ETH zürich

# Herz-Kreislauf- und Atmungs-System

Studierende HST, Pharmazeutische Wissenschaften

Studierende der Medizin ETH

Polybook designed by

Christina M. Spengler, Philipp Eichenberger

# 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]

## Information[FS20]

Zum Prüfungsstoff gehören:

- Der Inhalt dieses Kapitels, inkl. messtechnischer Informationen, die *im jeweils verlinkten Kapitel* des Teils *Diagnostik des Atmungssystems* beschrieben sind
- 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* zu 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 Jahren.

## 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 Funk-

tionen. 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** resultiert 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 ($VO_2$) 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 (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 Sauer-

stoffverbrauch 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: $\mathbf{VO_2 = Q \bullet avDO_2}$. 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).

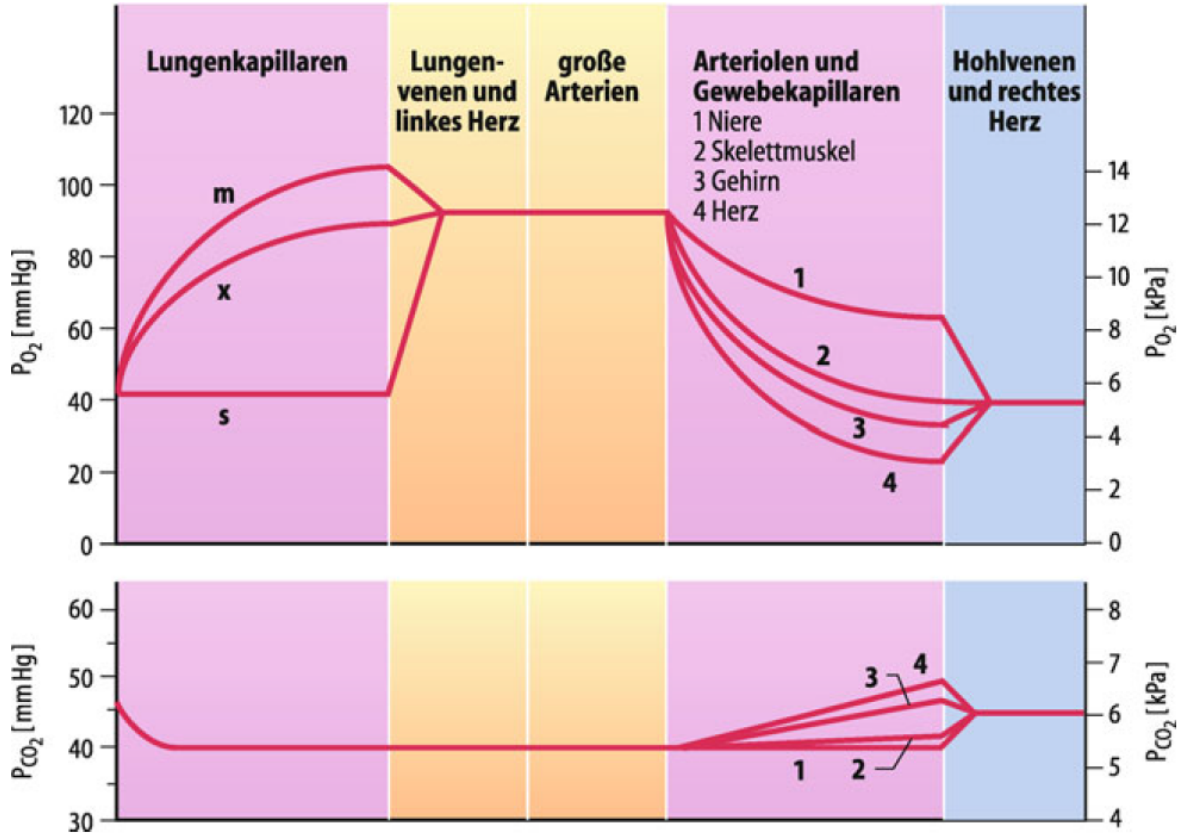
## Sauerstoffversorgung der Gewebe

### 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

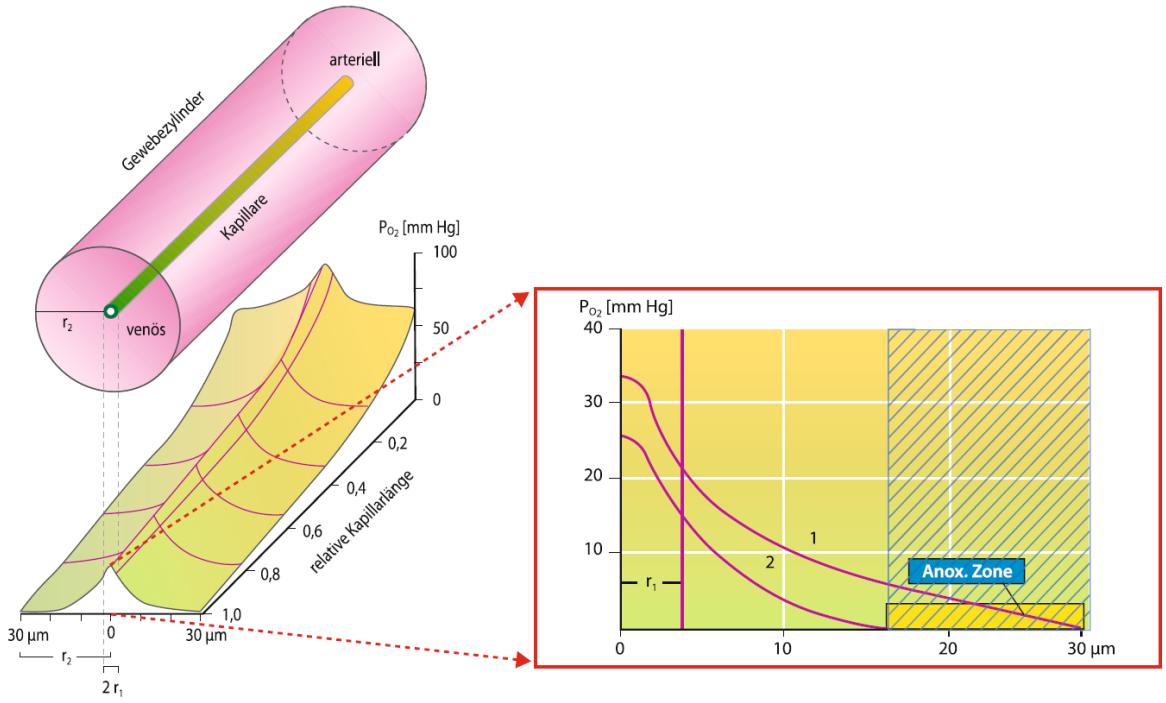
Die Abgabe von Sauerstoff aus den **grossen arteriellen Gefässen** an das umgebende Gewebe ist vernachlässigbar gering, was durch die Notwendigkeit von **Vasa vasorum** zur Versorgung ihrer Wandstrukturen unterstrichen wird. Während der Passage der **kleinen Arterien und** der **Arteriolen** hingegen 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 Kap-

illaren **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

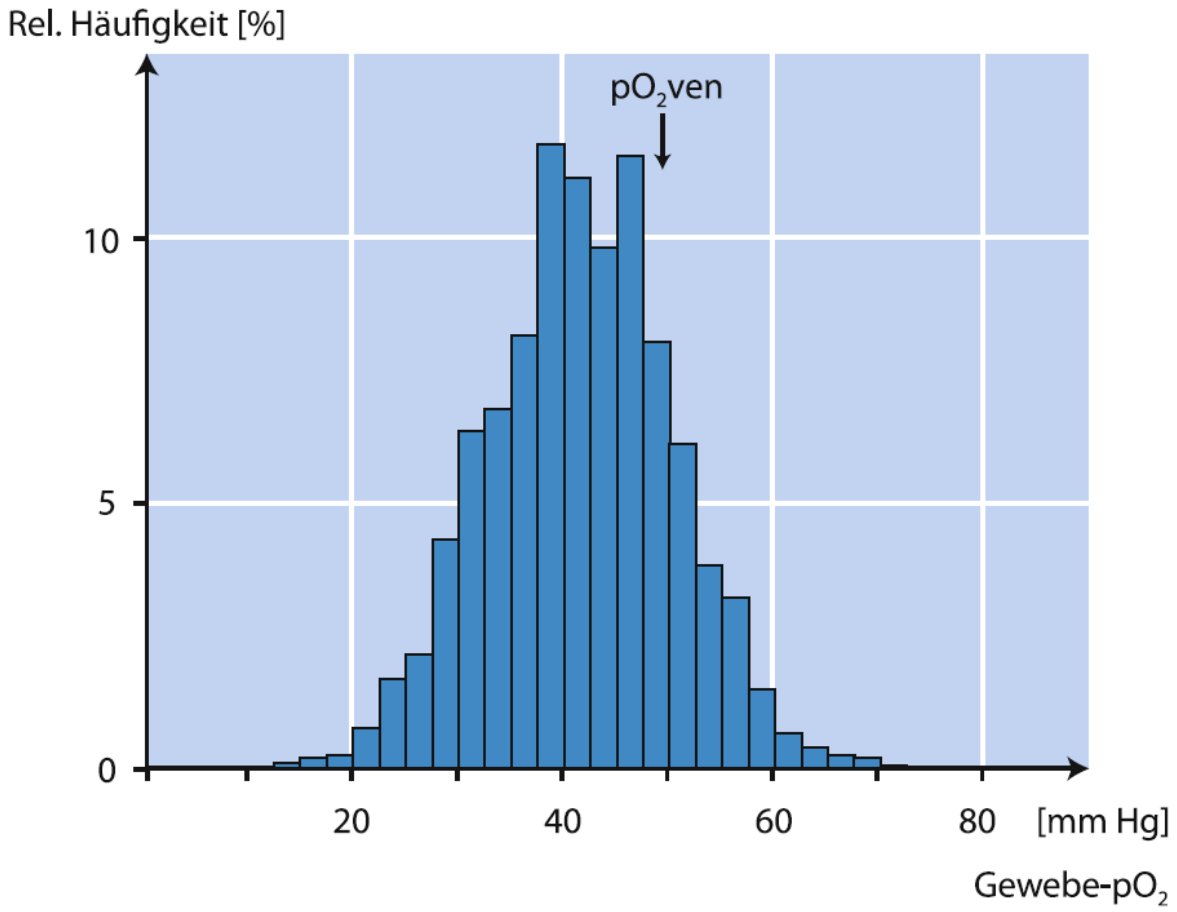
In den Geweben besteht eine inhomogene $O_2$-Partialdruckverteilung. Die Partialdrücke sind in Kapillarnähe am höchsten und sinken mit zunehmender Entfernung von den Kapillaren. Auch in den Zellen nimmt der Partialdruck von der Membran zum Zellinneren hin ab. Für einen normalen oxidativen Stoffwechsel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

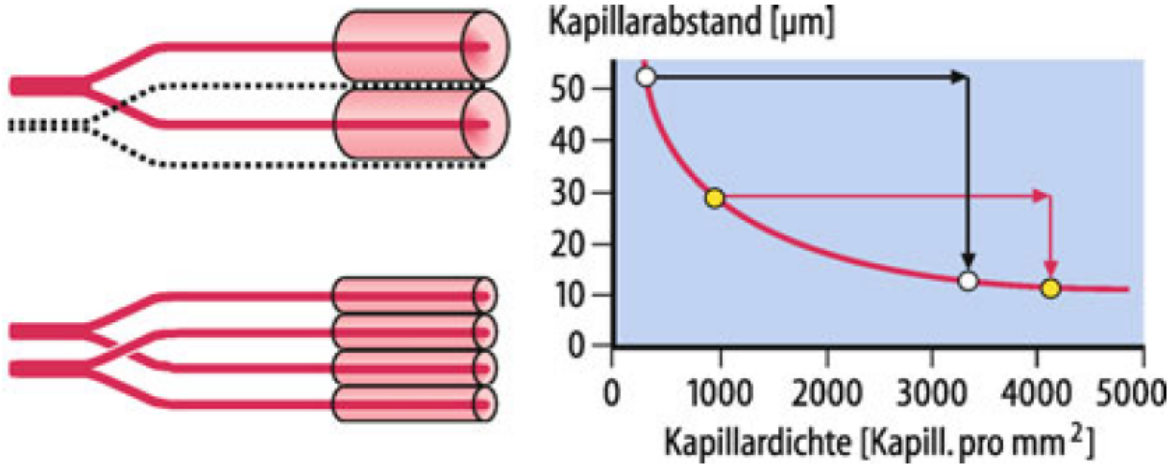
der Grösse der **Perfusion der terminalen Strombahn** bestimmt. Sowohl die **Austauschflächen** für die Diffusion der Atemgase als auch die **Diffusionsstrecken** sind unmittelbar abhängig von der Zahl der durchströmten Kapillaren, ihrer Länge und ihrem Abstand.

### 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 **$\Delta P_{Gas}$**, 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 $\Delta PO_2$ 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** (**$\dot{Q}$**):

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

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** ($VO_2$ **=** $Q \bullet avDO_2$) **zum $O_2$-Angebot** ($Q \bullet C_aO_2$). Aus obiger Information ergibt sich:

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

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

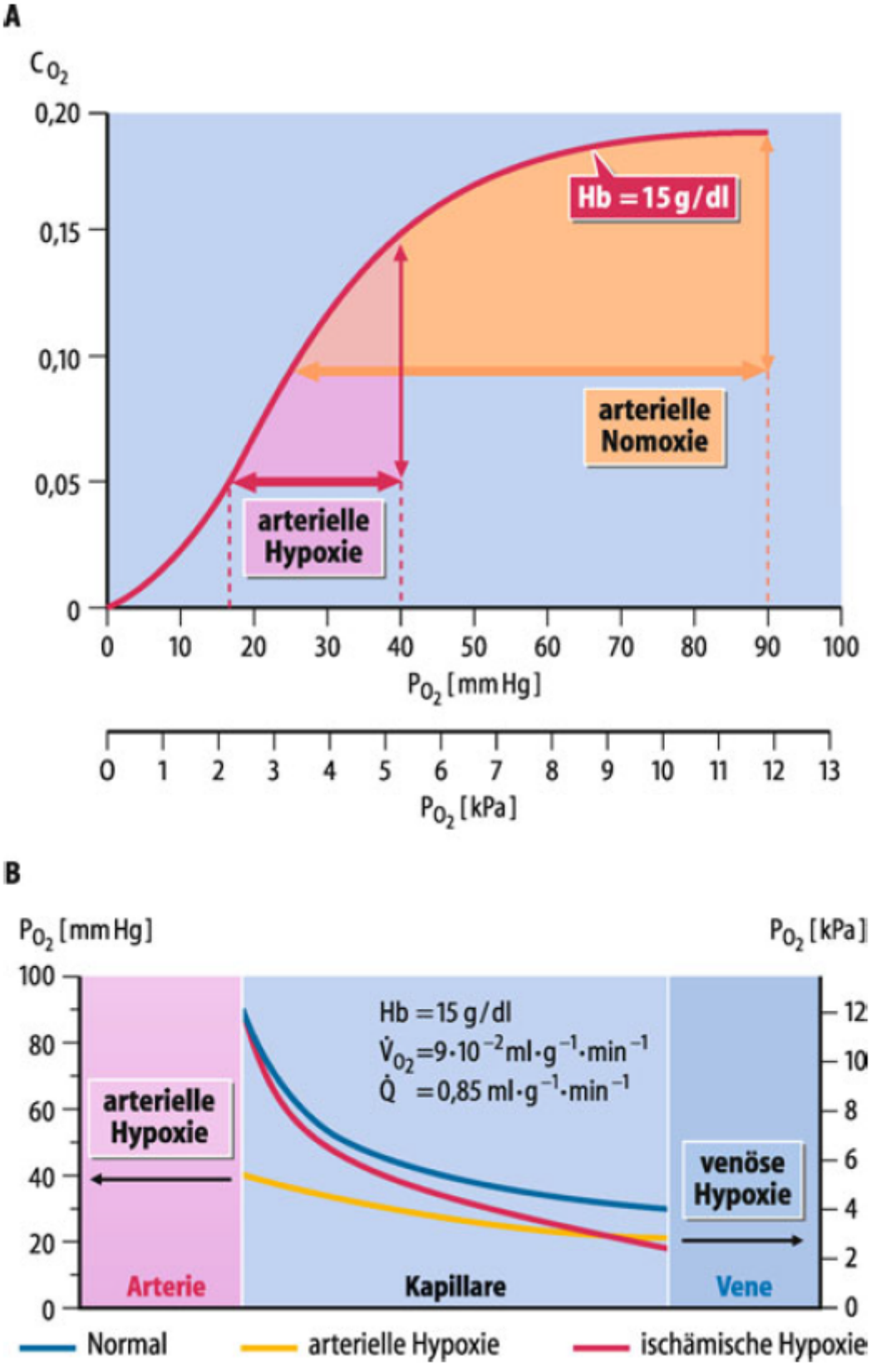
mehr durch ein entsprechendes $O_2$– Angebot gedeckt werden kann. Mögliche Ursachen einer $O_2$– Mangelversorgung sind die Einschränkung der Organdurchblutung (**Ischämie**), die Erniedrigung des $O_2$-Partialdrucks im arteriellen Blut (**arterielle Hypoxie**) sowie die Herabsetzung der $O_2$-Kapazität 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.

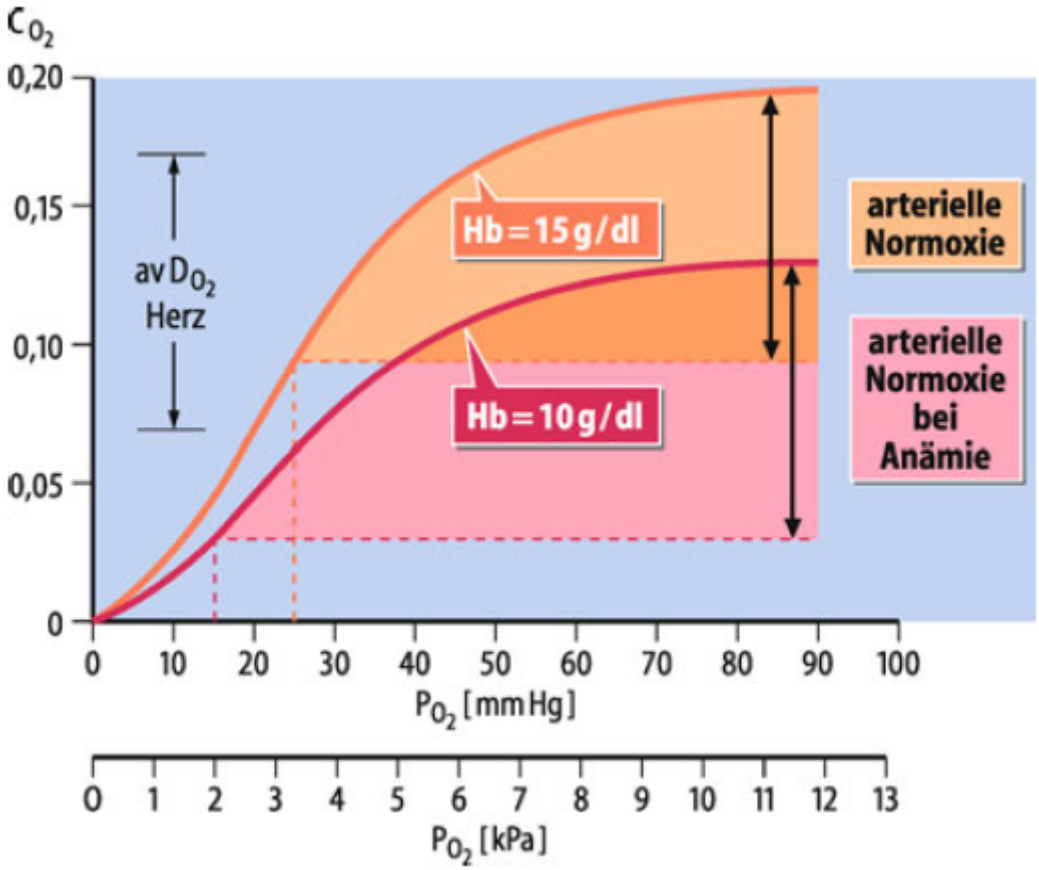



*Einfluss von arterieller Hypoxie bzw. Ischämie auf den $PO_2$-Abfall im Kapillarblut.* ***A*** *Einfluss einer arteriellen Hypoxie ($PO_2$ = 44 mmHg = 5.3 kPa) auf den Abfall des $O_2$-Partialdruckes im Blut während der Kapillarpassage, dargestellt für die Bedingungen im Myokard bei körperlicher Ruhe. 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.*

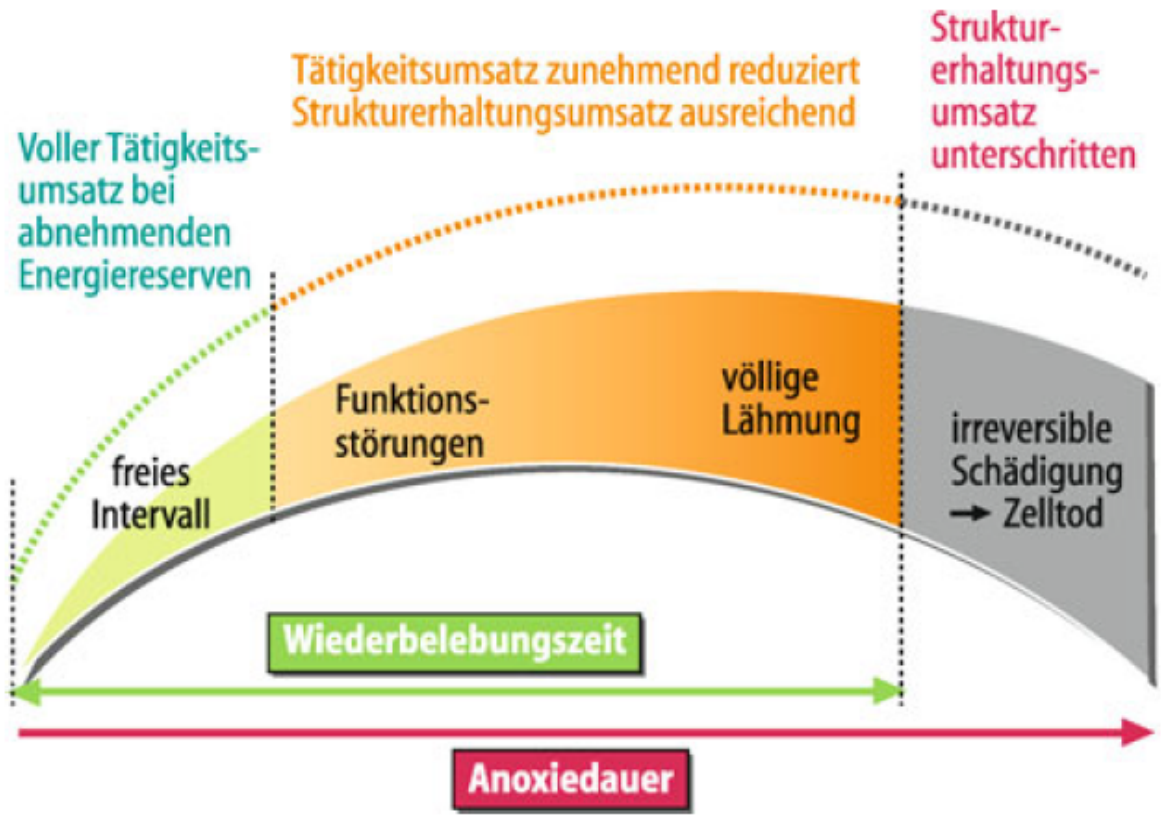
## Gewebsanoxie

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-PO2 = 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.

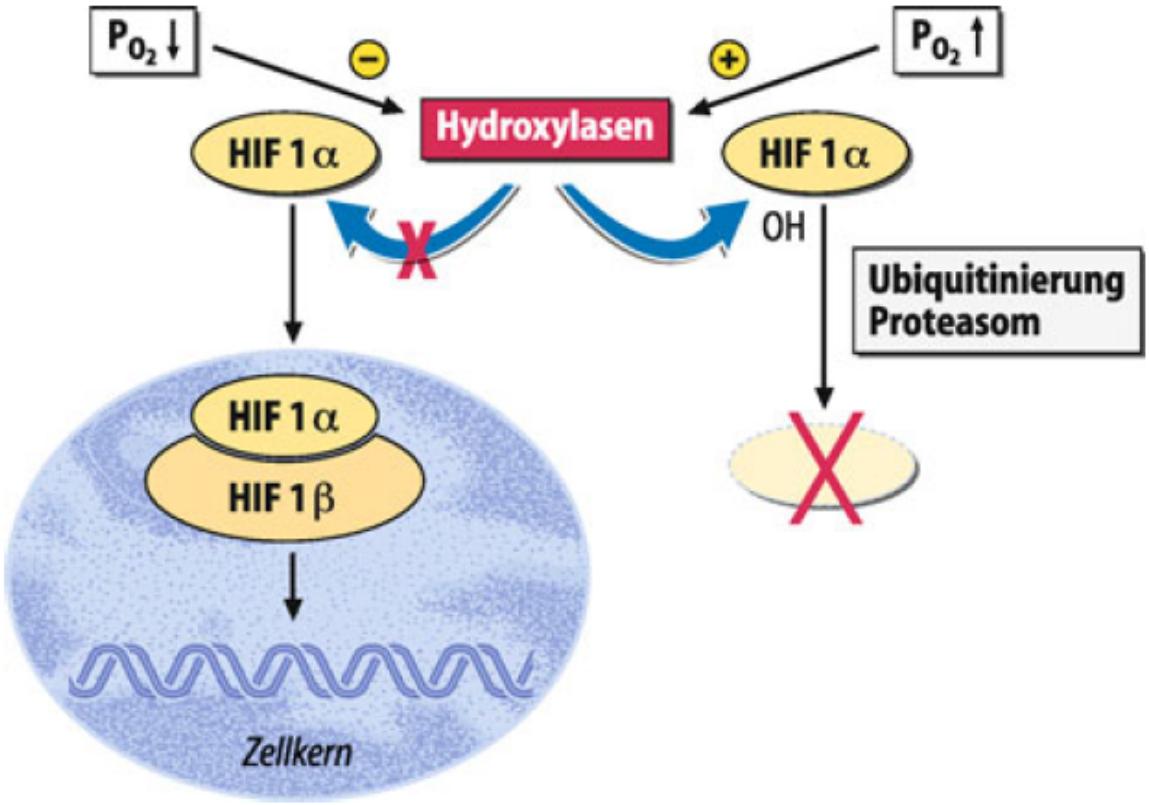
#### Erythrozyten als Sauerstoffsensoren

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-

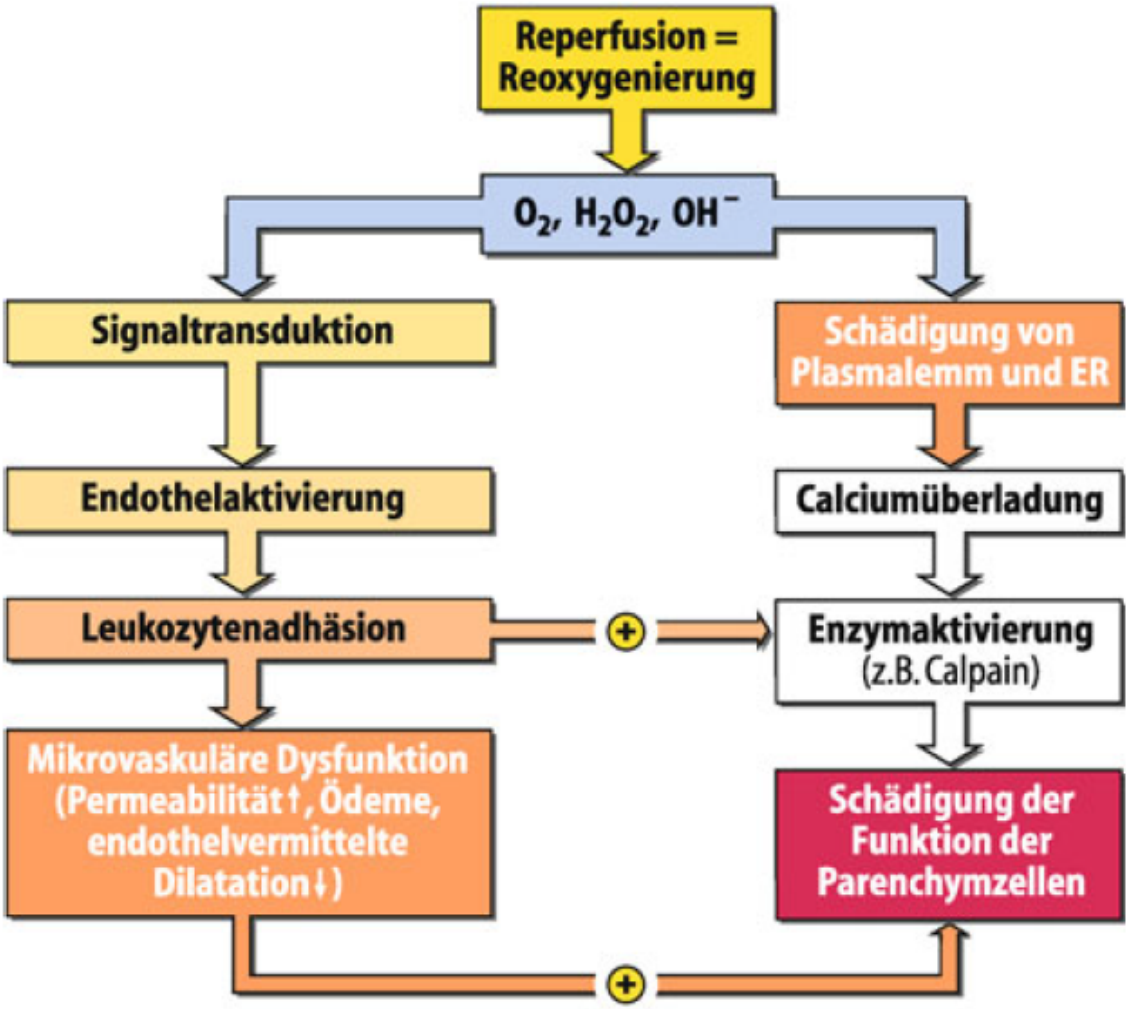
den. Der Wiedereintritt von Sauerstoff in das ischämische Gewebe bei der Reperfusion kann jedoch dazu führen, dass dieses zusätzlich geschädigt wird (**Reperfusionsschaden**). Ursache hierfür ist eine vermehrte Bildung von Superoxidanionen und Wasserstoffperoxidmolekülen beim Wiederanstieg des $PO_2$ 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 welcher Situation 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