

1. Einleitung

„*The heart of animals is the foundation of their life, the sovereign of everything within them...from which all power proceeds.*“ Die Äußerung William Harveys (Willis 1910 zitiert in Schultz 2002) stand im Einklang mit der Erkenntnis Claudius Galens, der schon um 150 n.Chr. die Pumpfunktion als wesentliche Aufgabe des Herzens sah (Teichmann 1992). Allerdings wurde erst 1628 die alte galenische Lehre von der Blutbewegung durch William Harvey widerlegt, der mit seiner Berechnung des „Halbstundenvolumens“ die Existenz des Blutkreislaufs bewies (Teichmann 1992): „*...it is a matter of necessity that the blood performs a circuit, that it returns to whence it set out*“ (Willis 1910 zitiert in Schultz 2002).

Die Zirkulation des Blutes verläuft bei Vertebraten, aber auch bei vielen Anneliden und Cephalopoden in einem geschlossenen Gefäßsystem, während bei Arthropoden und allen anderen Mollusken ein offenes Herzkreislaufsystem vorliegt (Wehner und Gehring 1990). Da innerhalb der Mollusken die Cephalopoden sekundär ein geschlossenes System entwickelt haben, hat man das offene System unterhalb des geschlossenen Systems eingestuft (Bourne und McMahon 1990). Inzwischen ist aber bekannt, daß z.B. das offene Blutgefäßsystem der Crustaceen komplizierter gebaut und organisiert ist als angenommen wurde und funktionell dem Vertebratensystem entspricht (McMahon und Burnett 1990; Reiber und McMahon 1998).

Das muskulöse, einkammrige Herz der Decapoden liegt median am dorsalen hinteren Rand des Cephalothorax im Pericardialsinus, wo es durch hauptsächlich sechs Ligamente befestigt ist, die dem Herzen seine rhombische Gestalt verleihen (Baumann 1921; Kükenthal 1984). Der Pericardialsinus ist gegen die anliegenden Organe durch ein Septum abgegrenzt, so daß die sauerstoffreiche Hämolymphe aus den Kiemen nur über die gefäßartigen Branchiopericardialkanäle eintreten kann. Über drei Paar zweilippige Ostien, die einen muskelumsäumten Rand besitzen, gelangt die Hämolymphe ins Herz und wird von dort in Arterien gepumpt, die offen im Mixocoel enden. Von einem großen, ventral gelegenen Blutsinus aus, fließt die sauerstoffarme Hämolymphe über die Kiemen zurück zu den Branchiopericardialkanälen.

Vom Herzen der Decapoden entspringen sieben Hauptgefäße, darunter die Aorta anterior und zwei Arteriae laterales an der vorderen Herzspitze (Abb. 1.1). Die Aorta anterior verläuft unverzweigt rostral und erweitert sich ampullenartig zum Cor frontale, einem muskulösen Nebenherzen, das die Pumpfunktion des Herzens durch aktive Blutbewegung unterstützt und kurz vor der Aortengabelung sitzt, über die das Cerebralganglion, die Augen und Antennen versorgt werden. Beiderseits der Aorta anterior verlaufen die Arteriae laterales, die sich

verzweigen und zu den Kopfanhängen, Magenwänden und Exkretionsorganen führen. Teile des Darms, des Hepatopancreas und die Gonaden werden über die ventral vom Herzen abzweigenden *Arteriae hepaticae* versorgt. Am caudalen Ende des Herzens ist die Aorta posterior zu einem Bulbus (*Bulbus arteriosus*) erweitert, von dem nach ventral die *Arteria descendens* abzweigt, die sich dann in rostrale *Arteria subneuralis* (Versorgung der Bauchganglienkette, Mundwerkzeuge, Thoracalmuskulatur) und caudale *Arteria subneuralis* (Versorgung der posterioren Ganglien und ventralen Anteile der Extremitäten) aufgliedert. Die Aorta posterior versorgt über segmentale Äste die gesamte Abdominalmuskulatur, den posterioren Darm, Pleopoden, Uropoden und Telson (Baumann 1921; McLaughlin 1983; Kükenthal 1984).

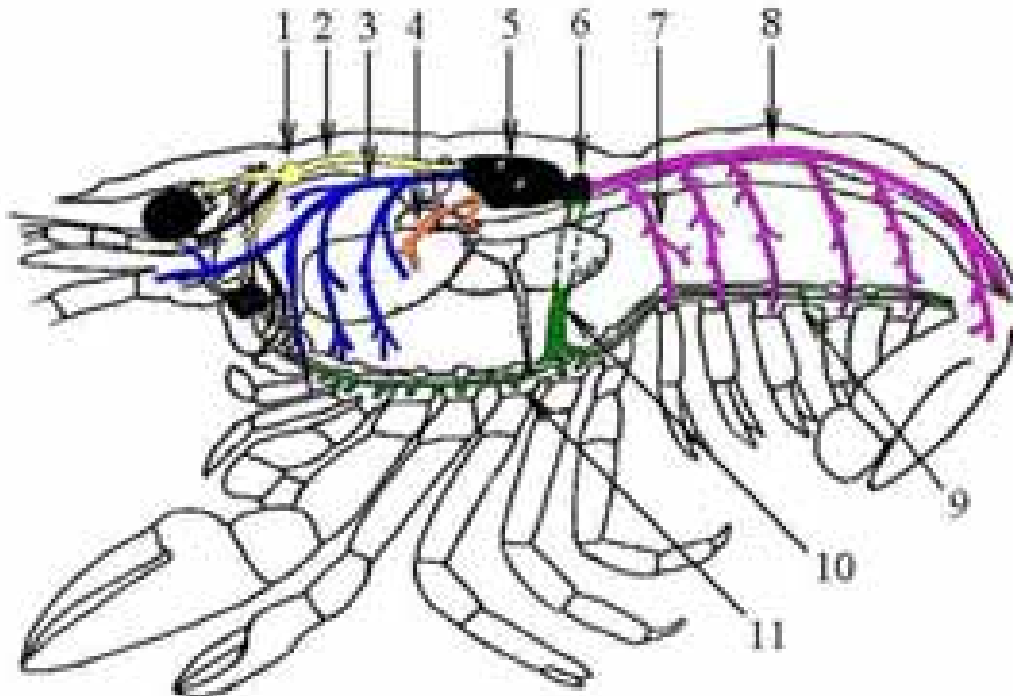


Abb. 1.1: Schematische Darstellung des offenen Kreislaufsystems eines Flußkrebsses. 1. Cor frontale, 2. Aorta anterior, 3. linke Arteria lateralis, 4. linke Arteria hepatica, 5. Herz mit einem lateralen und einem dorsalen Ostium, 6. Bulbus arteriosus, 7. eine der Arteriae laterales abdominales, 8. Aorta posterior, 9. caudale Arteria subneuralis, 10. Arteria descendens, 11. rostrale Arteria subneuralis (verändert nach McLaughlin 1983)

Semilunare Klappen trennen die Gefäße vom Herzen und verhelfen zu einem unidirektionalen Hämolympfluß (Maynard 1960), da die Klappen während der Diastole aneinandergedrückt werden und somit ein Reflux verhindert wird (Baumann 1921; McMahan und Burnett 1990). Die muskulösen Klappen befinden sich an jedem Gefäßvorsprung, mit Ausnahme der Aorta posterior: dort sind nur am Ursprung der lateralen abdominalen Arterien Klappen vorhanden und mit Muskeln assoziiert (Maynard 1960). Alle Klappen werden neuronal innerviert und können rhythmisch kontrahieren, wodurch die Verteilung des Herzaus-

stoßes kontrolliert werden kann (Alexandrowicz 1932; McMahon und Burnett 1990). Bis auf die zu den Klappen benachbarten Stellen (Martin und Hose 1995) sind die großen Arterien dünne Strukturen ohne Muskelschicht (von Buddenbrock-Hettersdorff 1967), wobei Burnett (1984) und Wilkens et al. (1997a) die Aorta posterior davon ausnehmen.

Das Herzzeitvolumen (HZV) wird durch zwei Faktoren variiert, durch die Herzfrequenz und durch das Schlagvolumen. Das Schlagvolumen ist von der Füllung des Herzens während der Diastole und von dem Auswurf der Hämolymphe während der Systole abhängig. Dabei bestimmen Durchmesser der Ostienöffnung und Grad der Ventrikelausdehnung die diastolische Füllung, die Kontraktionskraft des Myocards und der Widerstand der arteriellen Gefäße den systolischen Auswurf (McMahon und Burnett 1990). Die Regulation des Crustaceenherzens ist neurogener Natur und beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Strukturen: (1) dem Herzganglion, (2) den Dorsalnerven, (3) den Nerven der arteriellen Klappen und (4) dem Pericardialorgan. Das Herzganglion ist ein y-förmiger, autonomer Nervenapparat, der an der inneren dorsalen Herzwand liegt und auf dem sich bei *Astacus astacus* 16 Zellen befinden (Alexandrowicz 1932). Die acht kleinen Zellen stellen den Schrittmacher dar, die acht großen Zellen innervieren das Myocard. Zusammen bewirken sie die Initiation der Herzkontraktion, die Kontrolle der Herzrate und die Kontraktilität des Herzmuskels. Die Dorsalnerven, die jeweils aus zwei regulatorischen Nerven und einem inhibitorischen Nerv bestehen, verbinden das ZNS und das Herz miteinander. Darüber kann die Herzaktivität auf chronotroper als auch auf inotroper Ebene über Effekte auf den Schrittmacher oder direkt auf das Myocard reguliert werden. Nerven der Arterienklappen regulieren den Auswurfwiderstand und sorgen für eine Muskelkontraktion während der Diastole (Alexandrowicz 1932; Maynard 1960; von Buddenbrock-Hettersdorff 1967; McMahon und Burnett 1990). Am Ende der Thoracalnerven, die in die Pericardialhöhle eintreten, liegt auf den Ligamenten sowie an der dorsalen Oberfläche des Herzens ein feines Netzwerk, das Pericardialorgan. 1953 entdeckten Alexandrowicz und Carlisle die neurosekretorische Funktion des Pericardialorgans, dessen freigesetzte Neurohormone cardioaktiv sind, da sie die Herzfrequenz regulieren (Alexandrowicz 1953), aber auch den Ventrikeldruck und die Hämolympffließgeschwindigkeit in der A. descendens verändern (Wilkens et al. 1996). Zu den Neurohormonen des Pericardialorgans gehören Amine wie 5-HT, Octopamin und Dopamin (Cooke und Sullivan 1982) sowie die bei Wilkens et al. (1996) aufgeführten Peptide Proctolin, CCAP und die FLRFamid ähnlichen.

Eine Änderung der cardiovasculären Parameter wird häufig im Zusammenhang mit Sauerstoffmangelsituationen beschrieben. Solche Situationen treten auf, wenn sich das Sauerstoffangebot innerhalb des Biotops ändert oder sich durch die Aktivität des Tieres die Stoff-

wechselrate erhöht und der Sauerstoffbedarf steigt. Um in diesen Fällen die Sauerstoffversorgung im Gewebe aufrechtzuerhalten, ist es notwendig, die physiologischen Systeme anzugleichen (McMahon und Burnett 1990). Die Anpassung erfolgt sowohl auf zirkulatorischer und respiratorischer Ebene, als auch auf sauerstofftransportierende Systeme (Cameron und Mangum 1982). So konnten McMahon und Wilkens (1975) in *Homarus americanus* ein vermindertes Herzzeitvolumen durch Änderung der Herzfrequenz während biotopbedingter Hypoxie messen, im Gegensatz dazu stieg bei den Tieren die Scaphognathitenfrequenz an. Auch funktionelle Hypoxie, wie starkes Schlagen des Abdomens, erhöhte bei *Homarus americanus* den arteriellen Hämolympffluß und die Herzrate. Auch die Scaphognathitenfrequenz und damit die Ventilationsrate wird erhöht (Stegen 2001). Nicht nur die starke Flexion des Abdomens, sondern allein die Lauftätigkeit bewirkte in *Cancer magister* (De Wachter und McMahon 1996b) und *Homarus americanus* (Rose et al. 2001) eine Veränderung der gleichen Parameter. Stärkere Ventilation und Fließgeschwindigkeit des Blutes bedingen einerseits eine höhere Hämolymphezufuhr in die Kiemen, wodurch mehr Sauerstoff aufgenommen werden kann, andererseits einen schnelleren Transport der respiratorischen Blutpigmente und eine Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität (Cameron und Mangum 1983; McMahon und Burnett 1990). Die Sauerstoffversorgung der Gewebe wird jedoch nicht nur durch die Sauerstofftransportkapazität sondern auch durch die Modulation der Blutpigmente erreicht. Letztere hängt von verschiedenen Faktoren ab. So zeigte sich am Hämocyanin der Crustaceen, daß neben anorganischen Ionen wie Mg^{2+} , Ca^{2+} und Cl^- (Mangum 1983; Bridges und Morris 1986) auch L-Lactat (Truchot 1980) und vor allem Urat (Morris et al. 1985; Bridges und Morris 1986; Lallier et al. 1987; Zeis und Grieshaber 1993) während Hypoxie die Sauerstoffaffinität des Hämocyanins erhöhen. Czytrich et al. (1989) und Lallier et al. (1987) konnten bei *Astacus leptodactylus* und bei *Carcinus maenas* tatsächlich nachweisen, daß Urat während einer biotopbedingten Hypoxie signifikant in der Hämolymphe ansteigt. Weiterhin ist bekannt, daß bei Vertebraten während einer Hypoxie und Ischämie das Purinderivat Adenosin aus Herz-, Skelettmuskeln und Nervengewebe freigesetzt wird (Gerlach et al. 1963; Berne et al. 1987; Böhm 1987; Bruns und Fergus 1989; Nilsson und Lutz 1992; Darvish und Metting 1993; Haas und Selbach 2000) und auch Muskelaktivität zu einer Erhöhung der Adenosinkonzentration führt (Langberg et al. 2002). Für Invertebraten wurde ein Adenosinanstieg im Nervengewebe von *Sipunculus nudus* beschrieben (Reipschläger et al. 1997).

Adenosin moduliert viele biologischen Funktionen, z.B. wirkt es als Neuromodulator, inhibiert die präsynaptische Freisetzung von Transmittern wie Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, Glutamat und GABA, inhibiert die Lipolyse und die Catecholaminfreisetzung, stei-

gert die Histaminfreisetzung, beeinflusst die Adenylatcyclase und vor allem sind die myocardialen Effekte von Bedeutung (Burnstock 1978; Fredholm 1980; Schubert und Mager 1989; Nilsson und Lutz 1992; Julien 1997). Bereits 1929 zeigten Drury und Szent-Györgyi einen adenosininduzierten negativ chronotropen Effekt an Herzen von Säugetieren sowie eine arterielle Dilatation im Bereich der Coronargefäße. Im Laufe der Zeit wurde zunehmend über negativ chronotrope (Fredholm 1980; Deussen et al. 1988, Böhm 1987), negativ dromotrope (Böhm 1987) und negativ inotrope Effekte (Chiba und Himori 1975; Fredholm 1980; Böhm 1987) bei Vertebraten berichtet, die durch Adenosin ausgelöst worden waren. Dabei konnten sowohl eine Vasodilatation im Gewebe von Gehirn, Herz und Lunge (Gillespie 1934; Berne 1963; Burnstock 1978; Pearson und Gordon 1984; Julien 1997) gemessen werden, als auch eine Vasokonstriktion bei der Nierenzirkulation (Burnstock 1978). Bei Invertebraten (*Homarus americanus*) steigerte die Infusion von Adenosin die Herzfrequenz und die Fließgeschwindigkeit der Hämolymphe in verschiedenen Arterien (Stegen und Grieshaber 2001).

Diese Ausführungen verdeutlichen, daß sowohl Urat als auch Adenosin eine entscheidende Rolle bei der Versorgung des Organismus mit Sauerstoff spielen, jedoch auf sehr unterschiedlichen Ebenen ansetzen. Es stellt sich deshalb die Frage nach der Entstehung beider Purinmetabolite im Gewebe. Adenosin kann über den Methylierungsweg entstehen, indem *S*-Adenosylhomocystein durch *S*-Adenosylhomocysteinase zu Adenosin und Homocystein umgesetzt wird. Dieser Weg dient nicht zur großartigen Bildung von Adenosin, aber zur Aufrechterhaltung einer niedrigen intrazellulären Adenosinkonzentration (Daly 1982). Hauptsächlich werden Adenosin und Urat während des ATP-Katabolismus (Abb. 1.2) gebildet, wenn die Energieversorgung abnimmt, oder die Energieanforderung die Versorgung übersteigt und ein Energiedefizit entsteht (Daly 1982; Bruns und Fergus 1989; Bruns 1990; Fredholm et al. 2000). Dabei wird ATP über ADP zu AMP transphosphoryliert, das dann über zwei mögliche Wege zum Inosin abgebaut werden kann. Ein Weg verläuft über Adenosin und wird mit Hilfe einer 5'-Nucleotidase katalysiert. Von der 5'-Nucleotidase existieren eine membrangebundene, extrazelluläre Form (e-N) und drei cytosolische Formen (e-Ns, c-N-I und c-N-II), so daß Adenosin sowohl intra-, als auch extrazellulär gebildet werden kann. Zwei der rein löslichen, cytosolischen Formen unterscheiden sich in ihrer Affinität gegenüber dem Substrat: c-N-I bevorzugt AMP und setzt dieses zu Adenosin um, wohingegen c-N-II eine höhere Affinität für IMP besitzt und die Hydrolyse zu Inosin katalysiert (Zimmermann 1992; Hu et al. 1993). Die Konzentration des Adenosins ist abhängig von der Aktivität der 5'-Nucleotidase, der Adenosinkinase, die für die Rückreaktion zum AMP verantwortlich ist, und der Adenosindesaminase, die aus Adenosin Inosin bildet.