ten Probleme. Dieser bindegewebige Umbau wird außerdem von mangelnden physiologischen Belastungsreizen während der Wundheilung gefördert. Myoblasten und Fibroblasten bilden normalerweise gemeinsam von beiden Seiten eine neue Basalmembran.

2.12 Kontraktile Elemente der quergestreiften Muskulatur

J. Cabri

Die Muskeln bewirken die Körperbewegungen. Das Muskelgewebe besteht aus langgestreckten Muskelzellen, die durch eine große Anzahl kontraktiler Filamente im Zytoplasma gekennzeichnet sind. Bei den Säugetieren unterscheiden wir aufgrund ihrer Morphologie und Physiologie drei Arten von Muskelgewebe:

- glattes Muskelgewebe mit spindelförmigen Zellen,
- Skelettmuskelgewebe, das auch quergestreiftes Muskelgewebe genannt wird, mit zylinderförmigen Zellen und
- Herzmuskelgewebe, ein quergestreiftes Gewebe mit parallel angeordneten Zellen, die durch Glanzstreifen, Disci intercalares, verbunden sind.

Das Skelettmuskelgewebe ist das am häufigsten vorkommende Gewebe im menschlichen Körper. Es beansprucht 40 – 50 % des gesamten Körpergewichts. Es gibt 430 Skelettmuskeln, die zumeist in Paaren an beiden Seiten des Körpers vorhanden sind. Lediglich 80 Muskelpaare sind für die groben Bewegungen zuständig. Das Muskelgewebe weist drei wichtige Eigenschaften auf:

- *Kontraktion:* Das Muskelgewebe kann sich verkürzen. Hierbei handelt es sich um einen aktiven, energetischen Prozess.
- *Dehnbarkeit:* Das Muskelgewebe kann gleichzeitig bis zu einer bestimmten Grenze verlängert werden, ohne dass dadurch ein Gewebeschaden auftritt.
- *Elastizität:* Nach Dehnung oder Verlängerung kann das Muskelgewebe wieder seine Originallänge annehmen.

Skelettmuskeln sind direkt oder indirekt mit dem Skelett verbunden. Legt man Muskelgewebe unter ein Mikroskop, so erkennt man zahllose kleine Querstreifen, daher der Name quergestreifter Muskel.

Die Muskeln selbst können Kräfte auslösen, was im Ergebnis zu Bewegungen führt. Gleichzeitig jedoch sollen die Muskeln dem Skelett Schutz geben, da sie in der Lage sind, die Kräfte, die auf das Skelett einwirken, zu verteilen und Stöße zu absorbieren. Skelettmuskeln können dynamisch oder statisch wirken. *Dynamische Muskelarbeit* lässt Lokomotion bzw. Stellungsänderungen im Raum zu. *Statische Muskelarbeit* entsteht, wenn Körperhaltungen stabilisiert werden müssen.

2.12.1 Funktionelle Histologie des Skelettmuskels

Die Skelettmuskulatur besitzt einen funktionellen histologischen Aufbau. Das Skelettmuskelgewebe ist eine Form quergestreiften Muskelgewebes. Es besteht aus Bündeln sehr langer, zylinderförmiger, vielkerniger Einheiten, die eine Querstreifung aufweisen. Muskelzellen sind äußerst spezialisiert, was sich auch in der Namensgebung der verschiedenen Teile widerspiegelt. So wird das Zytoplasma der Muskelzelle *Sarkoplasma* genannt. Das glatte endoplasmatische Retikulum heißt *sarkoplasmatisches Retikulum*, während die Mitochondrien *Sarkosomen* heißen.

Die strukturelle Einheit des Skelettmuskels ist die Muskelfaser, eine lange, zylindrische Zelle mit hunderten von Zellkernen. Innerhalb eines Muskels ist der Durchmesser der Muskelfasern relativ konstant: Dünne Muskelfasern befinden sich in den Augenmuskeln, während dicke Fasern z. B. in den Oberschenkelmuskeln vorhanden sind. Die Muskelfaser hat eine Dicke von ca. 10 – 100 µm und eine Länge von ca. 1 – 30 cm. Die längsten Muskelfasern befinden sich im M. sartorius.

Mikroskopischer Aufbau

Die große Anzahl von Fasern, aus denen die verschiedenen Skelettmuskeltypen bestehen, sind in deutlich zu unterscheidenden Muskeln angeordnet (Abb. 2.**132**).

Jeder einzelne Muskel ist von einer Bindegewebshülle, dem *Epimysium*, umgeben. Innerhalb des Muskels gibt es wieder Bündel, die *Faszikel*, die vom *Perimysium* umgeben sind. Ein Muskelbündel besteht aus mehreren Muskelfasern (muscle fibers). Aus dem Perimysium dringen Bindegewebsverzweigungen, in denen u. a. Blutgefäße liegen, in die Faszikel ein. Diese Verzweigungen werden immer feiner, so dass jede Muskelfaser von einer Schicht retikulärer Fasern umhüllt wird. Das *Endomysium* ist schließlich die Bindegewebsschicht, die jede individuelle Muskelfaser umgibt. Direkt unter dem Endomysium liegt das *Sarkolemm*, eine dünne elastische Schicht mit Einstülpungen, die in das Muskelgewebe eindringen. Jede Muskelfaser besteht aus verschiedenen Unter-

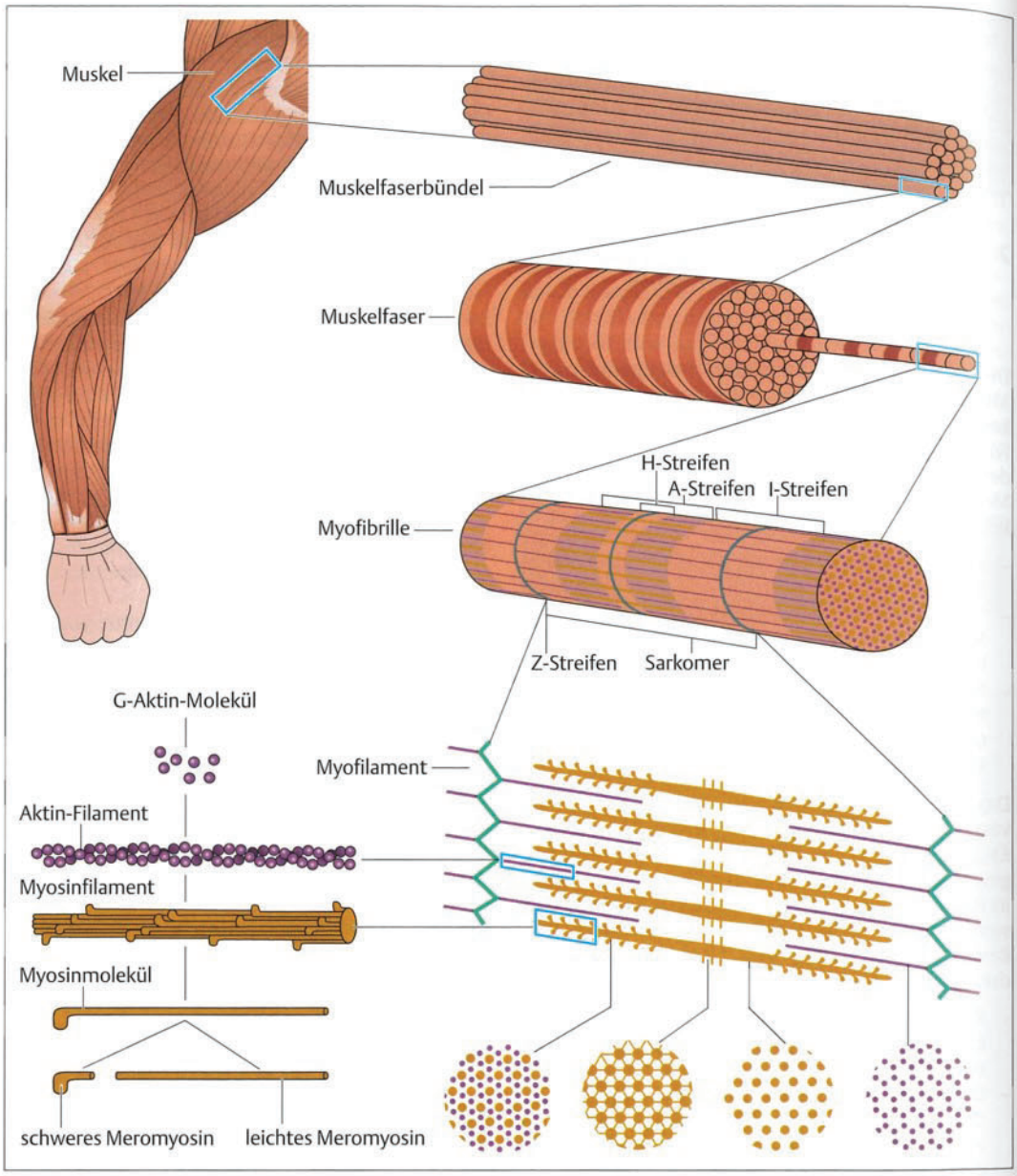
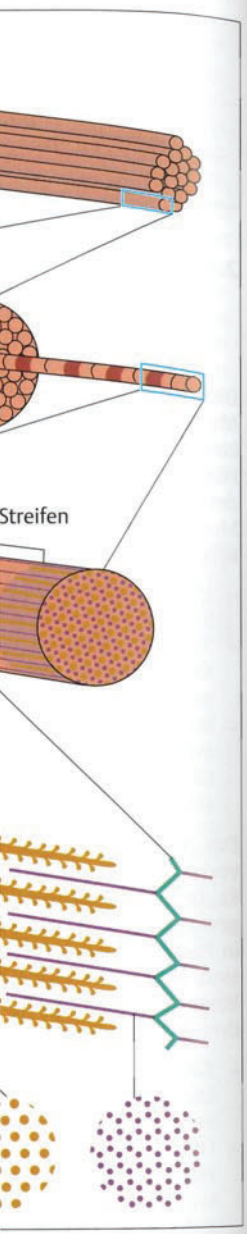


Abb. 2.**132** Histologischer Aufbau eines Muskels.

einheiten, den *Myofibrillen*, sie sind das kontraktile Element der Muskelfaser. Außer Blutgefäßen enthält jede Bindegewebsschicht kollagene und elastische Fasern, Fibroblasten, Lymphgefäße und Nerven.

Innerhalb des Faszikels verschafft das Bindegewebe der jeweils benachbarten Faser Bewegungsmöglichkeiten. Darüber hinaus verbindet das Bindegewebe, über das Epimysium, andere Strukturen, wie Haut, Sehnen, Knochenhaut, Aponeurosen und dergleichen. Eine äußerst wichtige Funktion des Bindegewebes besteht in der Kraftübertragung, ausgelöst durch die Muskelkontraktion. Von den gesonderten Muskelfasern wird die Kontraktion durch das Endomysium auf das Perimysium übertragen. Das darin liegende Kollagen ist mit dem



ysium, andere Struktu-
ochenhaut, Aponeurosen
ßerst wichtige Funktion
in der Kraftübertragung,
kelkontraktion. Von den
n wird die Kontraktion
uf das Perimysium über-
le Kollagen ist mit dem

Epimysium verbunden, welches wiederum mit der Sehne oder der Knochenhaut, auf die der Muskel seine Wirkung ausübt, in Verbindung steht. Die Kontraktionskraft äußert sich am stärksten an den Enden der Muskelfasern: Hier werden kollagene Fasern der Sehne gefunden, die in tiefe Falten des Sarkolemms des Muskelfaserendes eintreten. So wird die Kontaktfläche zwischen Muskelfaser und Sehne vergrößert und die Verbindung zwischen beiden gefestigt.

Mit einem Lichtmikroskop ist in der frischen, unbearbeiteten Muskelfaser eine querverlaufende Streifenzeichnung zu erkennen, die durch eine alternierend mehr oder weniger starke Lichtbrechung entsteht. Die stark lichtbrechenden Streifen, die *A-Sreifen* (anisotrop) sind deutlich von den *I-Streifen* (isotrop) zu unterscheiden, die weniger stark Licht brechen und deswegen weniger Farbe aufweisen. Mitten im I-Streifen findet man die dunklere *Z-Linie*, die den Beginn und das Ende eines Sarkomers anzeigt. Das *Sarkomer* ist die kleinste funktionelle Einheit des kontraktilen Elements und läuft von einer Z-Linie zur nachfolgenden Z-Linie und umfasst einen halben I-Streifen, einen vollständigen A-Streifen und wieder einen halben I-Streifen (vgl. Abb. 2.**132**).

Das Sarkoplasma jeder Muskelfaser ist größtenteils mit faserartigen Elementen, den Myofibrillen, gefüllt. Sie haben eine Dicke von 1 – 2 µm, können abhängig vom Durchmesser der Muskelfaser in verschiedener Anzahl vorhanden sein und verlaufen parallel von einem Ende der Muskelfaser zum anderen. Jede Myofibrille besteht aus der Aneinanderreihung zahlreicher Sarkomere. Weil die Streifen der Myofibrillen präzise nebeneinander liegen, entsteht der Eindruck von quer über die gesamte Muskelfaser verlaufenden Streifen.

Die Muskelzelle ist eine multinukleare Zelle. Die Kerne liegen direkt unter der Zellmembran bzw. dem Sarkolemm. Das Sarkolemm ist, wie die Membran des Neurons, eine reizbare Membran. Sie enthält Kanäle, die sich in Abhängigkeit von Aktionspotenzialen öffnen und schließen. Die Skelettmuskelfaser besitzt an ihrer Oberfläche ein Nervenende, die motorische Endplatte (ME). An der motorischen Endplatte beginnt das Aktionspotenzial, das für die Kontraktion benötigt wird.

Mehrere Muskelzellen werden von einem Motoneuron innerviert. Das Motoneuron und seine Muskelzellen bilden eine *motorische Einheit*, man spricht auch von der *motor unit* (MU). Die motorische Einheit ist die physiologische funktionelle Einheit des Muskels. Die verschiedenen Muskelzellen der motorischen Einheit liegen verstreut in den diversen Faszikeln des Muskels. Die Aktivität jeder motorischen Einheit verursacht eine globale Kontraktion des Muskels, also nicht nur eine auf den Faszikel beschränkte Teilkontraktion.

Molekularstruktur der Muskelfaser

Elektronenmikroskopisch gesehen besteht die Myofibrille aus zwei verschiedenen Filamentarten: dicken *Myosin-* und dünnen *Aktinfilamenten*. Der A-Streifen ist dadurch gekennzeichnet, dass nur Myosinfilamente vorkommen. Die Aktinfilamente liegen zwischen den Myosinfilamenten, setzen sich zum I-Streifen fort und sind an der Z-Linie angeheftet. Im entspannten Zustand liegt in der Mitte des A-Streifens noch ein hellerer *H-Streifen*, auch Hensen-Scheibe genannt. Der H-Streifen ist der zentrale Teil der Myosinfilamente, in den sich die Aktinfilamente bei Kontraktion hineinschieben, so dass der H-Streifen vollständig verschwindet.

Das Sarkomer besitzt einen komplexen Aufbau. In Abb. 2.**133** sind die am Aufbau des Sarkomers beteiligten Proteine dargestellt:

- In den Z-Linien befindet sich Alpha-Aktin und Desmin. Das Alpha-Aktin hält die dünnen Filamente an ihrem Ort und in ihrer Position zu den anderen Muskeleiweißen. Langsame Muskelfasern besitzen mehr Alpha-Aktin als schnelle Muskelfasern. Desmin verbindet die Z-Linien benachbarter Myofibrillen und sorgt damit für die korrekte räumliche Anordnung im Sarkomer. Es ist damit auch für die Querstreifung der Muskulatur verantwortlich.
- In den dünnen Filamenten kommen Aktin, Tropomyosin, Tropolin und Nebulin vor. Aktin steht mit Myosin in Interaktion und bildet den Kern des dünnen Filaments. Tropomyosin überträgt Formänderungen des Troponinkomplexes auf das Aktin. Troponin bindet Kalzium, das ihm Formänderungen ermöglicht, und beeinflusst das Tropomyosin. Nebulin verläuft mit den dünnen Filamenten und soll die Zahl der einander zugordneten Aktinmonomere kontrollieren.
- In den dicken Filamenten ist Myosin enthalten, das wiederum ATP beinhaltet und für den Kraftschlag des Myosinkopfes verantwortlich ist.
- Im C-Streifen ist C-Protein. Es hält vermutlich die dicken Filamente in ihrer Anordnung. Außerdem könnte es für die Konstanz des Abstandes der H-Proteine benachbarter dicker Filamente während der Kontraktion verantwortlich sein.
- In der M-Linie befinden sich M-Protein, Myomesin und M-CK. M-Protein hält die dicken Filamente in ihrer regulären Anordnung. Myomesin bildet einen festen Verankerungspunkt für Titin und M-CK stellt Energie aus Kreatinphosphat für die ATP-Bildung bereit. Es befindet sich in der Nähe der Myosinköpfe.
- Im elastischen Filament befindet sich Titin. Es hält während der Kontraktion die dicken Filamente in der Mitte zwischen zwei Z-Streifen. Weiter soll es die Zahl der Myosinmoleküle in einem dicken Filament kontrollieren.

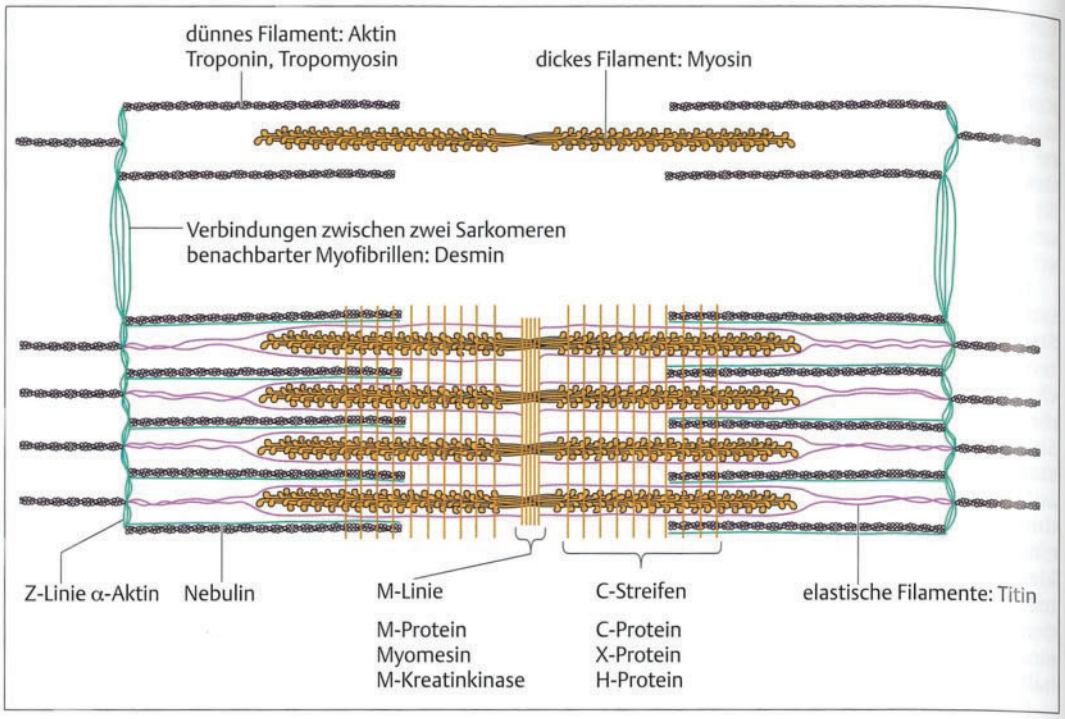


Abb. 2.**133** Proteine eines Sarkomers.

Sarkoplasmatisches Retikulum

Das Vorhandensein von Kalziumionen, wichtig für den Kontraktionszustand im Muskel, wird durch das *sarkoplasmatische Retikulum* (SR) geregelt (s. Abb. 2.**134**). Es besteht aus einem hauptsächlich longitudinal verlaufenden verzweigten System, das die Myofibrillen umgibt. An jedem Ende eines Sarkomers bildet dieses Retikulum die terminale Zisterne, die einen Ring rund um die Fibrille bildet. Sobald die Membran des sarkoplasmatischen Retikulums als Folge eines Nervenimpulses über ein fortgeführtes Aktionspotenzial entlang der Oberflächenmembran aktiviert wird, können die Kalziumionen, die im Ruhezustand im sarkoplasmatischen Retikulum gelagert wurden, gelöst werden und so in die unmittelbare Nähe der Myofilamente gelangen, wo sie sich an Troponin binden und die Brückenbildung zwischen Aktin und Myosin verursachen können. Nach dem Freiwerden des Kalziums fungiert die Retikulum-Membran als eine Kalziumionenpumpe, die die Kalziumionen von den Myofilamenten wieder zur Zisterne leitet.

Transversales System

Die Depolarisierung der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums wird durch einen Nervenimpuls ausgelöst. Diese Depolarisation muss sich blitzschnell über die Länge der Muskelfaser ausbreiten können. Da die quergestreiften Muskelfasern jedoch ungemein dick sind, ist dazu ein System transversaler Tubuli, auch *T-Tubuli* genannt, notwendig, die eine uniforme Kontraktion gewährleisten (Abb. 2.**134**).

2.12.2 Muskelrezeptoren

Muskeln besitzen *freie Nervenendigungen* und zwei Arten von speziellen Rezeptoren: *Muskelspindeln* und *Golgi-Sehnenorgane*. Die Muskelspindeln messen die Länge des Muskels und liegen parallel zu den quergestreiften Muskelfasern. Die Golgi-Sehnenorgane sind Spannungsrezeptoren der Sehne. Sie liegen in Serie zu den quergestreiften Muskelzellen. Beide Rezeptoren gehören zu den Propriozeptoren und sind deshalb für Reize empfindlich, die im eigenen lokomotorischen System entstehen.

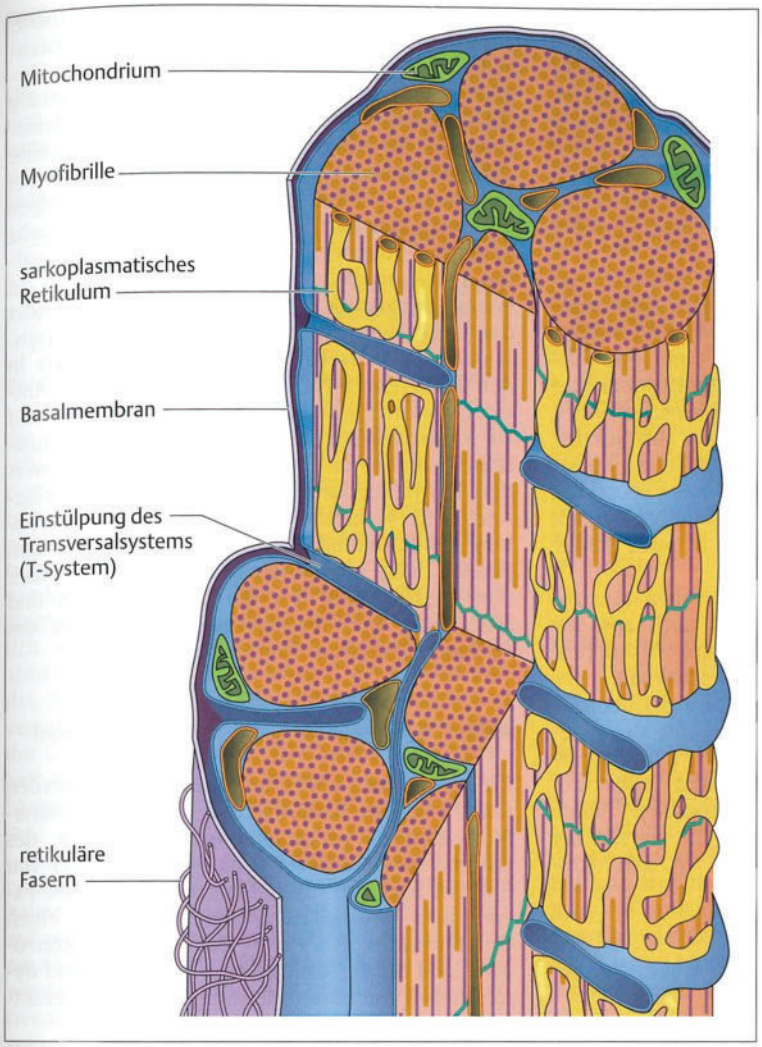


Abb. 2.**134** Aufbau einer Muskelfaser mit sarkoplasmatischem Retikulum und transversalem System.

Freie Nervenendigungen

Die freien Nervenendigungen sind für die Schmerzleitung aus dem Muskel verantwortlich. Sie liegen verstreut im kontraktilen Teil des Muskels und sind in größerer Anzahl auch im myotendinösen Übergang zu finden.

Muskelspindel

Struktur der Muskelspindel und sensible Nerven

Muskelspindeln sind hochentwickelte Strukturen, die vielfach erforscht wurden und über die vieles bezüglich ihrer Mikrostruktur und Physiologie bekannt ist. Es existieren zwei Arten modifizierter Muskelfasern, die von sensiblen Nervenfasern der Gruppen Ia und II innerviert werden. Muskelspindeln kommen im gesamten Muskel vor und verdanken ihren Namen ihrer spindelartigen Form. Jede Muskelspindel besteht aus einer Bindegewebskapsel, in der sich 10 – 20 *intrafusale* Muskelfasern befinden. Sie liegen parallel zu den quergestreiften oder *extrafusalen* Muskelfasern. Die intrafusalen Muskelfasern sind schmal und besitzen keine Aktin- und Myosinfilamente in ihrem äquatorialen Bereich. Das bedeutet, dass dieser Bereich nicht kontraktil, sondern dehnbar ist. An ihren Enden hat die intrafusale Muskelfaser Aktin- und Myosinfilamente, die es ihr ermöglichen, sich zu kontrahieren.

Es gibt zwei Arten intrafusaler Muskelfasern: die Fasern, bei denen die Kerne in einem Sack auf Höhe des äquatorialen Bereichs zusammenliegen, und die Fasern, deren Kerne in einer Kette im äquatorialen Bereich hintereinander aufgereiht sind. Diese beiden Arten tragen deshalb die Bezeichnungen Kernsackfasern (Nuclear-Bag-Fasern) und Kernkettenfasern (Nuclear-Chain-Fasern). Pro Muskelspindel findet man 1 bis 3 Kernsäcke und 3 bis 7 Kernketten.

Eine dicke sensible Faser, die Ia-Faser, umschließt die nichtkontraktile, dehnbare äquatoriale Zone der intrafusalen Fasern. Diese Ia-Afferenzen haben einen Durchmesser von 17 Å und eine Leitgeschwindigkeit von 120 m/s (432 km/h) und sind damit die schnellsten aller Nervenfasern. Sie bilden die primärsensiblen Endigungen der intrafusalen Fasern. Der sensible äquatoriale Bereich der Nuclear-Chain-Fasern wird zudem von zwei sekundärsensiblen Endigungen innerviert. Hierbei handelt es sich um Fasern der Gruppe II, auch *flower spray endings* genannt.

Die primären Ia-Afferenzen stammen also sowohl aus den Kernsackfasern als auch aus den Kernkettenfasern, während die Gruppe-II-Afferenzen nur aus den Kernkettenfasern stammen.

Die Dehnung des äquatorialen Bereichs, der adäquate Reiz für diese Rezeptoren, kann von einer passiven Dehnung des Muskels, z. B. durch die Schwerkraft, oder einer Kontraktion längs der Gamma-Motoneuronen der kontraktilen Enden der intrafusalen Muskelfasern herrühren, z. B. zur Regelung von Länge und Tonus in den Anti-Schwerkraftmuskeln.

Statische und dynamische Eigenschaften der Muskelspindel

Bei Ausdehnung des äquatorialen Bereichs der Muskelspindel entsteht am sensiblen Ende der afferenten Fasern ein Generatorpotenzial. Dieses Potenzial wird in einer Reihe von Aktionspotentzalen (AP) entlang der afferenten Fasern weitergeleitet.

Die statische Antwort der Muskelspindel stammt von den Kernkettenfasern: Bei Dehnung des äquatorialen Bereichs der Muskelspindel steigt die Frequenz der Aktionspotenziale sowohl in den Ia- als auch in den II-Afferenzen an. Dieser Frequenzanstieg erfolgt proportional zur Größe der Dehnung und kann minutenlang andauern, solange der adäquate Reiz vorhanden ist. Da die Ia- und II-Afferenzen von den Kernkettenfasern stammen, ist es wahrscheinlich, dass diese Rezeptoren die statischen oder tonischen Rezeptoren der Muskelspindel darstellen.

Die dynamische Antwort kommt von den Kernsackfasern: Dabei ist in den Ia-Afferenzen zu Beginn der Antwort auf die Dehnung eine deutliche, aber vorübergehende Erhöhung der Aktionspotenziale zu beobachten. Sie signalisieren eine Veränderung der Muskelspindellänge und gleichzeitig die Geschwindigkeit, mit der die Längenveränderung abläuft. Diese dynamische Antwort auf eine schnelle Dehnung ist heftig und tritt schon bei Dehnungen von wenigen Å und von nur wenigen Millisekunden auf. Sobald die Länge nicht mehr zunimmt, stoppt der Anstieg der Aktionspotenzialfrequenz und fällt in den Ia-Afferenzen bis auf einen Wert zurück, der mit der statischen Antwort der Muskelspindel für diese neue Länge übereinstimmt. Diese statische Antwort ist ebenfalls in den II-Afferenzen vorhanden. Die dynamische Antwort wird nur in den Ia-Afferenzen gegeben und ist wahrscheinlich den Kernsackrezeptoren zuzuschreiben, die nur durch Ia-Fasern innerviert werden. Der plötzlichen Dehnung im äquatorialen Bereich folgt wahrscheinlich durch eine Neuverteilung des Kernbündels, das seine Länge in diesem Bereich hält, eine Adaptation dieses Rezeptors. Eine Verringerung des Generatorpotenzials und gleichzeitig eine Verringerung der Frequenz des Aktionspotenzials ist hierbei die Folge.

Gamma-Innervation der Muskelspindel

Die kontraktilen Enden der Muskelspindel werden durch efferente Neuronen innerviert, die *Gamma-Motoneurone* (γ-Motoneurone). Das Axon des Gamma-Motoneurons hat einen Durchmesser von 5 Å. Das Axon des Alpha-Motoneurons, das die extrafusalen Muskelfasern innerviert, hat einen Durchmesser von 9 – 20 Å. Die Gamma-Motoneurone sind für die Kontrolle der statischen und dynamischen Antworten der Muskelspindeln verantwortlich.

Die kleinen Motoneurone oder Gamma-Neurone, die die intrafusalen Muskelfasern innervieren, machen 50% aller Motoneurone aus, die im Vorderhorn eines Rückenmarksegmentes vorkommen. Einige Gamma-Motoneurone innervieren die intrafusalen Kernkettenfasern (die statischen Gamma-Motoneuronen oder γ-s oder γ-2), andere innervieren die intrafusalen Kernsackfasern (die dynamischen Gamma-Motoneuronen oder γ-d oder γ-1).

Eine Aktivierung von γ-s hat zur Folge, dass ein Frequenzanstieg in den Ia- und II-Afferenzen erfolgt. Bei Aktivierung von γ-d steigt die Frequenz der dynamischen Antwort der Ia-Afferenzen an.

Regulierung der Empfindlichkeit der Muskelspindel

Die Muskelspindeln messen die Länge des Muskels und die Geschwindigkeit seiner Längenveränderung. Ein adäquater Reiz besteht in einer Dehnung des äquatorialen Bereichs. Es bestehen zwei Möglichkeiten, diesen Bereich zu dehnen:

- Erstens durch die Dehnung des gesamten Muskels und
- zweitens durch die Kontraktion der intrafusalen Muskelfasern parallel zu den Gamma-Motoneuronen.

Beide Phänomene können einander wechselseitig verstärken bzw. abschwächen. So verursacht z. B. die Dehnung eines Muskels bei gleichzeitigem Erschlaffen der intrafusalen Fasern lediglich eine geringe oder sogar keine Zunahme der Impulsfrequenz in den Ia- und II-Fasern. Andererseits führt eine Dehnung des Muskels bei gleichzeitiger Kontraktion der intrafusalen Muskelfasern zu einer besonderen Aktivierung der afferenten Fasern. Da die Reizbarkeit des äquatorialen Bereichs hauptsächlich von seinem momentanen Dehnungszustand abhängt, kann der Schwellenwert der Muskelspindel durch die Gamma-Motoneurone nach Bedarf verschoben werden. Eine der wichtigsten Aufgaben der Gamma-Motoneurone ist deshalb, die Reizbarkeit der Muskelspindeln immer in einem für die Längenwahrnehmung günstigen Zustand zu halten.

Aus diesem Grund sind willkürliche Kontraktionen, die gleichzeitig eine Anti-Schwerkraftfunktion haben, meistens suprasegmental gesteuert, so dass auf segmentaler Ebene sowohl die Gamma-Motoneurone als auch die Alpha-Motoneurone erreicht werden. Dieses Prinzip heißt *Alpha-Gamma*-Koaktivität (α-γ-Koaktivität). Damit können die Muskelspindeln gleichzeitig mit der Kontraktion der extrafusalen Muskelfasern die korrekte Länge einnehmen, um im Verlauf der Kontraktion empfindlich genug zu sein. So können Dehnungen, die während dieser Kontraktion erfolgen sollten, wahrgenommen werden.

Gamma-Ring

Die Gamma-Motoneurone machen aus den Muskelspindeln einen *servo-controller* für die Kontraktion. Die Hauptfunktion des Servomechanismus ist es, die Kontraktion der extrafusalen Muskelfasern auf indirekte Weise – über die Muskelspindeln – zu steuern. Dieser Aspekt spielt bei der Tonusregulierung der Anti-Schwerkraftmuskeln eine Rolle. Der Tonus kann auf diese Weise fast ausschließlich segmental gesteuert werden, also gering suprasegmental. So aktiviert der pontile Teil der Formatio reticularis über die retikulär-spinalen Bahnen die Gamma-Motoneurone auf segmentalem Niveau.

Dies wird vom *Size-Effekt* ermöglicht: Die Zellkörper der Gamma-Motoneurone sind kleiner als die der Alpha-Motoneurone. Folglich ist auch ihre Membranoberfläche kleiner, so dass nur eine geringe Depolarisation, also eine geringe Verschiebung von Ladungen nötig ist, um das Membranpotenzial – für die Erregung – auf den Schwellenwert zu bringen. Obwohl die absteigenden Bahnen mit beiden Motoneuronenarten in Kontakt stehen, werden die Gamma-Motoneurone als erste aktiviert.

Die Aktivierung von Gamma-Motoneuronen verursacht die Kontraktion der intrafusalen Fasern. Der äquatoriale Bereich wird proportional zur Verkürzung gedehnt. Infolgedessen steigt die Aktivität der Ia- und II-afferenten Fasern an. Diese Depolarisationen aktivieren die Alpha-Motoneurone im Rückenmark und verursachen die Kontraktion der quergestreiften motorischen Muskelzellen.

Anhaltende Basisaktivität in den Muskelspindel-Afferenzen

In normalem Zustand ist eine leichte, jedoch anhaltende statische Aktivität in den afferenten Fasern der Muskelspindeln vorhanden. Ein Anti-Schwerkraftmuskel, z. B. der M. quadriceps femoris, wird in aufrechter Stellung andauernd gedehnt, da die Kniegelenke dazu neigen, sich unter dem Einfluss der Schwerkraft zu beugen. Hinzu kommt, dass die anhaltende Aktivität der Gamma-Motoneurone gleichfalls den äquatorialen Bereich der intrafusalen Muskelfasern dehnt. Das dient der Tonussteuerung. Ein anhaltendes Aktivitätsmuster mit niedrigen Frequenzen ist also in den Ia- und II-afferenten Fasern der Muskelspindeln vorhanden. Eine Dehnung oder Verlängerung dieser Muskeln wird auf dynamische Weise, also vorübergehend, und auf statische Weise, man spricht auch von konstanter Weise, die Aktivität der Ia-Afferenzen erhöhen. Auf statische Weise werden ebenfalls die II-Afferenzen angesprochen.

Durch die Verkürzung des Muskels über die Alpha-Motoneurone, wird eine Erschlaffung der Muskelspindeln verursacht und eine passagere dynamische Antwort in den Ia-Afferenzen wahrgenommen: ein plötzliches Absinken der Aktionspotenzialfrequenz oder sogar ein zeitweiliger Stillstand. Dies ermöglicht es, sowohl die Verkürzung als auch die Geschwindigkeit der Verkürzung wahrzunehmen. Der Rezeptor für diese Antwort sind die Kernsackfasern. Sobald die Verkürzung einen konstanten Wert eingenommen hat, erscheint in den Ia-Afferenzen erneut eine Aktions-

potenzialfrequenz, die niedriger liegt als diejenige vor der Verkürzung. Hierbei handelt es sich um die statische Antwort der Muskelspindel, ausgehend von den Kernkettenfasern. Dank dieser anhaltenden Basisaktivität werden also sowohl positive als auch negative Längenveränderungen wahrgenommen.

Golgi-Sehnenorgane

Golgi-Sehnenorgane werden durch multiple Endverzweigungen eines Axons gebildet. Sie sind zwischen die kollagenen Fasern der Sehne gewoben und werden von einer fibrösen Kapsel umgeben. Die Golgi-Organe werden von sensiblen Neuronen mit Axonen der Ib-Klasse gebildet. Sie umranken fünfzehn Sehnenfasern, sind ca. 100 µm lang und liegen in Serie zum Muskel. Wenn ein Muskel kontrahiert, werden die kollagenen Fasern in der Sehne gespannt und nähern sich aneinander an. Aufgrund der dabei entstehenden Verengung werden die Nervenendigungen des Golgi-Organs komprimiert und ein Stimulus wird ausgelöst. Der adäquate Reiz ist also eine Spannungsveränderung in der Sehne. Auf diese Weise zeigt das Golgi-Organ das Maß der Muskelkontraktion und die durch den Muskel gelieferte Kraft an. Bei Veränderung der Spannung wird ein Generatorpotenzial angeregt, dies hat eine Reihe von Aktionspotenzialen zur Folge, die in die Ib-Fasern, die einen geringeren Durchmesser als die Ia-Fasern haben, weitergeleitet werden. Die Rezeptoren reagieren sowohl bei Kontraktion als auch bei Dehnung des Muskels. Der Schwellenwert liegt höher als derjenige der Muskelspindeln. Auch die Entladungsfrequenz der Ib-Fasern ist geringer als die der Ia-Fasern.

Die Sehnenorgane weisen ebenfalls statische und dynamische Reaktionen auf. Sie reagieren intensiv auf plötzliche Spannungszunahme in Form einer dynamischen Antwort. Nach einer Fraktion von einer Sekunde – es besteht eine gewisse Adaption – sinkt die Frequenz der Aktionspotenziale in den Ib-Fasern auf einen geringeren konstanten Wert, was einer statischen Antwort entspricht. Der Golgi-Sehnenkörper gibt Informationen bezüglich der in den Muskelfasern entwickelten Spannungskraft an das zentrale Nervensystem weiter.

Zusammenspiel zwischen Muskelspindeln und Sehnenorganen

Ein Muskel in Ruhestellung verfügt über eine bestimmte Länge, die durch die Muskelspindeln wahrgenommen wird, sowie über eine bestimmte Spannung, die durch die Golgi-Sehnenorgane gemessen wird. Sie haben ihre charakteristischen Aktionspotenzialfrequenzen in den Ia- und Ib-Fasern, jeweils in Übereinstimmung mit ihrer Länge und Spannung.

Eine passive Dehnung vergrößert sowohl die Länge als auch die Spannung im Muskel. Daraus folgt eine Erhöhung der Entladungsfrequenz in den Ia- und Ib-Fasern, mit dem dynamischen Aspekt, einer zeitweiligen Erhöhung der Frequenz, und unmittelbar danach dem statischen Aspekt, der geringeren konstanten Frequenz. Es werden Länge und Spannung sowie die Geschwindigkeit der Veränderung gemessen.

Bei Aktivierung eines Muskels durch das Alpha-Motoneuron tritt eine Verkürzung der extrafusalen Fasern auf, also eine Erhöhung der Spannung. Die Muskelspindeln dagegen werden zusammengedrückt. Dadurch sinkt die Entladungsfrequenz in ihren Afferenzen ab. Bei großen Verkürzungen kann sie sogar null erreichen. Dies geschieht unter einem dynamischen und einem statischen Aspekt in den Ia-Afferenzen und einem statischen Aspekt in den II-Afferenzen. Die durch die extrafusalen Muskelfasern entwickelte Muskelkraft aktiviert jedoch die Golgi-Organe. Die Ib-Afferenzen steigern die Aktionspotenzialfrequenz, gleichzeitig mit einem dynamischen und statischen Aspekt.

Bei der Aktivierung von Gamma-Motoneurone erkennt man als Folge der Dehnung des äquatorialen Bereichs der Muskelspindeln einen Anstieg der Aktivität in den Muskelspindelafferenzen. Zu diesem Zeitpunkt verfügt man über keine assoziierte Steigerung der Entladungsfrequenz in den Ib-Golgi-Afferenzen. Auf die Aktivierung der Muskelspindel-Afferenzen folgt eine Aktivierung der Alpha-Motoneurone des Muskels und somit eine Kontraktion. Jetzt steigert sich die Aktivität der Ib-Afferenzen aufgrund der entwickelten Spannungskraft der intrafusalen Muskelfasern.

2.12.3 Kontraktionsmechanismus

Das Elektronenmikroskop hat viele Geheimnisse der zellulären Strukturen enthüllt. So wird es möglich, die chemischen und mechanischen Ursprünge der Muskelkontraktion in einer Hypothese zu formulieren. Obwohl immer noch verschiedene Fragen offen bleiben, erscheint es angemessen, die *Sliding-Filament-Theorie* vorläufig als Hypothese anzunehmen, da diese gut zu dem passt, was bis jetzt über die Molekularstruktur des Muskels bekannt ist.

Sliding-Filament-Theorie

Die Sliding-Filament-Theorie besagt: Ein Muskel kann sich verlängern oder verkürzen, indem die

dicken und dünnen Filamente in- und auseinander gleiten, ohne dass diese ihre jeweiligen Längen verändern.

Beim Sarkomer im Ruhezustand liegen die dicken und dünnen Filamente über einen ansehnlichen Teil ihrer Länge direkt nebeneinander. Während einer Kontraktion verändern weder die dicken noch die dünnen Filamente ihre Länge. Nachdem dies unter dem Elektronenmikroskop festgestellt wurde, musste die Folgerung dahingehen, dass die Kontraktion auf einem weiteren Ineinanderschieben der Filamente beruht. Diese Hypothese wurde durch H. E. Huxley vorgestellt und ist heute aufgrund direkter und indirekter Wahrnehmungen allgemein anerkannt.

Der eigentliche Kontraktionsmechanismus spielt sich im A-Streifen ab, in dem sich die dicken und dünnen Filamente überlappen. Aktin und Myosin wirken dabei auf folgende Weise aufeinander ein: Im Ruhezustand bindet ATP an die ATPase-Stelle auf dem Myosinkopf. Myosin benötigt Aktin als Kofaktor für den Abbau von ATP, um daraus Energie zu gewinnen. Im ruhenden Muskel kann Myosin nicht auf Aktin reagieren, da die Bindungsstellen der F-Aktinfilamente durch den Troponin-Tropomyosin-Komplex blockiert werden. Sind jedoch Ca^{2+}-Ionen vorhanden, so binden diese sich an die Troponin-C-Untereinheiten des Troponins. Hierdurch verändert sich die räumliche Struktur der Troponin-Untereinheiten, so dass das Tropomyosinmolekül tiefer in die Nut der Aktinhelix rutscht. So geraten die Bindungsstellen der Aktin-G-Moleküle weiter nach außen und können nun auf die Myosinköpfe reagieren. Da eine Brücke zwischen dem Myosinkopf am dicken Filament und dem G-Aktinmolekül im dünnen Filament besteht, wird ATP in ADP, P_i gespalten und Energie freigesetzt – mit der Folge dass der Kopf und das angrenzende kleine Stabstückchen des Myosins umgebogen wird. Da Aktin an Myosin gebunden ist, wird durch dieses Umbiegen das Aktinfilament über das Myosinfilament gezogen (Abb. 2.**135**).

Obwohl eine große Anzahl von Köpfen über die dicken Filamente hinausragt, ist zu jedem Zeitpunkt nur ein kleiner Teil davon mit den Aktinmolekülen in Kontakt. Während das Aktinfilament jedoch entlang des Myosins gezogen wird, kommen jeweils andere Köpfe mit den Aktinmolekülen in Kontakt und die alten Brücken werden erst dann gelöst, wenn das Myosin ein neues ATP-Molekül gebunden hat. Hierdurch gerät der Myosinkopf wieder in seine alte Stellung und wird einen neuen Kontakt mit Aktin eingehen, so dass ein neuer Kontraktionszyklus beginnen kann.

Die Kontraktion, die bis zu einem vollständigen Ineinanderschieben von Aktin und Myosin führen kann, setzt sich fort, bis kein ATP mehr vorhanden ist oder alle Kalziumionen verschwunden sind und

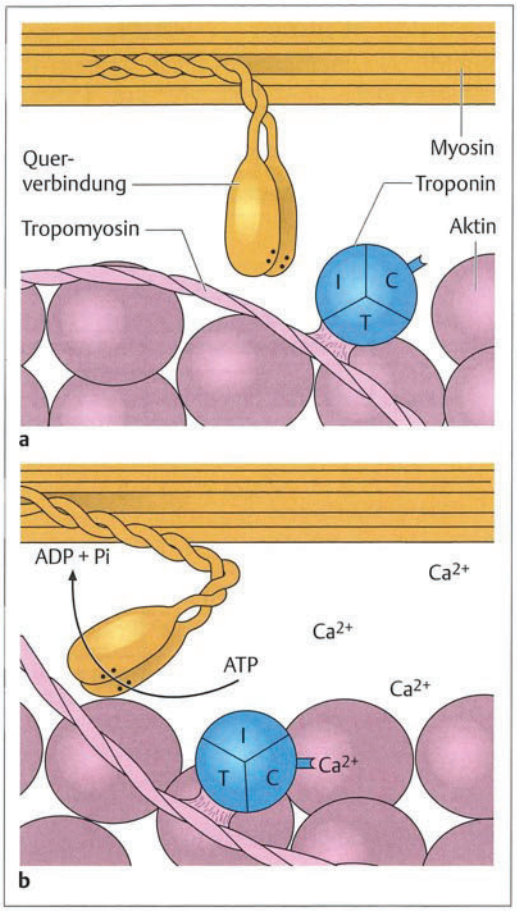


Abb. 2.**135** Kontraktionsmechanismus.

der Tropinin-Tropomyosin-Komplex erneut die Bindungsstelle für Myosin auf dem Aktinmolekül bedeckt.

Während der Kontraktion verändert sich der A-Streifen (dicke Filamente) nicht in der Länge, die I-Streifen werden kürzer und können sogar ganz verschwinden, je nachdem wie weit die dünnen Filamente zwischen die dicken Filamente gezogen werden. Gleichzeitig verschwindet der H-Streifen in dem Maße, in dem in der Mitte des Sarkomers die dünnen Filamente aufeinanderzubewegt werden und dort schließlich über einen kurzen Abstand längs ineinander geschoben werden können – mit dem Ergebnis, dass der gesamte Muskel durch die kumulative Wirkung aller Sarkomere kürzer wird (Abb. 2.**136**).

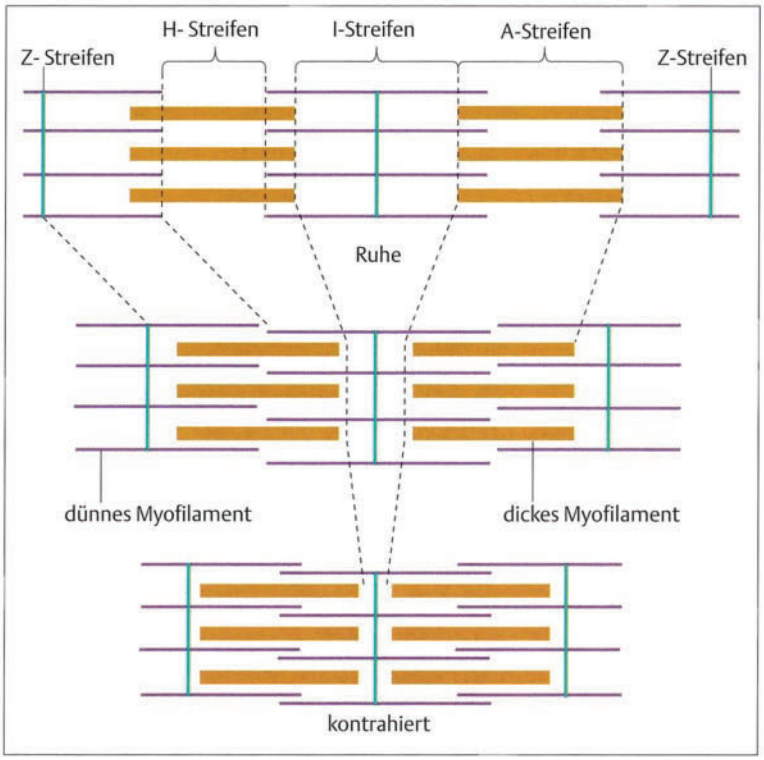


Abb. 2.**136** Während der Kontraktion bleibt die Länge des A-Streifens erhalten, die I-Streifen werden kürzer oder verschwinden.

Notwendige Prozesse für die Kontraktion

Im Folgenden sind die verschiedenen Prozesse, die sich vor, während und nach der Muskelkontraktion abspielen, in ihrer zeitlichen Abfolge aufgelistet:

- Aktionspotenzial im motorischen Nerv,
- Aktionspotenzial wird zur motorischen Endplatte weitergeführt,
- Acetylcholin wird im präsynaptischen Raum frei,
- Diffusion von Acetylcholin durch die synaptische Membran,
- Acetylcholin besetzt die Rezeptorenstellen auf der postsynaptischen Membran,
- lokale Depolarisierung (EPSP),
- Aktionspotenzial wird weitergeführt und gelangt über die T-Tubuli zum sarkoplasmatischen Retikulum,
- Kalzium wird aus den Zisternen des sarkoplasmatischen Retikulums frei,
- Bindung von Kalzium an Troponin,
- Tropomyosin wird räumlich neu geordnet,
- Querverbindungen zwischen Aktin und Myosin
- Aktin-+ Myosin-ATPase – Aktomyosin-ATPase,
- Aktomyosin-ATPase – Aktomyosin + ADP + P_i + Energie,
- Kraftentwicklung durch „Kippen" von Myosinköpfen,
- Kontraktion,
- ATP bindet sich an Myosinbrücken,
- Aktomyosinbrücken werden abgebaut,
- dieser Kuppeln-Entkuppeln-Prozess hält so lange an, wie die Kalziumkonzentration hoch genug ist, um das Troponin-Tropomyosin-System zu hemmen.
- Kalziumionen ziehen sich ins sarkoplasmatische Retikulum zurück (aktiver Transport),
- Inhibition des Troponin-Tropomyosin-Komplexes,
- Entspannung.

2.12.4 Kraftentwicklung im Muskel

Muskelkraftbestimmende Faktoren

Neben der Länge des Muskels und der Geschwindigkeit des Zusammenziehens wird die Muskelspannung durch verschiedene Faktoren beeinflusst, die nachfolgend kurz vorgestellt werden.

Rekrutierung motorischer Einheiten

Gemäß dem Prinzip der Muskelfaserrekrutierung werden bei zunehmender Spannung erst die kleinsten motorischen Einheiten rekrutiert und daraufhin die größeren (Abb. 2.**137**). Auf diese Weise verlaufen Bewegungen mit niedrigen Spannungen in feinen, gradualen Schritten, im Gegensatz zu Bewegungen, die mit dem Einsatz größerer Kräfte, d. h. mit der Rekrutierung großer motorischer Einheiten, einhergehen. Diese Rekrutierung erfolgt gemäß einer Ordnung, die durch das Maß an Exzitabilität, Exzitationsfrequenz und Ermüdbarkeit bestimmt wird.

Physiologischer Querschnitt der Muskelfasern

Dicke Muskelfasern besitzen mehr kontraktile Proteine als dünne Fasern, so dass auch die Muskelkontraktionskraft davon beeinflusst wird. Untersuchungen haben gezeigt, dass ein hypertrophierter Muskel mehr Bindegewebe enthält, so dass der Muskel selbst gegen Verletzungen während intensiver Arbeit kompakter, kräftiger und resistenter ist. Übertriebenes Krafttraining kann ebenfalls Einfluss auf die Anzahl von Muskelfasern haben. Es kann eine Hyperplasie entstehen.

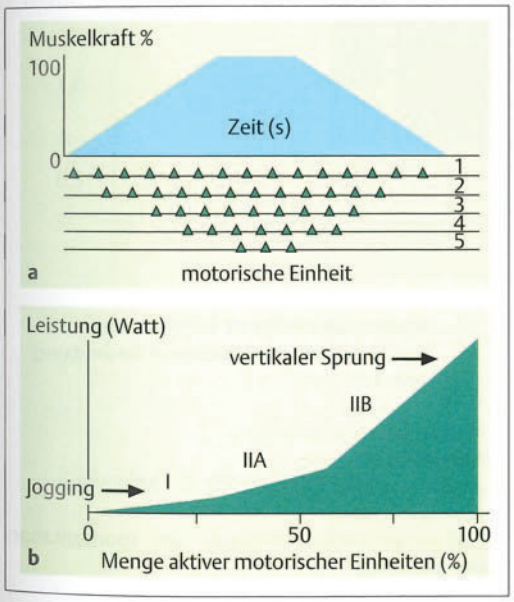


Abb. 2.**137** Schematische Darstellung der Rekrutierung der motorischen Einheiten. **a** in einer bestimmten Zeiteinheit. **b** in Abhängigkeit zur Leistung.

Muskelfaserarten

Die Literatur nennt hauptsächlich zwei Muskelfaserarten: Typ I oder Slow-twitch-Fibres und Typ II oder Fast-twitch-Fibres. Sie weisen jeweils ihr typisches mechanisches Verhalten auf und sind durch unterschiedliche Exzitationsschwellen- und Frequenzen gekennzeichnet (Abb. 2.**138** u. Abb. 2.**139**).

Merkmale der Typ-I-Fasern:
- besitzen wenig ATPase beim Myosin
- sind langsam kontrahierend
- oxidativ (fatigue resistant)
- viel Myosin
- reich an Glykogen und aeroben Enzymen
- langsamer Twitch
- niedrige Kraftentwicklung

Merkmale der Typ-II-Fasern:
- schnell kontrahierend
- schneller Twitch
- geringes Ausdauervermögen
- geringes Vorhandensein von Myosin
- hohe Phosphorylase-Aktivität
- hauptsächlich anaerobe Energiegewinnung
- hohe Kraftentwicklung

Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Typ-II-Fasern in drei Gruppen unterteilt werden können:

- Typ IIa (oxidativ-glykogenolytisch, fatigue resistant),
- Typ IIb (glykogenolytisch, fast fatigued) und
- Typ IIc (nicht differenziert, ca. 1 %).

Die Muskelfaserzusammensetzung wird also einen wichtigen Einfluss auf die Tatsache haben, ob der

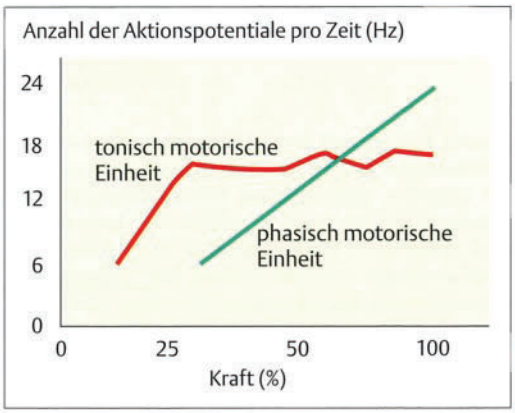


Abb. 2.**138** Unterschiedliche Anzahl der Aktionspotenziale bei tonischen und phasischen motorischen Endplatten.

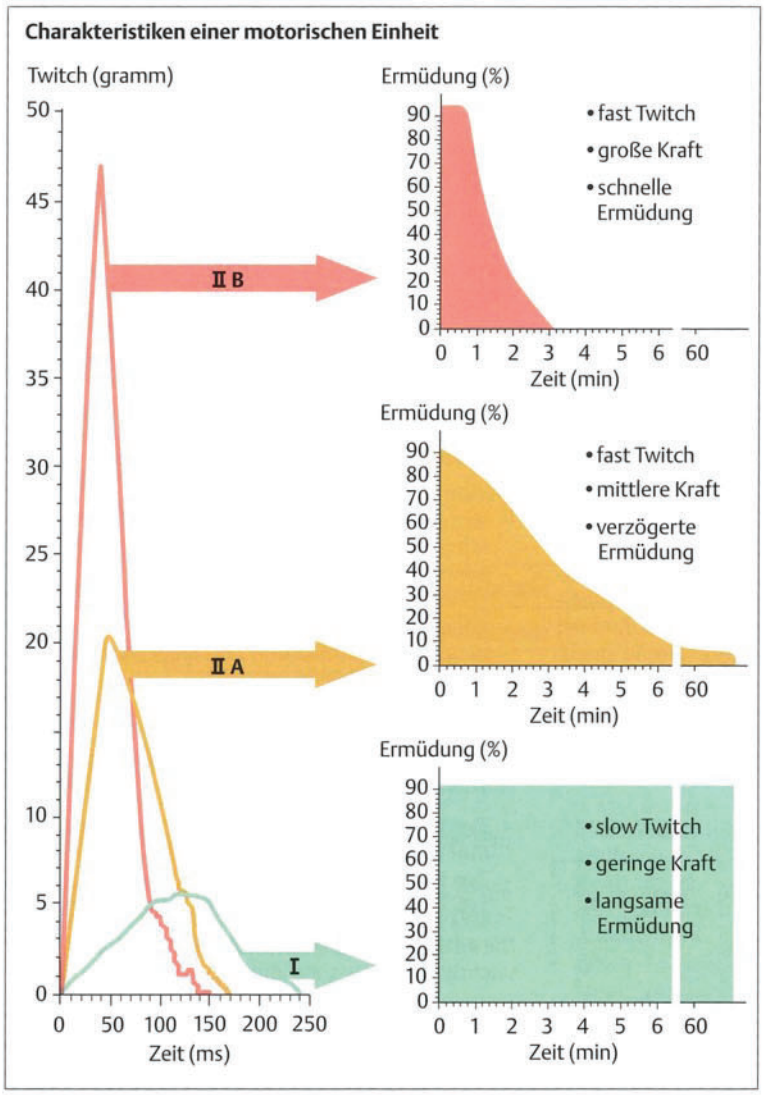


Abb. 2.**139** Unterschiedliche Muskelfaserarten mit typischem mechanischem Verhalten.

Muskel sich schnell und kräftig oder aber langsam und weniger kräftig zusammenziehen kann. Dank der Tatsache, dass mehrere Muskelfaserarten vorhanden sind, erscheint es logisch zu unterstellen, dass bestimmte Trainingsstimuli auch bestimmte Veränderungen auf das Niveau der Muskelfaserzusammensetzung bewirken. Dies kann durch das Gewinnen von Muskelbiopsien festgestellt werden.

Andere Muskelkraft bestimmende Faktoren, die ebenfalls von Bedeutung sein können

- Muskelfaserverteilung
- Muskelfaseraufbau
- physiologischer Querschnitt des Muskels
- Kontraktionsart
- Arthrokinematik: Mechanik der momentanen Gelenkachsen
- Insertionswinkel
- usw.

b. 2.**139** Unterschiedli-
e Muskelfaserarten mit
ischem mechanischem
halten.

aft bestimmende
nfalls von Bedeutung

nitt des Muskels

anik der momentanen

Kraft-Längen-Relation

Die Kraft oder Spannung, die der Muskel entwickeln kann, variiert mit der Länge, in der er stimuliert wird. Diese Kraft-Längen-Relation kann einfach demonstriert werden, indem eine Muskelfaser in unterschiedlichen Längen isometrisch und tetanisch stimuliert wird (Abb. 2.**140**).

Die Muskelfaser erreicht ihre Maximalkraft aus der Ruhelänge. Wird der Muskel auf kürzere Längen zusammengezogen, so wird seine Kraft deutlich geringer. Ebenso verhält es sich, wenn der Muskel gedehnt wird. Diese Unterschiede in der Muskelspannung sind hauptsächlich Folge struktureller Veränderungen im Sarkomer.

Die maximale isometrische Spannung kann nur bei der Ruhelänge des Sarkomers (2,0 – 2,5 µm) entstehen, da die Anzahl der Aktin-Myosin-Brücken bei diesen Längen optimal ist. Wird das Sarkomer länger, so ist die Überlappung weniger günstig und die Anzahl an Aktin-Myosin-Brücken geringer – also weniger Kraft vorhanden. Sarkomere, die kürzer sind als ihre Ruhelänge, können auch weniger Kraft ausüben, da hier die dünnen Filamente überlappen können, die funktionell in die andere Richtung polarisiert sind, und deshalb wenig Aktin-Myosin-Brücken zulassen.

Wenn das Verhältnis zwischen Spannung und Länge des sich isometrisch zusammenziehenden Muskels gemessen wird, müssen sowohl die aktiven als auch die passiven Komponenten berücksichtigt werden. Die aktive Spannung wird durch die kontraktilen Elemente und die passive Spannung durch diejenigen Komponenten produziert, die gedehnt werden, wenn der Muskel seine Ruhelänge überschreitet. Diese passive Spannung wird hauptsächlich durch die parallel- und serienelastischen Komponenten entwickelt. Das Spannungs-Längen-Verhältnis ist die Summe der aktiven und passiven Komponenten. Aus der Kurve in Abb. 2.**141** kann Folgendes abgelesen werden: Wenn der Muskel über seine Ruhelänge hinaus zunehmend ausgedehnt wird, erhöht sich die passive Spannung, während die aktive Spannung reduziert wird.

Die meisten monoartikulären Muskeln werden selten so weit gedehnt, dass ihre passive Spannung eine signifikante Rolle spielt. Bei den mehrgelenkigen Muskeln kommt es viel häufiger zu extremen Längen-Spannungs-Verhältnissen. So können z. B. die ischiokruralen Muskeln bei vollständiger Flexion des Kniegelenks keine große Kraft entwickeln. Wenn bei Hüftflexion das Kniegelenk gestreckt wird, werden diese Muskeln so gedehnt, dass die passive Spannung eine weitere Elongation verhindert. Das Kniegelenk beugt sich, wenn das Hüftgelenk weiter flektiert wird.

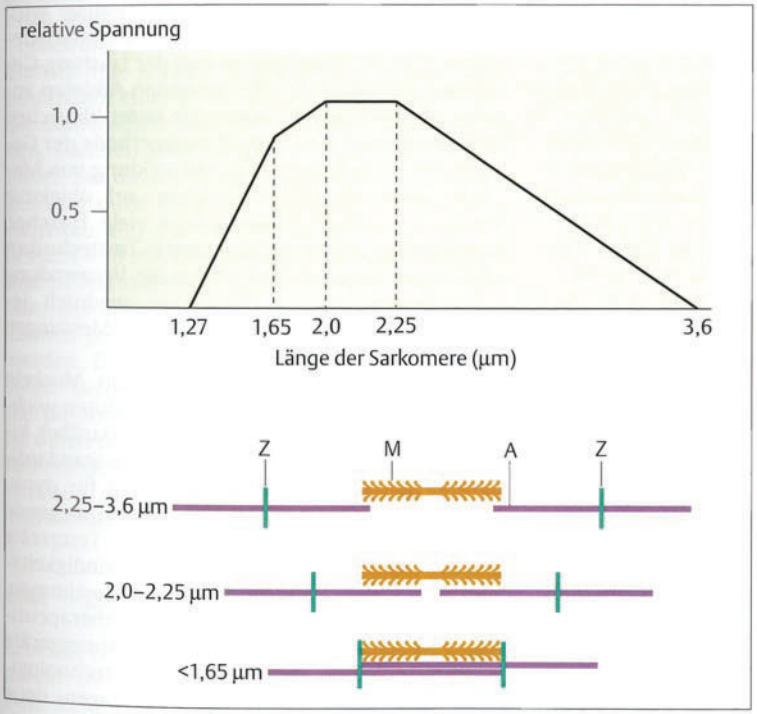


Abb. 2.**140** Verhältnis zwischen Kraft und Länge eines Muskels.

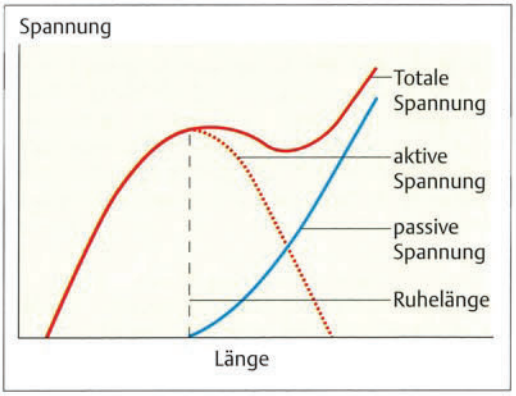


Abb. 2.**141** Die passive Spannung nimmt zu, wenn ein Muskel über seine Ruhelänge hinaus gedehnt wird.

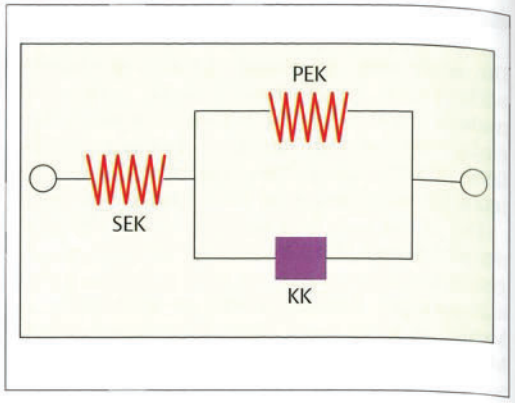


Abb. 2.**142** Muskelmodell nach Hill.

Um die Muskelwirkung, d. h. die Entwicklung von Kraft unter bestimmten Umständen, besser zu verstehen, wird häufig auf das Muskelmodell nach Hill (1950) verwiesen. Das mechanische Verhalten des Muskels kann hiermit z. T. erklärt werden, besser gesagt, bestimmte Verhaltensweisen des Muskels, die im Labor beobachtet werden, erhalten durch dieses Modell eine sinnvolle Bedeutung.

Muskelmodell nach Hill

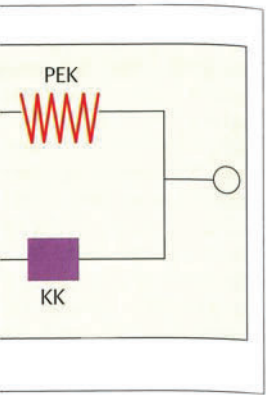
Das biomechanische Muskelmodell nach Hill beruht auf drei wohlbekannten Muskelteilen (Abb. 2.**142**), nämlich der kontraktilen Komponente (KK), also dem aktiven Teil, der sich zusammenzieht, der parallel-elastischen Komponente (PEK), die sich aus Faszien, Epimysium, Perimysium und dergleichen ergibt, sowie der seriell-elastischen Komponente (SEK), sie steht in Serie mit der kontraktilen Komponente und kann als Sehne des Muskels angesehen werden.

Während der Kontraktion nehmen diese drei Komponenten auf das Gesamtverhalten des Muskels großen Einfluss. (Die Anheftungswinkel der Sehnen werden hierbei nicht berücksichtigt.) Bei Ausführung einer Bewegung wird die Kraft im ersten Teil der Verkürzung aufgebaut. Dies bedeutet, dass die kontraktile Komponente bereits verkürzen kann, ohne dass der Muskel in der Länge abnimmt. Erst wenn die Kraft auf die äußere Masse größer wird als die Schwerkraft, wird der Muskel sich verkürzen und die Masse sich bewegen. Die serienelastische Komponente spielt hier eine entscheidende Rolle, da sie sich erst unter dem Einfluss der Kontraktion ausdehnen wird. Während des Verlaufs der Kontraktion kann sich der Muskel als Ganzes noch verkürzen, ohne dass die kontraktile Komponente selbst noch kürzer wird. Die Arbeit wird mithilfe der viskoelastischen Energie, die als Folge der vorhergehenden Dehnung in der serienelastischen Komponente gespeichert wurde, geleistet.

Muskelkraft und Geschwindigkeit

Die letzten Jahrzehnte haben sich bezüglich Testen und Messen von Muskelfunktionen durch die Einführung isokinetischer Dynamometer ausgezeichnet. Diese spezielle Form von Bewegung wird hauptsächlich zur Bestimmung des Kraft-Geschwindigkeits-Verhältnisses und der Leistung-Geschwindigkeits-Relation bei gesunden Athleten angewandt. Gleichzeitig werden sie unter klinischen Bedingungen als eine Bewertungsmethode der Gelenkfunktion eingesetzt. Die Entwicklung von Methoden, um die Muskelfunktion auf objektive Weise zu bestimmen, beschäftigt viele Forscher. Zuverlässige und reproduzierbare Testtechniken sind in der Vergangenheit durch die Verwendung der Kabeltensiometrie entstanden, wodurch jedoch nur statische oder isometrische Messungen möglich waren.

Die dynamischen Eigenschaften von Muskeln wurden nicht berücksichtigt. Folglich fehlten wichtige Elemente der Muskelfunktionen. Darüber hinaus wurde deutlich, dass eine bessere Standardisierung und Kontrolle von Testgeräten für dynamische Konditionen nicht nur für grundlegende Untersuchungen wie Trainings- und Testgeräte und als Methode, um die Kraft-Geschwindigkeits-Relationen von Muskelgruppen zu bestimmen, sondern gleichzeitig für klinische und therapeutische Zwecke als Kontroll- und Bewertungsgeräte notwendig wurde. Der gegenwärtige, technologische Stand hat natürlich dazu beigetragen, neue



l nach Hill.

h kürzer wird. Die Arbeit
elastischen Energie, die als
en Dehnung in der serien-
e gespeichert wurde, ge-

d Geschwindigkeit

aben sich bezüglich Testen
lfunktionen durch die Ein-
Dynamometer ausgezeich-
orm von Bewegung wird
stimmung des Kraft-Ge-
isses und der Leistung-Ge-
bei gesunden Athleten an-
werden sie unter klinischen
ewertungsmethode der Ge-
. Die Entwicklung von Me-
kelfunktion auf objektive
beschäftigt viele Forscher.
oduzierbare Testtechniken
eit durch die Verwendung
entstanden, wodurch je-
r isometrische Messungen

genschaften von Muskeln
htigt. Folglich fehlten wich-
kelfunktionen. Darüber hi-
ass eine bessere Standardi-
von Testgeräten für dyna-
cht nur für grundlegende
Trainings- und Testgeräte
lie Kraft-Geschwindigkeits-
elgruppen zu bestimmen,
r klinische und therapeuti-
oll- und Bewertungsgeräte
gegenwärtige, technologi-
ch dazu beigetragen, neue

Geräte mittels modernster Computer-, Mikrochip- und Softwaretechniken zu entwickeln. Verschiedene Autoren stimmen darin überein, dass das Testen der Muskelkraft für Diagnose und Therapie bei neuromuskulären und Muskelskelett-Erkrankungen essenziell ist.

Auch im Sport wird die Messung der Kraft als interessanter Parameter für die Steuerung von Krafttrainingsprogrammen angesehen. Gerade deshalb, weil unterstellt wird, dass isokinetische Dynamometer den dynamischen Aspekt von Kraft messen, ist es immer populärer geworden.

2.12.5 Biochemische Prozesse im Muskel

Ein gemeinsamer Faktor für die verschiedenen motorischen Eigenschaften von Bewegung ist *Energie*, da die Muskeln sich erst unter Verbrauch von Energie kontrahieren können. Die Art und Weise, wie der Mensch seine Energievorräte nutzt, ist zu einem großen Teil von seiner physischen Kondition abhängig, jedoch auch von der physischen Aktivität selbst. Gute Trainings- und Übungsprogramme können das Leistungsvermögen erheblich verbessern, indem Energievorräte verändert oder vergrößert werden. Für die Erstellung von Trainings- und Übungsprogrammen ist deswegen die Kenntnis von Bereitstellung, Verbrauch und Speicherung der Energie erforderlich. Eine Mindestkenntnis der biochemischen Prozesse in der Muskelzelle ist eine erste Voraussetzung dafür.

Nahrung stellt eine indirekte Energiequelle dar. Einmal im Körper, durchläuft ein Nahrungsbestandteil eine Reihe von chemischen Prozessen, die Stoffwechsel oder *Metabolismus* genannt werden. Dadurch wird *Adenosintriphosphat* (ATP) gebildet, die direkte Energiequelle. Für optimale Ergebnisse muss ATP – einmal durch die physische Aktivität, also die Kontraktion der Muskeln verbraucht – so schnell wie möglich wieder aufgebaut und zu den aktiven Körperteilen transportiert werden. Bei Kenntnis dieser metabolen Reaktionen können geeignete Trainingsprogramme aufgestellt werden. Diese Programme müssen folgende Faktoren berücksichtigen: Den Ernährungszustand, die physische Kondition, die u. a. gekennzeichnet ist durch das Auftreten oder Ausbleiben von Muskelermüdung, den körperlichen Zustand, die Konstitution, das Spezifische des Programms und die Wärmebalance.

Zelluläre Basis biochemischer Prozesse

Lebende Zellen werden in zwei Hauptgruppen eingeteilt. Die *Prokaryonten*, dazu gehören z. B. Bakterien. Kennzeichnend für Bakterien ist das Fehlen von Zellkern, Mitochondrien/Chloroplasten und anderen Organellen. Und die *Eukaryonten*, dazu gehören z. B. einzellige Tiere, Pflanzen, Protozoen, Pilze. Die Zelle der Eukaryonten besteht aus drei Hauptbestandteilen:

- Zytoplasma
- Plasmamembran
- Kern

Das *Zytoplasma* enthält eine Grundsubstanz, in der verschiedene Strukturen liegen und die von der Außenwelt durch die Plasmamembran abgeschieden wird. Die Organellen, die einen Teil des Zytoplasmas bilden, kommen in nahezu allen Eukaryonten vor. Sie werden von einer Membran umgeben und enthalten Enzyme, die am Zellmetabolismus teilnehmen, z. B. Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat, Lysosomen. In einem Teil des Zytoplasmas, dem Zytosol (der Teil, in dem man keine spezifischen Organellen feststellen kann), findet gleichfalls eine metabole Aktivität statt.

Die *Plasmamembran* umgibt das Zytoplasma (ist also mit der extrazellulären Flüssigkeit in Kontakt) und dient als selektive Barriere, die das Ein- und Austreten von Stoffen reguliert. Sie kann den Transport spezifischer Substanzen durch diese Barriere aktiv fördern und spielt gleichzeitig als Erkennungsort für andere Zellen eine Rolle. Die Zellmembranen bestehen hauptsächlich aus Eiweißen und Phospholipiden, in geringem Maße aus Kohlenhydraten.

Der *Zellkern* ist meist rund und liegt mehr oder weniger im Zentrum der Zelle. Er besteht aus drei Bestandteilen:

- Chromatin (mit den Chromosomen, DNA, Synthese aus mRNA, tRNA, rRNA),
- Nukleolus (für die Kodierung des ribosomalen RNA) und
- Karyolymphe (eiweißreiche Flüssigkeit zwischen Chromosomen und Nukleolen, für den Transport von RNA).

Einige Strukturen des Zytoplasmas (Organellen) erfordern im Rahmen dieser Ausführungen unsere spezielle Aufmerksamkeit, da Synthese und Abbau von Eiweißen (Proteine), Kohlenhydraten und Fetten in bestimmten (spezifischen) Organellen des Zytoplasmas erfolgen.

Die *Mitochondrien* übertragen die chemische Energie metaboler Stoffe im Zytoplasma in für die Zelle gut zugängliche Energie. Sie wird in energiereichen Verbindungen gespeichert, aus denen unverzüglich die nötige Energie für die Zellarbeit (in osmotischer, mechanischer, elektrischer oder chemischer Art) freigesetzt wird.

Zu metabolisierende Stoffe in der Zelle werden in den Mitochondrien durch die katalysierende Ak-

tivität der Enzyme des Zitronensäurezyklus (Krebszyklus) abgebaut. Das Endprodukt ist ATP mit der Produktion von CO_2 und Wasser. Abbauprozesse von Eiweißen, Kohlenhydraten und Fetten erfolgen außerhalb der Mitochondrien in der Zytoplasma-Matrix. Gleichzeitig sind die Mitochondrien für die Regelung des Kalziumgehaltes im Zytoplasma verantwortlich.

Das *endoplasmatische Retikulum* ist ein Netzwerk von Membranen in der Grundsubstanz des Zytoplasmas und spielt bei der Synthese von Eiweißen und Kohlenhydratteilen der Glykoproteine eine Rolle. Eine spezielle Erscheinungsform des endoplasmatischen Retikulums ist das *sarkoplasmatische Retikulum* der Muskelzellen, das hauptsächlich bei der Auswechslung von Kalziumionen und damit bei der Kontraktion eine Rolle spielt.

Der *Golgi-Apparat* nimmt einen scharf abgegrenzten Platz im Zytoplasma der Zelle ein. Die Funktion des Golgi-Apparates dient in der Regel der Drüsenzelle (Konzentration und Speicherung von Sekretionsprodukten). Außerdem werden die im endoplasmatischen Retikulum synthetisierten Eiweiße zum Golgi-Komplex transportiert, gesammelt, mit anderem Material angedickt und schließlich abgebaut, so dass dieses Sekret, umgeben von einer Membran, ins Zytoplasma gelangt (Lysosomen; sie enthalten eine große Anzahl von Enzymen).

Energiequellen

Wichtige Teile der Zelle sind nun bekannt. Jetzt geht es um die Frage, wie die Zelle an Energie gelangen kann. Übertragen auf den Muskel bedeutet das: Wie verschafft sich die Muskelzelle ihre Energie, um Aktivitäten ausführen, d. h. sich zusammenziehen zu können?

Energie ist das Vermögen, Arbeit zu verrichten. Arbeit wird dabei als die Kraft definiert, die über eine bestimmte Strecke ausgeübt wird. Folglich sind Arbeit und Energie Begriffe, die nicht getrennt voneinander gesehen werden können. Um Arbeit zu liefern, ist Energie notwendig. Energie wird unter Zuhilfenahme eines integrierten Netzwerks chemischer Reaktionen (*Metabolismus*) aus der Umgebung aufgenommen. Beim Metabolismus der lebenden Zelle werden folgende Stufen unterschieden:

Stufe 1: Extraktion chemischer Energie aus dem extrazellulären Milieu (Nahrung, Licht)
Stufe 2: Abbau der Nahrung in Vorstufen (Bausteine)
Stufe 3: Aufbau von Eiweißen, Fetten, Zuckern und anderen Zellkomponenten
Stufe 4: Umsetzung bestimmter Stoffe in andere

Es finden mehr als tausend chemische Reaktionen statt, um die nötige Energie liefern und speichern zu können, wobei die *Art* dieser Reaktionen beschränkt ist. Die Reaktionsmechanismen sind in den meisten Fällen einfach aufgebaut. So ist z. B. die Anzahl der Moleküle, die bei der lebenden Zelle eine Rolle spielt, auf einige hundert beschränkt, und die metabolen Reaktionen sind meistens durch einige gemeinsame Wege, man spricht von den *common pathways*, geregelt.

Merke

Es gibt sechs Energiearten: mechanische, chemische und elektrische Energie sowie Kernenergie, Wärme und Licht. Jede Energieart kann in eine andere überführt werden, ohne dass dabei Energie verlorengeht.

Wenn jemand durch Muskelwirkung eine Arbeit verrichten möchte, so wird chemische Energie (aufgenommen durch Nahrung) in mechanische Energie umgesetzt. Zunächst muss jedoch chemische Energie in elektrische Energie umgewandelt werden, um z. B. Nervensignale anzuregen, die den Muskeln entsprechende Reize vermitteln.

Energie wird durch den *Katabolismus* geliefert, d. h. durch den Abbau von großen komplexen organischen Molekülen in kleinere Bestandteile. Katabole und anabole Prozesse greifen häufig ineinander, da absorbierte Nährstoffe abgebaut werden, um daraus neue organische Strukturen aufzubauen. Im Allgemeinen wird die Zelle, wenn sie über alle nötigen Komponenten verfügt, durch den Abbau von Kohlenhydraten Energie aufbauen. Fette (Lipide) werden in geringerem Maße katabolisiert, Aminosäuren nur selten.

Komplexe Moleküle sind aus unterschiedlich miteinander kombinierten Atomen aufgebaut. Manche Moleküle werden durch schwache Bindungen zusammengehalten, deren Bildung nur wenig Energie verbraucht, gleichzeitig wird auch nur wenig Energie frei werden, wenn diese Bindungen gebrochen werden. Mehr Energie ist erforderlich, wenn kovalente Bindungen gebildet werden, da die beteiligten Atome Elektronen „teilen". So wird auch wesentlich mehr Energie frei, wenn eine kovalente Bindung gebrochen wird. Einige kovalente Bindungen werden relativ leicht gebildet, haben also einen niedrigeren Energiegehalt, andere jedoch halten sehr viel Energie bereit. Das sind die *Hochenergiebindungen*. Die Gesamtenergie einer solchen Bindung, z. B. der Bindung zwischen zwei Wasserstoffatomen (H_2), ist stets die gleiche. Wenn diese Bindung bricht, wird Energie in Form von Wärme frei oder für die Bildung anderer Energiearten verwendet.

Direkt verfügbare Energie: ATP

Lebende Zellen benötigen eine konstante Zufuhr freier Energie, hauptsächlich um mechanische Arbeit (Muskelkontraktionen) zu leisten, Moleküle und Ionen zu transportieren und Makromoleküle und andere Biomoleküle zu synthetisieren. Diese Energie können die Zellen aus den Nahrungsbestandteilen durch Oxidation beziehen. Dabei wird ein Teil zu einer speziellen Energieart umgebildet, die bequem transportiert werden kann. Dieser „Träger" von Energie ist *ATP*, ein Stoff, der von Fritz Lipmann und Hermann Kalckar 1941 entdeckt wurde.

Der Großteil der Energieproduktion in den Zellen erfolgt in den Mitochondrien. Gleichzeitig wird ein Teil der zu katabolisierenden Substanzen im Zytoplasma vorbereitet. So werden z. B. Kohlenhydrate im Zytoplasma zu kleineren Ketten abgebaut, Proteine zu Aminosäuren und Triglyzeride zu kleineren Fettsäuren und Glyzerol. In den Mitochondrien werden diese Stoffe dann weiter katabolisiert.

Durch die *Phosphorylierung*, einem Prozess, bei dem durch den Katabolismus dieser Stoffe dem ADP eine anorganische Phosphatgruppe (PO_4^{3-}, auch P_i genannt) hinzugefügt wird, bilden die Zellen *ATP*. ATP ist das endgültige Ziel mitochondrialer Aktivität. Zugleich ist es für die Energielieferung der Zellen essenziell.

Bei ATP (Adenosin-5'-triphosphat) handelt es sich um ein Koenzym, das zusammen mit ADP (Adenosin-5'-diphosphat) und AMP (Adenosin-5'-monophosphat) ein System von Koenzymen bildet. Dieses System beeinflusst die Richtung, in der die metabolen Reaktionen ablaufen. Darüber hinaus fungiert ATP als Spender von Phosphat für andere Moleküle. In den meisten Fällen liegt ATP als ein Komplex mit Mg^{2+} oder Mn^{2+}-Ionen vor. Beim Abbau von ATP wird Energie frei, die der Zelle ermöglicht, Arbeit zu leisten. ATP ist ein energiereiches Molekül, das zwei energiereiche Anhydridbindungen aufweist. Die Bindung zwischen Ribose und der ersten Phosphatgruppe ist eine energiearme Esterverbindung. Die Phosphatgruppen (PO_4^{3-}) spielen hier eine wichtige Rolle: Die Bindungen zwischen den Phosphatgruppen sind energiereich. Durch ihren Abbau wird nutzbare Energie frei. Bei der Hydrolyse von ATP wird viel Energie freigesetzt: Wenn die äußerste dieser Phosphatbindungen abgespalten wird, entstehen ADP und ein freies Phosphorsäuremolekül. Bei diesem Vorgang werden 33,5 kJ (7,3 kcal) frei. Gleichzeitig kann ATP zu AMP und Pyrophosphat (PPi) abgebaut werden.

$$ATP + H_2O \leftrightarrow ADP + P_i + H^+$$
$$\Delta G = -33{,}5\ kJ/mol\ (-7{,}3\ kcal/mol)$$

$$ATP + H_2O \leftrightarrow AMP + PP_i + H^+$$
$$\Delta G = -33{,}5\ kJ/mol\ (-7{,}3\ kcal/mol)$$

Die freiwerdende Energie benötigt die Zelle, um nichtspontane Reaktionen, z. B. aktiven Transport oder energieverbrauchende Prozesse zu ermöglichen, Muskelkontraktionen auszuführen usw. Diese Reaktionen sind reversibel und laufen ab, wenn wieder genügend Energie zur Verfügung steht: Aus ADP (AMP) synthetisiert die Zelle dann ATP. ATP, ADP und AMP können also auch untereinander umgesetzt werden. Das Enzym Myokinase katalysiert folgende Reaktion:

$$ATP + AMP \leftrightarrow ADP + ADP$$

Es gibt jedoch auch noch andere Nukleosidtriphosphate wie UTP (Uridintriphosphat) und GTP (Guanosintriphosphat) und Nukleotide wie FAD (Flavin-Adenin-Dinukleotid) und NAD (Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid), die gleichfalls Energie liefern können. Enzyme werden dann den Transfer von der terminalen Phosphatgruppe vom einen zum anderen Nukleotid katalysieren:

$$ATP + GDP \leftrightarrow ADP + GTP$$
$$ATP + GMP \leftrightarrow ADP + GDP$$

In biologischen Systemen ist ADP der wichtigste *momentane* Spender freier Energie, d. h., dass ATP die Energie nicht unbedingt über einen längeren Zeitraum speichert. ATP wird unverzüglich nach seiner Bildung wieder abgebaut. Der *Turnover* von ATP ist sehr groß.

Im Muskel gebildetes ATP kann für energieverbrauchende Prozesse verwendet werden. Die Vorräte dieses ATP sind nicht unbegrenzt. Nach einer bestimmten Zeit kann alle verfügbare Energie verbraucht sein, so dass sich der Muskel andere ATP-Quellen suchen muss, um seinen Energiebedarf zu decken. Darüber hinaus wird nicht alles verfügbare ATP für die mechanische Arbeit des Muskels benötigt. ATP wird z. B. auch für die Phosphorylierung von Glukose, die Aktivierung freier Fettsäuren und die Aufrechterhaltung von labilen Proteinen und dergleichen benötigt. Während der Ruhezeit beträgt die Konzentration von ATP im Muskel ca. 6 mmol/kg, gerade ausreichend für eine bis drei maximale Muskelkontraktionen von 2 Sekunden. Der ruhende Mensch verbraucht ca. 40 kg ATP pro 24 Stunden. Bei größeren Anspannungen kann der Verbrauch sich sogar auf 0,5 kg pro Stunde erhöhen. Bewegung, aktiver Transport, Reizübertragung und Biosynthese können erfolgen, wenn die Zelle ausreichend ATP aus ADP regeneriert.

ATP-Quellen

Im Muskel selbst sind drei ATP-liefernde Systeme bekannt (nach dem Abbau von ATP zu ADP muss natürlich wieder Energie zugeführt werden, um ATP zu erzeugen):

- Kreatinphosphat-System (anaerob, alaktazid)
- aerobe Glykolyse
- anaerobe Glykolyse (laktazid)

Chemisch betrachtet ist das Kreatinphosphat-System der einfachste Vorgang: Energie für die Resynthese von ATP wird durch den Abbau von *einer* Verbindung, nämlich Kreatinphosphat (CP), frei. Bei den anderen Systemen wird diese Energie über eine Reihe komplizierter chemischer Reaktionen durch den Abbau von Nahrungsbestandteilen, frei. In beiden Fällen wird die freigesetzte Energie verwendet, um aus ADP und einer Phosphatgruppe wiederum ATP zu bilden.

Die ATP-Quellen können aber auch danach eingeteilt werden, ob die Zelle Sauerstoff zur Energiegewinnung nutzt oder nicht. Nach diesen Kriterien kann man zwei Systeme unterscheiden:

- das anaerobe System (CP- und anaerobe Glykolyse; extramitochondrial) und
- das aerobe System (aerobe Glykolyse; intramitochondrial).

Der anaerobe Metabolismus ist ein System, bei dem für die Resynthese von ATP kein Sauerstoff erforderlich ist.

Am Abbau von organischen Molekülen sind spezifische Enzyme beteiligt. Enzyme sind Eiweiße oder Eiweißverbindungen, die die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen, ohne jedoch selbst an der betroffenen Reaktion teilzunehmen. Einige dieser enzymatischen Reaktionen dienen der Bildung von hochenergetischen Verbindungen. Das so produzierte ATP kann dann entweder unverzüglich für die Energielieferung verwendet oder im Zytoplasma für eine spätere Verwendung gespeichert werden.

Kreatinphosphat-System

In der substratgebundenen Phosphorylierung löst ein Enzym eine molekulare Bindung, wobei die hier freiwerdende Energie genutzt wird, um das anorganische Phosphat an das Substrat zu binden. Dieses Substrat überträgt energiereiches Phosphat auf ADP, wodurch ATP entsteht. Der Beitrag dieses Prozesses zur gesamten Energielieferung ist, im Vergleich zu anderen Prozessen, jedoch gering. So wird analog aus den Nukleosiden Guanosin, Cytosin und Uridin GTP, CTP und UTP gebildet. Aus dem Aminosäurederivat Kreatin wird das hochenergetische *Kreatinphosphat (CP, auch KP)* synthetisiert. Diese Komponenten geben ihre Phosphatgruppen in einem späteren Stadium (*Phosphorylierung*) an das ADP ab. Sie können aber auch biochemischen Prozessen Energie liefern, die keine Energie aus ATP verwerten können. CP, die energiereiche Phosphatverbindung, ist, genau wie ATP, in den Muskelfasern gespeichert. Durch Abspalten der Phosphatgruppe und die biochemisch gekoppelten Reaktionen entsteht eine große Menge an Energie für die Resynthese von ATP.

$$CP \leftrightarrow C + P_i + \text{Energie}$$
$$\text{Energie} + ADP + P_i \leftrightarrow ATP$$

Aus Kreatinphosphat entsteht Kreatin und eine Phosphatgruppe. Die freigewordene Energie wird unverzüglich für die Synthese von ATP eingesetzt. So wird ATP dauernd und mit der gleichen Geschwindigkeit, mit der es abgebaut wird, aus ADP und einer Phosphatgruppe wiederaufgebaut. Dabei nutzt die Zelle die Energie, die beim Abbau des vorrätigen CP frei wird (dieser Vorrat ist 2- bis 3-mal größer als der Vorrat an ATP). Der Abbau von CP erfolgt durch das Enzym *Kreatinphosphokinase*, dessen Aktivität voll und ganz auf den Konsum von ATP abgestimmt ist.

Um CP zurückzubilden, wird ATP verbraucht. Mit der Energie, die dadurch frei wird, bildet die Zelle aus Kreatin und der freigewordenen Phosphatgruppe wieder Kreatinphosphat. Das benötigte ATP stammt aus dem Abbau von Nahrungsstoffen. Der Wiederaufbau von CP erfolgt während der Erholungszeit nach der Belastung.

Die Bedeutung des ATP-CP-(Phosphat-)Systems für den Sport liegt darin, dass der Vorrat an unverzüglich verfügbarer Energie durch die Menge an freiem ATP und CP im Muskel bestimmt wird. Dieses System ist die am schnellsten verfügbare Energiequelle für den Muskel, da es nicht von einer Reihe langer chemischer Reaktionen abhängig und außerdem unabhängig vom Sauerstofftransport ist und in unmittelbarer Nähe der kontraktilen Systeme liegt. Die Gesamtmenge an bereitgestellter Energie ist jedoch äußerst beschränkt (Tab. 2.**6**).

Bei dynamischer Arbeit steigt der Abbau von CP beinahe linear zur verrichteten Arbeit. Bei statischen Muskelaktionen steigt dieser Abbau linear zur Muskelspannung. Ca. 70 – 80 % der CP-Menge (16 – 20 mmol/kg Muskel) können in Ruhe eingesetzt werden, um Energie für ADP zu liefern. Unter sehr extremen und anhaltenden Umständen kann sogar die vollständige CP-Reserve verbraucht werden. Die Halbwertszeit für den Wiederaufbau beträgt 22 Sekunden. Insgesamt kann mit der verfügbaren Menge an energetischen Phosphatverbindungen im Muskel 6 – 10 Sekunden lang mit maximaler Muskelkraft gearbeitet werden. Bei maxima-

Tab. 2.**6** Schätzung zum Energiegehalt im Körper beim ATP-CP-(Phosphat-)System (nach Fox u. Mathews 1987)

	ATP	CP	Gesamtmenge energiereicher Phosphate (ATP + CP)
1. Menge im Muskel			
a. mmol/kg Muskelgewebe	4,0 – 6,0	15,0 – 17,0	*19,0 – 23,0*
b. mmol in der gesamten Muskelmasse	120,0 – 180,0	450,0 – 510,0	*570,0 – 690,0*
2. Brauchbare Energie			
a. kJ/kg Muskelgewebe kcal/kg	0,14 – 0,20 *0,03 – 0,05*	0,50 – 0,57 0,12 – 0,14	*0,64 – 0,77* 0,15 – 0,19
b. kJ in der gesamten Muskelmasse kcal	4,0 – 6,0 *0,9 – 1,4*	15,1 – 17,1 3,6 – 4,1	19,1 – 23,1 4,5 – 5,5

1b. Ausgehend von 30 kg Muskeln bei einem Mann von 70 Kg Gewicht
2. Ausgehend von 33,5 kJ (8 kcal) pro mol ATP

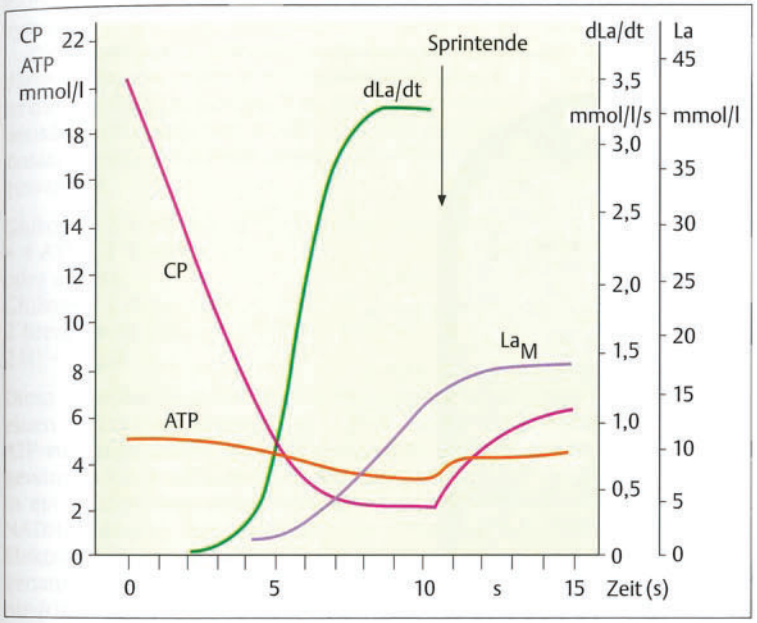


Abb. 2.**143** Bei einem 100-m-Sprint erschöpft sich der Energievorrat in 10 Sekunden.

len Anspannungen wird der Energievorrat also innerhalb von 10 Sekunden erschöpft sein. Das entspricht einem 100-m-Sprint (Abb. 2.**143**).

Aerobe Glykolyse

Unter dem Begriff *Glykolyse* werden Sequenzen von Reaktionen bezeichnet, bei denen aus Glukose Brenztraubensäure (Pyruvat) und ATP erzeugt wird. Man kann fast von einem universellen „pathway" sprechen, der metabole Energie produziert. In aeroben Organismen ist die Glykolyse das Vorspiel zum Zitronensäurezyklus und dem Elektronentransportsystem, wobei diese beiden Vorgänge am meisten Energie aus Glukose gewinnen. Unter aeroben Konditionen gelangt die Brenztraubensäure in die Mitochondrien und wird dort vollständig zu Kohlenstoffdioxid (CO_2) und Wasser oxidiert.

Mitochondrien und Energieproduktion

Zunächst betrachten wir den Katabolismus eines einfachen Kohlenhydratmoleküls, der Glukose. Den Prozess, der den Aufbau von Glukose ermöglicht, nennt man Glykolyse. Praktisch alle Zellen des menschlichen Körpers besitzen die dafür nöti-

gen Enzyme. Die Reaktionen der aeroben Glykolyse resultieren in einer kompletten Oxidation des Glukosemoleküls zu Kohlenstoffdioxid und Wasser. Das Glukosemolekül, dass 6 ringförmig angeordnete C-Atome besitzt, wird zunächst in 2 Verbindungen mit je 3 C-Atome aufgespalten. Jede Verbindung wird dekarboxyliert und die verbleibenden 2 Kohlenstoff-Azetylgruppen werden durch CoA (Koenzym-A) in den Zitronensäurezyklus (auch Trikarbonsäurezyklus oder Krebszyklus) eingeschleußt (Abb. 2.**144**).

Glukose gelangt über die Membran durch Diffusion in die Zelle, wenn die Konzentration von Glukose in der Zelle niedriger ist als im Interstitium, ansonsten über einen aktiven Transport, der ATP erfordert. Einmal im Zytoplasma der Zelle, erhält das Glukosemolekül mithilfe des Enzyms *Hexokinase* eine Phosphatgruppe, wodurch *Glukose-6-phosphat* entsteht. Die Phosphatgruppe wird an das letzte Kohlenstoffatom gebunden. Ungeachtet der Tatsache, dass dieser Prozess, die Phosphory-

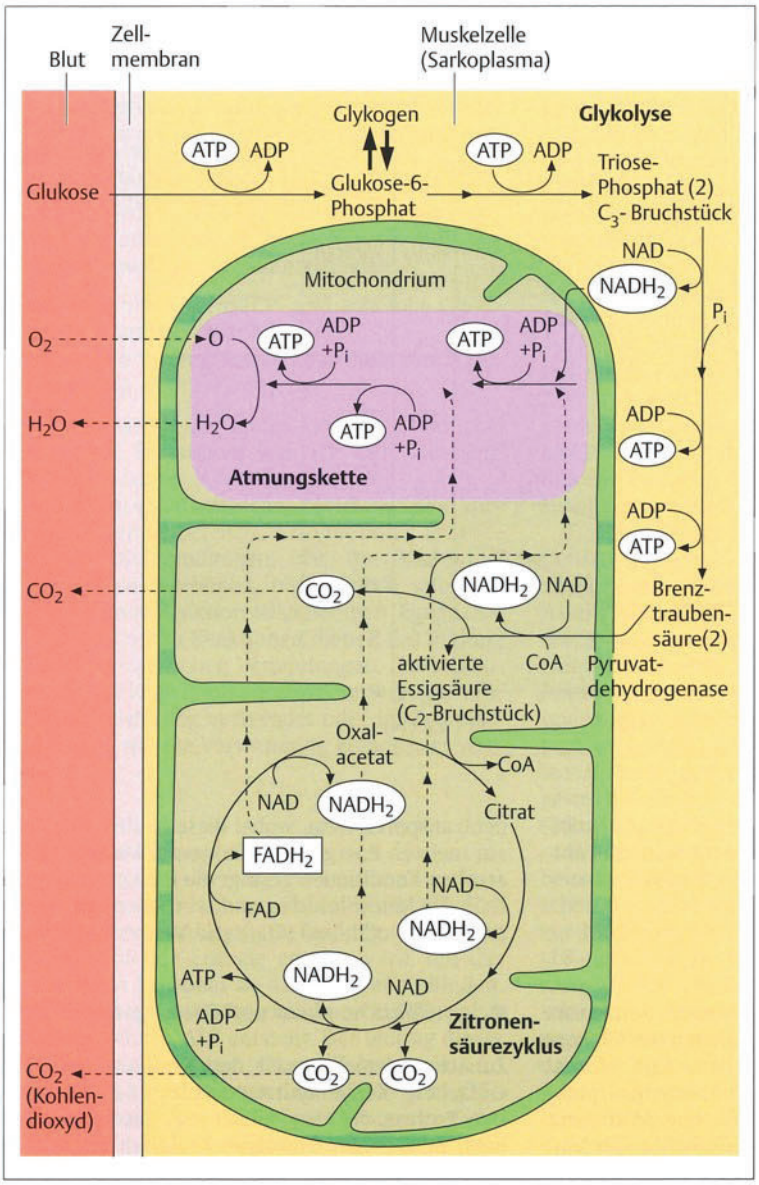


Abb. 2.**144** Zitronensäurezyklus.

lierung, *ein* ATP-Molekül kostet, lassen sich zwei wichtige Ergebnisse festhalten:

- Das Glukosemolekül verbleibt in der Zelle, weil die phosphorylierte Glukose die Membran nicht mehr passieren kann, und
- das Glukosemolekül wird hierdurch auf weitere biochemische Umsetzungen (katabol oder anabol) vorbereitet.

Die Glukose-6-phosphat-Isomerase konvertiert Glukose-6-phosphat zu Fruktose-6-phosphat (Umwandlung einer Aldose in eine Ketose). Eine zweite Phosphorylierung findet gleichfalls im Zytoplasma statt, bevor der 6er-Ring in zwei C3-Fragmente aufgespalten wird. Fruktose-6-phosphat wird mithilfe von ATP und dem Enzym Phosphofruktokinase zu Fruktose-1,6-bisphosphat phosphoryliert. Die Geschwindigkeit, mit der die Glykolyse abläuft, hängt sehr stark vom Aktivitätsniveau dieses Enzyms ab.

Die Energievorteile werden erst deutlich, wenn diese Fragmente weitere Reaktionen durchlaufen. In diesem Stadium werden 2 Moleküle Brenztraubensäure (Pyruvat) und 4 ATP-Moleküle gebildet. Zusätzlich werden 2 NAD^+-Moleküle zu NADH umgewandelt:

$$\text{Glukose} + 2\ NAD^+ + 2\ ATP \leftrightarrow 2\ \text{Brenztraubensäure} + 4\ ATP + 2\ NADH$$

oder anders:

$$\text{Glukose} + 2\ NAD^+ + 2\ P_i + 2\ ADP \leftrightarrow 2\ \text{Brenztraubensäure} + 2\ ATP + 2\ NADH + 2\ H^+ + 2\ H_2O$$

Diese zytoplasmatischen Reaktionen haben also einen *Netto-Energiegewinn von zwei Molekülen ATP* zur Folge. Damit die Zelle noch mehr Energie gewinnen kann, diffundiert die Brenztraubensäure in ein benachbartes Mitochondrium, während die NADH-Moleküle ihre Wasserstoffatome an das Elektronentransportsystem abgeben. Der letztgenannte Prozess verläuft indirekt und mit einer niedrigeren Effizienz, so dass die Zelle aus jedem NADH-Molekül nur 2 ATP-Moleküle anstatt 3 bilden kann.

Einmal ins Mitochondrium gelangt, verliert jedes Brenztraubensäure-Molekül in einer komplizierten Dekarboxylierungsreaktion ein Kohlenstoffatom, wobei jeweils *ein* Molekül Azetyl-CoA, aktivierte Essigsäure, CO_2 und NADH beteiligt sind. Das Azetyl-CoA gelangt dann in den Krebszyklus, während das NADH wieder das Elektronentransportsystem aktiviert. Da jeweils 2 Moleküle Brenztraubensäure aus *einem* Glukosemolekül gebildet werden, entstehen durch diesen Prozess 2 Moleküle Azetyl-CoA, der Krebszyklus wird zweimal durchlaufen.

Im Laufe dieses Zyklus finden einige enzymregulierte Konversionen statt. Dieser erste Schritt bezieht sich auf die Lieferung einer Azetylgruppe (CH_3CO) durch Koenzym A, einem Derivat der Pantothensäure. Beide bilden das Azetyl-Koenzym A (Azetyl-CoA). Die Initialreaktion bindet die Azetylgruppe an eine Kette von vier Kohlenstoffen, wobei eine 6er-Kohlenstoffkette unter Freiwerden von CoA gebildet wird. Wenn der Krebszyklus einmal vollständig durchlaufen wurde, werden die 4er-Kohlenstoffkette und der Extrakohlenstoff generiert, Sauerstoff- und Wasserstoffatome gehen entweder verloren oder wechseln in das Elektronentransportsystem über.

Oxidative Phosphorylierung

Die oxidative Phosphorylierung ist eine faszinierende Kette von Reaktionen, die Energie aus der Interaktion zwischen Wasserstoff und Sauerstoff gewinnt. Dieser Prozess liefert ca. 90% des ATP für lebende Zellen. Hierbei werden Elektronen, die NADH und $FADH_2$ liefern, über Elektronenträgern über eine sog. Elektronentransportkette letztlich auf Sauerstoff übertragen, wobei gleichzeitig Wasser entsteht.

$$2\ H_2 + O_2 \leftrightarrow 2\ H_2O$$

In Wasserstoff und Sauerstoff ist durch ihre starken kovalenten Bindungen sehr viel Energie gespeichert.

Wasserstoff ist Bestandteil aller organischen Moleküle. Sauerstoff ist in der Atmosphäre stets vorhanden, so dass diese Reaktion eine ideale Energiequelle darstellt. In biologischen Systemen kann diese Reaktion nur ablaufen, weil Enzyme entsprechende Bedingungen (schrittweise Übertragung der Elektronen) herstellen. Ein plötzliches Freiwerden so großer Energiemengen (wie z. B. bei der Zündung von Raketenmotoren) ist mit dem zellulären Leben nicht vereinbar, es käme zu zytoplasmatischen Explosionen. Die Energie muss also allmählich frei werden. Das ermöglicht die oxidative Phosphorylierung. Unter kontrollierten Bedingungen kann Energie in Form von ATP stufenweise aufgefangen und gespeichert werden. So erreicht die Zelle, dass ATP nicht auf einmal, sondern portionsweise in kleinen Schritten gebildet wird.

Unter einer *Phosphorylierung* versteht man die Bildung einer energiereichen Phosphatverbindung. *Oxidation* ist der Verlust von Wasserstoffionen oder Elektronen, während *Reduktion* ein Zuwachs an Wasserstoffionen bzw. eine Elektronenaufnahme ist. Wird ein Wasserstoffatom von einem Molekül zum anderen übertragen, wird der Spender oxidiert und der Empfänger reduziert.

Die verschiedenen Stufen der oxidativen Phosphorylierung können wie folgt beschrieben werden:

- Einige Wasserstoffmoleküle werden vom Substrat entfernt. Dieser enzymatische Prozess setzt Koenzyme voraus (organischen Bestandteile, die ein oder mehrere Reaktionsprodukte aufnehmen und transportieren). Koenzyme, die bei der Beseitigung und dem Transport von Wasserstoffatomen eine Rolle spielen, sind NAD (Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid), FAD (Flavin-Adenin-Dinukleotid), FMN (Flavin-Mononukleotid), und Koenzym Q. Diese Koenzyme sind von den Vitaminen Niacin (NAD), Riboflavin oder B_2 (FAD, FMN) und K (Koenzym Q) abgeleitet.
- Jedes Wasserstoffatom ionisiert zu H^+, indem es ein Elektron an einen speziellen Komplex, das *Elektronentransportsystem* – auch Atmungskette genannt –, abgibt. An diesem Elektronentransport sind Zytochrome oder Metalloproteine beteiligt.
- Die Elektronen verlieren bei der Passage des Elektronentransportsystems stufenweise ihre Energie. Jedes Mal, wenn ein Elektron in eine niedrigere Stufe überwechselt, verliert es einen Teil seiner Energie. Zwei dieser „Transfers" liefern genug Energie, um ATP zu produzieren.
- Am Ende des Elektronentransportsystems werden die Elektronen durch ein Sauerstoffatom aufgenommen. Es entsteht ein Sauerstoffion (O^-), welches eine hohe Affinität für Wasserstoffionen (H^+) besitzt: Es entsteht Wasser. Da diese Reaktion stufenweise abläuft, wird Wasser problemlos (also nicht explosionsartig) gebildet.

Koenzym Q und die Zytochrome des Elektronentransportsystems sind mit der Innenseite der mitochondrialen Membranen verbunden. Die Moleküle $FADH_2$ und $FMNH_2$ müssen diese Flächen erreichen, um ihre Wasserstoffionen an Koenzym Q abzugeben. Unter normalen Umständen sind Reaktionen in der mitochondrialen Matrix dafür verantwortlich, dass Wasserstoffionen zu einem der Koenzyme gelangen, da die Matrix Enzyme des Zitronensäurezyklus enthält.

Die Kohlenstoff- und Sauerstoffatome werden in Form von Kohlendioxid (CO_2) entfernt. Dieser Prozess wird *Dekarboxylierung* genannt. Die Wasserstoffatome hingegen gehen bei der Dekarboxylierung und bei verschiedenen Stufen im Krebszyklus verloren, so dass drei Moleküle NADH und ein Molekül $FADH_2$ gebildet werden. Lediglich *ein* Molekül ATP wird durch die substratgebundene Phosphorylierung produziert. Dies erfolgt über das GTP-Intermediat. Die Zelle gewinnt die meiste Energie, wenn Wasserstoffionen dem Elektronentransportsystem übergeben werden. Jedes Molekül NADH gibt Anlass zur Produktion von 3 ATP-Molekülen und *einem* Wassermolekül. Jedes $FADH_2$-Molekül produziert 11 ATP-Moleküle. Die Kombination des Krebszyklus mit der oxidativen Phosphorylierung kann dann wie folgt zusammengefasst werden:

$$CH_3CO\text{-}CoA \leftrightarrow CoA + 2\ CO_2 + H_2O + 12\ ATP$$

Solange die Mitochondrien genügend Sauerstoff und Azetyl-CoA erhalten, können sie ständig weiter ATP produzieren. Sauerstoff diffundiert aus der interstitiellen Flüssigkeit in die Mitochondrien, während der enzymatische Abbau komplexerer organischer Moleküle die Azetylgruppen liefert. Es spielt keine Rolle, ob die Azetylgruppen durch den Abbau von Kohlehydraten, Lipiden oder Eiweißen gebildet werden, da die katabolen Prozesse zum Krebszyklus konvergieren können.

Der limitierende Faktor in diesem Prozess ist natürlich die Verfügbarkeit von Wasserstoff- und Sauerstoffionen. Wenn die Sauerstoffatome die Elektronen der Zytochromketten oder die Koenzyme die Wasserstoffatome nicht aufnehmen können, wird die ATP-Produktion unterbrochen. Der Sauerstoff wird über die Lungen aufgenommen und über das kardiovaskuläre System transportiert. Wasserstoffionen werden in der Zelle gebildet, vor allem durch biochemische Prozesse in den Mitochondrien. Diese Reaktionen sind gleichzeitig für die Bildung von Kohlenstoffdioxid, einem Nebenprodukt des zellulären Metabolismus, verantwortlich.

Vom energetischen Standpunkt aus betrachtet, liefert die aerobe Glykolyse für jedes Glukosemolekül Energie in Form von 36 Molekülen ATP. Die ATP-Moleküle werden alle – bis auf zwei – im Mitochondrium produziert. Die zytoplasmatischen Reaktionen dienen einzig und allein dazu, Brenztraubensäure zu produzieren, die dann in das Mitochondrium „gespeist" werden können. Die gesamte aerobe Glykolyse verläuft sehr effizient und kann große Mengen an ATP liefern. Ungeachtet dessen, dass der Katabolismus von Kohlenwasserstoffen den Eckpfeiler des zellulären Metabolismus darstellt, kann die aerobe Glykolyse nur dann vollständig ablaufen, wenn ausreichend Sauerstoff und Kohlenwasserstoffe vorhanden sind.

Der *Ertrag* aus dem gesamten Zyklus kann wie folgt errechnet werden (Tab. 2.**7**):

36 ATP entsprechen einer Energie von 36 × – 7,3 kcal = – 262,8 kcal. Die vollständige (direkte) Verbrennung von Glukose zu CO_2 und H_2O liefert 686 kcal/mol freie Energie. Der Ertrag aus Glykolyse und oxidativer Phosphorylierung beträgt also 262,8/686, das entspricht 40 %. D. h., dass während der Oxidation von Glukose 40 % der Verbrennungswärme in Form von ATP wiedergewonnen wird. Da dieser Prozess hauptsächlich im Mitochondrium erfolgt, ist diese Organelle der wichtigste Energielieferant der Zelle Anaerobe Glykolyse

Die meisten Zellen, auch die Muskelzellen, können für einen kurzen Zeitraum – ungeachtet der

Tab. 2.**7** Mechanismen, Mengen und Quellen von ATP

Mechanismus	Menge	Quelle
Gewinne		
direkte Produktion	4	glykolytische Schritte im Zytoplasma mit Bildung von 2 Molekülen Brenztraubensäure
	2	eines pro Molekül Brenztraubensäure im Mitochondrium (Krebszyklus) via GTP
via $FADH_2$-Produktion (je 2 ATP)	4	ein Molekül $FADH_2$ von jeder zweifachen Umdrehung des Krebszyklus
via NADH-Produktion	4	zwei NADH der glykolytischen Schritte im Zytoplasma (je 2 ATP)
	6	zwei NADH der Dekarboxylierung von Brenztraubensäure (je 3 ATP)
	18	6 NADH von zwei Umdrehungen des Krebszyklus (je 3 ATP)
Zwischensumme	38 ATP	
Verluste		
	– 1	
	– 1	
Nettogewinn	38 ATP	

Grenzen der mitochondrialen Aktivität – Sauerstoffmangel tolerieren, da die anaerobe Glykolyse ATP bildet, ohne dass Sauerstoff vorhanden sein muss. Das Elektronentransportsystem kann jedoch nicht ohne Sauerstoff ablaufen. D. h., die Moleküle $FADH_2$, NADH und $FMNH_2$ können ihre Wasserstoffionen nicht mehr abgeben, so dass – ohne FAD und NAD^+ – der Krebszyklus nicht mehr ablaufen kann. Die zytoplasmatischen Reaktionen funktionieren jedoch noch, wenn das produzierte NADH ohne mitochondriale Hilfe zu NAD^+ umgebildet werden kann. Das Ergebnis wären zwei Moleküle ATP pro Glukose. Verringert sich nun die mitochondriale Aktivität, so wird sich die Brenztraubensäure-Konzentration im Zytoplasma erhöhen. Unter diesen Bedingungen wird die Brenztraubensäure durch das Enzym Laktatdehydrogenase zu Laktat (Milchsäure) umgewandelt. Dieser Prozess bildet dann gleichfalls aus NADH NAD^+. Die Produktion von Milchsäure erlaubt der Zelle die Produktion von ATP, selbst wenn die Mitochondrien nicht effektiv arbeiten können.

Die anaerobe Glykolyse hat auch Nachteile. Milchsäure ist ein organischer Stoff, der bei Anhäufung den intrazellulären pH-Wert absenkt. Dies beeinflusst die enzymatischen Aktivitäten. Ein zweiter Nachteil liegt darin, dass die anaerobe Glykolyse relativ ineffizient verläuft. Unter anaeroben Umständen müssen 18 Glukosemoleküle zu Laktat abgebaut werden, um den gleichen Energiegewinn zu erreichen wie beim aeroben Katabolismus *eines* Glukosemoleküls.

Pentosephosphatzyklus (Pentose-Shunt)

Bis jetzt wurde die Aufmerksamkeit auf die aerobe und anaerobe Glykolyse, den Zitronensäurezyklus und die oxidative Phosphorylierung gerichtet, Mechanismen, deren Ergebnis hauptsächlich die Bildung von ATP ist. Der Abbau von Glukose hat vor allem das Ziel, die Produktion von ATP, dank der Oxidation von NADH durch Sauerstoff zu ermöglichen.

Für zahlreiche Aufbaureaktionen, wie die Synthese von Fettsäuren, benötigt man eine große Menge an Molekülen, die ein Reduktionsvermögen besitzen. NADH kann diese Rolle nicht übernehmen, da es hauptsächlich oxidiert wird, um ATP zu bilden. Es gibt noch ein weiteres Elektronentransportmolekül, das diese Rolle erfüllt, nämlich Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH). NADPH ist sowohl ein Elektronen- als auch ein Wasserstoffspender in zahlreichen anabolen Reaktionen. Der fundamentale Unterschied zwischen NADH und NADPH liegt darin, dass das erste Molekül durch die Atemkette oxidiert wird, während das zweite Molekül als Elektronenspender (Wasserstoffspender) in der reduktiven Biosynthese dient (Abb. 2.**145**).

Im Pentose-Shunt werden 2 Moleküle NADPH erzeugt, wenn Glukose-6-phosphat zu Ribose-5-phosphat und CO_2 oxidiert wird. Man kann die globale Reaktion wie folgt beschreiben:

$$\text{Glukose-6-P} + 2\ NADP^+ + H_2O \leftrightarrow \text{Ribose-5-P} + 2\ NADPH + 2\ H^+ + CO_2$$

Eine Hexose (Glukose besteht aus 6 Kohlenstoffen) wird also in eine Pentose (Ribose besteht aus 5 Kohlenstoffen) umgesetzt. Diese Reaktion wird mithilfe des Enzyms Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase begonnen. Wenn nötig (viele Zellen benötigen mehr NADPH für die Biosynthese als Ribose für die Inkorporation in Nukleotide und Nukleinsäuren) werden 3 Ribose-5-phosphat-Moleküle in 2 Hexosen (Fruktose-6-phosphat) und *eine* Triose (Glyzeraldehyd-3-phosphat) umgebaut, dies

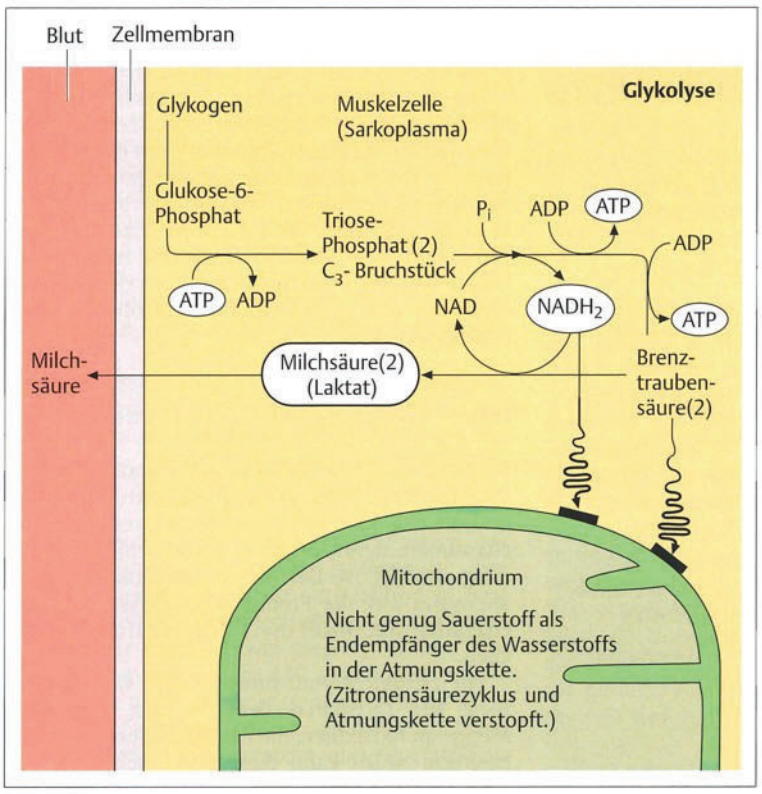


Abb. 2.**145** Pentosephosphatzyklus.

unter Einfluss der Enzyme Transketolase und Transaldolase. Hierdurch wird ein umkehrbares Glied zwischen Pentose-Shunt und Zitronensäurezyklen gelegt, wodurch der Überschuss an Ribose-5-phosphat zu glykolytischen Intermediaten umgebildet und zur Energiegewinnung genutzt werden kann.

Die chemische Reaktion, die den Pentosephosphatzyklus reguliert, ist die Dehydrogenierung von Glukose-6-phosphat, einem Produkt, das in der Glykolyse gebildet wird. Tatsächlich ist dies ein irreversibler Prozess und unter physiologischen Umständen der limitierende Faktor. Der wichtigste Regulator ist jedoch $NADP^+$, das bei der Oxidation von Glukose-6-phosphat das Elektron aufnimmt. Mit anderen Worten, der Pentose-Shunt wird von den vorhandenen Substraten kontrolliert.

Die verschiedenen Schritte für das Glukose-6-phosphat werden wie folgt beschrieben:

- Wenn mehr Ribose-5-phosphat benötigt wird als NADPH: 5 Glukose-6-phosphat + ATP → 6 Ribose-5-phosphat + ADP + H^+
- Wenn NADPH und Ribose-5-phosphat in der gleichen Menge benötigt werden: Glukose-6-phosphat + 2 $NADP^+$ + H_2O → Ribose-5-P + 2 NADPH + 2 H^+ + CO_2
- Wenn mehr NADPH benötigt wird als Ribose-5-phosphat, kann Glukose-6-phosphat völlig zu CO_2 oxidiert werden: 6 Glukose-6-phosphat + 12 $NADP^+$ + 6 H_2O → 6 Ribose-5-phosphat + 12 NADPH + 12 H^+ + 6 CO_2
- Wenn mehr NADPH benötigt wird als Ribose-5-phosphat, kann Glukose-6-phosphat zu Pyruvat umgesetzt werden: 3 Glukose-6-phosphat + 6 $NADP^+$ + 5 NAD^+ + 5 P_i + 8 ADP → 5 Pyruvat + 6 NADPH + 5 NADH + 8 H^+ + 3 CO_2 + 8 ATP

Radioaktive Experimente haben gezeigt, dass die Aktivität des Pentosephosphatzyklus im Muskelgewebe sehr niedrig ist, im Fettgewebe jedoch sehr hoch sein kann. Fettgewebe benötigt für die Synthese von Fettsäuren neben Azetyl-CoA große Mengen an NADPH.

Die Rolle des Pentosephosphatzyklus besteht also darin, Vorläufersubstanzen für verschiedene Synthesen, darunter die Synthese von Nukleinsäuren, zu liefern. Durch Wechselwirkungen zwischen den Zuckern werden Pentosen in Triosen und Hexosen umgesetzt, die in der Glykolyse gebraucht werden. Die zweite Rolle besteht darin, NADPH zu synthetisieren. NADPH wird bei verschiedenen Reduktionen benötigt, wie z. B. bei der Synthese von Fettsäuren. Die relative Bedeutung des Pentose-

. 2.145 Pentosephos-
zyklus.

ötigt wird als Ribose-5-
e-6-phosphat völlig zu
Glukose-6-phosphat +
ibose-5-phosphat +
O_2
ötigt wird als Ribose-5-
-6-phosphat zu Pyruvat
ukose-6-phosphat +
+ 8 ADP → 5 Pyruvat +
H^+ + 3 CO_2 + 8 ATP

haben gezeigt, dass die
hatzyklus im Muskelge-
Fettgewebe jedoch sehr
e benötigt für die Syn-
ben Azetyl-CoA große

phosphatzyklus besteht
nzen für verschiedene
nthese von Nukleinsäu-
selwirkungen zwischen
sen in Triosen und He-
er Glykolyse gebraucht
esteht darin, NADPH zu
d bei verschiedenen Re-
B. bei der Synthese von
edeutung des Pentose-

phosphatzyklus unterscheidet sich von Gewebe zu Gewebe: Beim Menschen ist der Pentosephosphatzyklus im Muskelgewebe praktisch nicht vorhanden (hier findet primär die Glykolyse statt). Der Pentosephosphatzyklus ist hauptsächlich in der Leber aktiv und in Geweben, die Fettsäuren und Steroide synthetisieren (Fettgewebe).

Glukoneogenese: Wechselwirkung zwischen Leber und Muskel

Die Synthese von Glukose wird *Glukoneogenese* genannt. Sie geht von einem Metabolit (wie Milchsäure) aus und erfolgt hauptsächlich in der Leber. Es handelt sich um einen äußerst wichtigen Prozess, da Glukose der wichtigste Verbrennungsstoff des Gehirns ist. Der tägliche Glukosebedarf des Gehirns bei einem Erwachsenen beträgt ca. 120 g. Das ist der größte Teil der 160 g Glukose, die der gesamte Körper benötigt. Die in den Körperflüssigkeiten vorhandene Glukosemenge beträgt ca. 20 g, die Menge, die im Glykogen gespeichert ist ca. 190 g. Die direkten Glukosereserven reichen also für einen Tag aus. Bei einer längeren Fastenperiode bildet der Organismus, um überleben zu können, Glukose aus Nichtkohlenwasserstoffen. Auch während intensiver Arbeit ist die Glukoneogenese wichtig.

Als Endprodukt der Glykolyse entsteht in den Muskeln Laktat. Sie ist Endstation des Metabolismus. Laktat diffundiert aus dem Muskelgewebe ins Blut und gelangt so in die Leber.

Die Glukoneogenese und damit die Synthese von Glukose findet in der Leber statt. Die Glukose verlässt dann die Leber und gelangt über den Blutkreislauf in die Muskeln, wo sie wieder zu Laktat umgebildet wird. Diese Wechselwirkung zwischen Leber und Muskel wird auch *Cori-Zyklus* genannt. Die Leber liefert Glukose an den arbeitenden Muskel, der ATP aus der glykolytischen Umwandlung von Glukose zu Laktat gewinnt. Die Leber synthetisiert anschließend wieder Glukose. Laufende Studien haben angezeigt, dass Alanin (eine Aminosäure) ebenso wie Milchsäure ein wichtiger Vorläufer der Glukose ist. Im Muskel wird Alanin mithilfe von Transaminase aus Brenztraubensäure gebildet. Die umgekehrte Reaktion erfolgt gleichfalls in der Leber.

Die Glukoneogenese ist also ein Prozess, bei dem aus Metaboliten Glukose entsteht. Die aus den Muskeln stammende Milchsäure dient als Vorläufer für die Synthese von Glukose, da der Rückweg über die Glykolyse nicht möglich ist (3 Reaktionen sind unumkehrbar, so dass die Umsetzung von Glukose in Glukose-6-phosphat lediglich in *eine* Richtung abläuft, dies dank der Hexokinase). Diese irreversiblen Reaktionen der Glykolyse werden durch eine Reihe anderer Schritte umgangen, wobei natürlich ATP verbraucht wird (insgesamt 6 ATP-Moleküle). Die Glukoneogenese findet im Zytoplasma der Zellen statt, die Karboxylierung von Brenztraubensäure in den Mitochondrien.

Glykogenmetabolismus

Struktur und Funktion von Glykogen

Glykogen ist eine Brennstoffreserve. Sie besteht aus einem Polymer und befindet sich in Leber und Muskel. Die Konzentration von Glykogen ist in der Leber höher, mehr Glykogen wird jedoch wegen der größeren Masse im Muskel gespeichert. Glykogen befindet sich im Zytoplasma in Form von Granulae mit einem Durchmesser von 100 – 400 Å. Die Variation im Durchmesser ist dadurch bedingt, dass Glykogen, was die Anzahl an Atome betrifft, keine feste Form besitzt. Diese Granulae verfügen über Enzyme, die bei Synthese und Abbau aktivierend und kontrollierend tätig sind.

Glykogensynthese und -abbau sind für verschiedene Prozesse, nämlich Regulierung des Blutzuckergehales und die Bereitstellung von Glukose während intensiver Aktivitäten, wichtig. Außerdem wird Glykogen über unterschiedliche Reaktionswege auf- und abgebaut.

Schließlich ist die hormonelle Regulierung des Glykogenmetabolismus an Mechanismen gebunden, die von allgemeinem Belang sind: Zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) spielt hier eine wichtige Rolle als Regulator der Glykogensynthese und des -abbaus. So bekommt man auch einen guten Einblick in die Regulation von Hormonen und andere Systeme.

Glykogen ist aus verschiedenen Glukosemolekülen aufgebaut, meist sind diese über eine 1,4-Glykosidbindung miteinander verknüpft. Es existieren aber auch 1,6-Glykosidbindungen, die dafür verantwortlich sind, dass Glykogen stark verzweigt ist.

Das Vorhandensein von Glykogen erhöht deutlich die Menge der unmittelbar verfügbaren Glukose zwischen den Mahlzeiten und während der Muskelaktivität. Die Menge an Glukose in den Körperflüssigkeiten eines Erwachsenen (70 kg), verfügt über einen Energiegehalt von lediglich 40 kcal, während der Gesamtvorrat an Glykogen, selbst nach einer Nacht ohne Nahrungsaufnahme, mehr als 660 kcal beträgt.

Abbau von Glykogen

Der Abbau des polymerisierten Glykogennetzwerks zur Bildung von Glukose-1-phosphat verläuft in verschiedenen Reaktionsschritten.

Zuerst werden die 1,4-Bindungen durch Hydrolyse aufgespleißt: Nacheinander wird ein Glukoserest unter die Form von Glukose-1-phosphat aufgespalten. Das Enzym Glykogenphosphorylase hydrolysiert nur die 1,4-Bindungen und beginnt am nichtreduzierten Ende der Glykogenkette.

Der zweite Schritt ist die Hydrolyse von 1,6-Glykosidbindungen durch 1,6-Glukosidase. Dadurch entstehen lineare Polymerketten, die dann durch die Phosphorylase weiter hydrolysiert werden können, so dass schließlich Glukose-1-phosphat entsteht.

Der weitere Abbau von Glykogen umfasst noch zwei andere Schritte: Zuerst eine Isomerisierung von Glukosephosphat in Glukose-6-phosphat und daraufhin eine Hydrolyse des Phosphatesters, um Glukose abzugeben. Diese Dephosphorylierung scheint notwendig zu sein, da Glukose-6-phosphat träge aus den Zellen diffundiert. Die normale Glukose verlässt die Leberzellen äußerst rasch, um über den Blutkreislauf zu den Muskeln transportiert zu werden.

Glykogensynthese

Die Synthese von Glykogen verläuft entlang eines anderen metabolen Weges als der Abbau. Zuerst wird das Glukose-1-phosphat an UTP (Uridin-triphosphat) gebunden, um UDP-Glukose (Uridin-Glukose) zu generieren. UDP-Glukose ist gleichsam eine aktivierte Form von Glukose, so wie ATP und Azetyl-CoA jeweils aktivierte Formen von Orthophosphat und Azetat sind.

Daraufhin wird die Glukose von UDP an das Ende einer anwachsenden Glykogenkette übertragen. Dieser Prozess wird unter Freigabe von UDP durch die Glykogensynthetase katalysiert.

Energiebalance

Überzählige Glukose wird in Form von Glykogen auf eine sehr effiziente Weise gespeichert. Die Synthese von Glykogen kann wie folgt zusammengefasst werden:

$$\text{Glukose} + \text{ATP} \rightarrow \text{Glukose-6-phosphat} + \text{ADP}$$
$$\text{Glukose-6-phosphat} \rightarrow \text{Glukose-1-phosphat}$$
$$\text{Glukose-1-phosphat} + \text{UTP} \rightarrow \text{UDP-Glukose} + \text{PPi}$$
$$\text{UDP-Glukose} + \text{Glykogen}_n \rightarrow \text{UDP} + \text{Glykogen}_{n+1}$$
$$\text{UDP} + \text{ATP} \rightarrow \text{UTP} + \text{ADP}$$

Um *ein* Glukosemolekül hinzufügen zu können, werden 2 ATP benötigt. Die oxidative Phosphorylierung von Glukose liefert 38 ADP. Von den theoretisch verfügbaren 38 ATP werden also 2 ATP (5%) verbraucht, um Glukose in den Prozess einzuschleußen. Folglich ist der Ertrag der in Form von Glykogen gespeicherten Glukose ca. 95%.

Regulierung von Synthese und Abbau von Glykogen

Alle Enzyme, die für den Ab- und Aufbau von Glykogen verantwortlich sind, sind einem komplizierten Regulierungsmechanismus mit vielen, in einer bestimmten Reihenfolge ablaufender Reaktionen unterworfen.

Ist der Abbau von Glykogen aktiviert, wird der Aufbau gebremst, und umgekehrt. Besser gesagt, Biosynthese und Abbau werden so koordiniert, dass die Glykogensynthetase inaktiv ist, wenn die Glykogenphosphorylase komplett aktiv ist, und umgekehrt.

Die wichtigsten Regulierungsmechanismen sind Folgende: Spezifische Hormone beeinflussen den Glykogenmetabolismus stark. Insulin, ein Polypeptid, erhöht die synthetische Kapazität der Leber. Hohe Insulin-Blutspiegel vermitteln das Signal, dass der Körper „satt" ist, während niedrige Insulinspiegel einen „Fasten"-Zustand anzeigen. Der korrekte Mechanismus dieser Regulation ist jedoch noch nicht vollständig bekannt. Die Einflüsse von Adrenalin und Glukagon sind hingegen besser bekannt:

Muskelaktivität oder ihre Vorbereitung bzw. Erwartung führt zum Freiwerden von Adrenalin im Nebennierenmark, das den Abbau von Glykogen im Muskel, aber auch in geringerem Maße in der Leber stimuliert. Die Leber ist stärker für das Glukagon empfänglich, das aus der Bauspeicheldrüse abgegeben wird. Glukagon erhöht den Blutzuckerspiegel, indem es den Abbau von Glykogen in der Leber aktiviert.

Dieser Prozess wird hauptsächlich durch zyklisches AMP (3',5'-Adenosin-Monophosphat, cAMP) geregelt. Das Enzym Adenylatzyklase katalysiert die Synthese von cAMP, wenn Glukagon und Epinephrin den Hormon-Rezeptor-Komplex der Plasmamembran stimulieren. Hierdurch wird die intrazelluläre Konzentration von cAMP erhöht. Daraufhin erfolgt eine Serie von Reaktionen, die die Phosphorylase aktiviert und die Synthese hemmt.

Fettsäurenmetabolismus

Fettsäuren, lange Kohlenhydratketten mit einer terminalen Gruppe (Karboxylketten), übernehmen

drei wichtige physiologische Rollen: Sie sind Bausteine von Phospholipiden und Glykolipiden (wichtig für die biologischen Membranen), können als Hormone und intrazelluläre Informationsverarbeiter (Boten) wirken und sind gleichzeitig Verbrennungsmoleküle (Speicherung von nicht unmittelbar verfügbarer Energie). Sie werden als Triaglycerol (Triglyzeride oder auch neutrale Lipide genannt) gespeichert. Die Kohlenstoffatome 2 und 3 werden jeweils α und β genannt. Das Methylkohlenstoffatom des distalen Endes der Kohlenstoffkette wird als α-Kohlenstoff bezeichnet. Die meist vorkommenden Fettsäuren sind Palmitinsäure (C_{16} oder $C_{15}H_{31}$-COOH) und Ölsäure (C_{18} oder $C_{17}H_{33}$-COOH). Fettsäuren werden, in einer physiologischen Lösung (phyiologischer pH), in ihrer Karboxylaseform, wie z. B. Palmitat oder Hexadecan ionisiert.

Die Fettsäuren in biologischen Systemen verfügen normalerweise über eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen (14 – 24). Am meisten kommen die 16- und 18-Kohlenstoff-Fettsäuren vor. Bei tierischen Fettsäuren gibt es meist keine Abzweigungen der Kohlenwasserstoffketten.

Katabolismus von Fettsäuren

Der erste Schritt des Abbaus von Lipiden besteht in der Hydrolyse eines Triglyzerids durch das Enzym Lipase mit der Bildung von Glyzerol und einer Fettsäure. Die Aktivität der unterschiedlichen Lipasen wird durch verschiedene Hormone (Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin und adrenokortrikotrope Hormone) kontrolliert. Darüber hinaus fungiert das zyklische AMP als ein zweiter „Kurier" für die Aktivierung der Lipolyse in den Fettzellen (eine höhere Konzentration AMP stimuliert ein Proteinenzym [Kinase], das seinerseits die Lipaseaktivität stimuliert).

1904 entdeckte Franz Knoop den Mechanismus der Oxidation von Fettsäuren durch Experimente mit Hunden. Er fütterte sie mit Fettsäuren, die eine endständige (Ω-Kohlenstoff) metabol-inerte Phenylgruppe besaßen (Phenylpropionsäure (C_3) und Phenylbuttersäure (C_4). Knoop fand im Urin der Versuchstiere phenylierte Exkretionsprodukte, d. h. ein Derivat von Benzoesäure im Falle von C_3-Ketten und ein Derivat von Phenylessigsäure, in den Fällen, in denen er die Hunde mit Phenylbuttersäure gefüttert hatte. Aus diesen Ergebnissen schloss Knoop, dass Fettsäuren unter Zuhilfenahme des β-Kohlenstoffatoms oxidiert wurden, unter Berücksichtigung, dass die Fettsäuren jeweils um 2 Kohlenstoffatom-Einheiten gekürzt wurden und dass das β-Kohlenstoffatom an dieser Aufspaltung beteiligt war. Dieser Mechanismus wird *β-Oxidation* von Fettsäuren genannt (Abb. 2.**146**).

1949 haben Eugene Kennedy und Albert Lehninger nachgewiesen, dass Fettsäuren in den Mitochondrien oxidiert werden, genauer gesagt, in der mitochondrialen Matrix. Dort wird CoA aktiviert, um ein Acyl-CoA zu bilden. Die verschiedenen Schritte sehen folgendermaßen aus:

- Bildung von Acyl-CoA (dieser Schritt verlangt die Hydrolyse von ATP zu AMP)
- Oxidation von Acyl-CoA durch FAD
- Hydratation der doppelten Bindung in C_2 und C_3
- Oxidation des Restproduktes durch NAD^+
- Aufspaltung dieses Restproduktes durch Hinzufügung eines zweiten CoA-Moleküls. Bildung eines Azetyl-CoA durch Verkürzung des Acyl-CoA mit zwei Kohlenstoffatomen

Die Schritte (2. bis 5.) werden so lange wiederholt, bis von der ursprünglichen Fettsäure lediglich ein Azetyl-CoA verbleibt. Da die meisten natürlichen Fettsäuren aus einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen bestehen, ist diese Oxidation kein Zyklus, sondern eine auslaufende Spirale.

Der Ertrag der β-Oxidation hängt nicht von der Anzahl der Kohlenstoffatome der oxidierenden Fettsäure ab. Man darf aber nicht vergessen, dass die Aktivierung der Fettsäure durch Azetyl-CoA zwei Moleküle ATP verlangt. Allgemein gilt folgendes Schema:

$$C_n\text{-Azetyl-CoA} + FAD + NAD^+ + H_2O + \text{CoA-SH} \rightarrow C_{n-2}\text{-Azetyl-CoA} + FADH_2 + NADH + H^+ + \text{Azetyl-CoA}$$

Die Oxidation von Palmitinsäure (C_{16}) verlangt also 7 Durchgänge für eine komplette β-Oxidation und wird wie folgt beschrieben:

$$\text{Palmityl-CoA} + 7\,FAD + 7\,NAD^+ + 7\,H_2O + 7\,\text{CoA-SH} \rightarrow 7\,FADH_2 + 7\,NADH + 7\,H^+ + 7\,\text{Azetyl-CoA}$$

Die Oxidation von 1 Molekül Azetyl-CoA liefert 12 Moleküle ATP:

$$CH_3\text{-CO-S-CoA} + 3\,NAD^+ + FAD + GDP + P_i + 2\,H_2O \rightarrow \text{CoA-SH} + 2\,CO_2 + 3\,NADH + 3\,H^+ + FADH_2 + GTP$$

Da aus 1 Molekül NADH 3 Moleküle ATP resultieren (und 1 GTP in 1 ATP, 1 $FADH_2$ in 2 ATP), liefert diese Oxidation 12 ATP. Bei der β-Oxidation von Palmityl-CoA lautet das Resultat: 7 $FADH_2$ ergeben 14 ATP, 7 NADH ergeben 21 ATP, 8 Azetyl-CoA ergeben 96 ATP, insgesamt entstehen also 131 ATP-Moleküle. Da jedoch 2 ATP bei der Hydrolyse von ATP zu AMP und PP_i verbraucht werden, resultieren 129 ATP-Moleküle. Das ergibt insgesamt – 940 kcal (129 × – 7,3 kcal) an freier Energie. Die Oxidation von Palmitinsäure zu CO_2 und H_2O liefert – 2340 kcal. Der Ertrag der β-Oxidation liegt unter diesen Umständen bei 940/2340 = 40 %, genauso wie beim Zitronensäurezyklus und bei der oxidativen Phosphorylierung.

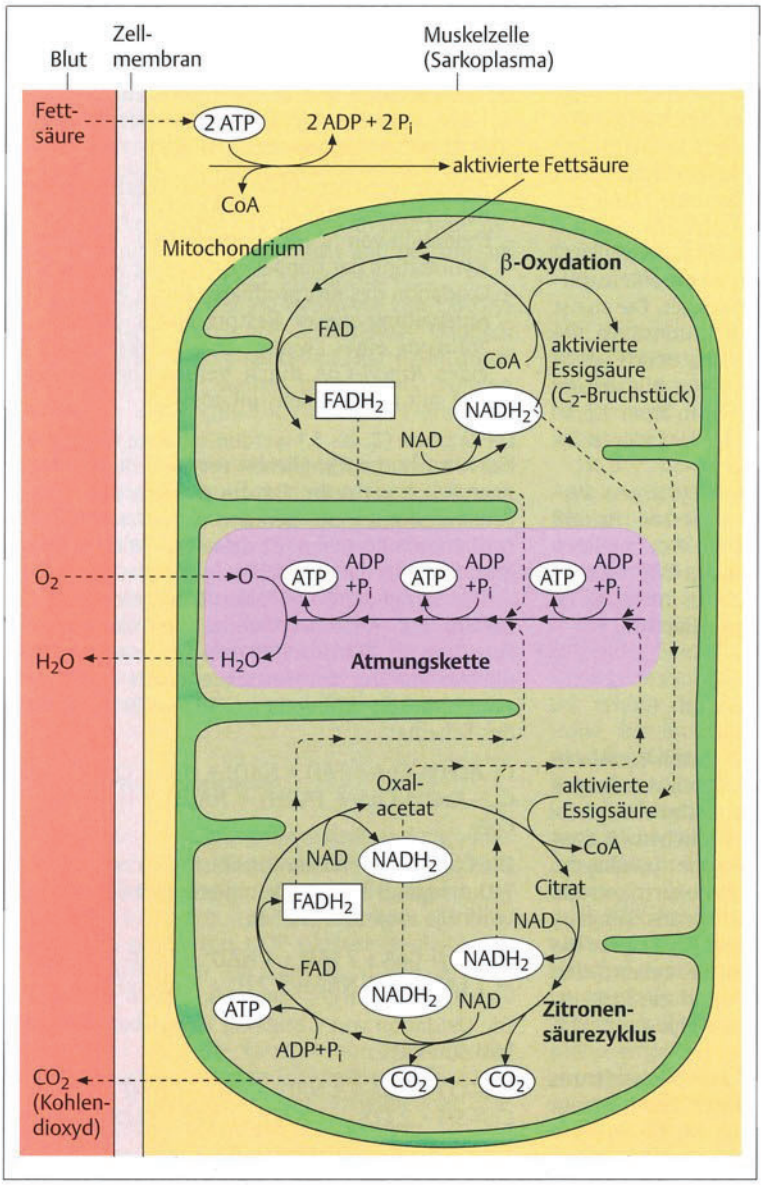


Abb. 2.**146** β-Oxidation von Fettsäuren.

Eiweißmetabolismus

Täglich werden große Mengen an Eiweiß abgebaut und erneut aus den zurückgewonnenen Aminosäuren synthetisiert. Diesen Vorgang bezeichnet man als „turnover" der Eiweiße. Beim Menschen liegt die Halbwertszeit von Serineiweißen lediglich bei 10 – 20 Tagen, der von zellulären Eiweißen bei einigen Monaten und der von Kollagen bei einigen Jahren. Der Metabolismus stickstoffenthaltender Stoffe (Aminosäuren) unterliegt einem dynamischen Gleichgewicht: Es wird gleichviel abgebaut wie synthetisiert. Aminosäuren, die Bausteine von Eiweißen, werden, wenn sie im Überfluss vorhanden sind, nicht wie Fettsäuren und Glukose gelagert, jedoch auch nicht ausgeschieden. Den Überschuss an Aminosäuren verwenden die Zellen, um metabole Energie zu gewinnen. Beim Menschen ist das Stickstoffgleichgewicht nie positiv: Wie groß die Menge an Aminosäuren auch immer sein mag, der Stickstoff wird als Harnstoff eliminiert (*Desaminierung*). Die verbleibenden Ketosäu-

2.**146** β-Oxidation von
äuren.

wird gleichviel abge-
nosäuren, die Bausteine
n sie im Überfluss vor-
ettsäuren und Glukose
nt ausgeschieden. Den
n verwenden die Zellen,
gewinnen. Beim Men-
chgewicht nie positiv:
ninosäuren auch immer
ird als Harnstoff elimi-
verbleibenden Ketosäu-

ren werden entweder verbrannt oder aber zu Reservestoffen (Glykogen und Fettsäuren) umgesetzt. Eine übermäßige Eiweißdiät kann zur Bildung von Reservestoffen beitragen, die jedoch nicht als Eiweißreserve gespeichert werden.

Biologische Funktionen von Eiweißen

Eiweiße (Proteine) erfüllen eine wichtige Rolle in vielen biologischen Abläufen und Strukturen:

- Enzymatische Aktivität: Eiweiße katalysieren alle Reaktionen, die sich in Lebewesen abspielen und bei denen (kovalente) Bindungen gebildet oder gelöst werden.
- Transport: Bestimmte Eiweiße transportieren Moleküle und Ionen (z. B. Sauerstoff durch Hämoglobin, Elektronen durch Zytochrome).
- Kontraktile Aktivität: Die Kontraktion von Muskeln wird durch einen Komplex von Eiweißen, Aktin und Myosin, gesichert.
- Struktur: Fibröse Eiweiße sichern die mechanische Kraft z. B. vom Bindegewebe (Kollagen ist eines der im Überfluss vorhandenen Eiweiße bei Säugetieren.)
- Immunologische Aktivität: Bestimmte Eiweiße spielen bei der Abwehr von Fremdkörpern (Antigene) eine Rolle. Es sind Immunglobuline (Antikörper), die durch lymphoide Zellen produziert werden.
- Führung und Erzeugung von Nervenimpulsen: Nervenzellen reagieren auf spezifische Impulse mittels eines Rezeptoreiweißes (z. B. Azetylcholinrezeptoren).
- Wachstum und Differenzierung von Zellen: Die Kontrolle dieser Prozesse erfolgt durch spezifische Eiweiße (Transkription und Translation von DNA).

Aminosäuren: Bausteine für Eiweiße

Eiweiße sind Polypeptidketten, eine Aneinanderreihung verschiedener Aminosäuren. Die Bindung zwischen zwei Aminosäuren wird *Peptidbindung* genannt.

In physiologischen Lösungen (neutraler pH-Wert) sind Aminosäuren als dipolare Ionen vorhanden. Obwohl sie keine Nettoladung tragen ergibt sich ihr ionischer Charakter deutlich aus ihren physischen Eigenschaften: Sie stehen den anorganischen Salzen näher als den anorganischen Säuren oder Basen. Kristalline Aminosäuren schmelzen nur bei hoher Temperatur und sind in apolaren Lösungen gering löslich. Aminosäuren, die in Eiweißen vorkommen, sind alle dem L-Typ zuzuordnen, (die Restgruppe ist linksorientiert). Aminosäuren werden anhand der Eigenschaften ihrer Restgruppe eingeteilt. So kann man 20 essenzielle, d. h. lebensnotwendige, Aminosäuren unterscheiden (Tab. 2.**8**).

Tab. 2.**8** Benennung der essenziellen Aminosäuren

Benennung	Abkürzung	R-Gruppe
Glycin	Gly	-H
Alanin	Ala	$-CH_3$
Leucin	Leu	$-C_4H_8$
Isoleucin	Ile	$-C_4H_9$
Valin	Val	$-C_3H_7$
Serin	Ser	$-CH_2$-OH
Threonin	Thr	$-C_2H_4$-OH
Cystein	Cys	$-CH_2$-SH
Methionin	Met	$-C_2H_4$-S-CH_3
Asparagin	Asn	$-CH_2$-CO-NH_2
Glutamin	Gln	$-C_2H_4$-CO-NH_2
Prolin	Pro	- 5-Ring
Phenylalanin	Phe	- aromatisch
Tyrosin	Tyr	- aromatisch
Tryptophan	Trp	- aromatisch
Aspartat	Asp	$-CH_2$-COO-(CH_2-COOH)
Glutamat	Glu	$-C_2H_4$-COO-(2 H_4-COOH)
Lysin	Lys	$-C_4H_8$-NH_2
Arginin	Arg	$-C_3H_6$-NH-C-N_2H_3
Histidin	His	

Katabolismus von Aminosäuren

Der Abbau von Aminosäuren erfolgt in der Leber. Die meisten der 20 Aminosäuren werden durch eine *Transaminierungsreaktion* abgebaut, an der Transaminasen beteiligt sind: Die NH_2-Gruppe wird einer Ketosäure zugeführt, wodurch eine desaminierte Aminosäure und eine aminierte Ketosäure entstehen. Am häufigsten wird aus einer Aminosäure (einer Aminogruppe und einer Ketoglutarsäure) Glutaminsäure gebildet. Das Enzym, das diese Reaktion katalysiert, ist die Glutamintransaminase. Die Aminosäure kann auch mit Pyruvat reagieren, so bildet die Zelle Alanin.

Der zweite Schritt ist die *oxidative Desaminierung*, wodurch ein Ammoniumion gebildet wird. Diese Reaktion wird durch die Glutamindehydrogenase katalysiert, wofür sowohl NAD^+ als auch

$NADP^+$ verwendet werden kann. Im Allgemeinen laufen folgende Schritte ab:

α-Aminosäure + NAD^+ ($NADP^+$) + H_2O Ketoglutarsäure + NH_3 + H^+ + NADH (NADPH)

NH_3 + H^+ ($NH4^+$) ist in großen Mengen toxisch und muss daher entgiftet werden, was in Form von Ammoniak geschieht. Eine Aminosäure wird niemals direkt ausgeschieden. Im Verlauf dieser Reaktionen bleibt das Kohlenstoffskelett durch die Bildung von α-Ketoglutarsäure (einem Metabolit des Zitronensäurezyklus) erhalten. Der Stickstoff wird als Harnstoff ausgeschieden.

Die im Aminosäurepool verbliebenen Aminosäuren setzt die Zelle direkt um, und zwar in eine relativ kleine Anzahl an Abbauprodukten. Die Strategie besteht darin, Metabolite zu bilden, die entweder in Glukose umgewandelt oder im Zitronensäurezyklus oxidiert werden können. Die Aminosäuren stehen mit verschiedenen Substraten direkt in Verbindung. Dazu gehören: Brenztraubensäure, Azetyl-CoA, Azetazetyl-CoA, Succinyl-CoA, Fumarsäure, Oxalessigsäure und α-Ketoglutarsäure. Die Aminosäuren, die an CoA gebunden werden, bilden später Ketonkörper (ketogene Aminosäuren), während die Aminosäuren, die zu einer Säure umgesetzt werden, sich in den Zitronensäurezyklus einschalten (glykogene Aminosäuren).

Allgemein können wir folgendes Schema erstellen:

Von den 20 Aminosäuren sind Leucin und Lysin reine ketogene Aminosäuren. Isoleucin, Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin sind sowohl ketogen als auch glukogen. Die anderen 14 Aminosäuren sind ausschließlich glukogen.

Integration des Metabolismus

Strategie des Metabolismus

Das Fundament des Metabolismus ist die Produktion von ATP und der Aufbau kleiner Bausteine für die Biosynthese. Es folgt eine Übersicht der verschiedenen Prozesse, die Energie produzieren. Hans Krebs hat hierfür 3 verschiedene Schritte beschrieben.

Im *ersten Schritt* werden große Moleküle aus der aufgenommenen Nahrung in kleinere Bestandteile abgebaut. Eiweiße werden hydrolysiert, wodurch einzelne Aminosäuren entstehen, auch die Polysaccharide werden zu einfachen Zuckermolekülen hydrolysiert, z. B. zu Glukose. Fette werden zu Glyzerol und Fettsäuren abgebaut. Diese Abbauprozesse liefern keine brauchbare Energie.

Im *zweiten Schritt* werden diese Moleküle weiter abgebaut. Die Zelle wandelt Zucker, Fettsäuren, Glyzerol und verschiedene Aminosäuren zu Azetyl-CoA um. Hier wird zwar ATP gebildet, jedoch ist die Menge im Vergleich zu derjenigen, die durch die vollständige Oxidation des Azetylteils des Azetyl-CoA erzielt wird, gering.

Der *dritte Schritt* besteht aus dem Zitronensäurezyklus und der oxidativen Phosphorylierung, den „common pathways" in der Oxidation von Verbrennungsstoffen. Azetyl-CoA bringt die Azetylgruppe in den Zyklus ein, wo es vollständig zu CO_2 oxidiert wird. Für jede oxidierte Azetylgruppe werden 4 Elektronenpaare auf NAD^+ und FAD übertragen. ATP wird dann erzeugt, wenn die Elektronen über das Elektronentransportsystem auf O_2 übertragen werden, also durch die oxidative Phosphorylierung. Der Abbau von Nahrungsbestandteilen liefert dabei die größte Menge ATP.

Wichtige metabolische Abläufe (Abb. 2.147)

Glykolyse

Im Zytoplasma finden einige Reaktionen statt, bei denen aus Glukose Pyruvat gebildet wird, gleichzeitig entstehen dabei 2 Moleküle ATP und 2 Moleküle NADH. Unter anaeroben Bedingungen wie im Skelettmuskel, der intensive Arbeit leisten muss, wird Pyruvat zu Laktat reduziert. Unter aeroben Bedingungen werden vom Elektronentransportsystem Elektronen von NADH auf Sauerstoff übertragen.

Die Glykolyse hat zwei Aufgaben: den Abbau von Glukose, um ATP zu bilden, und die Produktion von Metaboliten für die Biosynthese. Die Glykolyse wird vor allem durch die Phosphofruktokinase geregelt, welche den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt katalysiert und durch eine hohe ATP-Konzentration gehemmt wird.

Zitronensäurezyklus

Alle Brennstoffmoleküle wie Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren werden schließlich im Zitronensäurezyklus oxidiert, der sich in den Mitochondrien abspielt. Hierbei handelt es sich um einen rein aeroben Prozess. Die meisten Brennstoffmoleküle gelangen als Azetyl-CoA in den Zyklus. Die vollständig aerobe Oxidation *eines* Azetyl-CoA-Moleküls liefert jeweils 1 GTP, 3 NADH und 1 $FADH_2$-Molekül. Durch die Übertragung von Elektronen auf Sauerstoff werden Protonen in die Mitochondrien, d. h. vom Außen- in den Innenraum, gepumpt. Diese Protonenpumpe ist die Antriebskraft, die es der Zelle ermöglicht, ADP zu ATP zu phosphorylieren. Es besteht eine enge Verbindung zwischen Zitronensäurezyklus und Phosphorylierungsreaktionen. Ein Übermaß an ATP hemmt die

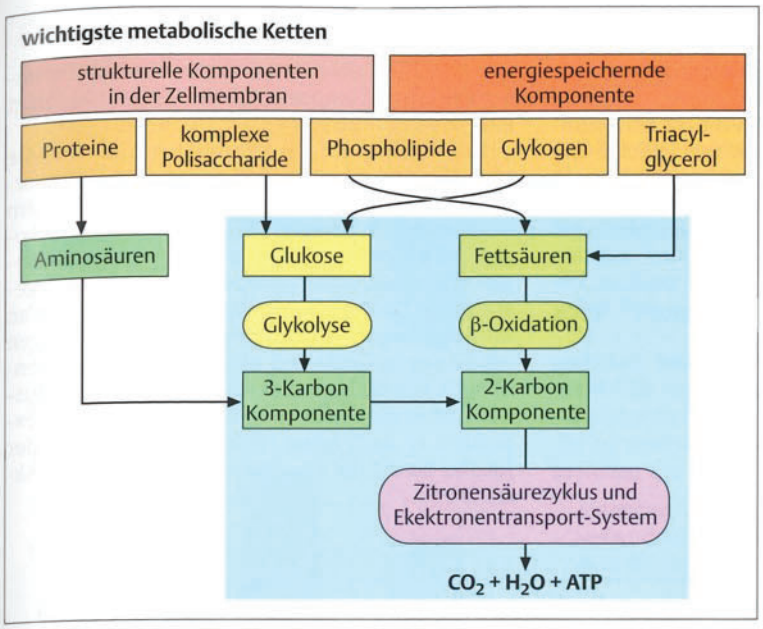


Abb. 2.**147** Metabolische Abläufe, Ketten.

Aktivität bestimmter geschwindigkeitsbestimmender Enzyme des Zitronensäurezyklus.

Pentosephosphat-Zyklus

Der Pentosephosphatzyklus findet im Zytoplasma der Zellen statt. Dieser Zyklus produziert NADPH, ein Molekül, das andere Stoffe reduzieren kann, und Ribose-5-phosphat, das als Baustein für die Synthese von Nukleotiden dient.

Der Pentosephosphatzyklus wird durch die $NADP^+$-Konzentration geregelt. Dadurch, dass NADH auch phosphoryliert vorliegen kann, gibt es zwei unabhängige Redoxsysteme: das NAD^+/NADH-Elektronentransportsystem und das $NADP^+$/NADPH-Reduktionssystem. So können beide in großen Mengen für Glykolyse und Biosynthese bereitgestellt werden.

Glukoneogenese

Glukose wird in der Leber und in den Nieren synthetisiert, als Metaboliten dienen z. B. Milchsäure, Glyzerol und Aminosäuren. Wichtigster Metabolit ist aber die Brenztraubensäure. Die Glukoneogenese ist nicht nur eine einfache Umkehrung der Glykolyse, sondern unterscheidet sich in einigen Reaktionen von ihr, die vor allem eine regulatorische Funktion besitzen: Die Glykolyse wird gebremst, wenn die glukoneogetische Aktivität zu hoch ist.

Die Umsetzung von Fruktose-1,6-bisphosphat in Fruktose-6-phosphat ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für diese Reaktionen.

Glykogenmetabolismus: Synthese und Abbau

Glykogen, ein verzweigtes Glukosepolymer, ist eine unmittelbar verfügbare Reserve von Glukose. Das Enzym Glykogensynthetase katalysiert die Übertragung von UDP-Glukose auf eine Glykogenkette, wobei dies gleichzeitig der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.

Der Abbau von Glykogen erfolgt über einen anderen metabolen Weg: Hier spielt das Enzym Glykogenphosphorylase (mit Bildung von Glukose-6-phosphat) die wichtigste Rolle.

Glykogensynthese und -abbau verlaufen koordiniert und werden durch bestimmte Hormone kontrolliert. Durch ein Verstärkungssystem wird die Synthese von Glykogen aktiviert und sein Abbau gehemmt (und umgekehrt).

Fettsäuremetabolismus: Synthese und Abbau

Fettsäuren werden im Zytoplasma synthetisiert, indem jeweils zwei Kohlenstoffatome (Azetylgruppe) einer wachsenden Kohlenstoffkette hinzugefügt werden. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Fettsäuresynthese besteht in der Kondensation von CO_2 und Azetyl-CoA, um Malo-

nyl-CoA zu produzieren. Dieser Schritt wird durch eine hohe Konzentration von ATP und Azetyl-CoA (in hohem Maße im Zitronensäurezyklus vorhanden) aktiviert.

Abgebaut werden die Fettsäuren in den Mitochondrien. Das dabei entstehende Azetyl-CoA wird – durch Koppelung an Oxalessigsäure – in den Zitronensäurezyklus eingeschleust. Ist zu wenig Oxalessigsäure vorhanden, entstehen aus Azetyl-CoA Ketone. Durch β-Oxidation werden große Mengen an NADH und $FADH_2$ gebildet. Die Übertragung von Elektronen auf Sauerstoff liefert ATP.

Es besteht also ein Zusammenhang zwischen dem Abbau von Fettsäuren und einem ATP-Mangel.

Metaboles Profil des Skelettmuskels

Die Abb. 2.**148** zeigt den Energieverbrauch bei anaerober bzw. aerober Arbeit, Abb. 2.**149** zeigt Energielieferungssysteme für die Arbeit.

Die wichtigsten Brennstoffmoleküle für die Muskeln sind Glukose, Fettsäuren und Ketonkörper. Darüber hinaus speichern die Muskeln – im Gegensatz zum Gehirn – große Reserven an Glykogen (1200 kcal). 75% der Gesamtmenge an Glykogen im menschlichen Körper sind im Muskel gespeichert. Nach einer Mahlzeit kann die Menge an Muskelglykogen um 1% ansteigen. Das Glykogen wird dann zu Glukose-6-phosphat für die Verwendung in den Muskelzellen umgebildet. Da der Muskel über keine Glukose-6-phosphatase verfügt, exportiert er auch keine Glukose. Im Gegenteil, der Muskel behält die Glukose für den Einsatz bei Aktivitäten.

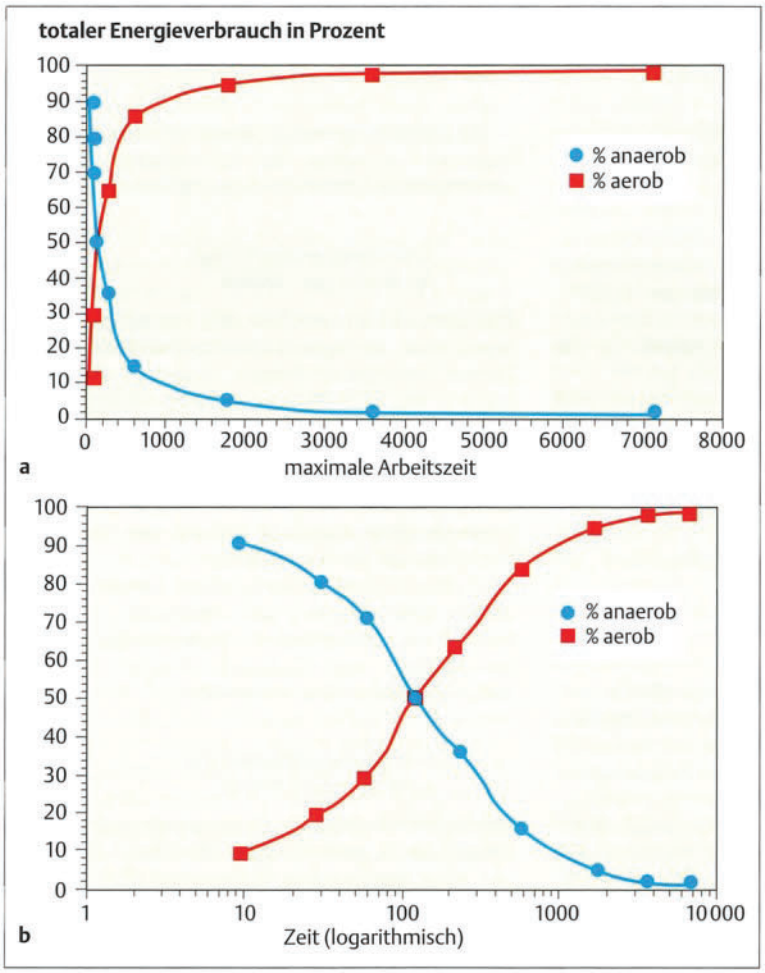


Abb. 2.**148** Energieverbrauch bei anaerober und aerober Arbeit.

boles Profil des Skelettmuskels

zeigt den Energieverbrauch bei an- aerober Arbeit, Abb. 2.**149** zeigt gssysteme für die Arbeit.
gsten Brennstoffmoleküle für die Glukose, Fettsäuren und Ketonkör- inaus speichern die Muskeln – im Gehirn – große Reserven an Glyko- . 75% der Gesamtmenge an Glyko- lichen Körper sind im Muskel ge- einer Mahlzeit kann die Menge an um 1% ansteigen. Das Glykogen ukose-6-phosphat für die Verwen- skelzellen umgebildet. Da der Mus- lukose-6-phosphatase verfügt, ex- keine Glukose. Im Gegenteil, der e Glukose für den Einsatz bei Ak-

Abb. 2.**148** Energieverbrauch bei anaerober und aerober Arbeit.

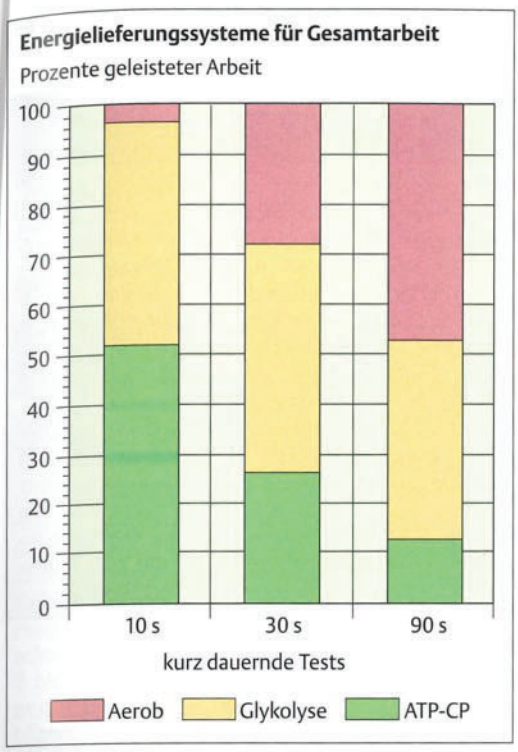


Abb. 2.**149** Energielieferungssysteme.

Tab. 2.**9** Brennstoffreserven im menschlichen Körper (bei einem Mann von 70 kg Gewicht)

Vergfügbare Energie (kcal)			
Organ	Glukose oder Glykogen	Triglyzeride	Verfügbare Proteine
Blut	60	45	0
Leber	400	450	400
Gehirn	8	0	0
Muskel	1200	450	24 000
Fettgewebe	80	235 000	40

Verrichtet der Muskel intensive Arbeit, so erfolgt eine Erweiterung der Glykolyse hinsichtlich des Zitronensäurezyklus: Durch die Reduktion von Brenztraubensäure wird Milchsäure produziert (anaerobe Konditionen). Diese Milchsäure diffundiert über den Blutkreislauf zur Leber, wo sie wieder zur Glukose umgewandelt wird (Cori-Zyklus).

Hinzu kommt, dass der Muskel während der Muskelaktivität durch Transaminierungsreaktionen von Brenztraubensäure große Mengen Alanin bildet. Alanin kann wie Laktat auch in der Leber wieder zu Glukose umgewandelt werden.

Das metabole Muster des Muskels in Ruhe ist anders: In dieser Situation werden hauptsächlich Fettsäuren als Brennstoffe benötigt. Der Herzmuskel benötigt nicht Glukose, sondern Ketone als Brennstoff.

Die metabolen Profile der wichtigsten menschlichen Organe sind in Tab. 2.**9** aufgeführt.

2.13 Periphere Nerven

Frans van den Berg

Periphere Nerven sind aus zwei deutlich voneinander zu unterscheidenden Strukturen aufgebaut. Sie bestehen aus

- leitenden Strukturen, den Axonen, und
- verbindenden bzw. schützenden Strukturen, dem Bindegewebe der Nerven.

Die Axone leiten Information mithilfe von elektrischen Impulsen weiter. Das Bindegewebe der Nerven verbindet die Axone und schützt sie vor mechanischen Belastungen wie Druck und Zug.

Axongewebe oder Nervengewebe und das Bindegewebe der Nerven unterscheiden sich nicht nur in ihrer Funktion, sondern auch hinsichtlich der embryonalen Entwicklung: Das Nervengewebe entwickelt sich aus dem Ektoderm, während das Bindegewebe aus dem Mesoderm hervorgeht.

Das Verhältnis zwischen leitenden und verbindenden Strukturen innerhalb eines Nervs liegt generell bei 50% zu 50%. Es kann sich jedoch je nach Beanspruchung auch verschieben. Beispielsweise im Bereich des Fibulakopfes liegt es bei 20% leitenden Strukturen zu 80% verbindenden Strukturen.

Die leitenden Strukturen der Nerven werden im Kapitel zum peripheren Nervensystem des 2. Bandes dieser Reihe noch ausführlicher besprochen. Das folgende Kapitel beschäftigt sich hauptsächlich mit den verbindenden und schützenden Strukturen, also dem Bindegewebe der Nerven.

2.13.1 Äußere Erscheinung

Periphere Nerven sind weißglänzende, runde, kabelähnliche Strukturen. Wenn man sie palpiert, fühlen sie sich ähnlich wie die allseits beliebten Spaghetti al dente an. Der Durchmesser der peripheren Nerven ist sehr unterschiedlich. So gibt es Nerven, die so dick sind wie ein Kleinfinger, z. B. der N. ischiadicus. Die meisten Hautnerven hingegen sind jedoch so dünn wie Nähgarn. Obwohl die peripheren Nerven also manchmal einen sehr geringen Durchmesser haben und sehr verletzlich