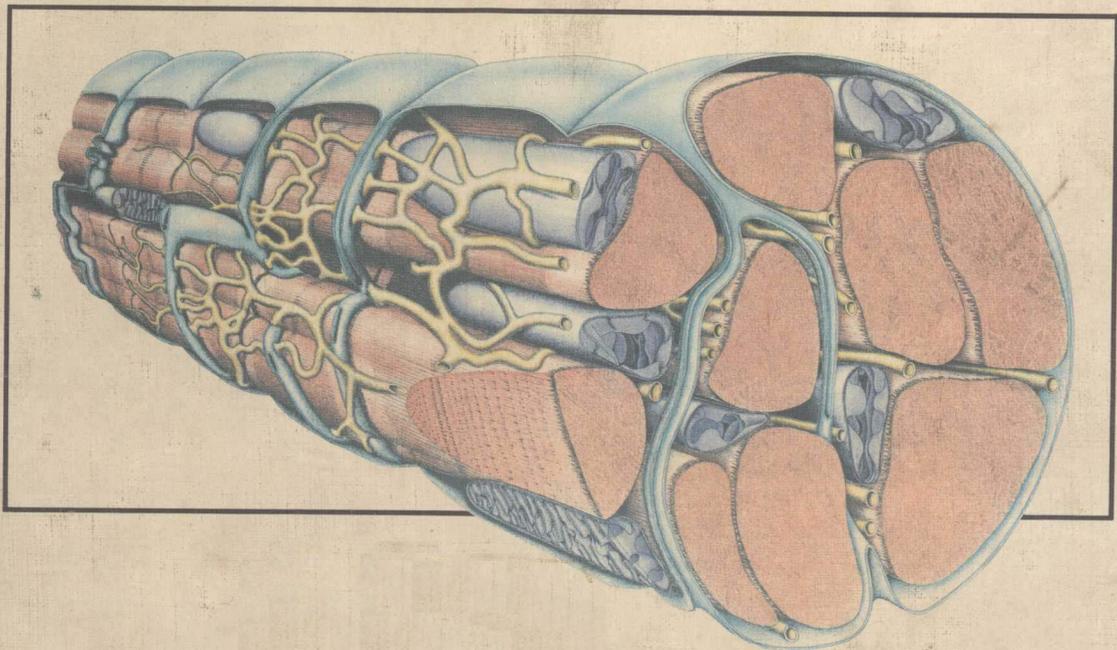


Lossnitzer · Pfennigsdorf · Bräuer

Myokard Gefäße Calcium



Synopsis in Bildern zum Wirkprinzip des
Calcium-Antagonismus

Myokard Gefäße Calcium

Synopsis in Bildern zum Wirkprinzip des
Calcium-Antagonismus

Handwritten signature or mark

Inhalt

Die Zellbewegung – ein fundamentaler molekular-biologischer Mechanismus	10	Synoptische Darstellung des Ca^{++} -Austausches zwischen vaskulärem Raum, interstitieller Flüssigkeit, Glykokalyx, Zellmembran und Zytoplasma der Herzmuskelzelle	57
Muskel und Bewegung	12	Besonderheiten des Kontraktions- und Erschlaffungsprozesses glatter Gefäßmuskulatur	60
<hr/>		Calcium-Ionen als Mittlersubstanz zwischen Membranerregung und Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur	62
I Strukturen des Myokards und ihre Funktionen	13	Nervale Einflüsse auf die Koronardurchblutung	64
<hr/>		<hr/>	
Arbeitsmyokard	13	III Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für die Erhaltung der intakten Myokardstruktur	66
Membran- und Kanalsysteme in Herzmuskelfasern	15	Die entscheidende Rolle von Calcium bei der Entstehung von Myokardnekrosen	70
Ionenfluxe bei Erregung und Kontraktion einer Myokardfaser	18	Die Beeinflussung des Gefäßtonus der Koronararterien sowie der übrigen arteriellen Gefäße durch vasoaktive Substanzen und Calcium-Antagonisten	78
Die transmembranären Na^{+} - und K^{+} -Bewegungen bei Myokarderregung	19	Die Rolle der Calcium-Ionen bei der Regulation von Thrombozytenfunktionen	85
Calcium-Ionen als Mittlersubstanz zwischen Membranerregung und Kontraktion	22	Über den Einfluß von Verapamil auf die Thrombozytenfunktion	87
Der kontraktile Apparat der Herzmuskelzelle und die Modalitäten der Aktivierung durch Calcium-Ionen	26	Die Rolle des Calcium-modulierenden Proteins bei der Steuerung zellulärer Aktivitäten	92
Aufbau der Myofibrillen	29	<hr/>	
Ultrastruktur der Myofilamente Myosin	30	IV Einsatz von Verapamil in der Therapie von Herz- und Kreislauferkrankungen	94
Aktin	33	Koronare Herzerkrankung	94
Synopsis des Kontraktionsablaufes	36	Zum klinischen Bild der Angina pectoris	105
Mitochondrien – Zentren der oxidativen Phosphorylierung	38	Arterielle Hypertonie	110
Erregungsbildungs- und -leitungssystem	41	Arrhythmien	113
Die Rolle der Calcium-Ionen bei Kontraktion des Myokards	48	Reentry-Kreis	117
Struktur und Funktion von Herz-, Skelett- und glatten Muskeln	49	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie	118
<hr/>		Calcium-Antagonismus (Übersicht)	122
II Das Koronararteriensystem und die Blutversorgung im Myokard	51	Literatur	125
<hr/>		Impressum	134
Sauerstoff und Substrat bis tief ins Myokard	55		
Die Versorgungsstrecke Kapillare – perivaskulärer Raum – Herzmuskelzelle	55		
Kapillarisation des Herzmuskels	55		

Myokard Gefäße Calcium

Synopsis in Bildern zum Wirkprinzip des
Calcium-Antagonismus

Autoren

Vorwort: Prof. Dr. Albrecht Fleckenstein
Lehrstuhl I des
Physiologischen Instituts
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg

Prof. Dr. Klaus Lossnitzer
Bundesknappschaftskrankenhaus
Sulzbach/Saar
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität des Saarlandes

Dr. Gerhard Pfennigsdorf
Direktor des Medizinisch-Wissenschaft-
lichen Bereiches der Knoll AG
Ludwigshafen

Dr. Hans Bräuer
Direktor des Instituts für klinische
Biochemie und Pharmakologie MSM
München

Man-Ping Cheung
Internist
Dr. Born Str. 4, Tel. 05621/4420
3590 Bad Wildungen

Vorwort

„Ionen waren die mächtigen Werkzeuge, die das Leben im Weltmeer vorfand, als es dort entstand.“ Dieser fundamentale Satz über die Grundlage des tierischen und menschlichen Lebens stammt von ALBERT SZENT-GYÖRGYI und wurde vor rund 30 Jahren im Hinblick auf die obligatorische Beteiligung von Ionen an der Funktion der Herz- und Skelettmuskulatur formuliert. Die Absicht war, das Interesse der Biologie verstärkt auf die grundsätzliche Rolle zu lenken, welche die für das Meerwasser charakteristischen Kationen, d.h., Na^+ , K^+ , Ca^{++} und Mg^{++} bei Erregung und Kontraktion zu spielen haben. Heute, drei Jahrzehnte später, liegt eine überwältigende Fülle von experimentellen Befunden vor, die diesen visionären Satz auf eine feste Basis stellen. So hat der Diffusionsaustausch von Na^+ und K^+ an der Membran erregter Fasern als der Elementarprozeß bei der Entstehung des Aktionspotentials zu gelten, während der Einstrom von zweiwertigen Calcium-Ionen das kontraktile System aktiviert. Daher können Pharmaka, die eine Änderung der Na^+ -Leitfähigkeit der Membran zustande bringen, selektiv die Erregbarkeit des Myokards und die Form der Aktionspotentiale modifizieren. Dagegen wirkt sich der Einfluß eines Pharmakons auf die transmembranäre Ca^{++} -Versorgung der Herzmuskelfasern besonders an der mechanischen Spannungsentwicklung aus.

Unsere biophysikalischen Studien an der Sarkommembran intakter Myokardfasern und an der Plasmamembran glatter Muskelzellen haben vor 15 Jahren zu der Entdeckung einer neuen Familie hochpotenter chemischer Verbindungen, der Calcium-Antagonisten, geführt. Diese Stoffe blockieren selektiv die Calcium-Kanäle in der erregten Membran von Warmblütermyokardfasern und hemmen in ähnlicher Weise auch das Eindringen von Ca^{++} -Ionen in die glatten Muskelzellen. Dieser Grundwirkung entsprechend sind Calcium-antagonistische Pharmaka in der Lage, hyperkinetische Funktionsstörungen des Herzens zu dämpfen und damit auch den Sauerstoffverbrauch zu ökonomisieren. Nach dem gleichen Prinzip führen Calcium-Antagonisten – selbst in minimaler Konzentration – zu einer Reduktion des kontraktile Tonus der glatten Gefäßmuskulatur; sie verhüten dadurch jede Art von Gefäßspasmus, vor allem an den großen – von Arteriosklerose befallenen – koronaren Stammgefäßen und an den Arterien des Gehirns.

In dem vorliegenden Bildband sind die vielfältigen kardiovaskulären Funktionen der Ca^{++} -Ionen visuell einprägsam dargestellt, wobei der Herzmuskel, die kardialen Schrittmacher und die glatte Gefäßmuskulatur

naturgemäß im Mittelpunkt der Betrachtung stehen. Vor diesem physiologischen Hintergrund wird dann die Wirkungsweise der Calcium-Antagonisten abgehandelt. Besonderes Gewicht wird dabei – schon aus historischer Sicht – auf Verapamil (Isoptin®) gelegt, das als Prototyp für alle später introduzierten Calcium-Antagonisten richtunggebend war. Die einzelnen Kapitel sprechen Probleme der Grundlagenforschung und der Praxis an. Grundsätzliches ist vor allem den hervorragend illustrierten Abschnitten zu entnehmen, in denen die ultrastrukturelle Organisation der Myokardfaser und das regulatorische Zusammenspiel von Sarkommembran, sarkoplasmatischem Retikulum (SR) und Mitochondrien bei der Steuerung der Ca^{++} -Versorgung des kontraktile Apparates abgehandelt werden. Bei der Aufklärung dieser Zusammenhänge haben sich die Calcium-Antagonisten im physiologischen Experiment als unentbehrliche Werkzeuge erwiesen. Ebenso beeindruckend ist jedoch auch ihr therapeutischer Nutzen: So sind die Calcium-Antagonisten heute – neben Nitroverbindungen und β -Rezeptorenblockern – zu einer dritten Säule in der Behandlung von Koronarpatienten mit Belastungsangina geworden. Bei vasospastischer Angina (Prinzmetals „Variant-Angina“, „Crescendo-Angina“ mit Infarktgefahr, Ruheangina) sind die Calcium-Antagonisten heute sogar unbestritten die Mittel der Wahl. Ihre spasmolytische Wirksamkeit erstreckt sich darüber hinaus auch auf die glatte Muskulatur anderer Körperarterien, einschließlich der peripheren Widerstandsgefäße im großen Kreislauf. Dies erklärt ihre wachsende Bedeutung in der Hochdruckbehandlung. Verapamil war bekanntlich der erste Calcium-Antagonist, mit dessen Hilfe hypertensive Krisen in dramatischer Weise durchbrochen werden konnten.

Eine weitere moderne Indikation für die Anwendung von Calcium-Antagonisten ist der Schutz des Myokards vor den deletären Folgen einer intrazellulären Überladung der Myokardfasern mit Ca^{++} -Ionen. Pathophysiologische Studien unseres Instituts hatten 1968 gezeigt, daß die bekannte Entwicklung von Myokardnekrosen nach Überdosierung von β -adrenergen Sympathomimetika, Vitamin D_3 oder Dihydratachysterol sowie die Läsionen des Herzmuskels nach alimentärem K^+ - und Mg^{++} -Mangel oder infolge Hyperkalzämie auf einer abnormen Steigerung der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration beruhen. Die Überladung der Myokardfasern mit Ca^{++} -Ionen ist dabei in zweifacher Weise schädlich:

1. Infolge einer exzessiven Aktivitätssteigerung intrazel-

lulärer, Ca^{++} -abhängiger ATPasen wird der ATP-Verbrauch der Myofibrillen, Mitochondrien und sarkoplasmatischen Strukturen in unverträglicher Weise in die Höhe getrieben.

2. Infolge einer Ca^{++} -bedingten Destruktion der Mitochondrien (Quellung, Cristolyse, Vakuolisierung, Verkalkung) verlieren diese Organellen ihre Phosphorylierungskapazität, so daß die Synthese von ATP erlischt.

Beide Effekte summieren sich letztlich zu einem – für die Ca^{++} -überladene Myokardfaser tödlichen – Energiedefizit. Calcium-Antagonisten, wie Verapamil und Methoxyverapamil (Gallopamil, D 600), konnten erstmals, wie wir 1968 zeigten, die exzessive Ca^{++} -Aufnahme in die Herzmuskulatur verhindern und damit die – zur Myokardnekrose führende – Reaktionskette an der entscheidenden Stelle unterbrechen.

Auch die spontan auftretenden Myokardnekrosen bei der hereditären Kardiomyopathie des syrischen Hamsters sind nach dem gleichen Schema zu deuten: Schon in der pränekrotischen Phase dieser Anomalie kommt es zu einer pathologischen Steigerung der myokardialen Ca^{++} -Inkorporation, wie in einer Untersuchung von LOSSNITZER in Zusammenarbeit mit unserem Institut nachgewiesen wurde. Eine gezielte Langzeittherapie mit Verapamil und anderen Calcium-Antagonisten während der kritischen Erkrankungsphase war daher, wie LOSSNITZER und Mitarbeiter zeigten, in der Lage, den Ca^{++} -Gehalt des Myokards im Normbereich zu stabilisieren und dadurch die Manifestation dieses Gendefektes, d. h. die Myokardnekrotisierung, bei den kardiomyopathischen Tieren vollständig zu verhindern. Diese Befunde wurden vielfach bestätigt. Die erfolgreiche Langzeitbehandlung der hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie des Menschen, die erstmals von KALTENBACH und Mitarbeitern mit hohen Dosen von Verapamil praktiziert wurde, beruht wahrscheinlich ebenfalls auf der Normalisierung eines pathologisch gesteigerten myokardialen Ca^{++} -Gehaltes. Darüber hinaus scheint nach neueren Befunden aus verschiedenen Laboratorien, selbst bei Myokardschädigung infolge akuter Ischämie oder Hypoxie, eine intrazelluläre Ca^{++} -Überladung als zusätzliche Komplikation ins Spiel zu kommen; denn bei Sauerstoffmangel setzt die Sarkolemmembran dem Eindringen von Ca^{++} -Ionen aus dem extrazellulären Raum weniger Widerstand entgegen. Daher war es im Experiment möglich, mit Hilfe von Calcium-Antagonisten das Ausmaß der funktionellen und strukturellen Myokardläsionen bei Ischämie und Hypoxie beträchtlich abzu-

schwächen bzw. deren Ausbildung zu verzögern. Als praktische Konsequenz ließ sich auch die Anoxietoleranz des menschlichen Myokards bei chirurgischen Eingriffen am stillgelegten offenen Herzen durch Zusatz von Calcium-Antagonisten zu kardioplegischen Lösungen eindrucksvoll verbessern.

In ausgedehnten Studien haben wir schließlich während der letzten Jahre gezeigt, daß auch die Calcium-Überladung der glatten Gefäßmuskulatur bei der Kalzinose von Arterien eine primäre pathogenetische Bedeutung besitzt. So führen hohe Dosen von Dihydrotachysterol oder Vitamin D_3 bei Ratten zu einem massiven Calcium-Einstrom in die glatten Gefäßmuskelzellen, wodurch – in Analogie zu den Beobachtungen am Myokard – auch in der Wand der Arterien schwerste Strukturschäden verursacht werden (Kalzifizierung der Mitochondrien, Bildung von intra- und extrazellulären Calcium-Präzipitaten, Mineralisation und Zerfall der elastischen Fasern usw.). Auch die Kalzinose der Gefäßmuskulatur und die dadurch bedingte Mediazerstörung konnten jedoch mit Hilfe geeigneter Calcium-Antagonisten (Verapamil, D 600, Diltiazem u. a.) verhütet werden. Dies gilt auch für die Mediakalzinose bei Alloxan-diabetischen Ratten.

Die experimentelle Kalzifizierung der Media ist dabei dem Typ der Mönckeberg'schen Arteriosklerose des Menschen sehr ähnlich. Diese Arterioskleroseform ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, kann aber bekanntlich auch schon bei jugendlichen Diabetikern zum Verschuß von Extremitätenarterien führen. Die Verapamil-Dosen, die in unseren Versuchen die Arterienwände (Aorta, A. mesenterica sup.) von Vitamin- D_3 -behandelten Ratten vor einer deletären Calcium-Überladung schützten, waren die gleichen, wie wir sie zur Verhütung von Myokardnekrosen benötigten.

Nach diesen Befunden ist die protektive Wirkung von Verapamil auf Myokard und arterielle Gefäße als gleich stark anzusehen.

Die Alterung der Arterien des Menschen ist über die ganze Lebensspanne hinweg – von der ersten bis zur zehnten Dekade – durch eine kontinuierlich fortschreitende Kalzinose der Arterienwände charakterisiert, so daß sich der Calcium/Magnesium-Quotient, nach unseren Ergebnissen, immer mehr zugunsten von Calcium verschiebt. Bei den 80- bis 90jährigen werden dann Calcium-Konzentrationen in den Arterienwänden erreicht, die nach den Befunden an Vitamin- D_3 -behandelten Ratten für die glatte Gefäßmuskulatur als letal zu gelten haben. Bei Diabetikern und starken Rauchern scheint dieser Calcium-abhängige Alte-

rungsprozeß beschleunigt zu verlaufen. Unsere Studien an Alloxan-diabetischen Ratten haben darüber hinaus gezeigt, daß – gleichzeitig mit dem Anstieg der Calcium-Werte in den Arterien – eine progrediente Kalzinose der Linse entsteht, die im Laufe von 6 Monaten bei über 60 Prozent der Augen zu einer Erblindung infolge Kataraktbildung führte. Bei Alloxan-diabetischen Ratten, die während dieser Zeit oral Verapamil erhielten, wurde dagegen die Katarakthäufigkeit auf unter 10% herabgedrückt. Tatsächlich verhinderte Verapamil hochsignifikant nicht nur den Calcium-Einstrom in die Arterienwände, sondern auch die exzessive Calcium-Aufnahme in die diabetischen Linsen. Diese verloren ihre Transparenz, wenn der Calcium-Gehalt, ausgehend von dem Normalwert von etwa 1 mM/kg Trockengewicht, auf über 7 mM/kg Trockengewicht anstieg. Verapamil stabilisierte in der großen Überzahl der diabetischen Tiere den Calcium-Gehalt der Linsen unter diesem kritischen Wert. Es braucht nicht besonders betont zu werden, daß diese neuen Befunde eine Herausforderung für die klinische Forschung bedeuten; denn es zeichnet sich jetzt erstmals die Möglichkeit einer geriatrischen Indikation von Calcium-Antagonisten zur Verhütung vorzeitiger Alterungsprozesse und ihrer Komplikationen am Gefäßsystem und am Auge ab. Darüber hinaus besteht Hoffnung, daß auch die Entwicklung diabetischer Gefäßkalzinosen und Katarakte mittels geeigneter Calcium-Antagonisten gebremst werden kann.

Es gibt in der klinischen Therapie wenig Beispiele für Pharmaka, die ein ähnlich breites Wirkungsspektrum wie die Calcium-Antagonisten besitzen; denn diese Stoffe interferieren offensichtlich mit allen physiologischen und pathophysiologischen Reaktionen an Herz und Gefäßen, bei denen ein gesteigerter Transfer von Ca^{++} -Ionen ins Zellinnere erfolgt. Nur auf der Basis dieser fundamentalen Membranwirkung sind die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der Calcium-Antagonisten zu erklären. Speziell für Verapamil bestehen – zusammengefaßt – die folgenden Indikationen:

- a) Hyperkinetische Störungen der Myokardfunktion.
- b) Koronare Herzkrankheit, speziell bei Vorliegen einer vasospastischen Komponente.
- c) Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie.
- d) Gefährdung des Myokards bei akuter Ischämie oder Hypoxie sowie bei Tokolysebehandlung mit β -Mimetika.
- e) Paroxysmale supraventrikuläre „Reentry-Tachykardien“.

- f) Gefäßspasmen im extrakardialen Bereich (Pulmonal-, Zerebral-, Mesenterial- und Extremitätenarterien).
- g) Hypertonie im fortgeschrittenen Lebensalter, hypertensive Krisen und möglicherweise:
- h) Vorzeitige Kalzinose der Arterienwand und der Linse (als geriatrisches Phänomen oder diabetische Komplikation).

Es kann kein Zweifel sein, daß die Calcium-Antagonisten – als systemisch angreifende Agentia – nicht nur kardiologisches Interesse beanspruchen können, sondern ganz allgemein in Physiologie, Pharmakologie und Pathologie wichtige neue Gebiete der Grundlagenforschung eröffnen. Der vorliegende Bildband will diese interdisziplinären Aspekte fördern.

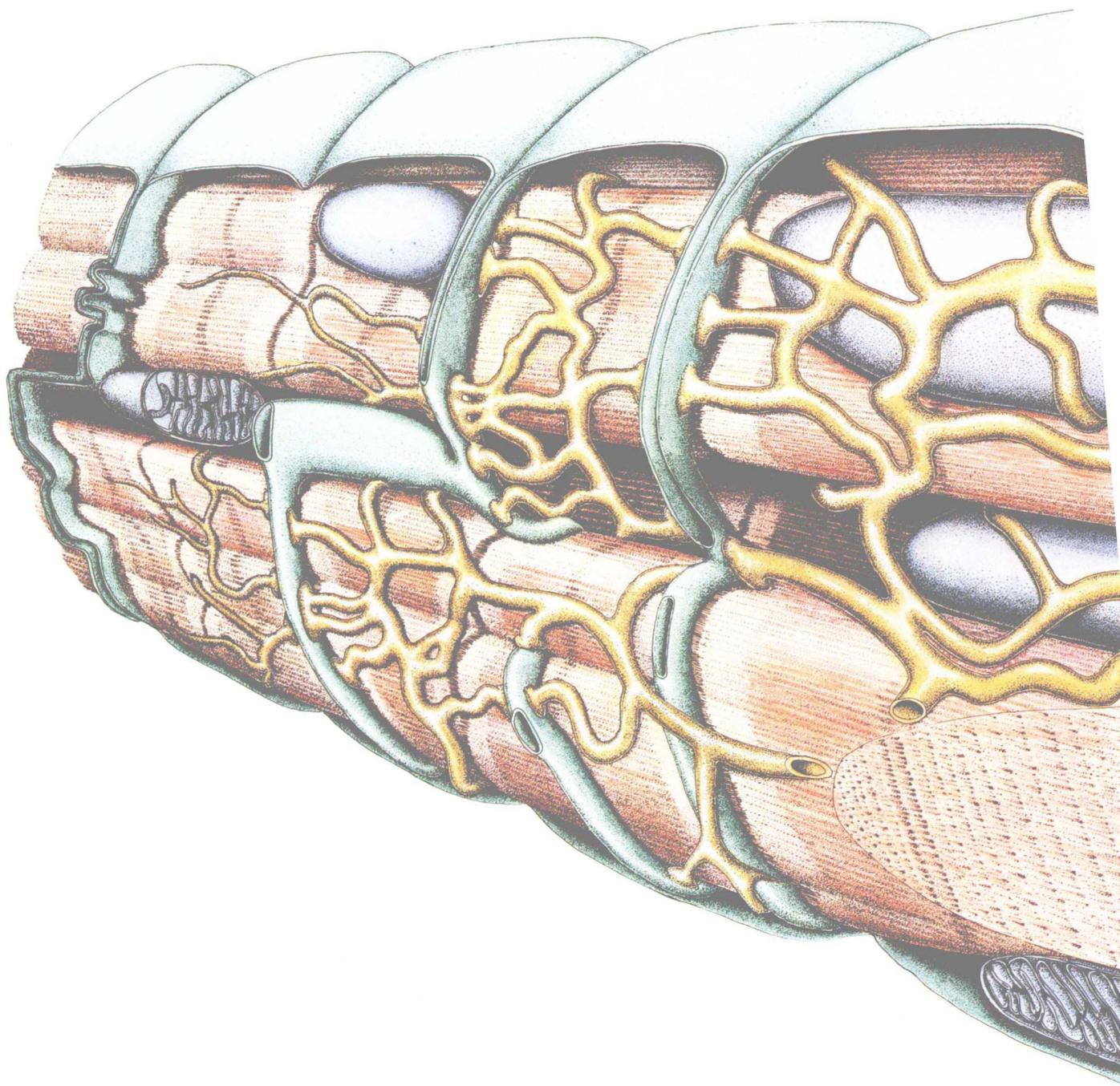
Freiburg, im Mai 1983



Professor Dr. med. A. Fleckenstein
Lehrstuhl I des
Physiologischen Instituts

Inhalt

Die Zellbewegung – ein fundamentaler molekular-biologischer Mechanismus	10	Synoptische Darstellung des Ca^{++} -Austausches zwischen vaskulärem Raum, interstitieller Flüssigkeit, Glykokalyx, Zellmembran und Zytoplasma der Herzmuskelzelle	57
Muskel und Bewegung	12	Besonderheiten des Kontraktions- und Erschlaffungsprozesses glatter Gefäßmuskulatur	60
<hr/>		<hr/>	
I Strukturen des Myokards und ihre Funktionen	13	Calcium-Ionen als Mittlersubstanz zwischen Membranerregung und Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur	62
<hr/>		<hr/>	
Arbeitsmyokard	13	Nervale Einflüsse auf die Koronardurchblutung	64
Membran- und Kanalsysteme in Herzmuskelfasern	15	<hr/>	
Ionenfluxe bei Erregung und Kontraktion einer Myokardfaser	18	III Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für die Erhaltung der intakten Myokardstruktur	66
Die transmembranären Na^{+} - und K^{+} -Bewegungen bei Myokarderregung	19	<hr/>	
Calcium-Ionen als Mittlersubstanz zwischen Membranerregung und Kontraktion	22	Die entscheidende Rolle von Calcium bei der Entstehung von Myokardnekrosen	70
Der kontraktile Apparat der Herzmuskelzelle und die Modalitäten der Aktivierung durch Calcium-Ionen	26	Die Beeinflussung des Gefäßtonus der Koronararterien sowie der übrigen arteriellen Gefäße durch vasoaktive Substanzen und Calcium-Antagonisten	78
Aufbau der Myofibrillen	29	Die Rolle der Calcium-Ionen bei der Regulation von Thrombozytenfunktionen	85
Ultrastruktur der Myofilamente Myosin	30	Über den Einfluß von Verapamil auf die Thrombozytenfunktion	87
Aktin	33	Die Rolle des Calcium-modulierenden Proteins bei der Steuerung zellulärer Aktivitäten	92
Synopsis des Kontraktionsablaufes	36	<hr/>	
Mitochondrien – Zentren der oxidativen Phosphorylierung	38	IV Einsatz von Verapamil in der Therapie von Herz- und Kreislauferkrankungen	94
Erregungsbildungs- und -leitungssystem	41	<hr/>	
Die Rolle der Calcium-Ionen bei Kontraktion des Myokards	48	Koronare Herzerkrankung	94
Struktur und Funktion von Herz-, Skelett- und glatten Muskeln	49	Zum klinischen Bild der Angina pectoris	105
<hr/>		Arterielle Hypertonie	110
II Das Koronararteriensystem und die Blutversorgung im Myokard	51	Arrhythmien	113
<hr/>		Reentry-Kreis	117
Sauerstoff und Substrat bis tief ins Myokard	55	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie	118
Die Versorgungsstrecke Kapillare – perivaskulärer Raum – Herzmuskelzelle	55	Calcium-Antagonismus (Übersicht)	122
Kapillarisation des Herzmuskels	55	Literatur	125
		Impressum	134



*„Wir müssen von den Anfängen Kenntnis nehmen,
wenn wir sagen wollen, daß wir etwas verstehen“*

Aristoteles



Die Zellbewegung – ein fundamentaler molekular-biologischer Mechanismus

Die Fähigkeit, sich zu bewegen, die Gestalt zu ändern und das innere Milieu der Zelle fließend zu verändern, ist eine der eindrucksvollsten Eigenschaften lebender Materie. Manche Zellen können kriechen oder sich rhythmisch kontrahieren. Eine Translokation von spezifischen Eiweißstoffen im Zusammenwirken mit bestimmten Elektrolyten ermöglicht den Zellen diese Lokomotion (vgl. Abb. 1 und 2). Wo immer eine Zelle oder ein Zellverband lebt, herrscht Bewegung. Selbst in den relativ immobilen, äußerlich starren Pflanzenzellen strömt das Zytoplasma und reißt kleinste Zellbestandteile mit sich fort.

Leukozyten und Makrophagen kriechen amöboid über das Endothel der Gefäße oder durch das perivaskuläre Bindegewebe, um ihre spezifische Zellaufgabe, die Abräumarbeit, zu vollbringen (Abb. 3). Ohne Bewegung ist auch keine Zellvermehrung möglich, wie die spiegelbildliche Teilung und Verschiebung des Chromosomensatzes in zwei neue Zellen zeigt. Selbst die passiv durch den Blutstrom fortbewegten Erythrozyten vollziehen zumindest während ihrer Reifung aktive Formveränderungen (Ausstoßung des Kerns etc.). Der gesamte intrazelluläre Stoffwechsel kann nur durch eine Vielfalt von Bewegungs- und Umschich-

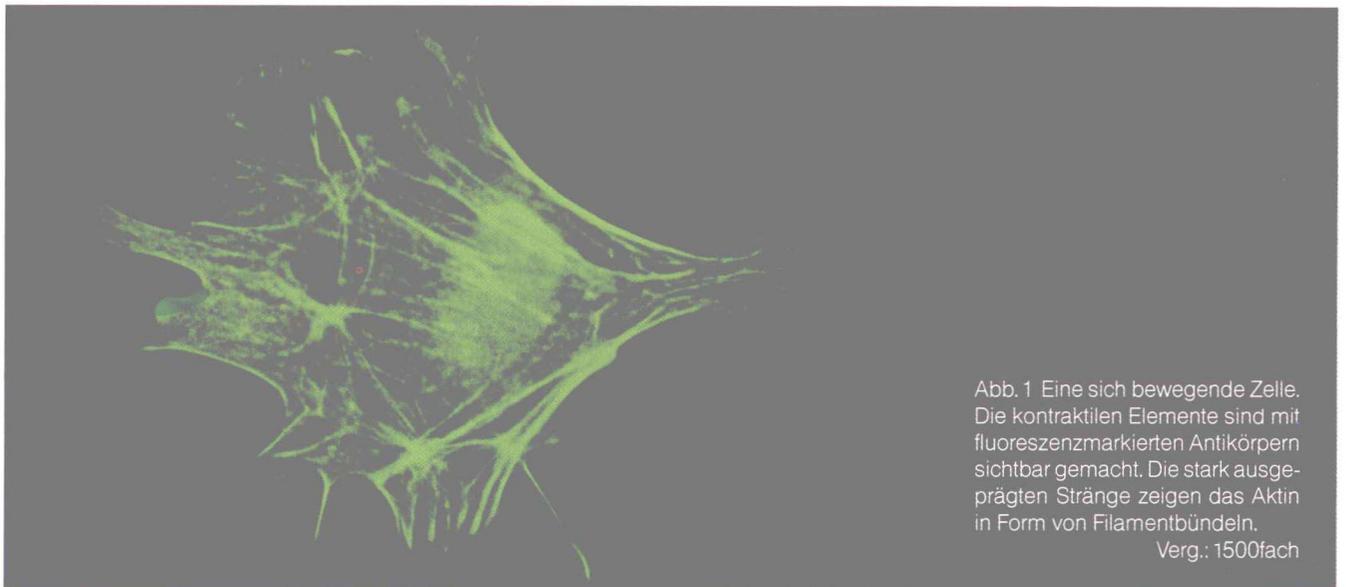


Abb. 1 Eine sich bewegende Zelle. Die kontraktile Elemente sind mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern sichtbar gemacht. Die stark ausgeprägten Stränge zeigen das Aktin in Form von Filamentbündeln.
Verg.: 1500fach

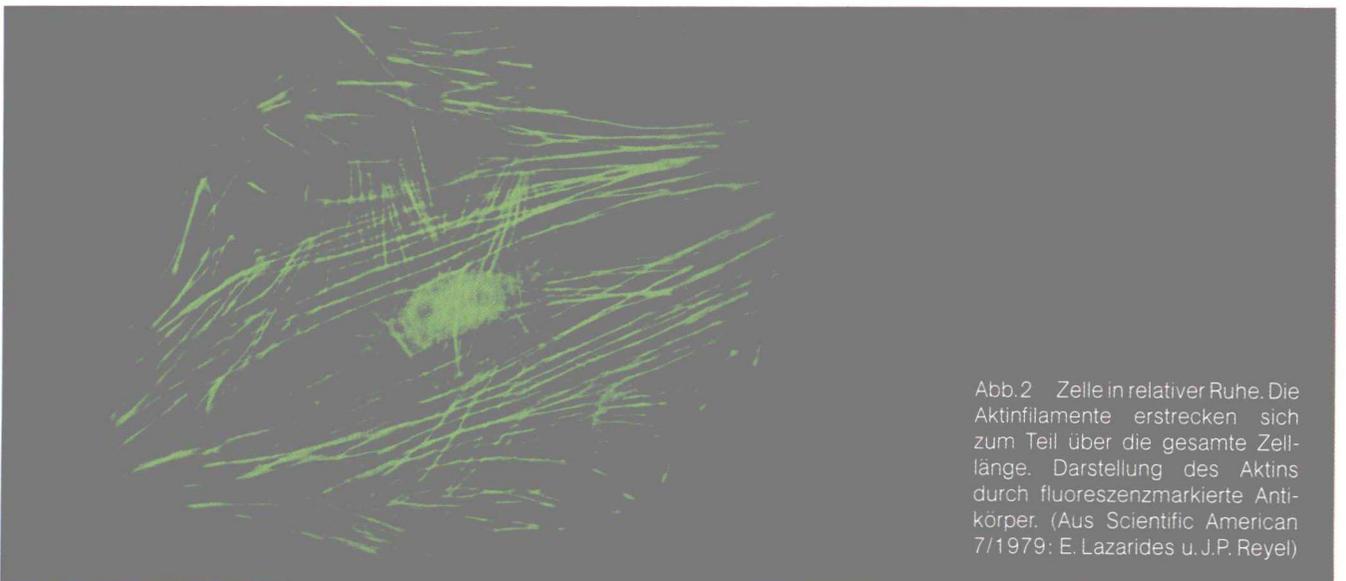
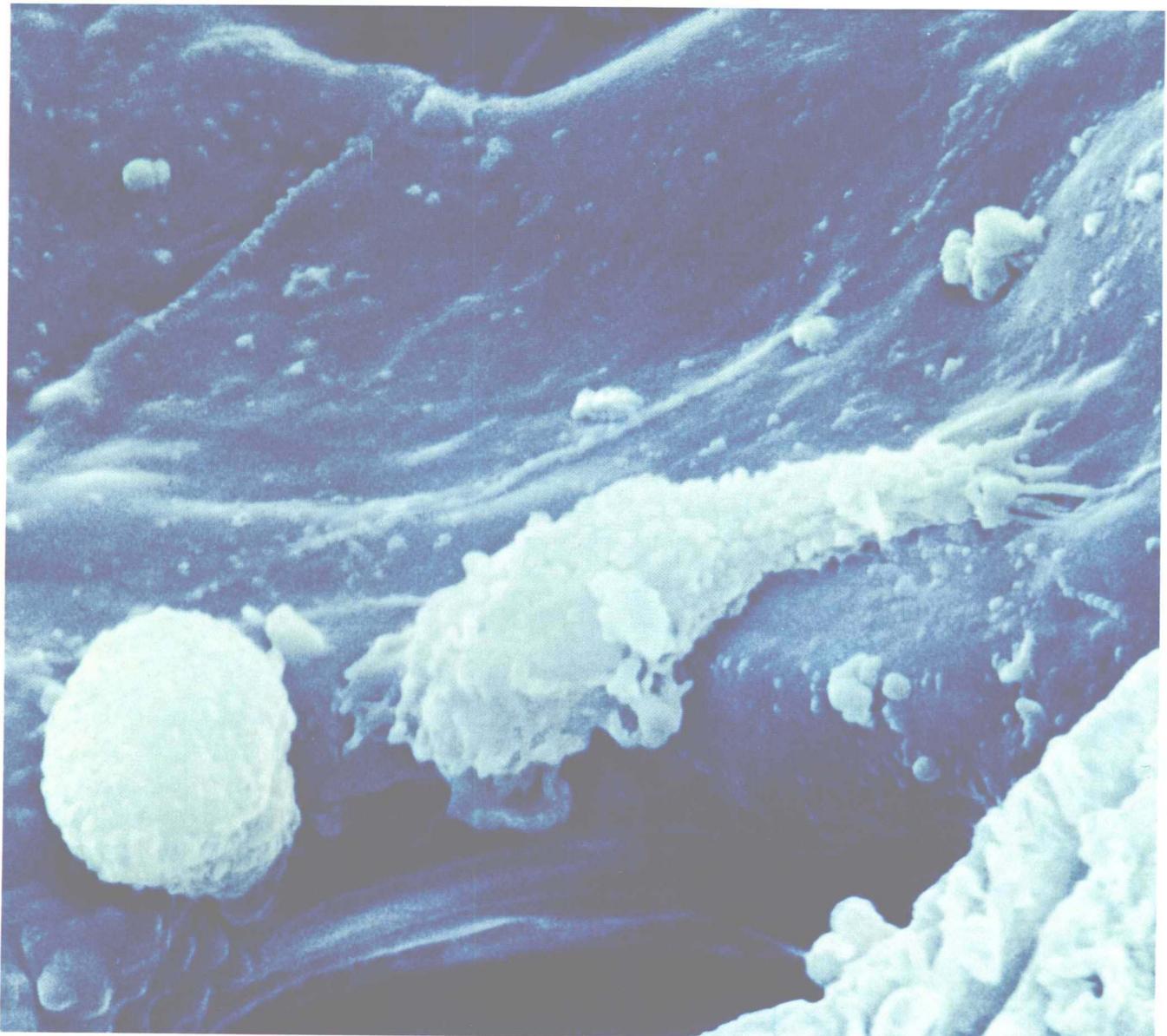


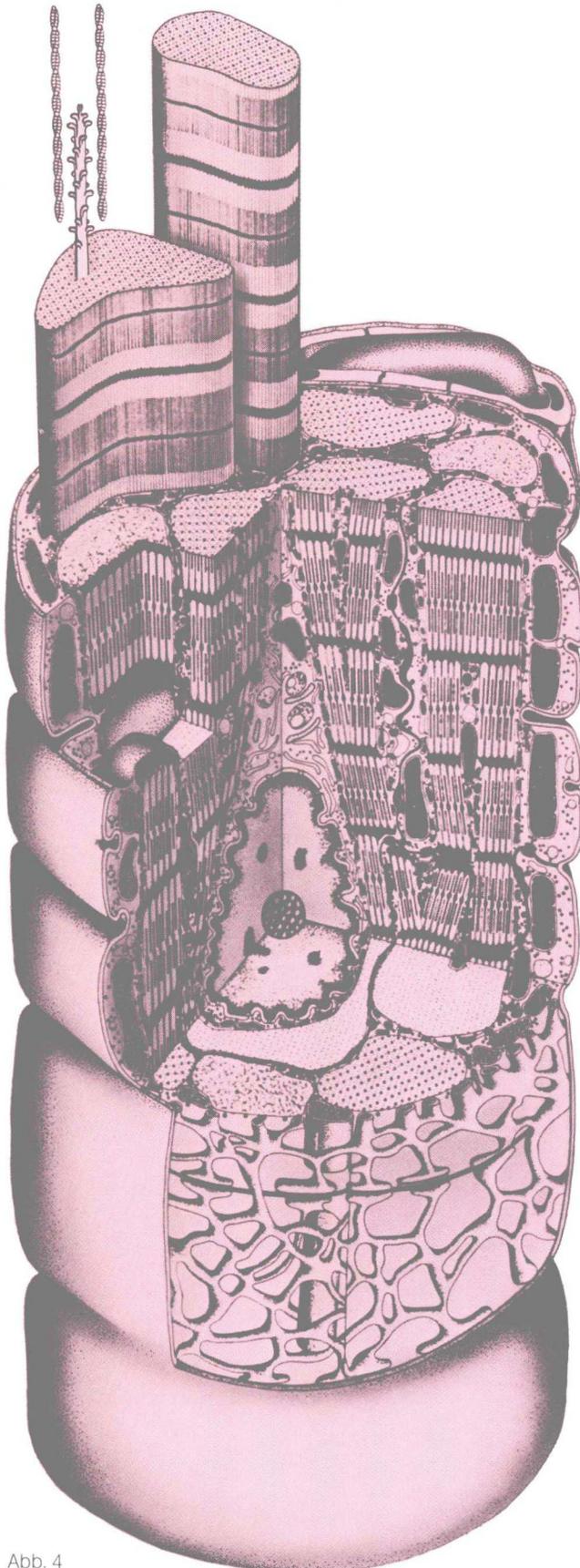
Abb. 2 Zelle in relativer Ruhe. Die Aktinfilamente erstrecken sich zum Teil über die gesamte Zelllänge. Darstellung des Aktins durch fluoreszenzmarkierte Antikörper. (Aus Scientific American 7/1979: E. Lazarides u. J.P. Reyel)

tungsvorgängen gemeistert werden, wie z.B. durch das Strömen des Zellplasmas, durch die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten, die Aufnahme von festen und flüssigen Substanzen durch die Zellmembran (Pinozytose, Exozytose).

Abb. 3 Weiße Blutzellen auf Endotheloberfläche. Vergr. 3000fach.



Muskel und Bewegung



Das imponierendste Charakteristikum des Muskelgewebes ist die Fähigkeit, sich als Antwort auf eine Erregung zu kontrahieren und Spannung zu entwickeln. Muskeln müssen biophysikalisch als Energieumwandler betrachtet werden, die im Vergleich zu den von Menschen konstruierten Maschinen eine ungewöhnlich hohe Effizienz besitzen. Die Fähigkeit der Organismen, sich aktiv zu bewegen, erfuhr im Laufe der Evolution durch zunehmende Differenzierung und Spezialisierung von ursprünglich omnipotenten Einzelzellen bis zum spezialisierten Muskelgewebe höher organisierter Organismen zahlreiche Variationen. So ist die Anzahl verschiedener Muskeltypen mit speziellen Aufgaben in der Tierwelt relativ groß, wobei jedoch der Elementarprozeß der Verkürzung bzw. der Spannungsänderung auf der molekularen Ebene nur wenig variiert. Die wesentlichen Unterschiede liegen im anatomischen Substrat des Steuerungsmechanismus. Die morphologische Unterteilung in Skelettmuskulatur, Herz- und glatte Muskulatur ist nicht nur wegen der morphologischen Unterschiede, sondern auch wegen der unterschiedlichen körpereigenen und pharmakologischen Beeinflussbarkeit der Kontraktionsmodalitäten berechtigt.

Im Dienst der Transformation von chemischer Energie in mechanische Arbeit sind die Strukturen der Skelett- und Herzmuskulatur am weitesten spezialisiert. Die äußere Zelloberfläche einer Myokardfaser setzt sich aus Plasmalemma und Basalmembran zusammen. Ein Großteil ihres Volumens wird von kontraktilelementen, den Myofibrillen, eingenommen, die in Bündeln parallel zur Längsachse (= Kontraktionsrichtung) der Muskelzellen oder -fasern verlaufen. Jede Myofibrille enthält eine Vielzahl von Myofilamenten und ist ihrerseits von einem Röhrensystem (sarkoplasmatisches Retikulum) und Mitochondrien umgeben. Schnelle Skelettmuskeln enthalten pro Gramm Gewicht etwa 100 mg myofibrilläre Proteine. Im Myokard von Säugern gibt es besonders viele Mitochondrien, die dicht gepackt sowohl direkt unter der äußeren Zelloberfläche als auch zu Strängen geordnet zwischen den Myofibrillen angereichert sind. Aus funktioneller Sicht liegen sie an strategisch günstigen Stellen.

Feinbau
einer Myokardzelle

I Strukturen des Myokards und ihre Funktionen

Arbeitsmyokard

Zusammengefaßt bestimmen fünf morphologische Strukturelemente die kontraktile Funktion einer Herzmuskelzelle:

1. Das die Zelle umgrenzende Sarkolemm.
2. Das die Zelle als Invagination des Sarkolemm transversal durchziehende und mit dem Extrazellulärraum in Verbindung stehende sog. T-System.
3. Das die Zelle longitudinal durchziehende membranbegrenzte Röhrensystem des sarkoplasmatischen Retikulums.
4. Der kontraktile Apparat der Myofibrillen.
5. Eine hohe Mitochondrienzahl zur energetischen Versorgung der kontraktile Elemente.

Der lichtmikroskopische Aufbau der Herzmuskulatur zeigt bei einem Längsschnitt, daß Myokardzellen verzweigt sind und sich durch sog. Glanzstreifen deutlich gegeneinander abgrenzen. Die Glanzstreifen sind Zellgrenzen mit speziellen Haft- und Verzahnungselementen, mit deren Hilfe die Aktionen des kontraktile Apparates übertragen werden können. Die einzelnen kontraktile Abschnitte einer Myokardfaser (= Sarko-

mere) werden durch die Z-Streifen voneinander abgegrenzt. An ihnen enden die Aktinfilamente. Die Zellen sind an den Glanzstreifen mit einer Art Zementsubstanz, die den Interzellularspalt ausfüllt, fest miteinander verkittet (Abb. 4–8). Bei Schwund dieser Substanz, wie er z.B. bei Calcium-Entzug auftreten kann, lockert sich der Zellverband. Die Verbindung wird nur noch durch die Desmosomen gewährleistet.

Abb. 6 Herzmuskelgewebe des Menschen. Längsschnitt durch die Muskelzelle. Auffällig sind die dunkel hervortretenden, schmalen Querbalken. Dies sind die sog. Glanzstreifen, welche die Zellgrenze bilden und die Zellen gleichzeitig miteinander verzahnen. Vergr. 800fach.

Abb. 7 u. 8 Discus intercalaris (Glanzstreifen), Ausschnittvergrößerung; diese interzelluläre Grenzlinie setzt sich aus stark verzahnten, quer durch die Faser ziehenden Abschnitten und längsgerichteten, glatten Zonen zusammen. Fasciae adhaerentes und Desmosomen dienen Aktinfilamenten zur Verankerung. Hier verengt sich der interzelluläre Spalt auf eine Breite von 200-300 Å, im Bereich des Nexus reduziert sich dieser auf nur 20 Å. Funktion der Desmosomen: zugfester Zellkontakt; Funktion des Nexus: Ausbreitung bioelektrischer Impulse benachbarter Herzmuskelzellen.

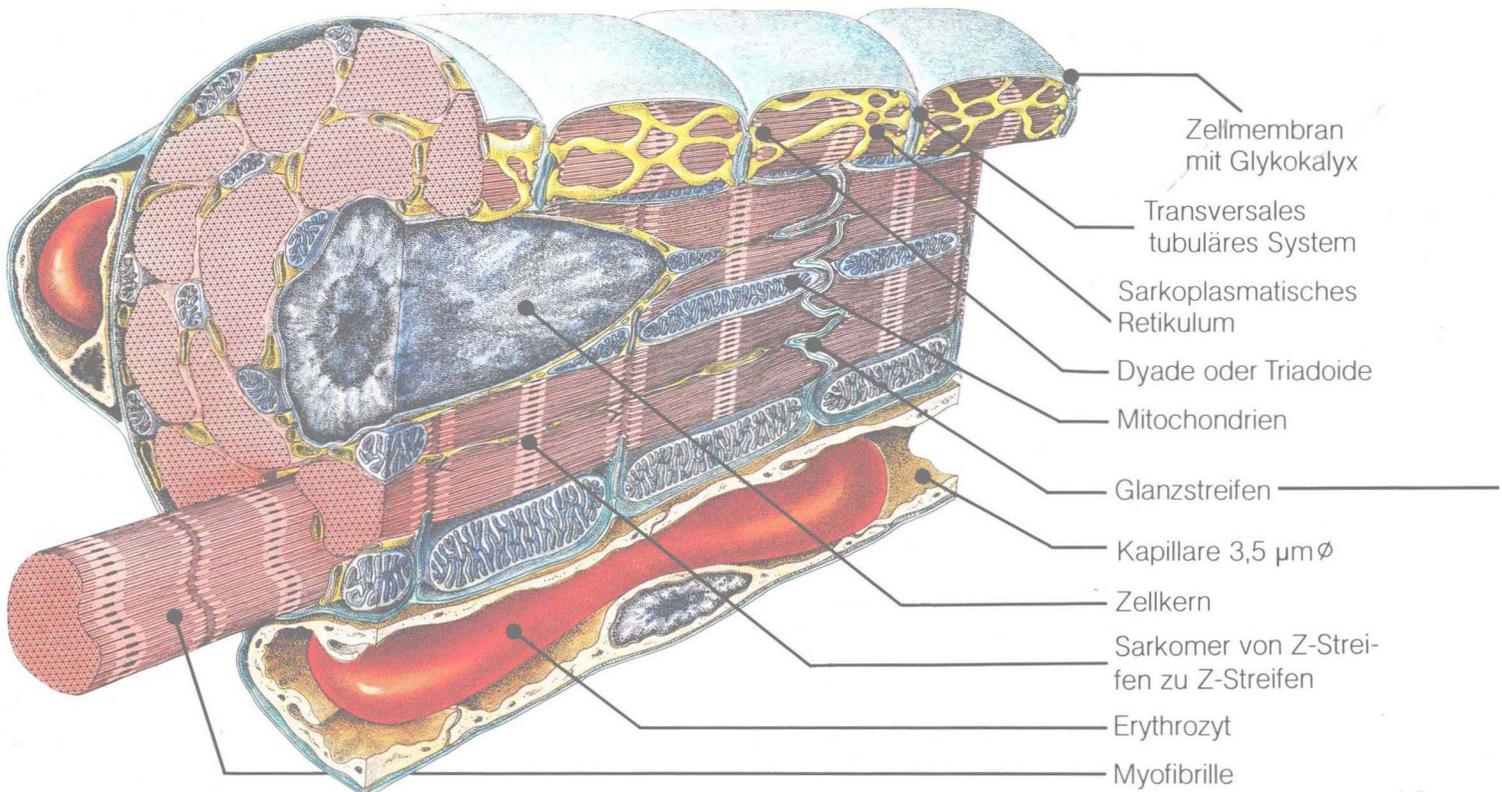
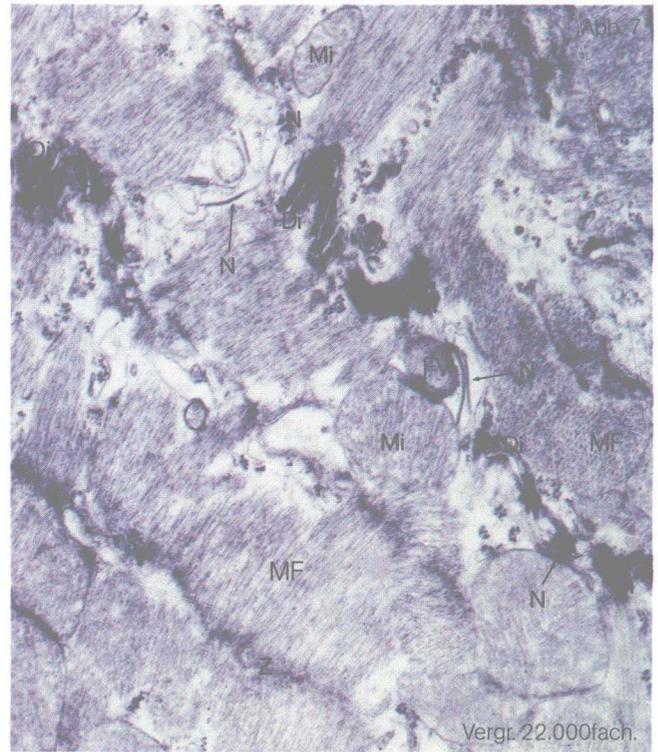
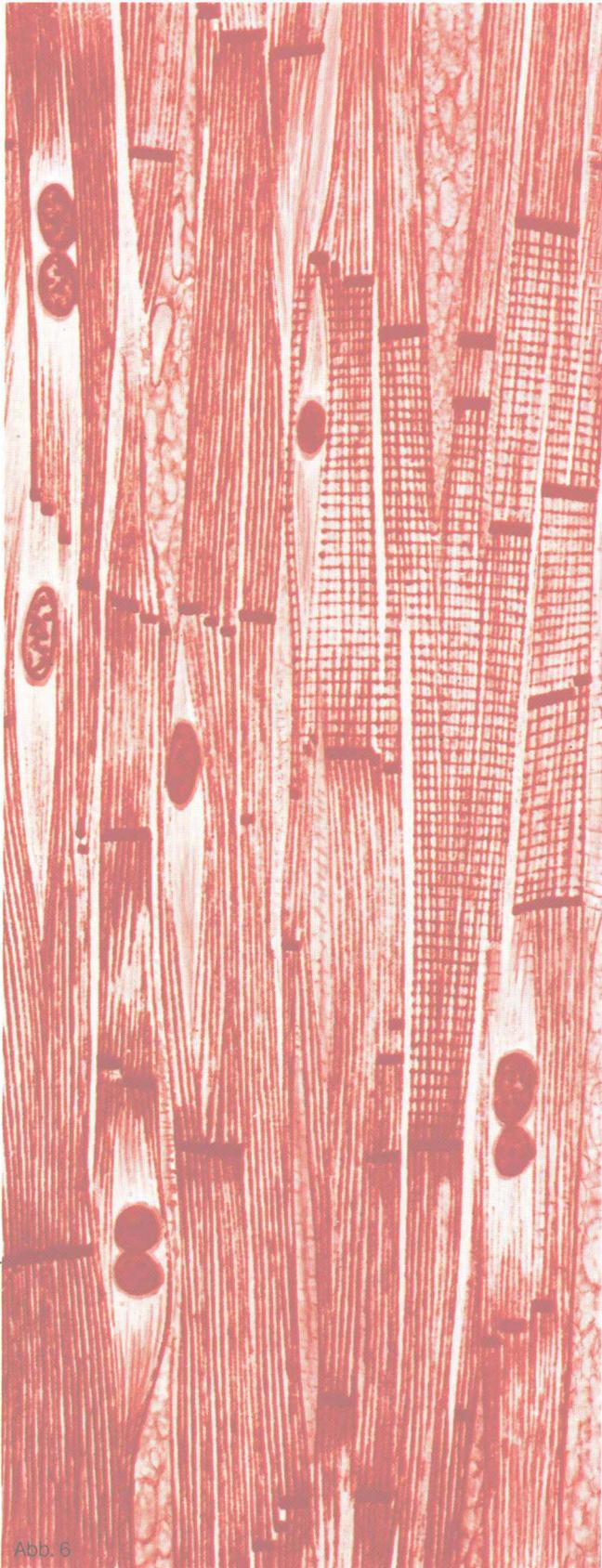


Abb. 5



Mi = Mitochondrien Di = Discus intercalaris
 MF = Myofilamente N = Nexus = verschmolzene
 Z = Z-Streifen Zellmembran
 D = Desmosomen („tight junctions“)
 FV = Fettvakuole

