxie deutlich verstärkt wird (Abb. unten, **a**).



Hyperkapnische Atmungsantwort. *Veränderung der Ventilation (L/min) in Abhängigkeit vom PCO_2 (CO_2-Antwortkurve). Bei Hypoxie nimmt die Steilheit der CO_2-Antwortkurve zu. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.*

In der folgenden Abbildung sind die CO_2-Antwort-Kurven bei unterschiedlichen, fixierten P_AO_2 dargestellt.



Copyright © 2016 Wolters Kluwer - All Rights Reserved

Abhängigkeit der CO_2-Antwort vom alveolären PO_2. Beachtenswert ist, dass über 110 mmHg P_AO2 kein zusätzlicher Effekt des Sauerstoffs gemessen werden kann. Quelle: West & Luks. Respiratory Phyiology, WoltersKluwer Verlag.

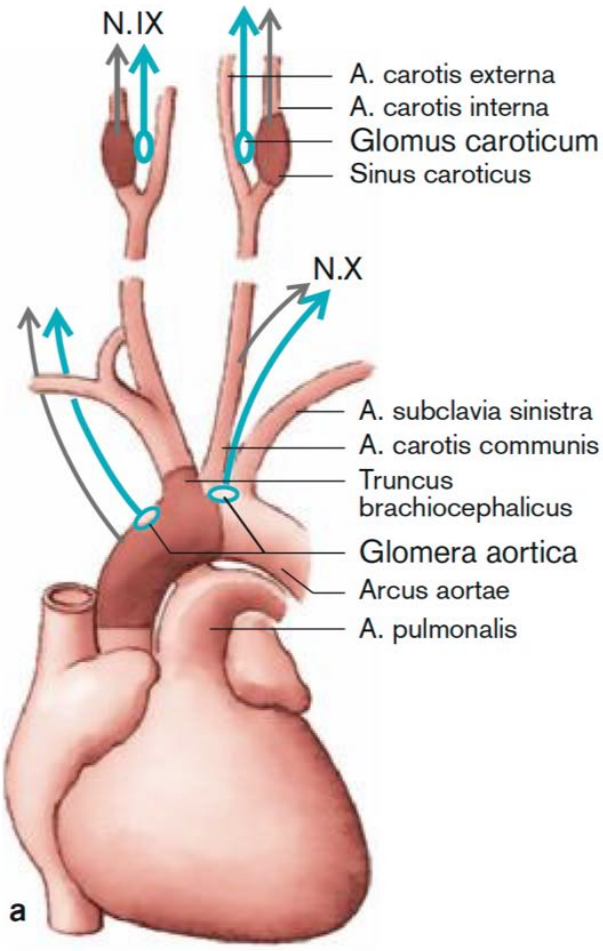
Im Wachzustand lässt sich die **CO_2-Empfindlichkeit** – in physiologischen Grenzen – u.a. **durch kortikale Zuflüsse modulieren**, nur dadurch werden komplexe willkürmotorische Akte wie Sprechen oder Singen überhaupt erst möglich.

Patienten mit dem sogenannten **kongenitalen, zentralen Hypoventilationssyndrom** (congenital central hypoventilation syndrome, CCHS) zeigen keine zentrale (und keine periphere) Atemantwort und atmen im Schlaf nicht spontan.

▶ Details dazu finden sich im Kapitel *Pathophysiologie der Atmung, Pathologische Atmungsformen*[M].

Periphere Chemorezeptoren

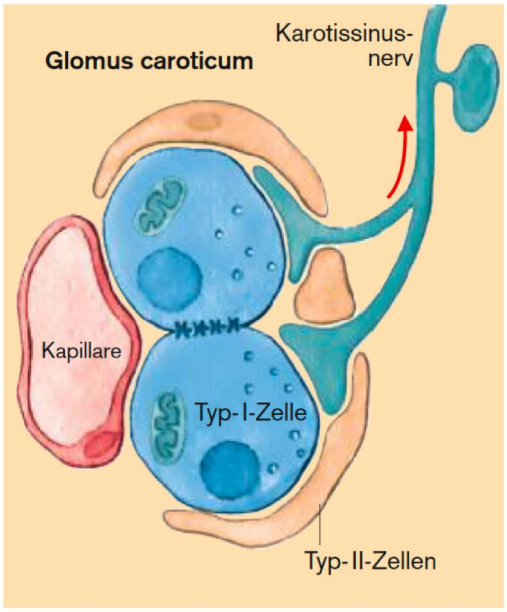
Die peripheren Chemorezeptoren befinden sich im **Glomus caroticum und im Glomus aorticum**, wobei beim Menschen das **Glomus caroticum** den wesentlichen Einfluss ausübt. Diese Paraganglien sind so reichlich durchblutet, dass ihre O_2– und CO_2-Partialdrücke denen des arteriellen Blutes entsprechen. Sie werden durch **Verminderung des PO_2 und des pH** sowie durch **Erhöhung des PCO_2** im arteriellen Blut erregt. Ihre **Hauptbedeutung** besteht in ihrer Reaktion auf **Hypoxie**, da die zentralen Chemorezeptoren nicht hypoxieempfindlich sind.



Glomera aortica und carotica. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.

Über afferente Fasern (N. glossopharyngeus) wird die Informationen über die Blutgase an den Ncl. tractus solitarius und von dort an die DRG geleitet. Das Glomus caroticum besteht aus epitheloiden Zellen vom Typ I und II, wobei die Typ-I-Glomuszellen die Sauerstoffsensoren sind.

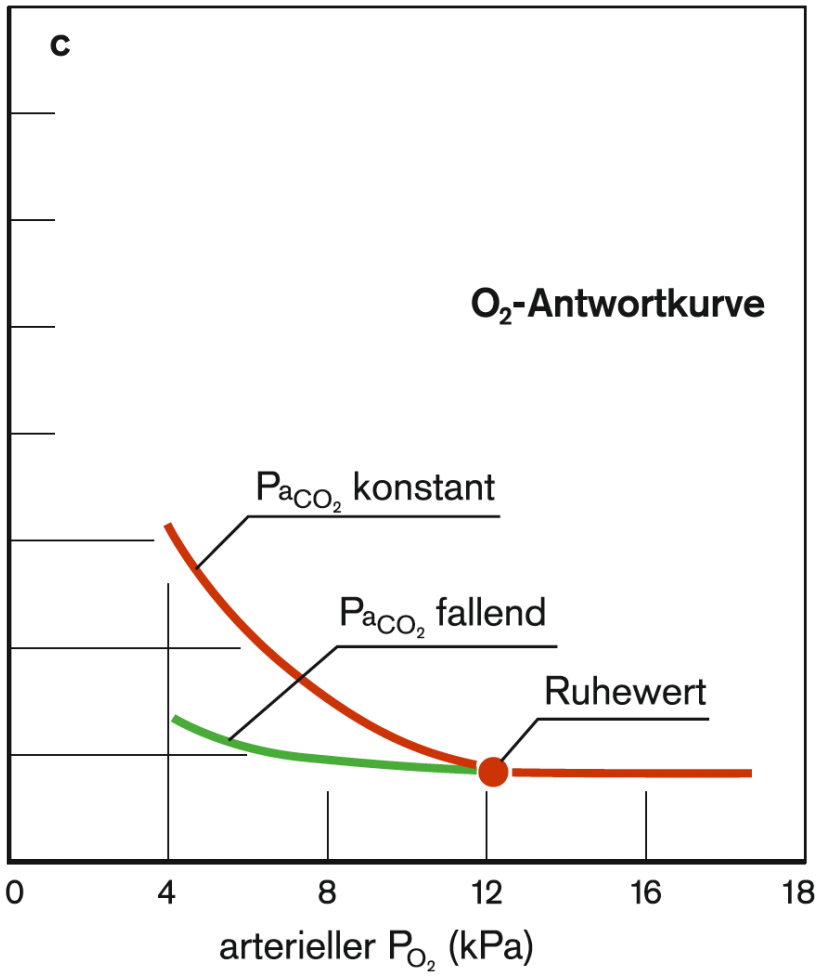
Glomera gehören zu den best durchbluteten Organen des Körpers mit ca. 20 $ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$ (vgl. Hirn: 0.8 $ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$)



Glomus caroticum. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag. (modifiziert)

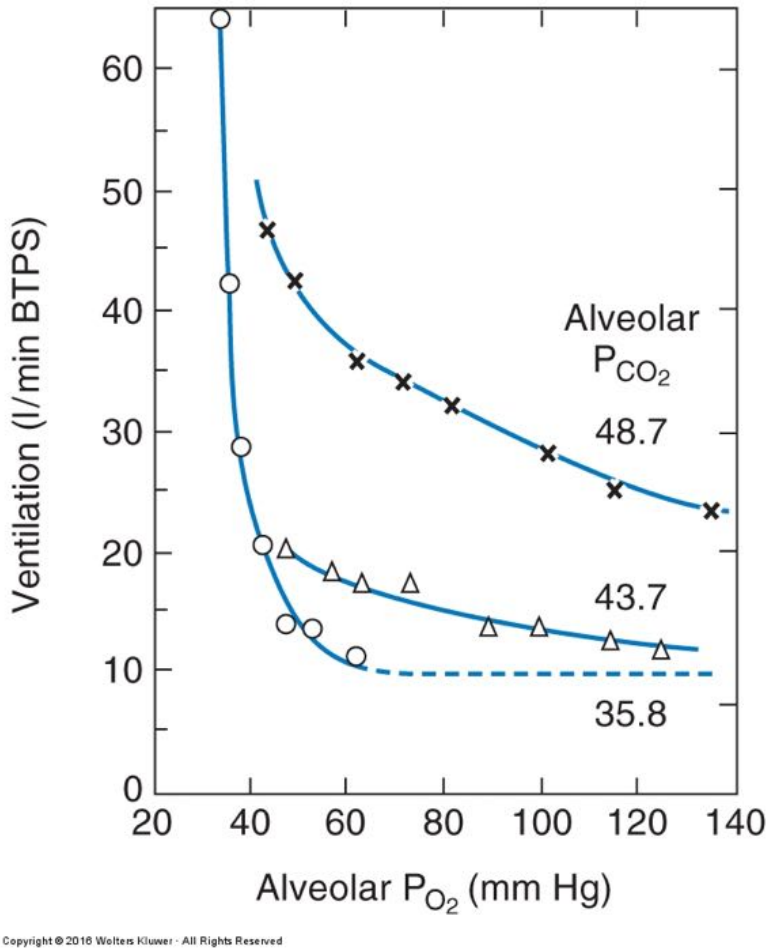
Der Arbeitsbereich dieser Sensoren lässt sich durch Messung der Aktionspotenzialfrequenz der Afferenzen erfassen: bei normalen P_aO_2 von ca. 90–100 mmHg findet man eine „Ruheaktivität“ von 1–2 Hz, sinkt der P_aO_2 unter ca. 70mmHg so kommt es zu einer exponentiellen Zunahme der Aktivität mit einem Maximum bei ca. 20–30mmHg. Vergleicht man den Einfluss auf die Ventilation, so zeigt sich, dass die hypoxische Stimulation der peripheren Sensoren eine geringere Wirkung hat als die Stimulation zentraler CO_2-empfindlicher Chemorezeptoren. Auch die CO_2-Sensitivität beträgt nur ca. 1/5 derjenigen der zentralen Chemorezeptoren.

Allerdings wird die **Aktivität** der peripheren Chemorezeptoren in erheblichem Ausmass durch den peripheren PCO_2 bzw. pH **moduliert**. Der durch reinen Sauerstoffmangel (**Hypoxie**) induzierte Atemantrieb führt primär zu einer **Hyperventilation,** verbunden mit einem Absinken des PCO_2, was den über die zentralen Chemorezeptoren vermittelten **Atemantrieb schwächt**. Insgesamt kommt es daher nur zu einer mässigen Steigerung des Atemminutenvolumens. Bleibt der PCO_2 jedoch konstant bei 40 mmHg (z.B. durch Einatmen kontrollierter Mengen von CO_2) oder ist der PCO_2 noch höher, dann steigert die Hypoxie die Atmung deutlich stärker.



***Hypoxische Atmungsantwort**. Einfluss des PO_2 auf die Ventilation bei natürlichen Bedingungen (grüne Kurve). Beachte: Die Atemantwort ist bei konstantem PCO_2 (inspiratorische CO_2-Gabe mit Clamp bei einem bestimmten P_aCO_2) deutlich höher (rote Kurve). Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.*

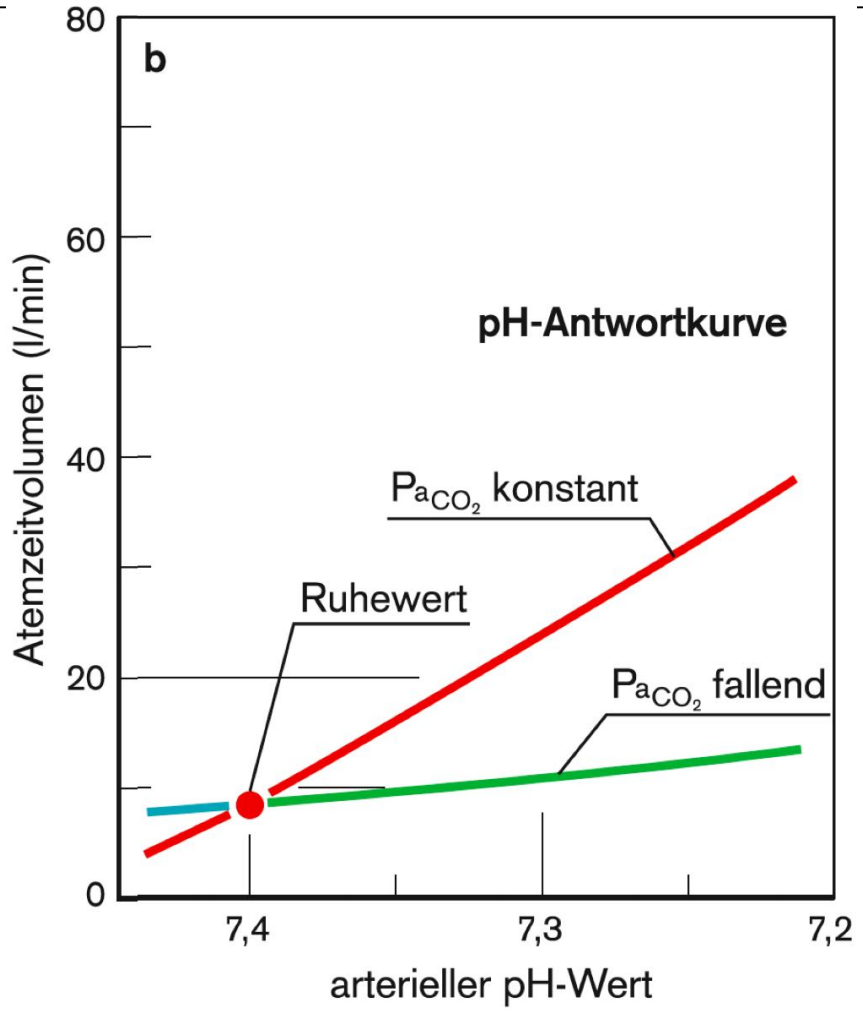
Die folgende Abbildung mit O_2-Antwortkurven bei unterschiedlichen, fixierten P_ACO_2 verdeutlicht, dass im physiologischen Bereich in tiefen Höhen (P_AO_2: 80-120 mmHg; P_ACO_2: 35.8 und 43.7 mmHg;) der hypoxische Atmungsantrieb eine geringe Rolle spielt.



Copyright © 2016 Wolters Kluwer - All Rights Reserved

Abhängigkeit der Ventilationssteigerung vom alveolären PCO_2. Es zeigt sich, dass die O_2-Antwort im physiologischen Bereich kaum zum Atmungsantrieb beiträgt. Quelle: West & Luks. Respiratory Phyiology, WoltersKluwer Verlag.

Ähnlich ist die Wirkung einer pH-Senkung im arteriellen Blut: Unter normokapnischen Bedingungen könnte Ansäuerung des Blutes die Ventilation etwa auf das Fünffache des Ruhewertes erhöhen (rote Kurve), tatsächlich steigt sie infolge der erhöhten CO_2-Abatmung (Hyperventilation, P_aCO_2-Abfall) jedoch nur etwa auf das Doppelte (grüne Kurve).

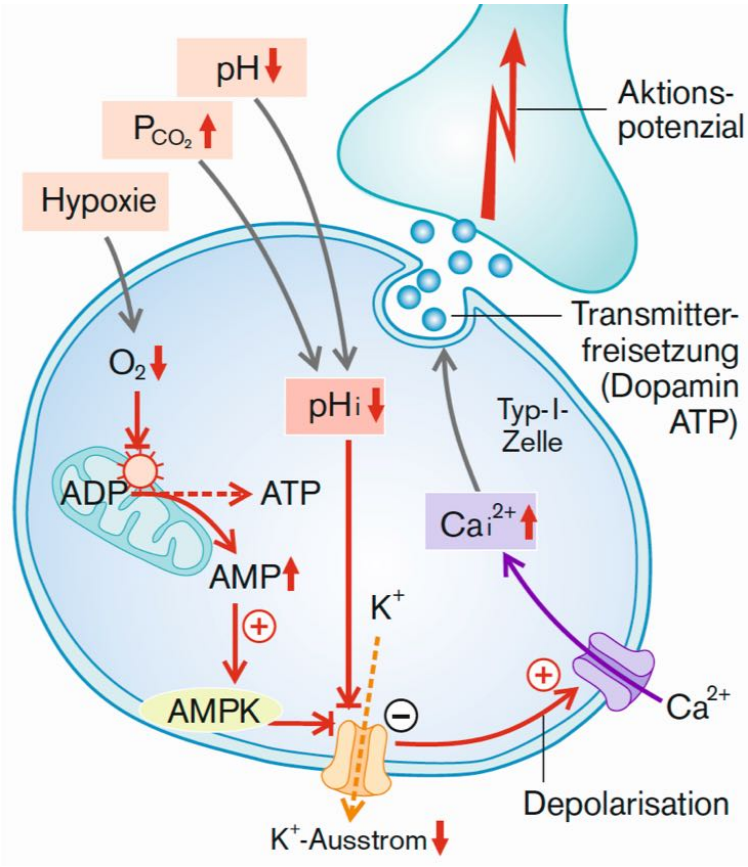


Einfluss des pH auf die Ventilation. BBeachte: Die Atemantwort ist bei konstantem PCO2 (inspiratorische CO2-Gabe mit Clamp bei einem bestimmten PaCO2) deutlich höher (rote Kurve). Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag. (modifiziert)

Mechanismus der peripheren Chemorezeption

Glomuszellen des Typ I besitzen Kaliumkanäle, deren Öffnungszustand über den O_2-Partialdruck reguliert wird. Bei Hypoxie schliessen diese Kanäle, was zur Depolarisation und zur **Öffnung spannungsgesteuerter Calciumkanäle** mit nachfolgender **Freisetzung von Transmitter** an der Synapse führt, sowie zur Erregung der afferenten Nerven.

Neben **ATP** als wichtigstem **Überträgerstoff**, werden noch weitere Transmitter freigesetzt (z.B. **Acetylcholin**, **Dopamin**), deren Funktion nicht genau bekannt ist. Interessanterweise scheint eine direkte Verknüpfung der Sauerstoffdruckmessung mit dem Energiestoffwechsel der Glomuszellen zu bestehen. Bei Hypoxie kommt es durch Beschränkung der mitochondrialen ATP-Synthese zu verstärktem Anfall von AMP, das die AMP-aktivierte Kinase (AMPK) aktivieren kann. Diese wurde in der Zellmembran von Glomuszellen des Typs I in unmittelbarer Nachbarschaft zu O_2-sensitiven Ionenkanälen gefunden. Eine Aktivierung der AMPK führt zur Depolarisation und Transmitterfreisetzung (s.o.). Ob auch noch andere Mechanismen (z. B. Cytochrome) an der Steuerung beteiligt sind, ist zurzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen.



Glomus caroticum – Mechanismus der Erregung. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.

in brief

- Die **zentralen Chemorezeptoren** liegen in der Medulla oblongata (nähe Prä-Bötzinger-Komplex). Sie erfassen den **arteriellen PCO_2** (H^+ des im Liquor dissoziierten H_2CO_3) und den **arteriellen pH** (H^+ über Transportsysteme eingeschleust, langsamer!) mit stärkerer Erregung bei mehr H^+. Sie erfassen *nicht* den arteriellen PO_2.
- Ein mässiger Anstieg des P_aCO_2 (Hyperkapnie, > 45 mmHg) führt zu Atemnot und steigert die Ventilation. Die **CO_2-Sensitivität** hat einen **circadianen Rhythmus** (variiert regelmässig über 24h).
- Die Erregung der **peripheren Chemorezeptoren modifiziert** die zentrale, hyperkapnische Atmungsantwort (Hypoxie z.B. verstärkt diese).
- Im **Wachzustand** modulieren auch **kortikale Einflüsse** die CO_2-Sensitivität.
- Im **Schlaf** und in **Narkose** geben die **zentralen Chemorezeptoren** den Haupt-Stimulus für die Ventilation (Ruhe-P_aCO_2 ist erhöht).
- Die **peripheren Chemorezeptoren** liegen in Glomus caroticum und Glomus aorticum und werden durch P_aO_2-Abfall, pH-Abfall und P_aCO_2-Anstieg erregt, wobei die CO_2-Empfindlichkeit wesentlich geringer ist als diejenige der zentralen Chemorezeptoren. **Hauptaufgabe** ist **P_aO_2-Abfall–Detektion**.
- Die atmungssteigernde Aktivität des P_aO_2-Abfalls wird **durch Veränderungen von P_aCO_2 und pH modifiziert.** So wird die hypoxie-

bedingte Atmungssteigerung z.B. durch die gleichzeitige, hypoxie-bedingte Hyperventilation (P_aCO_2-Abfall) gebremst!

- Die **Atmungssteigerung bei pH-Abfall** (H^+-Anstieg) wird durch den gleichzeitigen hyperventilations-bedingten P_aCO_2-Abfall gebremst.
- **Pathophysiologisch** kann die CO_2-Sensitivität fehlen. Patienten **mit fehlender zentraler** (und peripherer) **Chemosensitivität** (CCHS-Patienten) atmen *nicht* spontan im Schlaf (brauchen Beatmung).
- **Diagnostisch** wird die zentrale **CO_2-Sensitivität** mittels **hyperkapnischer Atmungsantwort** (HCVR; $\Delta \dot{V}_E$ vs. ΔP_aCO_2) durch Rückatmung eines CO_2-haltigen Gasgemisches in O_2 bestimmt, z.B. mit einem Spirometer (oder CO_2– und Atemfluss-Sensor). Die **O_2-Sensitivität** wird z.B. durch Rückatmung eines hypoxischen Gasgemisches (mit CO_2-Absorption), oder durch Einatmung von Gasgemischen mit tiefer werdenden O_2-Fraktionen (± Konstanthaltung des P_ACO_2) bestimmt.

Mechanosensorische Einflüsse

Die Ventilation wird durch Afferenzen von verschiedenen Sensoren der Lunge und der zuführenden Atemwege moduliert und auf die Bedürfnisse angepasst. Die Afferenzen von den extrathorakalen oberen Atemwegen verlaufen mit dem N. glossopharyngeus, die Afferenzen der Lunge mit dem N. vagus, myelinisierte Fasern (langsam- und rasch adaptierende Dehnungsrezeptoren) und unmyelinisierte C-Fasern. Die einkommenden Signale konvergieren auf den Nucl. tractus solitarius bzw. auf die DRG. Auch Mechanosensoren in der Willkürmuskulatur, in Sehnen und Gelenken, sowie Blutgefässen modifizieren die Atmung.

Langsam adaptierende, pulmonale Dehnungsrezeptoren

Diese Dehnungsrezeptoren liegen in der Wand des Bronchialbaums**,** werden bei dessen Dehnung während der **Inspiration aktiviert,** messen als langsam-adaptierende Proportionalrezeptoren den Dehnungsgrad permanent und üben eine hemmende Wirkung auf die Dauer der Inspirationsphase aus. Die **myelinisierten, vagalen Afferenzen** projizieren zum Nucleus tractus solitarius. Nach seinen Entdeckern wird dieser **Lungendehnungsreflex** auch **Hering-Breuer-Reflex** genannt. Möglicherweise dienen die über diese Rezeptoren einkommenden Informationen auch der Optimierung der Atemarbeit bei körperlicher Belastung, da bei zunehmender Aufdehnung der Lunge der elastische Widerstand erheblich zunimmt. Die über diese Rezeptoren ebenfalls ausgelöste **Bronchodilatation und Tachykardie** wirken sich bei körperlicher Arbeit leistungsfördernd aus.

Rasch adaptierende Dehnungsrezeptoren (‚Irritant-Rezeptoren')

Diese **freien, mechano- und chemosensiblen Nervenendigungen** sind überall in den Atemwegen vorhanden und projizieren als **myelinisierte, vagale Afferenzen** zum Nucleus tractus solitarius. Sie reagieren auf eine Reihe von **mechanischen und chemischen Stimuli** (Zigarettenrauch, Histamin, Prostaglandine, Ammoniak), d.h. auf potenzielle Noxen, die in der Atemluft angeboten werden, bzw. auf Mediatoren, die bei Entzündungsprozessen freigesetzt werden (‚Irritant'-Reflex). Durch sie werden **Schutzreflexe** wie z.B. der **Husten-Reflex**, ausgelöst oder auch eine **tiefe** Inspiration beim Kollaps von Alveolen (Atelektase). Sie sind vermutlich auch an der **Bronchokonstriktion** bei Asthma beteiligt.

C-Fasern (Juxtakapilläre Rezeptoren)

Diese perikapillär liegenden (daher früher J oder juxtakapilläre Rezeptoren genannten) **C Fasern** projizieren als **umyelinisierte Fasern** zum Hirnstamm. Sie reagieren ebenfalls auf eine Vielzahl **mechanischer und chemischer Stimuli.** Bei Aktivierung induzieren sie häufig eine **transiente Apnoe** gefolgt von einer **hochfrequenten, flachen Atmung** (rapid-shallow breathing; Atemfrequenz > $20 \cdot min^{-1}$). Auch sie sind beteiligt an **Schutzreflexen der Lunge**. Ihre Aktivierung fördert die Mucus-Produktion. Sie werden u.a. bei perikapillären Infiltrationen erregt (z.B. bei **Lungenstauung oder Lungenödem**), d.h. Erkrankungen, die in der Regel zu einer erheblichen Zunahme des elastischen Widerstands (Reduktion der Compliance) führen.

Propriozeptoren der Atemmuskulatur und Thoraxwand

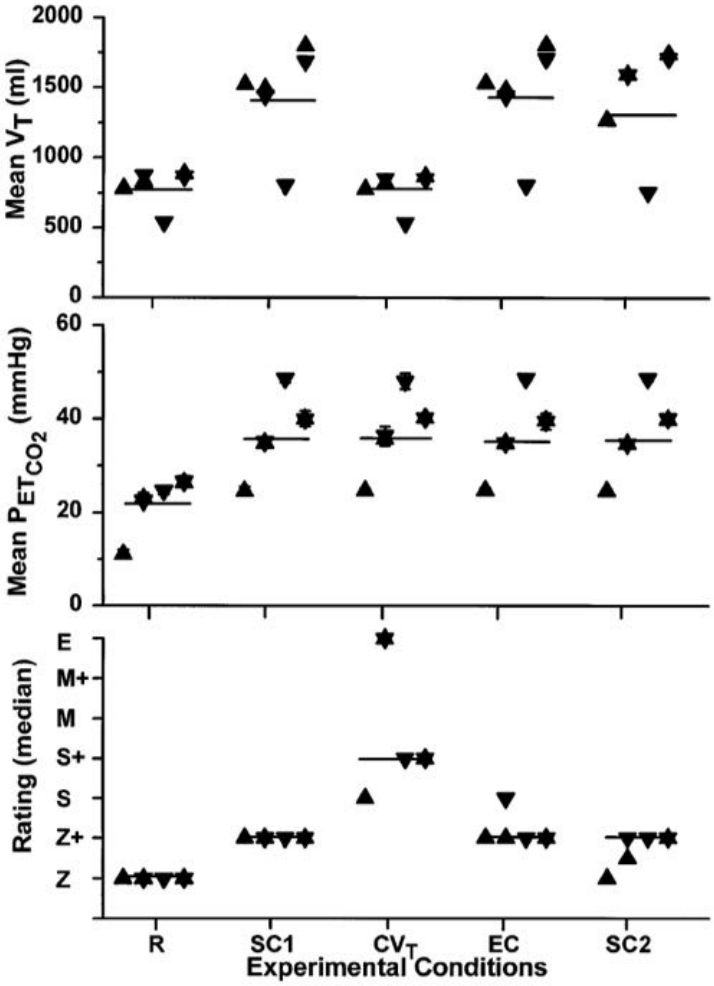
Die Propriorezeptoren der Atemmuskulatur (z.B. Muskelspindeln) und der Thoraxwand liefern ebenfalls Informationen über die Atemexkursionen, und indirekt über die bei der Atmung auftretenden Widerstände und ermöglichen eine Feinjustierung des Atmungsmusters, resp. der Kraft.

Wahrnehmung der Lungen-Thorax-Dehnung mittels Lungenrezeptoren

Das folgende Experiment mit 24-h-beatmeten, tetraplegischen Patienten zeigt zwei wichtige Aspekte:

1. Die Grösse der Empfindung von Atemnot bei einem definierten Hypoxie- (oder wie unten) Hyperkapnie-Niveau (einem definierten, erhöhten PCO_2) ist abhängig von der Grösse der Lungendehnung (des afferenten Inputs der Lungenrezeptoren), z.B. weniger Atemnot bei grösserer Dehnung (cave: konstanter PCO_2)
2. Die pulmonalen Rezeptoren alleine sind in der Lage, ein adäquates Feedback über die Lungeninflation zu geben, d.h. die Propriozeptoren der Atmungsmuskulatur oder der Thoraxwand sind dafür nicht zwingend notwendig

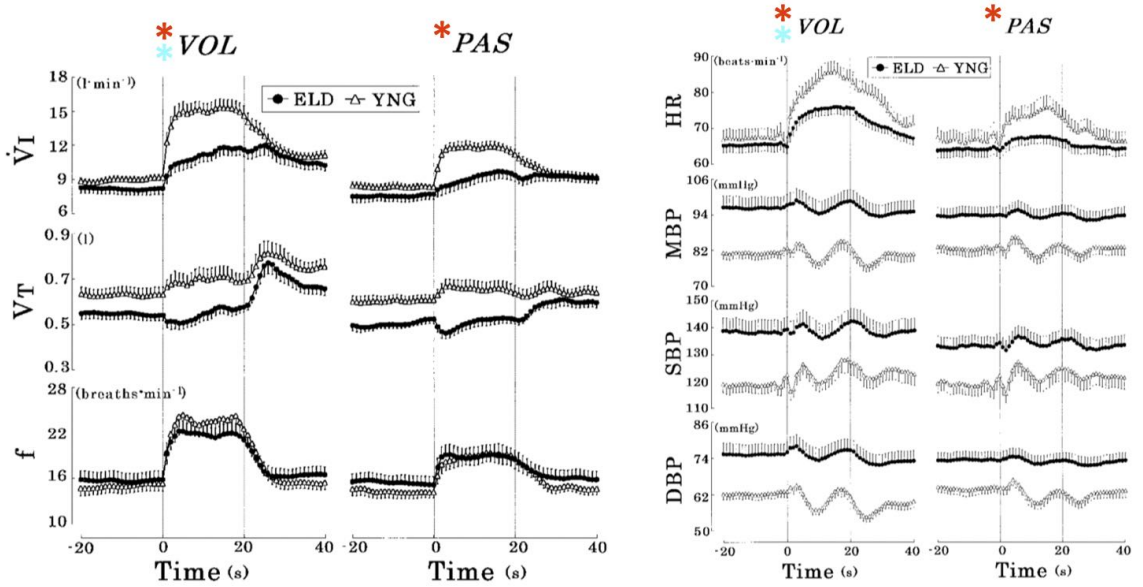
In diesem Experiment wurde den Patienten bei definierter Beatmung inspiratorisch CO_2 gegeben, um $P_{ET}CO_2$ (und somit das alveoläre und arterielle PCO_2) auf ein Niveau anzuheben, das Atemnot auslöst. Es ist bekannt, dass in diesem Fall eine Vertiefung der Atmung (Steigerung von V_T) zur Linderung der Atemnot führt, trotz unverändertem $P_{ET}CO_2$ (also trotz Erhöhung der insp. CO_2-Fraktion bei grösserem Zugvolumen bei unveränderter f_R). Interessanterweise konnten die Patienten aufgrund ihrer Wahrnehmung der Atemnot das Atemzugvolumen sogar selbständig erhöhen (durch einen speziellen, mundbedienten Mechanismus, der das Beatmungsgerät steuerte), sodass klar weniger Atemnot empfunden wurde. Mit andern Worten konnten die Personen sogar die subjektive Wahrnehmung von Atemnot in einen aktiven, motorischen Prozess umwandeln.



Atemnot-Rating bei 24-h-beatmeten Tetraplegikern in Abhängigkeit der Atemtiefe bei konstant erhöhtem $P_{ET}CO_2$. R: Ruhe, SC1: 1. Subject Control – Bedingung; CV_T: constant tidal volume; EC: Experimenter Control Bedingung; SC2: 2. Subject Control – Bedingung. Quelle: Bloch, Spengler et al. Am J Crit Care Med (1998).

Mechanorezeptoren bei Bewegung und Muskelarbeit

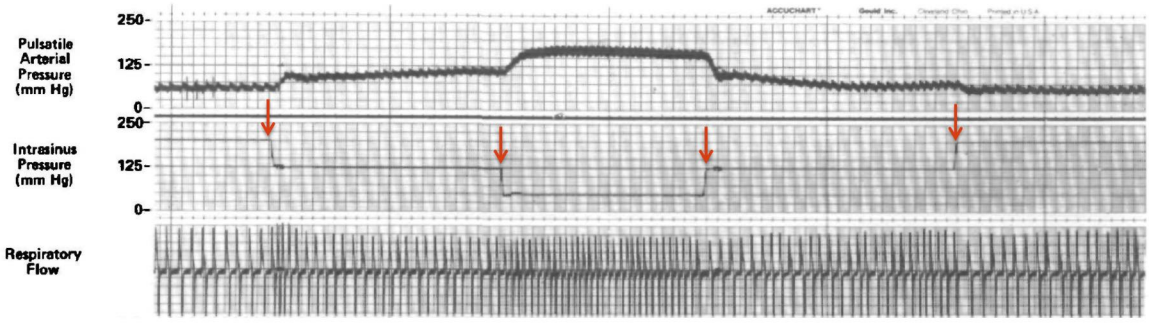
Bis zu mittleren Intensitäten körperlicher Aktivität kommt es im arteriellen Blut zu keiner signifikanten Änderung von P_aO_2 und P_aCO_2 (erst bei starker bis maximaler Belastung fällt der pH durch die Laktazidose). Die chemosensible Regulation spielt also bei diesen Intensitäten keine wesentlich Rolle. Die Steigerung der Ventilation bei Muskelarbeit ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen, u.a. auf bewegungsbedingt aktivierte **Afferenzen aus Muskeln, Sehnen und Gelenken, sowie** vermutlich auf eine von den motorischen Arealen ausgehende kortikale Komponente (**Mitinnervation**).



*Willkürliche (VOL) und passive (PAS) Bewegung der Beine während 20s bei älteren (ELD) und jüngeren (YNG) Personen. Es zeigt sich, dass passive Bewegung zu einer Koaktivierung des respiratorischen und kardiovaskulären Netzwerks führt und dass passive Bewegung sowohl eine (wenn auch verminderte) ventilatorische (links) wie auch eine Kreislauf (rechts) – Antwort zur Folge hat. *Afferenzen aus Muskeln, Sehnen und Gelenken; *Mitinnervation. Quelle: Ishida et al., J Appl Physiol, 2000.*

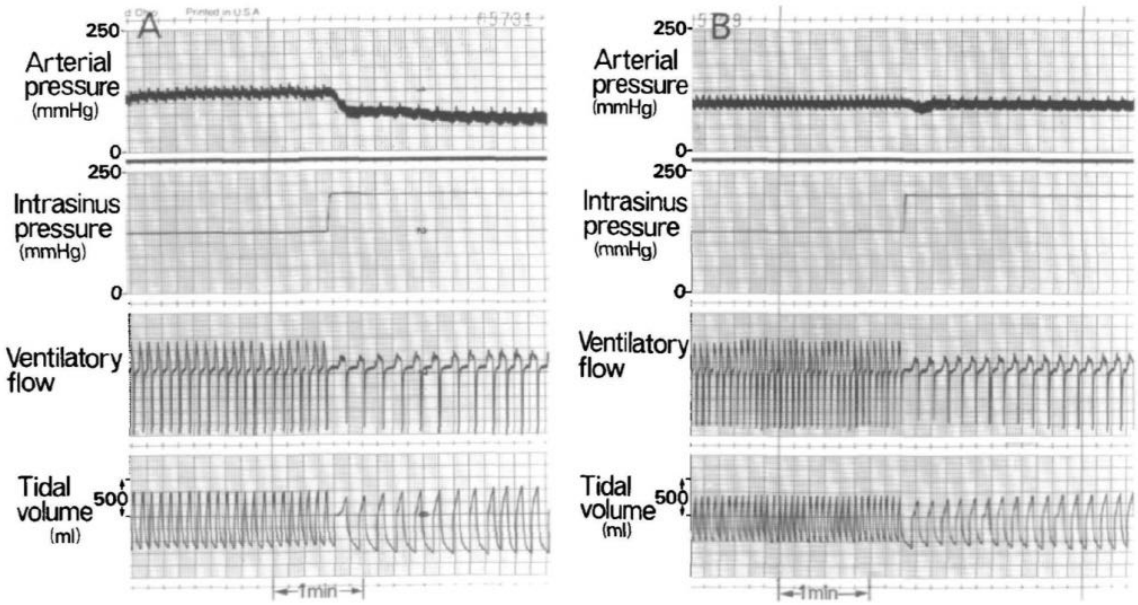
Pressorezeptoren (Barorezeptoren)

Eine Reduktion der Pressorezeptoren-Aktivität führt zu einer Steigerung der Atmung, eine Erhöhung der Pressorezeptoren-Aktivität führt zu einer Hemmung der Atmung, hier gezeigt am Beispiel eines vagotomierten Hundes, dessen Chemorezeptoren entfernt wurden (Abb. unten).



Erniedrigung und Erhöhung des Druckes im Sinus caroticum des Hundes (vagotomiert, Chemorezeptoren entfernt). Die Druckveränderung hat eine sofortigen Effekte auf den Atemfluss und den arteriellen Druck. Quelle: Brunner et al., Circ Res, 1982.

Das folgende Experiment am gleichen Modell zeigt, dass diese Veränderung nicht durch den reflektorisch veränderten arteriellen Druck zustande kam (wie bei A, links), denn bei B (rechtes) wurde der arterielle Druck konstant gehalten. Dennoch ist die gleiche Veränderung der Atmung sichtbar, was zeigt, dass die Druckerhöhung an den Pressorezeptoren per se zur Atemdepression führte.



Erhöhung des Druckes im Sinus caroticum des Hundes (vagotomiert, Chemorezeptoren entfernt) – ohne (links) und mit (rechts) Kontrolle des arteriellen Druckes. Die Druckerhöhung führt zu einer sofortigen Verlangsamung der Atmung. Quelle: Brunner et al., Circ Res, 1982.

Diese Beeinflussung von Herz-Kreislauf- und Atmungs-Variablen ist mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die anatomische Nähe der beiden Zentren zurückzuführen.

in brief

- Verschiedene **Mechanosensoren** in Lunge und Thorax dienen der Optimierung von Atemzugvolumen und Atmungsfrequenz, sowie dem Schutz der Atemwege und Lunge.
- Die **langsam-adaptierenden, pulmonalen Dehnungsrezeptoren** werden durch Dehnung des Bronchialbaums während der Inspiration aktiviert und begrenzen diese über Feedback mittels myelinisierten, vagalen Afferenzen an das Atmungszentrum. Dieser Lungendehnungsreflex wird **Hering-Breuer-Reflex** genannt. Diese Rezeptoren lösen auch eine Bronchodilatation und Tachykardie aus.
- Die **rasch-adaptierenden Dehnungsrezeptoren**, auch ‚Irritant Rezeptoren' genannt, sind freie, mechano- und chemosensible Nervenendigungen in den Atemwegen, welche ebenfalls über myelinisierte vagale Afferenzen zum Atmungszentrum projizieren. Sie reagieren auf mechanische und chemische Stimuli (Rauch, Ammoniak, Histamin u.a.) und lösen **Schutzreflexe**, (z.B. den Husten-Reflex, tiefe Inspiration bei Atelektasen) aus und sind vermutlich an der Bronchokonstriktion bei Asthma beteiligt.
- Die perikapillär liegenden **C-Fasern** reagieren ebenfalls auf verschieden mechanische und chemische Stimuli, und projizieren als unmyelinisierte Fasern zum Hirnstamm. Ihre Erregung löst häufig eine transiente Apnoe aus, welche in eine rasche, flache Atmung (rapid-shallow breathing) übergeht, sowie eine erhöhte Mucus-Produktion. Sie sind an **Schutzreflexen** beteiligt und werden speziell auch aktiviert bei perikapillären Flüssigkeitsansammlungen (Lungenödem u.a.).
- Wahrnehmung von **Atemnot** bedingt durch Hyperkapnie oder Hypoxie wird durch den afferenten Input der Lungenrezeptoren modifiziert.

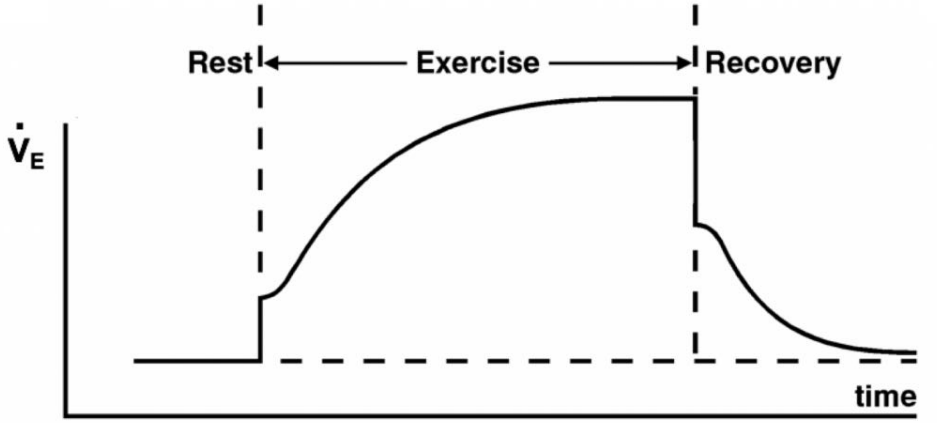
- Die **Propriozeptoren von Atmungsmuskulatur und Thorax** dienen dem Feintuning der Atmung.
- Die Aktivierung von **Mechanorezeptoren in Muskeln, Sehnen und Gelenken** steigern die Atmung bei passiver Bewegung, wenn auch in geringerem Masse als dies aktive Bewegung tut.
- Mechanosensoren in Blutgefässen (**Barorezeptoren, Pressorezeptoren**) führen bei Erregung zu einer Atemdepression, vermutlich aufgrund der Nähe von Atmungs- und Herz-Kreislauf-Zentrum im Hirnstamm.

Weitere, nicht rückgekoppelte Atmungsantriebe

- **Hormone**. Während der zweiten Zyklushälfte und in der Schwangerschaft führt der **Anstieg der Progesteronkonzentration** zur Hyperventilation: In der Schwangerschaft sinkt der arterielle PCO_2 auf ca. 30–32 mmHg, dies begünstigt den Übertritt von CO_2 aus dem fetalen in das mütterliche Blut. Auch **Adrenalin** führt zu einer Hyperventilation.
- **Zentrale und periphere Thermorezeptoren.** Sowohl eine Steigerung der Körperkern-Temperatur (im ZNS registriert), wie auch eine Stimulation der Thermorezeptoren der Haut führen zu einer Atmungssteigerung (erhöhter Metabolismus?, Ziel Abkühlung?), möglicherweise zu einer Hyperventilation.
- **Schmerzen im allgemeinen** können entweder eine Atmungssteigerung mit Hyperventilation auslösen, oder – wenn die Ursache **im Thorax/Abdomen-Bereich** lokalisiert ist – können sie auch zu einer Atmungshemmung führen. Letzteres erhöht das Risiko für postoperative, respiratorische Komplikationen (Atelektasen -> Lungenentzündung).
- **Emotionen**. Über das limbische System können verschiedene emotionale Zustände eine Steigerung der Ventilation hervorrufen (Angst, Anblick von Blut o.a.). Die dadurch entstehende Hyperventilation kann nebst Schwindel bis zur Hyperventilationstetanie führen.
- **Sprechen** übersteuert den Atemantrieb in Ruhe, während dies jedoch bei intensiver körperlicher Belastung nicht mehr möglich ist.
- **Mitinnervation** (s.u.)
- **Schlaf** (s.u.)
- **Willkürliche Apnoe** (siehe Kapitel Tauchphysiologie)

Mitinnervation

Bis zu mittleren Intensitäten körperlicher Aktivität kommt es im arteriellen Blut zu keiner signifikanten Änderung von PO_2 und PCO_2 (erst bei starker bis maximaler Belastung fällt der pH durch die Laktazidose). Die chemosensible Regulation spielt also bei diesen Intensitäten primär keine wesentliche Rolle. Die rasche Steigerung der Ventilation bei Muskelarbeit (und das rasche Abfallen bei Arbeitsende) ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen, u.a. auf bewegungsbedingt aktivierte Afferenzen aus **Muskeln, Sehnen und Gelenken, sowie** vermutlich auf eine von den motorischen Arealen ausgehende kortikale Komponente (**Mitinnervation**), welche über Kollateralen gleichzeitig zur Muskulatur und auch das Atmungszentrum innerviert.



***Atmungsantwort** (schematisch) **bei körperlicher Aktivität** (exercise) von mittlerer, konstanter Intensität. Der rasche Ansteig zu Beginn und Abfall am Ende der Belastung wird neuronalen Antrieben zugeschrieben, z.B. **Mitinnervation**, resp. von **Afferenzen aus Muskeln, Sehnen und Gelenken**. Quelle. Spengler*

Atmungsregulation im Schlaf

Wie oben erwähnt, kommt es während des Schlafes zu Veränderungen der Ventilation, der **Atemantrieb ist reduziert und der arterielle PCO_2 ist um wenige mmHg erhöht**. Im **non-REM-Schlaf** wird die Atmung überwiegend durch die chemosensorischen Antriebe (PCO_2 , s.o.) gesteuert. Im Wachzustand wird die Atmung unter anderem auch durch einen **tonischen Zustrom** aus der Formatio reticularis gefördert. Da dieser im Schlaf **entfällt**, kommt es zu einer Abnahme des Atemminutenvolumens bzw. der alveolären Ventilation um 1–2 $l \cdot min^{-1}$. Entsprechend fällt der arterielle PO_2 um 3–10 mmHg und der PCO_2 steigt um 4–8 mmHg. Während des **REM-Schlafes** ist der **Atemantrieb durch die zentralen Chemorezeptoren stark reduziert**. Die Atmung wird unter Umständen irregulär.

in brief

- Einige weitere Veränderungen modifizieren, nicht-rückgekoppelt, die Atmung.
- Veränderungen von **Hormonkonzentrationen** (Progesteron-, Adrenalin-, u.a. Erhöhungen steigern die Atmung)
- Eine Erhöhung der Körperkerntemperatur im ZNS oder der peripheren Temperatur werden über **Thermorezeptoren** in Haut und ZNS registriert und führen bei Temperaturerhöhung zu einer Ventilationssteigerung
- **Schmerzen** können zu einer Ventilationssteigerung (Hyperventilation) oder einer Reduktion der Atmung führen; letzteres, wenn Atemexkursionen die Schmerzen verursachen.
- **Emotionen** wie Angst, psychischer Schmerz, Anblick von Blut o.a. können zu einer Ventilationssteigerung und Hyperventilation führen.
- **Zentrale unwillkürliche Einflüsse** wie Mitinnervation oder Schlaf können die Atmung beeinflussen (steigern oder reduzieren).
- **Zentrale willkürliche Einflüsse** wie Sprechen, Singen oder Apnoetauchen etc. können die Atmung modifizieren oder den Atemrhythmus vorübergehend unterdrücken.

Study Questions

- Welche wichtige Muskelaktivierung erlaubt erst eine effektive, durch Atmungsmuskeln erzeugte Atmung? Welche pathophysiologischen Veränderungen kennen Sie, welche diese effektive Atmung stört?
- Die spontane, menschliche Atmung besteht aus 3 Phasen (I, PI und E2). Welche Bedeutung hat die PI-Phase atmungsmechanisch und welche grundsätzlich unterschiedlichen Aktivierungsmuster der Atmungsmuskulatur können in der E2-Phase unterschieden werden (Bedingungen?).
- In welchem zeitlichen Verhältnis stehen Inspiration und Exspiration in Ruhe und bei körperlicher Aktivität und wie ist dies mit der Herzaktion (Systole, Diastole) vergleichbar?
- Wie unterscheidet sich das Hecheln eines Hundes bezüglich Atmungsphasen und alveolärer Ventilation von einer normalen Spontanatmung?
- Welche Veränderungen in der Atmung erwarten Sie bei einer Beeinträchtigung der Hirnfunktion durch Entzündung, Verletzung, Druckerhöhung, Opiatmissbrauch, Aufenthalt in mittleren bis grossen Höhen, bei Herzinsuffizienz, oder kurz vor dem Hirntod?
- Welche Bedingung erwarten Sie im Liquor, wenn CO_2 rasch in H^+ und HCO_3^- überführt wird?
- Welche der folgenden Terme (Normoventilation, Hyperventilation, Hyperpnoe, Tachypnoe, Hypoventilation, Bradypnoe, Apnoe und Dyspnoe) passen – allenfalls unter gewissen, anzugebenden Bedingungen – zu a) einer Hyperkapnie, b) einer Hypoxie, c) der Ventilation einer Person mit BMI 50, d) einem Patienten mit schwerer COPD; und welche Veränderungen der Blutgase und der alveolären Gasgemische (relativ, nicht absolut) erwarten Sie bei a-c ? Gibt es eventuell spezielle Unterschiede im Schlaf?
- Erklären Sie, weshalb eine junge Touristin, die frisch auf dem Jungfraujoch (knapp 3’500 m ü. M.) angekommen ist, hyperventiliert und was dies für eine Bedeutung hat für die Oxygenierung (P_AO_2, P_aO_2, Sauerstoffsättigungskurve). Wie könnten Sie erklären, dass die Sauerstoffsättigung ihrer gleich grossen und gleich alten Kollegin um 5% höher liegt?
- Sie möchten in einer Studie den Effekt einer 1-monatigen Intervention auf die hyperkapnische Atmungsantwort einer Gruppe von gesunden Personen testen. Worauf achten Sie bei der HCVR-Messung vor/nach der Interventionsphase besonders?
- Setzen Sie die maximalen Atemminutenvolumina folgender Ursachen in die korrekte Reihenfolge: Maximale körperliche Aktivität, Hyperkapnie, Hypoxie, maximale willkürliche Ventilation
- Eine Person liegt auf der Intensivstation und die Physiotherapeutin bewegt die Beine erst passiv, anschliessend geht sie spazieren mit dem Patienten. Worauf sollte die Physiotherapeutin bei den Einstellungen des Beatmungsgerätes unter den zwei Bedingungen achten?
- Welche ventilatorischen Veränderungen erwarten Sie bei einer Person, die auf dem Kipptisch aufgestellt wird und wie begründen Sie diese?
- Welche Mechanismen führen bei körperlicher Aktivität zu einer sehr raschen Atmungs-Anpassung?
- Versuchen Sie zu erklären, weshalb hyperventilieren vor dem Apnoe-Tauchen

gefährlich sein könnte.

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

19

Tauchphysiologie

Lernziele[M]

Sie können

- die physiologischen Veränderungen beim willkürlichen Atemanhalten, sowie bei Wasserimmersion erklären
- die Unterschiede physiologischer Veränderungen von Apnoe-Tauchen, Schnorchel-Tauchen und SCUBA-Tauchen erläutern
- die pathophysiologischen Mechanismen im Rahmen von Tauchgängen überblicken, die unterschiedlichen Ursachen von Tauchunfällen differenzieren und deren Prävention erläutern

Ein Blick in Geschichte und Rekorde des Tauchens

Ein kurzer – zur allgemeinen Information gedachter – Blick in die Geschichte zeigt, dass **Tauchen** keine Erfindung der heutigen Zeit ist. Da das Meer Unmengen von **Nahrungsmitteln und Schätzen** beherbergt, wurde es schon immer vom Menschen genutzt. Seit jeher gehörte Fisch zu unserer Nahrung. Muscheln, Perlen, Schwämme oder Färbemittel wurden mittels Tauchen aus dem Meer geborgen. Um den Unterwasserraum zu erschliessen, entwickelte der Mensch mehr oder weniger brauchbare Hilfsmittel. Bei dem Versuch, sich der Meere habhaft zu machen, liessen viele Menschen ihr Leben. Erst **im letzten Jahrhundert** machte es die Technik möglich, das Tauchen der breiten Masse zugänglich zu machen. Leider nicht nur zum Vorteil aller. Durch den **Tauchtourismus** wird dieser noch relativ unberührte Lebensraum teilweise empfindlich gestört. Vor allem die Rücksichtslosigkeit einiger der Natur gegenüber hinterlassen ihre Spuren. Andererseits setzen sich auch immer mehr Menschen, die den Kosmos unter Wasser entdecken, für den Erhalt der Natur ein, um dieses sensible Ökosystem zu erhalten.

Das Tauchen in der **Antike** diente primär der Gewinnung von **Nahrungsmitteln, Gebrauchsgegenständen und Schmuck**. Im alten Ägypten (ca. 3000 v. Chr.) gab es Perlmutt, Perlen, Schwämme, Purpur und Korallen. Dies deutet darauf hin, dass schon in dieser Zeit getaucht wurde, um diese Güter zu bergen. Als Alexander der Grosse im Jahre 335 v.Chr. Elefanten beobachtete, die durch tiefes Gewässer wateten und Luft durch ihren Rüssel, der als Schnorchel diente, atmeten, wurde in ihm das Interesse an der Unterwasserwelt geboren. Nur wenig später wurden Taucherglocken aus Holz zu militärischen Zwecken konstruiert. Diese „cymbas amphidromes“ ähnelten einem etwa 2 Meter großen Holzfass, das mit Pech abgedichtet und mit Bronzebändern zusammengehalten wurde. Die Öffnung zeigte nach unten. Von dort konnte man ein- und aussteigen. Im Innenraum befand sich eine Bank zum Sitzen. Alexander ließ sich mit seinem Begleiter Nearchos in dem Fass zu Wasser. Mit Kupferbarren und Steinen beschwert, sanken sie ab. Als sie wieder die Oberfläche erreichten, war Alexander Beschreibungen zufolge wohlauf, sein Begleiter jedoch, wohl infolge des Sauerstoffmangels, bewusstlos.

Alexander der Grosse bei einem Tauchversuch. Quelle: Rusoke-Dierich, Tauchmedizin, Springer Verlag.

Im **Mittelalter** wurden einige Überlegungen angestellt, um Tauchgeräte für kriegerische Zwecke oder Bergung von Schätzen einzusetzen. Selbst Leonardo da Vinci (1452–1519) entwarf Pläne in seinem „Codex Atlanticus“ für Tauchanzüge oder Tauchboote. Ob diese Entwürfe tauchtauglich waren, ist fraglich. Einige Erfindungen wollte er aber der Menschheit nicht zugänglich machen „wegen der bösartigen Natur der Menschen, die dann auf dem Meeresgrund morden würden, indem sie Schiffe von unten aufbrechen und sie zusammen mit den darin befindlichen Menschen untergehen liessen“.

Das **17. Jahrhundert** wurde bestimmt von grossen Erkenntnissen über physikalische Zusammenhänge in der Natur. In ganz Europa entwickelte sich der Drang, die Gesetzmässigkeiten der Natur aufzudecken. Es wurden grundlegende Bausteine der heutigen Physik gelegt. Der italienische Mathematiker **Evangelista Torricelli** (1608–1647) entwickelte das Quecksilberbarometer (1 Torr = 1 mmHg = 133.322 Pa), **Blaise Pascal** (1623–1662) beschäftigte sich unter anderem mit den sich ändernden Druckverhältnissen über und unter Wasser. Pascal entwickelte eine Formel, die den Druck beschreibt. Sir **Isaac Newton** (1642–1727) beschreibt in seinem Buch „Philosophia Naturalis Principia Mathematica“ eine Vielzahl von physikalischen Gesetzmässigkeiten, die die Wissenschaft nachhaltig prägten. Sir **Robert Boyle** (1627–1691), entdeckte 1660 die Abhängigkeit zwischen Druck und Volumen bei Gasen. Das von ihm und zeitgleich vom Franzosen Abbe **Edme Mariotte** (1620–1684) beschriebene Gesetz ist eines der wichtigsten Gesetze des Tauchens, das Boyle-Mariotte’sche **Gesetz: P×V = konstant**. Gabriel **Daniel Fahrenheit** (1686–1736) entwickelte 1715 das erste Quecksilberthermometer. **Anders Celsius** (1701–1744), entwickelte eine andere Art der Einteilung zur Tempera-

turbestimmung.

Edmond Halley (1656–1742) meldete erstmals, dass ein Versuch geglückt sei, eine **Taucherglocke** mit einem schlauchversorgten Tauchanzug zu verlassen. Später kam er auf den Gedanken, die Taucherglocken mit Frischluft aus Fässern zu versorgen, die von der Oberfläche herabgelassen wurden. Bei Tauchtiefen unter 10 Metern wurde die Glocke direkt von der Oberfläche mit Luft versorgt. Die Luft wurde mit Blasebälgen über Lederschläuche in die Tauchglocke gepumpt. Verbrauchte Luft wurde über einen zweiten Schlauch nach außen befördert, beziehungsweise über ein Ventil abgelassen.

Taucherglocke. Quelle: Rusoke-Dierich, Tauchmedizin, Springer Verlag.

John Lethbridge entwarf 1749 einen Tauchapparat, der ihn seinerzeit zu einem reichen Mann machte. Aus Geldnot heraus machte er sich Gedanken, wie er versunkene Schätze in der Themse bergen konnte. Sein Tauchapparat bestand aus einem etwa 2 Meter langen Eichenfass, an dessen Kopfende eine Sichtscheibe eingelassen war. Die Arme wurden durch eine mit Ledermanschetten bestückte Öffnung durchgesteckt. Somit konnten auch Arbeiten unter Wasser durchgeführt werden. Im Inneren herrschte auch während der Tauchgänge normaler atmosphärischer Luftdruck. Es handelte sich also um ein Mini-U-Boot. Die Luft konnte nur an der Oberfläche erneuert werden.

Tauchapparat von Lethbridge. Quelle: Rusoke-Dierich, Tauchmedizin, Springer Verlag.

John Scott Haldane (1860–1936) stellte in seinem Buch „Respiration“ die Grundlagen der **Stufendekompression** vor. Er prägte den Begriff der „ewigen Nullzeit“ von Tauchtiefen mit weniger als 10 Metern Wassertiefe. Seine Berechnungen zur Sättigung bzw. zu Entsättigung fliessen in die heutigen Tabellen und Tauchcomputer ein.

Bahnbrechend für die Entwicklung des Tauchens war 1943 die **Entwicklung eines neuen Atemreglers** durch **Jacques Yves Cousteau.** Nahezu zeitgleich 1944 reichte Dr. **Christian James Lambertsen** ein Patent für ein Tauchgerät für die US Navy ein, das er später als „**SCUBA**“ (Self-contained underwater breathing apparatus) bezeichnete.

Der **Schweizer** Professor **Albert Bühlmann** (USZ) entwickelte in den frühen 1960er--Jahren seine **Tauchtabellen**, die sich an Haldane anlehnen. Sie enthalten 16 verschiedene Kompartimente von 2.65 bis 635 Minuten. Die Berechnung ist abhängig von der Übersättigung und dem Umgebungsdruck. Die Kompartment-Halbwertszeiten seiner Tabellen verlaufen linear. Die Besonderheit seiner Tabellen, die den absoluten Druck berücksichtigen, ermöglichen die **Berechnung von Bergtauchgängen**. Später in den 1980er-Jahren wurden diese Tabellen von ihm modifiziert und für die Schweizer Sporttauchtabellen herangezogen.

Etwa zeitgleich zu Bühlmann entwickelte **Hempleman** das **Diffusionsmodell**, das ein gelöstes Phasenmodell ist. Dr. **Robert Workman**, der als Arzt der US Navy tätig war, prägte den Begriff der M-Werte in der Dekompressionstheorie. Workman griff die Theorie der Übersättigung von Haldane auf und modifizierte dies mit seinen Forschungsergebnissen. Die Haldanschen Berechnungen zeigten eine Schwäche in grossen und langen Tauchgängen. Er korrigierte die von Haldane postulierte Ratio von 2:1 für den tolerierten Überdruck gegenüber dem Umgebungsdruck auf 1.58:1. Workman stellte fest, dass die schnellen Kompartimente eine grössere Überdruck-Ratio tolerieren als die langsamen.

Auch das **Apnoetauchen** (Freitauchen, d.h. Tauchen mit angehaltener Luft) fand in dieser Zeit immer mehr Anklang. Immer wieder wurden neue **Tieftauchrekorde** aufgestellt. In den 50 und 60er-Jahren schien ein Überschreiten der 50-Meter-Marke rein rechnerisch unmöglich. Immer wieder wurde die „absolute“ Tieftauchgrenze durchbrochen und korrigiert. Tödliche Unfälle nach der Jagd um neue Rekorde ereigneten sich ständig. Ein langjähriges Kopf-an-Kopf-Rennen lieferten sich Jacques Mayol und Enzo Maiorca. Erst durchbrachen sie die damals unvorstellbare 50-Meter-Marke und schon kurz darauf

auch die 100-Meter-Marke. Der heutige Rekord (per April 2020) im Tieftauchen liegt bei 130m (mit Flossen; Alexey Molchanow, Ru, 2018), resp. bei 214 m (mit Gewichten und Schlitten; Herbert Nitsch, A, 2007).

Es gibt jedoch **ganz unterschiedliche Disziplinen** im Tauchsport. So ist heute das reine Luftanhalten ebenfalls eine Disziplin. Lange hielt sich im ‚Guinness Buch der Rekorde' der Rekord, den der amerikanische **Anästhesist Dr. Keats** und sein **Assistent Robert Foster** im Jahr **1959** in einem Hörsaal an der Harvard University aufstellten: Keats erreichte 13:35, Foster **13:45**. Diese Zeiten erreichten sie nach 30 min Atmen von reinem Sauerstoff. Der heutige Rekord (April 2020) liegt bei den Männern bei **24:03:45** (Aleix Segura Vendrell, 2016), bei den Frauen bei **18:32:59** (Karoline Meyer, 2009), ebenfalls nach Sauerstoffatmen. Heute werden die Rekordversuche jedoch nicht mehr im Hörsaal durchgeführt, sondern auf dem Bauch im Wasser liegend mit Anzug inkl. Kapuze. Bedingung ist, dass der/die Rekordhalter(in) bei Beendigung des Versuches noch bei Bewusstsein ist und Antworten kann.

Aleix Segura Vendrell bei seinem Rekord 2016. Quellen: www.guinnessworldrecords.com; www.youtube.com/watch?v=L89kY5ewgqU

in brief

- Seit jeher tauchten Menschen zum Fang von Fisch oder Sammeln von Muscheln, Perlen, Schwämmen oder Färbemittel, als **Freitaucher** (**Apnoe-Taucher**) oder mit (mehr oder weniger tauglichen) Hilfsmitteln. Viele Taucher starben jedoch dabei.
- Erst im 20. Jahrhundert brachten fundamentale Entdeckungen wie das Prinzips der „**ewigen Nullzeit**" (Basis für die **Stufendekompression** [J.S. Haldane] und **Tauchtabellen** [Albert Bühlmann, USZ]) und die Entwicklung eines neuen Prinzips des **Atemreglers** für das Flaschentauchen (J.Y. Cousteau und, unabhängig, C.J. Lambertsen, self-contained underwater breathing apparatus, SCUBA) einen Entwicklungsschub für das **Flaschentauchen** (**SCUBA-diving**) mit Pressluft.

Physiologie von Apnoe und Wasserimmersion

Eine **Apnoe-Dauer** wird einerseits durch die Veränderung der Blutgase (Anstieg von P_aCO_2, Abfall P_aO_2) bestimmt, andererseits spielt auch die Unterdrückung des natürlichen Atmungsrhythmus eine Rolle, wie schon Fowler (1954) zeigen konnte. In diesem Versuch durften Personen am Breakpoint des Atemanhaltens, d.h. wenn der Atem willkürlich nicht mehr länger angehalten werden kann, ein Gasgemisch atmen, das mit grosser Wahrscheinlichkeit hypoxischer und hyperkapnischer war als das alveoläre Gasgemisch (8.2% O_2, 7.6% CO_2, Rest N_2). Danach konnten die Personen, trotz nicht verbesserter Blutgase die Luft nochmals für gut 10 s anhalten (s.u.). Natürlich spielt auch der Motivationsgrad der Person, welche den Atem anhalten möchte, eine Rolle.

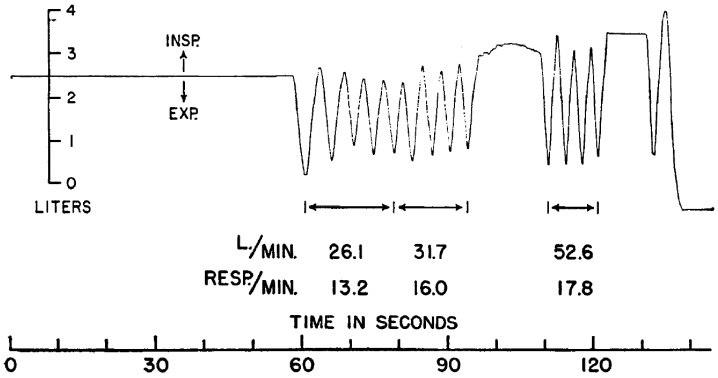


FIG. 1. Spirometric record of successive periods of inspiratory breath-holding and rebreathing of a mixture containing 8.2% of oxygen and 7.5% of carbon dioxide.

Atemanhalte-Experiment. Quelle: Fowler, J Appl Physiol, 1954.

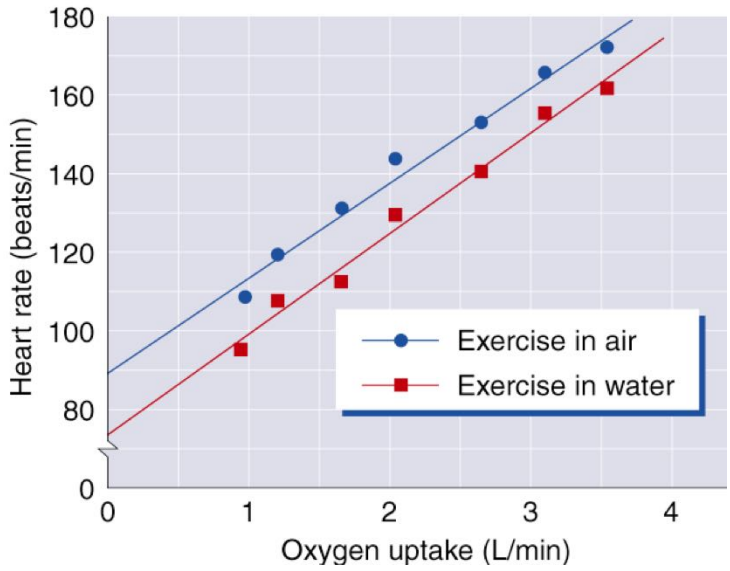
Auch die Wasser-Immersion allein löst unterschiedliche Veränderungen aus.

Wasserimmersion: Kardio-respiratorische Effekte

Der sogenannte **Tauchreflex** tritt bei vollständiger Immersion ins (kalte) Wasser auf. Es kommt reflektorisch zu einer **Apnoe**, einer **Bradykardie** und einer **Vasokonstriktion** der Haut mit dem Ziel einer Wärme und Energiekonservierung. Die Stärke des Reflexes zur Verlangsamung des Herzschlages ist umso ausgeprägter, je kälter das Wasser ist. Der Tauchreflex ist stärker ausgeprägt bei tauchenden Säugern als bei Menschen, wobei er bei Kindern stärker ausgeprägt ist als bei Erwachsenen.

Als **Kälteschock**-Reaktion wird die Kombination genannter **kardiovaskulärer mit respiratorischen Reflexen** bezeichnet, wenn der Körper ohne den Kopf in kaltes Wasser (< 25 °C) eintaucht: Initial erfolgt eine tiefe Einatmung, anschliessend eine substantielle Hyperventilation (je kälter das Wasser, desto grösser der Stimulus, max. bei 10 °C). Die funktionelle Residualkapazität (FRC) wird dadurch erhöht, was das Gefühl der Atemnot verstärkt.

Weitere Veränderungen im Herz-Kreislauf-System treten beim Schwimmen aufgrund des erhöhten hydrostatischen Druckes auf (auch an der Wasseroberfläche). So sind der **venöse Rückfluss**, das **Blutvolumen in der Lunge**, das **Schlagvolumen** und das **Herzminutenvolumen** erhöht und als Folge tritt eine erhöhte **Diurese** (Urinproduktion) ein. Die immersions-spezifischen Veränderungen, z.B. die Bradykardie, können auch bei körperlicher Leistung im Wasser noch beobachtet werden, sodass z.B. bei gleicher erhöhter Sauerstoffaufnahme wie über Wasser eine tiefere Herzfrequenz beobachtet wird (Abb.).

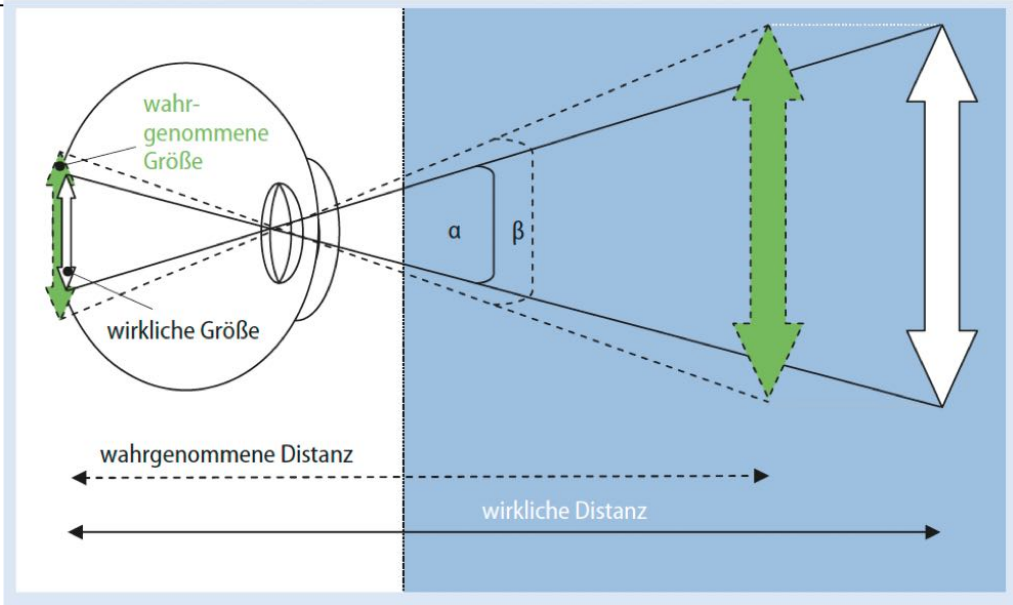


Wasserimmersion: Thermoregulation

Im Rahmen der **Thermoregulation** ist zu beachten, dass Wasser die Wärme 26x besser leitet als Luft. Der Wärmeverlust im kalten Wasser erfolgt hauptsächlich aufgrund der Konvektion. Gesamthaft ist der Wärmeverlust im Wasser rund 4x grösser als in der Luft (Konvektion, Strahlung, Wärmeleitung, Verdunstung). Zum Beispiel sinkt die Körperkerntemperatur bei Immersion in 15 °C – kaltes Wasser um – 2.1 °C•h^{-1}. Kalte **Muskeln** haben eine reduzierte Verkürzungsgeschwindigkeit, das Faserrekrutierungsmuster ist verändert und sie ermüden rascher. Kaltes Wasser verändert den **Metabolismus**. Es fördert die Adrenalin- und Noradrenalin-Sekretion, was Glykogenolyse und Lipolyse fördert (mehr freie Fettsäuren im Blut).

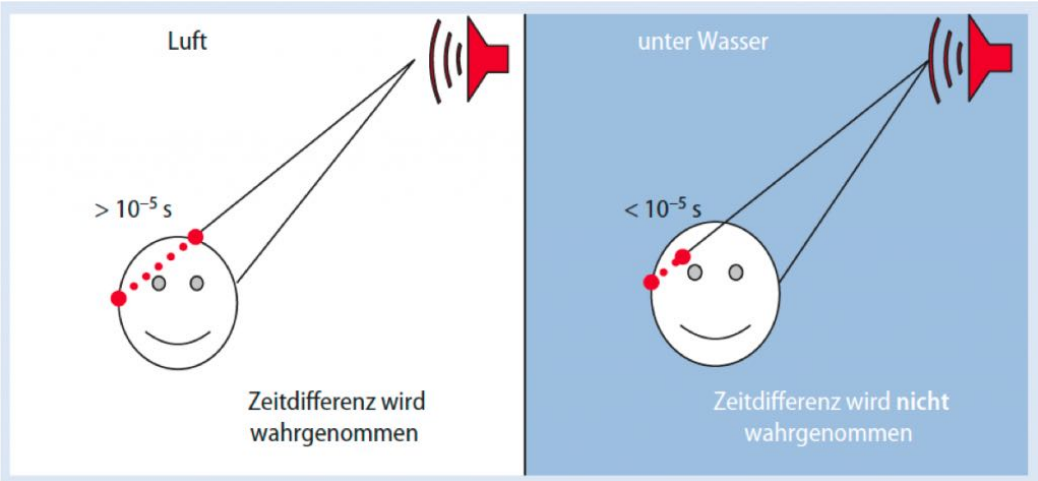
Wasserimmersion: Sinneswahrnehmungen

Auch die **Sinneswahrnehmungen** sind im Wasser verändert. Unter Wasser ist ein anderes Medium an der Grenzfläche zum **Auge**. Wasser hat einen anderen Brechungsindex als Luft. Um scharf zu sehen wird deswegen eine **Taucherbrille** benötigt. Dabei entsteht eine Lichtbrechung *vor* dem Auge, am Glas der Taucherbrille zwischen Wasser und Luft und eine Lichtbrechung *am* Auge, zwischen Luft und Auge. Der Brechungsindex von Wasser (1.33) im Vergleich zur Luft (1.000292) ist 4/3. Die Gegenstände scheinen ca. 1/3 grösser und um ¼ näher.



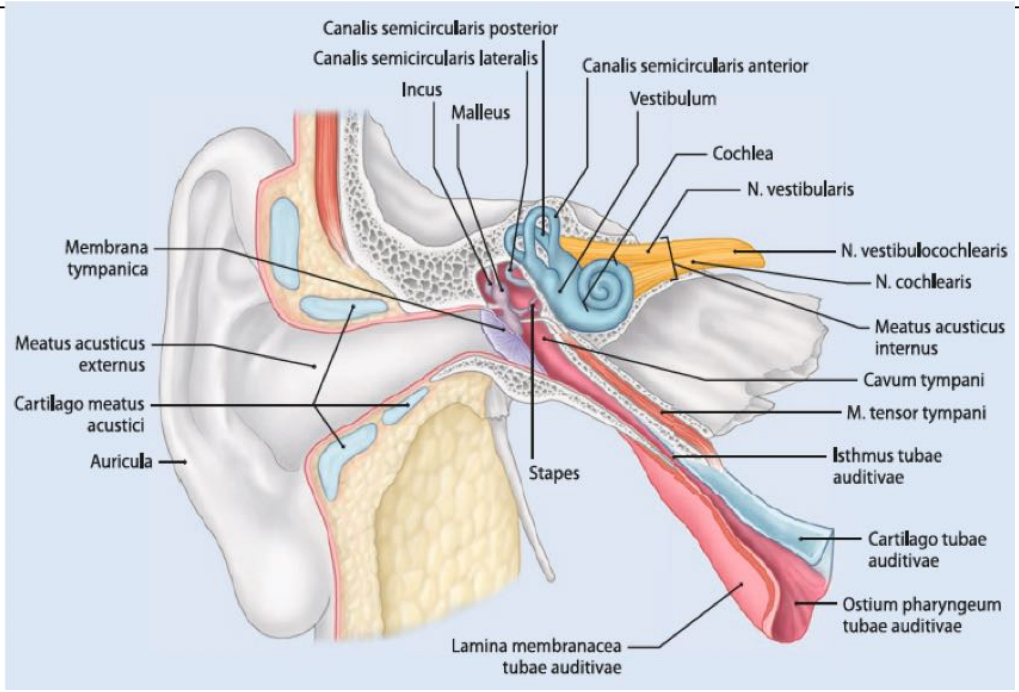
Sichtverhältnisse über und unter Wasser. Quelle: Rusoke-Dierich. Tauchmedizin. Springer Verlag.

Auch das **Hören** ist verändert. In der Luft erreichen schräg eintreffende Schallwellen die beiden Ohren zu unterschiedlichen Zeitpunkten und mit unterschiedlicher Intensität. Die gerade noch erkennbare Richtungsabweichung beträgt ca. 4 Grad, was eine Zeitdifferenz von ca. 5–10 ms des Eintreffens der Schallwellen an beiden Ohren bedeutet. Die Schallleitgeschwindigkeit im Wasser ist um das 4-fache höher ist als in der Luft. Dadurch erreichen die Schallwellen der gleichen Quelle die beiden Ohren in kürzeren (im Beispiel zu kurzen) Abständen. Die **räumliche Differenzierung** einer Schallquelle ist viel schwieriger (im Beispiel nicht mehr möglich). Ein herannahendes Boot kann somit nicht mehr mit der gleichen Präzision geortet werden.



Schalleitung über und unter Wasser. Quelle: Rusoke-Dierich. Tauchmedizin. Springer Verlag.

Auch die **Orientierung** im Raum kann erschwert sein.



Äusseres, Mittel- und Innen-Ohr. Quelle: Rusoke-Dierich. Tauchmedizin. Springer Verlag.

Informationen von Gleichgewichtsorgan und Augen sind in der Vierhügelplatte im Mittelhirn miteinander gekoppelt. Deswegen kann man sich bei einer Irritation des Gleichgewichtsorgans (Bogengänge) durch kaltes Wasser in den Gehörgängen unter Umständen nicht mehr richtig orientieren, insbesondere im freien Wasser oder im Dunkeln, wenn wenig optische Orientierungspunkte vorhanden sind. So kann auch ein akutes Schwindelgefühl auftreten.

in brief

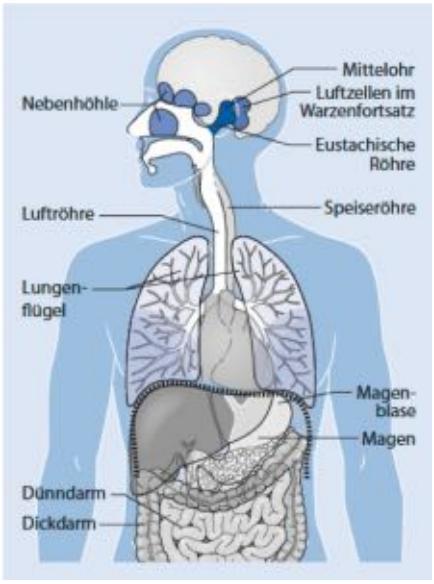
- Die **Apnoe-Dauer** ist sowohl durch die sich verändernden Blutgase, insbesondere den Anstieg des P_aCO_2, also auch durch die Unterdrückung des spontanen Atmungsantriebs und die dadurch fehlenden afferenten Signale der Mechanorezeptoren limitiert.
- Der **Tauchreflex** aufgrund plötzlicher vollständiger Wasser-Immersion führt zu Apnoe, Bradykardie und Vasokonstriktion in der Haut.
- Unvollständiges Eintauchen in kaltes Wasser führt zur **Kälteschock-Reaktion** mit initialer, tiefer Einatmung und anschliessender Hyperventilation (je kälter desto stärker). Die funktionelle Residualkapazität (FRC) ist dabei erhöht, was das Gefühl der Atemnot verstärkt.
- Beim Schwimmen sind der venöse Rückfluss, das Blutvolumen in der Lunge, das Schlavolumen, und das Herzminutenvolumen vergrössert, was die Diurese erhöht.
- Der **Wärmeverlust** im kalten Wasser (Wasser leitet Wärme 26x besser als Luft) ist rund 4x grösser als in der Luft. Im kalten Wasser sind **Muskelfunktion** und **Metabolismus** verändert.
- Auch **Sinneswahrnehmungen** sind im Wasser verändert: Gegenstände scheinen (aufgrund des grösseren Brechungsindexes von Wasser) mit Taucherbrille **grösser** und **näher**, die **räumliche Differenzierung von Schallwellen** ist aufgrund der grösseren Schallleitungsgeschwindigkeit des Wassers erschwert; kaltes Wasser kann das Gleichgewichtsorgan

(Bogengänge) irritieren, sodass eine **räumliche Orientierung** erschwert sein kann.

Spezifische Aspekte beim Sport- und Freizeittauchen

Effekte der Druckveränderungen mit ändernder Tauchtiefe unabhängig von der Tauchtechnik

Mit **zunehmender Tauchtiefe** unterliegt der Körper zusätzlichen, durch den zunehmenden hydrostatischen Druck bedingten Einflüssen, denn dieser zunehmende Umgebungsdruck (**pro 10 m Tauchtiefe plus** 1 atm, resp. **ca. 1 bar**, 100kPa oder ca. 750 mmHg) wirkt sich sowohl auf gasgefüllte Körperhöhlen (durch Gaskompression), wie auch auf die Blutgase (durch erhöhte Partialdrucke, veränderte Löslichkeit) und auf das gesamte Gewebe aus. Diese Veränderungen und die assoziierte Gefahren hängen sowohl mit der **Tauchtiefe**, wie z.T. auch mit der **Dauer** auf den entsprechenden Tiefen zusammen und werden im Folgenden näher beleuchtet.



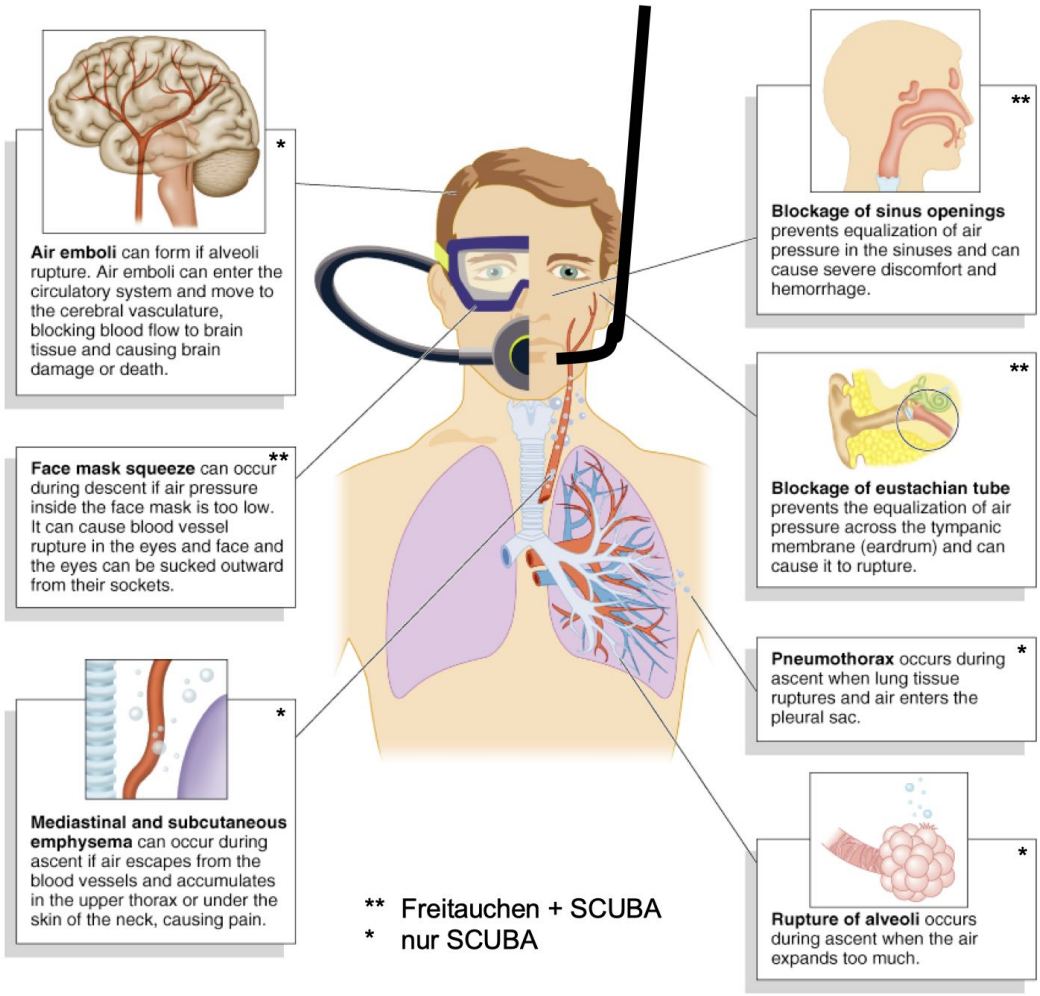
Gasgefüllte Hohlräume im Körper. Quelle: Rusoke-Dierich. Tauchmedizin. Springer Verlag.

Der nachfolgende Film zeigt die Effekte des **Boyle-Mariotte**'schen **Gesetzes** (P•V = konstant) beim Ab- und wieder Auftauchen auf eindrückliche Art und Weise. Die beiden Glasflaschen sind initial mit Luft gefüllt. Dieses Volumen verringert sich mit zunehmender Tauchtiefe. Anhand des Ballons wird ersichtlich, was mit Trommelfell oder Blutgefässen passieren könnte, wenn sie mit einem abgeschlossenen, luftgefüllten Raum in Kontakt stehen.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=2928

Quelle: Youtube (www.youtube.com/watch?v=t8wFIMbMJvs)

Die folgende Abbildung fasst häufige **Barotraumata**, welche mit dem erhöhten Druck beim Tauchen assoziiert sind, zusammen.



Tauch-assoziierte Barotraumata. Quelle: Kenney, Wilmore, Costill. Physiology of Sport and Exercise. Human Kinetics.

Da sich das Luftvolumen in den Körperhöhlen mit zunehmender Tauchtiefe und steigendem Druck verringert, kann dies zu Barotraumata führen, falls **kein Druckausgleich** erfolgt. Dies gilt für Stirn- und Kieferhöhlen, sowie für das Mittelohr bei zum Beispiel durch eine Erkläl̈tung verlegte Luftverbindungen. Falls kein Druckausgleich (Erhöhung des Druckes in diesen luftgefüllten Kompartimenten) erfolgt, kann dies zu **Schmerzen**, **Ruptur von Blutgefässen und Membranen** (Abb. unten) in Stirn- und Kieferhöhle, sowie im Mittel0hr führen, ja sogar zur **Ruptur des Trommelfells**.

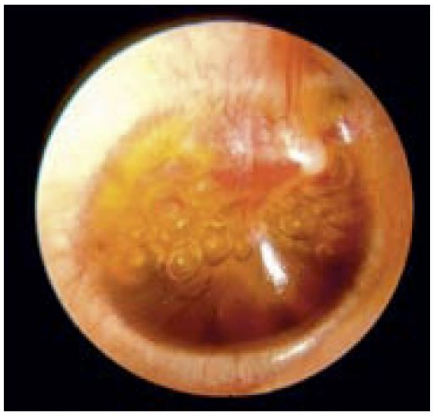


Abbildung 13a Gelblich seröser Erguss mit Luftblasen in der Paukenhöhle durch Minderbelüftung des Mittelohres auf Grund fehlenden Druckausgleiches (leichtes Barotrauma des Mittelohres)

Abbildung 13b Diskrete hämorrhagische Suffusionen im Trommelfell. (Leichtes bis mässiges Barotrauma des Mittelohres)

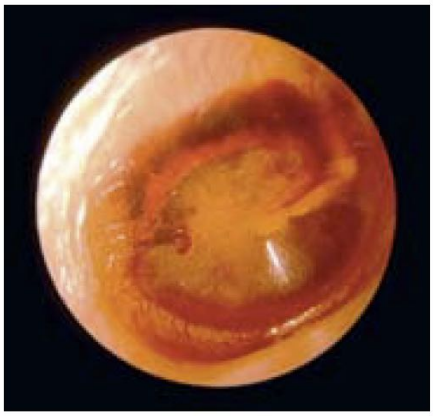


Abbildung 13c Trommelfell mit deutlichen interstitiellen Blutungen im Randbereich (Deutliches Barotrauma des Mittelohres mit Trommelfellverletzung).

Abbildung 13d Ausgeprägte hämorrhagische Suffusion des Trommelfelles, kombiniert mit blutigem Erguss in der Paukenhöhle (ausgeprägtes Barotrauma des Mittelohres).

Bilder: Hawke Library, Toronto, Kanada

Trommelfell mit unterschiedlichen Schweregraden des Baroraumas.

Daher muss während des Ab- und Auftauchens der Druck möglichst oft ausgeglichen werden (schlucken, pressen bei zugehaltener Nase beim Abtauchen), bevor die Druckdifferenz zu gross wird und die Verbindungen (z.B. die Eustach'sche Röhre zwischen Nasen-Rachen-Raum und Mittelohr) nicht mehr geöffnet werden können.

Auch bei vollständigem **Verschluss des äusseren Gehörgangs** – durch Ohrstöpsel oder Cerumen (mit Lufteinschluss zwischen Verschluss und Trommelfell) – kann nota bene ein Barotrauma des Trommelfells entstehen, sofern die Eustach'sche Röhre den Druckausgleich erlaubt. In diesem Fall würde beim Abtauchen das Trommelfell nach aussen gedrückt, während es nach innen gedrückt würde, falls sich der Gehörgang erst beim Auftauchen, z.B. durch aufgequollenes Cerumen, verschliessen würde.

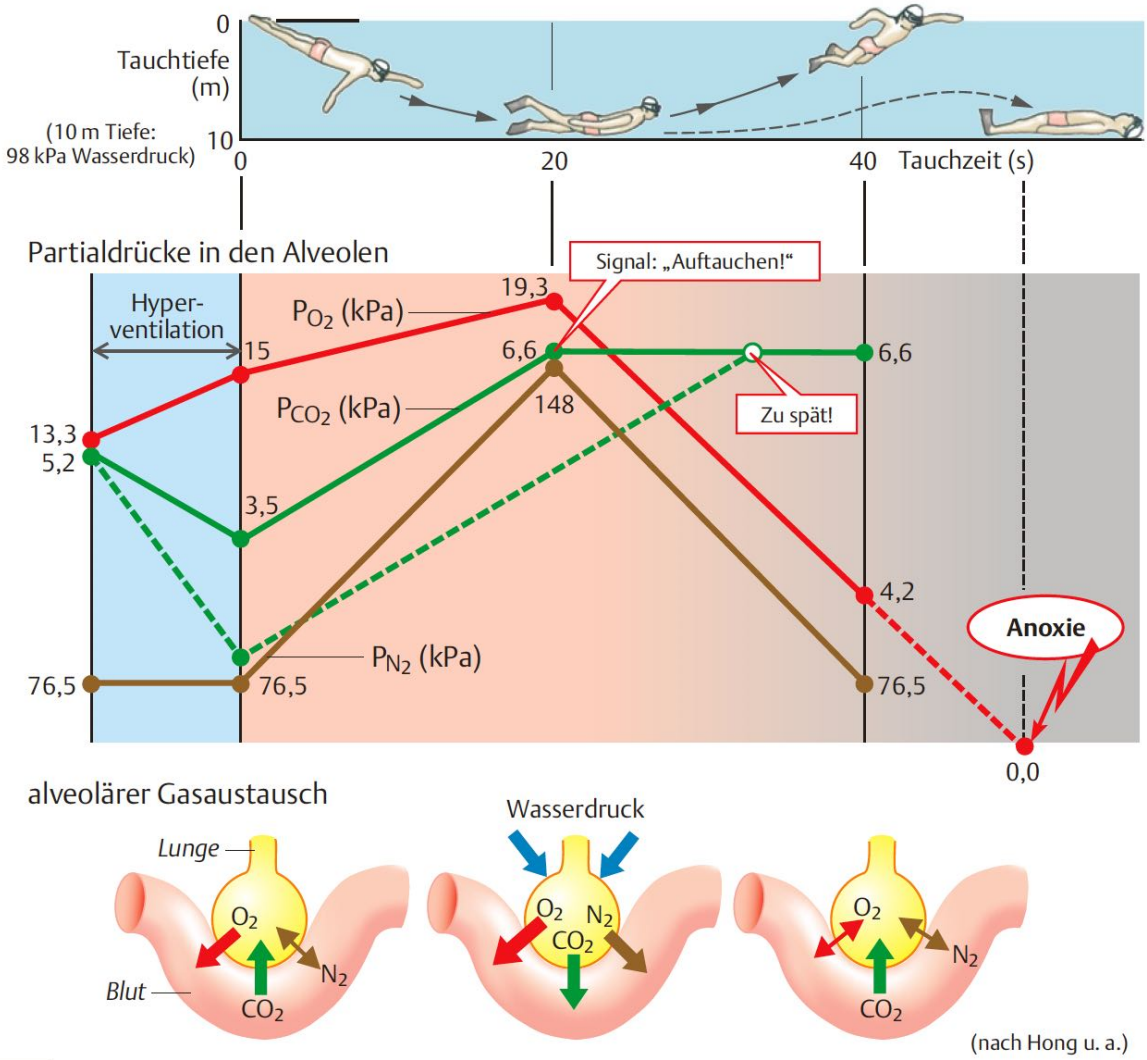
Ein analoges Problem entsteht beim Tragen einer **Tauchbrille**. Das Luftvolumen verringert sich mit zunehmender Tiefe, was ohne Druckausgleich zum Reissen von Gefässen innerhalb und ausserhalb des Auges führen kann, wie untenstehende Abbildung zeigt. Da durch den „Sog" das Auge praktisch „aus" der Augenhöhle gezogen wird, muss unbedingt darauf geachtet werden, dass keine Schwimmbrille, sondern eine Taucherbrille mit Einschluss der Nase getragen wird und durch die Nase ein aktiver Druckausgleich erfolgt.

Die oberen Bilder zeigen Barotraumata als Folge fehlenden Druckausgleichs innerhalb einer Tauchbrille. Die unteren Bilder zeigen geeignete und nicht geeignete Brillen zum Tauchen. Quelle: Rusoke-Dierich. Tauchmedizin. Springer Verlag und www.

Apnoe- und Schnorchel-Tauchen (Freitauchen)

Effekt der Hyperventilation

Beim Tauchen ohne Hilfsmittel, also mit Apnoe (Atem anhalten), ist zu beachten, dass **Hyperventilation** vor dem Tauchen ein potentiell **tödliches Risiko** darstellen kann. Bei angehaltener Luft, steigt der CO_2-Partialdruck im Blut (P_aCO_2), da das im Körper produzierte CO_2 nicht abgeatmet wird, ebenso sinkt der Sauerstoff-Partialdruck im Blut (P_aO_2). Von diesen beiden Gasen verursacht bei gegebenen Veränderungen CO_2 das stärkere Atemnot-Signal, also das Signal zum Auftauchen. Das zeigt sich dadurch, dass durch Senken des initialen P_aCO_2 mittels Hyperventilation vor dem Abtauchen die Tauchdauer verlängert werden kann. Der Verlauf der Partialdrücke in der Alveole, sowie Ausmass und Richtung des alveolären Gasaustausches sind für einen solchen Tauchversuch (10 m tief, 40 s Dauer) in der folgenden Abbildung gezeigt.

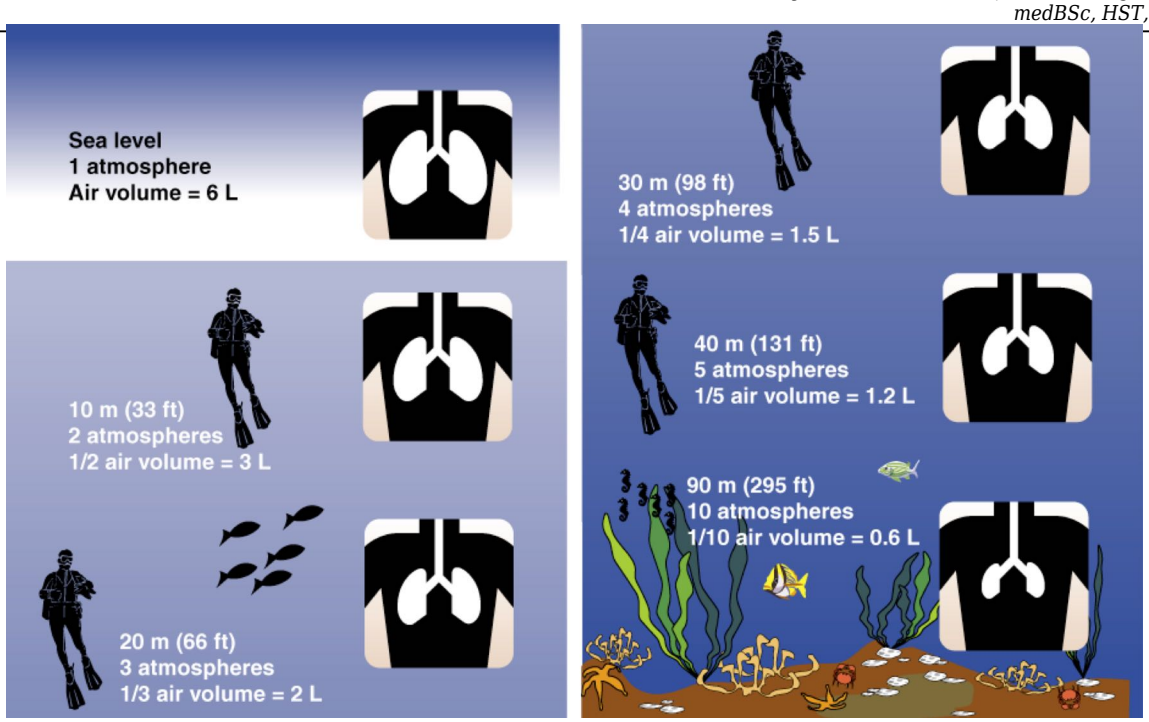


Verlauf der Blutgase (rot: P_AO_2; grün P_ACO_2; braun: P_AN_2) beim Tauchen auf 10m Tiefe mit unterschiedlichen Intensitäten der Hyperventilation (grün ausgezogen: ‚wenig' Hyperventilation; grün unterbrochen: ‚viel' Hyperventilation). Quelle: Silbernagl et al. Taschenatlas Physiologie. Thieme Verlag.

Die anfängliche Hyperventilation senkt den PCO_2 (grüne, ausgezogene Linie) und steigert etwas den PO_2 (rote Linie) in der Alveole (und im Blut). Das Tauchen in 10 m Wassertiefe verdoppelt den Druck auf den Körper und dadurch auf die Alveolen, wodurch die alveolaren Partialdrücke (P_ACO_2, P_AO_2, P_AN_2) stark erhöht werden. Aus den Alveolen gelangt deshalb vermehrt O_2 ins Blut, und auch CO_2 fliesst jetzt in dieser Richtung. Erreicht der P_aCO_2 eine bestimmte Grösse (hier 6.6 kPa im Blut), ist die Atemnot soweit angestiegen, dass sie den Schwimmer zum auftauchen drängt. Beim Auftauchen sinkt der PO_2 in Blut und Alveole jedoch rapid ab (O_2-Verbrauch + Druckentlastung!) und der alveoläre O_2-Austausch hört auf. Auf Höhe der Wasseroberfläche erreicht der PO_2 einen gerade noch tolerierbaren Wert (im grün ausgezogenen Fall). Wird hingegen vor dem Tauchen übermässig hyperventiliert, dann kommt das Signal „Auftauchen!“ zu spät und der PO_2 sinkt vor Erreichen der Wasseroberfläche auf null ab. Bewusstlosigkeit und Tod durch Ertrinken sind die Folge (unterbrochene Linien).

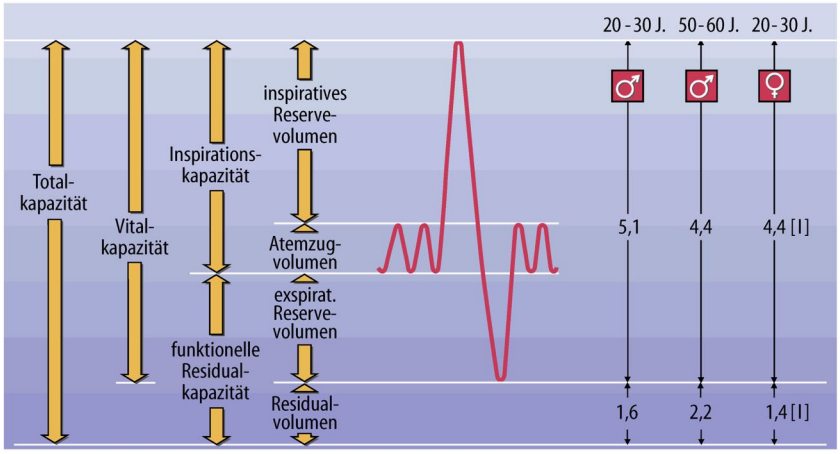
Maximale Apnoe-Tauchtiefe

Beim Apnoe-Tauchen ist die **theoretisch maximale Tauchtiefe** durch das anfängliche Gasvolumen in der Lunge definiert, da bei Verdopplung des Druckes das Volumen halbiert wird (Abb. unten).



Veränderung des Lungenvolumens mit zunehmender Tauchtiefe bei Apnoe. Quelle: Kenney, Wilmore, Costill. Physiology of Sport and Exercise. Human Kinetics.

Bei einer Tiefe, welche das Lungenvolumen auf das **Residualvolumen** reduziert, ist demnach die theoretische Limite für das Apnoe-Tauchen erreicht. Beispiele sind in der folgenden Abbildung ersichtlich. Tauchen auf grössere Tiefen kann beim Ungeübten ein Lungenödem auslösen.



Mann 20-30 J	TLC = 6.7	RV = 23.9%	Pmax = 4.2 bar	max. Tiefe	= 32 m
Mann 50-60 J	TLC = 6.6	RV = 33.3%	Pmax = 3.0 bar	max. Tiefe	= 20 m
Frau 20-30 J	TLC = 5.8	RV = 24.2%	Pmax = 4.1 bar	max. Tiefe	= 31 m

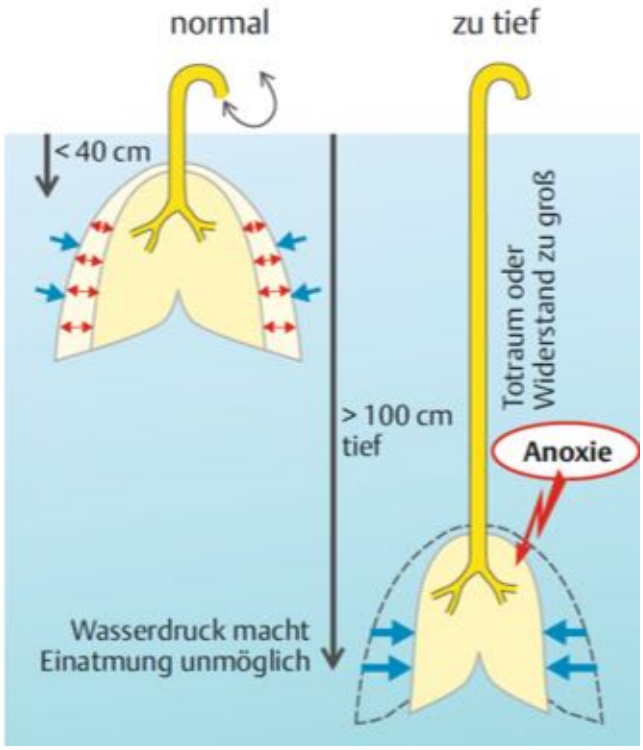
Max. Tauchtiefe bei Erreichen des Residualvolumens. Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag. (ergänzt)

Die aktuellen **Weltrekorde** (gemäss aidainternational.org) von Herbert Nitsch (214m, A) und Tanya Streeter (160m, 2002), zeigen jedoch, dass auch grössere Tauchtiefen ohne Schaden überlebt werden können, mit entsprechendem Training. Dies sind jedoch die Ausnahmen!

Aspekte des Schnorchelns

Beim **Schnorcheltauchen** ist das richtige Design des Schnorchels essentiell. Eine Verlängerung des Schorchels würde zu einer Erhöhung des Totraums, was u.U. zu einer

ausschliesslichen Totraumventilation ohne Frischluftzufuhr führen könnte, und – aufgrund der steigenden Rohrlänge und Gasdichte – zu einem erhöhten Atemwiderstand und dadurch bedingt einer grösseren Atmungsarbeit, und zusätzlich, aufgrund der tieferen Wasserimmersion des Schwimmers zu einer grösseren Atmungsarbeit aufgrund des Wasserdrucks auf den Thorax führen. Schon auf 1 m Tiefe beträgt der zusätzliche Druck auf den Thorax 0.1 bar (ca. 102 cmH_2O), was allein schon den meisten Personen das Einatmen nicht mehr erlaubt, wenn man sich vergegenwärtigt, dass inspiratorische Maximaldrucke dieser Grössenordnung höchstens bei jungen Männern gesehen werden, und zwar produziert bei RV (mit zunehmender Inspiration kann bekanntlich die Atmungsmuskulatur zunehmend weniger Druck erzeugen).



Gründe, die gegen eine Schnorchel-Verlängerung sprechen. Quelle: Silbernagl et al. Taschenatlas Physiologie. Thieme Verlag.

Somit ist eine Schnorchel-Verlängerung auch bei einem allfälligen Einweg-Ventil (kein Totraum-Problem) und grossem Durchmesser (‚kein' Widerstands-Problem) trotzdem keine gute Idee. Grössenordnungen von ≤ 35 cm Länge und 18-25 mm Durchmesser (für Erwachsene) gelten daher als Guideline.

SCUBA-Diving (Flaschentauchen)

Jährlich finden sich Schlagzeilen wie die Folgenden in der Zeitung, denn SCUBA-Diving bringt zusätzliche Risiken mit sich.

Tödlicher Tauchunfall im Vierwaldstättersee

09.04.2008 | 09:09:09

VITZNAU LU. Ein 57-jähriger Schweizer ist am vergangenen Sonntag bei einem Tauchunfall im Vierwaldsättersee in Vitznau LU ums Leben gekommen.

Die Obuktion der Leiche ergab, dass der Mann an einem Lungenriss gestorben ist. Laut Mitteilung der luzernischen Strafuntersuchungsbehörden vom Mittwoch ereignete sich der Unfall am Sonntag etwa um elf Uhr. Eine Gruppe von vier Tauchern stieg beim Brougier-Park in den See.

Beim gemeinsamen Tauchgang hatte einer der Taucher Probleme mit dem Atemregler. Er entschloss sich zu einem sofortigen Notaufstieg. Dabei erlitt er den Lungenriss.

Die Rega hatte vor Ort erfolglos sofortige Wiederbelebungsversuche unternommen. Der Verstorbene lebte im Kanton Aargau. (SDA)

Zwei Verletzte bei Tauchunfall im Zürichsee

Aus noch unbekannten Gründen mussten zwei Taucher am Freitag vor Herrliberg einen Notaufstieg einleiten. Dabei zogen sich die beiden Männer leichte Verletzungen zu.

Bei einem Tauchunfall sind im Zürichsee vor Herrliberg zwei Sporttaucher verletzt worden. Sie mussten mit Ambulanzen ins Spital gebracht werden. Nach Angaben der **Kantonspolizei Zürich** befanden sich die zwei Taucher kurz nach 15 Uhr vor der Badeanlage Steinrad in einer Tauchtiefe von rund 40 Metern. Nach sieben Minuten kam es aus noch unbekannten Gründen zu einem Zwischenfall. Die 28- und 33-jährigen Taucher leiteten einen Notaufstieg ein und schwammen selbständig an Land.

Während weitere Taucher die beiden Verletzten sofort mit Sauerstoff versorgten, informierte ein weiterer über die Notrufnummer 117 die kantonale Seepolizei. Die verunfallten Taucher wurden nach einer Erstversorgung mit zwei Ambulanzen ins Spital gefahren.

Nebst der Kantonspolizei Zürich standen die Gemeindepolizei Männedorf, die REGA mit Notarzt sowie zwei Sanitätsfahrzeuge von Männedorf bzw. Schutz und Rettung im Einsatz. Die Verletzungen der beiden Taucher seien eher leichter Natur; sie schwebten nicht in Lebensgefahr, sagte Polizeisprecher Stefan Oberlin auf Anfrage der Nachrichtenagentur sda. Näheres zum Tauchunfall konnte er nicht sagen. (kpn/sda)

TagesAnzeiger, 17.5.2012

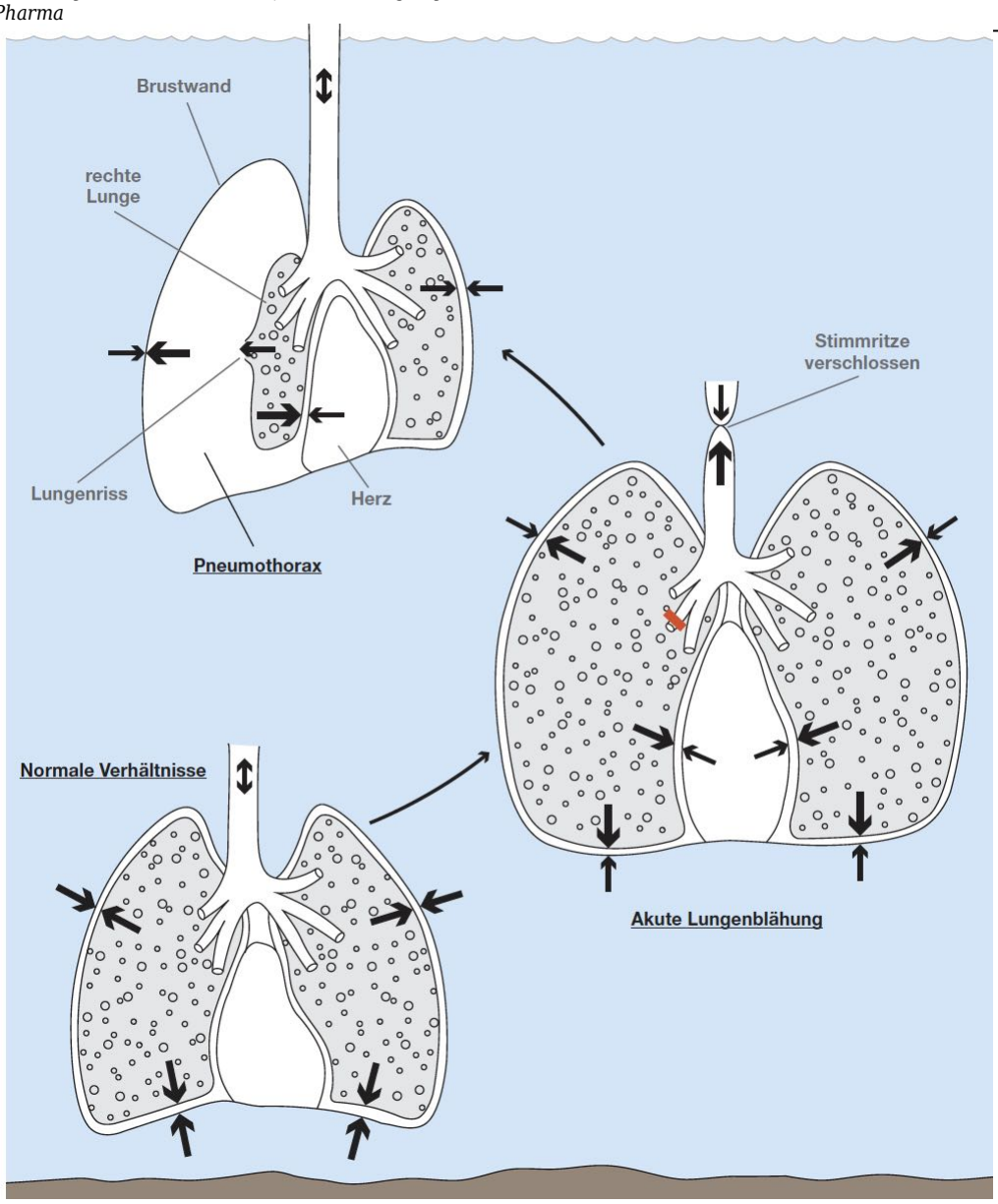
Abgesehen davon, dass die in der Flasche mitgeführte Pressluft nur eine **beschränkte Tauchdauer** erlaubt, bringt das Flaschentauchen zusätzlichen Gefahren mit sich, nämlich **Lungenschäden** und **Gasembolien** aufgrund eines zu raschen Auftauchens, sowie **Sauerstoff- oder Stickstoff-Intoxikationen** als Folge zu langer und/oder tiefer Tauchgänge, was nachstehend näher beleuchtet wird.

Tauchdauer

Bezüglich mitgeführter **Pressluft** (oder anderer Gasgemische) ist zu beachten, dass das Gasgemisch mit steigender Tiefe dichter wird und somit weniger Volumen für die Atmung zur Verfügung steht. So würden zwar z.B. 10 l Luft bei 200 bar Druck ausserhalb des Wassers (auf Meereshöhe) 2000 l Luft entsprechen, in 10 m Tiefe jeoch, bei doppelten Druck, sind es nur noch 1000 l und in 30 m Tiefe, also bei 4-fach höherem Druck als ausserhalb des Wassers, nur noch ein Viertel, also 500 l. Bei einer angenommenen Ruhe-Atmung von rund 10 $l \bullet min^{-1}$ würde diese Menge Luft auf 30m Tiefe also für 50 min reichen (ausserhalb des Wassers für > 3h), wobei die Tauchdauer auf 30 m Tiefe bei einem Tauchgang natürlich kürzer sein müsste, da Ab- und Aufsteigszeit dazu kommen.

Barotraumata der Lunge und deren Folgen

Ein Überdruck in der Lunge und als Folge ein Barotrauma entsteht, wenn beim Auftauchen die sich ausdehnende Luft nicht ausreichend ausströmen kann, sei es aus einem Lungenteil, zum Beispiel infolge einer Bronchitis (air trapping; rote Linie in der Abb. unten) oder aus den Lungen an sich wegen eines Verschlusses der Glottis, z.B. aufgrund von Panik bei einem Notaufstieg (wie vermutlich beim tödlichen Unfall im Vierwaldstädtersee). Bei einem **peripheren Lungenriss** durch die Pleura visceralis kann es zu einem **Pneumothorax** (oder sogar zu einem Spannungspneumothorax oder einem Hämatopneumothorax) kommen. **Symptome** des Pneumothorax sind plötzlicher, einseitiger Thoraxschmerz, Atemnot und Tachykardie. Bei der Untersuchung finden sich die bekannten klinischen Zeichen wie eingeschränkte Atembewegung der Thoraxwand, hypersonorer Klopfschall und ein abgeschwächtes bis aufgehobenes Atemgeräusch. Radiologisch fällt auf der betroffenen Seite eine fehlende Lungenzeichnung sowie eine Verziehung des Mediastinalschattens zur Gegenseite hin auf. Daher ist es wichtig, dass Taucher lernen, bei einem Notaufstieg unbedingt „auszuatmen“, d.h. die Glottis offen zu halten.



Entstehung eines Lungenrisses bei Notaufstieg und verschlossener Stimmritze (alternativ könnte dies auch bei einseitiger Überblähung infolge Bronchitis, rote Linie, der Fall sein) als Folge der Luft-Expansion. Quelle: SUVA.

Bei einem **zentralen Lungenriss** kann die Luft ins Mediastinum entweichen. Handelt es sich um grössere Gasmengen, entsteht ein **Mediastinal- und Hautemphysen**, das sich meist zum Hals und Nacken hin über den ganzen Rumpf und sogar den Kopf ausbreiten kann. Symptome entstehen nur in schwereren Fällen (heisere, blecherne Stimme, Völlegefühl in der Brust, retrosternaler Schmerz, Atemnot, Schluckbeschwerden, bisweilen sogar Schock und Bewusstlosigkeit infolge Einflussstauung). Objektiv zeigen sich Befunde wie die typische knisternde Schwellung der Haut an Hals und Brust, abgeschwächte Herztöne oder ein mit der Herzaktion verbundenes Knistern.

Wenn Alveolen zerreissen, besonders wenn sie im Inneren der Lunge liegen (zentraler Lungenriss), werden häufig Blutgefässe mit eröffnet und Atemgas dringt in sie ein. Erreichen die entstandenen Blasen den grossen Kreislauf, so entstehen arterielle **Gasembolien** mit entsprechenden Durchblutungsstörungen in allen möglichen Organen, vor allem in Gehirn, Rückenmark und Herzkranzgefässen. Die Symptome dieser Gasembolien werden im Rahmen der Dekompressionskrankheit (s.u.) besprochen.

Gaslöslichkeit in Abhängigkeit der Tiefe und der Gewebe, Intoxikation

Wie erwähnt nehmen mit zunehmender Tiefe und zunehmendem Druck auch die Gaspartialdrucke zu:

Tiefe (m)	Umgebungs-Druck (mmHg)	P_iO_2 (mmHg)	$\%O_2$, was P_iO_2 auf 0 m ergäbe	P_iN_2 (mmHg)
0	760	159	20.9	600
10	1'520	318	10.5	1'201
20	2'280	477	7.0	1'802
30	3'040	636	5.3	2'402

Da nach dem **Gesetz von Henry** die in einer Flüssigkeit gelöste Gasmenge C eines Gases proportional dem Partialdruck P dieses Gases an der Oberfläche der Flüssigkeit und proportional einem Löslichkeitskoeffizienten α ist, d.h. $\mathbf{C_{Gas} = \alpha_{Gas} \cdot P_{Gas}}$, werden mit zunehmender Wassertiefe respektive mit zunehmendem Druck grössere Gasmengen im Körper gelöst. Weil die pharmakologische Wirkung eines Stoffes, auch eines gasförmigen, von seiner in den Körper aufgenommenen Menge abhängt, können Gase unter hohem Druck Wirkungen zeigen, die sie unter normalem Atmosphärendruck nicht aufweisen.

Zentrale Einflüsse

Inerte, das heisst reaktionsträge **Gase**, welche normalerweise keine chemischen Bindungen mit Zellbestandteilen eingehen (z.B. Stickstoff, N_2), können gleichwohl die Funktion von Nervenzellen beeinflussen und eine narkotische Wirkung erzeugen. Dabei spielt unter anderem die Lipidlöslichkeit der Substanz eine wichtige Rolle. Man nimmt an, dass Inertgase, wenn sie in erhöhter Konzentration in Zellen eindringen, deren Membraneigenschaften verändern beziehungsweise mit Rezeptorproteinen interferieren und dadurch die Wirkung von Neurotransmittern beeinflussen.

Stickstoffnarkose

Tauchen mit Pressluft kann mit zunehmender Tiefe zu einer **Euphorie** mit gehobener Stimmung, **Kritiklosigkeit**, **verlangsamtem Denken** und **Störung der neuromuskulären Koordination** führen, genau wie bei einem beginnenden Alkoholrausch (15 m sollen ca. 1 Glas Martini auf nüchternen Magen entsprechen). Bisweilen beginnt der „Tiefenrausch“ auch mit unbegründeten **Angst- und Schreckreaktionen**. Eine klare Tiefenlimite lässt sich für den Tiefenrausch nicht definieren. Allgemein geht man aber davon aus, dass je nach Kondition (und weiteren Faktoren wie Schlafmangel oder körperliche Anstrengung) **ab 30**-40 **Metern** in zunehmenden Masse mit diesem Phänomen zu rechnen ist. Von 60 m Tiefe an wird jede psychische und physische Leistung absolut unzuverlässig und ab 100 bis 150 m muss mit Bewusstlosigkeit gerechnet werden. Nimmt der Stickstoff-Partialdruck durch Aufsteigen in geringere Tiefe ab, verschwinden alle diese Symptome wieder. Es ist daher ratsam bei Tauchgängen > 30 m Stickstoff durch Helium zu ersetzen.

Sauerstoffvergiftung

Bei längerer Dauer > 10 m Tiefe oder in grösseren Tiefen auch nach kurzer Dauer (≥ 30 m schon nach 30 min) können sich Symptome einer Sauerstoffvergiftung zeigen wie **Sehprobleme**, rasche, flache Atmung (**rapid shallow breathing**) wie auch **Zuckungen und Krämpfe**, die schlimmstenfalls tödlich enden können. Gründe dafür sind unter anderem die reduzierte O_2-Abgabe aus dem Blut ins Gewebe, die reduzierte CO_2-Aufnahme

aus dem Gewebe ins Blut (da Hb mit O_2 besetzt ist), sowie eine Vasokonstriktion im Hirn aufgrund des hohen P_aO_2. Ein sofortiges Aufsteigen (mit Begleitung) in geringere Tiefen ist in diesem Fall angezeigt.

Dekompressionskrankheit (Gasembolie)

Für die **Geschwindigkeit der Gasaufnahme und Gasabgabe** ist die Partialdruckdruckdifferenz **zwischen Körperflüssigkeiten** (Blut und Gewebe) und Alveolargas einerseits sowie die Durchblutung des betreffenden Gewebes andererseits massgebend. Blut und Gewebe ertragen ein gewisses Mass an Übersättigung durch gelöste Gase, ohne dass eine relevante Blasenbildung auftritt. Bühlmann (USZ) bestimmte die maximal tolerierten Überdrücke experimentell und errechnete mit diesen Daten die Halbwertszeiten für 16 hypothetische Gewebe. **Bei zu raschem Abfall des Umgebungsdruckes**, also bei zu raschem Aufstieg, wird die Übersättigung in Blut und Gewebe allerdings so gross, dass sich **Gasblasen** bilden. Blasen in Flüssigkeiten können praktisch uneingeschränkt wachsen. Im Gewebe wirkt ihrem Wachstum allerdings der Gewebedruck entgegen. Bühlmann hat aufgrund seiner Experimente daher **Tauchtabellen** erstellt, die festlegen, wie lange auf welcher Tiefe gefahrlos getaucht werden darf und in welcher Geschwindigkeit nach den spezifischen Tauchtiefen und Zeiten aufgetaucht werden darf, resp. auf welchen Tiefen allenfalls ein Stop eingelegt werden muss. Heute übernehmen diese Aufgabe Tauchcomputer.

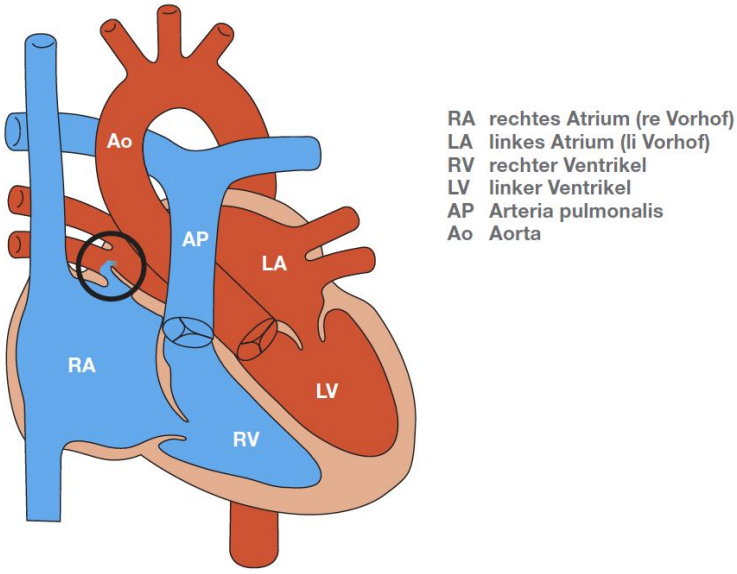
Bei sehr schnellem Auftauchen, das heisst mit einer Geschwindigkeit von mehr als 15 m•-min^{-1} aus über 40 m Tiefe, können auch nach kurzen Tauchgängen **potentiell gefährliche Gasblasen von 0.03–2 mm Durchmesser** im Blut entstehen und im arteriellen Kreislauf, vor allem in **Hirn, Rückenmark und Herz,** Gasembolien hervorrufen, die sich in Bezug auf ihre Konsequenzen in nichts von denjenigen nach einem Barotrauma, beispielsweise der Lungen, unterscheiden.

Arterielle Gasembolien sind primär schwere Dekompressionszwischenfälle. Sie können zum Tod oder zu lebenslänglicher Invalidität führen. Schon die geringsten Symptome, vor allem von Seiten des Hirnes und des Rückenmarkes, sind sehr ernst zu nehmen, zum Beispiel das Einschlafen der Extremitäten. Die **Symptome** treten oft schon während der Dekompression auf, spätestens aber einige Stunden danach. Zeichen für eine Gasembolie sind **Müdigkeit** und **Juckreiz,** sowie **Schmerzen in Zähnen, Muskeln und Gelenken (Ellbogen, Schultern, Knie)**, und **schwerwiegendere Symptome im ZNS** (Verwirrung, Benommenheit, Konzentrationsschwäche und retrograde Amnesie, Sprech- und Sehstörungen, Schwindel, Krämpfe, Muskelschwächen, Paresen und Hemiparesen sowie Bewusstlosigkeit; fokale zerebrale Symptome im Rückenmark: Parästhesien in den Beinen, bisweilen auch gürtelförmig am Stamm verteilt; anfänglich gleichartig lokalisierten, mitunter starken Schmerzen, folgen Spasmen, Paresen oder Lähmungen der Extremitäten, die in schweren Fällen in Para- und Tetraplegien übergehen können; Schädigungen des unteren Rückenmarkes führen zu Störungen der Miktion und allenfalls der Defäkation; seltener sind Embolien im Bereiche des Innenohres mit Übelkeit, Schwindel, Ohrgeräuschen und oder Hörverlust, oder koronare Gasembolien mit typischen anginöse Beschwerden und Ischämiezeichen im EKG).

Beim raschen Auftauchen treten auch **venöse Gasblasen** in grosser Zahl auf. Sie gelangen **in die Lungen**, wo sie zurückgehalten und normalerweise über die Atmung eliminiert werden. Allerdings können die Bläschen **unter Umständen** den Lungenfilter durchdringen – beispielsweise über pulmonale Shunts – und auf diese Weise **arterielle Gasembolien** verursachen. Eine massive Anschoppung der Lungen mit Gasblasen führt zu Thoraxschmerzen, Atemnot, und Reizhusten; im angelsächsischen Sprachgebrauch wird dieser Symptomenkomplex als «Chokes» bezeichnet.

Im Falle eines **offenen Foramen ovale** (engl.: patent foramen ovale, **PFO**), was bei ca. 25-30% der erwachsenen Bevölkerung der Fall ist, können Gasblasen direkt vom rechten

in den linken Vorhof übertreten. Normalerweise ist der Druck im rechten Herzvorhof geringer als im linken und das PFO bleibt geschlossen. Kommt es hingegen zur Drucksteigerung im rechten Vorhof, derart, dass dieser denjenigen im linken übertrifft, öffnet sich der ventilartige Verschluss des PFO und es können Blut und darin mitgeschwemmte Gasblasen direkt vom kleinen in den grossen Kreislauf gelangen und eine arterielle Gasembolie verursachen. Das **Risiko** für einen **N_2-Embolus im Gehirn** ist beim PFO **3--fach erhöht**. Beim PFO werden daher besondere Vorsichtsmassnahmen empfohlen, resp. es kann mittels eines Implantates verschlossen werden.



Offenes Foramen ovale. Quelle: SUVA.

Prävention der Dekompressionskrankheit

Zur **Prävention** solcher Gasemboli dienen, wie erwähnt, Tauchtabellen, wobei sich heute die Taucher praktisch ausnahmslos eines **Tauchcomputers**, der – ähnlich einer Uhr – am Handgelenk getragen wird, bedienen.

Beispiel eines Tauchcomputers. Quelle: SUVA.

Dieser misst sämtliche relevanten Daten, zum Beispiel den **atmosphärischen Druck**, den **Wasserdruck** (zur Berechnung der Tiefe) und die **Zeit**. Das Rechenprogramm **bestimmt** die für das Auftauchen erforderlichen **Dekompressionsstopps** sowie Sicherheitshalte. Auf dem Display werden verschiedene Warnungen angezeigt, beispielsweise beim Überschreiten der Nullzeit oder zu raschem Aufstieg. Weiterentwickelte sogenannte gas-

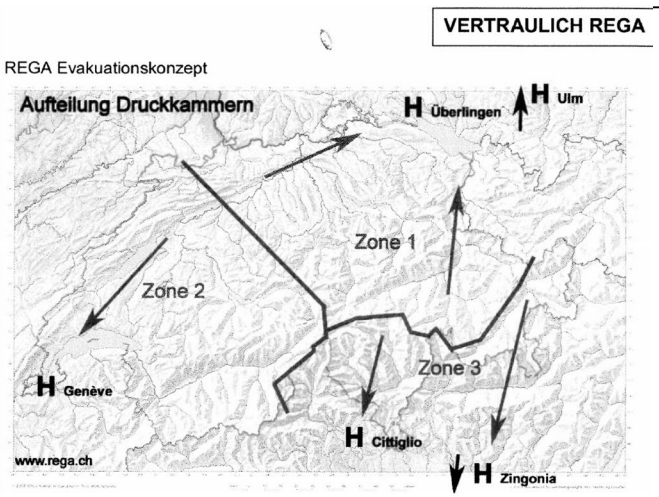
integrierte Modelle überwachen zudem den Atemluftverbrauch und geben zu jedem Zeitpunkt die noch verbleibende Tauchzeit an. Tauchcomputer vermögen auch komplizierte Tauchprofile (sogenannte Multilevel-Tauchgänge) zu berechnen, die früher mit Hilfe von Tabellen kaum getaucht werden konnten. Dennoch sollte auf die Planung des Tauchganges nicht verzichtet werden, auch wenn die Dekompressionszeiten heute nicht mehr im Voraus berechnet werden müssen. Die Taucher sollten sich bewusst sein, dass beim Tauchen „nach Computer“ – vor allem bei Multilevel-Tauchgängen – geringere Sicherheitsmargen bestehen können als beim Tauchen „nach Tabelle“, da mit Tabellen nur rechteckige Profile auf der Maximaltiefe berücksichtigt werden können.

Zudem sollten Tauchgänge immer zu zweit durchgeführt werden und jeder Taucher sollte sich einer Tauchtauglichkeits-Untersuchung durch einen dafür spezialisierten Arzt unterziehen.

Quelle: SUVA (age photostock)

Therapie der Dekompressionskrankheit

Als **1. Notfallmassnahme 100% Sauerstoff** gegeben, während möglichst rasch eine Rekompression in einer Überdruckkammer mit **hyperbarer Sauerstofftherapie** angestrebt werden sollte. Da für die Rettung eines verunfallten Tauchers Spezialwissen notwendig ist, sollte die REGA alarmiert werden, welche auch als Notfallzentrale des „Divers Alert Network (DAN)“ amtet und bei Tauchunfällen im In- und Ausland den diensthabenden Tauchmediziner (DAN Pikettarzt) alarmieren kann, welcher den Beteiligten umgehend für telefonische Beratungen zur Verfügung steht. Der Patient wird ins nächstgelegene Behandlungszentrum geflogen. Schweizweit stehen aktuell 2 Überdruckkammern mit „eingeschränktem 24h-Bereitschaftsdienst“ (Genf und Basel) zur Verfügung. Alternativ werden Patienten auch ins nahegelegene Ausland transportiert, insbesondere falls zu grosse Höhen (z.B. Alpen) überwunden werden müssten (z.B. bei Unfällen im Engadin oder Tessin).



Quelle: Kammer: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin; REGA: Evakuationskonzept 2009 auf www.bag.ch.

in brief

- Pro **10 m** Tiefe nimmt der Druck auf den Körper um **1 bar** (1 atm) zu.
- Tauch-assoziierte **Gefahren** sind abhängig von der Tauchart (Apnoe, SCUBA), Tauchtiefe und Tauchdauer (nebst weiteren Faktoren wie Temperatur, Wasserklarheit, Licht etc).
- Abgeschlossene **luftgefüllte Räume** (Körperhöhlen, Taucherbrille etc.) werden mit steigendem Druck **komprimiert** (Boyle-Marriott-Gesetz; P·V=konstant) – die Gefahr von Barotraumata besteht: **Schmerzen** in Stirn- und Kieferhöhlen sowie im Ohr (schlimmstenfalls **Einblutungen** oder **Trommelfell-Ruptur**), **Ödeme** unter der Taucherbrille, **Gefässruptur** in den Augen.
- Beim **Freitauchen** sind die **Schnorcheldimensionen** essentiell (vgl. Rückatmung, Atemwiderstand, inspiratorische Atmungsmuskelkraft).
- **Hyperventilation** vor dem Freitauchen kann tödliche Folgen haben, da der CO_2-Atmungsantrieb erst bei grösserer Hypoxämie eintritt und Bewusstlosigkeit (fallender P_aO_2 beim Aufstieg) vor Erreichen der Wasseroberfläche eintreten kann.
- Beim **Flaschentauchen** ist zu beachten, dass das **Atemgas beim Abtauchen komprimiert** wird und sich das verfügbare Gasflaschenvolumen mit steigender Tiefe mehr reduziert (bei unveränderter Minutenventilation verglichen zur Oberfläche). **Beim Aufsteigen expandiert** das Gasvolumen, auch in der Lunge, was bei geschlossenen Atemwegen (z.B. bei Panik während Notaufstieg) zu **Lungenrissen** führen kann.
- Mit steigender Tiefe (d.h. steigendem Druck) und Verweildauer lösen sich vermehrt N_2 und O_2 im Blut und diffundieren ins Gewebe. Die Tiefe, bei der Symptome beginnen, ist individuell.
- Der sogenannte **Tiefenrausch** (**Stickstoffnarkose**) kann sich in Euphorie, Kritiklosigkeit, verlangsamtem Denken und Störung der neuromuskulären Koordination (vgl. Alkohol), aber auch in Angst- und Schreckreaktionen äussern.
- Die **Sauerstoffvergiftung** äussert sich mit Sehproblemen, rapid shallow

breathing, Zuckungen und Krämpfen bedingt durch einen Anstieg des P_aCO_2 im Gehirn als Folge schlechterer CO_2-Abgabe wegen O_2-besetztem Hb und hyperoxiebedingter Vasokonstriktion.

- Die **Dekompressionskrankheit** ist Folge eines zu raschen Aufstieges aus der Tiefe mit N_2-Blasenbildung in Zirkulation oder Gewebe. **Arterielle Gasembolien** in Hirn, Rückenmark und Herzen können zu Invalidität und Tod führen. Zeichen für eine Gasembolie sind Müdigkeit und Juckreiz, sowie Schmerzen in Zähnen, Muskeln und Gelenken , und schwerwiegendere Symptome im ZNS. **Venöse Gasblasen** können sich in der Lunge ansammeln und zu Thoraxschmerzen, Atemnot und führen. Sie können unter Umständen auch den Lungenfilter durchdringen oder über ein offenes Foramen ovale in den arteriellen Kreislauf gelangen. Zur **Prävention** sind Dekompressionsstops (gem. Tauchuhr, Tauchtabelle) essentiell. **Therapeutisch** ist im Notfall 100% Sauerstoff 1. Wahl, gefolgt von möglichst raschem Transport in eine Überdruckkammer zur Rekompression und Gabe von hyperbarem Sauerstoff.

Study Questions

- Welche Entdeckungen/Erfindungen von J.S. Haldane haben Sie bisher kennengelernt? Überlegen Sie kurz die dazugehörigen Konzepte.
- Welche potentiellen Gefahren sind sowohl beim Apnoe-Tauchen (Freitauchen) wie auch beim Flaschen-Tauchen (SCUBA diving) vorhanden und wie sind sie pathophysiologisch begründet?
- Was sind die grundsätzlichen Unterschiede zwischen Apnoe- und Flaschen-Tauchen aus Sicht der Lunge (Physiologie und Pathophysiologie)?
- Wieso werden sowohl O_2 als auch N_2 plötzlich toxisch in grossen Tiefen und welche Wirkung haben die Gase?
- Wie entsteht die Dekompressionskrankheit und welche Massnahmen können/müssen ergriffen werden, wenn diese vorhanden ist?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

Akute und chronische Anpassung an Hypoxie

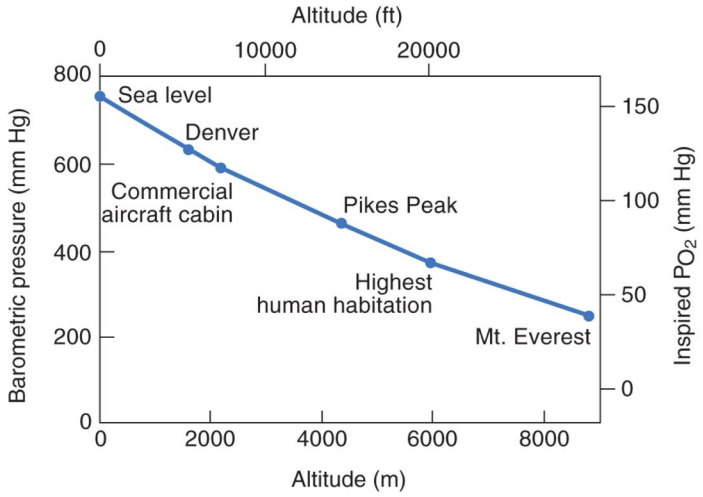
Lernziele[M]

Sie können

- die physiologischen Veränderungen bei Exposition zu normobarer, resp. hypobarer Hypoxie erklären
- die physiologischen Anpassungen an chronische Hypoxie erläutern
- die pathophysiologischen Mechanismen, Diagnose, mögliche Therapie- und Präventionsstrategien darlegen

Mit zunehmender Höhe nimmt – wie wir heute wissen – der Luftdruck ab, er fällt annähernd exponentiell und ist bei 5500 m halbiert. Da sich die Gaszusammensetzung nicht ändert, nimmt entsprechend der inspiratorische PO2">PO_2 bzw. der alveoläre PO2">PO_2 ab.

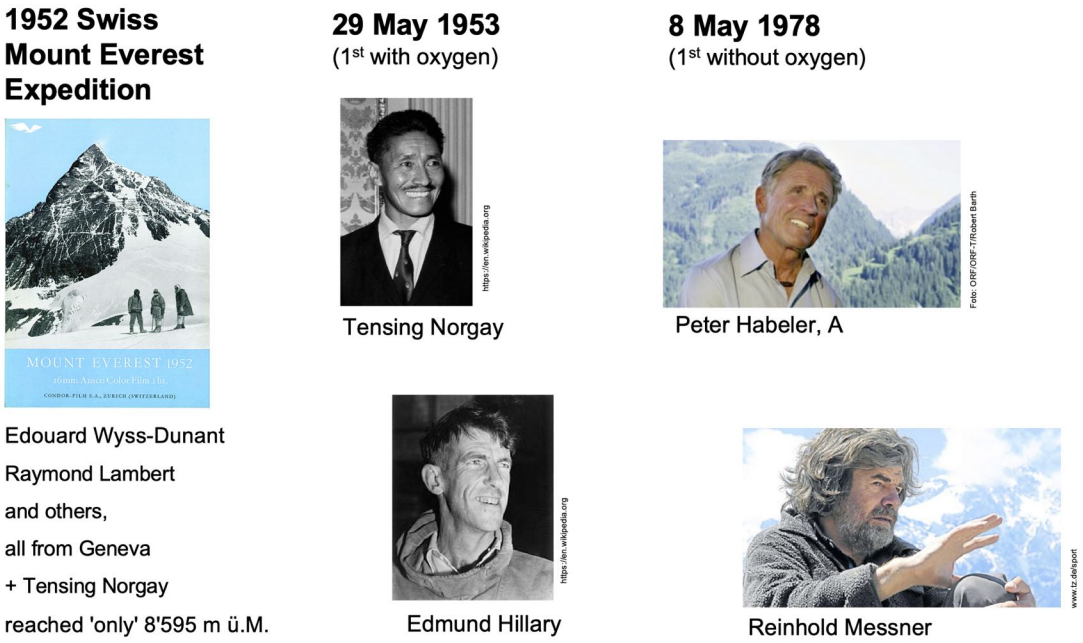
$$P_B \text{ (auf Höhe h)} = P_B \text{ (Meereshöhe)} \cdot e^{-0.127 \cdot h}$$



Beziehung von Höhe und Luftdruck. Quelle: West & Luks. Repiratory Physiology. WoltersKluwer Verlag.

Dies wissen wir dank folgender entscheidender **Entwicklungen** der vergangenen > 300 Jahre, nämlich die Erfindung des Quecksilberbarometers durch Torricelli (1644), die Erkenntnis von Pascal (1648), dass der Luftdruck in der Höhe reduziert ist, die Entdeckung des Sauerstoffs und seiner Bedeutung durch Lavoisier, Priestly und Scheele (1777), sowie der Einsicht von Dalton (1801), dass einzelne Gase im Rahmen ihres prozentualen Anteils zum Luftdruck (Partialdrucke) beitragen. Schon um 1800 wurden Bergexpeditionen durchgeführt und es sind erste Beschreibugnen der Höhenkrankheit zu finden, ohne dass man die Ursache identifizieren konnte. Im späten 19. Jahrhundert kam die höhenphysiologische Forschung in Schwung und Kenntnisse der Effekte von hypobarer Hypoxie auf die menschliche Physiologie. Ab 1921 versuchten verschiedene Expeditionen den Gipfel des Mount Everest mit oder ohne Sauerstoff zu erreichen.

Fast hätte eine Schweizer Expedition **mitte des letzten Jahrhunderts** (1952) als erste den Gipfel des höchsten Berges der Erde, des **Mount Everest** (8’848 m ü. M.), erreicht (vgl. Abbildung), aber sie hatten u.a. nicht die richtige Ausrüstung (Sauerstoffgeräte und Wasserkocher), um den Gipfel erfolgreich zu erklimmen. Ein Jahr später (1953) gelang diese **Erstbesteigung mit Sauerstoff** einer britischen Expedition, u.a. auch dank vieler Tips der Schweizer und der Erfahrung des Sherpas. Erst **25 Jahre später** (1978) war die **erste Besteigung ohne Sauerstoff** erfolgreich.



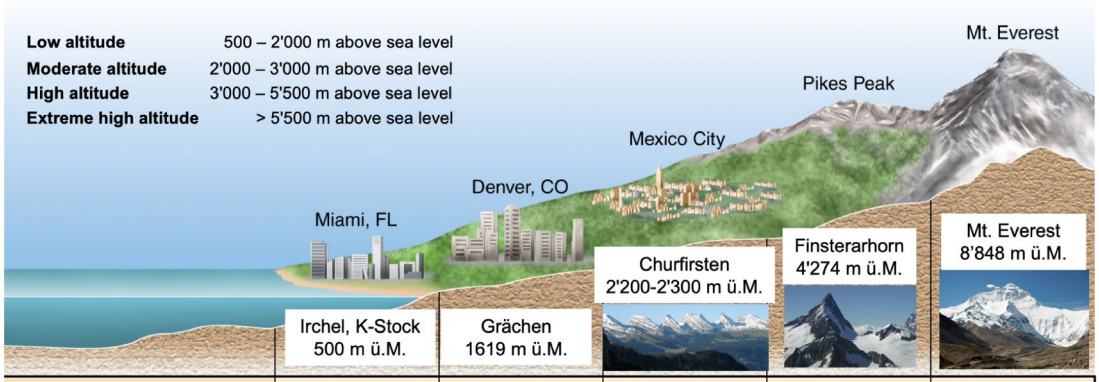
1978 als Expeditionsarzt mit dabei war auch der österreichische Höhenmediziner, Prof. Oswald Oelz, der bis 2006 Leiter der medizinischen Klinik des Triemli Spitals in Zürich war. Er und sechs weitere Expeditionsmitglieder erreichten den Gipfel mit Sauerstoff. Seine Erfahrungen, auch aus medizinischer Sicht, sind in spannend geschriebenen Büchern nachzulesen (z.B. Mit Eispickel und Stethoskop).

Physiologische Veränderungen im Rahmen einer Hypoxie-Exposition treten beim Menschen entweder in grösseren Höhen auf (**hypobare Hypoxie**), oder sie werden auf unseren Höhen (auf „Meereshöhe“) durch Einatmen eines Gasgemisches, das weniger als 21% Sauerstoff enthält, was als **normobare Hypoxie** bezeichnet wird, hervorgerufen. Durch Atmen von Gasen mit reduziertem Sauerstoffgehalt kann so gezielt eine bestimmte Höhe über Meer simuliert werden. Während vor 100 Jahren die Hypoxie--Forschung in erster Linie in den Bergen und auch in Unterdruck-Kammern stattfand, sind in den vergangenen Jahren immer mehr Erkenntnisse in Studien mit normobarer Hypoxie gewonnen worden.

Hypobare (oben) und normobare (unten) Hypoxie. Letzteres wird durch Einatmen eines Gases mit geringerem Sauerstoffgehalt erreicht, was im rechten Bild durch Zugabe von N_2 zur Luftzufuhr der Kammer erreicht wird.

Welche physiologischen Reaktionen auf normobare Hypoxie identisch sind zu denen auf hypobare Hypoxie und welche allenfalls nicht identisch sind, ist unter anderem Gegenstand heutiger Forschung.

Abhängig von der Höhe kann sich der Mensch **akut anpassen oder** zumindest über eine gewisse Zeit **akklimatisieren**, sodass die Funktion wieder praktisch hergestellt ist. Es gibt allerdings eine **grosse Variabilität** zwischen der Reaktion unterschiedlicher Personen, was von der Genetik, der Geschwindigkeit, mit der eine Höhe erreicht wird, der Häufigkeit und Dauer eines Aufenthaltes in moderaten und grösseren Höhen und weiteren Faktoren abhängt. Dies führt dazu, dass keine klaren Höhengrenzen für physiologische Effekte angegeben werden können. Über ca. 2’500-3’000 m ü.M. ist in vielen Fällen mit einer **Einschränkung des Wohlbefindens und der Leistungsfähigkeit** zu rechnen. Inwiefern eine Akklimatisation die Leistungsfähigkeit normalisieren kann, hängt von der individuellen Konstitution mit all seinen Einflussfaktoren ab. Je höher sich eine Person befindet, desto geringer ist die Chance mit einer Akklimatisation den Ausgangszustand zu erreichen und desto grösser ist das individuelle das Risiko der Entwicklung von **Höhenkrankheiten,** wie die **akute Bergkrankheit** (**AMS**, acute mountain sickness), das **Höhenlungenödem** (**HAPE**, high altitutde pulmonary edema) oder das **Höhenhirnödem** (**HACE**, high-altitude cerebral edema). Zur Kategorisierung wird im Rahmen der Höhenphysiologie oft von tiefer, moderater, grosser und extremer Höhe gesprochen (Details vgl. Abbildung).



Altitude (ft) (m)	0 (sea level) 0	5,202 1,610	7,251 2,210	14,108 4,300	29,028 8,848
Barometric pressure P_b (mmHg)	760	631	585	430	253
% O_2 in the air	20.93	20.93	20.93	20.93	20.93
Partial pressure of oxygen PO_2 (mmHg) in the air	159	132	122	90	53
Typical temperature (°C) (°F)	15 59	9 47	2 36	–11 12	–43 –46

Einteilung der Höhen-Exposition. Die Beispiele dienen nur der Illustration. Quelle: Kenney, Wilmore, Costill. Physiology of Sport and Exercise. Human Kinetics. (modifiziert)

Akute Exposition auf **tiefer Höhe** (500 – 2’000 m ü. M.) kann die Leistungsfähigkeit einschränken, diese wird aber durch Akklimatisierung wieder normalisiert. **Moderate Höhe** (2’000 – 3’000 m ü. M.) schränkt das **Wohlbefinden** nicht akklimatisierter, gesunder Personen oft ein; die im höheren Bereich eingeschränkte **Leistungsfähigkeit** und aerobe Kapazität können durch **Akklimatisation** eventuell wiederhergestellt werden, eventuell aber auch nicht.

Eine **grosse Höhe** (3’000 – 5’500 m ü. M.) wie auch **extreme Höhe** (> 5’500 m ü. M.) schränken das Wohlbefinden meist ein und die Einschränkung der Leistungsfähigkeit und der aeroben Kapazität können auch durch Akklimatisation nicht mehr wiederhergestellt werden. Diese Höhen bergen das Risiko der Entwicklung von **Höhenkrankheiten** (s.u.) wie **akuter Bergkrankheit** (**AMS**, acute mountain sickness), **Höhenlungenödem** (**HAPE**, high altitutde pulmonary edema) und **Höhenhirnödem** (**HACE**, high-altitude cerebral edema).

Im folgenden Kapitel werden die organspezifischen Aspekte der akuten und chronischen Anpassung (Akklimatisation) an hypoxische Umgebungsbedingungen näher beleuchtet.

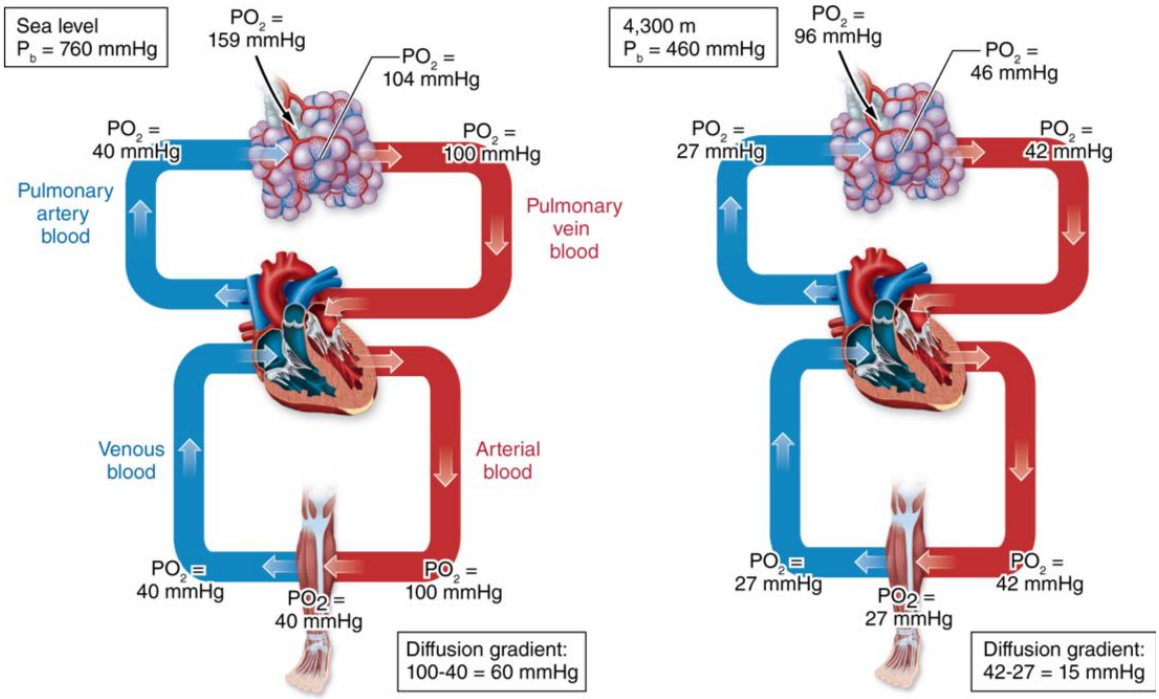
in brief

- Während der letzten > 300 Jahre wurde mit der Entwicklung der Luftdruckmessung (Torricelli), und der Entdeckung, dass der **Luftdruck mit der Höhe abnimmt** (Pascal), die Luft aus **Sauerstoff** und weiteren Gasen besteht (Lavoisier) und die Teildrucke dieser Gase (**Partialdrucke**) in der Summe den Luftdruck ausmachen (Dalton), das Fundament für das Verständnis der physiologischen Veränderungen in der Höhe gelegt.
- Mitte des 20. Jahrhunderts erreichte die erste Expedition mit Hilfe von Sauerstoff-Flaschen den **höchsten Berg der Erde** (Mt. Everest, 8848 m ü.M.). Erst 25 Jahre später gelang es jedoch, den Berg ohne zusätzlichen Sauerstoff zu bezwingen.

- Die **hypobare Hypoxie** der Höhe kann auf Meereshöhe mittels einer Unterdruckkammer oder atmen eines Gasgemisches mit reduziertem Sauerstoffanteil (**normobare Hypoxie**) simuliert werden.
- **Akute Höhenexposition** beeinflusst physiologische Prozesse und das Wohlbefinden, und zwar umso stärker, je grösser die Höhe ist. Die individuellen Veränderungen verschiedener Personen sind jedoch, auch auf gleicher Höhe, unterschiedlich (aufgrund von Genetik und vielen weiteren Faktoren). In Höhen bis ca. 2’500 m ü.M. können Beeinträchtigungen durch **Akklimatisation** zum Teil normalisiert werden. In Höhen über ca. 2’500 m ü.M. bleibt die Leistungsbeeinträchtigung trotz Akklimatisation meist bestehen und die Wahrscheinlichkeit eine **Höhenkrankheiten** (AMS, HAPE oder HACE) zu entwickeln, steigt mit steigender Höhe.

Atmung

Die **Diffusionsgradienten** sind bei reduziertem Sauerstoffpartialdruck in grosser Höhe stark reduziert, wie die folgende Abbildung zeigt.



Diffusionsgradienten auf Meereshöhe und auf 4’300 m ü. M. Quelle: Kenney, Wilmore, Costill. Physiology of Sport and Exercise. Human Kinetics. (modifiziert)

Der verminderte PO2">PO_2und O_2-Gehalt im Blut stimulieren periphere **Chemorezeptoren**. Die alveoläre Ventilation wird gesteigert und der PO2">PO2">PO_2 im Alveolarraum und im arteriellen Blut werden durch die Hyperventilation wieder etwas erhöht (ventilatorische Akklimatisation). Je nach Grad der **Hyperventilation**, welche von der Höhe und dem individuellen hypoxischen Atmungsantrieb abhängt, entsteht eine respiratorische Alkalose" data-toggle="popover" data-original-title="" data-url="">respiratorische Alkalose (Höhenalkalose).

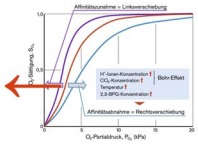
Die **respiratorische Alkalose** steigert die Ausscheidung von Bicarbonat in der Niere

(vgl. auch Kapitel Rolle der Atmung im Säure-Base-Haushalt). In mittleren Höhen ist dadurch der pH im arteriellen Blut normal, während in grossen und extremen Höhen keine vollständige Kompensation möglich ist. Durch die vermehrte Bicarbonatausscheidung nimmt die Pufferkapazität im Blut ab, wodurch die Resistenz gegen Übersäuerung sinkt.

In grossen Höhen bewirkt die Alkalose auch eine Erhöhung der **Sauerstoffaffinität des Hämoglobins** (Linksverschiebung der O_2-Bindungskurve), sodass auch die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO2">S_aO_2) weniger stark abfällt als man es vom Abfall des inspiratorischen PO2">PO_2 erwarten würde. So beträgt die SaO2">S_aO_2 in mittleren Höhen etwa 90 %, in sehr grossen Höhen aber nur noch 70–80 %.

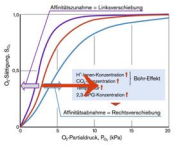
Hyperventilation → pH ↑ (resp. Alkalose)

→ Shift der O_2-Bindungskurve nach links



→ Alkalose aktiviert die Phosphofruktokinase (Glykolyse) → 2,3 BPG-Konzentration in Ec ↑

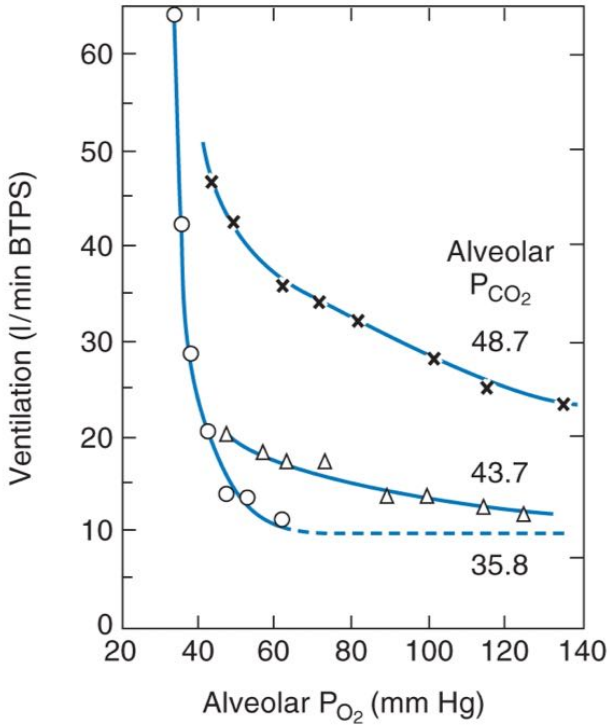
→ Shift der O_2-Bindungskurve nach rechts



➔ in moderaten Höhen überwiegt der rechts-Shift

➔ in höheren Höhen überwiegt der links-Shift

Fällt der PO_2 innerhalb kurzer Zeit, wie z.B. bei **raschem Aufstieg** im Gebirge, so resultiert zunächst eine durch die Hypoxie ausgelöste Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose. Da der normalerweise über pH, PCO_2 ausgelöste Ventilationsstimulus dadurch verkleinert wird, ist die Gesamtzunahme der Ventilation zunächst nur mässig. Die folgende Abbildung verdeutlicht nochmals den Effekt des P_ACO_2 (unter experimentellen Bedingungen konstant gehalten) als zusätzlichen Atmungsantrieb bei Hyperkapnie (48.7 mmHg) oder Bremse des hypoxischen Atmungsantriebs (bei 35.8 mmHg) während unter konstant normokapnischen Bedingungen (43.7 mmHg) ein Absinken des P_AO_2 relativ wenig Einfluss auf die Ventilation hat.



Copyright © 2016 Wolters Kluwer - All Rights Reserved

Steigerung der Ventilation mit sinkendem, aveolärem PO2 bei unterschiedlichen alveolären PCO2 (leichte Hyperkapnie 48.7 mmHg; Normokapnie 43.7 mmHg und nahe der Hypokapnie 35.8 mmHg). Quelle: West&Luks. Respiratory Physiology. WolterKluwers Verlag.

Durch die innerhalb von Tagen erfolgende **renale Kompensation** der respiratorischen Alkalose wird der pH-Wert gesenkt und der durch Erregung der peripheren Chemorezeptoren resultierende Atemantrieb verstärkt. Wie gross der Atmungsantrieb in Ruhe ist in einer Höhe von (8470 m ü. M.) zeigt der nachfolgende Film sehr eindrücklich.

Ein Videoelement wurde aus dieser Textversion entfernt. Sie können es hier online ansehen: https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=2914

Auf dem Gipfel des Makalu. Quelle: Youtube (www.youtube.com/watch?v=0GMM-JHjWrQ)

Sinkt der **P_AO_2 unter einen kritischen Wert von 35 mmHg**, so kommt es zu Störungen der Gehirnfunktion. Dies wäre – ohne Hyperventilation – bei 4000 m ü. M. erreicht, mit Hyperventilation jedoch erst bei ca. 7000 m ü. M. Dies zeigt, dass bei einer Besteigung des Mount Everest ohne Sauerstoff die Hirnfunktion vorübergehend eingeschränkt ist, was das Risiko auf dieser Höhe unterwegs zu sein zusätzlich erhöht. Beim Atmen von 100% O_2 ist der kritische Wert bei 12’000 m ü.M., mit Hyperventilation bei 14’000 m ü.M. erreicht (vgl. Überleben im Flugzeug – transatlantische Reiseflughöhe ca. 10’000 m ü. M. – bei Abfall des Kabinendruckes). Das nachfolgende Rechenbeispiel zeigt eindrücklich, dass eine Hyperventilation auf der Höhe des Mount Everest absolut zwingend ist, da der theoretische P_AO_2 unter null sinken würde.

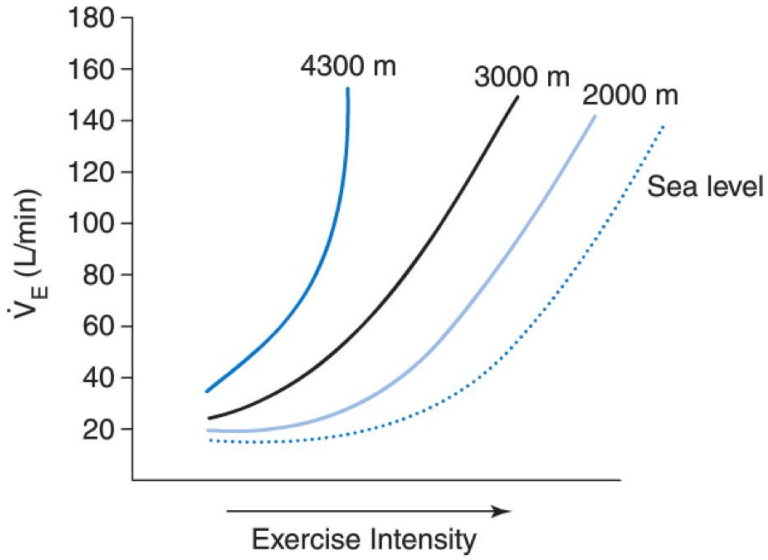
Auf dem Gipfel des Mount Everest 8848 m ü.M. beträgt $P_{I_{O_2}} = 43$ mmHg.

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{P_{A_{CO_2}}}{RER} = 43 - \frac{40}{0.8} = 43 - 50 = -7 \text{ mmHg} \quad \leftarrow \text{ohne Hyperventilation}$$

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{P_{A_{CO_2}}}{RER} = 43 - \frac{8}{0.8} = 43 - 10 = 33 \text{ mmHg} \quad \leftarrow \text{mit Hyperventilation (5 x Ruheatmung)}$$

P_AO_2: alveolärer O_2-Partialdruck; P_IO_2: inspiratorischer O_2-Partialdruck; P_ACO_2: alveolärer CO_2-Partialdruck; RER: respiratory exchange ratio (am Mund gemessener respiratorischer Quotient, bei durchschnittlicher Ernährung 0.8 – 0.85).

Die schon in Ruhe vorhandene, hypoxische Ventilationssteigerung wird durch körperliche Aktivität weiter verstärkt, was in der folgenden Abbildung verdeutlicht ist.



Steigerung der Ventilation in Abhängigkeit der Höhe und der Leistung. Quelle: ACSM, Advanced Exercise Physiology, Wolters Kluwer Verlag.

Dies wird auch im folgenden kurzen Film der Schweizer Expedition auf den Himlung Himal Expedition im Jahr 2013 ersichtlich (einer der Forscher Matthias Hilty, USZ).

Ein interaktives Element oder Medienelement wurde aus dieser Version entfernt. Sie können es hier online ansehen:
https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=2914

Quelle: Nano

in brief

- Je grösser die Höhe und je tiefer der P_AO_2, desto geringer wird der **Diffusionsgradient** zwischen Alveolen und Blut, resp. Blut und Gewebe und somit die lokale Sauerstoffversorgung.
- Der reduzierte P_aO_2 führt an den Chemorezeptoren zu einer **Atmungssteigerung**. Je nach Grad einer entstehenden **Hyperventilation** (abhängig von der Höhe und der individuellen hypoxischen Atmungsantwort), entsteht eine respiratorische Alkalose. Bis zu mittleren Höhen kann der

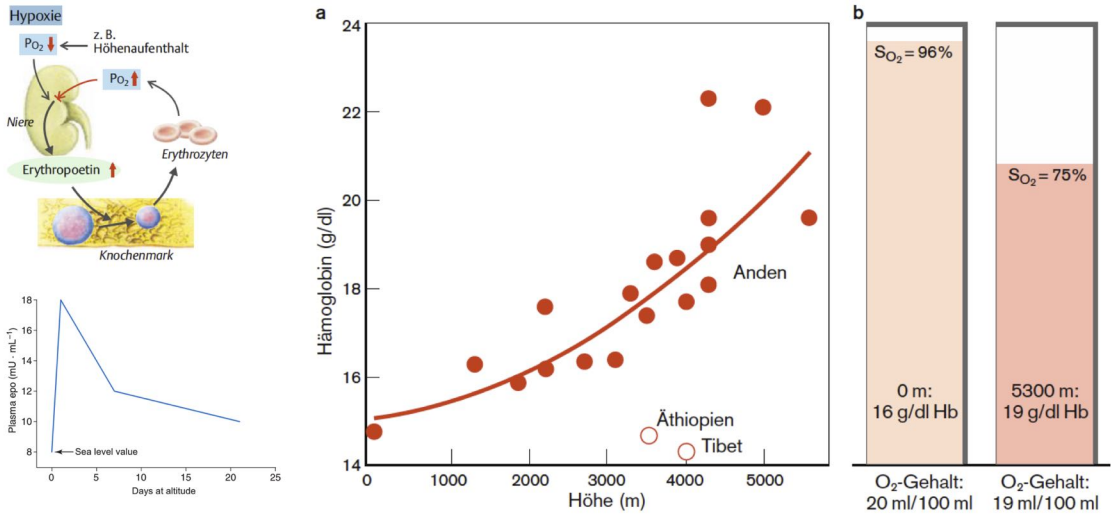
arterielle pH durch Ausscheidung von Bikarbonat wieder **normalisiert** werden, in grösseren Höhen gelingt die Kompensation nicht mehr vollständig. Die **Pufferkapazität** des Blutes, z.B. für Produkte des anaeroben Metabolismus (z.B. Milchsäure), nimmt dabei ab.

- Zwei Prozesse beeinflussen die **Sauerstoffaffinität**: die Alkalose (pH-Anstieg; Linksverschiebung der O_2-Bindungskurve) und die gesteigerte Glykolyse in den Erythrozyten (Erhöhung des 2,3-BPG; Rechtsverschiebung der O_2-Bindungskurve). In moderaten Höhen überwiegt der Rechtsschift, in höheren Höhen der Linksschift.
- Die während der Akklimationsphase stattfindende **renale** (Teil)-**Kompensation der Alkalose** führt im Verlauf zu einer Erhöhung der Ventilation.
- Bei Absinken des P_AO_2 unter einen **kritischen Wert von ca. 35 mmHg** ist die Hirnfunktion gestört, was ohne Hyperventilation bei ca. 4’000 m ü.M. der Fall wäre, mit Hyperventilation bei 7’000 m ü.M. und beim Atmen von 100% O_2 bei ca. 12’000 m ü.M. (wichtig also, die Sauerstoffmaske bei Druckverlust in der Kabine möglichst dicht halten).
- Bei körperlicher Aktivität wirkt sich der gesteigerte hypoxische Atmungsantrieb noch stärker aus als in Ruhe, was zur Limitierung der Leistungsfähigkeit beiträgt.

Blut

Hypoxie verhindert den Abbau der sogenannten **hypoxie-induzierter Faktoren** (HIF). Die Stabilisierung des Transkriptionsfaktors HIF2α stimuliert die Bildung von **Erythropoietin** in der Niere, wodurch die Erythropoiese gesteigert wird. Im Verlauf von Tagen bis Wochen in Höhen > 2500 m ü. M. werden dadurch die Erythrozytenzahl und die Hämoglobinkonzentration erhöht. Höhenbewohner haben eine erhöhte Erythrozytenzahl (Polyglobulie), einen erhöhten Hämatokrit und eine höhere Hämoglobinkonzentration (Abb. unten). Ausnahmen sind Tibeter und Äthiopier, welche gemessen an der Höhe, in der sie leben, eine niedrigere Hämoglobinkonzentration haben als z.B. Bewohner der Anden. Der Grund der fehlenden Erhöhung der O_2-Transportkapazität bei diesen Bevölkerungsgruppen ist bis dato unklar.

Hypoxie hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System" data-toggle="popover" data-original-title="" data-url="">Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), sodass es zu einer vermehrten Na^+– und Wasserausscheidung in der Niere kommt (**Höhendiurese**). Dies bewirkt eine **Abnahme des Plasmavolumens**. Dadurch steigt der Hämatokrit an. Durch die erhöhte Hämoglobinkonzentration kann mehr Sauerstoff im Blut transportiert werden. Da jedoch die arterielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobins vermindert ist, kann durch die **Erhöhung der O_2-Transportkapazität** der arterielle O_2-Gehalt nicht über die Werte in Normoxie angehoben werden.

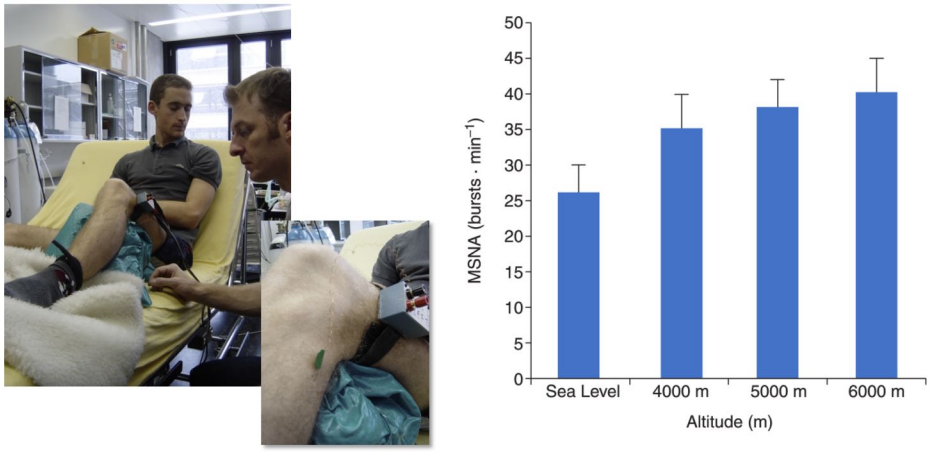


Hämoglobinkonzentration und O_2-Gehalt im Blut in der Höhe. Links, oben: *Weg der Erythropoesen-Stimulation.* ***unten:*** *Verlauf der Erythropoietin-Plasmawerte über Tage in der Höhe.* ***Rechts:*** ***a*** *Erhöhte Hämoglobinkonzentration bei Höhenbewohnern.* ***b*** *O_2-Gehalt im Blut. Durch den Anstieg der Hämoglobinkonzentration (Breite der Säulen) im Blut kann ein Abfall des O_2-Gehalts im Blut durch die verringerte O_2-Sättigung (Höhe der Säulen) verhindert werden. Die gefärbten Flächen der beiden Säulen sind proportional zum O_2-Gehalt im Blut und für beide Höhen gleich groß. Dieser berechnet sich aus (1.34 ml O_2/g Hb) · Hämoglobinkonzentration · O_2-Sättigung/100. Quelle: ACSM, Advanced Exercise Physiology, Wolters Kluwer Verlag und Pape et al. Physiologie. Thieme Verlag.*

Zu beachten ist, dass diese Massnahmen des Körpers (Hämokonzentration) zu einer erhöhten Viskosität des Blutes führen, was die Belastung des Herzens erhöht. Im Laufe der Akklimatisation nimmt das Plasmavolumen wieder zu. Abhängig von der Höhe und Akklimatisationsfähigkeit kann sich das Plasmavolumen wieder normalisieren.

Herz-Kreislauf und Leistungsfähigkeit

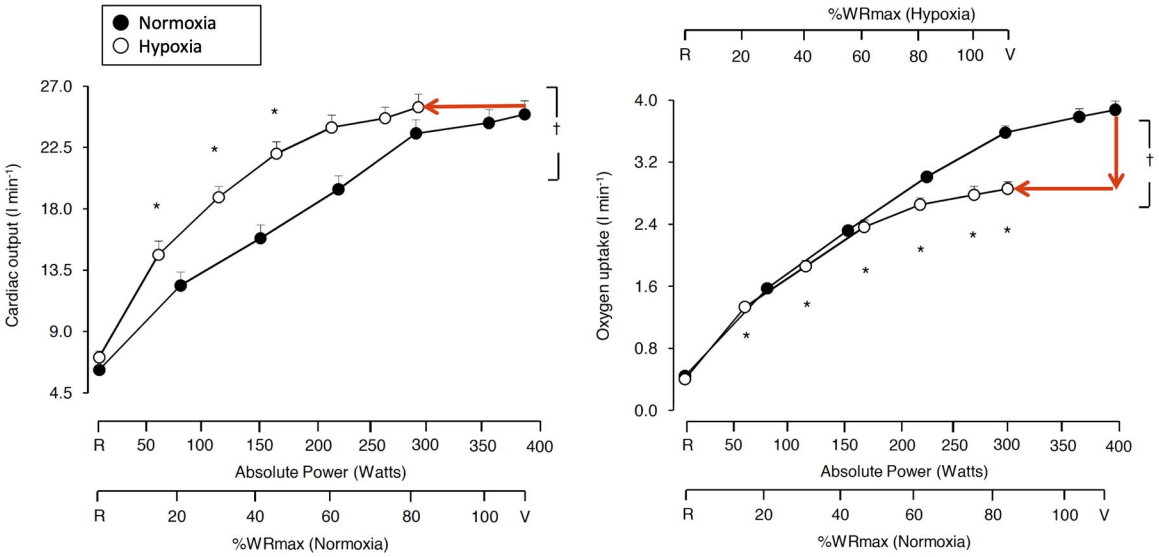
Hypoxie steigert die **Sympathikusaktivität**, was durch Ableitung des Muskelsympathikus im N. peroneus (Abb. unten) direkt gemessen werden kann. Mit zunehmender Hypoxie steigt auch die Sympathikusaktivität.



Direkte Messung der Sympathikus-Aktivität (MSNA) durch Ableitung im N. peroneus. Anstieg der Aktivität mit steigender Höhe. Quelle: Exercise Physiology Lab; ACSM, Advanced Exercise Physiology, Wolters Kluwer Verlag.

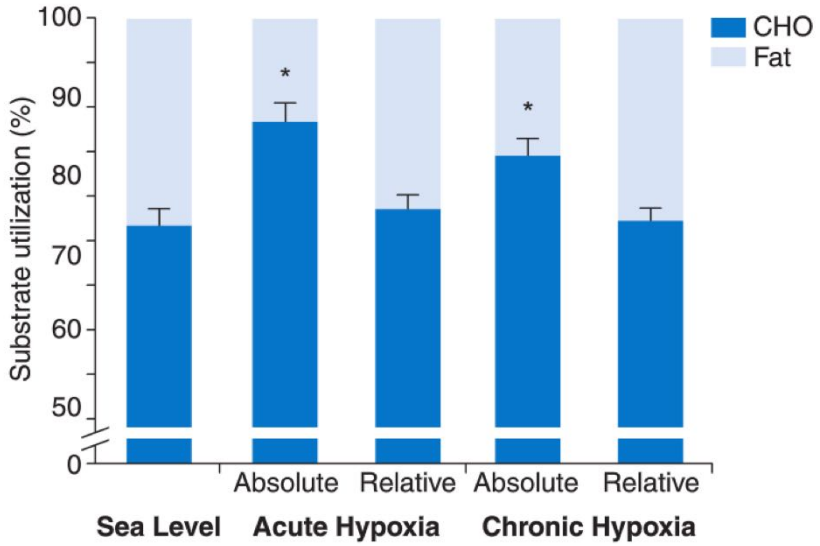
Durch die gesteigerte Sympathikusaktivität werden auch die **Herzfrequenz** (schon in Ruhe) und **Herzminutenvolumen**, wie auch der mittlere arterielle **Blutdruck** erhöht. Dies fördert zwar die Leistungsfähigkeit, aber bei Höhen um 4000 m ü. M. ist die maxi-

male Leistung trotz erreichen des praktisch gleichen max. Herzminutenvolumens reduziert. Diese Reduktion der Leistungsfähigkeit bleibt auch nach Akklimatisation und einer weiteren Steigerung der Sympathikus-Aktivität, wie die nachfolgenden Beispiele zeigen.



Herzminuten-Volumen (cardiac output) und Sauerstoffaufnahme (oxygen uptake) bei einem Stufentest auf dem Fahrradergometer auf Meereshöhe (Normoxia) und in simulierten (12% FiO_2) 4000 m ü. M. . Trotz Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität mittels erhöhtem Herzminutenvolumen kann die normoxische Maximalleistung nicht erreicht werden, was durch die reduzierte O_2-Aufnahme, v.a. bei grösseren Leistungen, erklärt werden kann. Quelle: Vogiatzis et al., J Physiol, 2011.

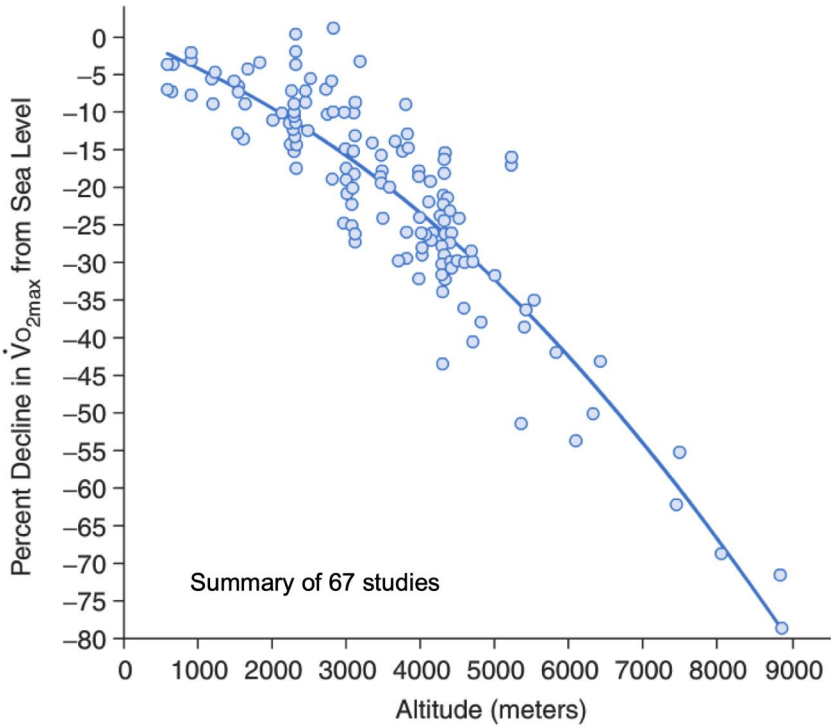
Der reduzierte Sauerstoffverbrauch bei grösseren Leistungen deutet darauf hin, dass diese Leistungen vermehrt mittels anaerobem Stoffwechsel erbracht werden. Dies wird unterstützt bei Betrachtung der Substratutilisation in Hypoxie (Abb. unten). Es zeigt sich auch da, dass bei gleicher absoluter Leistung (also z.B. gleicher Watt-Zahl auf dem Fahrrad) prozentual mehr Kohlenhydrate (CHO) als Fett (Fat) verbraucht werden, vermutlich im Rahmen der anaeroben Glykolyse unter Bildung von Laktat.



Substratverberbrauch in Normoxie (Meereshöhe), sowie akuter und chronischer Hypoxie verglichen bei gleicher absoluter Leistung (gleiche Watt wie Normoxie) und bei gleicher relativer Leistung (gleiche % der Maximalleistung unter den gegebenen Bedingungen, also entweder in Normxie oder Hypoxie). Quelle: ACSM, Advanced Exercise Physiology, Wolters Kluwer Verlag.

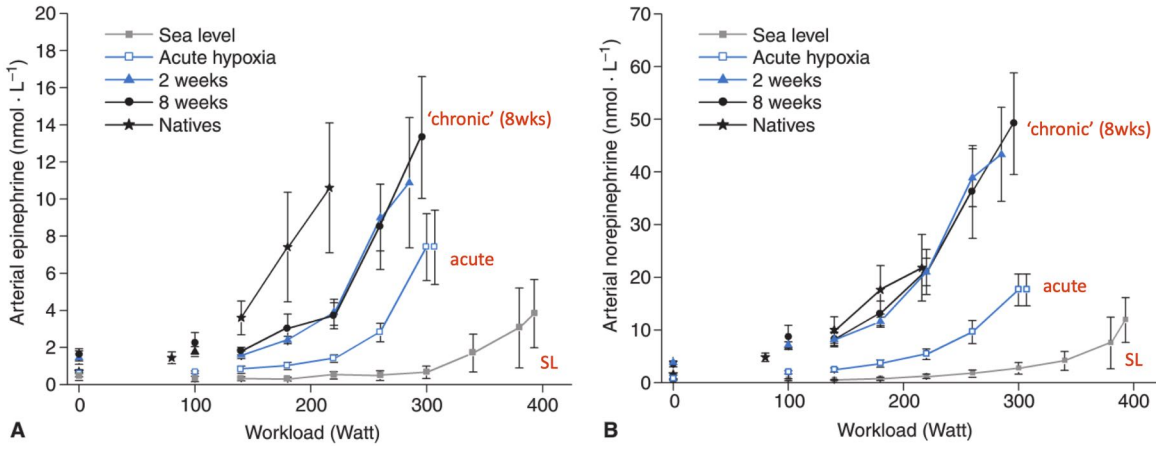
Durch die Abnahme der Pufferkapazität führt eine Laktatbildung bei intensiver Belastung zu einer schnelleren Ansäuerung, was eine raschere Muskelermüdung nach sich zieht und vermutlich zur Verminderung der Leistungsfähigkeit beiträgt (die Leistungsfähigkeit bei alactazid-anaeroben Belastungen, z.B. Sprint, ist nicht beeinträchtigt).

Mit steigender Höhe wird die maximale Leistung (Test mit steigender Leistung bis zur Erschöpfung) und die maximale O_2-Aufnahme weiter reduziert:



Prozentuale Abnahme der Sauerstoffaufnahme mit steigender Höhe verglichen mit der Meereshöhe. Quelle: ACSM, Advanced Exercise Physiology, Wolters Kluwer Verlag.

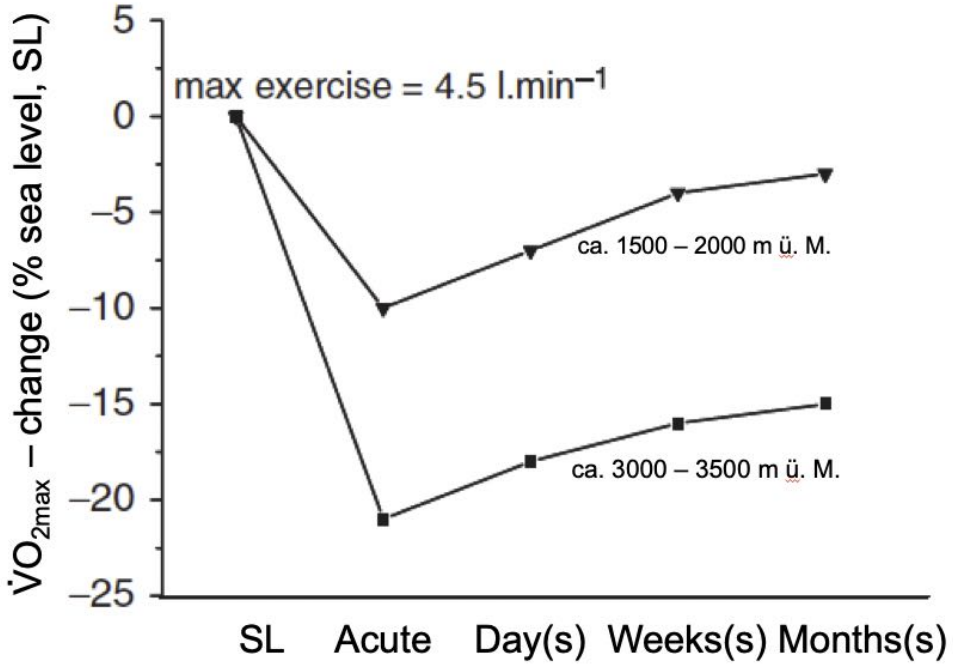
Auch eine **8-wöchige Akklimatisation verbessert die maximale Leistungsfähigkeit nicht**, wie die nachfolgende Abbildung zeigt (x-Achse). In diesen mit steigender Leistung bis zur Erschöpfung durchgeführten Fahrradtests ist anhand der Adrenalin und Noradrenalin-Konzentrationen ersichtlich, dass eine akute Höhenexposition die Sympathikus-Aktivität steigert (blau, leere Quadrate) und die maximale Leistungsfähigkeit beeinträchtigt (x-Achse). Trotz weiterer Steigerung der Sympathikus-Aktivität während des 8-wöchigem Aufenthaltes, wird die Leistungsfähigkeit nicht wieder besser.



*Arterielle Adrenalin (epinephrine, **A**) und Noradrenalin (norepinephrine, **B**) – Konzentrationen (Zeichen der Sympathikus-Aktivierung) im Verlaufe eines Stufentests auf Meereshöhe (sea level, **SL**)*

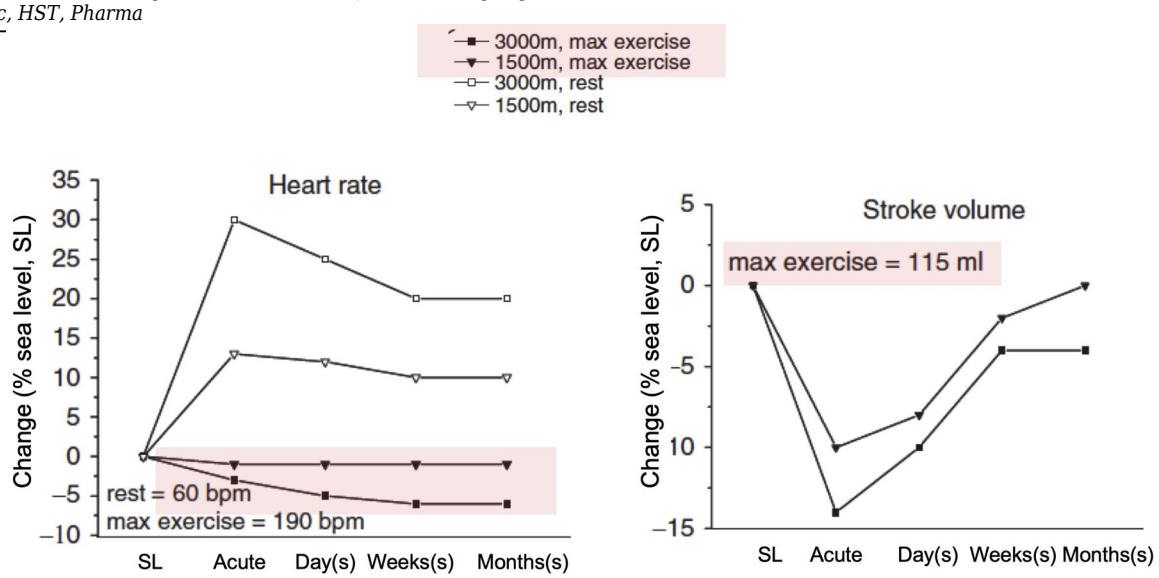
*bei akuter Höhenexposition (**acute**) und bei chronischer Exposition während 8 Wochen (**chronic, 8wks**). Trotz weiterer Sympathikus-Steigerung im Laufe der 8 Wochen ist die Maximalleistung bleibt die Maximalleistung. Quelle: ACSM, Advanced Exercise Physiology, Wolters Kluwer Verlag.*

Nur bei tiefen und moderaten Höhen kann eine Akklimatisation den akuten Leistungsverlust und Verlust der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) durch längeren Aufenthalt in der Höhe (partiell) verbessern, was die folgende Abbildung anhand der relativen Veränderung der maximalen Sauerstoffaufnahme verglichen zum Wert auf Meereshöhe schematisch zeigt.



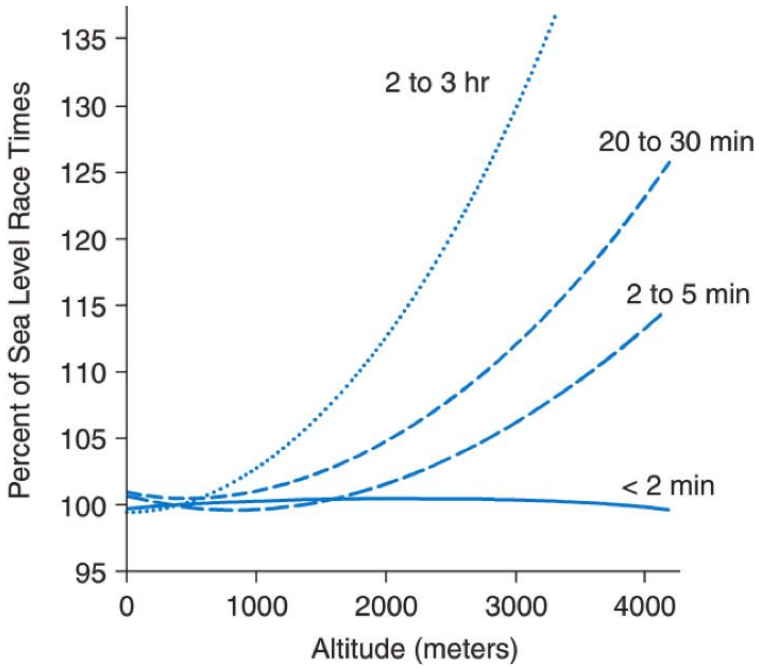
Reduktion der maximalen Sauerstoff-Aufnahme (VO_{2max}) verglichen mit Meereshöhe (S-L) im Laufe von längerem Aufenthalt auf den entsprechenden Höhen. Quelle: Bärtsch & Saltin, SJMSS, 2008. (modifiziert, korrigiert)

Die akuten und chronischen Anpassungen von **Herzfrequenz** und **Schlagvolumen** in Ruhe (leere Symbole) und bei maximaler Leistung (gefüllte Symbole) als prozentuale Veränderung zum Ruhe-, resp. Maximal-Wert auf Meereshöhe ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt. Die **Ruheherzfrequenz** wird erhöht, umso stärker je grösser die Höhe. Sie bleibt, verglichene mit Meereshöhe, erhöht. Der geringe Rückgang dieser Erhöhung im Laufe der Akklimatisation kann vermutlich durch die Plasmavolumenerhöhung und das dadurch steigende Schlagvolumen erklärt werden. Die **maximale Herzfrequenz** (wieder in einem Test mit ansteigender Leistung, bis zur Erschöpfung, bestimmt) bleibt gleich oder nimmt ab, wobei die Ursache für die Abnahme noch nicht klar ist. Auf tiefer Höhe (1’500 m) bleibt sie unverändert. Auf moderater Höhe nimmt sie geringfügig ab und bleibt reduziert im Rahmen der Akklimatisation, dies aus bisher noch unbekannten Gründen. Das Schlagvolumen ist akut reduziert, im Rahmen der Hämokonzentration und nimmt im Laufe der Akklimatisation (mit Zunahme des Plasmavolumens) wieder zu.



Änderung der Herzfrequenz (links) und des Schlagvolumens (rechts) in Ruhe und bei maximaler Leistung im Laufe von längerem Aufenthalt in der entsprechenden Höhe. Quelle: Bärtsch & Saltin, SJMSS, 2008. (modifiziert, korrigiert)

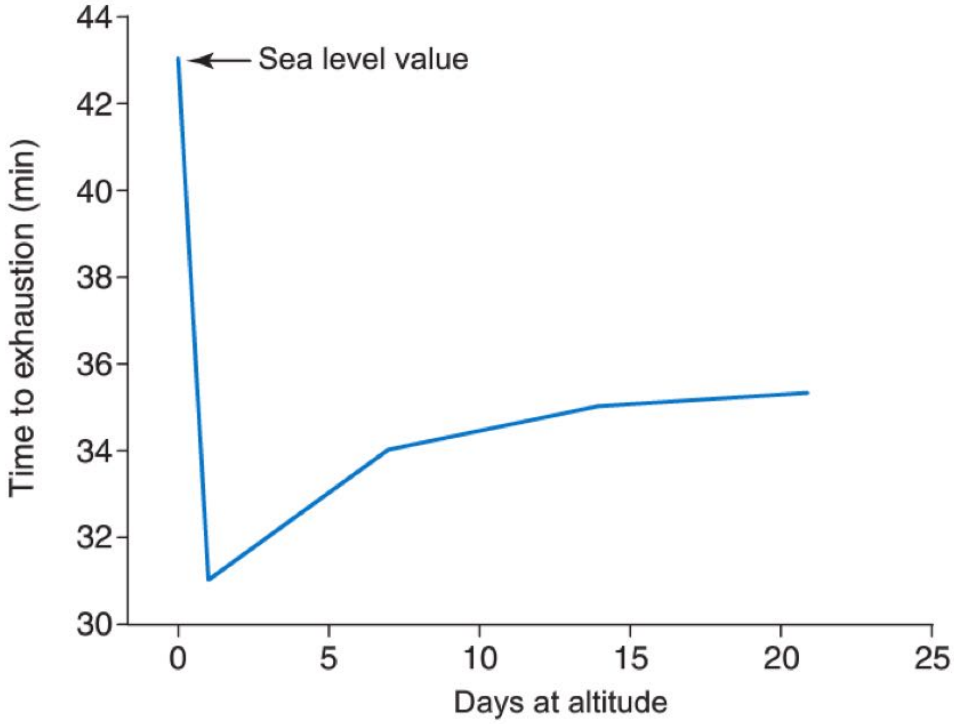
In Anbetracht der diskutierten physiologischen Veränderungen unter hypoxischen Umgebungsbedingungen erstaunt es nicht, dass **mit steigender Höhe die Leistungen längerdauernder Wettkämpfe stärker eingeschränkt** sind, als jene kürzerer Wettkämpfe, denn je länger ein Wettkampf dauert, desto grösser der Anteil des aeroben Stoffwechsel, der durch die reduzierte Sauerstoff-Verfügbarkeit in Hypoxie beeinträchtigt ist. Sprints von < 2 min Dauer profitieren sogar vom reduzierten Luftwiderstand auf moderaten Höhen und die Leistung kann sich verbessern.



Prozentuale Veränderung von Laufgeschwindigkeiten in Abhängigkeit der Höhe und der Wettkampfdauer. Quelle: ACSM, Advanced Exercise Physiology, Wolters Kluwer Verlag.

Die Frage stellt sich daher, wie bei **Wettkämpfen in grösseren Höhen** vogegangen werden soll bezüglich Akklimatisation. Die folgende Abbildung zeigt die Zeit bis zur Erschöpfung in eiem Test mit konstanter Leistung bei 80% der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) vor und während einem 3-wöchigen Aufenthalt auf 2'340 m ü. M. Dabei ist ersichtlich, dass für diese ‚Wettkampfdauer' idealerweise eine Akklimatisatoinszeit

von ≥ 14 Tagen auf der entsprechenden Höhe eingerechnet wird, denn direkt nach Ankunft war die Performance am schlechtesten.



Verlauf der ‚Zeit bis zur Erschöpfung' in einem Test mit konstanter Leistung vor und während 3 Wochen auf 2'340 m ü. M. Quelle: ACSM, Advanced Exercise Physiology, Wolters Kluwer Verlag.

Generell gibt es jedoch 2 Strategien, deren Anwendung von der Art des Wettkampf-Aufbaus (1 – x Tage mit/ohne Ausscheidungs-Wettkämpfe), der Sportart (Gruppenspiele, Laufen, Radrennfahren etc.; konstante oder intermittierende Belastung) und der Leistungsdauer (Minuten – mehrere Stunden) abhängig ist:

- Wettkampf so rasch als möglich nach Ankunft (zu früh für neg. Effekte wie z.B. auch Schlafprobleme; kein Vorteil durch Akklimatisation wie z.B. bei Sprintern)
- Wettkampf nach ≥ 14 Tagen Akklimatisation (und Training) auf der entsprechenden Höhe (grösste neg. Effekte vorbei, Akklimatisation hat begonnen, aber Risiko, dass die Trainingsintensität zu tief ist aufgrund der Hypoxie)

Höhentraining

Höhentraining, resp. Training in Hypoxie, wird für Wettkämpfe in moderater, aber auch in tiefer Höhe (resp. auf Meereshöhe) durchgeführt, um die Anpassung an Hypoxie mit der Anpassung an Training zu kombinieren. Man hofft, so eine noch grössere Leistungssteigerung zu erzielen, vor allem bei Ausdauerleistungen. Durch den hypoxiebedingten Anstieg des Ruhepulses und die Abnahme der maximalen Herzfrequenz ist allerdings eine Steuerung der Belastungsintensität über die Herzfrequenz nicht möglich.

Ein Hypoxietraining kann im Höhentrainingslager (mit dem positiven Effekt einer oder mehrerer Wochen ausserhalb des Alltags in einer meist schönen Umgebung), in der Unterdruckkammer, oder in Hypoxiezelten bei normobarer Hypoxie durchgeführt werden. Normobare Hypoxie erreicht man durch Beimengung von Stickstoff zur Einatmungsluft. Meist wird in Höhen zwischen 1800–2300 m (entsprechend einem Sauerstoffgehalt von etwa 14–16 %) trainiert, da dort der Leistungsabfall noch relativ gering ist. Durch die

höhenbedingte Leistungseinbusse muss jedoch selbst in moderaten Höhen mit niedrigerer Intensität als in Tallagen trainiert werden. Darum wurden verschiedene Strategien entwickelt:

- Train high, compete low?
- Train high, compete high?
- Train low, compete high?
- Live low, train high?
- Live high, train low?

Um die Trainingsintensität aufrechterhalten zu können, wird heute am meisten das sog. *„live* oder *sleep high – train low"*-Konzept angewendet. Die Trainierenden leben und schlafen in Hypoxie und adaptieren in dieser Zeit an die Hypoxie. Sie trainieren aber in Normoxie bei der gewohnten Belastungsintensität. Ob dieses Konzept tatsächlich grössere Leistungsverbesserungen bringt als leben und trainieren in der gewohnten Höhe, ist in der Wissenschaft jeoch noch immer umstritten (vgl. z.B. Siebenmann et al. J Appl Physiol, 2012).

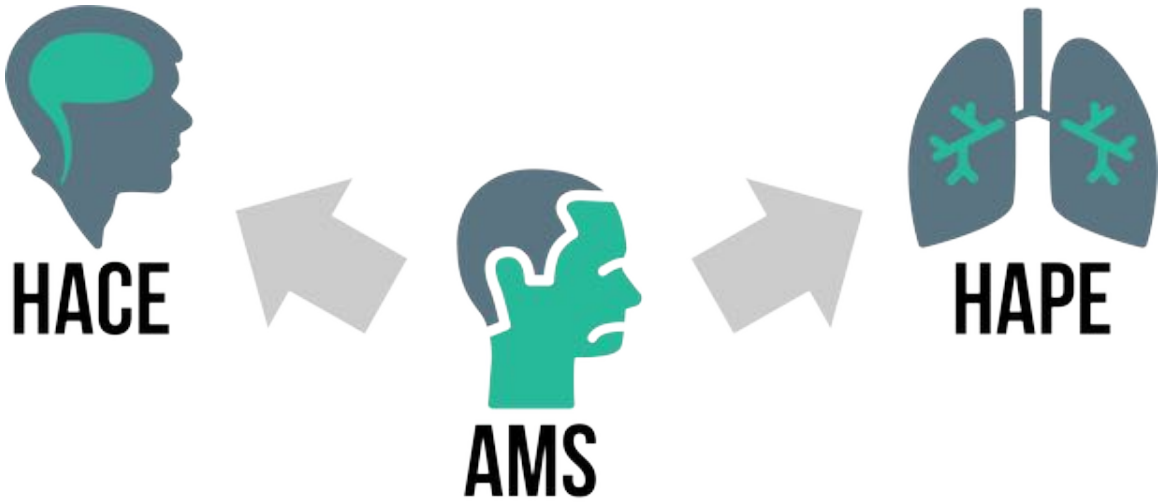
in brief

- Hypoxie hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System" data-toggle="popover" data-original-title="" data-url="">RAAS, was zur **Höhendiurese** (vermehrte Na^+– und Wasserausscheidung in der Niere) und zur **Abnahme des Plasmavolumens** führt. Der Hämatokrit steigt und durch die erhöhte Hämoglobinkonzentration kommt es zur **Erhöhung der O_2-Transportkapazität**.
- Hypoxie (> 2’500 m ü.M.) führt auch zur Bildung von **Erythropoetin** in der Niere. Dieses stimuliert die Erythropoiese im Knochenmark. Über Tage bis Wochen werden **Erythrocytenzahl und Hämoglobinkonzentration** erhöht und dadurch ebenfalls die O_2-Transportkapazität.
- Hypoxie erhöht die **Sympathikus-Aktivität**, was zur Steigerung von Herfrequenz, Herzminutenvolumen und Blutdruck führt. Bei mehrwöchigem Aufenthalt in der Höhe steigt die Sympathikus-Aktivität weiter an.
- **In Ruhe** steigt die Herzfrequenz.
- In einem Leistungstet (Stufentest) wird das maximale **Herzminutenvolumen** bei tieferen Höhen noch erreicht, bei grösseren Höhen nicht mehr, da nicht nur das maximale **Schlagvolumen** reduziert ist (vermutlich aufgrund des reduzierten Blutvolumens und trotz erhöhter Sympathikusaktivität), sondern auch die maximal erreichbare **Herzfrequenz.** Im Laufe einer mehrwöchigen Akklimatisation gehen diese Veränderungen leicht zurück.
- Bei gleicher Leistung werden mehr Kohlenhydrate und weniger Fette verbrannt (Sauerstoffmangel → anaerobe Glykolyse).
- Die **maximale Leistungsfähigkeit** (in einem Stufentest) wird mit steigender Höhe immer mehr reduziert, ebenfalls die **maximale Sauerstoffaufnahme**.

Dazu tragen die reduzierte Sauerstoff-Transportkapazität und Herzleistung, die stärkere muskuläre Übersäuerung und die durch Hypoxie und Übersäuerung verstärkte Atmung bei.
- Die maximale Leistung in einem **Wettkampf** wird umso mehr eingeschränkt, je länger der Wettkampf dauert. Leistungen ganz kurzer Dauer können sogar verbessert werden, falls der Luftwiderstand eine signifikante Rolle spielt (Sprint, Radrennen).
- Bezüglich **Akklimatisation für Wettkämpfe** ist abzuwägen, ob eine Anreise am Wettkampftag oder eine 14-tägige Akklimatisation (mit reduzierter Leistung beim Training und womöglich beeinträchtigter Schlafqualität) vorteilhafter ist.

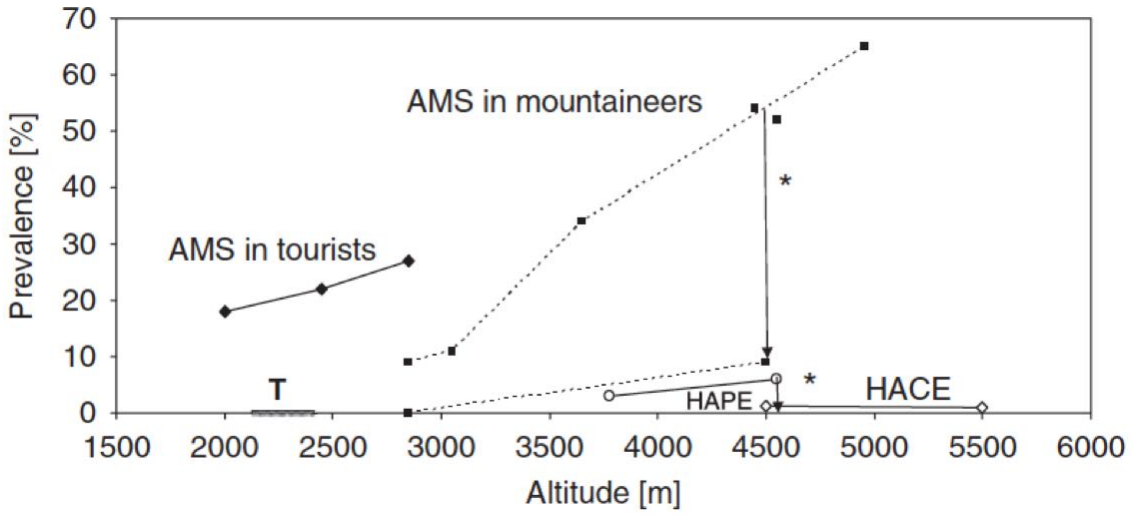
Höhenbedingte Probleme und Höhenkrankheiten

Im folgenden werden die Schlafbeeinträchtigung, sowie die 3 höhen-, besser hypoxie-bedingten Krankheiten, **akute Bergkrankheit** (**AMS**, acute mountain sickness, **akutes Hirnödem** (**HACE**, acute cerebral edema) und **akutes Lungenödem** (**HAPE**, acute pulmonary edema) besprochen.



Die drei höhen-, d.h. hypoxie-bedingten Krankheiten: ***AMS****, acute mountain sickness (akuten Bergrankheit);* ***HACE****, highaltitude cerebral edema (Höhenhirnödem);* ***HAPE****, high-altitude pulmonary edema (Höhenlungenödem)*

Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeit (Prävalenz) höhenbedingter Erkrankungen bei Touristen und Bergsteigern, sowie den Effekt bei Akklimatisation. Wir sehen, dass die **akute Bergkrankheit** (AMS) innerhalb einer Kategorie (Touristen oder Berrgänger) mit steigender Höhe steigt, dass AMS bei Touristen häufiger ist auf gleicher Höhe (z.B. 3000 m ü.M.) als bei Berggängern und dass die Häufigkeit von AMS durch Akklimatisation wesentlich reduziert werden kann. Es fällt auch auf, dass das **Höhenlungenödem** (HAPE) sich erst in höheren Höhen entwickelt als AMS und dass die Häufigkeit geringer ist als bei AMS. Die Häufigkeit des **Höhenhirnödems** (HACE) ist möglicherweise geringer als die von HAPE (ist umstritten), dessen Entstehung beginnt erst in grösseren Höhen als diejenige von HAPE. Diese Erkrankungen werden im Folgenden näher beleuchtet.

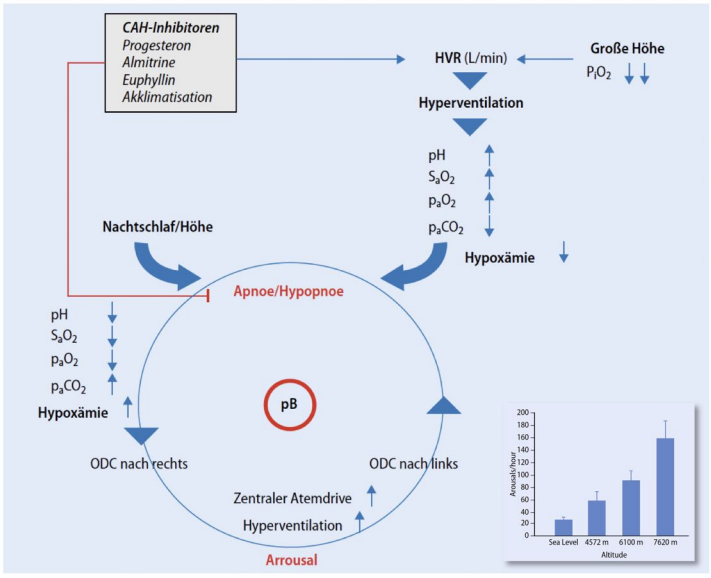


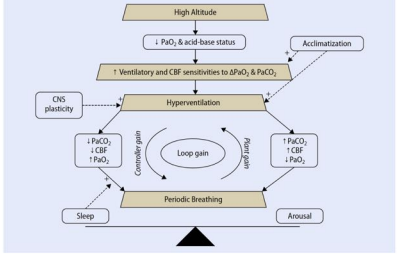
Prävalenz akuter Bergkrankheiten bei unterschiedlichen Höhen. T zeigt den Schwellen-Bereich für hypoxie-bedingte Symptome in Ruhe (Muhm et al., 2007) und der Stern zeigt Effekte von Akklimatisation und langsameme Aufstieg. AMS, acute mountain sickness; HACE, highaltitude cerebral edema; HAPE, high-altitude pulmonary edema. Quelle: Bärtsch & Saltin, SJMSS, 2008.

Schlaf – Beeinträchtigung

Eine **Beeinträchtigung des Schlafes** in Höhen ≥ 3’500 m ist **nicht selten**, wobei individuelle Unterschiede bezüglich des Auftretens und der Höhe des Auftretens bestehen. Schlafstudien zeigen Veränderungen zugunsten eines oberflächlichen Schlafs (Stadien 1 und 2; signifikante Abnahme der Tiefschlafphasen (Stadien 3 und 4), sekunden dauernder Phasen, in denen die Person fast erwacht (Arousals und Mikroarousals) oder Wachphasen, und eine Abnahme des REM – („rapid eye movement“) – Phasen.

Die **Entstehung einer periodischen Atmung** kann – nebst umgebungsbedingten Faktoren und weiteren höhen-assoziierten Krankheiten – zu den Schlafstörungen beitragen. Der hypoxie-bedingte Atemantrieb führt zur Hyperventilation mit einem Abfall des P_aCO_2, dem Hauptatemantrieb im Schlaf. Dies wiederum führt zu einer Reduktion oder Sistierung der Atmung bis P_aCO_2 wieder genügend angestiegen ist, um die Atmung wieder in Gang zu setzen, was unter Umständen die Schlafarchitektur stört (Arousals). Die Atmung überschiesst, führt wieder zur Hyperventilation und der Prozess beginnt von Neuem. Die Häufigkeit einer periodischen Atmung, wie auch der dadurch bedingten Störung des Schlafes (durch Arousals) steigt mit steigender Höhe / Hypoxie.

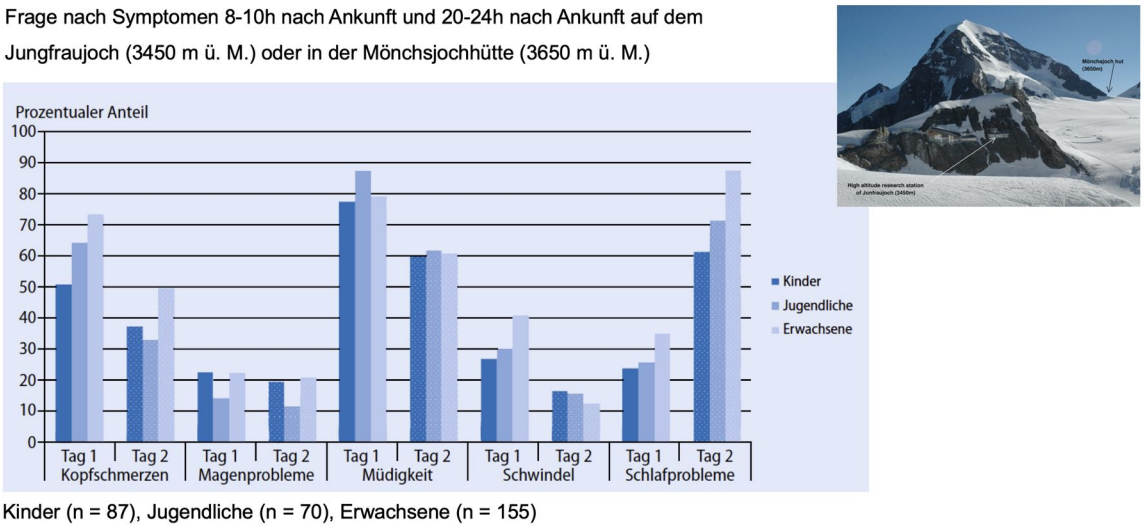




Entsteheung der hypoxie-bedingten periodischen Atmung, sowie Häufigkeit von Arousals auf unterschiedlichen Höhen. pB: periodic breathing; CAH: Carboanhydrase-Hemmer; HVR: hypoxic ventilatory response (hypoxische Atmungsantwort); CBF: cerebral blood flow. Quelle: Berhold et al. Alpin- und Höhenmedizin. Springer Verlag.

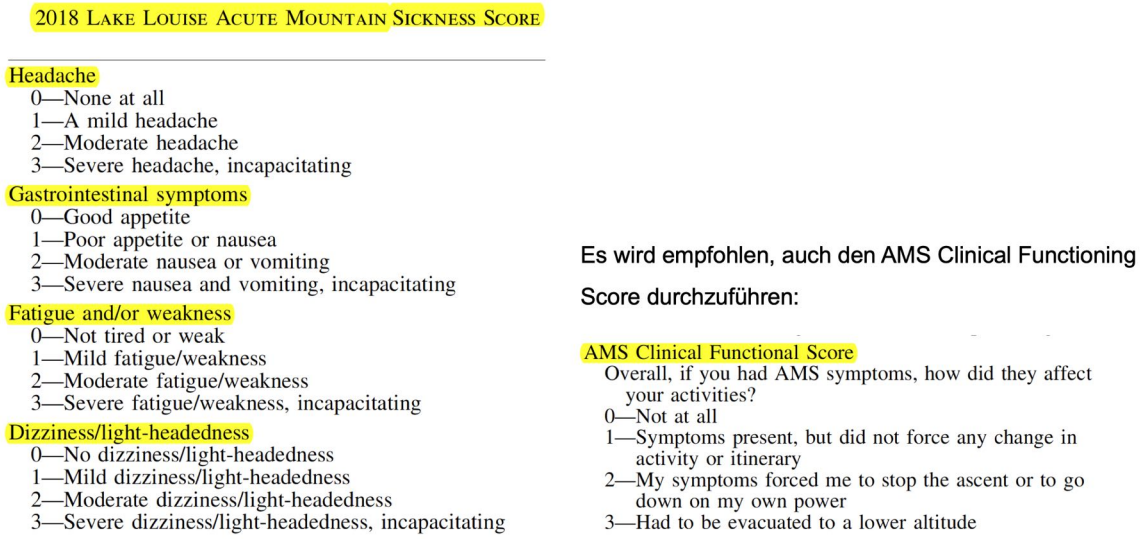
Akute Bergkrankheit (AMS)

Als **akute Bergkrankheit (Acute Mountain Sickness, AMS)** wird ein Symptomenkomplex bezeichnet, der **Kopfschmerzen**, **gastro-intestinale Symptome** (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen), **Müdigkeit/Schwäche** (bis zur Lethargie) und ein **Schwindelgefühl** beinhaltet. Schlafstörungen sind häufig, korrelieren aber nicht mit AMS-Symptomen), auch **periphere Ödeme** (Augenlider, Hände, Füsse) treten oft auf. Diese Symptome werden auch auf dem Jungfraujoch und dem Glacier Paradise (Zermatt) häufig beobachtet, beides Orte, die von untrainierten und nicht-akklmatisierten Personen passiv und rasch erreicht werden können.



Quelle: Berhold et al. Alpin- und Höhenmedizin. Springer Verlag. (ergänzt)

Das **Vorhandensein** und der Grad von AMS wird zu Forschungszwecken mittels des **Lake Louise Scores** (einem self-reported questionnaire) erhoben, der 4 Symptome, Kopfschmerzen, Magendarmsymptome, Müdigkeit oder Schwäche und Schwindel, nach Schweregrad einteilt und summiert. Die Erhebung muss nach einem kürzlichen Aufstieg, aber nach ≥ 6 Stunden Aufenthalt auf dieser Höhe erfolgen. Der Score soll nicht Laien oder Guides zur klinischen Beurteilung dienen. Diese revidierte Fassung von 2018 gibt keine Punkte mehr für Schlafstörungen, da diese oft auch fehlen, trotz AMS-Symptomen. AMS gilt als vorhanden **bei ≥3 Punkten**, wobei einer von der Sparte „Kopfschmerzen" herrühren muss. Es gibt keine wiss. Evidenz für eine Graduierung, aber wenn eine erfolgen soll, dann soll mild (3-5 Pte), moderat (6-9 Pte) und schwerwiegend (10-12 Pte) gewählt werden.



2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score

Headache
0—None at all
1—A mild headache
2—Moderate headache
3—Severe headache, incapacitating

Gastrointestinal symptoms
0—Good appetite
1—Poor appetite or nausea
2—Moderate nausea or vomiting
3—Severe nausea and vomiting, incapacitating

Fatigue and/or weakness
0—Not tired or weak
1—Mild fatigue/weakness
2—Moderate fatigue/weakness
3—Severe fatigue/weakness, incapacitating

Dizziness/light-headedness
0—No dizziness/light-headedness
1—Mild dizziness/light-headedness
2—Moderate dizziness/light-headedness
3—Severe dizziness/light-headedness, incapacitating

Es wird empfohlen, auch den AMS Clinical Functioning Score durchzuführen:

AMS Clinical Functional Score
Overall, if you had AMS symptoms, how did they affect your activities?
0—Not at all
1—Symptoms present, but did not force any change in activity or itinerary
2—My symptoms forced me to stop the ascent or to go down on my own power
3—Had to be evacuated to a lower altitude

2018 Lake Louise Score. Quelle: Roach et al., High Altitude Med & Biol (2018)

Das Häufigkeit (**Prävalenz**) von AMS steigt mit steigener Höhe, ist aber auch abhängig von der **Aufstiegsgeschwindigkeit**, vom **Akklimatisationsgrad** einer Person und von deren **Genetik**. AMS tritt in Höhen ≥ 2000 m ü. M. auf und betrifft 20-60% der Erwachsenen, abhängig von der Höhe und weiterer Faktoren (**Risikofaktoren**), die zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von AMS beitragen:

- Selbst schon durchgemachte AMS oder Eltern, die AMS durchgemacht haben
- Rascher Aufstieg
  von tiefer Höhe auf eine Schlafhöhe > 2400 m ü.M.
  > 500 – 1000 m / Tag auf eine Schlafhöhe > 2700 m ü.M.
- Absolute, erreichte Höhe
- Kein Höhenaufenthalt in den letzten Wochen
- Körperliche Aktivität oder Alkohol vor dem Akklimatisieren an den Höhenwechsel
- Medizinische Probleme mit der Atmung

Die **Pathophysiologie** der Entstehung von AMS ist nicht definitiv geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass es sich um eine hypoxie-bedingte zerebrale mitochondriale Dysfunktion (mit Zellschwellung, Laktazidose, Freisetzung endothelialer Permeabilitätsfaktoren und Bildung von O_2 – Radikalen) handelt, welche die Permeabilität der Gefässwände erhöht und zu einer Autoregulationsstörung der Gefässe führt mit kapillärem Leakage (erhöhte Durchlässigkeit der Gefässe für Flüssigkeit und Proteine).

Die **Therapie:**

- Erhöhung der Sauerstoff-Verfügbarkeit
  Abstieg in Begleitung
  Gabe von Sauerstoff (erhöhter inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck)
  willkürliche Hyperventilation
  Anwendung eines mobilen Überdrucksacks (s.u.)
  Acetazolamid (Diamox®), ein Carboanhydrase-Hemmer, der $CO_2 + H_2O$ -> $H^+ + HCO_3^-$ verlangsamt und so den Atemantrieb erhöht
- Vermeidung atemdepressiver Medikamente (Schlaf- und gewisse zentral-wirksame Schmerzmittel) und Substanzen (Alkohol)
- Entzündungshemmende und/oder schmerzlindernde Medikamente
  Dexamethason, ein Glucokorticoid (entzündungshemmend)
  NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika; entzündungshemmend und

schmerzlindernd, z.B. Ibuprofen, 3 x 600 mg)

- Schutz vor Kälte (um zusätzlichen Sauerstoffverbrauch zur Wärmeproduktion zu vermeiden)

Anwendung eines Überdrucksacks. Quelle: www.altitudemedicine.org

Die beste **Prävention** ist ein **langsamer Aufstieg** und eine optimale **Akklimatisation** bei Aufstieg in grössere Höhen, wobei hier unterschiedliche Guidelines publiziert sind.

Tab. 44.2 Ausgewählte publizierte Richtlinien bezüglich der Schlafhöhendistanz und des Einsatzes von Ruhetagen während des Aufstiegs in große Höhen. (Adaptiert nach Luks et al. 2010a)

Quelle[a]	Empfohlener täglicher Anstieg der Schlafhöhe	Einsatz von Ruhetagen
Basnyat und Murchoch (2003)	>3000 m, Grenze bis 300 m/Tag	Alle 2 bis 3 Tage oder alle 1000 m
Hacket und Roach (2001)	>2500 m, Grenze bis 600 m/Tag	Alle 600–1200 m
MedEx	>3000 m, Grenze bis 300 m/Tag	Alle 2 bis 3 Tage
Union International des Associations d'Alpinisme (UIAA)	>2500–3000 m, Grenze bis 300/500 m je nach Terrain	Jeden 3. Tag
Wilderness Medical Society (Luks et al. 2010)	>3000 m, Grenze bis 500 m/Tag	Alle 3 bis 4 Tage

Guidelines nur zur information für Interessierte. Quelle: Berhold et al. Alpin- und Höhenmedizin. Springer Verlag.

Im weiteren wird als **präventive Medikation** folgendes empfohlen:

1. Wahl Azetazolamid (Carboanhydrasehemmer)
2. Wahl Dexamethason (Entzündungshemmer)

Nicht empfohlen ist Theophyllin, keine klinische Evidenz gibt es für weitere Substanzen (z.B. Gingko-Extrakte, Koka-Blätter, Vitamine C oder E).

Höhenlungenödem (HAPE)

Thoraxröntgenbild eines Höhenlungenödems mit klarer Verschattung rechts und z.T. links. Quelle: www.altitudemedicine.org

Das **Höhenlungenödem** (**HAPE**, High altitude pulmonary edema) tritt üblicherweise in den ersten 2 bis 5 Tagen nach Ankunft in einer Höhe > ca. 3000 m Ü. M. auf. Neben den häufig begleitend auftretenden Beschwerden der akuten AMS ist oft eine starke körperliche Anstrengung vorangegangen. Die Sauerstoffsättigung liegt meist < 50 %, der arterielle P_aO_2 bei etwa <25 mmHg.

In einer breiten Bergsteigerpopulation beträgt die **Prävalenz** des Höhenlungenödems (HAPE) etwa 0.2 %, wenn eine Höhe von > 4000 m in 3 Tagen erreicht wird. Wenn diese Höhe innerhalb eines Tages erreicht wird, steigt die Inzidenz auf etwa 7 %. Diese Inzidenz steigt auf über 60 %, wenn Menschen mit einem früher einmal stattgehabten HAPE erneut aufsteigen.

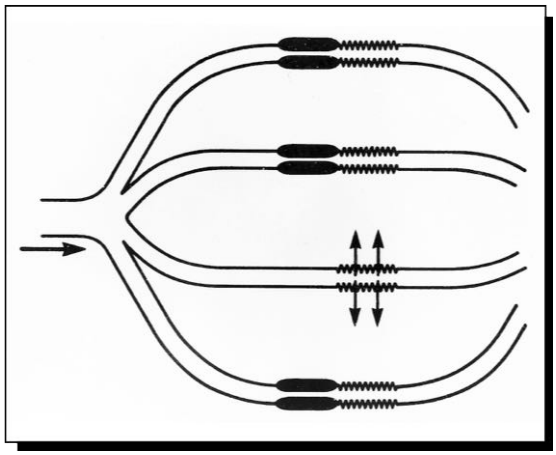
Nebst Aufstiegsgeschwindigkeit führt ein Zusammenspiel **prädisponierender Faktoren** der Herzkreislauf-, Atmungs- und Nierenfunktion zum HAPE:

Hämodynamik	Überschießende hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV)
	Überschießende Anstiege des pulmonalarteriellen Druckes unter Belastung in Normoxie
	Erhöhter Sympathikotonus unter Hypoxie
	Verminderte vaskuläre endotheliale NO-Produktion unter Hypoxie
	Erhöhte vaskuläre endotheliale Endothelinproduktion unter Hypoxie
Pulmonal	Verringerte Lungenvolumina
	Eingeschränkte Verbesserung der Lungendiffusionskapazität unter Hypoxie und Anstrengung
	Vermutlich verminderte alveoläre epitheliale Natrium- und Wasserreabsorptions-kapazität
Ventilation und Nierenfunktion	Verringerte hypoxische Atemantwort („hypoxic ventilatory response" [HVR])
	Verminderte natriuretische Antwort auf akute Hypoxie

Faktoren für Höhenlungenödemempfindlichkeit für Interessierte. Quelle: Berhold et al. Alpin- und Höhenmedizin. Springer Verlag.

Typische **Warnsymptome** sind Verminderung der Leistungsfähigkeit bzw. Belastungsatemnot (Dyspnoe), Husten, thorakales Druckgefühl. Bei Fortschreiten des HAPE treten die sog. **Alarmsymptome** auf mit starkem Husten, weisslichem bis rötlichem schaumigem Auswurf, Atemnot, Rasseln über der Lunge, Zyanose, Tachypnoe, gelegentlich auch Fieber bis maximal 38.5°C.

Wesentliches **pathophysiologisches Kennzeichen** des HAPE ist eine **überschiessende pulmonalarterielle Druckentwicklung**, die zu einem sog. Stress-Failure (Scherriss) der pulmonalen Kapillaren führt. Bei unbehandelten Patienten mit HAPE zeigen sich mittlere pulmonalarterielle Drücke von etwa 60 mmHg (35–100 mmHg, mit allerdings normalen pulmonalarteriellen Wedge-Drücken). Zudem konnte gezeigt werden, dass nicht nur der pulmonalarterielle Druckanstieg vorhanden ist, sondern **auch**, dass im Bereich der **Mikrovaskulatur** (Gefässe mit weniger als 100 µm Durchmesser) ein Druckanstieg über 20 mmHg auftritt. Dieser erhöhte Druckanstieg im Bereich der alveolären Mikrovaskulatur ist vermutlich insbesondere bedingt durch eine **irreguläre regionale Vasokonstriktion** mit Überperfusion in einzelnen Bereichen.



Ungleiche Verteilung der Konstriktion -> Kapillaren ohne vorhergehende Konstriktion sind einem sehr hohen Druck ausgesetzt -> ultrastrukturelle Veränderungen -> Gefäss-Leck (Leakage) -> Höhenlungenödem (HAPE) .

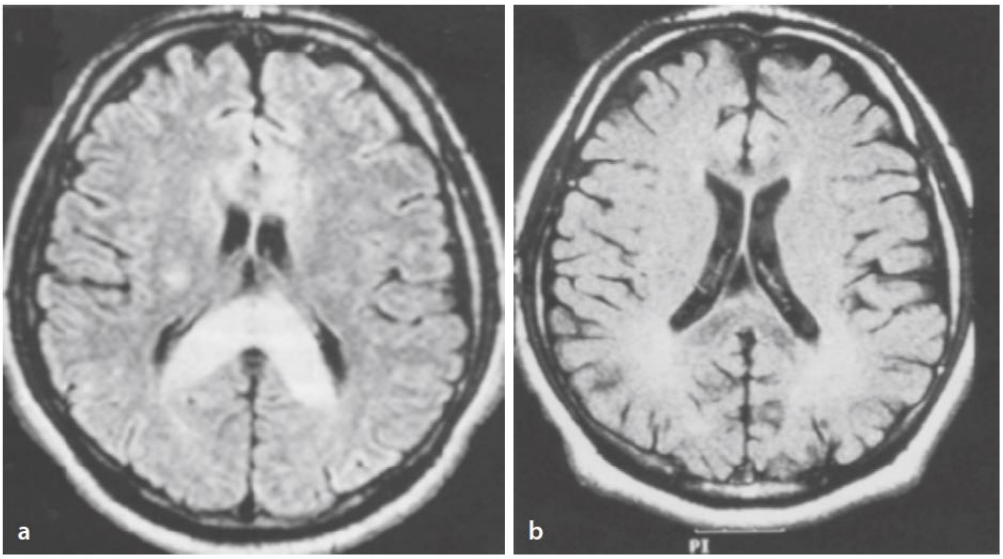
Die wichtigsten **Therapiemassnahmen** (in dieser Reihenfolge) sind:

- Abstieg in Begleitung
- Gabe von Sauerstoff
- Anwendung eines mobilen Überdrucksacks
- Gabe von Nifedipin (20 mg retard; evtl. Sildenafil 50 mg), einem Ca^{2+}-Antagonisten -> Vasodilatation -> Senkung des periphren Widerstandes

Präventionsmassnahmen sind:

- Langsamer Aufstieg
- Geringe körperliche Belastung in den ersten 3-5 Tagen auf neuer Höhe
- Medikation bei empfindlichen Personen: 3 x 20 mg Nifedipin retard

Höhenhirnödem (HACE)



*MRI-Bilder eines Höhenhirnödems. **a** In Katmandu, einige Tage nach dem akuten HACE. **b** 7 Monate später. In a erkennt man eine stark eröhte Signalintensität vornehmlich im Splenium des Corpus callosum. Diese Auffälligkeiten sind in b nicht mehr zu erkennen. Quelle: Berhold et al. Alpin- und Höhenmedizin. Springer Verlag.*

Treten zusätzlich zu Symptomen des AMS generalisierte neurologische Zeichen auf, v.a. Ataxie, Bewusstseinsstörungen, Halluzinationen und Koma, interpretierte man dies früher als Übergang zum **hypoxischen Hirnödem** (**HACE**, high altitude cerebral edema), während neuere MR-Befunde mit diffusionsgerichteten Sequenzen zwischen AMS und HACE keine gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismen offenlegten. HACE stellt eine **lebensbedrohliche akute Enzephalopathie** im Sinne generalisierter neurologischer Phänomene dar, wobei der Tod innerhalb von wenigen Stunden eintreten kann.

Symptome des HACE sind:

- Ataxie (Leitsymptom)
- Bewusstseinsstörungen
- schwerste, analgetikaresistente Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen
- Schwindelzustände
- Halluzinationen
- Lichtscheu, Sehstörungen, Papillenödem
- vernunftwidriges Verhalten, verminderte kognitive Performance
- neurologische Phänomene (Nystagmus, Pyramidenzeichen, Hemiparesen, Nackensteifigkeit, Augenmuskelparesen)

- subfebrile Temperaturen
- Koma
- 24-h-Urinmenge unter 0.5 l

Ob die **Prävalenz** von HACE tiefer ist als die von HAPE ist umstritten. Sicher ist, dass die **Mortalität** von HACE wesentlich höher ist als von HAPE: Bei sofortigem Abtransport ist sie noch immer 40-70% (je nach Quelle), ohne Abtransport 100%.

Die **pathophysiologischen Vorgänge** bei der Entstehung von HACE sind nicht vollkommen geklärt. Aktuell dominiert die Vorstellung, dass es sich bei HACE um ein sowohl vasogenes als auch zytotoxisches Ödem auf der Basis einer gesteigerten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke handeln dürfte.

Folgende **Einflussfaktoren** dürften für eine hypoxische Gehirnreaktion massgeblich sein:

- **Ausmass und Geschwindigkeit der Höhenexposition**
  (je rascher und ausgeprägter die Hypoxämie, desto stärker werden intrakranielle Kompensationsmechanismen in den Hintergrund gedrängt. Eine allmähliche Exposition kann hingegen zu einer Verbesserung der Oxygenierung und zu einer adäquaten kompensatorischen Absorption von zerebrospinaler Flüssigkeit führen. Es ist aber unbekannt, welches Ausmass der Hypoxämie zum HACE führt)
- **Relative Hypoventilation**
  (eine zu geringe HVR, atemdepressive Medikamente oder auch nur eine zu rasche Exposition allein können eine relative Hypoventilation und damit eine ausgeprägte Hypoxämie bzw. eine grössere hypoxische Reaktion bewirken)

Die einzige lebensrettende **Therapiemassnahme** ist:

- frühzeitiger, sofortiger Abtransport (mit Begleitung) !!!

zusätzlich:

- Dexamethason (so früh wie möglich)
- während des Abtransportes – falls vorhanden:
  Sauerstoff (aus Flasche) oder
  Überdrucksack

Präventionsmassnahmen sind:

- langsamer Aufstieg
- genügend Akklimatisationszeit
- Medikation
  Azetazolamid
  Dexamethason

Hypothermie

Ein weiteres Risiko, das mit steigender Höhe zunimmt, ist die Hypothermie (tiefe Körperkerntemperatur, core body temperature, CBT). Der Hypothermie-Grad kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und daher wird die Hypothermie klinisch in **5 Stadien** eingeteilt und entsprechend sind die Massnahmen unterschiedlich.

Bei **apparativen Untersuchungen** müssen gewisse spezifische Aspekte berücksichtigt werden, da die Aussagekraft der Daten vom Hypothermie-Stadium der Person abhängig sind, so ist zum Beispiel eine Asystolie im EKG bei einer Hypothermie kein sicheres

Todeszeichen oder eine tympanometrische CBT-Messung (Trommelfell-Messung) bei einer Person mit Kreislaufstillstand nicht aussagekräftig.

Bei der **Rettung** einer Unterkühlten Person ist wichtig, diese nie im Gelände aufzuwärmen, sondern nur vor weiterer Unterkühlung zu schützen und auf eine bewegungsarme Bergung zu achten. Wärmeerhaltende Massnahmen sind heisse, zuckerhaltige Getränke, Wechsel in trockene, mehrsichichtige Kleidung, Körperwärme eines Retters, Isolationsschichten (Alu-/Plastik-Folien, Schlaf-/Biwak-Sack etc.). Wenn immer möglich sollte die Bergung mit EKG- und CBT-Überwachung ablaufen.

Die folgende Unterteilung sowie gerätespezifische Aspekte sind für Interessierte und zum Nachschlagen aufgeführt.

Stadium I

Leichte Hypothermie, das Bewusstsein ist klar, der Patient zittert, die CBT liegt meistens zwischen 35 und 32 °C. Puls- und Atemfrequenz sind infolge des gesteigerten Sauerstoffbedarfs erhöht. Bei sehr schnellem Abkühlen (z. B. im kalten Wasser) kann das Kältezittern auch in diesem Stadium unterdrückt sein.

Stadium II

Mässige Hypothermie, das Bewusstsein ist getrübt, aber der Patient weckbar. Meistens ist kein Kältezittern mehr vorhanden, die Atmung flach und die CBT zwischen 32 und 28 °C. Obwohl Herzrhythmusstörungen jeder Art auftreten können, ist das Risiko für einen Herz-Kreislauf-Stillstand im Allgemeinen gering. In Einzelfällen kann trotzdem, v. a. nach schneller Unterkühlung (Wasser, Gletscherspalt, Lawine) und durch unvorsichtige Bewegungen ein Kreislaufstillstand (sog. „Bergungstod“) eintreten. Bei langsamer Auskühlung ist dieses Risiko eher gering.

Stadium III

Schwere Hypothermie mit Vitalfunktion. Meist ist der Patient nicht weckbar, aber Spontanatmung ist vorhanden, die CBT liegt zwischen 28 und 24 °C. Gelegentlich können Patienten auch mit einer CBT unter 28 °C noch ansprechbar sein. Der Pupillenreflex auf Licht ist träge, Atmung und Kreislauf sind verlangsamt. Bei fehlenden Lebenszeichen sollte deshalb der Karotispuls bis 1 min lang gesucht werden. Bei unvorsichtiger Bergung besteht v.a. nach rascher Auskühlung ein hohes Risiko eines Kreislaufstillstandes. In einigen Fällen wurden Vitalfunktionen auch bei Patienten mit einer CBT unter 24 °C beschrieben.

Stadium IV

Schwere Hypothermie ohne Vitalfunktion. Es können keine Vitalfunktionen mehr festgestellt werden, der Körper ist kalt und leblos, der Zustand ist einem toten, ausgekühlten Patienten sehr ähnlich („Scheintod“). Dieser Zustand kann aber infolge des stark verminderten Sauerstoffbedarfs auch nach einem Stunden andauernden Kreislaufstillstand ohne Hirnschaden überlebt werden, wenn die richtigen Entscheidungen getroffen werden. Wenn keine eindeutig tödlichen Verletzungen vorliegen und der Körper nicht steif gefroren ist, muss in jedem Fall die Reanimation eingeleitet werden. Ihr Abbruch ist eine ärztliche Entscheidung.

Stadium V

Irreversibler Kältetod. Der schwerste bis heute dokumentierte, reversible akzidentelle Hypothermiefall wies eine CBT von 13,7 °C auf, experimentell überlebte eine Patientin 9 °C. In der Regel sollte der Tod durch Unterkühlung erst nach dem Versuch einer Wieder-

erwärmung festgestellt werden nach dem Grundsatz: „nobody is dead until warm and dead“.

Trifft man auf eine hypotherme Person, muss geklärt werden, ob die Hypothermie oder ein anderes Problem das Hauptproblem darstellen.

Bei **bewusstlose Unterkühlten** müssen Traumata, Erschöpfung, eine Höhenkrankheit oder eine nicht-höhenbedingte Krankeit in Betracht gezogen werden. Bei **leblosen Unterkühlten** kann zwischen tod und scheintot nicth ohne Hilfsmittel unterschieden werden. Ein Notarzt kann auf Wiederbelebung verzichten oder diese am Unfallort abbrechen bei bei Lawinenunfall mit Verschüttungsdauer >60min und blockierten Atemwegen, bei vollständig gefrorenem Körper, bei eindeutig tödlichen Verletzungen oder bei Verwesungszeichen.

Bei geräte-spezifischen Parametern müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden:
EKG

- Asystolie ist bei Hypothermie kein sicheres Todeszeichen
- Es wurden überlebte Fälle mit gutem neurologischem Outcome nach bis zu 6.5-stündiger manueller CPR beschrieben

Kerntemperaturmessung

- epitympanale Messung (Trommelfell) bei vorhandenem Kreislauf
- ösophageale Messung (Speiseröhre) bei Kreislaufstillstand

Serumkalium-Bestimmung

- > 12 mmol•l^{-1} à Abbruch der Reanimation, falls
- Unfallhergang auf Erstickung hinweist
- Hämolyse / Rhabdomyolyse ausgeschlossen werden kann
- > 8 mmol•l^{-1} à Abbruch der Reanimation bei Lawinenopfern nach Berücksichtigung genannter Punkte

Nebst oben genannter Massnahmen bei der Rettung von Hypothermen, sind stadien-abhängig folgende weiteren Massnahmen geeignet:
Stadium I

- aktiv bewegen lassen
- Medikamente, falls nötig aufgrund von Begleitverletzungen
- „unkontrolliertes Aufwärmen“ nur im Notfall in geschützter Umgebung
- auf Einweisung in Spitalkannverzichtetwerden, wenn
  - Unterkühlungleicht
  - Patient voll ansprechbar
  - Verletzungen ausgeschlossen
- stationäre Beobachtung in den andern Fällen, v.a. bei ganz verschütteten Lawinenopfern

Stadium II

- vorsichtige, bewegungsarme Bergung in horizontaler Lagerung! (Risiko Bergungstod!)
- Gabe von O_2 (nach Möglichkeit feucht und warm)
- Medikamente, falls nötig aufgrund von Begleitverletzungen
  (allerdings wirken diese bei CBT ≤ ca. 30 °C oft nur verzögert oder bleiben wirkungslos infolge Kreislaufzentralisation)

- Zielspital mit Möglichkeit aktiver extrener Wiedererwärmung mittels Warmluft

Stadium III (zusätzlich zu II)

- Atemwegssicherung, falls nötig
  falls i.v. Zugang innerhalb weniger Minuten gelegt werden kann à Intubation oder alternative Atemwegsicherung
  Beatmung mit warmem, feuchtem O2
  ansonsten: stabile Seitenlagerung + strenge Überwachung während Transport:
- Vermeidung langer med. Versorgung im Gelände à Transport ins Zielkrankenhaus
- Bei Kreislaufinstabilität (syst. BD < 80 mmHg, ventrikuläre Arrhythmien, CBT < 28 °C
  -> Zielspital mit ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) – Möglichkeit (auch wenn dies am Unfallort noch nicht notwendig erscheint)

Stadium IV

- Intubation und Reanimation bis ins Zielkrankenhaus
- ALS (Advanced Life Support) – Medikamente: keine sichere Indikation bei Hypothermie ≤ 30 °C
  – bei Gabe von Medikamenten à geringere Dosis, längere Intervalle
- Schockbare Herzrhythmen: max. 3 Defibrillations-Versuche; falls erfolglos à Reanimation bis ins Spital und biszurWiedererwärmung; Defibrillation gelingti.d.R. bei CBT > 30 °C
- Im Zielspital:
  ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) oder Herz-Lungen-Maschine
  Falls nicht möglich:
  externe (Warmluft) + interne invasive (Thorakal- oder Peritoneallavage) Wiedererwärmung
  unter kontinuierlicher Herz-Lungen-Wiederbelebung (mittels Automat falls vorhanden, z.B. LUCAS)

Evakuierung zweier Hypothermer auf 4000 m ü.M. Quelle: Berhold et al. Alpin- und Höhenmedizin. Springer Verlag.

in brief

- Im **Schlaf** kann es zu einer Veränderung der Schlafarchitektur (veränderte Dauer der verschiedenen Schlafstadien, „Schlaftiefen“) und zu einer periodischen Atmung kommen. Die periodische Atmung ist durch die Abwechslung von Apnoe und Hypernoe, bedingt durch die hypoxie-induzierte Hyperventilation, charakterisiert. Dies kann zu Arousals (Veränderung zu weniger tiefen Schlafstadien) führen.
- Die **akute Bergkrankheit** (**AMS**, acute mountain sickness) ist durch Symptome wie Kopfschmerzen, gastro-intestinale Probleme, Müdigkeit und/oder Schwäche und Schwindel charakterisiert. Oft treten auch Ödeme der Augenlider, Hände und Füsse auf. Das Auftreten von AMS hängt mit der Aufstiegsgeschwindigkeit, der erreichten Höhe, dem Akklimatisationsgrad der Person und deren Genetik zusammen. Körperliche Aktivität, Alkohol und medizinische Probleme mit der Atmung erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von AMS.
- **Pathophysiologisch** wird bei **AMS** eine zerebrale, mitochondriale Dysfunktion vermutet, welche zu einer erhöhten Permeabilität der Gefässwände und einer Autoregulationsstörung mit kapillärem Leakage führt.
- **Therapeutisch** wichtig ist die Erhöhung der Sauerstoff-Verfügbarkeit durch Abstieg, Gabe von Sauerstoff, willkürliche Hyperventilation, Anwendung eines mobilen Überdrucksacks oder Atmungsstimulation mittels Acetazolamid (Carboanhydrase-Hemmer). Zusätzlich sollen atemdepressive Medikamente und Substanzen vermieden werden und können entzündungshemmende und/oder schmerzlindernde Medikamente gegeben werden.
- **Präventiv** wirkt ein langsamer Aufstieg (300-500 m/Tag) bei Höhen > 2500-3000 m ü.M. mit Ruhetagen alle 2-3 Tage. Zur Prävention empfohlene Medikamente sind Azetazolamid und Dexamethason, ein Glucocorticoid (Entzündungshemmer).
- Ein **Höhenlungenödem** (**HAPE**, high-altitude pulmonary edema) tritt typischerweise nach 2-5 Tagen auf Höhen > 3000 m ü.M. auf (falls es entsteht). Es wird **von AMS-Symptomen begleitet** und SpO_2 beträgt in der Regel < 50%. Prädisponierend sind nebst zu raschem Aufstieg ein Zusammenspiel von spezifischen Faktoren von Herz-Kreislauf, Atmung und Niere. **Warnsymptome** sind Belastungsatemnot und reduzierte Leistungsfähigkeit, Husten und ein thorakales Druckgefühl. **Alarmsymptome** sind starker Husten und Atemnot, weisslich – rötlich schaumiger Auswurf, Rasseln über der Lunge, Zyanose, Tachypnoe und evtl. Fieber.
- **Pathophysiologisch** typisch für **HAPE** ist die überschiessende, pulmonal-arterielle Druckentwicklung aufgrund von (irregulärer) Vasokonstriktion, die zu einem stress-failure der Kapillaren mit Flüssigkeits-Austritt führt.
- **Therapeutisch** kommt nebst der Erhöhung des Sauerstoffangebotes (s.o.) Nifedipin (Ca^{2+}-Antagonist, Vasodilatation) zum Einsatz.
- **Präventiv** wird nebst langsamem Aufstieg und geringer Aktivität auf der Höhe auch Nifedipin eingesetzt.
- Das **hypoxische Hirnödem** (**HACE**) stellt eine lebensbedrohende, akute Enzephalopathie dar. Alarmsymptome sind generalisierte, verschiedenste neurologische Zeichen und Phänomene (Ataxie, Bewusstseinsstörung,

Halluzinationen, Nystagmus, Hemiparesen etc.) nebst AMS-Symptomen.
- Die **Pathophysiologie** der erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke bei **HACE** ist noch nicht vollständig geklärt. Einflussfaktoren sind ein zu rascher Aufstieg und eine reduzierte hypoxische Atemantwort.
- **Therapeutisch** ist ein **sofortiger Abtransport** mit Gabe von Dexamethason und Erhöhung der Sauerstoffverfügbarkeit mit 100% O_2 oder Überdruck.
- **Präventiv** ist ein langsamer Aufstieg und die Einnahme von Azetazolamid und Dexamethason.
- **Hypothermie** ist ein weiteres Risiko in der Höhe, da sie zu verschiedenen **Herzrhythmusstörungen** bis zum Herzstillstand führen kann.

Study Questions

- Mit steigender Höhe nimmt der O_2-Partialdruck ab. Auf rund 5’500 m ü.M. ist er noch halb so gross wie auf Meereshöhe. Mit welcher Sauerstoff-Fraktion würden Sie eine akute Exposition auf Mount Everest-Höhe (8848 m ü.M.) in Meeres-Höhe simulieren? Wie wird diese simulierte Hypoxie in der Terminologie von jener in der Natur unterschieden?
- In gewissen Artikeln kann man lesen, dass ein wiederholter Aufenthalt in einer Hypoxie-Kammer die Fettverbrennung fördere. Werden Sie dies Ihren Patienten ebenfalls empfehlen oder nicht (Begründung)?
- Sie werden von einem Kunden, der in den letzten Jahren an einigen Städte-Läufen gelaufen ist, um Rat gefragt bezüglich allfälliger Vorbereitung. Er will nämlich an einem Wettkampf vom Jungfraujoch (3’454 m ü.M.) zur Hollandiahütte (3240 m ü.M., Dauer ca. 4-5h) teilnehmen. Soll er sich vorher akklimatisieren oder nicht, wenn ja wie hoch und welche Akklimatisationsprozesse würden Sie erwarten?
- Ein weiterer Kunde plant Bike-Ferien in der Himalaya-Region und fragt um Ihre Beurteilung bezüglich möglicher Gesundheitsrisiken. Er ist sich Rad-Tagestouren gewohnt, aber bewegt sich normalerweise nicht in Bergregionen. Er möchte von Zürich über Kathmandu (1300 m ü.M.) nach Lhasa (3650 m ü.M.) fliegen (möglichst ohne Übernachtung aufgrund von Zeitrestriktionen). Nach einer Übernachtung geht’s weiter, mit Jeep (70km) und Bike (107 km), über den Suge La Pass (5350 m ü.M.) zur ersten Übernachtung im Zelt auf 4660 m ü.M. Anschliessend sind während einer Woche weitere Tagestouren (Strecken 50-100 km) mit Übernachtungen zwischen 4000 und 5000 m ü.M. geplant, bevor es mit dem Bike in 4 Etappen zurück nach Kathmandu geht. Wo sehen Sie allenfalls Probleme, was erklären Sie ihm und was raten Sie ihm?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

21

Rolle der Atmung im Säure-Basen-Haushalt

Lernziele

Sie können

- die Funktion von CO_2 im Rahmen der Blut-Pufferung erklären
- anhand der Werte der Blutgasanalyse beurteilen, ob eine akute oder chronische, respiratorische oder metabolische Azidose oder Alkalose vorliegt und das Resultat begründen[M]
- Beispiele (patho)physiologischer Veränderungen von Atmung und Kreislauf nennen und die daraus folgende Veränderung Bikarbonat-Puffersystem darlegen[M]

Einführung zum Puffersystem

Im Folgenden sei kurz das Essentielle zum Puffer-System im Allgemeinen zusammengefasst.

Protonenkonzentration

Weitgehend konstante Konzentrationen von Kationen und Anionen in der extrazellulären Flüssigkeit sind die Voraussetzung für eine ungestörte Funktion der Zellen unseres Körpers. Beim Säure-Base-Haushalt steht das Proton oder H^+ im Mittelpunkt der Betrachtung, obwohl es das Kation mit der niedrigsten Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit ist. Bei 22 °C beträgt die Protonenkonzentration $[H^+]$ in reinem Wasser 10^{-7} mol•l^{-1} oder 100 nmol•l^{-1}. Im arteriellen **Blutplasma** und in grossen Teilen der Extrazellulärflüssigkeit ist $[H^+]$ gleich **$10^{-7.4}$ mol•l^{-1} oder 40 nmol•l^{-1}**, in der Intrazellulärflüssigkeit ist $[H^+]$ bis zu dreimal höher ($10^{-7.3}$ bis $10^{-6.9}$ mol•l^{-1} bzw. 50 bis 126 nmol•l^{-1}).

Ungeachtet ihrer sehr niedrigen Konzentration nehmen **Protonen** in der Extra- und Intrazellulärflüssigkeit einen grossen Einfluss auf einige proteinabhängige Prozesse in unserem Organismus. Protonen können mit Aminosäureresten reagieren und deren elektrische Ladungen verändern. Die daraus resultierende, veränderte elektrostatische Anziehung oder Abstossung einzelner Proteinabschnitte kann zu **Form- und Funktionsänderungen von Enzymen**, **Rezeptoren, Transportern und Ionenkanälen** führen. Ein Beispiel für eine ausgeprägte Abhängigkeit von $[H^+]$ ist das Schlüsselenzym der Glykolyse, die Phosphofruktokinase, die bei $[H^+]$-Anstieg gehemmt wird und so zur geringeren Bildung von Säuren im Stoffwechsel führt. Umgekehrt wissen bereits, dass die Phosphofruktokinase-Aktivität ansteigt bei $[H^+]$-Abfall, was über die Förderung der Glykolyse zu einer vermehrten Bildung von 2,3-BPG führt, was wiederum eine Rechts-Verschiebung der O_2-Dissoziationskurve zur Folge hat.

pH

Da der Umgang mit Konzentrationsangaben wie $10^{-7.4}$ mol•l^{-1} unpraktisch ist, wurde pH-Skala eingeführt, d.h. pH ≡ –log [H^+] . Die Protonenkonzentration 40 nmol•l^{-1} entspricht demzufolge einem pH von 7.4. Dabei korrespondiert ein höherer pH mit einer niedrigeren [H^+] und ein niedrigerer pH mit einer höheren [H^+]. Das heisst aber auch, dass eine **Abnahme des pH-Wertes um** „nur“ **o.3** Einheiten, z.B. von 7.4 auf 7.1, einer **Verdoppelung der Protonenkonzentration** von 40 auf 80 mol•l^{-1} entspricht! Eine Veränderung, Abnahme oder Zunahe des **Blut-pH-Wertes** um **±0.3** Einheiten kann jedoch zu **manifesten Störungen** der Körperfunktion führen,

Als **Normbereich** des pH im arteriellen Blut wird je nach Messgerät und Klinik eine Abweichung von **±0.03 bis ±0.05** verwendet (Bsp. Radiometer: 7.35 – 7.45). Werte unterhalb des Normbereichs bezeichnet man als **Azidose** (Bsp. Radiometer: < 7.35), Werte oberhalb des Normbereichs als **Alkalose** (Bsp. Radiometer: > 7.45) bezeichnet. Werte über der wobei hier Geräte und Klinik-spezifische Unterschiede bestehen. **pH-Werte < 7.0** und **> 7.8** im arteriellen Blutplasma sind **lebensbedrohlich**!

Säuren

Säuren sind Verbindungen, die H^+ abgebenkönnen. **Starke Säuren** (z.B. HCl im Magen) geben im Wasser praktisch alle Protonen ab, d.h. sie dissoziieren vollständig. **Schwache Säuren** (z.B. Milchsäure, CH_3-CH_2OH-COOH) dissoziieren dagegen je nach vorliegendem pH-Wert in unterschiedlichem Ausmass (Milchsäure ↔ H^+ + Laktat$^-$). Im Stoffwechsel kommen sowohl starke als auch schwache Säuren vor.

Basen

Berbindungen, die H^+ aufnehmen könenn und daher als Protonenakzeptor wirken, werden als Basen bezeichnet. Starke Basen (z.B. NaOH, KOH) kommen im Stoffwechsel nicht vor. **Schwache Basen** (z.B. Bicarbonat, Hydrogencarbonat, HCO_3^-), die ein H^+ binden können, sind jedoch verschiedene vorhanden. Bei Bindung von 1 oder 2 H^+ entsteht im vorliegenden Beispiel Kohlensäure H_2CO_2.

Dissoziation

Die Dissoziation einer schwachen Säure lässt sich allgemein wie folgt formulieren: HA ↔ H^++A^-. Für schwache Basen gilt: B +H^+ ↔ BH^+. Bei der Dissoziation einer schwachen Säure stehen die Konzentrationen von HA, H^+ und A^-, bei Basen die Konzentrationen von B, H^+ und BH^+ untereinander im Gleichgewicht. Für schwache Säuren, auf die wir uns hier beschränken, lautet das **Massenwirkungsgesetz**

$$K = [H^+]•[A^-] / [HA]$$

K ist ist die Dissoziationskonstante der schwachen Säure, je grösser K ist, desto mehr H^+ und A^- liegen im Verhältnis zu HA vor, d.h. eine Säure mit grösserem K dissoziiert stärker.

Da K meist klein ist, z.B. $10^{-3.9}$ für Milchsäure, wird auch hier der negative dekadische Logarighmus von K verwendet und als **pK** (für Milchsäure 3.9) bezeichnet. Eine Stärkere

Säure hat einen kleineren pK als eine schwächere Säure.

Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

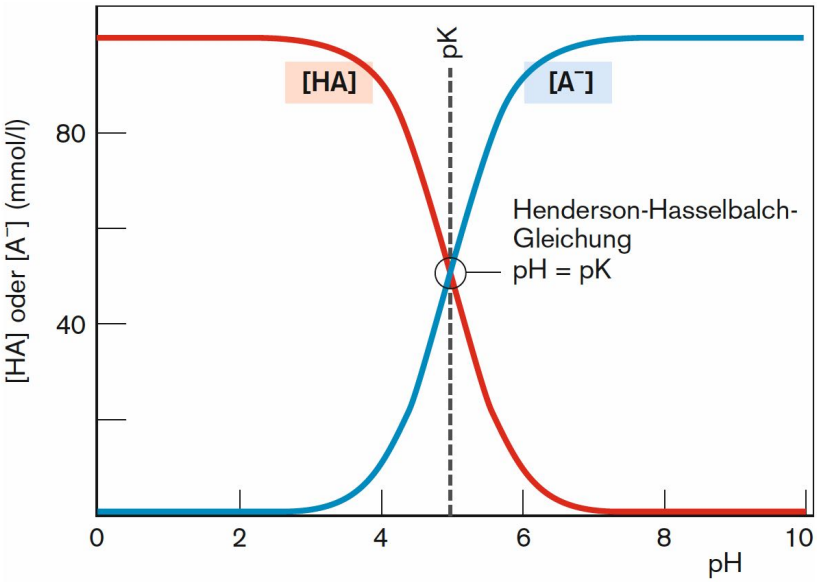
Da wir aus praktischen Gründen den pH benutzen, ist das Massenwirkungsgesetz in der obigen Form nicht direkt brauchbar. Durch Umformung erhält man die **Henderson-Hasselbalch-Gleichung**:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Lawrence Joseph Henderson (1878-1942), USA

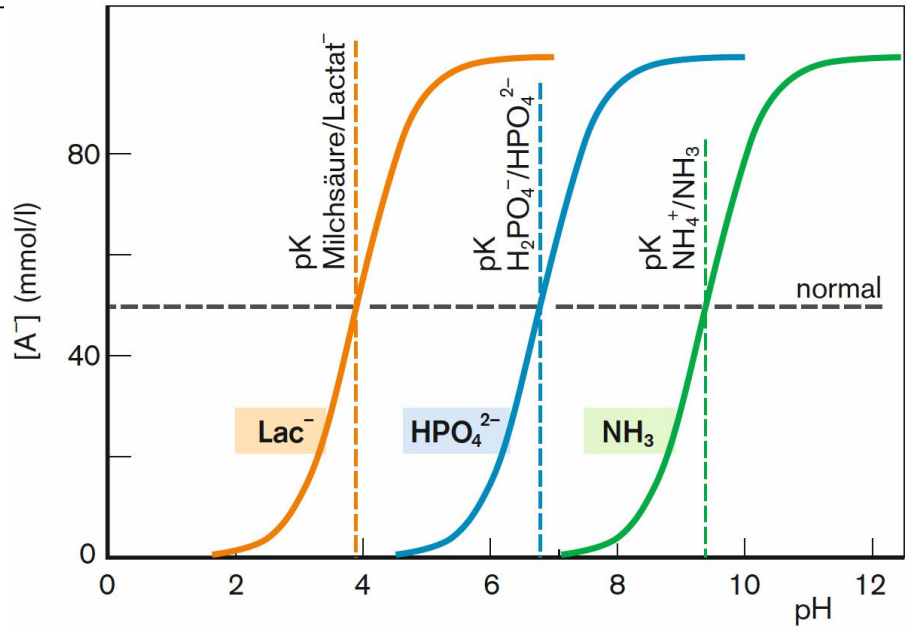
Karl Albert Hasselbalch (1874-1962), Dänemark

Die folgende Abbildung zeigt die Konzentration von HA und A^- als Funktion des pH der Lösung. Je höher der pH, d.h. je niedriger $[H^+]$, desto stärker nimmt [HA] ab und $[A^-]$ spiegelbildlich zu.



Dissoziation einer schwachen Säure mit einem angenommenen pK von 5.0. [HA] ist die Konzentration der undissoziierten Säure (rote Kurve), $[A^-]$ die Konzentration des zugehörigen Anions (Base; blaue Kurve). Die Gesamtkonzentration ([HA] + $[A^-]$) ist konstant und beträgt c = 100 mmol•l^{-1}. Beachte, dass am pK die Säure gerade zur Hälfte dissoziiert ist und folglich [HA] gleich $[A^-]$ ist. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.

In der unten stehenden Abbildung mit drei Säure-Base-Paaren wird deutlich, dass bei einem physiologischen pH von 7.4 Milchsäure/Laktat praktisch vollständig dissoziiert ist.



Dissoziationsverhalten dreier Säuren/Basen-Paare mit unterschiedlichen pK-Werten im Vergleich. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.

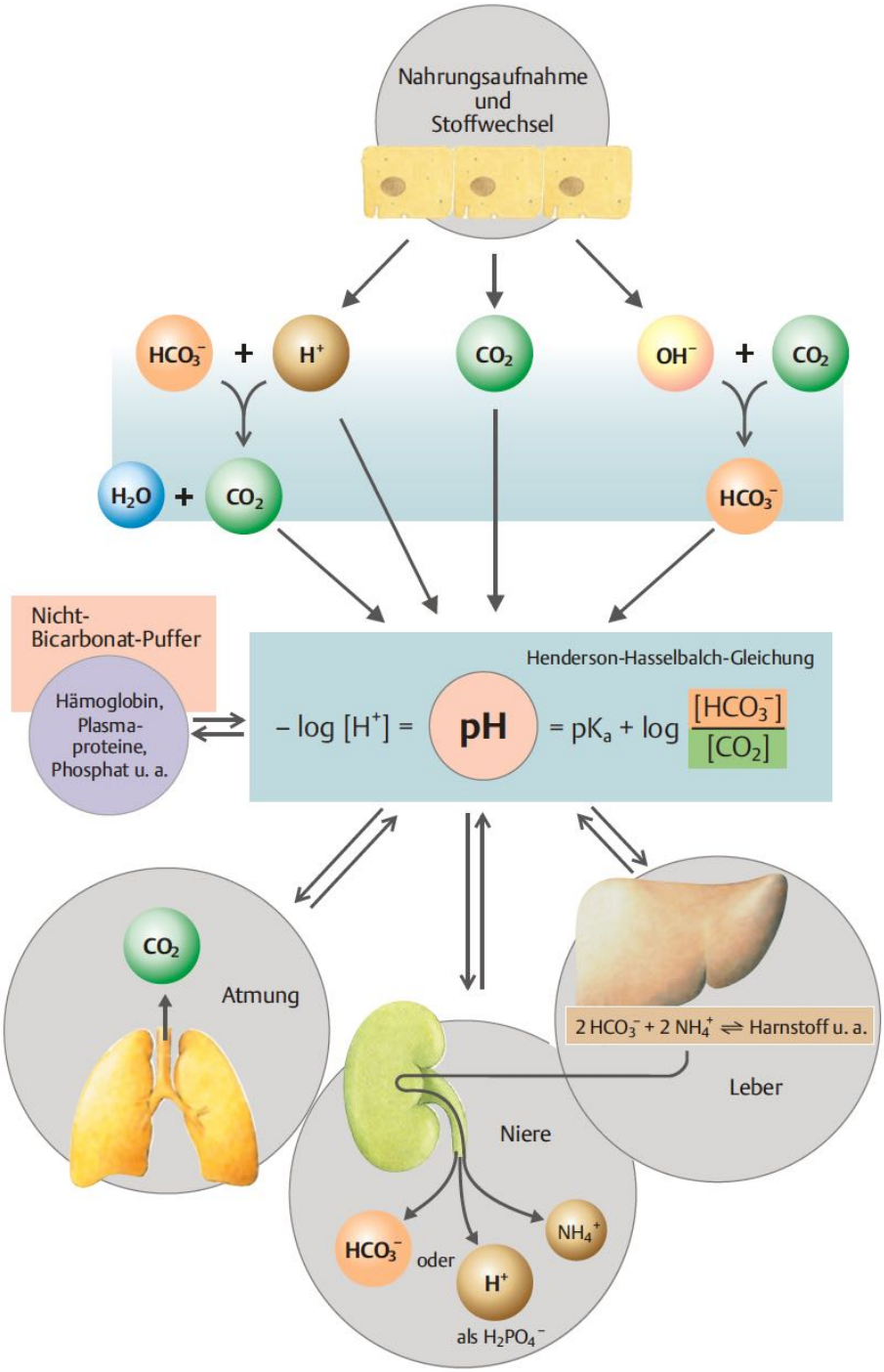
Geschlossene Puffersysteme

In einem **geschlossenen Puffersystem** ist die **Summe** von **[HA]** und **[A$^-$] konstant**, d.h. wenn A$^-$ durch Zugabe von H$^+$ verbraucht wird, entsteht eine äquimolare Menge von HA. Wird der pH kleiner oder grösser als der pK nimmt die Pufferkapazität rasch ab. Daraus folgt, dass in einem geschlossenen System eine nennenswerte **Pufferkapazität** nur im Bereich von etwa ±1 pH-Einheiten um den pK-Wert vorliegt. Die Pufferkapazität ist bei jedem pH proportional zur Gesamtkonzentration des Puffers, das heissst zum Beispiel, dass sie doppelt so gross ist, wenn die Gesamtkonzentration des Puffers verdoppelt wird. Zur Beurteilung der **physiologischen Relevanz eines Puffers** gehen daher sowohl der **pK** als auch seine **Gesamtkonzentration**, d.h. ([HA]+[A$^-$]) ein.

Offenes Puffersystem

Im **offenen Puffersystem variieren [HA]** und/oder **[A$^-$] unabhängig** voneinander, d. h. die Summe aus [HA] und [A$^-$] ist nicht konstant. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn [HA] oder/und [A$^-$] nicht nur eine Funktion des pH sind, sondern durch Ausscheidung oder durch Zufuhr verändert werden können. In einem offenen System kann die **Pufferkapazität** eine völlig **andere pH-Abhängigkeit** aufweisen und deutlich höher sein als im geschlossenen Puffersystem.

Die folgende Abbildung gibt eine Übersicht über die Einflüsse auf den pH-Wert im Blut des Menschen.



Einflüsse auf den pH des Blutes. Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag.

Das Bicarbonat-Puffersystem

Ein bedeutendes Puffersystem im Blutplasma ist der **Bicarbonatpuffer**. Die zugehörige Reaktionsgleichung lautet:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Für dieses Puffersystem nimmt die **Henderson-Hasselbalch-Gleichung** die folgende Form an:

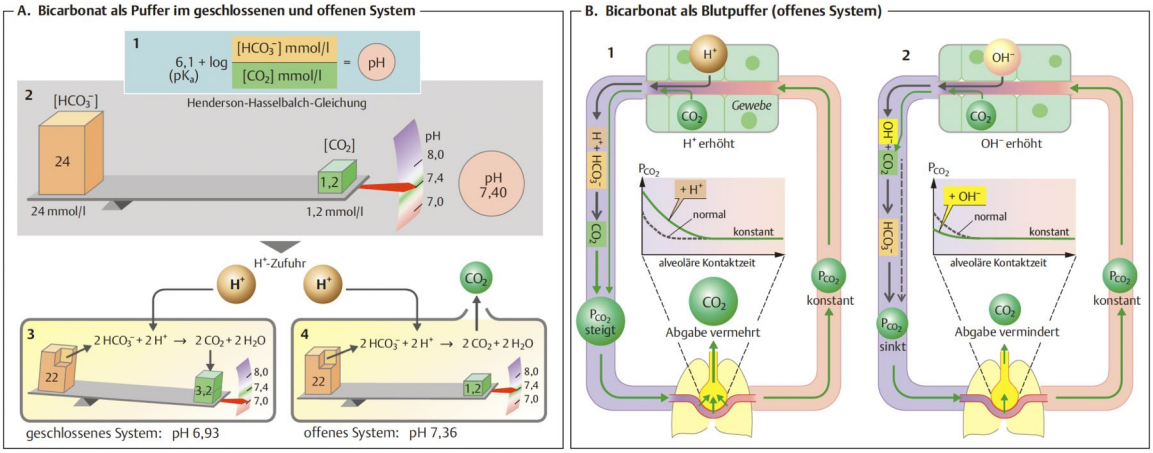
$$pH = 6.1 + \log [HCO_3^-]/[CO_2]$$

Der pK ist mit 6.1 weit vom physiologischen pH entfernt. Folglich wäre die Pufferkapazität trotz relativ hoher Gesamtkonzentration ($[HCO_3^-] + [CO_2] = 25.2$ mmol•l^{-1}) im geschlossenen System gering. Da jedoch beim Gesunden die **Lungenventilation** genau der CO_2-Produktion im Körper angepasst ist, wird die CO_2-Konzentration des arteriellen Blutes bei $[CO_2] = 1.2$ mmol•l^{-1} konstant gehalten. Hinzu kommt, dass die **Nieren** durch eine Anpassung der Bicarbonatausscheidung Schwankungen der arteriellen Bicarbonatkonzentration begrenzen können. Im Gegensatz zum geschlossenen System werden $[CO_2]$ und $[HCO_3^-]$ durch die Tätigkeit der Lungen und Nieren **unabhängig** voneinander eingestellt, und es handelt sich daher beim CO_2/HCO_3^--Puffer um ein sehr effektives, **offenes Puffersystem**.

Gemäss Henderson-Hasselbach-Gleichung hängt der pH vom Verhältnis $[HCO_3^-]/[CO_2]$ und damit sowohl von der HCO_3^-– als auch der CO_2-Konzentration ab. Der pH steigt mit steigendem $[HCO_3^-]/[CO_2]$-Verhältnis, also wenn $[HCO_3^-]$ steigt oder $[CO_2]$ fällt. Umgekehrt sinkt der pH mit fallendem $[HCO_3^-]/[CO_2]$, d.h. wenn $[HCO_3^-]$ fällt oder $[CO_2]$ steigt.

Setzt man die Normalwerte für $[HCO_3^-]$ und $[CO_2]$ im **arteriellen Blutplasma** in die Gleichung ein, so ergibt sich ein **pH** von **7.4**:

$$pH = 6.1 + \log [24 \text{ mmol•l}^{-1}]/[1.2 \text{ mmol•l}^{-1}] = 6.1 + \log 20 = 6.1 + 1.3 = 7.4$$



A. *In einem geschlossenen System (aus dem CO_2 nicht entweichen kann; A3) bildet sich genau soviel Puffersäure (CO_2) wie Pufferbase (HCO_3^-) verbraucht wird, das Umgekehrte gilt bei der Zugabe von OH^--Ionen. Die genannten Ausgangswerte 24/1.2 mmol•l^{-1} für $[HCO_3^-]/[CO_2]$ (A2) ändern sich bei der Zugabe von 2 mmol•l^{-1} H^+-Ionen in 22/3.2, wodurch der pH-Wert auf 6.93 absinkt (A3), d.h. die Pufferkapazität des Bicarbonat-Puffers ist in einem geschlossenen System sehr gering, weil der pKa-Wert von 6.1 sehr weit vom erstrebten pH-Wert (7.4) entfernt ist. Wird das zusätzlich entstehende CO_2 jedoch aus der Lösung entfernt (offenes System; A4), ändert sich bei der gleichen H^+-Zugabe (2 mmol•l^{-1}) nur $[HCO_3^-]$. Das Verhältnis $[HCO_3^-]/[CO_2]$ (= 22/1.2) und damit auch der pH-Wert (7.36) sind in diesem Fall weit weniger weit abgesunken als bei der Pufferung im geschlossenen System.* ***B.*** *Normalerweise wird in der Lunge soviel CO_2 abgeatmet wie aus dem Stoffwechsel anfällt. Eine periphere H^+-Zufuhr führt zu einem erhöhten PCO_2 im venösen Blut ($H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$) (B1). Dies-*

es Mehrangebot von CO2 wird in der Lunge sehr rasch abgeatmet, sodass sich der arterielle PCO2 trotz der H^+-Zufuhr praktisch nicht ändert (offenes System). Im Prinzip ähnlich wirkt sich eine periphere OH^--Zufuhr aus. Da $OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^-$, steigt $[HCO_3^-]$, und der PCO_2 im venösen Blut ist kleiner als normal.Wegen der dadurch verminderten CO_2-Abgabe ändert sich auch hier nichts am arteriellen PCO2 (B2). Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag.

Klinisch wird aktuelles Bikarbonat und Standardbikarbonat unterschieden. Als **aktuelles Bicarbonat** bezeichnet man die HCO_3^--Konzentration, die im Blutplasma des Patienten vorliegt. **Standardbicarbonat** ist dagegen die HCO_3^--Konzentration, die sich in einer dem Patienten entnommenen, bei 37 °C gehaltenen und vollständig mit O_2 gesättigten Blutprobe beim Begasen mit einem PCO_2 von 40 mmHg (5.3 kPa) einstellt. Beim Gesunden beträgt die Standard-HCO_3^--Konzentration 24 mmol•l^{-1} (Schwankungsbreite: 21–26 mmol•l^{-1}).

Weitere Puffersysteme[M]

Weitere Puffersyteme sind **Phosphat-Puffer und Protein-Puffer**, welche zusammen als **Nichtbicarbonat-Puffer** (NBP) zusammengefasst werden. Die Nicht-Bicarbonat-Puffer (NBP) puffern im geschlossenen System, d.h. ihre Gesamtkonzentration ($[NBP^-]+[NBP]$) bleibt auch nach einer Pufferung konstant. Sie ändert sich jedoch merklich, wenn die Hämoglobinkonzentration im Blut verändert ist, da **Hämoglobin** mit ca. 16 mmol•l^{-1} verglichen zu ca. 5 mmol•l^{-1} an Plasmaproteinen (v.a. Albumin), **der Hauptbestandteil der NBP** ist. Bei nicht-respiratorischen Störungen (s.u.) ergänzen die NBP das Bicarbonat-Puffersystem, während sie bei respiratorischen Störungen die einzigen effektiven Puffer sind.

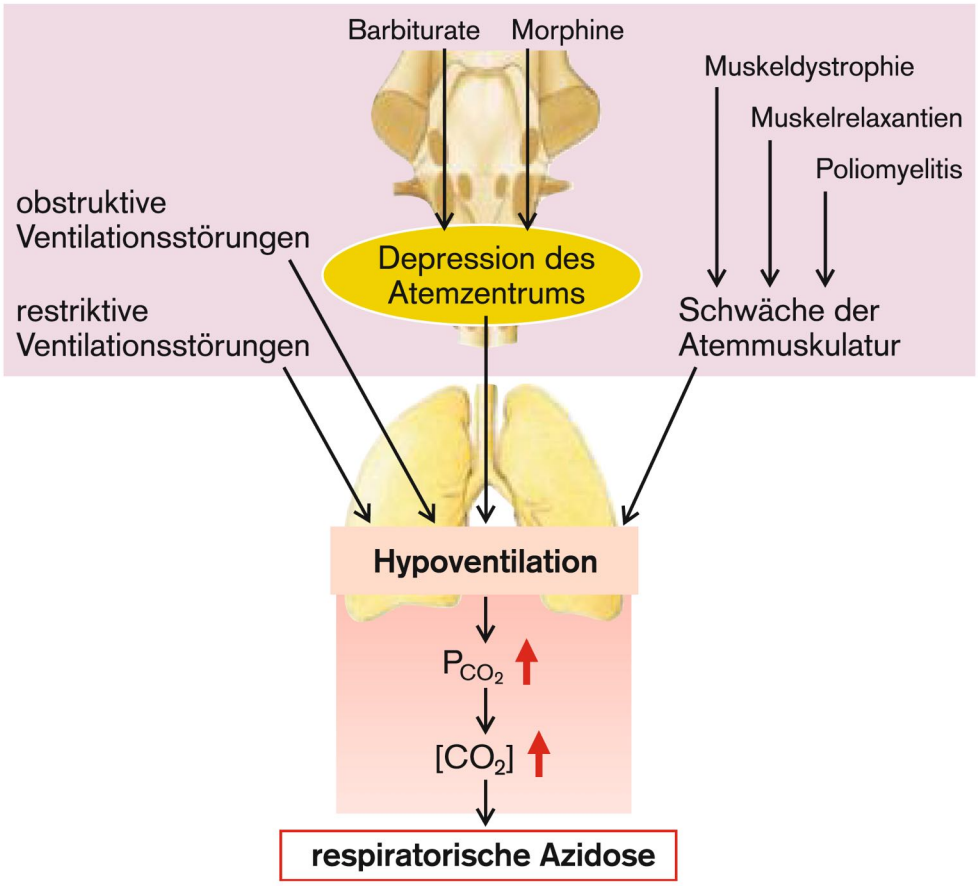
Gesamtpufferbasen, Base Excess[M]

Die Summe der Konzentrationen der Nichtbicarbonat-Pufferbasen HPO_4^{2-} und $Protein^{(n+1)-}$ (zusammen: NBP^-) und HCO_3^- im Gesamtblut, d.h. im Blutplasma und in den Erythrozyten wird als **Gesamtpufferbasen** bezeichnet. Ihre Konzentration beträgt im Normalfall **48 mmol•l^{-1}** (Schwankungsbereich 42–54 mmol•l^{-1}). Eine **Zunahme** der Pufferbasen wird als **Basenüberschuss** (**Base Excess**), eine Abnahme als **Basendefizit** (negativer Basenüberschuss, **negative base excess**) bezeichnet. In der Klinik ist der Basenüberschuss die Menge Säure, die zur Einstellung eines pH von 7.40 in einer O_2-gesättigten, mit einem PCO_2 von 40 mmHg begasten und bei 37 °C gehaltenen Blutprobe benötigt wird. Der **Normbereich** liegt im Bereich ±2 mmol•l^{-1}.

Die Gesamtpufferbasen sind **diagnostisch wichtig**, da sie eine **Unterscheidung** zwischen **respiratorischen und nicht-respiratorischen Störungen** des Säuren-Basen-Haushalts zulassen. Allerdings können sich die Gesamtpufferbasen auch mit der Konzentration der Proteine ändern: Eine Abnahme wird z.B. durch Albuminmangel (z. B. bei Hunger, Leberschädigung) oder Hämoglobinmangel (z.B. bei Eisenmangelanämie) beobachtet. Es ist daher wichtig, zumindest die Hämoglobinkonzentration mit zu bestimmen, um eine sichere Aussage zum Verhalten der Pufferbasen machen zu können.

Respiratorische Azidose und Alkalose

Respiratose Azidose



Ursachen für respiratorische Azidosen. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.

Eine **respiratorische Azidose** entsteht, wenn weniger CO_2 abgeatmet wird als im Stoffwechsel entsteht (Hypoventilation). Die obige Abbildung fasst einige Ursachen zusammen. Zu diesen gehören **obstruktive Ventilationsstörungen** wie das Asthma bronchiale: die Engstellung der Bronchioli verhindert eine adäquate Abatmung des im Stoffwechsel entstandenen CO_2. **Restriktive Ventilationsstörungen** wie Lungenfibrosen, aber auch Einschränkungen der Thoraxbeweglichkeit bei Kyphoskoliosen sowie die Lähmung der Atemmuskulatur (Poliomyelitis, amyotrophe Lateralsklerose, Muskelrelaxantien) können ebenfalls das Abatmen des CO_2 einschränken. Schließlich sind auch **schwere Diffusionsstörungen** und **zentrale Reduktion des Atemantriebs** zu nennen. Eine übermässige Zufuhr von Barbituraten (Schlafmittelvergiftung in suizidaler Absicht) oder Morphinen wie z. B. Heroin hemmt das Atemzentrum, was zu einer respiratorischen Azidose und schlimmstenfalls zum Atemstillstand führt.

Wird zu wenig CO_2 abgeatmet, also bei **Hypoventilation**, steigt der PCO_2 im arteriellen Blut an (**Hyperkapnie**; P_aCO_2 >45 mmHg, resp. 6.0 kPa). Der Anstieg des P_aCO_2 hat eine Erhöhung der Konzentration des gelösten CO_2 zur Folge. Aufgrund des Massenwirkungsgesetzes steigen die H^+– und $HCO3^-$-Konzentration geringfügig an. Der Anstieg der [$HCO3^-$] ist in Abwesenheit eines weiteren Puffers sehr gering und nicht messbar. Ein Teil, aber nicht alle entstandenen Protonen können jedoch in Anwesenheit eines Nichtbikarbonatpuffers an NBP^- gebunden werden, wobei NBP entsteht, sodass die **aktuelle Bicarbonatkonzentration messbar erhöht** wird, also:

$CO_2+H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$, in der Folge $H^+ + NBP^- \rightarrow NBP$

summarisch: $CO_2 + H_2O + NBP^- \rightarrow HCO_3^- + NBP$

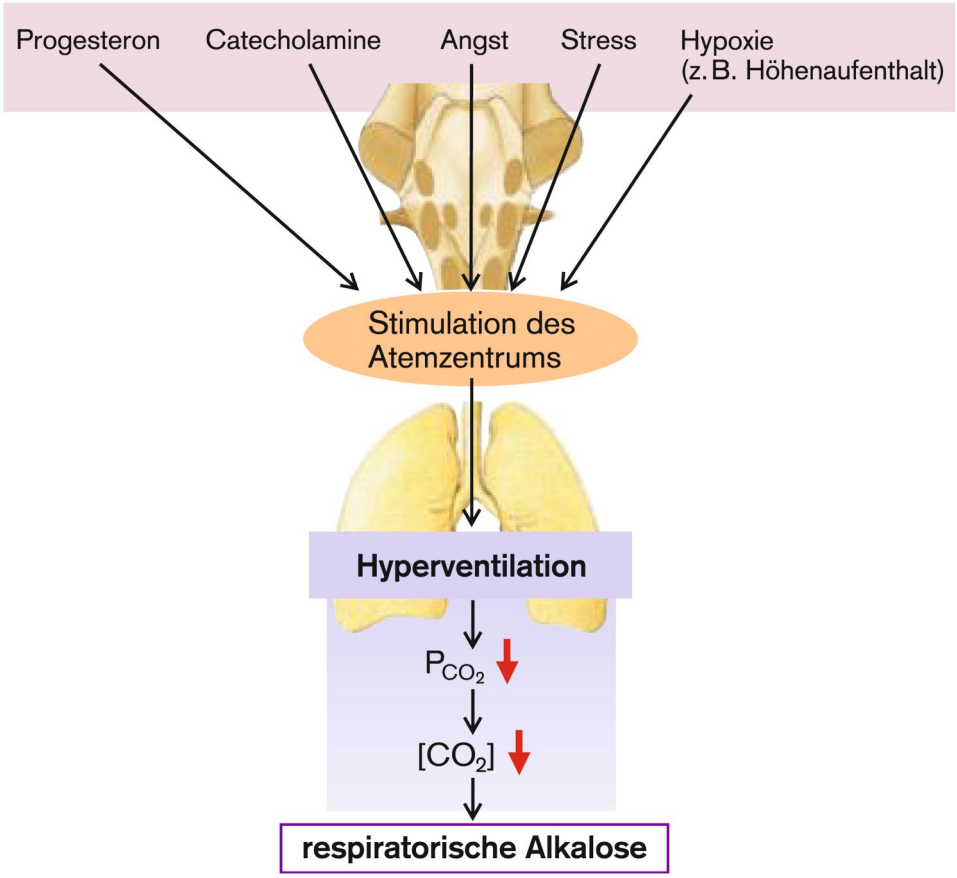
Der **Anstieg des $[HCO_3^-]_{aktuell}$** beträgt ca. 0.1 mmol•l^{-1} pro 1 mmHg PCO_2-Zunahme. Zum Beispiel steigt $[CO_2]$ bei einem PCO_2-Anstieg von 40 auf 60 mmHg (5.3 auf 8 kPa) auf 1.8 mmol•l^{-1}, die $[HCO_3^-]_{aktuell}$ auf 26 mmol•l^{-1}, und der pH fällt nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung auf 7.26. Da bei einer respiratorischen Azidose Nichtbicarbonatpufferbasen verbraucht werden und im 1:1-Verhältnis Bicarbonat-Ionen entstehen, bleibt die Summe ($[NBP^-] + [HCO_3^-]$) und folglich die **Gesamtpufferbasenkonzentration konstant**.

Wird eine Blutprobe entnommen und mit dem physiologischen PCO_2 von 40 mmHg (5.3 kPa) begast, fällt der im Patienten erhöhte PCO_2 als Ursache für die Erhöhung der $[HCO_3^-]$ weg, und es stellt sich das **Standardbicarbonat $[HCO_3^-]_{standard}$** von 24 mmol•l^{-1}, ein. Bei der respiratorischen Azidose ist folglich das Standardbicarbonat **unverändert**.

Als Folge einer respiratorischen Azidose scheiden die Nieren sekundär vermehrt H^+ und NH_4^+ in den Harn aus. Diese Anpassungsvorgänge benötigen mehrere Tage.

Charakteristisch für eine respiratorische Azidose sind also primär **unveränderte Standardbicarbonat,** und **Gesamtpufferbasen-Konzentration und Base Excess**. Aufgrund der renalen Kompensation steigt bei einer primären respiratorischen Azidose sekundär das Standardbicarbonat an, während es bei einer primären respiratorischen Alkalose (s.u.) sekundär abfällt.

Respiratorische Alkalose



Ursachen für respiratorische Alkalosen. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.

Eine **respiratorische Alkalose** entsteht, wenn **mehr CO_2 abgeatmet als im Stoffwechsel gebildet** wird, d.h. eine Hyperventilation vorliegt. Die Abbildung zeigt schematisch einige Ursachen. Zu den häufigsten Ursachen zählen Angst, Aufregung und der Aufenthalt in grossen Höhen. Beim raschen Aufblasen einer Luftmatratze mit Atemluft entsteht ebenfalls eine respiratorische Alkalose, erkenntlich am Auftreten von Schwindel, der auf einer Vasokonstriktion zerebraler Gefässe bei Hypokapnie beruht. Auch Catecholamine und Progesteron aktivieren das Atemzentrum mit der Folge einer (leichten) respiratorischen Alkalose. Die physiologische Bedeutung der Progesteron-induzierten Hyperventilation liegt in der verbesserten O_2-Versorgung des Fetus während der Schwangerschaft. Einige Pharmaka, z.B. Schmerzmittel, können ebenfalls zu einer respiratorischen Alkalose führen.

Die **Hyperventilation** führt zur Abnahme des arteriellen PCO_2 (**Hypokapnie**; P_aCO_2 <35 mmHg, resp. 4.7 kPa). Damit sinkt die Konzentration an CO_2, weshalb das Reaktionsgleichgewicht in Richtung CO_2 und H_2O verschoben wird. In Gegenwart einer Nichtpufferbase kann ein Teil, aber nicht alle der verbrauchten Protonen durch Dissoziation von NBP nachgeliefert werden.

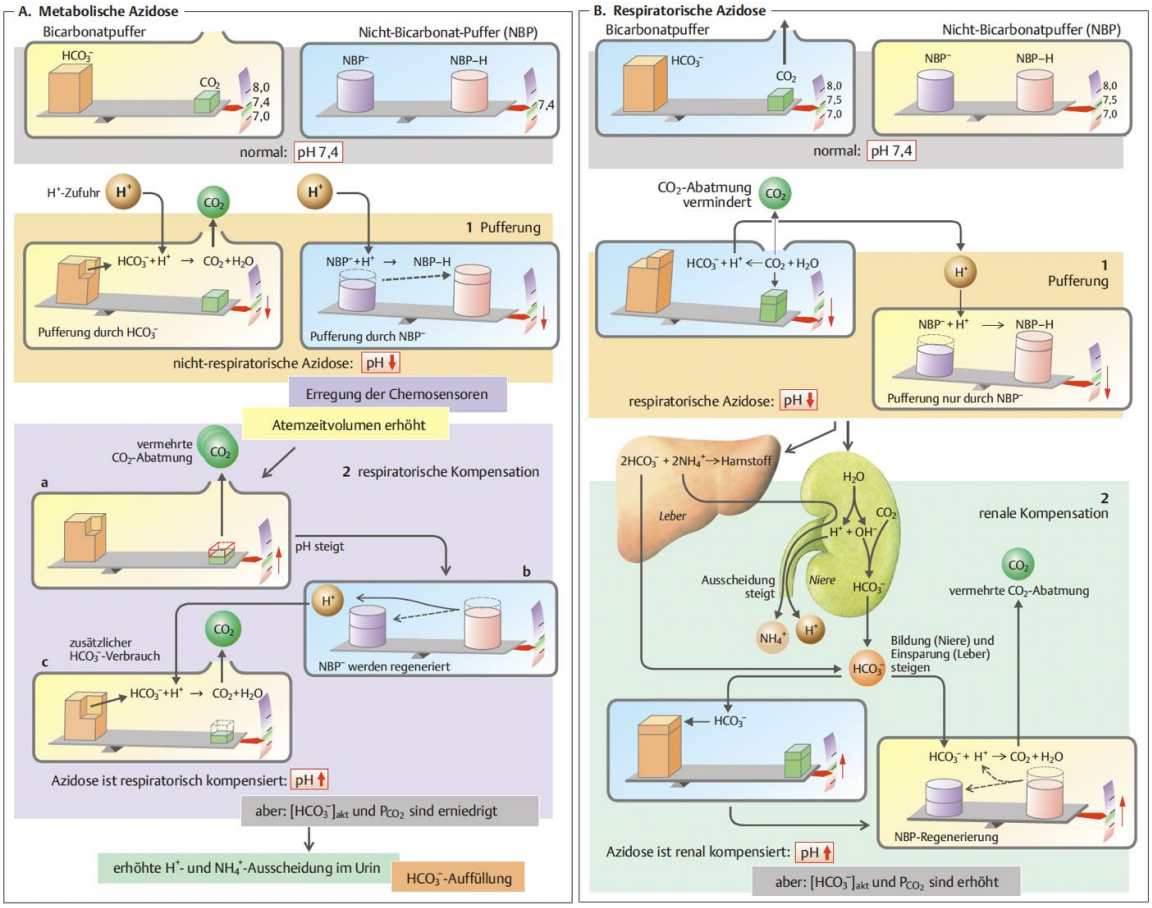
$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O, \text{ sowie } \quad NBP \rightarrow NBP^- + H^+$$

$$\text{summarisch: } \quad HCO_3^- + NBP \rightarrow CO_2 + H_2O + NBP^-$$

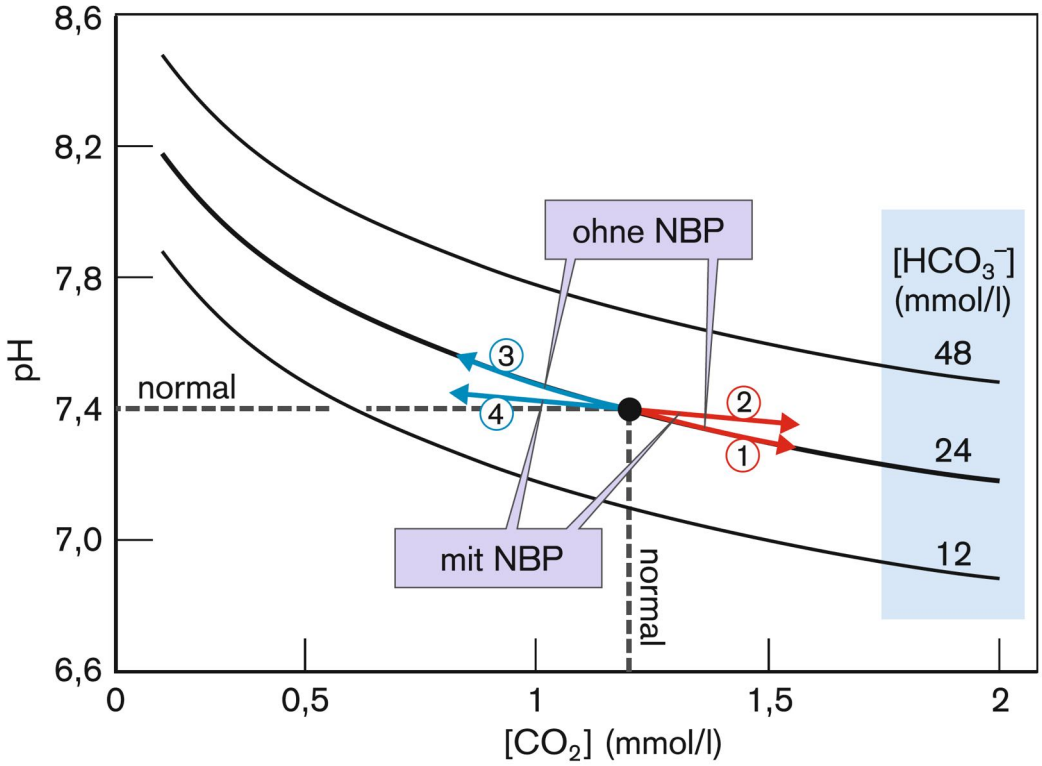
In der Summe sinkt die aktuelle Bicarbonat-Konzentration um ca. 0.2 mmol•l^{-1} pro 1 mmHg PCO_2-Abfall, während die NBP^--Konzentration um den gleichen Wert zunimmt. Die **Gesamtpufferbasen** bleiben **unverändert**. Entnimmt man eine Blutprobe und begast sie mit PCO_2 = 40 mmHg (5,3 kPa), kehrt die $[HCO_3^-]$ in den Normbereich zurück.

Das **Standardbicarbonat** ist folglich **unverändert**. Nach der Henderson-Hasselbalch--Gleichung nimmt der **pH-Wert** bei Abnahme des [CO_2] **zu**. Wenn zum Beispiel der PCO_2 von 40mmHg (5.3 kPa) auf 20 mmHg und das aktuelle Bicarbonat von 24 auf 20 mmol•l^{-1} sinken, errechnet sich ein arterieller pH von 7.62.

Die nachfolgenden Abbildungen fassen die Veränderungen des pH einer metabolischen Azidose mit respiratorischer Kompensation, sowie eine respiratorische Azidose mit Kompensation zusammen.



Metabolische und respiratorische Azidose und deren Kompensation.Quelle: Silbernagl et al, Taschenatlas Physiologie, Thieme Verlag.



Die gestrichelten Linien geben die Normalwerte für pH = 7.40 und $[CO_2]$ = 1.2 mmol•l^{-1} bei einer $[HCO_3^-]$ = 24 mmol•l^{-1} an. Die ***roten Pfeile*** *zeigen die pH-Veränderungen bei einem Anstieg der CO_2-Konzentration (****Hyperkapnie****; respiratorische Azidose) in Abwesenheit (Pfeil ①) und Anwesenheit (Pfeil ②) eines Nichtbicarbonatpuffers (NBP). Entsprechend zeigen die* ***blauen Pfeile*** *die pH-Veränderung bei Abfall der CO_2-Konzentration (****Hypokapnie****; respiratorische Alkalose) ohne (Pfeil ③) und mit (Pfeil ④) NBP. In Gegenwart eines Nichtbicarbonatpuffers sind die pH-Veränderungen jeweils kleiner als ohne NBP, verschwinden aber nicht vollständig. Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.*

Nicht-respiratorische Azidose und Alkalose

Nicht-respiratorische Störungen des Säuren-Basen-Gleichgewichts beruhen auf einem Missverhältnis zwischen Bildung und Ausscheidung von Säuren und Basen.

Nicht-respiratorische Azidosen

Nicht-respiratorische Azidosen beruhen auf einer durch vermehrte Bildung (Addition) oder verminderte Ausscheidung (Retention) hervorgerufenen **Ansammlung von Säuren** oder auf einem **Verlust von Basen**. Typische Additionsazidosen sind die Lactat- und Ketoazidosen.

Charakteristisch für nicht-respiratorische Azidosen ist der **Abfall** des **pH** (unter 7.35), der **Bicarbonat**– und der **Gesamtpufferbasenkonzentration,** sowie ein **negativer Base Excess**. Die $[CO_2]$ ist primär unverändert, fällt aber aufgrund der sekundären Hyperventilation ab.

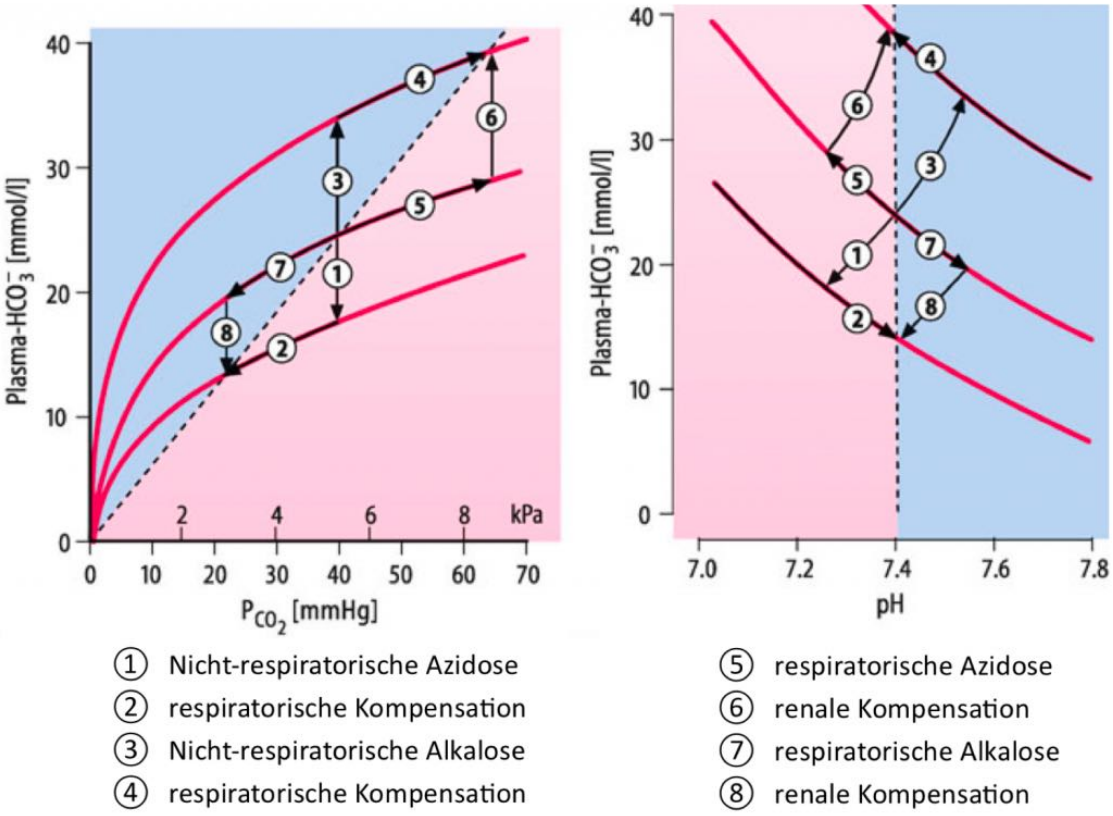
Nicht-respiratorische Alkalosen

Nicht-respiratorische Alkalosen beruhen auf einer **Ansammlung von Basen** oder **Verlust von Säuren**.

Charakteristisch ist der **Anstieg** des **pH** (>7.45), der **Bicarbonat**– und **Gesamtpuffer-**

basenkonzentration, sowie des **Base Excess**. [CO_2] ist primär unverändert, steigt aber aufgrund der sekundären Hypoventilation an. Sekundäre Hyper- oder Hypoventilation setzen rasch ein, können aber den arteriellen pH in der Regel nicht komplett in den Normbereich zurückführen, insbesondere, da Hypoventilation subjektiv schlechter toleriert wird.

Zusammenfassend sind nachstehend die Veränderungen in [HCO_3^-], PCO_2 und pH bei respiratorischen und nicht-respiratorischen Azidosen und Alkalosen dargestellt, sowei die jeweiligen Kompsensationsmechanismen.



Übersicht über respiratorisch und nicht-respiratorische Azidosen und Alkalosen und deren Kompensation. Quelle: Schmidt et al, Physiologie des Menschen, Springer Verlag (modifiziert).

Diagnostik von Säure-Basen-Störungen[M]

Respiratorische und nichtrespiratorische Störungen des Säure-Basen-Haushaltes lassen sich durch **Messungen von pH und PCO_2** leicht unterscheiden. PCO_2 kann entweder direkt gemessen werden mit Hilfe der sogenannten Blutgasanalyse (CO_2-Elektrode) oder durch die Astrup-Methode indirekt bestimmt werden.

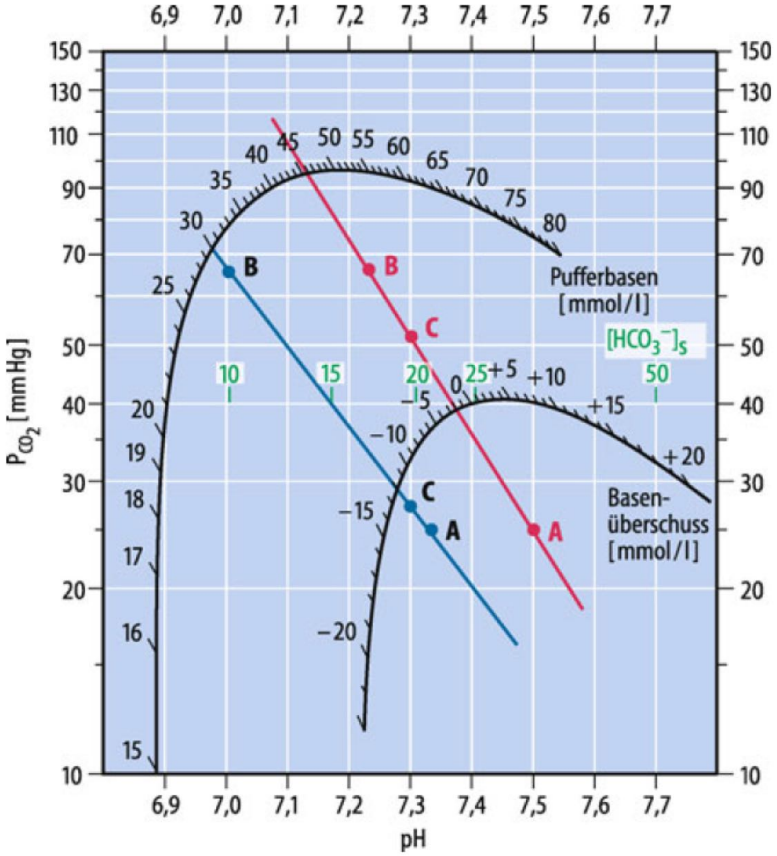
Astrup Methode

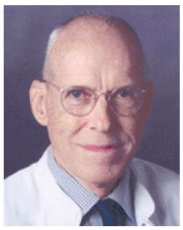
PCO_2 konnte früher nicht direkt gemessen und musste daher indirekt bestimmt werden. Das Blut wird in diesem Fall nach Messung des aktuellen pH (Abb. unten, **C**) mit zwei Gasgemischen bekannter Zusammensetzung äquilibriert und dabei jeweils der pH gemessen. Dadurch erhält man zwei Wertepaare mit dem jeweils bekannten PCO_2 und dem gemessenen pH (Abb. unten, **A** und **B**). Die beiden Wertepaare werden nun in ein Diagramm mit logarithmischer Skala für den PCO_2 (y-Achse) eingetragen und linearer pH-Skala (x-Achse) mit einer Geraden verbunden. Der aktuelle pH wird auf diese Gerade eingetragen und der dazugehörende aktuelle PCO_2 auf der y-Achse abgelesen.

Sigaard-Andersen Nomogramm

Das von Sigaard-Andersen, einem Schüler von Astrup, entwickelte Nomogramm (Abb. unten) erlaubt aus der pH-Messung, nebst der Bestimmung des PCO_2 auch die Bestimmung der Pufferbasen, des Base Excess (BE) und des Standardbikarbonat $[HCO_3^-]_{standard}$ im Blut.

Im vorliegenden Beispiel wurde in 2 Blutproben (rot und blau) der aktuelle pH von 7.3 gemessen und anschliessend jeweils der pH je dreimal nach Equilibration der Blutproben mit zwei verschiedenen PCO_2 (25 mmHg und 65 mmHg) gemessen. Die jeweiligen Wertepaare (pH und PCO_2) wurden als Punkte in das Nomogramm eingetragen (jeweils A, B rot, oder A, B. blau). Auf der Verbindungslinie kann anschliessend der PCO_2 beim aktuellen pH (7.3) abgelesen werden (C). Bei 40 mmHg PCO_2 lässt sich ferner das $[HCO_3^-]_{standard}$ (grün) ablesen. Extrapolation der Gerade erlaubt schliesslich die Bestimmung der Gesamtpufferbasen, sowie des BE.





Ole Siggaard – Andersen (geb. 1932), Dänischer MD, PhD (Biochemie)

Die beiden Beispiele zeigen eine teilweise respiratorisch kompensierte nicht-respiratorische Azidose (blau, Werte ca.: pH = 7.3, PCO_2 = 28 mmHg, $[HCO_3^-]_{standard}$ = 15 mmol•l^{-1}, BE = 12 mmol•l^{-1}, BB = 30 mmol•l^{-1}), sowie eine nicht kompensierte respiratorische Azidose (rot, pH = 7.3, PCO_2 = 52 mm Hg, $[HCO_3^-]$ = 27 mmol•l^{-1}, BE = 2 mmol•l^{-1}, BB = 46 mmol•l^{-1}).

Die nachfolgende Tabelle fasst die Veränderungen der Messwerte im Blut bei Säure-Base-Störungen zusammen, wobei zu beachten ist, dass i.d.R. erst bei BE von > ±2 mmol•l^{-1} von (negativem) Basenüberschuss gesprochen wird. Diese Messwerte werden mittels der sogenannten **Blutgasanalyse** erhoben, auch wenn nicht alle Variablen effektiv Blutgase sind.

	pH	pCO_2	$[HCO_3^-]_a$	$[HCO_3^-]_s$	BE
Respiratorische Azidose	↓	↑	↑	n	0
Nichtrespiratorische Azidose	↓	n	↓	↓	↓
Respiratorische Alkalose	↑	↓	↓	n	0
Nichtrespiratorische Alkalose	↑	n	↑	↑	↑

$[HCO_3^-]_a$ aktuelles Bikarbonat; $[HCO_3^-]_s$ Standardbikarbonat; *BE* base excess; *n* normal

Übersicht der Änderungen von Messwerten im Blut bei Störungen des Säure-Base-Haushaltes. Quelle: Schmidt et al, Physiologie des Menschen, Springer Verlag.

Study Questions

- Wie erkären Sie sich, dass eine kleine pH-Abweichung von ±0.3 den Menschen nahe einer lebensbedrohlichen Situation bringt?
- Ihr Patient mit einer neuromuskulären Erkrankung verspürt neuerdings Atemnot. Sie vermuten, dass nun eine Hypoventilation vorliegt aufgrund zunehmender Schwäche der Atmungsmuskulatur und messen die Blutgase. Ihre Vermutung stimmt – was stellen Sie in der Blutgasanalyse fest? Welche Veränderungen erwarten Sie in den kommenden Tagen (Begründung)?
- Was erwarten Sie für Blutgas-Veränderungen und Anpassungen bei einem Sportler mit intensivem, anaerobem Metabolismus in der Muskulatur (Milchsäure-Bildung)?
- Welche präventiven Massnahmen könnte eine Person anwenden, um Effekte einer erwarteten Übersäuerung zu reduzieren?

Zum Kapitel Atmungs-System und integrative Aspekte des Herz-Kreislauf- und Atmungs-Systems – Antworten zu Study Questions

22

Pathophysiologie der Atmung

Lernziele [H-PP]

Sie können

- die wichtigsten diagnostischen Mittel für Störungen des Atmungssystems begründen
- die Definitionen von Hyperpnoe, Hyperventilation, Hypopnoe, Hypoventilation, Tachy- und Bradypnoe, Dyspnoe, Orthopnoe und Apnoe nennen
- den Mechanismus der Entstehung von Dyspnoe und mind. 4 Ursachen von Dyspnoe erläutern
- die Mechanismen alveolärer Diffusionsstörungen und den Unterschied von Partial- und Globalinsuffizienz erklären
- Ursachen, Symptome, Diagnostik und Therapie einer Lungenentzündung nennen
- 5 Ursachen obstruktiver Ventilationsstörungen nennen, sowie funktionell zwischen intrathorakaler und extrathorakaler Obstruktion unterscheiden
- die pathophysiologischen Mechanismen des Asthma bronchiale erläutern, sowie die wichtigsten Diagnose-Möglichkeiten und Prinzipien der Therapie erklären
- die chronische Bronchitis definieren, sowie den pathophysiologischen Mechanismus der Entstehung von COPD, resp. von einem Emphysem, die Symptome und Folgen, die Diagnostik und Therapie-Prinzipien erläutern
- die Ursache und die pathophysiologischen Mechanismen der klinischen Veränderungen der Cystischen Fibrose erläutern
- die Prinzipien restriktiver Lungenerkrankungen, sowie je ein Beispiel nennen
- die Entstehung eines Lungenödems erläutern
- die Entstehung eines ARDS und mögliche Folgen erläutern

Information für Medizin-Studierende:
Dieses Kapitel dient Stud MED ausschliesslich zur Information. Prüfungsrelevant sind die Inhalte der Klinikerinnen.

Information für HST-Studierende der *Vertiefung Physiologie und Pathophysiologie*:
Die mit H-PP bezeichneten Gebiete gehören zum Stoffumfang für HST-Studierende (inkl. gelinktes Kapitel Kapitel Dyspnoe, . Teile in grauer Schrift, resp. mit [nicht H-PP] bezeichnete Unterkapitel sind nicht Prüfungsstoff.

Quicklinks zu den Unterkapiteln

Arterialisierungsstörungen[H-PP]

Lungenentzündung (Pneumonie)[H-PP]

Obstruktive Ventilationsstörungen[H-PP]

Restriktive Ventilationsstörungen[H-PP]

Störungen der Lungenperfusion[H-PP]
Veränderungen des zentralen Atmungsantriebs

Etwa 10% der Bevölkerung versterben an Erkrankungen der Atmungsorgane, davon ca. 40 % an Lungenkarzinomen, 25 % an COPD (chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) und etwa 20 % an Pneumonien (Lungenentzündungen). Dementsprechend kommt diesen Erkrankungen grosse Bedeutung zu. **Spezifische Symptome** sind – je nach Ursache – Dyspnoe (Atemnot), Husten (mit oder ohne Auswurf), Blut im Sputum (Auswurf) und/oder Brustschmerzen. Die Dyspnoe, ein Symptom, welches sowohl bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie auch bei Erkrankungen des Atmungssystems vorhanden sein kann, ist im Kapitel Dyspnoe – *Ein Symptom des Herz-Kreislauf und Atmungs-Systems*[H-PP] – näher beschrieben.

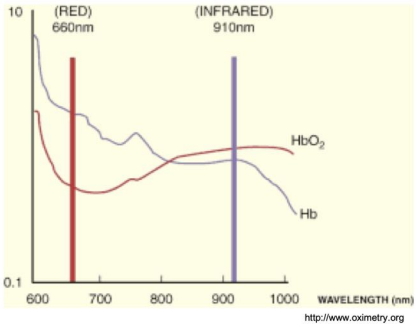
Kurz: Verschiedene Anteile des Atmungssystems (Lunge, Atmungsmuskeln, Thorax, Teile der Atmungskontrolle) können zu Störungen der Oxygenation des Blutes und/oder zu Ventilationsstörungen, und dadurch auch zu **Dyspnoe** führen: **Pulmonale Ursachen** wie Bronchitis, COPD, Asthma oder (Cystische) Fibrose, **neuromuskuläre Ursachen** wie (Duchenne) Muskeldystrophie, Multiple Sklerose (MS) oder Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Tetraplegie, oder **skelettale Ursachen** wie eine Rippenfraktur, eine Skoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule) oder Morbus Bechterew (Verknöcherung von Knorpelstrukturen). Aber auch Übergewicht/Adip0ositas oder Veränderungen, die den Atemantrieb erhöhen, wie **metabolische Veränderungen** (Schilddrüsenüberfunktion, metabolische Azidose), „Blutarmut“ / Anämie (Erythrocytenmangel) oder psychogene Faktoren (Angst, Hyperventilationssyndrom) können zu Dyspnoe führen.

Zur **Diagnostik der Atmungsfunktion** werden unterschiedliche Eigenschaften oder Veränderungen untersucht, resp. gesucht:

- Gasaustausch, Arterialisiserungsstörung (Pulsoxymeter, Blutgasanalyse)
- Atmungsmechanik (*Lungenfunktion*, mit Spirometer oder *Bodyplethysmograph*; Atmungsmuskelfunktion mittels *willkürlicher* oder unwillkürlicher *Kraftmessung*)
- Entzündung (Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP C-reaktives Protein, Leukozytenzahl etc.)
- Tumoren (Röntgenbild, Computertomogramm)

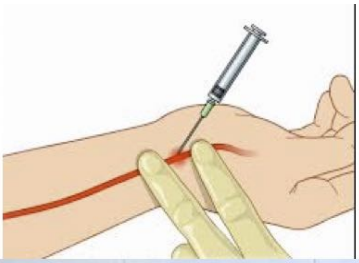
Arterialisierungsstörungen[H-PP]

Die Sauerstoffsättigung der Erythrocyten kann mit einem sog. Pulsoximeter transkutan gemessen werden. Vorsicht ist geboten bei CO-Vergiftung, da Hb-CO bei dieser Messung ignoriert wird d.h. nur der Anteil von oxygeniertem Hämoglobin zum nicht-oxygenierten + oxytenierten Hämoglobin bestimmt wird.



Prinzip der transkutanen Sauerstoffsättigungsmessung (SpO_2): Pulsoximetrie

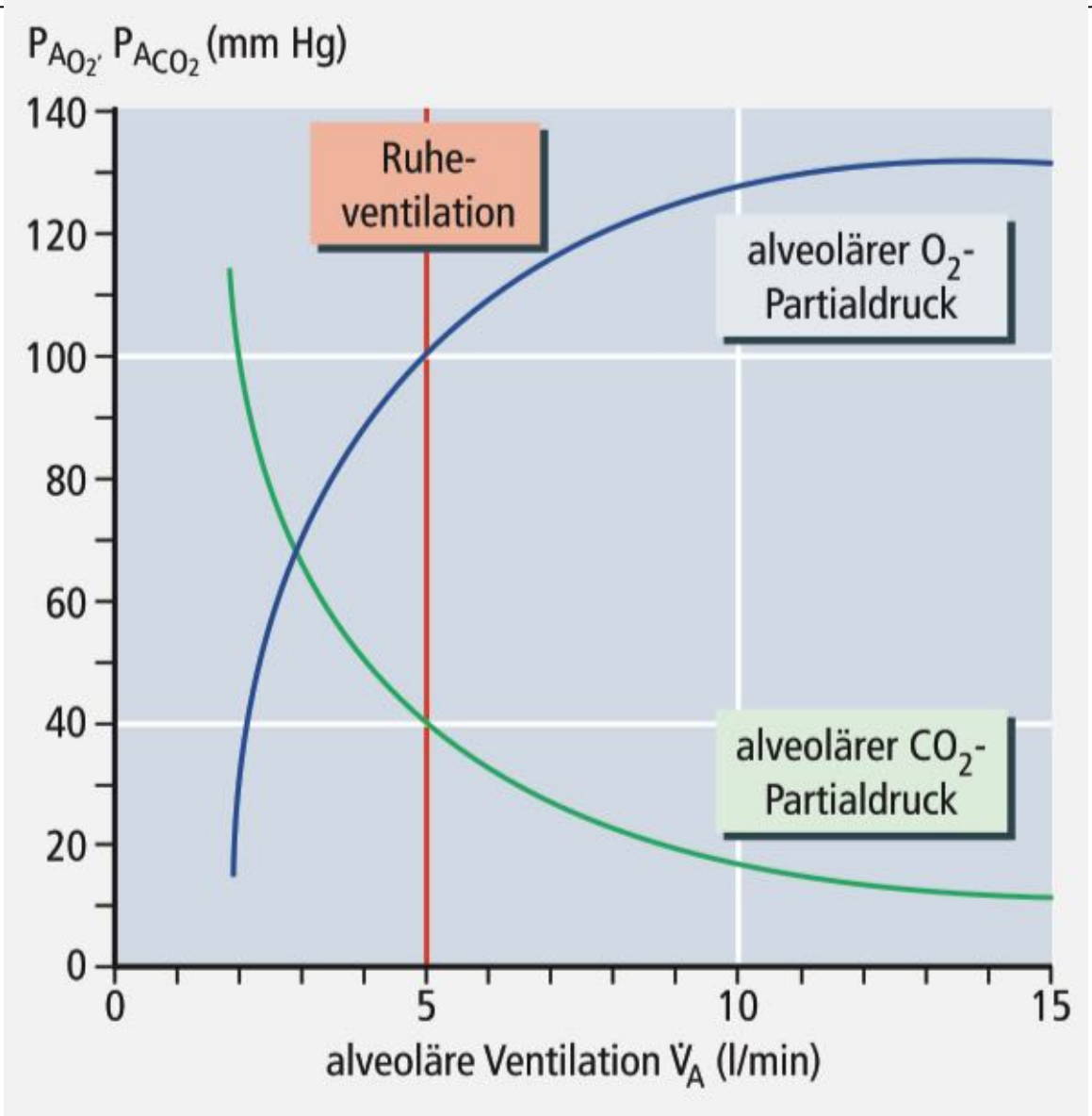
Blutgase wie arterieller PO_2, PCO_2 und pH werden mittels sogenannter Blutgasanalysators in einer arteriell entnommenen Blutprobe bestimmt.



Blutgasanalysator.

Störungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses

Der Arterialisierungseffekt in der Lunge wird in erster Linie durch das **Verhältnis von alveolärer Ventilation $\dot{V}_A$ zur Lungenperfusion $\dot{Q}$** bestimmt. Bei Funktionsstörungen, die als Folge von Lungenkrankheiten auftreten, kann dieses V_A/Q-Verhältnis von der Norm abweichen. Die Auswirkungen der verminderten und der gesteigerten Ventilation sind in der nachfolgenden Abbildung dargestellt, wobei die Lungenperfusion unverändert normal bleibt. Man erkennt, dass sich bei einer alveolären Ventilation von 5 $l \cdot min^{-1}$ in den Alveolen ein O_2-Partialdruck von 100 mm Hg und ein CO_2 -Partialdruck von 40 mm Hg einstellt.



Abhängigkeit der alveolären Atemgaspartialdrücke (P_AO_2 und P_ACO_2) von der alveolären Ventilation $\dot{V}_A$ in körperlicher Ruhe (O_2-Aufnahme: 280 ml·min^{-1}, CO_2-Abgabe: 230 ml·min^{-1}) auf Meereshöhe (P_IO_2 = 150 mm Hg). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Bei einer **alveolären Hypoventilation** fällt der O_2-Partialdruck ab, während der CO_2-Partialdruck im gleichen Mass ansteigt. Entsprechende Veränderungen findet man auch im Blut: Es kommt zu einer arteriellen Hypoxie, die – sofern die O_2-Beladung des Hämoglobinsin starkem Mass reduziert ist – als Zyanose in Erscheinung tritt. Der Anstieg des arteriellen CO_2-Partialdrucks (**Hyperkapnie**) führt zu einer Azidose, d. h. einer primären Abnahme des pH-Werts im Blut.

Bei einer **alveolären Hyperventilation** sind die Partialdrücke der Atemgase in umgekehrter Richtung verlagert. Die arterielle Hyperoxie verbessert jedoch kaum die O_2-Versorgung der Organe, weil bereits normalerweise 97 % des Hämoglobins mit Sauerstoff gesättigt sind. Die arterielle Hypokapnie kann jedoch eine Reduktion der Hirndurchblutung, u. U. auch eine Tetanie zur Folge haben.

Die alveolären Partialdrücke der Atemgase sind gut geeignet, veränderte Ventilationszustände zu kennzeichnen. Da der alveoläre O_2-Partialdruck vom jeweiligen Barometer-

druck abhängt und daher auch bei Höhenaufenthalt reduziert ist, benutzt man den alveolären CO_2-Partialdruck $P_{A_{CO_2}}$ als Kriterium für die Differenzierung von Ventilationsstörungen. In der folgenden Aufstellung sind die Definitionen der Fachtermini für veränderte Ventilationszustände zusammengefasst:

- **Normoventilation**: Normale Ventilation, bei der in den Alveolen ein CO_2-Partialdruck von 35–45 mm Hg aufrechterhalten wird.
- **Hyperventilation**: Steigerung der alveolären Ventilation, die über die jeweiligen Stoffwechselbedürfnisse hinausgeht ($P_{A_{CO2}}$ < 35 mm Hg).
- **Hypoventilation**: Minderung der alveolären Ventilation unter den Wert, der den Stoffwechselbedürfnissen entspricht ($P_{A_{CO2}}$ > 45 mm Hg).
- **Mehrventilation**: Atmungssteigerung über den Ruhewert hinaus (etwa bei körperlicher Arbeit), unabhängig von der Höhe des alveolären Partialdrucks.
- **Tachypnoe**: Zunahme der Atmungsfrequenz.
- **Bradypnoe**: Abnahme der Atmungsfrequenz.
- **Dyspnoe**: Erschwerte Atmung, verbunden mit dem subjektiven Gefühl der Atemnot. (vgl. sep. Kapitel!)
- **Orthopnoe**: Starke Dyspnoe bei Stauung des Blutes in den Lungenkapillaren (vielfach infolge einer Linksherzinsuffizienz), die insbesondere im Liegen auftritt und daher den Patienten zum Aufsetzen zwingt.
- **Apnoe**: Atmungsstillstand, hauptsächlich bedingt durch das Fehlen des physiologischen Atmungsantriebs.
- **Asphyxie**: Unzureichende Atmungsfunktion („Erstickung“) unterschiedlicher Genese und Schwere mit arterieller Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose.

Verteilungsstörungen

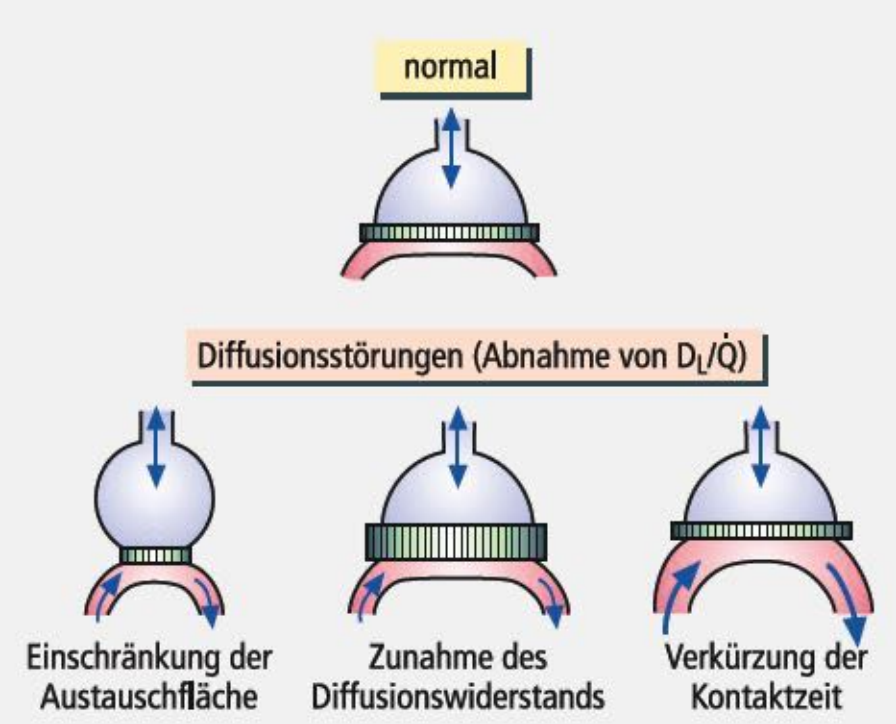
Es bestehen bereits in der Lunge des Gesunden mässige Inhomogenitäten in der regionalen Verteilung von Ventilation und Perfusion. Obwohl durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus die regionale Perfusion bis zu einem gewissen Grad an die regionale Ventilation angepasst wird, weist auch die gesunde Lunge Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses V_A / Q auf (V_A / Q = 0.63–3.3).

Bei fast allen Lungenkrankheiten nehmen die V_A / Q -Inhomogenitäten zu (V_A / Q = 0.01–100). Eine solche über das normale Mass hinausgehende regionale Variation des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses wird als Verteilungsstörung bezeichnet. Die Folgen sind eine Abnahme des arteriellen O_2-Partialdrucks und eine meist geringfügige Zunahme des arteriellen CO_2-Partialdrucks.

Diffusionsstörungen

Eine Minderung des Arterialisierungseffekts kann auch bei einer **Störung des Gasaustausches in den Alveole**n eintreten. Eine solche Störung liegt vor, wenn die Diffusionskapazität D_L im Verhältnis zur Lungenperfusion Q reduziert ist. Drei Ursachen kommen hierfür prinzipiell infrage:

- **Einschränkung der Austauschfläche** (z.B. beim **Lungenemphysem**),
- **Zunahme des Diffusionswiderstands** in der alveolokapillären Membran (z. B. bei **Lungenfibrose** und beim **Lungenödem**), sowie
- **Verkürzung der Kontaktzeit** zwischen Blut und Gasphase (z. B. bei Überperfusion bestimmter Lungenbezirke; bei maximaler Leistung von Hochleistungssportlern).



Prinzipielle Ursachen für Diffusionsstörungen in schematischer Darstellung. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

In allen diesen Fällen tritt eine Behinderung des Gasaustausches ein. In besonderem Mass ist hiervon die O_2-Aufnahme betroffen. Bei einer ausgeprägten Diffusionsstörung findet man daher regelmässig eine Abnahme des arteriellen O_2-Partialdrucks (P_aO_2 tief), während der arterielle CO_2-Partialdruck noch im Bereich der Norm liegen kann (P_aCO_2 normal = Partialinsuffizienz; P_aCO_2 erhöht = Globalinsuffizienz).

Zyanose

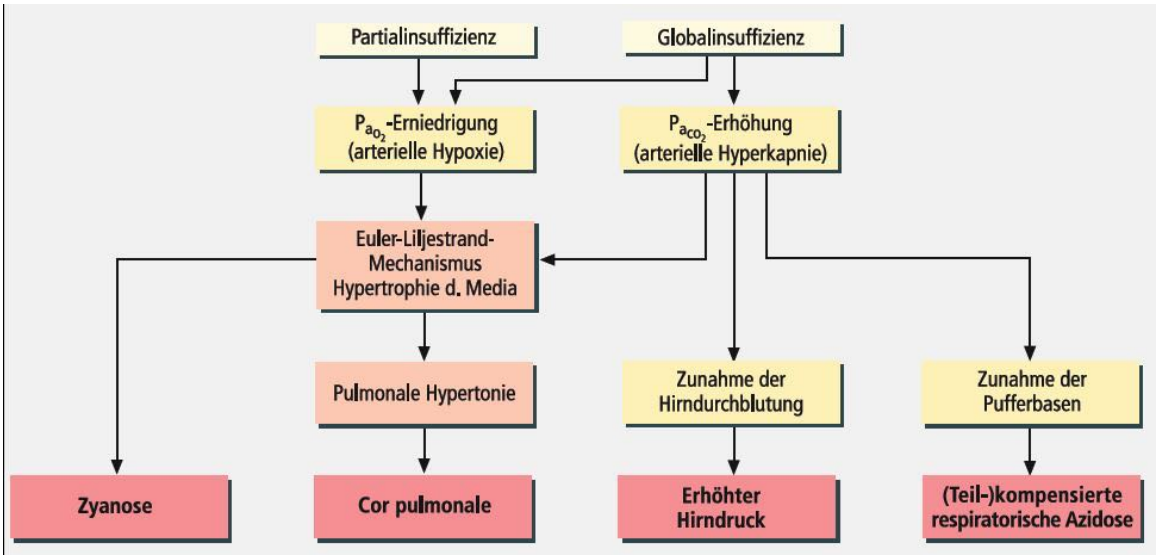
Mit Zyanose wird eine bläuliche Verfärbung der Haut und der Schleimhäute bezeichnet. Sie tritt in Erscheinung, wenn mehr als 50 $g \cdot l^{-1}$ desoxygeniertes Hämoglobin im Kapillarblut (normal ca. 25 $g \cdot l^{-1}$) vorliegen. Dies kann der Fall sein, wenn infolge einer Lungenfunktionsstörung oder eines kardialen Rechts-Links-Shunts die O_2-Sättigung des arteriellen Blutes stark erniedrigt ist (**arterielle** bzw. **zentrale Zyanose**). Eine Zyanose kann aber auch durch eine verstärkte Ausschöpfung des O_2-Gehalts im Kapillarblut hervorgerufen werden, wie dies bei einem verminderten Herzzeitvolumen oder lokal bei einer thrombosebedingten venösen Stauung vorkommt (**venöse** bzw. **periphere Zyanose**). Da es für das Auftreten einer Zyanose vor allem auf die absolute Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins ankommt, fehlt dieses Symptom bei schwerer Anämie, bei welcher der oben genannte Grenzwert selbst bei geringer O_2-Sättigung nicht erreicht wird. Dagegen begünstigt eine Polyglobulie die Ausbildung einer Zyanose. Aus diesen und anderen Gründen ist der Zyanosegrad kein Massstab für die Schwere einer Lungenfunktionsstörung.

Methämoglobin (Hämiglobin), das für den O_2-Transport nicht zur Verfügung steht, weist eine bräunlich-rote Farbe auf. Überschreitet seine Konzenzentration im Blut einen Wert von 15 $g \cdot l^{-1}$ (normal < 4 $g \cdot l^{-1}$), so zeigt sich eine deutliche Zyanose. Eine Methämoglobinämie kann auf einem genetischen Defekt beruhen oder durch verschiedene Giftstoffe (z. B. Anilin, Nitrobenzol) entstehen.

Auswirkungen der Atmungsinsuffizienz

Störungen des Arterialisierungsprozesses in der Lunge wirken sich in erster Linie negativ auf die Oxygenierung des Blutes aus. Ist lediglich der arterielle O_2-Partialdruck erniedrigt (arterielle Hypoxie), so spricht man von einer **respiratorischen Partialinsuffizienz**. Ist zusätzlich der arterielle CO_2-Partialdruck erhöht (arterielle Hyperkapnie), handelt es sich um eine **respiratorische Globalinsuffizienz**. Obwohl zwischen den beiden Arterialisierungsstörungen ein fliessender Übergang besteht, ist eine solche Differenzierung wegen der unterschiedlichen Auswirkungen zweckmässig.

Die Folgen der Partial- bzw. Globalinsuffizienz sind in der folgenden Abbildung schematisch dargestellt. Liegt allein eine arterielle Hypoxie vor, dann kann es zu einer Zyanose und zu einer O_2-Mangelversorgung der Organe kommen. Bei chronischem Verlauf besteht darüber hinaus die Möglichkeit, dass sich aufgrund der hypoxischen Konstriktion der Lungengefässess (Euler-Liljestrand-Mechanismus) ein Cor pulmonale entwickelt. Eine zusätzliche arterielle Hyperkapnie kann infolge der gesteigerten Hirndurchblutung zu erhöhtem Hirndruck führen. Ausserdem besteht in diesem Fall eine respiratorische Azidose, die durch Zunahme der Pufferbasen im Blut teilweise oder vollständig kompensiert werden kann. Diese hier zusammengestellten Auswirkungen treten bei den nachfolgend erläuterten bronchopulmonalen Erkrankungen, insbesondere bei deren schweren Verlaufsformen, in wechselndem Ausmass in Erscheinung.



Folgen der chronischen respiratorischen Partial- und Globalinsuffizienz. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Lungenentzündung (Pneumonie)[H-PP]

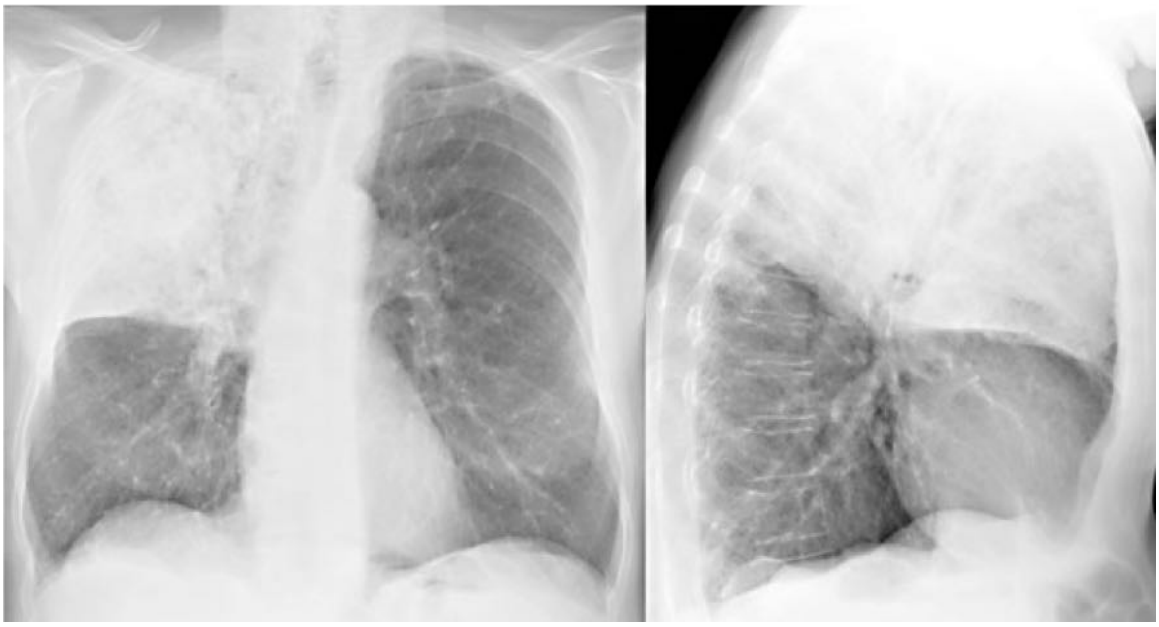
Die Pneumonie ist definiert als eine mikrobiell verursachte Entzündung, die im Gegensatz zur Bronchitis nicht nur die tiefen Atemwege betrifft, sondern auch direkt das Lungenparenchym. Die ambulant erworbene Pneumonie ist weltweit eine der häufigsten Infektionserkrankungen. Ursachen sind:

- Bakterien (z.B. Streptococcus pneumoniae, Haemophilis influenzae, u.v.a.)
- Viren (z.B. Grippeviren, RSV, Adenoviren, Coronaviren u.a.)
- Pilze (z.B. Candidiasis, Aspergillose u.v.a.)
- Parasiten (Toxoplasma gondii)
- Gifte (inhalierte Reizgase)
- Folge von Kreislaufstörungen, Bronchialveränderungen, und anderen Erkrankungen

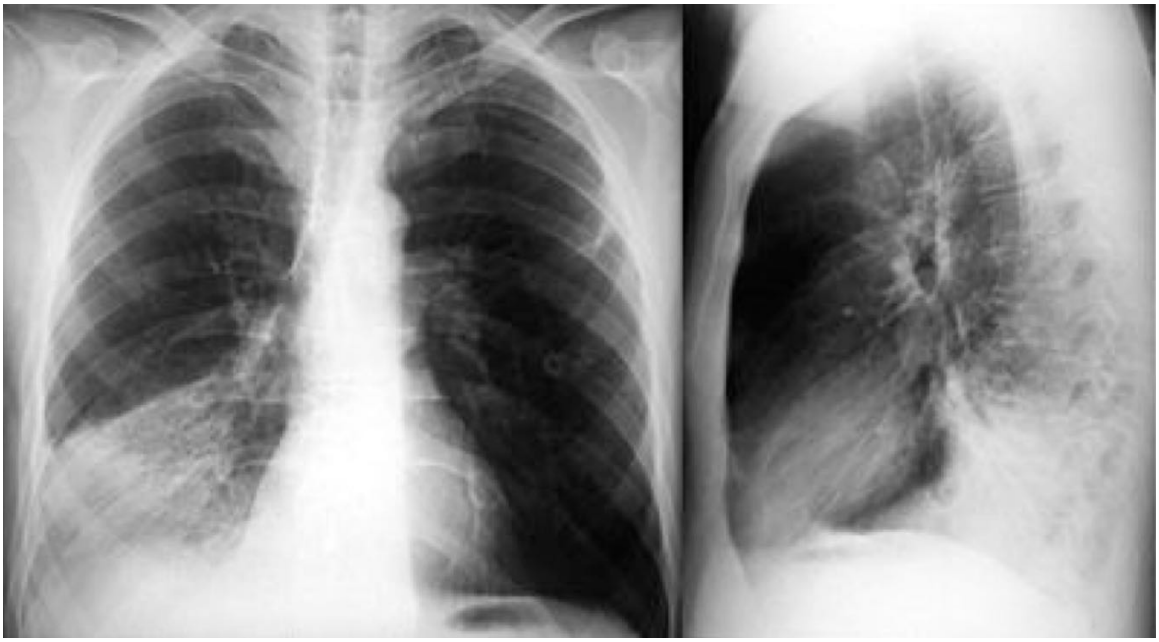
Je nach Erreger, Lokalisation und Schweregrad findet man die folgenden Symptome in unterschiedlicher Ausprägung:

- Krankheitsgefühl
- Tachypnoe (rasche Atmung, > 20 Atemzüge/min)
- Tachykardie (erhöhte Herzfrequenz, > 100/min)
- Fieber
- produktiver oder trockener Husten
- Schmerz (bei Pleurabeteiligung)

Klinisch sind mit dem Stethoskop oft, aber nicht immer, feuchte Rasselgeräusche über den betroffenen Lungenlappen hörbar. Der Klopfschall ist an den betroffenen Stellen gedämpft.
Diagnostisch werden im Blut Anzeichen einer Entzündung (CRP u.a.) gesucht. Auch der Erreger könnte im Blut oder im Sputum nachgewiesen werden (ist aber in der Praxis kaum sinnvoll). Meist kann im Röntgenbild eine Verschattung dargestellt werden.



Pneumonie im rechten Oberlappen.

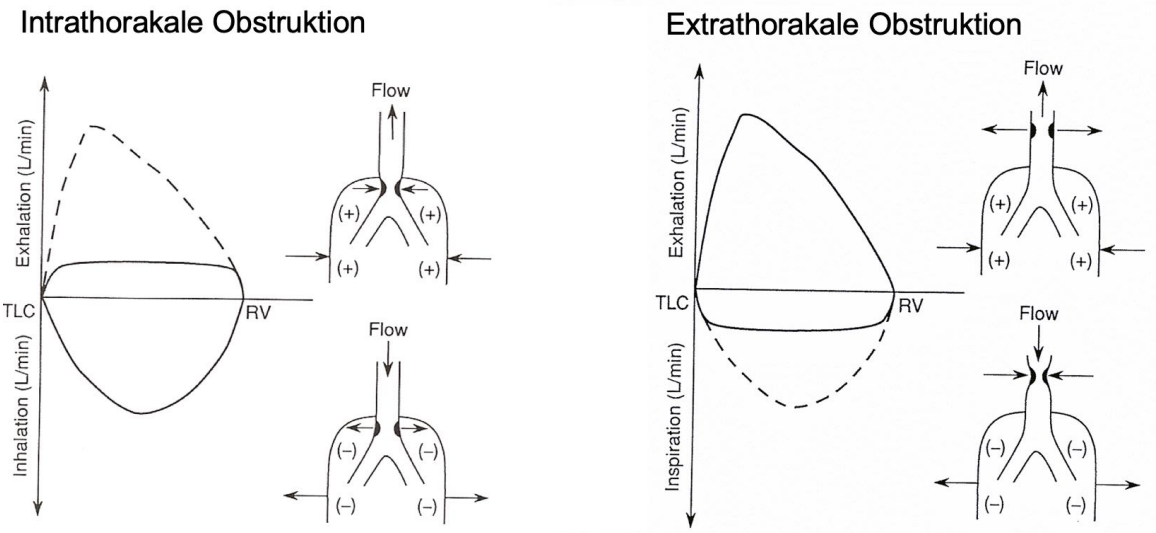


Pneumonie im rechten Unterlappen.

Therapeutisch wird bei einer ambulant erworbenen Lungenentzündung ein Antibiotikum gewählt, das Pneumokokken abdeckt, da diese die häufigste Ursache einer ambulant erworbenen Pneumonie darstellen. Genügend Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr ist wichtig und allenfalls auch Fiebersenkung (bei > 38.5 °C).

Obstruktive Ventilationsstörungen[H-PP]

Obstruktive Ventilationsstörungen sind dadurch gekennzeichnet, dass die Einengung von grossen oder kleinen Atemwegen zu einer deutlichen **Erhöhung** des **Strömungswiderstands** führen. Die Obstruktion kann durch einen Tumor oder durch Veränderungen pulmonaler Strukturen entstehen. Je nach lokalisation ist die Exspiration oder die Inspiration mehr betroffen, wie folgende schematische Darstellung zeigt. Eine intrathorakale Obstruktion, wie sie bei Asthma oder COPD vorhanden ist, behindert die Ausatmung stärker. Dies ist dadurch bedingt, dass die Atemwege innerhalb des Thorax insbesondere bei aktiver Exspiration zusätzlich komprimiert werden (positiverer intrathorakaler Druck), was die Verengung verstärkt. Umgekehrt werden die Atemwege bei Inspiration leicht gedehnt (intrathorakaler Druck geringer ausserhalb des Thorax). Bei einer extrathorakalen Obstruktion sind die Verhältnisse umgekehrt.



Schematische Darstellung der Veränderung der Fluss-Volumen-Kurve einer forcierten Spirometrie bei intrathorakaler, resp. extrathorakaler Obstruktion. Quelle: L.K. Davies.

Die häufigsten erworbenen obstruktiven Lungenerkrankungen sind:

- die **Asthma bronchiale**
- die **chronische Bronchitis**
- die **chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD,** chronic obstructive pulmonary disease; u.U. Folge einer chronischen Bronchitis)
- die **Lungenemphysem** (häufig bei COPD)

Während beim Asthma bronchiale zumindest für längere Zeit die Atemwegsobstruktion meistens reversibel ist, persistiert sie bei COPD auch unter optimaler Therapie. In der folgenden Tabelle sind die Unterschiede zwischen Asthma bronchiale und COPD zusammengestellt.

Typische Merkmale	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	Variabel, häufig: Kindheit, Jugend	Meist 5. bis 6. Lebensdekade
Tabakrauchen	Risikofaktor	Überwiegend Raucher
Atemnot	Anfallsartig	Bei Belastung
Allergie	Häufig	Möglich
Atemwegsobstruktion	Variabel, reversibel (Δ FEV_1 > 15 % nach Bronchodilatation)	Persistierend, partiell reversibel bis irreversibel (Δ FEV_1 < 15 % nach Bronchodilatation)
Bronchiale Hyperreagibilität	Regelhaft vorhanden	Möglich
Verlauf	Variabel, episodisch	Progredient
Ansprechen auf Glucocorticoide	Regelhaft vorhanden	Langzeitansprechen variabel

FEV_1 Einsekundenkapazität

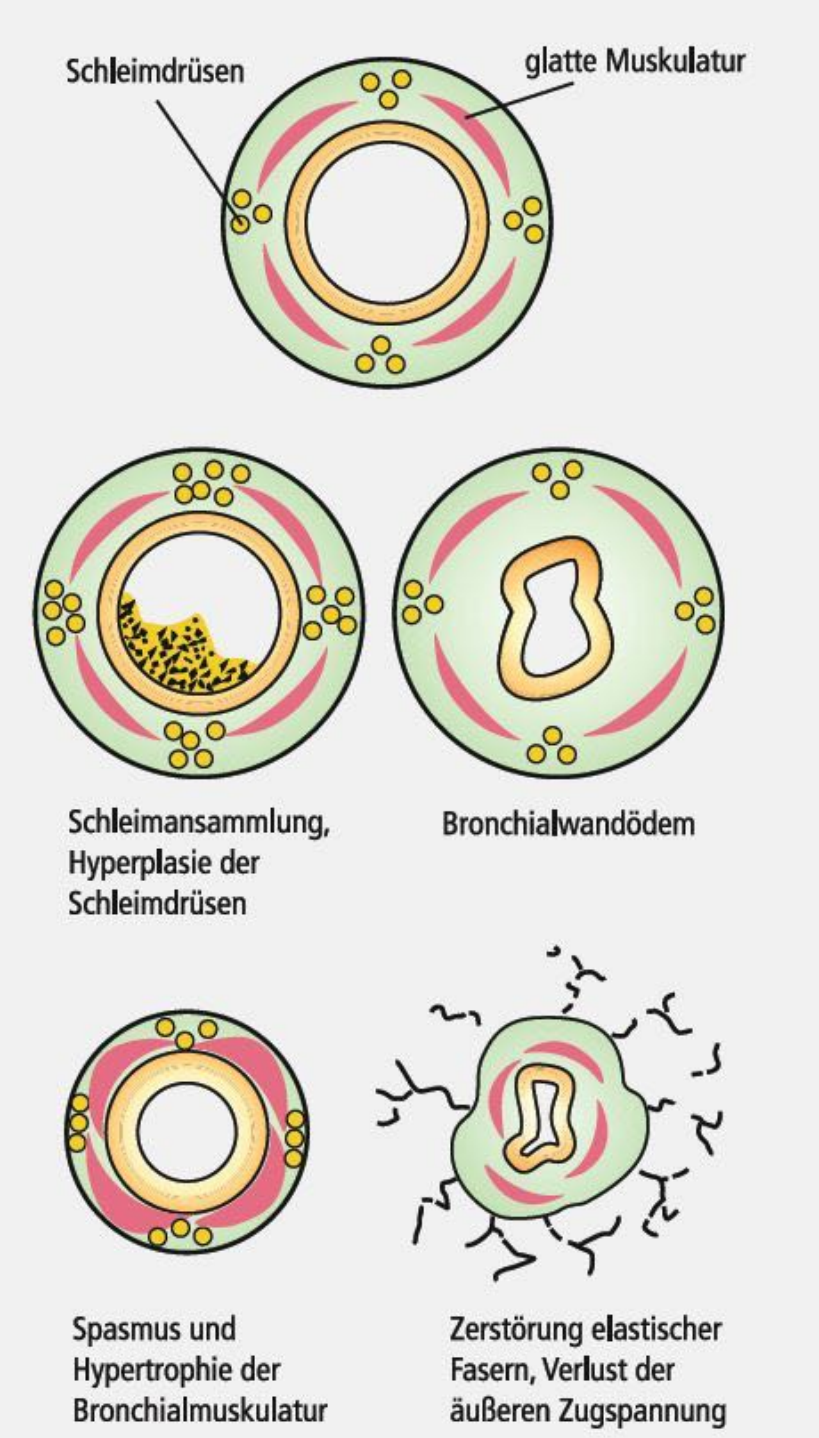
Unterschiede zwischen Asthma bronchiale und COPD (nach nationaler Versorgungsleitlinie). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Obstruktionsfaktoren

Bei obstruktiven Lungenerkrankungen wird die Einengung der kleineren Atemwege häufig durch eine **Überproduktion von Schleim** (wie bei chronischer Bronchitis) verursacht, der meist von zäher Konsistenz ist. Die koordinierte Zilienbewegung bzw. die mukoziliare Clearance reicht in diesem Fall nicht aus, um die Atemwege für den Luftstrom freizuhalten. In der Regel führt dieser Pathomechanismus allerdings erst dann zu einer Erhöhung des Atmungswiderstands, wenn grosse Teile des Bronchialsystems betroffen sind.

Ebenso wie die verstärkte Schleimproduktion kann auch eine **Störung der Zilientätigkeit** zu einer Atemwegsobstruktion führen. Ursache hierfür ist meist die Einwirkung exogener Noxen. Wiederholte Virusinfekte bewirken zunächst funktionelle Störungen, später auch den Verlust von Zilien. Ebenso hat die Inhalation von Tabakrauch eine Lähmung der Zilientätigkeit und damit eine Schleimretention zur Folge. Gleichzeitig kommt es hierbei zu einer gesteigerten Sekretion von Schleim, der dann nur noch durch den Hustenmechanismus entfernt werden kann (**Raucherhusten**).

Auch eine **Schwellung der Bronchialschleimhaut** bewirkt eine Einschränkung des Bronchiallumens, d.h. eine Atemwegsobstruktion. Diese kann als Folge einer Linksherzinsuffizienz, die zu einer venösen Stauung mit nachfolgenden Entzündingsprozessen und kapillarwandschädigung entstehen, oder auch aufgrund von bakteriell oder viral bedingten Entzündungen der Fall.



Prinzipielle Ursachen für Atemwegsobstruktionen in schematischer Darstellung. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Bei vielen obstruktiven Lungenkrankheiten stellt ein **erhöhter Tonus der Bronchialmuskulatur** den pathogenetisch bedeutsamsten Faktor dar. Die hierfür massgebende Aktivierung des **Parasympathikus** erfolgt reflektorisch durch Reizung der Bronchialwandsensoren. Die Bronchialmuskulatur kann aber auch direkt durch **Entzündungsmediatoren** wie Histamin, Serotonin, Arachidonsäuremetabolite, plättchenaktivierenden Faktor und einige Neuropeptide zur Kontraktion veranlasst werden. Eine Freisetzung von Mediatoren im Übermass (wie z.B. bei Allergien) kann somit eine Atemwegsobstruktion verursachen.

Für die Auswirkung der bronchokonstriktorischen Aktivität ist von Bedeutung, dass

insbesondere die kleineren Atemwege unter einem von aussen angreifenden elastischen Faserzug stehen. Werden im Verlauf einer chronischen Erkrankung die elastischen Fasern zerstört, kommt es zu einer Einschränkung des Lumen. In diesem Fall genügt eine geringgradige Erhöhung des Bronchialmuskeltonus, um eine massive Atemwegsobstruktion auszulösen.

Hyperreaktivität des Bronchialsystems

In der Pathogenese der obstruktiven Lungenerkrankungen spielen die **Sensoren in der Bronchialwand** eine entscheidende Rolle. Diese sogenannten **Irritant-Rezeptoren**, die sich zwischen und unter den Epithelzellen finden, können durch mechanische, chemische oder thermische Reize aktiviert werden. Die auf diese Weise ausgelösten Nervenimpulse gelangen **über afferente Vagusfasern zum Hirnstamm und fördern nach Umschaltung auf efferente Bahnen die Schleimsekretion und die Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur**. Normalerweise sind die Sensoren gegen eine übermässige Stimulation geschützt, da die Epithelzellverbindungen (tight junctions) das Eindringen inhalativer Schadstoffe verhindern.

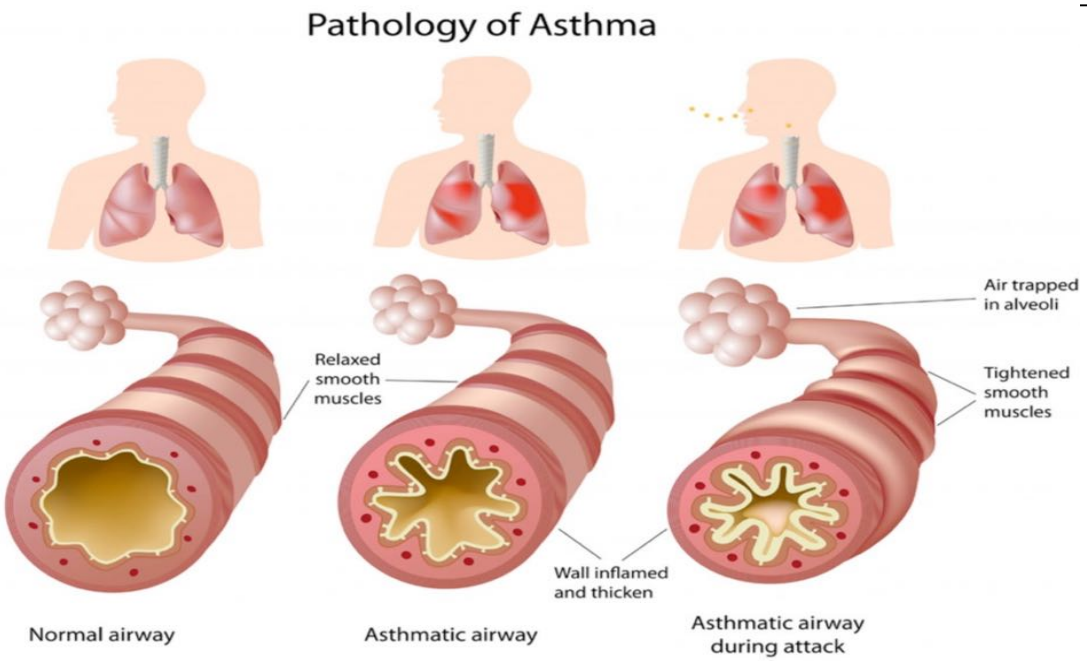
Bei einer Überempfindlichkeit der Bronchialwandsensoren lösen bereits geringste Reize eine Erregungen aus, die auf dem vagalen Reflexweg zu erhöhter Schleimproduktion und Bronchokonstriktion führen. Man spricht in diesem Fall auch von einer **Hyperreaktivität des Bronchialsystems**. Als auslösende exogene Reize kommen infrage: **Kaltluft , Tabakrauch,** Autoabgase sowie andere Reizgase und -dämpfe. Überschiessende Reaktionen treten aber auch bei **Virusinfekten** sowie bei Freisetzung von Proteasen, **Histamin und Prostaglandin F_{2_α}** auf.

Die Überempfindlichkeit der Bronchialwandsensoren kann reversibel sein. Hat sich allerdings bereits eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung ausgebildet, ist eine vollständige Normalisierung nicht mehr möglich.

Asthma bronchiale

Das Bronchialasthma ist eine (**chronisch**-)**entzündliche Erkrankung der Atemwege** mit **Hyperreaktivität des Bronchialsystems** und **anfallsweise auftretender Atemnot**. Letztere wird durch eine Atemwegsobstruktion verursacht, der eine

- Bronchokonstriktion (Bronchospasmus)
- ödematöse Schwellung der Bronchialwand
- gesteigerte Sekretion von Schleim (Hyperkrinie) zäher Konsistenz (Dyskrinie)



Pathologische Veränderungen bei Asthma. Quelle: www.giglig.com

zugrunde liegen.

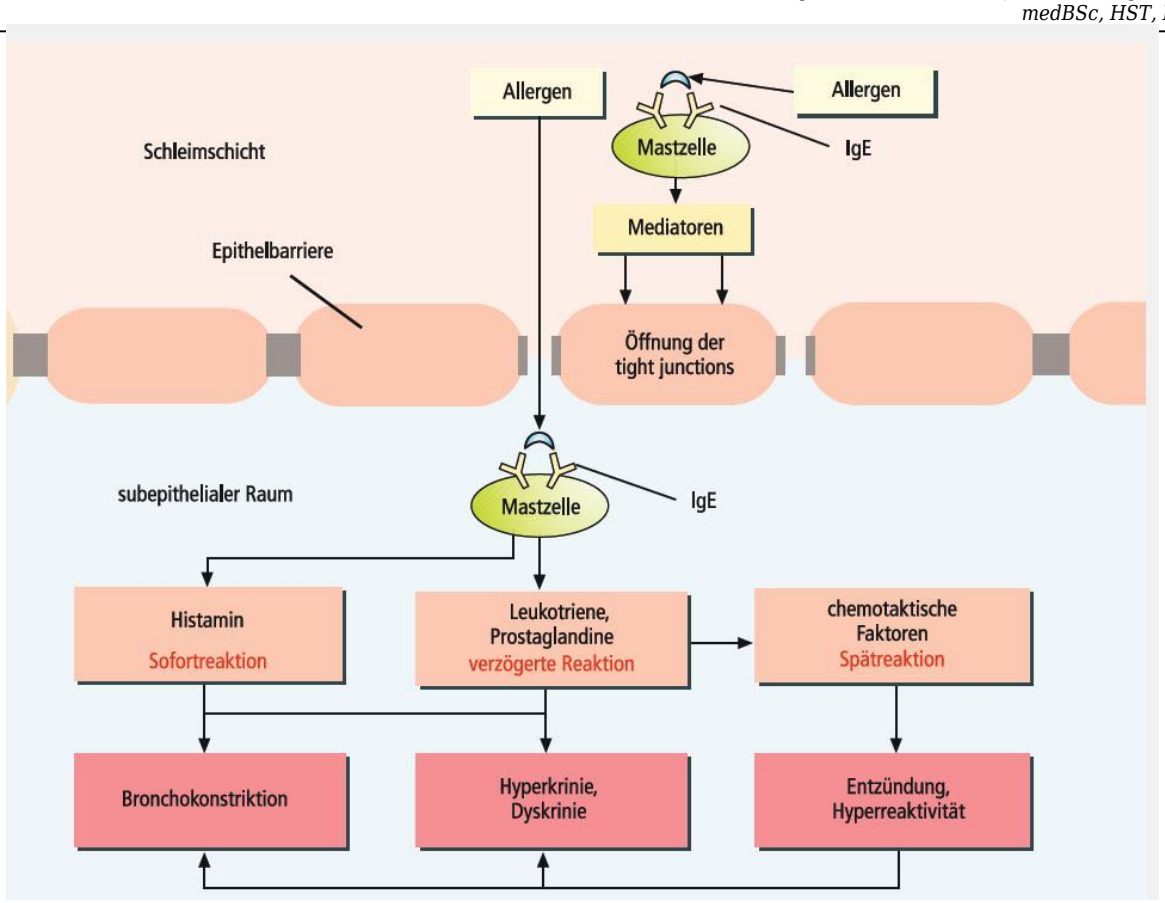
Die Prävalenz beträgt bei Erwachsenen ca. 5 %, bei Kindern bis zu 10 %. Neben genetischen sind exogene Faktoren wie Lebensumstände und -gewohnheiten sowie wiederholte Exposition mit Allergenen u.a. an der Entstehung von Bedeutung.

Im (besonders nachts und in den frühen Morgenstunden auftretenden) **Anfallstadium** hat die starke Erhöhung des Strömungswiderstands in den Atemwegen vor allem eine **Erschwerung** und **Verlängerung** der **Ausatmung** (exspiratorischen Stridor) zur Folge. Die verstärkte Anstrengung zur Überwindung dieses Widerstands erzeugt die für den Asthmaanfall charakteristische Dyspnoe. Der Patient fixiert den Schultergürtel durch Aufstützen der Arme, um auf diese Weise die Atemhilfsmuskulatur effektiv einsetzen zu können. Trotzdem bleibt eine alveoläre Hypoventilation bestehen, die zusammen mit massiven Verteilungsstörungen zu einer arteriellen Hypoxie führt. Infolge der Schleimansammlung in den Bronchien ist die Atmung von pfeifenden und giemenden Geräuschen begleitet sowie durch das Abhusten von glasig-zähem Schleim unterbrochen. Der Anfall kann nur wenige Minuten, aber auch Stunden oder in der Form des lebensbedrohenden **Status asthmaticus** sogar Tage andauern. Meist wird der Anfall mit heftigem Husten und Auswurf glasigen Schleims beendet.

Während im Anfangsstadium der Krankheit die Patienten im **Intervall beschwerdefrei** sind, wird später auch zwischen den Anfällen verstärkt Schleim sezerniert und nur unvollständig abtransportiert. Dann besteht eine zusätzliche Gefährdung durch sekundäre bakterielle Infektionen.

Bei Kindern zählt das Bronchialasthma zu den häufigsten Erkrankungen mit klinischer Relevanz. Mit zunehmendem Alter nimmt die zugrunde liegende Hyperreaktivität des Bronchialsystems ab.

Die beschriebenen Funktionsstörungen sind primär die Folge von Entzündungsreaktionen, die mit der Freisetzung von Mediatoren einhergehen.



Pathogenese des allergischen Bronchialasthmas. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Die den Asthmaanfall auslösenden Allergene oder unspezifischen Reize leiten eine **Sofortreaktion** (IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion) ein, bei der solche Mediatoren, insbesondere **Histamin**, freigesetzt werden, die in den Granula der bronchialen Mastzellen bereits gespeichert vorliegen. Danach kommt es innerhalb weniger Minuten zu einer **verzögerten Reaktion** durch Bildung und Freisetzung von Arachidonsäuremetaboliten (**Leukotrienen, Prostaglandinen**) sowie von plättchenaktivierendem Faktor (PAF), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF) und Interleukinen (u. a. IL-4). In einer **Spätreaktion** sind eosinophile Granulozyten, die vor allem durch LTD_4, PAF, GM-CSF und andere Mediatoren chemotaktisch angelockt werden, sowie T-Lymphozyten Quellen der **Entzündungsmediatoren**. Alle genannten Mediatoren tragen gemeinsam zur Hyperreaktivität des Bronchialsystems bei.

Nach den auslösenden Ursachen unterscheidet man zwei Asthmaformen:

- exogen-**allergisches** (extrinsische) **Asthma**
- **nichtallergisches** (intrinsisches) **Asthma** mit verschiedenen Unterformen, z.B. dem Anstrengungsasthma (Leistungsasthma), dem Infektasthma, dem physikalisch-irritativ, chemisch-toxisch oder medikamentös bedingten Asthma.

Die beiden Formen sind allerdings nur teilweise rein ausgeprägt, wesentlich häufiger treten sie als **Mischformen** auf.

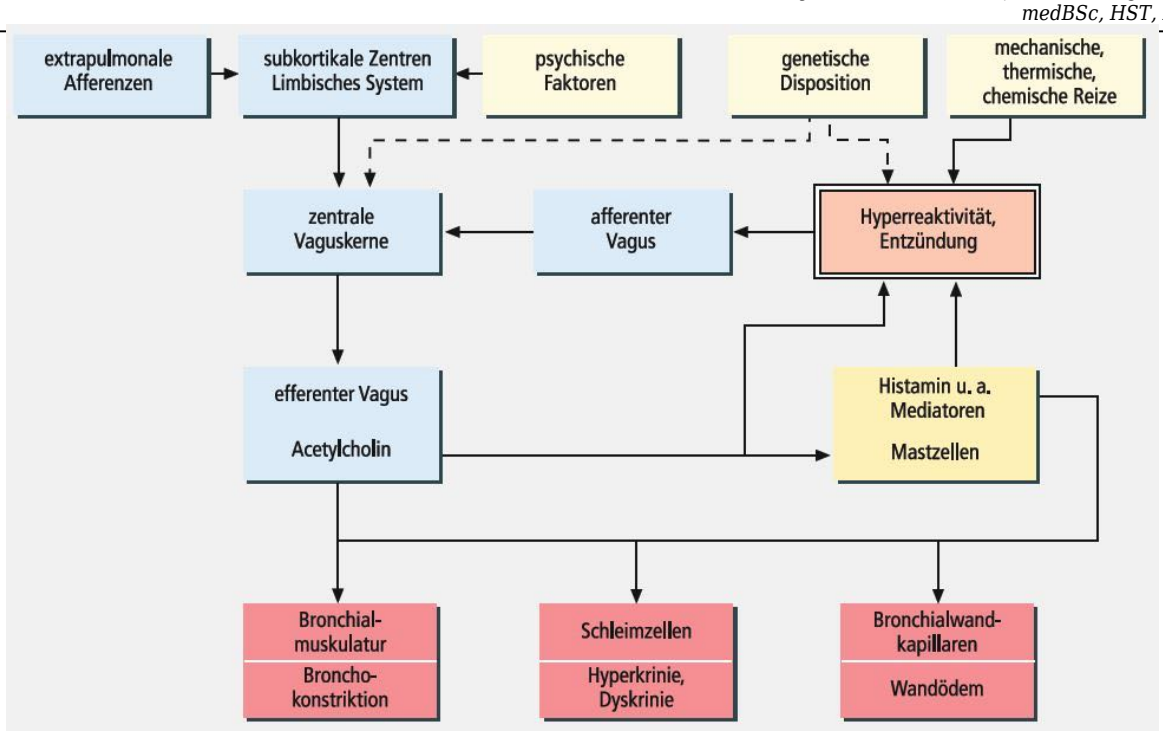
Das exogen-**allergische Bronchialasthma** beruht vor allem auf einer **IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion**. Mit einer überschiessenden IgE-Aktivierung bei Allergenkontakt reagieren 10–20 % aller Menschen, die als **Atopiker** bezeichnet werden. Zu den anfallsauslösenden Allergenen gehören u. a. Blüten- und Gräserpollen, Tierhaarepithelien und Ausscheidungen der Hausstaubmilbe. Nicht selten sind bei Asthmatik-

ern aufgrund ihrer genetischen Disposition die allergischen Reaktionen gegen mehrere Stoffe gerichtet und können auch die oberen Atemwege (**Heuschnupfen**), die Nase (**Rhinitis**), die Augen (**Konjunktivitis**) sowie die Haut mit einbeziehen.

Das jeweilige Allergen induziert bei Atopikern zunächst eine verstärkte Bildung von Immunglobulinen (IgE), die sich mit ihrem FC-Stück auf der Oberfläche von Mastzellen sowie basophilen und eosinophilen Granulozyten festsetzen. Werden bei einem erneuten Kontakt zwei benachbarte Bindungsstellen durch das Allergen überbrückt, so tritt eine Degranulation unter Freisetzung von Mediatoren ein. Diese Typ-I-Reaktion vollzieht sich zunächst an Mastzellen, die auf der Oberfläche der Bronchialschleimhaut vorkommen. Vermutlich öffnen die freigesetzten Mediatoren die epithelialen Zellverbindungen (tight junctions), sodass nun die hochmolekularen Allergene auch tiefer in die Schleimhaut eindringen können. Hier treffen sie auf das Immunsystem der Bronchialwand und bewirken auf dem geschilderten Weg die Degranulation der gewebeständigen Mastzellen und die Freisetzung von Mediatoren aus den chemotaktisch angelockten Entzündungszellen.

Die freigesetzten Mediatoren lösen die für den Asthmaanfall oben beschriebenen typischen Effekte aus: Bronchokonstriktion, Hyperkrinie und Dyskrinie sowie bei längerer Dauer Bronchialwandödem. Aufgrund der über den N. vagus verstärkten Hyperreaktivität des Bronchialsystems können im Laufe der Zeit neben den Allergenen auch unspezifische Reize und banale Infekte zu Asthmaanfällen führen. Ebenso stellt die **Mehrventilation von kalter und trockener Luft** bei körperlicher Arbeit einen möglichen Auslösemechanismus dar (**exercise-induced asthma**).

Das intrinsische, **nicht-allergische Bronchialasthma** findet man am häufigsten im Alter > 45 Jahre. Voraussetzung für die Entwicklung der Krankheit ist eine Hyperreaktivität des Bronchialsystems auf der Grundlage einer genetisch bedingten Disposition. Bei solchen Personen führen **unspezifische inhalative Reize wie Tabakrauch, Kaltluft , Staub, Nebel oder Luftverunreinigungen** zu einer überschiessenden Erregung der Bronchialwandsensoren. Reflektorisch kommt es dann zur Freisetzung von Acetylcholin aus Vagusfasern, das seinerseits eine Bronchialkonstriktion hervorruft und ausserdem die Mastzellen zur Degranulation veranlasst sowie Entzündungsreaktionen auslöst. Unter der Einwirkung der oben erwähnten Mediatoren entwickelt sich – wie beim allergischen Asthma – eine zeitlich begrenzte Atemwegsobstruktion. Asthmaanfälle können auch durch **extrapulmonale Alterationen oder psychische Einflüsse** ausgelöst werden. In diesen Fällen kommt es wahrscheinlich über subkortikale Zentren zu einer Aktivierung des efferenten Vagus und damit zur Acetylcholinfreisetzung. Ferner besteht die Möglichkeit, dass anfallsartige Atemwegsobstruktionen durch **Medikamente** hervorgerufen werden. Vor allem **β-Adrenozeptorenblocker und Analgetika** bzw. nichtsteroidale Antiphlogistika, welche u. a. die Biosynthese von Leukotrienen durch erhöhtes Arachidonsäureangebot an die Lipoxygenase (infolge Hemmung der Cyclooxygenasen) stimulieren, kommen als auslösende Faktoren (wie z.B. beim sog. „Aspirin-Asthma“) in Betracht.

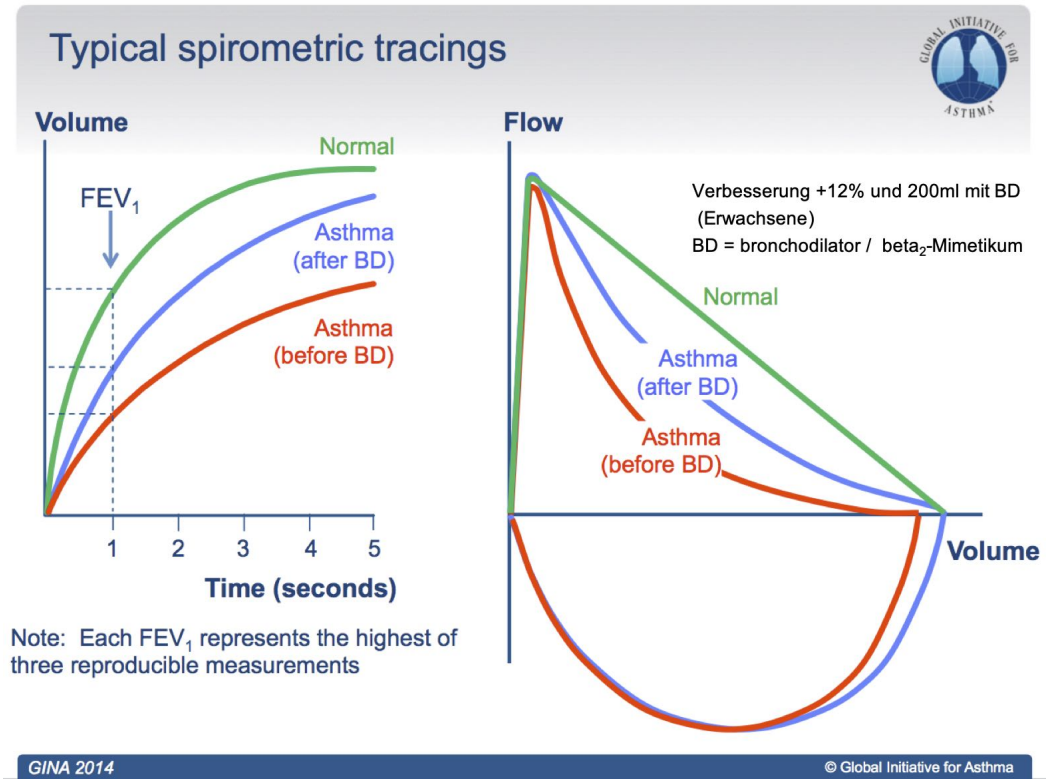


Pathogenese des nichtallergischen Bronchialasthmas. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

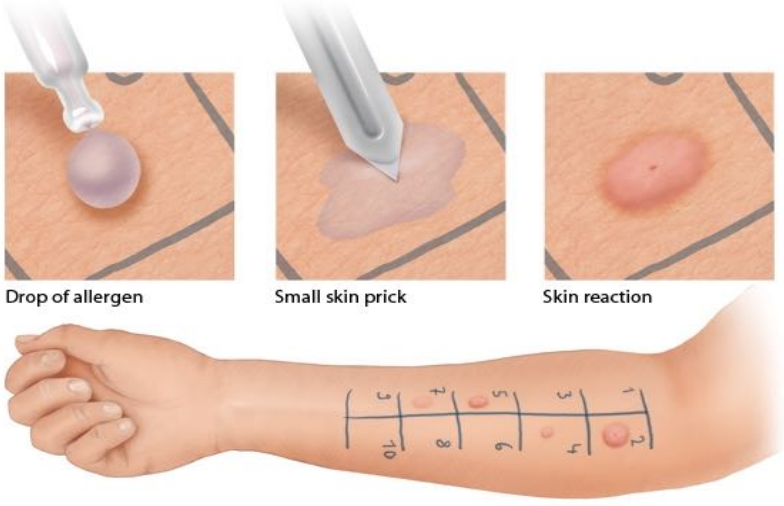
Sind die Veränderungen über längere Zeit vorhanden, kommt es zum **Remodelling** der Atemwege.

Zur **Diagnose** des Asthmas gehören

- Detaillierte **Anamnese** (Befragung): Wie und wann tritt Atemnot auf?
  Auslöser: z.B. Pollen, Hausstaub, Mehlstaub, Tierhaare etc. ?
  Begleiterkrankungen: Heuschnupfen, (allergische) Hautekzeme, Medikamenten-Unverträglichkeit (z.B. Aspiring)?
  Eltern mit Asthma: 1 Elternteil (13% der Kinder betroffen), 2 Elternteile (20-25% der Kinder betroffen)
- **Lungenfunktionstest**: reversible und variable Limitation des exspiratorischen Atemflusses (Spirometrie oder peak flow Meter)



- **Hauttest** (skin prick test) bei Verdacht auf allergisches Asthma (Suche nach dem Auslöser)



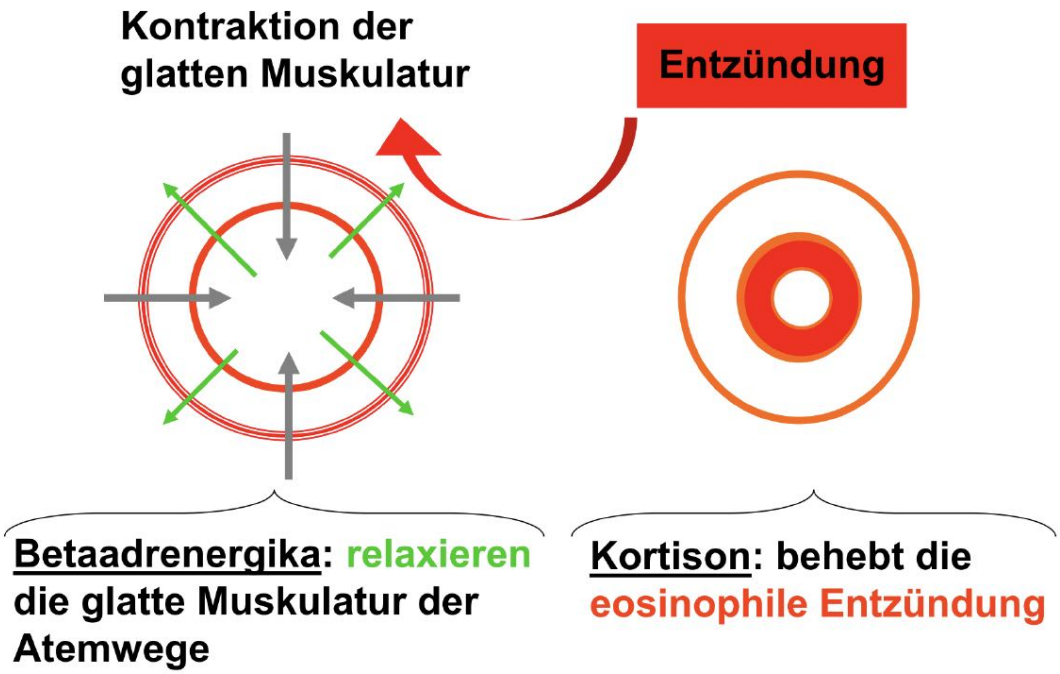
Skin prick test

Auftragen verschiedener Allergene (hier 10 unterschiedliche) und beobachten der Reaktion.Quelle: www.informedhealth.org

- **Provokationstest** (falls zuvor unklar): **Inhalation** von steigenden Dosen einer Subtanz, welche die Atemwege reizt (z.B. Methacholin) oder einer Substanz, welche die Atemwege austrockcnet (Mannitol); oder **10-min Hyperpnoe** mit kalter, trockener Luft, oder **Sport** (Laufband-/Fahrradergometer): jeweils Messung des **FEV_1-Abfalles** nach der Provokation (je nach Art unterschiedliche Kriterien) verglichen zu vorher

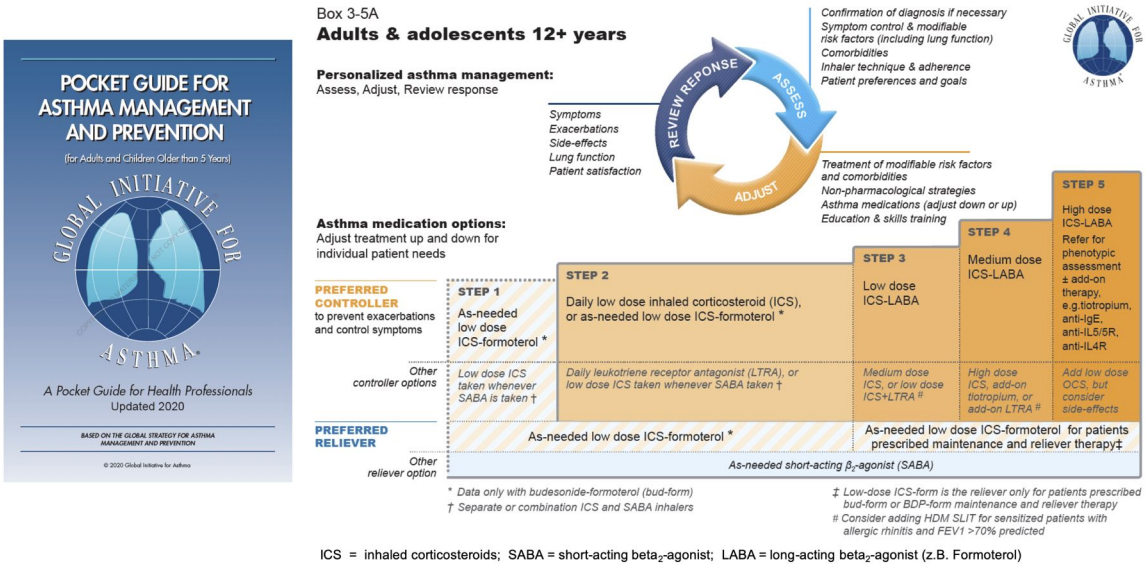
Therapie des Asthmas beinhaltet die **Vermeidung von Auslösern**, resp. Faktoren,

welche Asthma fördern, d.h. Vermeidung von Zigarettenrauch, ‚Luftverschmutzung', allf. Hausstaub, Felltiere, Mehlstaub, auslösende Medikamente etc. und **medikamentöse Therapie**.



Hauptprobleme beim Asthma und adäquate Therapie. Quelle: S. Ulrich, USZ.

Bei der Medikation stehen die **Bronchodilatation** (β_2-Mimetikum) und **Hemmung der Entzündung** (Kortison) im Fokus, was primär durch inhalierte Medikamente (welche kaum in die Zirkulation übergehen) erreicht wird.



Zum Überblick – das Stufenschema für die Behandlung von Asthma. Quelle: www.ginasthma.org/reports/

Auch **körperliche Aktivität** (Sport-Training) reduziert erwiesenermassen die Asthma-Symptome, auch wenn Sport als Auslöser von Asthma wirken kann (aber nicht zwingend muss).

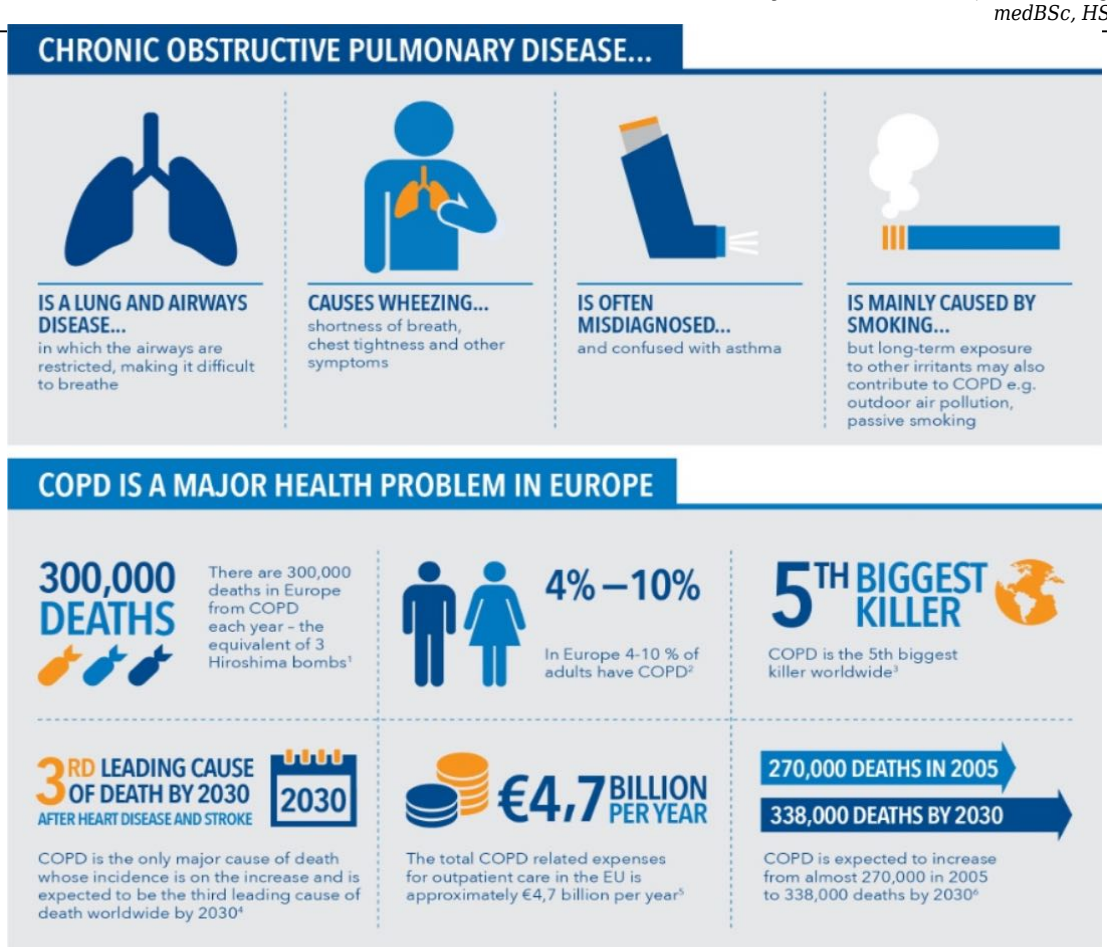
Sehr wichtig ist die Patienten-Arzt-Interaktion, da die Medikamente optimal eingestellt werden müssen. Idealerweise erreicht man ein gut kontrolliertes Asthma. Die Kriterien für die **Asthmakontrolle** sind wie folgt:

Innerhalb der letzten 4 Wochen	Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
	alle Kriterien erfüllt	1-2 Kriterien erfüllt	3-4 Kriterien erfüllt
Asthma Symptome tagsüber	nein (≤ 2x/Wo)	> 2x / Woche	> 2x / Woche
Erwachen wegen Asthma	nein	irgendeinmal	irgendeinmal
Kurzwirksame β_2-Agonisten nötig für Symptomkontrolle	nein (≤ 2x/Wo)	> 2x / Woche	> 2x / Woche
Aktivitäts-einschränkung wegen Asthma	nein	irgendeine	irgendeine

GINA (Global Initiative for Asthma) - Kriterien für Asthma-Symptom-Kontrolle, Update 2020

Chronische Bronchitis und COPD

Eine **chronische Bronchitis** liegt nach der WHO-Definition dann vor, wenn **während mindestens zwei aufeinander folgenden Jahren** die Patienten jeweils **≥ 3 Monate lang** täglich unter **exzessiver Schleimproduktion** in den Atemwegen, **Husten** und **Auswurf** leiden. Sind im weiteren Verlauf die Atemwege zusätzlich eingeengt, geht die chronische Bronchitis in eine chronisch-obstruktive Bronchitis (**COPD**, chronic obstructive pulmonary disease) über. Diese ist die **häufigste chronische Lungenerkrankung mit progredienter Atemwegsobstruktion** auf dem Boden einer chronischen Bronchitis oder eines Lungenemphysems. In den Industrieländern nimmt sie, nicht zuletzt bei beruflicher Schadstoffexposition, die 4. Stelle der Todesursachen ein. Die Bedeutung von COPD ist in folgender Grafik sehr gut zusammengefasst:



COPD und seine Bedeutung in Europa. Quelle: www.theparliamentmagazine.eu

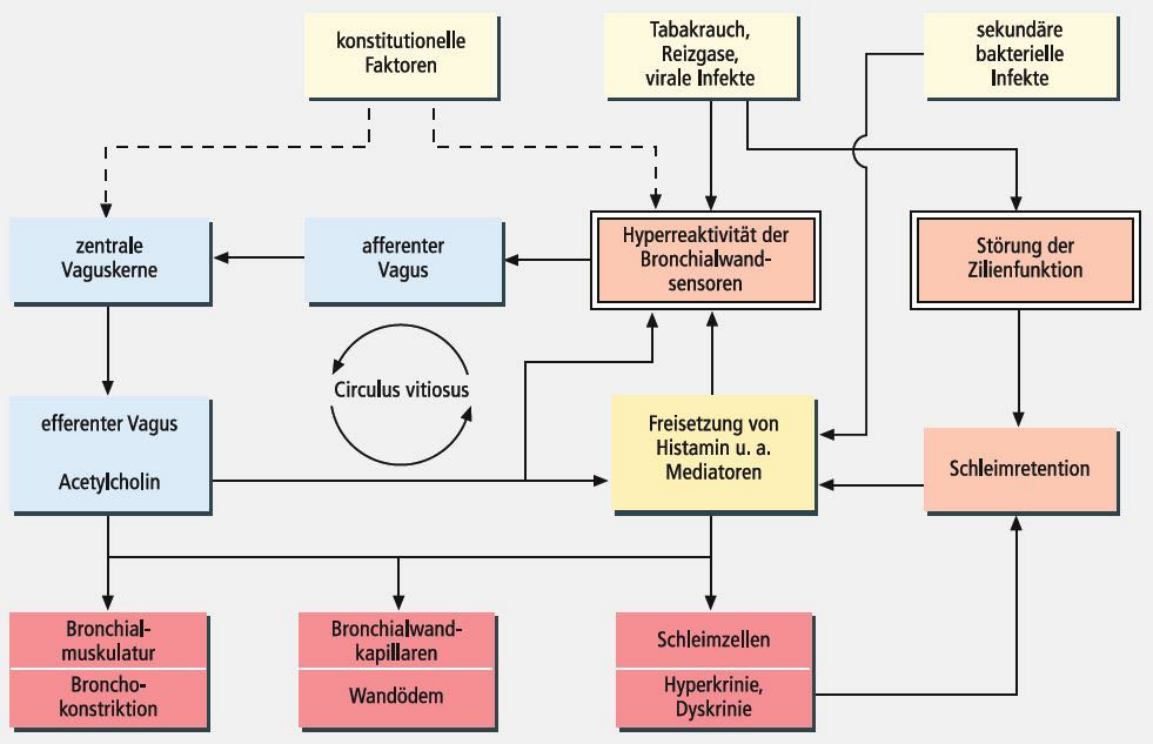
Als **auslösende Ursach**e ist an erster Stelle das (Zigaretten-) Rauchen zu nennen, durch das die ohnehin altersbedingte Verringerung der Lungenfunktion stark beschleunigt wird. Die COPD-Morbidität nimmt auch mit dem Grad der Luftverschmutzung (durch Feinstaub, SO_2) zu, der Einfluss des Rauchens bleibt jedoch dominierend. **Wiederholte virale Infekte** können ebenfalls eine Schädigung des zilientragenden Respirationsepithels hervorrufen.

Die der COPD zugrunde liegenden Pathomechanismen sind teilweise noch unklar. Es wird angenommen, dass neutrophile Granulozyten, Makrophagen und CD8-T-Lymphozyten **Atemwegsentzündungen** hervorrufen, wodurch **Proteasen** aktiviert werden und als Folge davon **Lungenparenchym zerstört** wird. Die Hyperreaktivität des Bronchialsystems führt dann reflektorisch zur Freisetzung von Acetylcholin, das seinerseits die Mastzellen der Bronchialwand zur Degranulation veranlasst und dabei Entzündungsmediatoren, insbesondere Leukotriene, freisetzt. Acetylcholin und die anderen Mediatoren sind gemeinsam an der Bronchokonstriktion, der **Hypersekretion von zähem Schleim** und an der Ausbildung des Wandödems beteiligt. Inhalative Reize verursachen ausserdem eine **Störung der Zilien** und damit eine Schleimretention, der oft eine sekundäre bakterielle Infektion folgt.

Die Haupterreger solcher sekundärer Infektionen sind *Haemophilus influenzae*, Pneumo- und Staphylokokken sowie verschiedene gramnegative Keime. Die von den Bakterien produzierten sensibilisierenden Mediatoren und Toxine verstärken dann den Krankheitsprozess. Solche Entzündungsvorgänge können diffus über das Bronchialsystem verteilt sein oder vorwiegend die Trachea (Tracheitis), die grossen Bronchien (Bronchitis) bzw. die peripheren Bronchien (Bronchiolitis) betreffen.

Man nimmt weiter an, dass auch schwerer chronischer Husten die bereits

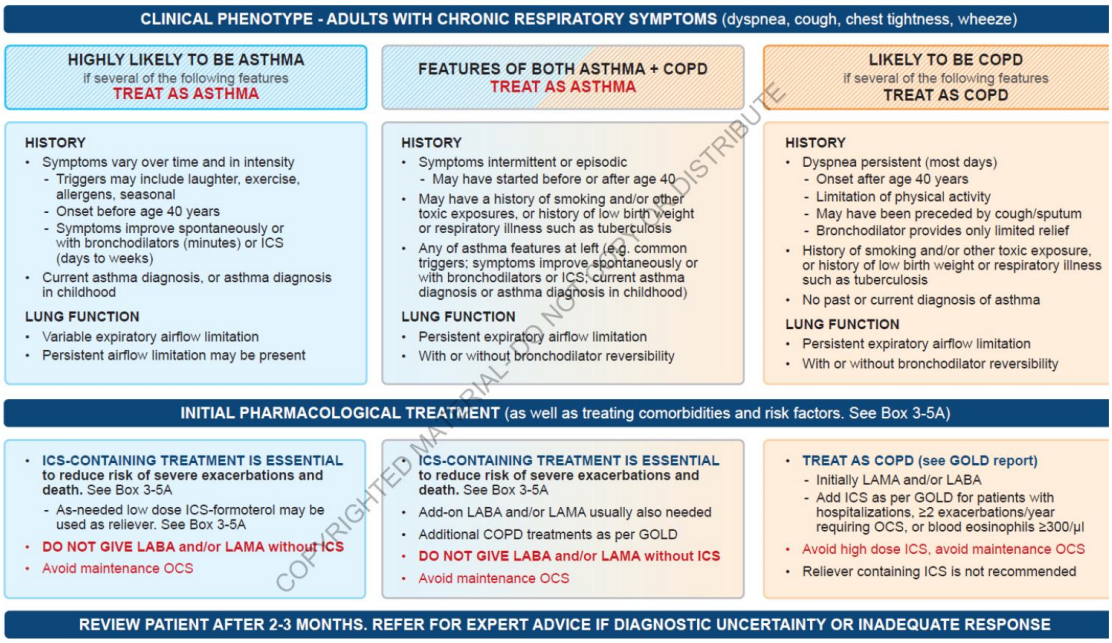
vorgeschädigten Wände der Bronchien und Bronchiolen zusätzlich in ihrer Struktur verändert. Gestützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass sich das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt, wenn es gelingt, den Husten wirkungsvoll einzudämmen.



Vereinfachte Darstellung der Pathogenese der chronischen Bronchitis bzw. chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Manchmal können **Asthma und COPD** nicht ganz klar auseinandergehalten werden, was folgende Abbildung im Überblick zeigt. Wichtige Kriterien sind Beginn er Symptome (vor/nach 40-jährig; Kindheit vs. späteres Erwachsenenalter), mögliche Auslöser der Symptome, die Rauch-Vergangenheit und die Variabilität und Reversibilität der Atemwegsobstruktion mittels beta-Mimetika.

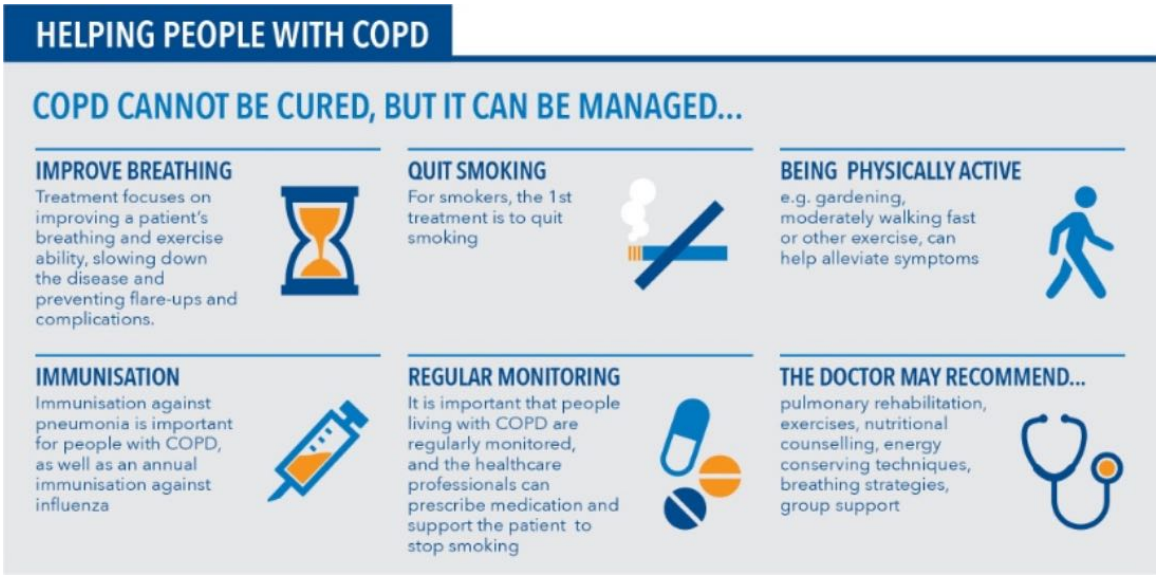
Box 5-2. Approach to initial treatment in patients with asthma and/or COPD



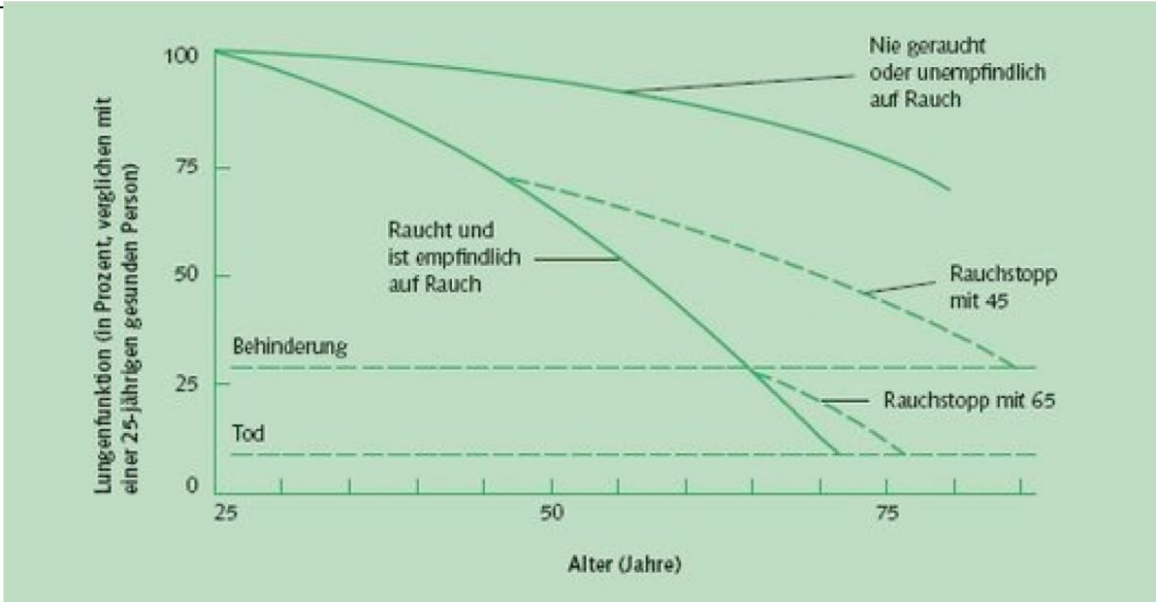
COPYRIGHTED MATERIAL DO NOT DISTRIBUTE

Details der Unterscheidung von Astha und COPD (zur Information). Quelle: GINA Report 2020.

Nach dem Manifestwerden der Atemwegsobstruktion ist es so gut wie nie mehr möglich, die Krankheit auszuheilen. Daher ist die frühzeitige und konsequente Therapie, beginnend bei der einfachen Bronchitis, von grosser präventiver Bedeutung. Die wichtigen Faktoren des Managements von COPD sind in der folgenden Abbildung zusammengefasst. Wichtig ist für den Erhalt, resp. die Verbesserung der **Lebensqualität** – nebst adäquater **Medikation** (Bronchodilatation, z.T. Entzündungshemmung mit Kortison, evtl. Antibiotika) – auch hier die **körperliche Aktivität**, was häufig in Form einer Rehabilitation mit Kraft- und Ausdauertraining gefördert wird.

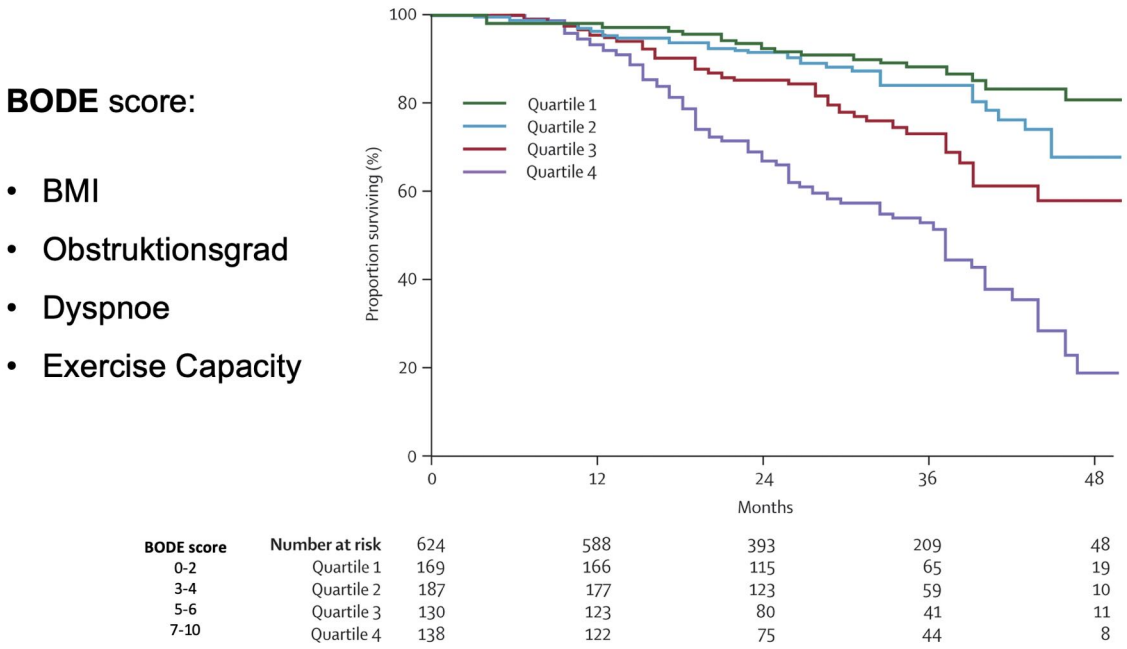


Ein Rauchstop lohnt sich immer, wie nachfolgend dargestelt.



Effekt eines Rauchstops auf die Lungenfunktion. Quelle: www.lungenliga.ch

Die Überlebenswahrscheinlichkeit mit COPD anhand des BODE Scors zeigt, dass unabhängig voneinander der Body Mass Index (BMI), der Obstruktions- und der Dyspnoe--Grad, sowie die körperliche Verfassung (exercise capacity) eine Rolle spielen.



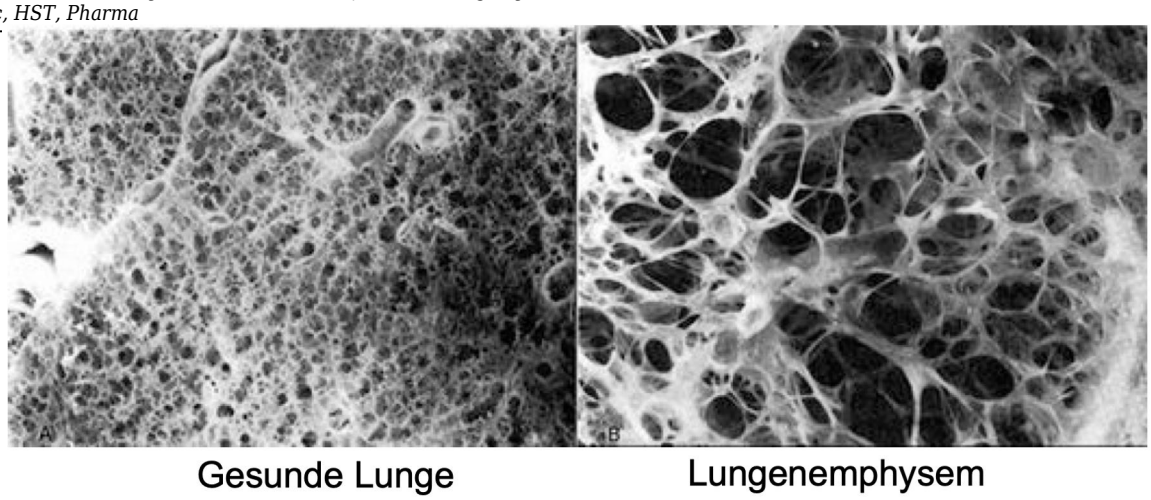
Quelle: Mannino and Buist, Lancet, 2007

Patienten mit **schwerer COPD** benötigen zusätzlichen Sauerstoff während 24h/Tag. Auch wenn mobile Sauerstoffkonzentratoren verfügbar sind, ist ihre Lebensqualität recht stark eingeschränkt.

Dame mit COPD, mobilem Sauerstoff und sogenannter Nasenbrille. Quelle: www.liguepulmonaire.ch

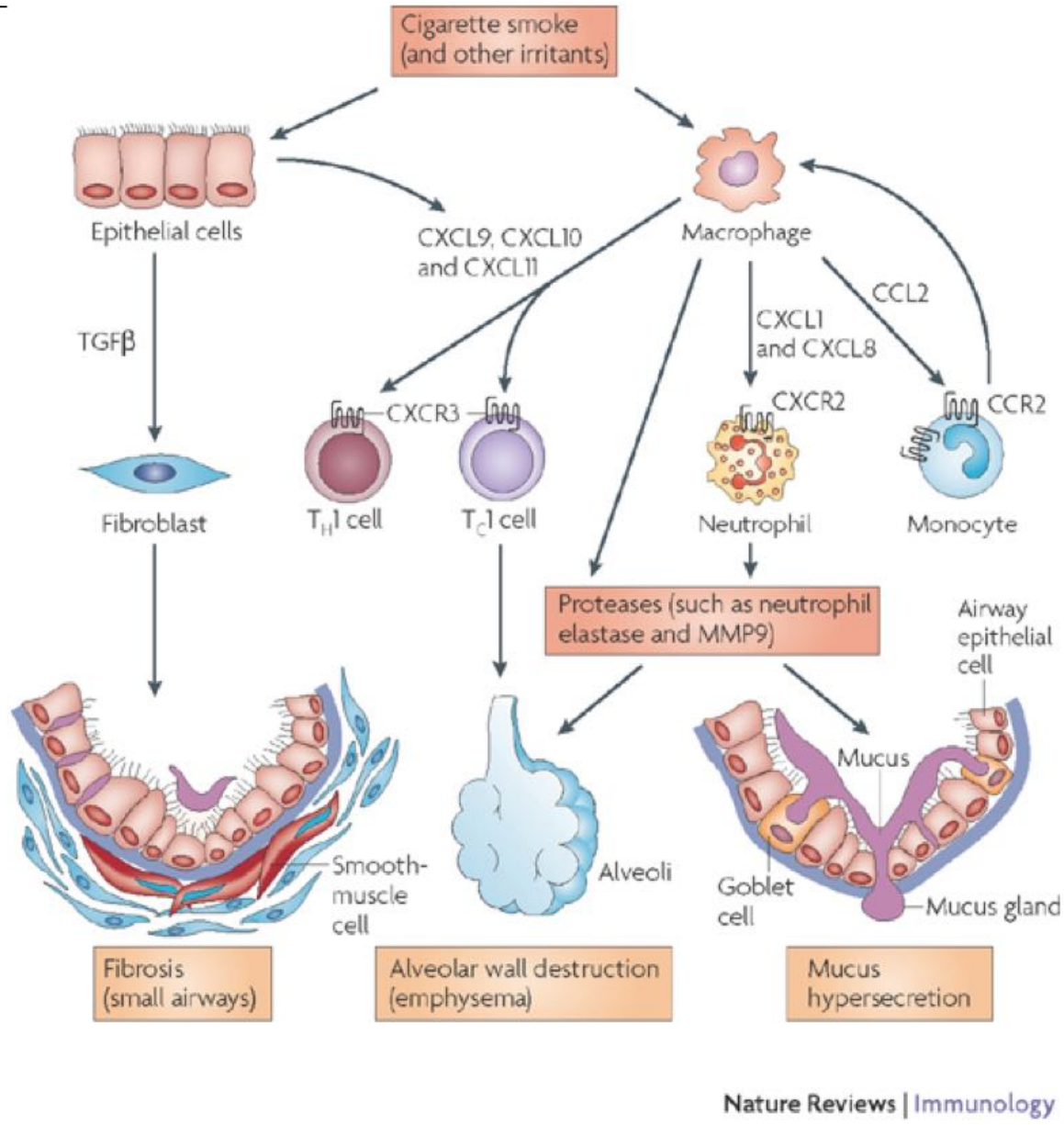
Lungenemphysem

Das Lungenemphysem stellt nach der WHO-Definition ein Lungenleiden dar, das durch irreversible Erweiterung der distal von den Bronchioli terminales befindlichen Lufträume gekennzeichnet ist. Heute ist man jedoch überwiegend der Ansicht, dass sich der Begriff Lungenemphysem nicht allein auf die Überdehnung der alveolentragenden Räume, sondern vor allem auf die **Destruktion** des **Lungengewebes** beziehen sollte. Das emphysematöse Gewebe lässt nämlich einen Verlust von elastischen Fasern (mit nachfolgender Verminderung der Retraktionskraft) sowie von Alveolarwänden und eine Zerstörung von Kapillaren erkennen. Vereinzelte Gewebestränge, die Blutgefässeenthalten, durchziehen die stark erweiterten Lufträume.



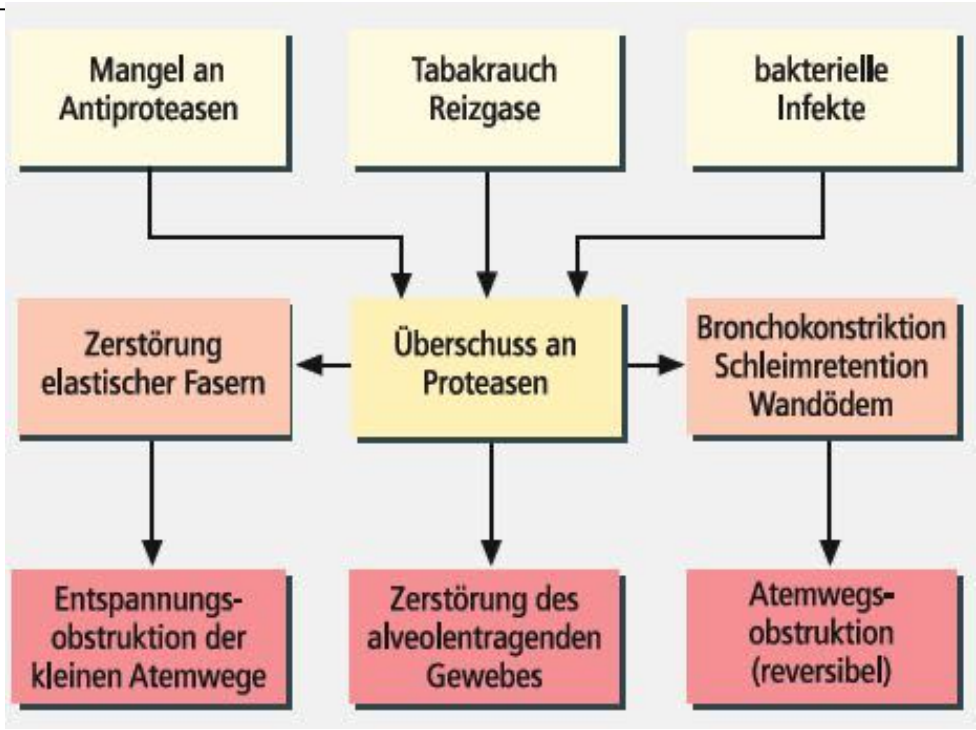
***Links** normales Lungengewebe, **Rechts** Gewebestruktur beim Lungenemphysem. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.*

Der Beitrag des Zigarettenrauches zur Zerstörung der Alveolen, aber auch zum Remodelling der Atemwege über Fibrolasten-Aktivierung und zur vermehrten Schleimproduktion, ist in der folgenden Abbildung gut zusammengefasst.



Quelle: www.nature.com/nri/journal/v8/n3/fig_tab/nri2254_F2.html

Zumeist wird ein Lungenemphysem durch proteolytische Prozesse verursacht, die zur Zerstörung des Lungenparenchyms führen. Hierfür verantwortlich sind **Proteasen**, die von Granulozyten, Makrophagen oder auch Bakterien freigesetzt werden. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der **Elastase** aus neutrophilen Granulozyten zu, die im Sputum von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) in hoher Konzentration nachgewiesen werden kann. Normalerweise werden die Proteasen durch **Antiproteasen** (Proteaseninhibitoren), insbesondere durch **α_1-Antitrypsin**, aber auch durch **α_2-Makroglobulin** und Inhibitoren von Metalloproteasen, gehemmt. Werden jedoch z.B. bei Inhalation von Tabakrauch (über die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, ROS) Entzündungsprozesse ausgelöst, kommt es zu vermehrter Freisetzung von Proteasen, zur **Hemmung von Antiproteasen** und zur **Störung der Reparaturmechanismen**. Die Gewebedestruktion beim Lungenemphysem wird demnach durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen hervorgerufen. Grundsätzlich nehmen die Emphysemhäufigkeit und die Schwere des Krankheitsbildes im höheren Alter zu.



Pathogenese des Lungenemphysems. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Eine erhöhte Emphysemdisposition besteht auch bei einem **autosomal-rezessiv vererbten Mangel** an **α_1-Antitrypsin** (α_1-Proteaseinhibitor). Bei fast 2 ‰ der Bevölkerung findet man eine auf 10–15 % verminderte Plasmakonzentration von α_1-Antitrypsin. Es handelt sich dabei um Personen, in deren Erbsubstanz das Z-Allel des P_i-Gens auf Chromosom 14 homozygot vorkommt. Bei diesen ZZ-Merkmalsträgern mit α_1-Antitrypsinmangel entwickelt sich bereits in der Jugend in 80 % der Fälle ein schweres Lungenemphysem. Zusätzliche Lungenbelastung, z. B. durch die bereits erwähnte Inhalation von Tabakrauch, fördert die Entwicklung des Emphysems. Wesentlich häufiger als die schwere homozygote ist die heterozygote leichte Verlaufsform, die bei ca. 7 % der Bevölkerung vorkommt.

Nach der pathologisch-anatomischen Ausprägung unterscheidet man das zentrolobuläre (zentroazinäre) Emphysem, bei dem nur die zentralen Anteile der Lungenläppchen zerstört sind, und das panlobuläre (panazinäre) Emphysem, bei dem alle funktionellen Endabschnitte der Lunge, einschliesslich der Alveolen, in den Destruktionsprozess einbezogen sind.

Das **zentrolobuläre Emphysem** wird vor allem durch eine chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD, s. o.) hervorgerufen. Dabei werden im Verlauf der Grunderkrankung die Proteasen durch äussere Reize (Infektionen, Tabakrauch, Reizgase) aktiviert. Klinische Symptome sind Zyanose, Polyglobulie, Husten und Auswurf („**blue bloater**“, übergewichtiger, bronchitischer Typ).

Das **panlobuläre Emphysem** wird dagegen auf einen primären Überschuss an Proteasen zurückgeführt, die z. B. im Rahmen der α_1-Antitrypsin-Mangelkrankheit diffuse Destruktionsprozesse auslösen. Klinisches Hauptsymptom ist eine Dyspnoe bei meist fehlender Zyanose („**pink puffer**“, hagerer, dyspnoischer Typ).

Gelegentlich kann ein Emphysem auch durch übermässige Belastung des Lungengewebes entstehen, wie dies in der Umgebung von Narbengeweben der Fall ist. In diesem Fall entwickelt sich ein lokal begrenztes (lokales oder bullöses) Emphysem („**Nar-**

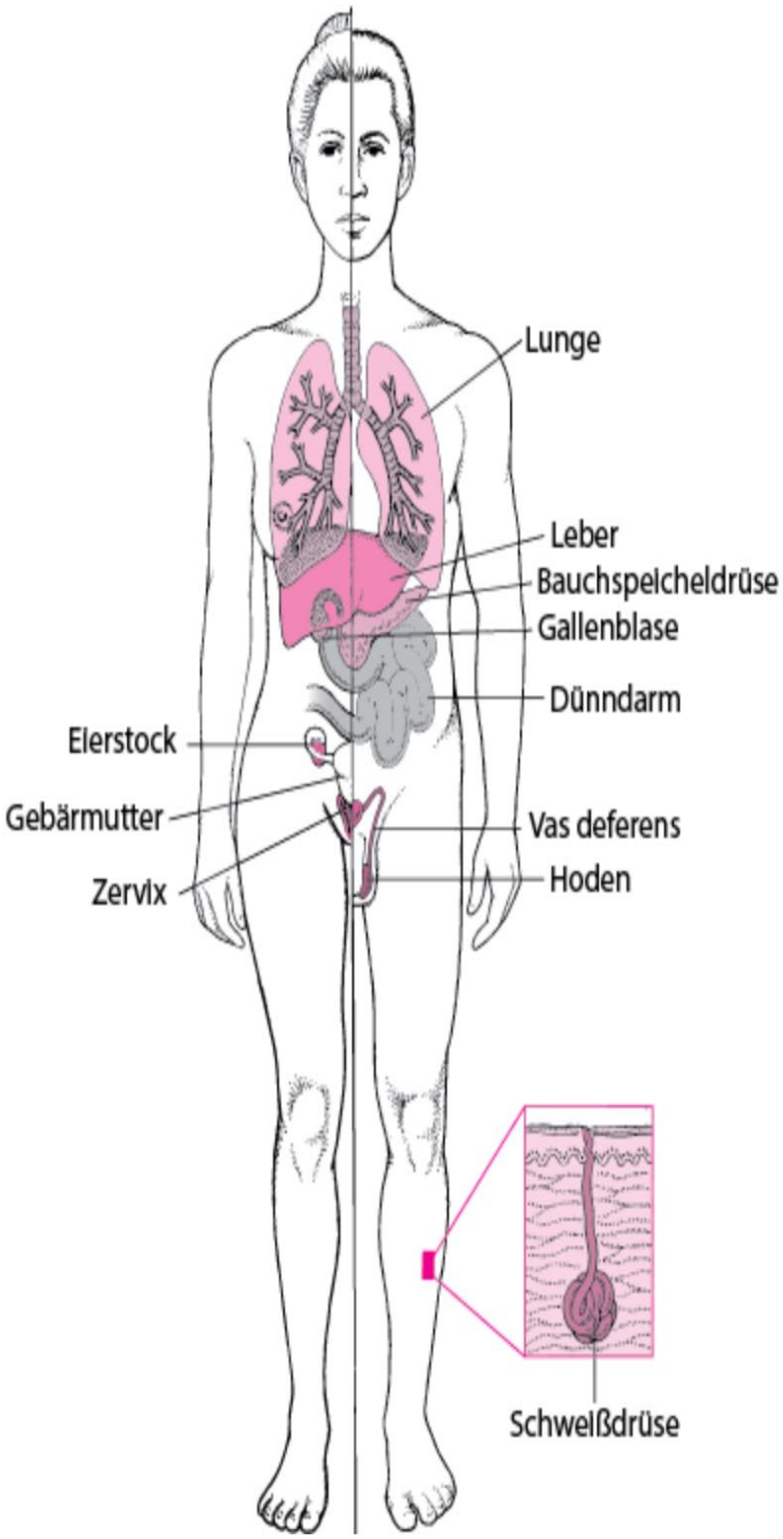
benemphysem“).

Die **Auswirkungen des Lungenemphysems** betreffen in erster Linie die Atmungsfunktion, daneben aber auch das kardiovaskuläre System. Unter der Einwirkung der Proteasen werden, wie bereits erwähnt, elastische Fasern zerstört, die normalerweise die kleinen Bronchien offenhalten. Daraus resultiert eine Entspannungsobstruktion, die durch exspiratorischen Verschluss der kleinen Atemwege das Ausatmen erschwert und den Reinigungsprozess behindert. Dieses sind günstige Bedingungen für eine chronische Entzündung: Es kann sich eine obstruktive **Emphysembronchitis** entwickeln. Aus der Tatsache, dass das Lungenemphysem häufig mit einer Bronchitis vergesellschaftet ist, darf jedoch nicht der pathogenetische Umkehrschluss gezogen werden: Bei weitem nicht jede chronische Bronchitis **führt** zu einem Lungenemphysem.

Das fortgeschrittene Emphysem bewirkt schliesslich eine starke Belastung des rechten Herzens. Erstens kommt es durch partielle Zerstörung der Lungenkapillaren zu einer **Widerstandserhöhung** im **kleinen Kreislauf**. Zweitens führt die alveoläre Hypoxie in den Emphysembezirken zu einer **lokalen Vasokonstriktion**. Daraus resultiert ein Anstieg des Pulmonalarteriendrucks, der eine Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens zur Folge hat (Cor pulmonale).

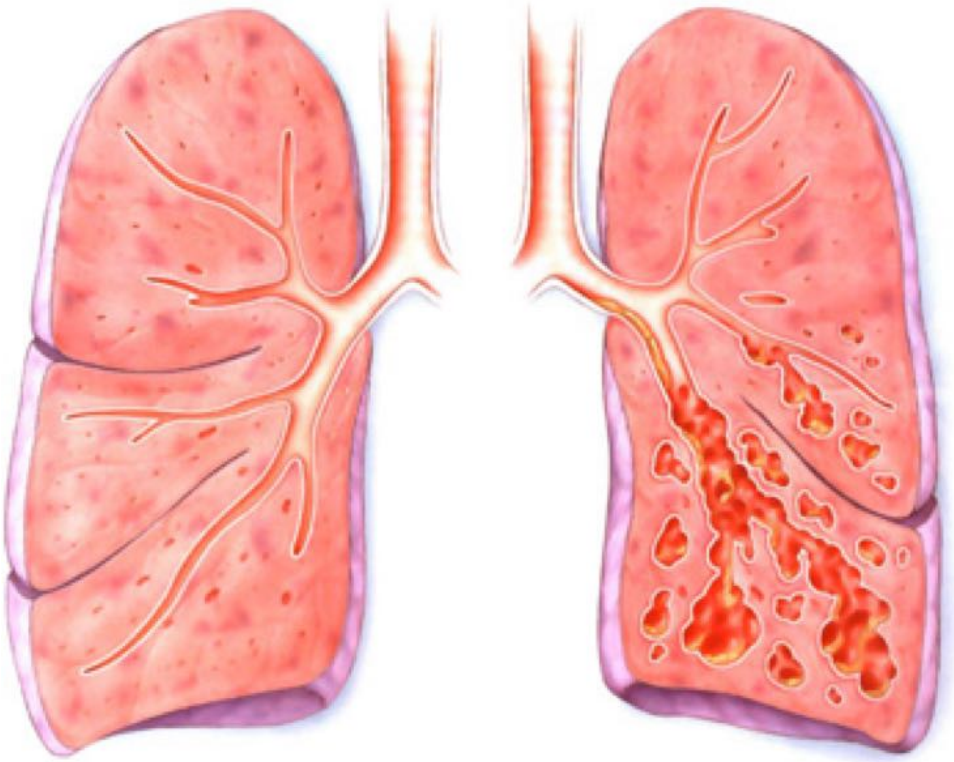
Cystische Fibrose

Die **cystische Fibrose** (Mukoviszidose)**,** die auch als Mukoviszidose bezeichnet wird, ist die **häufigste erbliche Stoffwechselkrankheit** bei der weissen Bevölkerung. Die Krankheit, für die eine Vielfalt von Genmutationen am langen Arm des Chromosoms 7 verantwortlich ist, wird autosomal-rezessiv vererbt. Sie tritt im Verhältnis von etwa 1:2’500 auf und wird meist schon im Säuglings- oder Kindesalter manifest. Es handelt sich dabei um einen Defekt des cAMP-regulierten Cl^--Kanals (CFTR-Proteins = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) in der luminalen Zellmembran der respiratorischen Flimmerepithelzellen. Aufgrund der verminderten Cl^--Sekretion und der damit einhergehenden vermehrten, durch einen epithelialen Na^+-Kanal (ENaC)-vermittelten Na^+-Resorption nimmt der Wassergehalt des Bronchialsekrets ab. Da der Kanal auch in anderen Organen vorkommt und weitere Ionenkanäle reguliert, ist meist eine Reihe weiterer Organe betroffen, z.B. die Bauchspeicheldrüse. Allen Organen ist die Bildung von zähem Sekret gemeinsam.



Aus dieser Pathogenese ergeben sich die Auswirkungen der cystischen Fibrose: Der hochvisköse Schleim kann nicht mehr abtransportiert werden, wodurch eine hochgradige Atemwegsobstruktion mit Neigung zu rezidivierenden Infekten resultiert. Als Folge der Zerstörung von Wandstrukturen bilden sich in den kleinen Bronchialästen Erweiterungen und sackförmige Ausstülpungen, die als **Bronchiektasen** bezeichnet werden. Fast regelmässig finden sich auch eine **Rhinitis** (Nasenschleimhautentzündung)

und **Sinusitis** (Nasennebenhöhlenentzündung).



Schematische Darstellung von Bronchiektasen. Quelle: online-media.uni-marburg.de/radiologie/kap6.htm

Zusatzinformation

CFTR ist einerseits ein cAMP-stimulierbarer Chloridkanal, andererseits reguliert er weitere Ionenkanäle (z.B. Hemmung des ENaC-Kanals, Aktivierung anderer Chloridkanäle) und stimuliert den Cl^-/HCO_3^--Austauscher. Defekte des CFTR-Proteins führen daher zu einer Reihe schwerwiegender Funktionsstörungen (Multiorganerkrankung). Allen diesen Störungen gemeinsam ist eine Viskositätssteigerung und Volumenabnahme der jeweils gebildeten Sekrete.

Organsystem	Cl^--Transport	Na^+-Transport	H_2O-Transport	Folgen
Bronchien	Sekretion ↓	Resorption ↑	Resorption ↑	Bronchialobstruktion, Infektionen
Exokrines Pankreas	Sekretion ↓,	Sekretion ↓	Sekretion ↓	Exokrine Pankreasinsuffizienz, Malassimilation (▶ Kap. 12.13.1)
	Cl^-/HCO_3^--Austausch ↓			
	(HCO_3^--Sekretion ↓)			
Darm	Sekretion ↓	Resorption ↑	Sekretion ↓	Darmverschluss bei Neugeborenen, Eindickung des Darminhalts, Darmobstruktion
Gallengänge	Sekretion ↓	–	Sekretion ↓	Cholestase, Cholelithiasis
	(HCO_3^--Sekretion ↓)			
Schweißdrüsen	Resorption ↓	Resorption ↓	(Epithel undurchlässig)	Vermehrte NaCl-Sekretion (Cl^--Konzentration > 60 mmol/l; dient der Diagnosestellung)
Hodenkanälchen	Sekretion ↓	–	Sekretion ↓	Obstruktive Azoospermie, Infertilität
Ductus deferens	–	–	–	Kongenitale Aplasie bds.
Eileiter, Cervixkanal	Sekretion ↓	–	Sekretion ↓	Verstärkte Schleimbarriere, eingeschränkte Fertilität

Ausgewählte pathogenetische Mechanismen an den luminalen Zellmembranen der Epithelien exokriner Drüsen und Leitsymptome bei zystischer Fibrose – für Interessierte. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Restriktive Ventilationsstörungen

Restriktive Ventilationsstörungen sind dadurch gekennzeichnet, dass die Ausdehnungsfähigkeit von Thorax und/oder Lunge durch pathologische Prozesse eingeschränkt ist. Die extrapulmonalen oder pulmonalen Restriktionen führen insbesondere bei körperlicher Belastung zu einer Einschränkung des Atemzugvolumens.

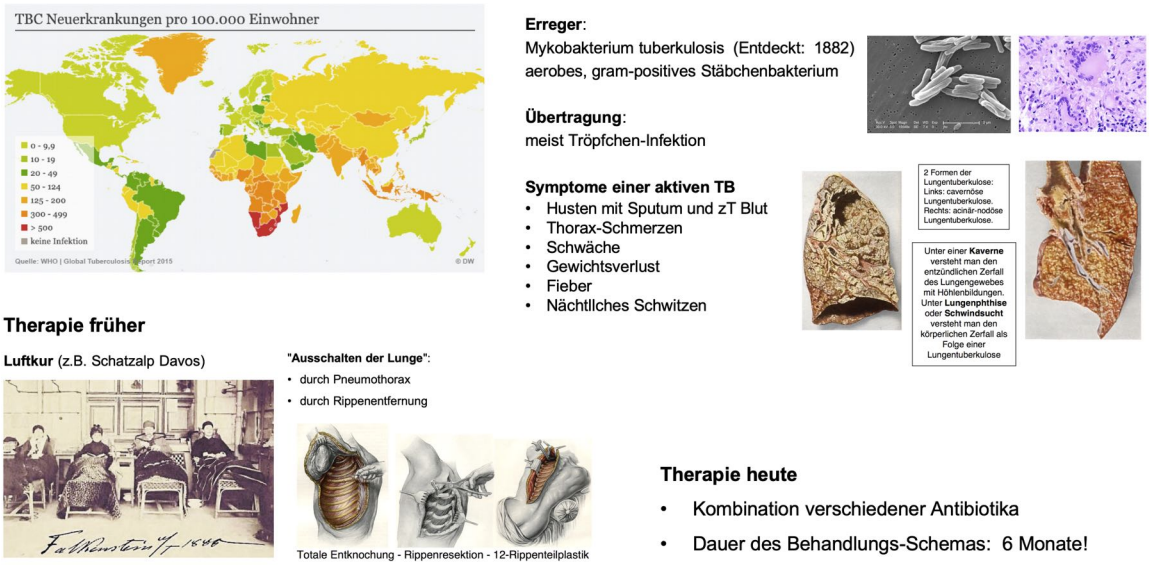
Extrapulmonale Restriktionen

Jede stärkere **Deformation** des **Thoraxskeletts** behindert die Atmungsexkursionen. Als Ursache hierfür kommen die Kyphoskoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule) oder unfallbedingte Thoraxdeformitäten in Betracht.

14-jähriger Knabe mit Kyphoskoliose. Quelle:

www.rahmouni.de/skoliose/progredienz.htm

Eine Atmungsbehinderung besteht auch bei **Verwachsung** der **Pleurablätter**, die als Folge einer Pleuritis (Rippenfellentzündung), insbesondere bei **Tuberkulose** (die auch heute noch nicht verschwunden ist) oder **Pleuraasbestose** (**Pleuramesoteliom** – einer Krebserkrankung der Pleura infolge Asbest-Exposition), auftreten kann. Bei den Atmungsexkursionen ist die „gefesselte Lunge“ in ihrer Bewegung behindert, wodurch die Atemtiefe eingeschränkt ist.



Die wichtigsten Aspekte der Tuberkuloase.

Dringt Luft in den Spalt zwischen den beiden Pleurablättern ein, so spricht man von einem **Pneumothorax**. Dies ist der Fall, wenn bei einer Verletzung der Brustwand oder bei einem Einriss der Lungenoberfläche Luft (aufgrund des „negativen“ intrapleuralen Drucks) in den Pleuraspalt gesaugt wird. Dabei kollabiert die Lunge, d. h. sie zieht sich, ihrer inneren Zugspannung folgend, auf den Hilus hin zusammen. Ist der Pneumothorax auf eine Seite beschränkt, so bleibt eine ausreichende Arterialisierung des Blutes durch die Funktion des anderen Lungenflügels gesichert, sofern keine schwere körperliche Arbeit zu leisten ist. Eine ernste Komplikation stellt allerdings ein **Spannungspneumothorax** dar: Es besteht nämlich die Möglichkeit, dass sich ein Einriss der Lungenoberfläche bei Exspiration ventilartig verschliesst. Während der Inspiration dringt dann Luft in den Pleuraraum ein, die in der nachfolgenden Exspirationsphase nicht entweichen kann, sodass der Druck kontinuierlich ansteigt. Bei einem solchen Spannungspneumothorax wird das Mediastinum zur nicht betroffenen Seite hin verdrängt. Lebensbedrohend ist dabei die Kompression der grossen Hohlvenen, bei welcher der Rückfluss des Blutes zum rechten Herzen unterbrochen werden kann.

Ein **Pleuraerguss**, d. h. eine Ansammlung von Flüssigkeit im Pleuraraum, beeinträchtigt die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge und damit die alveoläre Ventilation. Bei dem Erguss kann es sich handeln um

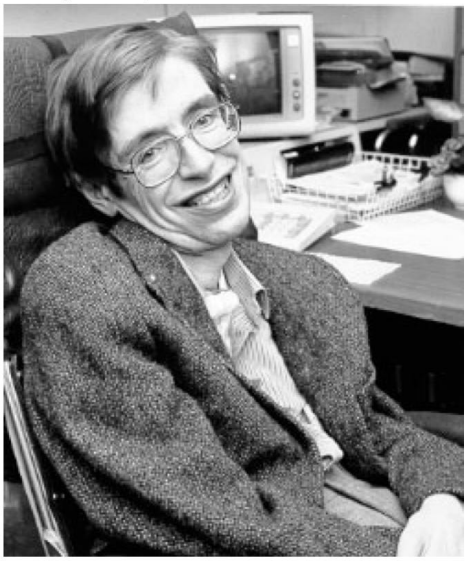
- ein Transsudat (durch Filtration ausgeschiedene, zell- und eiweissarme, fibrinogenfreie Flüssigkeit) infolge von Linksherzinsuffizienz oder Eiweissmangelim Blut (**Hydrothorax**),
- ein Exsudat (durch Entzündung bedingte, zell- und eiweisshaltige Flüssigkeit) bei infektiöser Pleuritis oder malignem Tumor (**Serothorax**),
- Eiter bei bakterieller Pleuritis (**Pyothorax**) oder
- Blut bei Lungeninfarkt, malignem Pleuratumor oder Trauma (**Hämatothorax**).

Eine **verminderte Kontraktionskraft** der **Atmungsmuskulatur** kann ebenfalls eine re-

striktive Ventilationsstörung hervorrufen. Als Ursache hierfür kommen infrage: eine Störung der

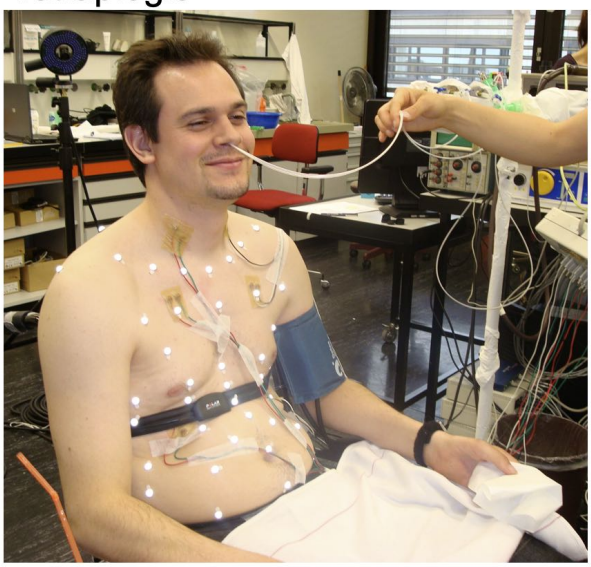
- Muskelfunktion (z.B. bei progressiver Muskeldystrophie),
- neuromuskulären Erregungsübertragung (bei Myasthenia gravis)
- neuronalen Erregungsleitung (z.B. bei Poliomyelitis, ALS, Phrenikusparese oder Tetraplegie)

Amyotrophe Lateralsklerose



Stephen Hawking (Bild: NASA) www.myhandicap.ch

Tetraplegie



Proband, Exercise Physiology Lab, ETHZ

Ausserdem kann die **Bewegung des Zwerchfells behindert** durch **Schwangerschaft**, massive Fettablagerung im Abdomen (bei **Adipositas**), oder stauungsbedingte Lebervergrösserung oder Aszites (Wasseransammlung im Bauch)**.**

Pulmonale Restriktionen

Bei einer Reihe chronischer Erkrankungen ist die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge durch herdförmige oder diffus-narbige Bindegewebseinlagerungen in das Lungenparenchym eingeschränkt. Eine solche Strukturveränderung des Lungengerüsts, die als **Lungenfibrose** (Lungenvernarbung, interstitielle Lungenerkrankung) bezeichnet wird, beginnt häufig mit einer Entzündung im Alveolarbereich (Alveolitis) aufgrund lang dauernder Einwirkung schädigender Noxen. Dabei regen Wachstumsfaktoren, die von Alveolarmakrophagen freigesetzt werden, Fibroblasten zur Proliferation und zu vermehrter Bildung von Kollagen an.

Auch bei der cystischen Fibrose ist häufig eine Restriktion vorhanden, wie nachfolgender Filmausschnitt (SRF) einer CF-Patientin zeigt.

Ein interaktives Element oder Medienelement wurde aus dieser Version entfernt. Sie können es hier online ansehen:
https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=1274

Schliesslich werden durch die Entzündung mit anschliessender Vernarbung Alveolen

und Gefässe nach und nach zerstört. Infolge der Bindegewebevermehrung im Interstitium kommt es zu einer Verdickung der alveolokapillären Membran, sodass der Diffusionsweg verlängert ist. Mit der Zerstörung von Gefässen ist ausserdem eine Reduktion der Gasaustauschfläche verbunden. Aus beiden Strukturveränderungen resultiert eine Diffusionsstörung. Die regional inhomogene Vernarbung führt darüber hinaus zu einer Verteilungsstörung von Ventilation und Perfusion. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es schliesslich zu Einrissen des Lungenparenchyms, zur Ausbildung von Emphysemblasen und (infolge der Retraktion des Narbengewebes) zur Erweiterung von Bronchiolen, wodurch das typische röntgenologische Bild der **Bienenwabenlunge** entsteht. Die funktionellen und strukturellen Veränderungen haben insgesamt eine arterielle Hypoxie zur Folge, die den Patienten zu einer Ventilationssteigerung zwingt. Die bereits durch den Elastizitätsverlust der Lunge erhöhte Belastung der Atmungsmuskulatur wird dadurch zusätzlich verstärkt, sodass eine schwere Dyspnoe selbst bei kleinster Anstrengung auftreten kann.

Mit bekannter Ätiologie

- Pneumokoniosen durch anorganische Stäube,
  - Silikose, Anthra(ko)silikose,
  - Asbestose,
  - Hartmetallstaubfibrose,
- exogen-allergische Alveolitis durch organische Stäube,
  - Farmerlunge,
  - Vogelhalterlunge,
- Strahlenfibrose,
- arzneistoffbedingte Fibrosen

Mit unbekannter Ätiologie bei

- rheumatoider Arthritis (Rheumalunge),
- Sarkoidose (Morbus Boeck),
- Sklerodermie,
- Hamman-Rich-Syndrom

Lungenfibrosen (Auswahl). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Zu den diffusen Lungenfibrosen mit bekannter Ätiologie zählen in erster Linie die **Pneumokoniosen**, die durch chronische Einwirkung anorganischer Stäube verursacht werden. Bei der Silikose, die durch lang dauernde **Einatmung** von **kristallinem Quarz** hervorgerufen wird, ist das Auftreten von Restriktionen, kompliziert durch Atemwegsobstruktionen, die Regel. Gefährdet sind vor allem Arbeiter in der steinverarbeitenden Industrie und in Giessereien. Mässige bis schwere restriktive Ventilationsstörungen finden sich auch bei der chronischen Inhalation von Asbestfasern (**Asbestose**) und von kobalthaltigen Metallstäuben (**Hartmetallstaubfibrose**). Die durch chronische Kohlenstaubinhalation verursachte **Anthrakose** geht dagegen nur selten mit einer restriktiven, in der Regel jedoch mit einer obstruktiven Ventilationsstörung einher. Eine Anthra(ko)silikose tritt bei der kombinierten Exposition von Bergleuten gegen Kohlenund Quarzstaub auf.

Die **exogen-allergische Alveolitis** entsteht durch eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion bei der Einatmung bestimmter Allergene. Die Exposition führt nach einigen Stunden zu Atemnot, Husten und Fieber, die meist nach 1–2 Tagen wieder verschwinden. Bei wiederholter oder ständiger Inhalation organischer Stäube entwickelt sich aus der Entzündung eine Lungenfibrose. Die allergische Reaktion kann durch das Einatmen von Staub verschimmelten Getreides bzw. Heus (**Farmerlunge**) oder von Kotbestandteilen von Vögeln (**Taubenzüchterlunge**, **Vogelhalterlunge**) ausgelöst werden.

Nach **Röntgenbestrahlung** von Lungentumoren kam es früher häufiger zu einer massiven Alveolitis mit nachfolgender interstitieller Fibrosierung (**Strahlenfibrose**). Die daraus resultierenden Lungenfunktionsstörungen nehmen bis zur 2. bis 8. Woche nach der Bestrahlung zu, um danach wieder abzuklingen. Heute ist die Strahlenfibrose aufgrund wesentlich verbesserter Bestrahlungstechniken selten.

Auch verschiedene **Arzneimittel** sind gelegentlich verantwortlich für die Entwicklung einer Lungenfibrose, die, wenn die Substanz nicht abgesetzt wird, tödlich enden kann. Hierfür kommen u. a. Chemotherapeutika (z. B. Nitrofurantoin) und Zytostatika (z. B. Bleomycin, Busulfan) in Betracht. Aber auch Sauerstoff , wenn er in hoher inspiratorischer Fraktion (> 70 % O_2) über mehrere Tage zur Beatmung eingesetzt wird, kann fibrotische Prozesse verursachen.

Bei ca. 50 % der Lungenfibrosen bleibt die Ursache allerdings unklar. Solche **ideopathische Lungenfibrosen** treten u. a. im Rahmen von Systemerkrankungen wie rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthritis), Sarkoidose (Morbus Boeck) und Sklerodermie auf. Unbekannt ist auch die Ätiologie einer vorwiegend in der Jugend beginnenden, häufig rasch fortschreitenden Lungenfibrose, die als **Hamman-Rich- Syndrom** bezeichnet wird.

Atelektasen

Lungenregionen mit stark verminderter oder fehlender Luftfüllung der Alveolen werden als Atelektasen bezeichnet. Wegen der fehlenden Entfaltungsmöglichkeit in den betroffenen Bereichen ist die Ausdehnungsfähigkeit der gesamten Lunge eingeschränkt.

Nach der jeweiligen Pathogenese unterscheidet man:

- **Okklusions-Atelektasen**, die durch Verschluss der zuführenden Atemwege mit nachfolgender alveolärer Resorption der eingeschlossenen Luft verursacht werden,
- **Kompressions-Atelektasen**, die durch äusseren Druck infolge eines Pleuraergusses oder Lungentumors entstehen,
- **Surfactantmangel-Atelektasen**, bei denen aufgrund der erhöhten Oberflächenspannung die Alveolen kollabieren, wie dies beim lungenunreifen Neugeborenen (< 34. Gestationswoche) und beim Schocklungensyndrom der Fall ist, sowie
- **Infiltrations-Atelektasen**, die z. B. bei infektiöser Pneumonie auf das Eindringen von Entzündungsprodukten in die Alveolarräume zurückzuführen sind.

Parameter	Obstruktive Ventilationsstörung	Restriktive Ventilationsstörung
Totale Resistance (R_{tot})	↑	0
Compliance der Lunge (C_L)	0	↓
Intrathorakales Gasvolumen (IGV)	↑	↓
Relative Sekundenkapazität (FEV_1/VC)	↓	0–↓
Maximale exspiratorische Atemstromstärke (PEF)	↓	0–↓
Vitalkapazität (VC)	0–↓	↓
Totalkapazität (TLC)	0–↑	↓

↑ Zunahme, ↓ Abnahme, 0 unverändert

Änderungen wichtiger Funktionsparameter bei obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen, die nicht selten kombiniert vorkommen. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Störungen der Lungenperfusion

Lungenstauung und Lungenödem

Das Flüssigkeitsgleichgewicht zwischen Kapillarblut und extravasalem Raum ist gestört, wenn infolge einer Stauung im Lungenkreislauf der **Druck in den Lungenkapillaren ansteigt**. Flüssigkeit gelangt dann in verstärktem Mass in das Interstitium und wird zunächst noch über die sich erweiternden Lymphgefässe abtransportiert. Reicht jedoch beim Austritt grösserer Flüssigkeitsmengen die Lymphdrainage nicht mehr aus, entwickelt sich ein **interstitielles Ödem**. Dieses wird noch dadurch verstärkt, dass infolge des erhöhten Kapillardrucks das Endothel für Makromoleküle durchlässig wird, wodurch der kolloidosmotische Druck im Interstitium zunimmt. Die Ödemflüssigkeit breitet sich bis zu den kleinen Bronchien sowie den kleinen Arterien und Venen aus, umschliesst diese wie eine Manschette und engt deren Lumen ein. Bei chronischem Verlauf führt die Druckerhöhung im Lungenkreislauf zu einer Pulmonalgefässsklerose, der eine Verdickung der Intima und Media von kleinen Arterien und Arteriolen zugrunde liegt.

Die geschilderten pathologischen Veränderungen führen zu einer Reihe von Lungenfunktionsstörungen. Es kommt zu einer

- **restriktiven Ventilationsstörung**, weil durch Hyperämie und interstitielle Flüssigkeitsansammlung die Ausdehnungsfähigkeit (Compliance) der Lunge eingeschränkt ist,
- **obstruktiven Ventilationsstörung**, weil die kleinen Atemwege durch vermehrte Blutfüllung des Bronchialgefässsystems, Bronchialwandödem und Reflexbronchokonstriktion eingeengt sind,
- **Diffusionsstörung**, weil durch interstitielle Flüssigkeitseinlagerung die alveolokapilläre Diffusionsstrecke bis auf das 10-Fache verlängert ist,
- **Zunahme** des **Strömungswiderstands** im Pulmonalgefässsystem, weil die kleinen Gefässe durch äusseren Druck bzw. Wandverdickung eingeengt sind, und
- **Verteilungsstörung** von Ventilation, Perfusion und Diffusion.

Daraus resultiert eine verminderte Arterialisierung des Blutes und eine bei körperlicher Belastung zunehmende Dyspnoe. Wird unter erhöhtem Ödemdruck das Alveolarepithel durchlässig, tritt Flüssigkeit in die Alveolen über. Es entsteht ein **alveoläres** (**Lungen**-) **Ödem**, bei dem die genannten Funktionsstörungen weiter verstärkt werden und der

Gasaustausch durch Reduktion der freien Alveolaroberfläche zusätzlich behindert ist.

Als **Ursache** des **Lungenödems** ist an erster Stelle die zur Lungenstauung führende **Linksherzinsuffizienz** zu nennen. Im Fall der akuten **Linksherzinsuffizienz** lassen sich die Folgen der Stauung durch medikamentöse Therapie (Diuretika, Nitrate) relativ rasch verringern. Dies ist bei der chronischen Linksherzinsuffizienz, wie sie z. B. bei einer Mitralstenose besteht, jedoch nicht der Fall. Wird die Stenose operativ beseitigt, so verhindert die Pulmonalgefässsklerose (s. o.) eine sofortige Besserung der Lungenfunktionsstörungen, insbesondere der restriktiven Ventilationsstörung.

Weiter kann ein Lungenödem als Folge einer **Schädigung des Kapillarendothels** entstehen, die u. a. **bei infektiösen Lungenerkrankungen**, Sepsis und Kreislaufschock auftritt. Auch die Inhalation schädigender Gase, welche das Bronchial- und Alveolarepithel sowie das Kapillarendothel angreifen, führt häufig zu einem interstitiellen (toxischen) Ödem. Zu diesen Gasen gehören u. a. Stickstoffdioxid, Phosgen, Ozon sowie verschiedene chemische Kampfstoffe aus der Gruppe der Phosphorsäurester wie z. B. Sarin, Soman, Tabun. Die Folgen der Inhalation toxischer Gase sind Atemnot, Husten und Tachykardie. Auch eine Höhenexposition kann zu einem Lungenödem, dem sogenannten **Höhenlungenödem**, **HAPE** (hight altitude pulmonary edema) führen. Interessierte finden weitere Informationen dazu im PolyBook. im Kapitel *Akute und chronische Anpassung an Hypoxie*.

Kommt es zu einem generellen alveolären Ödem, tritt der Tod durch Ersticken ein.

Lungenembolie

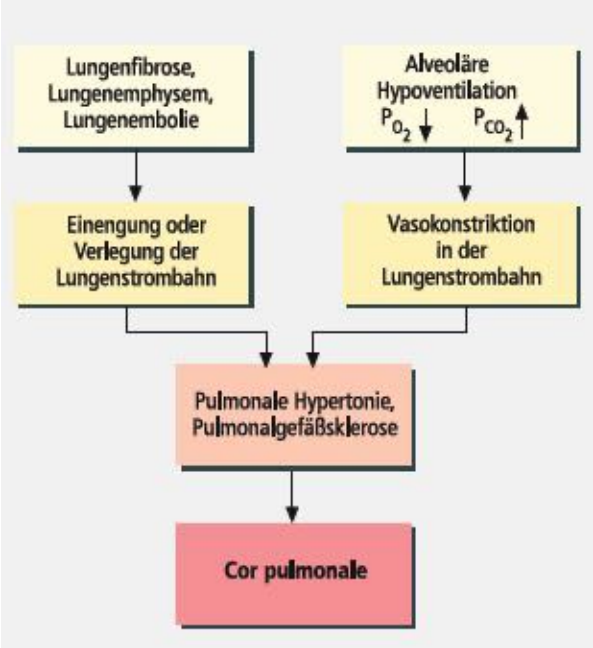
Die Thrombembolie der Lungen zählt zu den häufigen unmittelbaren Todesursachen (Inzidenz 60–70/100 000/ Jahr). Abgelöste Blutgerinnsel aus den tiefen Bein- und Beckenvenen gelangen dabei mit dem Blutstrom durch das rechte Herz in die Lungenarterien und führen hier zu einem Gefässverschluss. Dabei kann eine grosse Embolie die Durchblutung ausgedehnter Lungenbezirke unterbrechen. Mit dem Sistieren des Blutstroms nimmt der Surfactantgehalt in den zugehörigen Alveolargebieten ab, sodass sich innerhalb von einigen Stunden bis zu zwei Tagen Atelektasen ausbilden. Diese können sich, insbesondere wenn es sich um den Verschluss mittelkalibriger Arterien handelt, nach einigen Wochen wieder zurückbilden, weil mit zunehmender Kollateralversorgung aus den Bronchialgefässen die Surfactantbildung ansteigt. Im Verlauf einer Lungenembolie kann ausserdem eine Reflexbronchokonstriktion auft reten. Die akute Verlegung von ca. 50 % der Lungenstrombahn führt unbehandelt in der Regel zu einem tödlichen Rechtsherzversagen (akutem Cor pulmonale, s. u.).

Kommt es dagegen zu einer rezidivierenden Embolisierung kleiner Arterienäste, so wird die Lungenstrombahn lediglich regional verlegt. In diesem Fall steigt der Pulmonalarteriendruck erst an, wenn mehr als 30 % des Lungengefässbetts verschlossen sind. Die narbige Organisation der Emboli kann dann zu einer chronischen pulmonalen Hypertonie (s. u.) führen. Bei der Lungenembolie besteht immer, unabhängig davon, ob grosse oder kleine Arterien verlegt sind, eine zirkulatorische Verteilungsstörung, die eine mehr oder weniger starke arterielle Hypoxie zur Folge hat.

Pulmonale Hypertonie und chronisches Cor pulmonale

Eine **pulmonale Hypertonie** liegt vor, wenn der systolische Blutdruck in der Art. pulmonalis > 30 mm Hg und/ oder der mittlere Pulmonalarteriendruck in Ruhe mehr als 25 mm Hg beträgt (Referenzwert: ca. 14 mm Hg). Damit ist eine Druckbelastung des rechten Herzens verbunden, die bei längerer Dauer zu einer Hypertrophie und u. U. Dilatation des rechten Ventrikels führt. Wird diese Belastungsreaktion des Herzens durch eine Lungenerkrankung hervorgerufen, so spricht man von einem (chronischen) **Cor pulmonale**. Eine pulmonale Hypertonie kann hervorgerufen werden durch

- Linksherzerkrankungen, z. B. Klappenstörungen, systolische/diastolische Dysfunktion,
- Lungenerkrankungen, z. B. COPD, interstitielle Lungenfibrose, rezidivierende Thromboembolien der Lunge, alveoläre Hypoventilation mit Hypoxämie und Vasokonstriktion aufgrund des Euler-Liljestrand- Mechanismus), Lungenemphysem, Schlafapnoe u. a.,
- länger dauernden Höhenaufenthalt mit respiratorischer Hypoxie und pulmonaler Vasokonstriktion sowie
- noch weitgehend unbekannte Pathomechanismen (idiopathische Formen).



Wichtige Ursachen und Pathogenese des Cor pulmonale. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

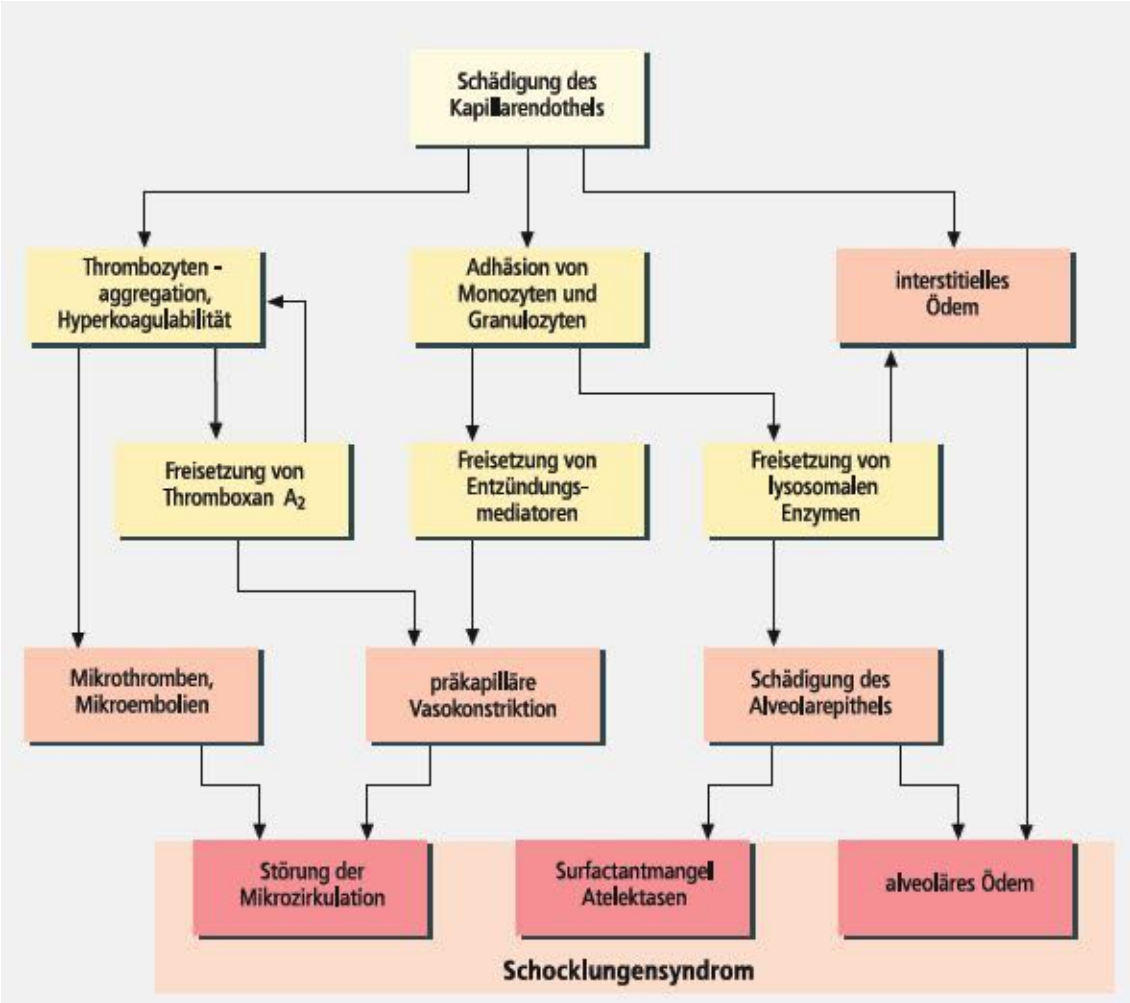
Akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS)

Unter diesem Krankheitsbild (syn. adultem respiratorischen Distress-Syndrom) versteht man eine **lebensbedrohliche Einschränkung der Lungenfunktion** infolge direkter oder indirekter pulmonaler Schädigungen. Zu ersteren zählen insbesondere schwere Pneumonien (auch Sars-CoV-2- bedingte), Lungenverletzungen, Aspiration von Mageninhalt, Ertrinken sowie Inhalation toxischer Gase, zu letzteren Sepsis, akute Pankreatitis, Polytraumen, Fettembolie, Verbrennungen, Kreislaufschockzustände und einige Vergiftungen mit z. B. dem Herbizid Paraquat.

Die Entwicklung des ARDS ist durch **zwei pathogenetische Stadien** gekennzeichnet: Aufgrund der Schädigung des Kapillarendothels kommt es zunächst in der **exsudativen Phase** zu einer **Steigerung der Kapillarpermeabilität** durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren mit der Folge eines interstitiellen und alveolären Ödems sowie einer **schweren Störung der Surfactant-Funktion**. Letztere bewirkt eine starke Abnahme der Compliance der Lunge sowie die Bildung von Atelektasen. Ausserdem verursacht die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten eine weitere Schädigung der alveolokapillären Membran, wodurch Mikrozirkulationsstörungen auftreten und die Gerinnbarkeit des Blutes zunimmt (Hyperkoagulabilität). Es bilden sich Mikrothromben, die sich z. T. ablösen und die kleinen Gefässe verlegen (Mikroembolie). Das aus aggregierten Thrombozyten freigesetzte Thromboxan A_2 fördert einerseits die weitere Aggregation und bewirkt andererseits eine präkapilläre Vasokonstriktion mit einem Anstieg des pulmonalen

Gefässwiderstands.

Wird das Initialstadium überlebt, treten nach der exsudativen Phase (nach etwa 7 Tagen) proliferative bzw. fibrosierende Veränderungen in der Lunge auf (**proliferativ-fibrotische Phase**): Die ausgeprägte Fibrosierung bewirkt einen deutlichen Alveolarraumverlust und damit eine irreversible Verschlechterung der Diffusionseigenschaften der Lunge. Aktuell (Mai 2020) läuft eine Studie des Inselspitals Bern, das die Häufigkeit und den Schweregrad der Fibrosierung nach COVID-19 Infektion (in Patienten nach Beatmung auf der Intensivstation) untersucht.



Initial-Pathogenese des akuten (adulten) respiratorischen Distress-Syndroms (ARDS). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Interessierte finden auf dieser Seite im Polybook weitere Informationen zu ARDS bei COVID-19 Infektion.

Veränderungen des zentralen Atmungsantriebs

Hypo- und Hyperventilation

Eine alveoläre Hypoventilation ist in den meisten Fällen auf obstruktive oder restriktive Ventilationsstörungen zurückzuführen. Daneben können auch Ventilationsänderungen die Folge eines verminderten oder gesteigerten Atmungsantriebs sein, der durch Störung einer anderen Körperfunktion oder durch ein Arzneimittel verursacht wird. Eine Hypo- oder Hyperventilation liegt jedoch nur dann vor, wenn dabei die arteriellen Blutgaswerte von der Norm abweichen. Ventilationsänderungen, die veränderten Stoffwech-

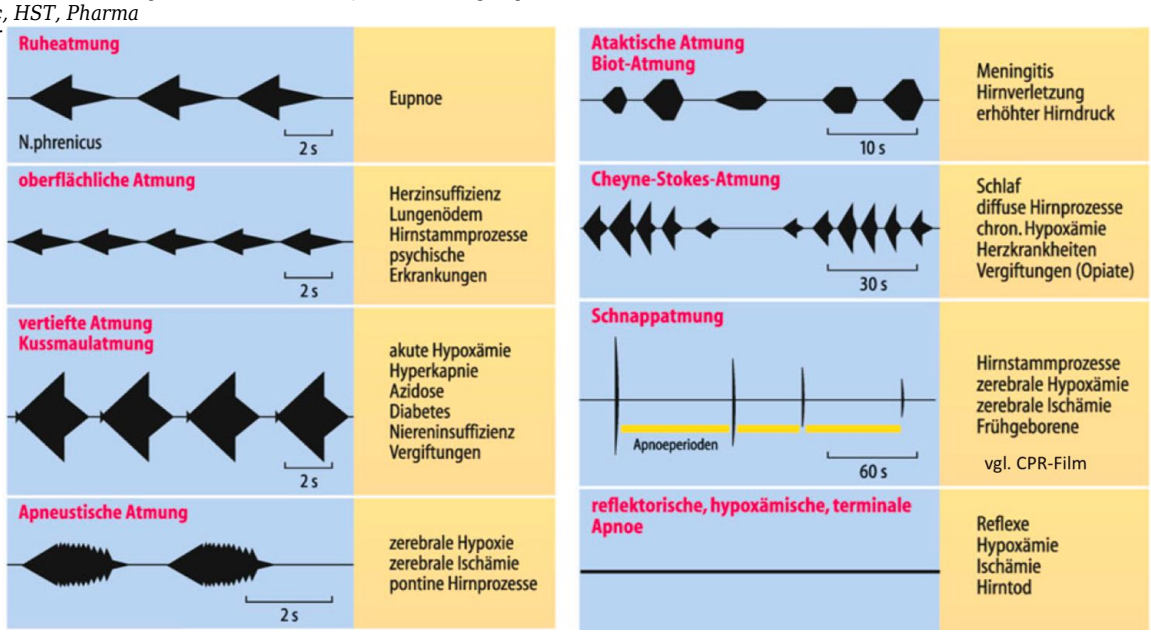
selbedürfnissen entsprechen oder der Atmungsregulation dienen, sollten dagegen als Ventilationsminderung (**Minderventilation**) bzw. Ventilationssteigerung (**Mehrventilation**) bezeichnet werden. Die Ursachen für Störungen oder reaktive Veränderungen des Atmungsantriebs sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt, wobei für das Netzwerk respiratorischer Neurone der verkürzte Begriff „Atmungszentrum“ verwendet wird.

Funktionszustand	Führt infolge	Zu
Blutdruckanstieg	Dämpfung des Atmungsantriebs über pressosensorische Afferenzen	Hypoventilation
Blutdruckabfall	Aktivierung des Atmungsantriebs über pressosensorische Afferenzen	Hyperventilation
Hyperthermie, Fieber, mäßige Hypothermie	Stoffwechselsteigerung bei Wärme- bzw. Kälteabwehr	Ventilationssteigerung
Tiefe Hypothermie (< 34 °C)	Lähmung des Atmungszentrums	Hypoventilation
Schmerz	Mitinnervation des Atmungszentrums	Hyperventilation
Emotionale Erregung (Effort-Syndrom)	Steigerung der ZNS-Aktivität	Hyperventilation
Adrenalin, Progesteron	Stimulation des Atmungszentrums	Hyperventilation
Hyperthyreose	Stoffwechselsteigerung	Ventilationssteigerung
Mäßige inspirator. Hypoxie (z. B. Höhenaufenthalt)	Stimulation der peripheren Chemosensoren	Ventilationssteigerung
Tiefe arterielle Hypoxie	Lähmung des Atmungszentrums	Hypoventilation
Nicht-respiratorische Azidose	Stimulation der zentralen chemosensiblen Strukturen	Hyperventilation
Nicht-respiratorische Alkalose	Minderstimulation der zentralen chemosensiblen Strukturen	Hypoventilation (geringgradig)
Pharmaka		
Doxapram	Stimulation der Chemosensoren bzw. in hoher Dosierung des Atmungszentrums	Hyperventilation
Barbiturate, Opioide	Senkung der zentralen CO_2-Sensitivität	Hypoventilation

Funktionszustände und Pharmaka, die durch Beeinflussung des Atmungsantriebs zu Ventilationsänderungen führen. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Pathologische Atmungsformen

Unter bestimmten pathologischen Bedingungen ist die Rhythmogenese der Atmung gestört. Vielfach tritt dabei eine periodische Atmung auf, bei der sich Phasen der Hyperventilation mit Phasen der Hypoventilation bzw. der Atemruhe (Apnoe) abwechseln. Die periodische Atmung beruht meist auf einer Dämpfung des Atmungszentrums bei ZNS-Störungen bzw. -Schäden, auf einer verminderten Sensitivität der zentralen Chemosensibilität oder wie bei der Herzinsuffizienz auf einem verzögerten Transport der Blutgase von den Pulmonalvenen zum „Atmungszentrum“. In der folgenden Abbildung sind die verschiedenen pathologischen Atmungsformen mit den Krankheiten, bei denen sie typischerweise vorkommen können, dargestellt.



Atemrhythmusstörungen. Auf der linken Seite der Abbildung sind die verschiedenen Aktivitätsmuster des N. phrenicus schematisch dargestellt, wie sie bei verschiedenen Atemrhythmusstörungen auftreten. Diese sind in der rechten Bildhälfte benannt. Bitte beachten Sie die unterschiedliche Zeitskalierung. Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag.

Kussmaul-Atmung. Als erstes Zeichen einer azidotischen Störung des Säuren-Basen-Status (Coma diabeticum, Azidose bei Niereninsuffizienz) kommt es zur vertieften und beschleunigten Kussmaul-Atmung. Eine ähnliche Atmung kann aber auch Zeichen für eine arterielle Hypoxie, Hyperkapnie und Vergiftungen (mit Salizylsäure, Methanol) sein.

Apneusis/pathologisches Atemhalten. Bei Störungen der medullären und pontinen Durchblutung treten häufig abnorm verlängerte Inspirationsbewegungen auf, eine sog. (inspiratorische) Apneusis, also Atemhalten.

Biot-Atmung. Bei Hirnverletzungen im Bereich des Stammhirns, Meningitiden und einem erhöhten Hirndruck können Atembewegungen auftreten, die unregelmäßig ablaufen und periodisch aussetzen. Dies ergibt das Bild der **ataktischen** oder Biot-Atmung.

Cheyne-Stokes-Atmung. In der Amplitude periodisch anwachsende und abfallende Atembewegungen sind typisch für die Cheyne-Stokes-Atmung. Man beobachtet sie in geringer Ausprägung während des **Schlafs**, beim Aufenthalt in **Höhenregionen** und verstärkt bei **Herzerkrankungen** mit chronischer arterieller Hypoxie, diffusen Hirnprozessen und bei manchen Schlaganfällen sowie **Vergiftungen** (Opiate).

Abgeflachte Atmung. Bei Gehirnerschütterungen und Demyelinisierungserkrankungen ist dagegen meist eine regelmäßige, aber abgeflachte Atmung zu beobachten.

Apnoen. Besonders beeindruckende und diagnostisch wichtige Störungen stellen Apnoen dar. Kurze Apnoeperioden bei sonst normaler Atmung sind bei schlafenden **Neugeborenen** durchaus **physiologisch**. **Klinisch** diagnostisch sollte man zwischen einer Apneusis und einer Apnoe – bei beiden treten keine Atembewegungen auf – unterscheiden. Ist eine Apnoe während des Schlafes zentralen Ursprungs, so spricht man von **zentraler Schlafapnoe** im Gegensatz zur **obstruktiven Apnoe**, die aufgrund von vorübergehender Verlegung der Atemwege entsteht.

Lang anhaltende Apnoeperioden sind jedoch Zeichen für eine Störung der Energieversorgung des Hirnstamms oder Folge pathologischer bzw. unreifer Regelmechanismen mit fehlender zentraler Chemorezeption (kongenitale zentrales Hypoventilationssyndrom,

Central Congenital Hypoventilation Syndrome CCHS, auch **Ondine's Curse**, **Ondine-Hirschsprung-Syndrom**; nach Jean Giraudoux's Erzählung »Ondine«, 1939). Die Prävalenz von CCHS wird bei Lebendgeborenen auf 1:200'000 geschätzt. Bei 90% der Patienten wird eine heterozygote Mutation im *PHOX-2B*-Gen gefunden. In 16% der Fälle besteht eine Assoziation mit der Hirschsprung'schen Erkrankung. Trotz der lebenslangen Abhängigkeit von mechanischer Beatmung, wurde die Langzeitprognose des CCHS durch multidisziplinäre, koordinierte Betreuung der Patienten massiv verbessert.

Längere und zu einer schweren Hypoxie führende Apnoen sind wahrscheinlich auch Teil der Auslöser für den **plötzlichen Kindstod (*sudden infant death-Syndrom*)**. Dabei sind initial auch reflektorische Apnoen, vor allem der reflektorische Atemstillstand beim **Tauchreflex** (s. oben), beteiligt. Dieser wird bei in Bauchlage schlafenden Säuglingen durch Kondenswasserbildung im fazialen Gesichtsbereich ausgelöst.

Das **Schlafapnoe-Syndrom** ist durch häufige Atmungspausen während des Schlafs (> 10-mal·h^{-1}), die mehr als 10 s anhalten, gekennzeichnet. Dabei kann der alveoläre O_2-Partialdruck auf Werte unter 35 mm Hg abfallen. In einigen Fällen (< 10 %) handelt es sich um eine Störung des zentralen Atmungsantriebs (**zentrale Schlafapnoe**). Häufiger ist dieses Syndrom jedoch auf starke Erhöhung des Strömungswiderstands in den oberen Atemwegen (**obstruktive Schlafapnoe**) zurückzuführen, welche als Folge einer Verengung im Pharynxbereich oder einem Zurückfallen der Zunge in Rückenlage bei vermindertem Tonus der Pharynx- und Kehlkopfmuskulatur auftritt. Aufgrund der verminderten Stimulierbarkeit des Atmungszentrums im Schlaf erfolgt zunächst keine adäquate Reaktion auf die alveoläre Hypoventilation. Erst bei extremem arteriellen CO_2-Anstieg und O_2-Abfall kommt es zu einer (Mikro-) Weckreaktion, mit der die Atmung wieder einsetzt. Die häufigen Unterbrechungen des Schlafs führen bei den Patienten zu starker Müdigkeit und Abgeschlagenheit am nächsten Tag. Infolge der zahlreichen Hypoxiephasen mit Konstriktion der Lungengefässe können sich im Laufe der Zeit pulmonale Hypertonie, Rechtsherzinsuffizienz, kardiale Arrhythmie und Polyglobulie entwickeln. Das sogenannte **obstruktive Schlafapnoe-Syndrom** ist mit lautem Schnarchen und unruhigem Schlaf verbunden.

Schnappatmung. Nur noch vereinzelte, kurze Inspirationsbewegungen sind bei der Schnappatmung zu beobachten. Sie ist Zeichen einer gravierenden Störung des respiratorischen Netzwerks während der Agonie. Die Atemzüge treten immer seltener auf und werden zunehmend schwächer, bis eine **terminale Apnoe** eintritt.

‚Hirntod'. Man sollte nicht vergessen, dass ein Fehlen jeglicher Atembewegungen nicht notwendigerweise eine irreversible Schädigung des Atemzentrums und damit den Hirntod anzeigen muss.