

Pathophysiologie des Sauerstoffmangels:

Hypoxie → Angiogenese

Thema der Vorlesung: Pathophysiologie des Sauerstoffmangels. Im Mittelpunkt der Vorlesung steht der Begriff Hypoxie, den wir schon in der ersten Vorlesung in einer seiner klinischen Formen als systemische Hypoxie bei Rechtsherzinsuffizienz infolge chronischer pulmonaler Hypertonie kennengelernt hatten.

Adaptation ↔ Kompensation

Beispiel: Sauerstoff-Versorgung



Hypoxie



Zyanose

Begriffsbestimmung:

Hypoxie:

[i.e.S. herabgesetzter Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut ($p_aO_2 \downarrow$)]

i.w.S. unzureichende Sauerstoff- = O_2 -Versorgung der Körpergewebe
Störung von O_2 -Angebot / O_2 -Bedarf

Zunächst zur Begriffsbestimmung dieses oft inflationär benutzten Terminus „Hypoxie“.

Es gibt 2 Definitionen:

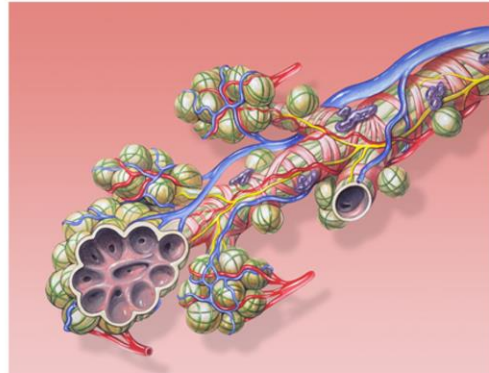
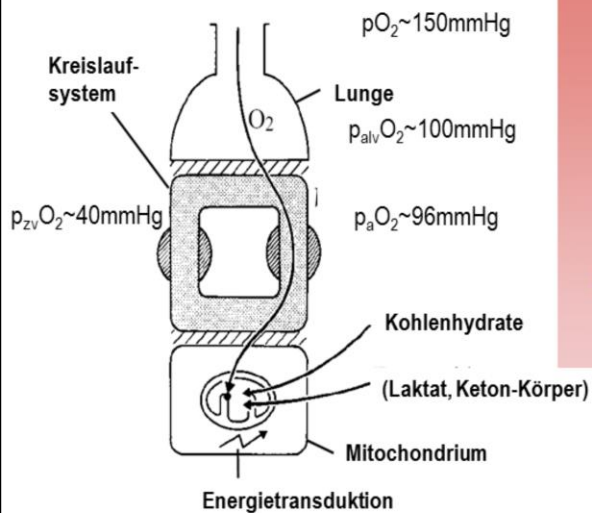
herabgesetzter Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut = Hypoxämie, part. $O_2 < 70$ mmHg

verminderte bis unzureichende Sauerstoff- = O_2 -Versorgung der Körpergewebe mit der Konsequenz einer reduzierten Gewebsatmung, d.h. unzureichenden ATP-Produktion.

Somit ist das O_2 -Angebot $<$ O_2 -Bedarf

Hypoxie: Störung der O₂-Verfügbarkeit zur aeroben Energiegewinnung

Sauerstoff-Versorgung



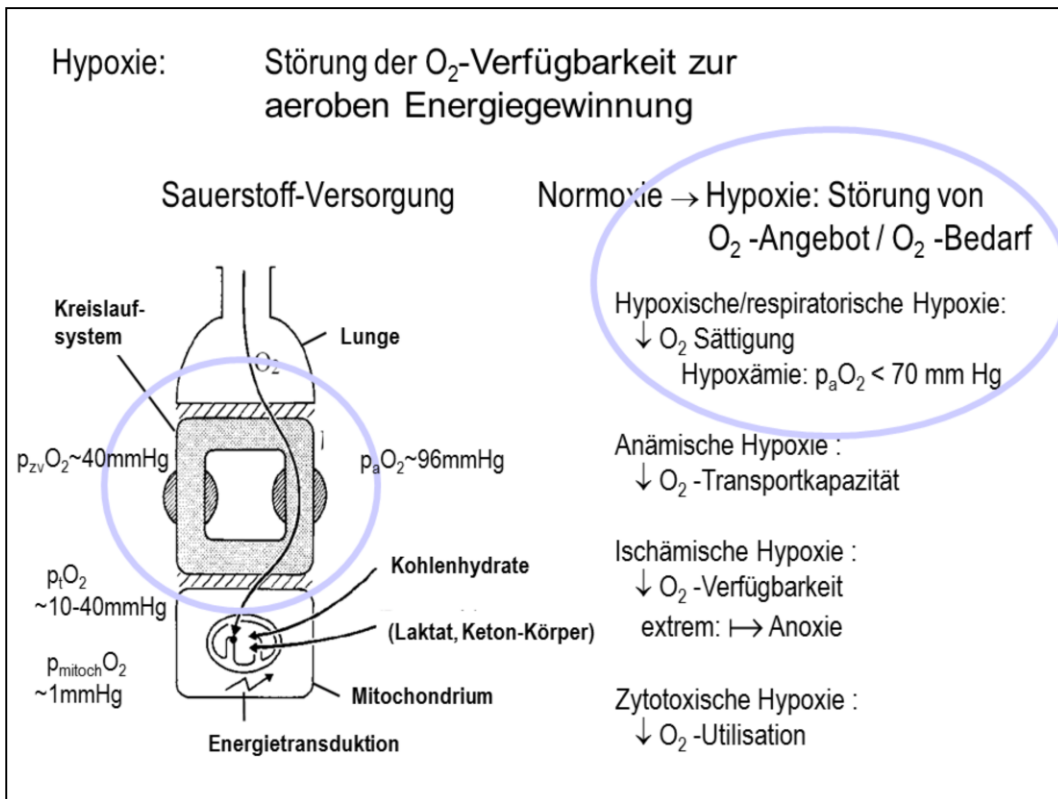
Machen wir uns kurz klar, worüber wir reden wollen; es geht um die O₂-Verfügbarkeit zur aeroben Energiegewinnung in den Mitochondrien, also der oxidativen Phosphorylierung; Bildung von ATP; die bei der anaeroben Glukoseverwertung (Glykolyse) nicht nur 2 Mol ATP pro Mol Glukose liefert sondern max. 38 Mol ATP (Prokaryoten) bzw. 30-32 Mol (Eukaryoten).

Damit dies entsprechend dem jeweils aktuellen Bedarf produziert werden kann, sind die „Hilfssysteme“ äußere Atmung, Herzkreislauf und Blut erforderlich; bei erhöhtem Energiebedarf: maximale physische Leistung: kann der O₂-Fluss entsprechend gesteigert werden auf das ca. 7fache; limitierend: Herzpumpleistung –also Herzminutenvolumen: HF*SV.

Kurzer Abriss des O₂-Transports von Umgebungs-Atmosphäre -> mitochondriale Atemkette: Treibende Kraft -> Partialdruckgradienten (delta pO₂) zwischen den jeweiligen Kompartimenten.

Kompartiment pO₂

Umgebungs-Atmosphäre:	~150 mmHg (da 20,9% der Luft=O ₂ ; ~> ca. 1/5 des Gesamt-Luftdrucks =O ₂ -Partialdruck)
Alveolarraum	~100 mmHg (Alveolar-Gaszusammensetzung: 78% N ₂ , 1% Edelgase, 5% CO ₂ , 16% O ₂)
arterielles Blut	95-100 mmHg (hoher pO ₂ -Gradient (Alveolar/Gemischtenvenöses Blut); kompletter Konzentrationsausgleich: Diffusionsstrecke ~ 1µm: Alveole zu Kapillare; nachfolgend geringe venöse Blut-Beimengung)
Gemischtenvenöses Blut (Lungenarterien)	40 mmHg (rechter Vorhof/rechte Herzkammer ->)
Gewebe (pO ₂ -Feld)	10-40 mmHg (abhängig vom O ₂ -Extraktionsgrad als Resultante aus lokalem O ₂ -Angebot (Durchblutungsregulation) und O ₂ -Bedarf (Energistoffwechsel -> Verbraucher)
Mitochondrium (Atemkette)	< 1 mmHg (erforderlicher O ₂ -Partialdruck, um Atemkette aktiv zu halten)



Auf diesen verschiedenen Ebenen kann nun der O₂-Fluss gestört, eingeschränkt sein und O₂-Mangel resultiert; systemisch, regional oder lokal

Hypoxische/respiratorische Hypoxie: Hypoxämie: p_aO₂ < 70 mm Hg, ↓ O₂ Sättigung;
 Störungen der äußeren Atmung: Stichwort alveoläre Hypoventilation

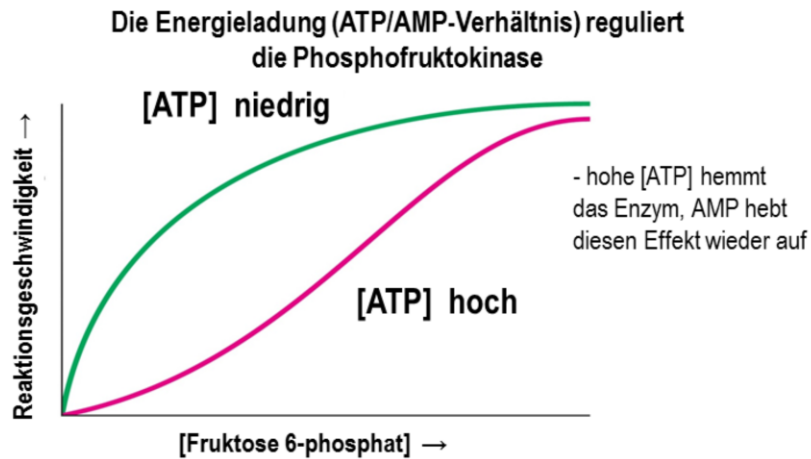
Anämische Hypoxie : ↓ O₂ -Transportkapazität; in Innerer Medizin und nicht nur da häufiger Befund: Typisch bei chronischem Blutverlust; junge Frauen (verstärkte Menstruation); okkulte Blutungen im Magen-Darmtrakt; bei konsumierenden Erkrankungen/Krebsleiden und bei Nierenerkrankungen (verminderte Erythropoetin -Produktion)

Ischämische Hypoxie : ↓ O₂ -Verfügbarkeit (extrem: ↳ Anoxie); häufigste Form der Hypoxie; Gefäßerkrankungen mit regionaler (kritischer) Durchblutungsverminderung = Ischämie; Ursache für (in unserer Gesellschaft) Erkrankungen mit den höchsten Mortalitätsraten (Herzinfarkt, Schlaganfall)

Zytotoxische Hypoxie : ↓ O₂ -Utilisation; Vergiftung der mitochondrialen Atemkette (Zyanid-Vergiftung, u.a.)

Pathophysiologie der Hypoxie

- offensichtlich ist jede lebende Zelle fähig, O_2 -Mangel zu detektieren
 - verstärkte **Glykolyse** als Antwort auf ATP Mangel



Ihnen ist sehr wohl bekannt, dass offensichtlich jede lebende Zelle fähig ist, O_2 -Mangel zu detektieren, nämlich durch verstärkte **Glykolyse** als Antwort auf ATP Mangel.

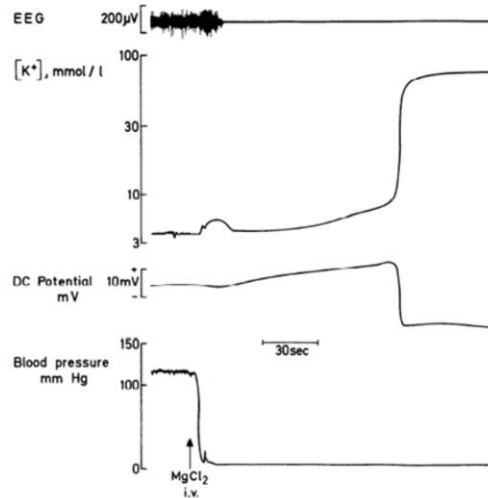
Regulation des Intermediärstoffw: Aktivität der **Phosphofruktokinase** durch die Energieladung (ATP/AMP-Verhältnis) der Zelle reguliert.

Intrazellulärer ATP-Abfall bedeutet jedoch, dass ein für das zelluläre Überleben kritischer Zustand eingetreten ist und der Energiestoffwechsel auf „Notversorgung“ umgestellt wird.

Für die Sicherung möglichst unbeeinträchtigter zellulärer Abläufe, die auf der weitgehenden Konstanz des ‚Milieu intérieur‘ beruhen, ist eine (gravierende) Veränderung der zellulären Energieladung somit Ausdruck erheblicher Störung und **Ausdruck einer Überlebensstrategie der Zelle, mit modifizierter bzw. nicht mehr aufrechterhaltener Normalfunktionen** (wie z. B. Leistungsanpassung), die oft jedoch auch unzureichend ist und zum Zelltod führt.

Pathophysiologie der Hypoxie

- offensichtlich ist jede lebende Zelle fähig, O₂-Mangel zu detektieren
 - verstärkte **Glykolyse** als Antwort auf ATP Mangel
 - Anoxie: Gehirn & Myokard nach < 10 sec Funktionsausfall



Das möchte ich Ihnen am Beispiel der Hirntätigkeit illustrieren:

Man weiß seit langem, dass das Gehirn wie die meisten anderen Organe seine normale Tätigkeit nur durch oxidative Phosphorylierung aufrechterhalten kann.

Siehe Abb.: Bei ausgelöstem Herzstillstand mit gleichzeitigem Kreislaufstillstand, auch im Gehirn tritt nach ca. 10 s Funktionsausfall auf (Verschwindes des EEG) und nach < 5 min Zusammenbruch des Ruhemembranpotentials incl. K-Efflux.

Im Gehirn erfolgt die Energieverwertung → 50% Funktionsstoffw. / 50% Basisstoffw.

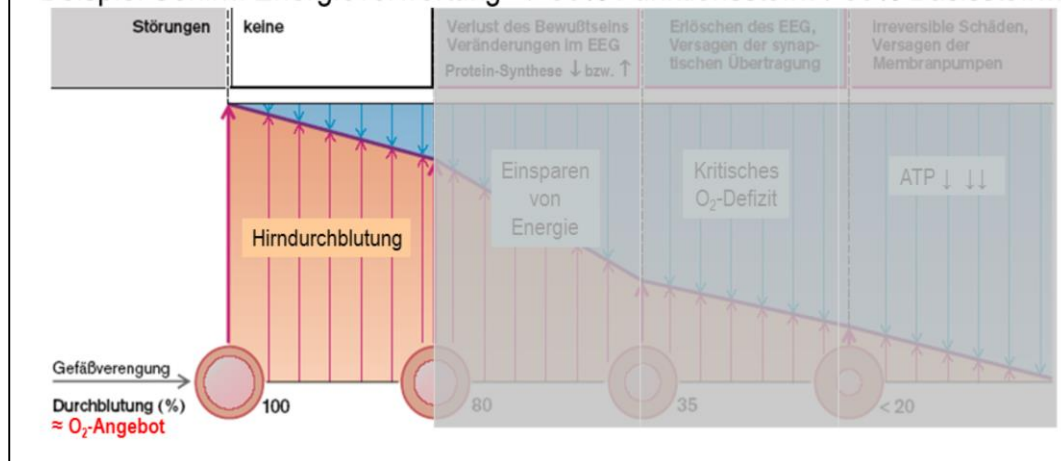
Funktionsstoffw.: subsummiert Prozesse der Informationsübertragung und -verarbeitung incl. Lernen und Gedächtnis

Basisstoffw.: Prozesse der Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung zellulärer Grundfunktionen; wichtigste Komponente: Aufrechterhaltung von Erregbarkeit durch Wiederherstellung und Kontrolle des Ruhemembranpotentials (DC) infolge Regeneration der intra-/extrazell. Ionenverteilung und davon abhängiger Zellmembranfunktionen (größter Energieverbraucher: Na/K-ATPase; verbraucht ~50% der cerebralen ATP-Produktion).

Pathophysiologie der Hypoxie

- offensichtlich ist jede lebende Zelle fähig, O₂-Mangel zu detektieren
 - verstärkte **Glykolyse** als Antwort auf ATP Mangel
 - Detektion und Reaktion auf O₂↓ → bevor ATP ↓

Beispiel Gehirn: Energieverwertung → 50% Funktionsstoffw / 50% Basisstoffw.



Bei beginnendem Energiemangel durch reduziertes O₂-Angebot wird zunächst vordergründig der Funktionsstoffw reduziert, erst viel später ist nachfolgend der Basisstoffw. betroffen: d.h. das zelluläre Überleben wird dadurch gesichert, indem („entbehrliche“) Energieverbraucher, also, diejenigen, die für das zelluläre Überleben nicht unmittelbar erforderlich sind, abgekoppelt werden.

Was hat das für weitergehende Folgen: Informationsübertragung und Verarbeitung sind früh gestört und fallen dann aus; gestörte Wahrnehmung mit Gefahr, auf die Bedrohungen der Umwelt nicht mehr adäquat reagieren zu können; höchste Gefahr fürs Überleben des betroffenen Organismus; phylogenetisch: beispielsweise leichtes Spiel für Fressfeinde.

Also: O₂-Versorgung = Hirndurchblutung = Energieverbrauch des Gehirns ist weitgehend konstant (~25% der Gesamt-ATP Produktion des menschlichen Körpers in Ruhe; bei nur 2% der Körpermasse).

<20% Reduktion können kompensiert werden (Steigerung der O₂-Extraktionsrate) -> Normalfunktion bleibt erhalten.

Weiterer Abfall bis auf 35%: Einsparen von Energie durch zunehmenden Verlust der Informationsverarbeitung (Bewußtseinseintrübung bis -verlust bis Koma: Nichterweckbarkeit des Patienten) gewährleistet Erhalt der basalen Zellfunktionen (insb. Erhalt des DC-Potentials und der Ionenverteilung).

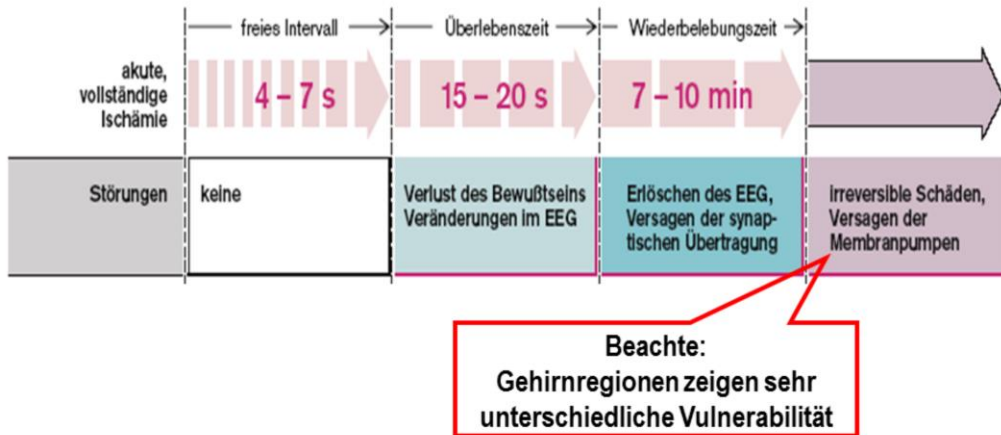
Unterschreiten von 35% O₂ Versorgung: Kritisches O₂-Defizit -> unzureichende Wiederherstellung des DC-Potentials, Glutamatfreisetzung (Exzitotoxizität), K⁺-extrazell. steigt an: verursacht eine sich ausbreitende Depolarisation im Gehirn;

<20% O₂-Versorgung: unzureichende ATP-Produktion hat intrazellll. ATP-Abfall zur Folge (normal ~4,5 mmol). Damit bricht DC-Potential zusammen mit der Konsequenz, dass spannungsabhängige Kationen-Kanäle öffnen. Es resultiert Na⁺ und Ca⁺⁺ Einstrom mit Zellschwellung und überschießende Calpainaktivierung (Zellnekrose) und K⁺-Ausstrom mit Ausbreitung der neuronalen Depolarisation durch extrazellulären K⁺ Anstieg.

Pathophysiologie der Hypoxie

O₂- Sensing: Zeitgang

Gehirn: Kompletter O₂-Mangel

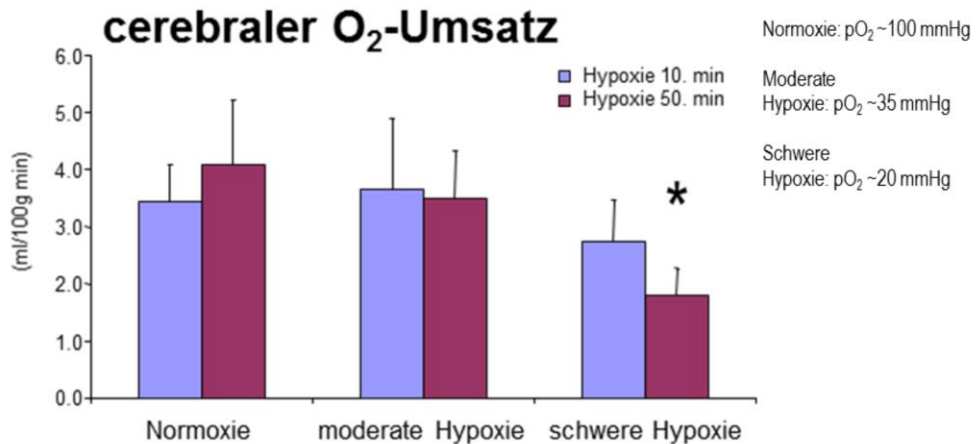


Neben der Intensität des O₂-Mangels ist auch der Zeitverlauf kritisch; hier am Beispiel kompletter Ischämie (Kreislaufstillstand) dargestellt: -> führt innerhalb von Sekunden zu Anoxie und innerhalb etwa 120 sek zu ATP Abfall auf kleiner ¼ der Norm; anaerobe Glykolyse erhält über einige Zeit einen Minimallevel, reicht nicht aus, Ruhemembranpotential zu stabilisieren oder restituieren. Die Folgen/Störungen sind auf der Folie ersichtlich.

Adaptation ↔ Kompensation

Möglichkeiten und Grenzen der
Hirnprotektion

Bei hypoxischer und
anämischer Hypoxie



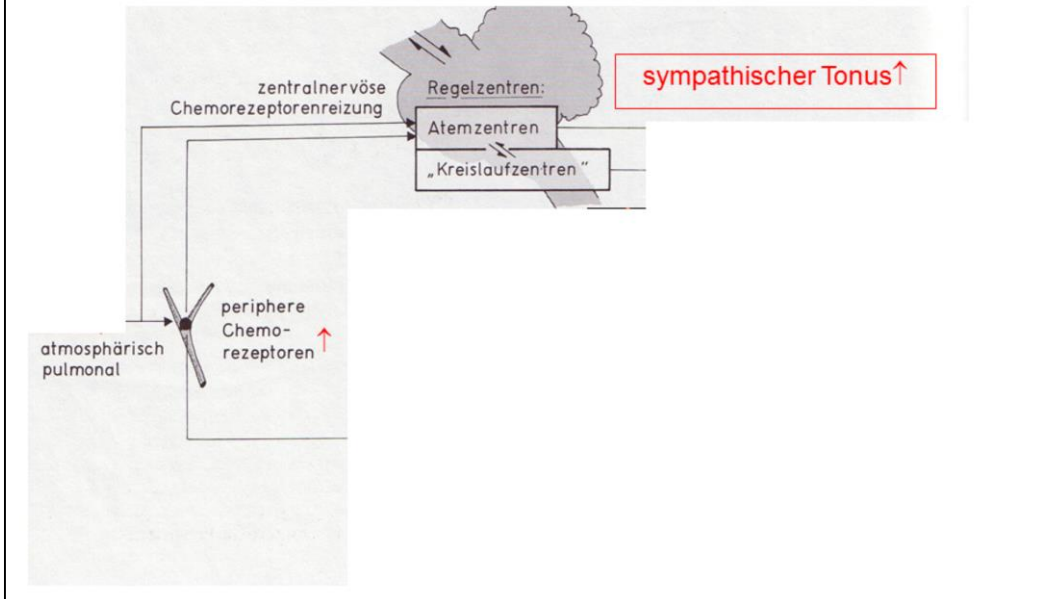
Bauer et al. 2007. Journal of Physiology 584, 693-704

Wie kann es aber nun sein, dass graduelle Hypoxien mittlerer und sogar starker Ausprägung (siehe Folie) – sogar, wenn sie akut einsetzen – über erstaunlich lange Zeit kompensiert werden können, d.h. der Funktionszustand des Gehirns erhalten bleibt und kein Hirnschaden droht?

Am Beispiel eigener Untersuchungen wird deutlich, dass der Energiestoffwechsel des Gehirns, gemessen durch den cerebralen O₂-Umsatz, bei moderater Hypoxie über lange Zeit (hier Hypoxiedauer 60 min, Messung erfolgte in der 50. min) aufrechterhalten bleibt.

Bei schwerer Hypoxie bleibt kurzfristig (> 10 min) die O₂-Versorgung aufrecht erhalten, ist aber auch nach längerer Zeit (50. min Hypoxie) immer noch oberhalb der Erfordernisse des Basis-Stoffwechsels (siehe Folie 6).

Hypoxische/respiratorische und anämische Hypoxie Systemische Kreislaufregulation



Wodurch wird das Gehirn so effektiv vor O₂-Mangel geschützt?

Ursache ist die rasch induzierte Umstellung der Blutverteilung im Organismus: Umverteilung des arteriellen Blutes (das nicht zu 100% O₂-gesättigt ist, sondern nur zu ~50% (moderate Hypoxie) oder 20% (schwere Hypoxie)).

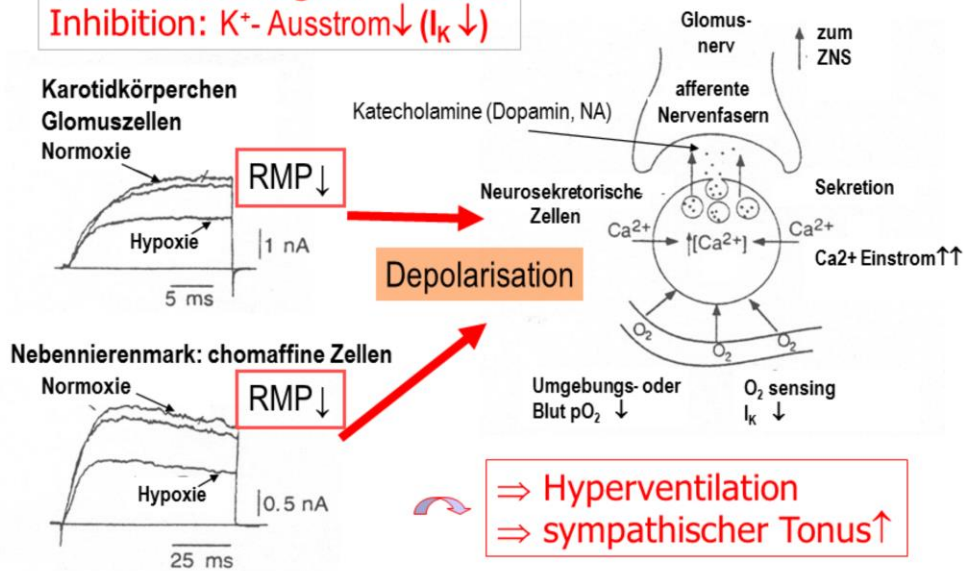
Welche Mechanismen werden wirksam?

Die peripheren Chemorezeptoren (strategisch optimal gelegen in Halsschlagader, A. carotis communis und Aorta) registrieren pO₂-Abfall (wenn pO₂ < 70 mmHg) und aktivieren den Sympathikus -> führt zu Hyperventilation und Kreislaufumstellung („Kreislaufzentralisation“), d.h. Umverteilung des zirkulierenden Blutes (mit verminderter O₂-Beladung) zugunsten Gehirn, Myokard und Nebennieren und auf Kosten von Nieren, Magen-Darm-Trakt und Haut.

Das führt im Gehirn (und Myokard) zur Durchblutungssteigerung, sodass das O₂-Angebot (Durchblutung * O₂-Gehalt im Blut) weitgehend konstant bleibt und damit auch die ATP-Produktion.

Akute Reaktion auf O₂-Mangel

membranständige K⁺- Kanäle
Inhibition: K⁺- Ausstrom ↓ (I_K ↓)



Warum geht dieser Vorgang so schnell (< 1 min)?

Die Sensor-Zellen der peripheren Chemorezeptoren (sog. Glomuszellen) reagieren innerhalb von ms auf Hypoxie:

Die Glomuszellen exprimieren pO₂-sensitive K⁺-Kanäle.

Hypoxie führt zur Verminderung der Offen-Wahrscheinlichkeit dieser Kanäle, die wesentlich das Ruhemembranpotenzial (RMP) bestimmen. Somit führt Hypoxie zu Depolarisation -> Öffnung spannungsabh. Ca⁺⁺-Kanäle -> Stimulation der Sekretion von Neurotransmittern (Dopamin, Noradrenalin) -> Stimulation der Afferenzen zum unteren Hirnstamm -> Steigerung des efferenten Sympathikotonus.

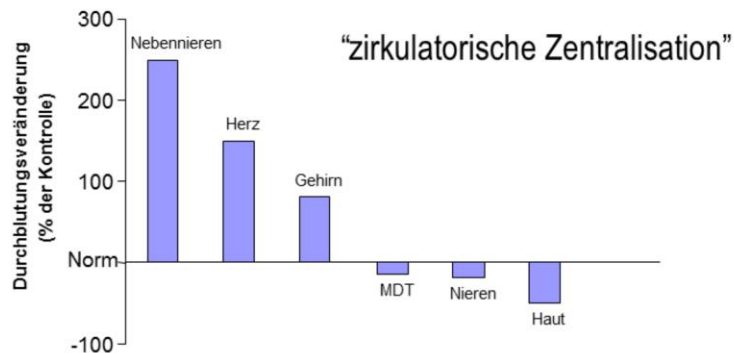
Außerdem reagieren die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, die Adrenalin und Noradrenalin ins Blut sezernieren.

Adaptation ↔ Kompensation

Organismische Reaktionsfähigkeit

Bei hypoxischer und anämischer Hypoxie

➤ systemische kardiovaskuläre Umverteilung:



Diese Folie zeigt die Veränderungen der Organdurchblutung bei moderater Hypoxie (~50 % O₂-Gehalt des Blutes):

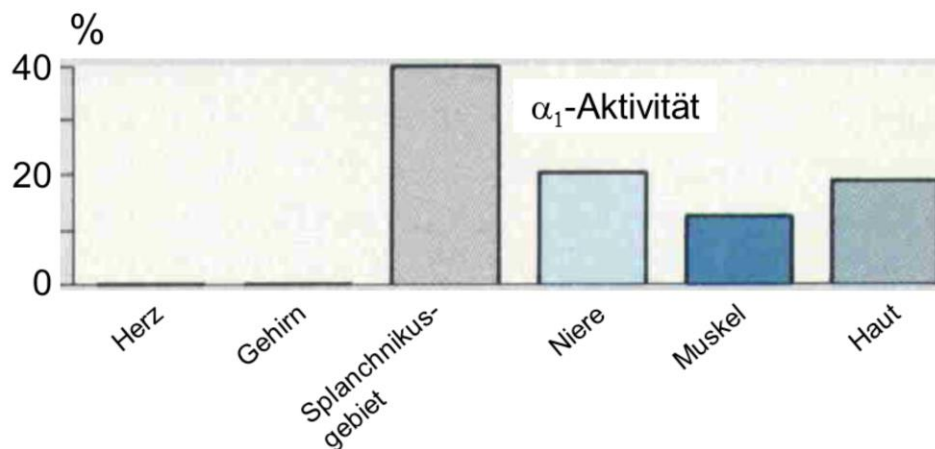
Die Hirndurchblutung ist verdoppelt, d.h. O₂-Angebot bleibt normal; Myokard-Durchblutung ist überproportional erhöht (Ursache: erhöhte Muskelarbeit des Herzens wegen gesteigertem Herzminutenvolumen – positive Inotropie). Nebennieren: gesteigerte Syntheseleistungen für Stresshormone.

Hierdurch wird das akute Überleben gesichert. Ohne diese Kreislaufumstellung würde der Funktionsausfall von Herz (Herzstillstand) und Gehirn (u.a. Atemstillstand) zwangsläufig zum Tod des betroffenen Säugetierorganismus innerhalb weniger Minuten führen.

Magen-Darmtrakt (MDT), Nieren und Haut erleiden einen überproportionalen O₂-Mangel: verminderte Durchblutung bei verminderter O₂-Beladung des Blutes.

Für die Organe, auf deren Kosten die Blutumverteilung realisiert wird, bedeutet das, dass hier frühzeitig Funktionsausfall auftritt und die Gefahr irreversibler Schädigung droht.

„Zentralisation“: Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens durch organspezifische Gefäßantwort auf sympatikoadrenerge Stimulation aufgrund differenter α_1 -Rezeptordichte der Gefäßmuskeln



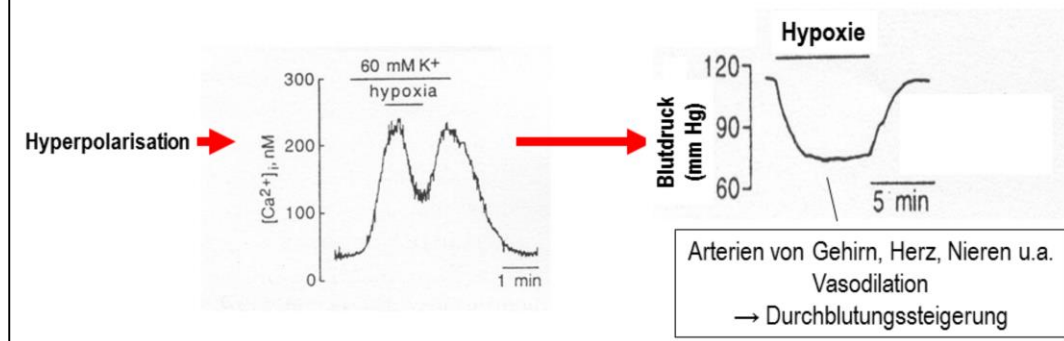
Wodurch wird nun die organspezifische Reaktionsweise hervorgerufen?

Wie schon in Folie 10 gezeigt: Die Umverteilung der Durchblutung geschieht durch organspezifische Gefäßantworten: entweder Vasodilatation -> Durchblutungssteigerung oder Vasokonstriktion -> Durchblutungsminderung.

Verursacht wird dies in erster Linie durch die ausgesprochen unterschiedliche Expression von α_1 -Rezeptordichte an den Gefäßen in den verschiedenen Organen: Vasokonstriktion bei erhöhtem Sympathikotonus bei Vorhandensein von α_1 -Rezeptoren!

Akute Reaktion auf O₂-Mangel: Durchblutungsregulation

K⁺- Kanäle an glatten Gefäßmuskeln



Aber wie kommt in Gehirn und Myokard Durchblutungssteigerung zustande?

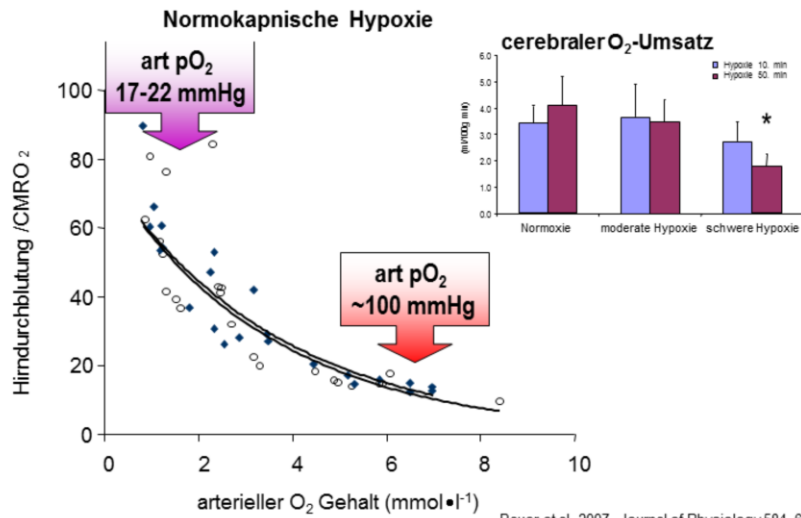
Es ist die Eigenschaft der glatten Gefäßmuskelzellen: Die glatten Gefäßmuskelzellen der Arterien im Körperkreislauf reagieren mit hypoxiebedingter Vasodilatation aufgrund erhöhtem K⁺ Efflux wegen erhöhter Offen-Wahrscheinlichkeit O₂-abhängiger Kaliumkanäle und daraus resultierender Hyperpolarisation.

Dem gegenüber reagieren glatte Gefäßmuskelzellen der Arterien im Lungenkreislauf gegensinnig.

Adaptation ↔ Kompensation

Möglichkeiten und Grenzen der Hirnprotektion

Bei hypoxischer und anämischer Hypoxie



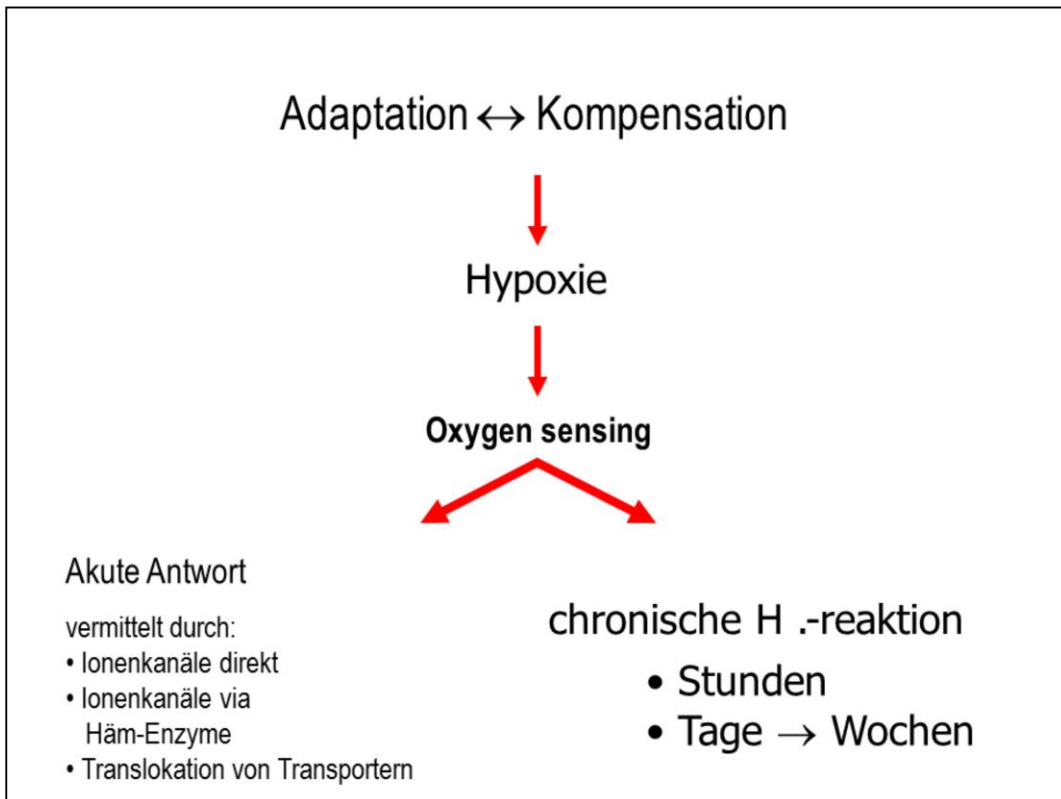
Hierzu abschließend noch der funktionelle Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der systemischen Hypoxie und der dadurch bedingten Hirndurchblutungssteigerung; es existiert ein nicht-linearer Zusammenhang, da zunächst ein Teil der zerebralen O_2 -Versorgung durch eine erhöhte O_2 -Extraktion erfolgen kann; bei stärkerer Hypoxie kann die zerebrale O_2 -Versorgung nur noch durch Steigerung der Durchblutung kompensiert werden.

Zusammenfassung:

Akute Reaktion auf systemischen O₂-Mangel

- Periphere Chemorezeptoren, chroaffine Zellen (NNM)
 - Depolarisation → ↑ sensorische Aktivität (ms → s)
 - ↑ Sympathikotonus, Hyperventilation
- systemische Antwort
 - „zirkulatorische Zentralisation“
- glatte Gefäßmuskulatur
 - Pulmonalgefäße → Depolarisation → ↑ Ca²⁺ Einstrom → **Vasokonstriktion**
 - Gefäße in ZNS, Myokard, Nieren u.a. → Hyperpolarisation → ↓ Ca²⁺ Einstrom → **Vasodilatation**

Zusammenfassung: siehe Folie.



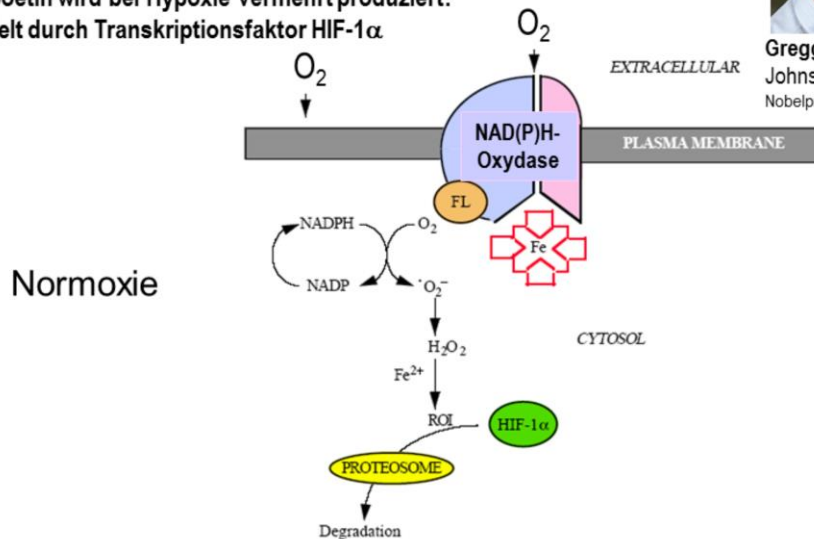
Nachdem wir uns klar gemacht haben, wie der Säugetierorganismus bei plötzlich auftretender Hypoxie das akute Überleben gewährleisten kann, wollen wir uns im zweiten Teil der Vorlesung klar machen, wie Zellen, Gewebe und Organe sich an Änderungen der O₂-Verfügbarkeit langfristig anpassen können. Das schließt die Anpassung (Adaptation) während Wachstum und Entwicklung ein, spielt aber insbesondere bei krankhaften Prozessen (chronischen Durchblutungsstörungen) die entscheidende Rolle für die Kompensation von Organschädigungen.

Chronische Reaktion auf O₂-Mangel

Erythropoetin wird bei Hypoxie vermehrt produziert:
Vermittelt durch Transkriptionsfaktor HIF-1 α



Gregg Semenza
Johns Hopkins Hosp.
Nobelpreis Medizin 2019



HIF-1: Hypoxia-induzibler Faktor 1

Das Grundverständnis für die langfristige Adaptation an veränderte O₂-Verfügbarkeit begann mit der Aufklärung der molekularen Mechanismen, die für die Regulation des Erythropoetins verantwortlich sind.

Es ist ja schon lange bekannt gewesen, dass Mensch und Tier mit Erhöhung der Erythrozytenzahl bei Höhenanpassung reagieren und dadurch die O₂-Transportkapazität des Blutes entsprechend gesteigert wird.

Gregg Semenza konnte 1995 nachweisen, dass die Epo-produzierenden Zellen der Nierenrinde durch Hypoxie stimuliert werden, entsprechend mehr Epo zu produzieren, weil über einen Transkriptionsfaktor, **der Hypoxie-induzibler Faktor 1 (HIF-1)** genannt wurde, die Epo-Synthese initiiert wird.

Es wurde in der Folge gezeigt, dass nahezu alle Zellen derartige Transkriptionsfaktoren (HIF-1 bis 3) exprimieren und dadurch die zelluläre Anpassung an veränderte O₂-Verfügbarkeit regulieren.

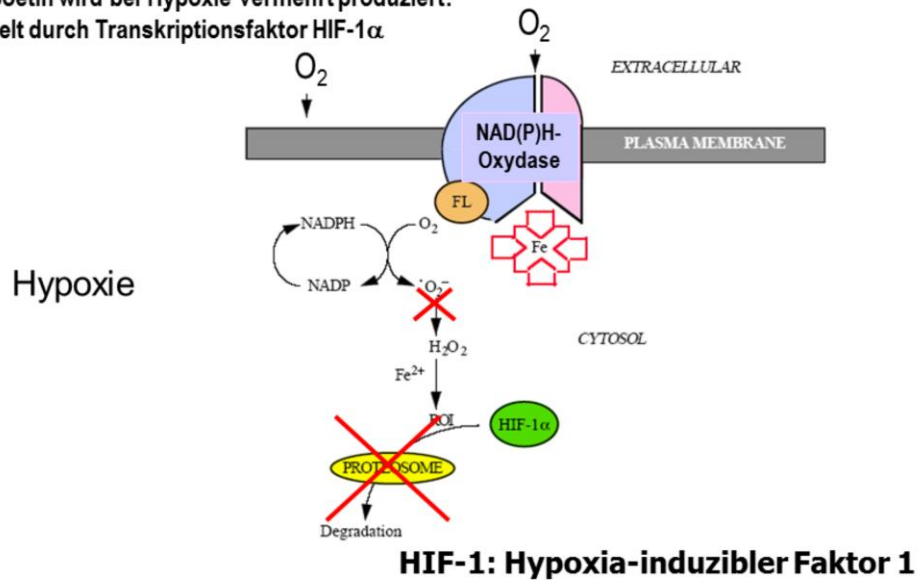
Inzwischen sind > 2500 direkte Genloci bekannt, die durch HIFs reguliert werden und dadurch gewährleisten, dass für Zellen und Gewebe in fein abgestimmter Weise eine optimale Anpassung an eine veränderte O₂-Verfügbarkeit vonstatten geht.

Wie wichtig diese zelluläre Adaptation für das Überleben jeder Zelle ist, kann man daran erahnen, dass sich phylogenetisch herausgebildet hat, den Transkriptionsfaktor HIF ständig zu synthetisieren und bei Normoxie sofort wieder abzubauen – um zu gewährleisten, dass bei Hypoxie sofort die Adaptationsprozesse starten zu können.

Geregelt wird dies über die Menge von ROS: Ist genug O₂ vorhanden, erfolgt die Proteolyse von HIF (O₂-abhängige Degradation) über den Ubiquitin-Proteasome Pathway infolge Prolin-Hydroxylierung. Die Prolinhydroxylasen sind Dioxygenasen und benötigen O₂ und Fe²⁺.

Chronische Reaktion auf O₂-Mangel

Erythropoetin wird bei Hypoxie vermehrt produziert:
Vermittelt durch Transkriptionsfaktor HIF-1 α



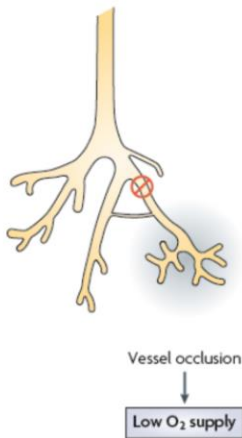
Bei Hypoxie mit kritischem ROS-Abfall sistiert die HIF Degradation und es kommt im Zytosol zur Heterodimerisierung mit dem konstitutiv exprimierten Ko-Faktor HIF-1 β (der auch bekannt ist als Doxin Receptor/Aryl Hydrocarbonrezeptor (AhR), nuclear translocator (ARNT).

Dieser stabile Komplex wird dann rasch in den Zellkern transloziert (innerhalb weniger Minuten) und bindet an Hypoxia-responsive elements (HREs) in Promotorregionen, die eine Vielzahl von Genen aktivieren, die zur Anpassung der Zelle an eine mangelnde Sauerstoffversorgung erforderlich sind. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass es zur HIF-induzierten Expression von Wachstumsfaktoren der Gruppe Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) kommt, sodass die Blutversorgung durch verbesserte Vaskularisierung optimiert wird.

Details hierzu nachfolgend.

Somit wird durch HIF-1a ein abgestimmtes Ineinandergreifen sich wechselseitig optimierender Funktionen koordiniert, wodurch bei Hypoxie die zelluläre ATP-Produktion anaerob bestmöglich aufrecht erhalten wird.

Chronische Reaktion auf lokalem O₂-Mangel: Reaktion von Geweben



- Vaskulogenese (embryonal)



- Angiogenese (Sprouting)
- Arteriogenese (KollateralgefäßØ↑)

Verbessertes O₂-Versorgung; Cave → Kanzerogenese

PHD: prolyl hydroxylase domain

Auf Gewebesebene kann die O₂-Versorgung dadurch verbessert werden, indem die Vaskularisierung optimiert wird.

Auch dies wird durch den "Master-Transkriptionsfaktor" HIF 1a gesteuert ("orchestriert").

Bei den 3 Formen der Gefäßneubildung ist der koordinierende Einfluß von HIF 1a im Zusammenspiel mit dem entscheidenden Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) entscheidend. Sie bestimmen Ort der Gefäßneubildung, Richtung des Auswachsens und Koordination des Gefäßentwicklungsprozesses.

Molekulare Details können hier nicht besprochen werden. Sie sind inzwischen recht gut verstanden und gewinnen im Rahmen der pathologischen Gefäßbildung bei soliden Tumoren (Karzinogenese) als Targetstrukturen für moderne Krebstherapien zunehmende Bedeutung.

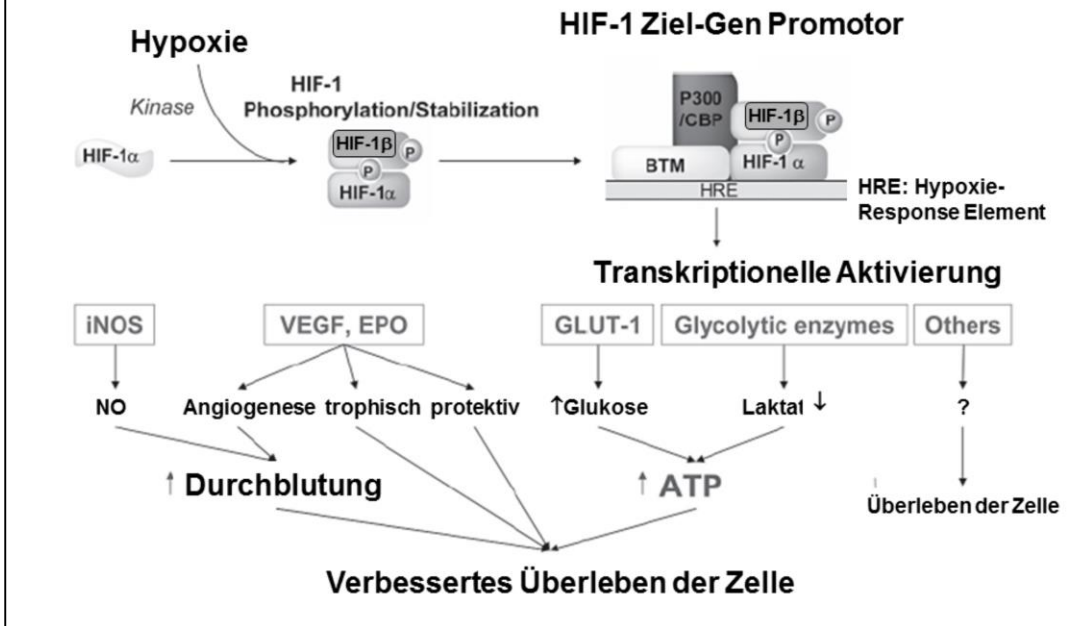
Hier wollen wir uns auf die Klärung von kategorisierenden Begriffen beschränken.

Vaskulogenese bezeichnet die Gefäßneubildung in Blutinseln in der Embryonalzeit (bei der Entwicklung von Geweben und Organen) unter den Bedingungen schwerer Hypoxie. Die (früh-)embryonale O₂-Versorgung erfolgt ja ausschließlich durch Diffusion; es existiert kein Gefäßsystem (pO₂ = 3mmHg). HIF 1a ist aktiv und induziert gerichtete Zellproliferation von Endothelialen Vorläuferzellen und Tubulusbildung (Schlaubildung durch Endotheliale Vorläuferzellen) als erste Stufen der Gefäßneubildung.

Angiogenese bezeichnet Wachstum von Blutgefäßen, durch Sprossungs- oder Spaltungsvorgänge aus bereits vorgebildeten Blutgefäßen. Stimulus für das gerichtete Gefäßwachstum ist ein vorhandener Hypoxiegradient, der HIF 1a und VEGF graduell zunehmend aktiviert und so eine Gefäßaussprossung (Sprouting) bewirkt. Mit der Neubildung des jeweiligen Gefäßes wird die lokale O₂-Versorgung verbessert bzw. wiederhergestellt (bei vorhergehendem Gefäßverschluss: Infarkt). Dadurch wird der Hypoxiegradient aufgehoben und der Stimulus zum weiteren Gefäßwachstum sistiert.

Arteriogenese bezeichnet die Entstehung eines natürlichen Bypass nach einem Gefäßverschluss (Stenose). Dabei wachsen (proliferieren) sehr kleine Blutgefäße (Arteriolen) hin zu sehr viel größeren Blutgefäßen (Arterien).

Chronische Reaktion auf O₂-Mangel



Dieses Schema faßt die wichtigsten Komponenten chronischer Hypoxieadaptation zusammen, die für ein verbessertes Überleben der Zelle bei O₂-Mangel verantwortlich sind.

Zusammenfassung

Adaptation ↔ Kompensation



Hypoxie



Oxygen sensing



Akute Antwort

Vermittelt durch:

- ↳ Ionenkanäle direkt
- ↳ Ionenkanäle via
Häm-Enzyme
- ↳ Translokation von Transportern

Chronische Antwort

Vermittelt durch :

- ↳ Genexpression
- Führt zu:
 - ↳ Zellschutz, Gewebe- Remodeling

Zusammenfassung

Hypoxie: Störung von O_2 -Angebot / O_2 -Bedarf

Hypoxieformen: hypoxische/respiratorische; anämische;
ischämische; zytotoxische H.

Akute & chronische Reaktionen auf Hypoxie

- K^+ -Kanalaktivierung/periphere Chemorezeptoren
 - Sympathikus ↑↑
- HIF1 α -Stabilisierung: Genexpression
 - Erythropoese ↑
 - Glykolyse ↑
 - Angiogenese ↑

Diese Folie liefert Ihnen im Überblick die Hauptstichpunkte der Vorlesung.

Lernziele: Kontrollfragen

1. Nennen und charakterisieren Sie die 4 Grundtypen von Hypoxie!
2. Wodurch wird eine akute hypoxische Hypoxie detektiert und was wird nachfolgend ausgelöst?
3. Welche Grundmechanismen sind für Redistribution des zirkulierenden Blutvolumens bei akuter hypoxischer Hypoxie verantwortlich?
4. Wie reagieren glatte Muskelzellen auf Hypoxie?
5. Welche Konsequenzen hat die Redistribution des zirkulierenden Blutvolumens bei akuter hypoxischer Hypoxie für den Organismus?
6. Welcher molekulare Mechanismus ist für die chronische Adaptation an O₂-Mangel hauptverantwortlich?
7. Welche metabolischen Konsequenzen sind bei chronischer Hypoxie für eine Verbesserung der zellulären Überlebenswahrscheinlichkeit verantwortlich?
8. Was versteht man unter Vaskulogenese, Angiogenese bzw. Arteriogenese?