

1. Allgemeine Zytologie

- Definitive Zelle: kleinste, selbstständige Funktionseinheit eines Organismus mit allen Anzeichen von Leben
- Kriterien für Leben:
 - Stoffwechsel
 - Wachstum
 - Fortpflanzung bzw. Zellteilung
 - Bewegung
 - Reaktions- und Regulationsvermögen
- größte und kleinste Zelle im menschlichen Körper:
 - Oozyte (200 µm)
 - Lymphozyt (4 µm)
- Auflösungsvermögen von Auge, Licht-, Elektronenmikroskop:
 - Auge mit Lupe: 75 µm
 - Lichtmikroskop: 0,25 µm
 - Elektronenmikroskop: 5 nm

1.1 Zytoplasma

1.1.1 Plasmalemm (RA, KR)

- genereller Aufbau einer Zytomembran:
 - 5 nm dicker bimolekularer Film aus Lipiden = "Lipiddoppelschicht"
 - mögliche Lipide: Phospholipide, Glykolipide, Cholesterol
 - jedes Lipidmolekül hat 1 hydrophilen und 2 hydrophobe Köpfe
 - hydrophobe Ketten sind einander zugewandt
 - **fluid-mosaic-modell**:
 1. Lipidmoleküle sind gegeneinander beweglich ("laterale Verschiebung"), Seitenwechsel ("FlipFlop") ist jedoch nur für Cholesterol leicht möglich
 2. in und auf der Doppelschicht "schwimmen" globuläre Proteine:
 - integrale Membranproteine: durchspannen die Lipiddoppelschicht (Tunnelproteine)
 - periphere Proteine
- Funktion des Plasmalemm
 - *Semipermeabilität*: Durchlässigkeit für das Lösungsmittel
 - *selektive Permeabilität*: Durchlässigkeit für bestimmte der gelösten Stoffe
 - aktive Transportsysteme (z.B. Ionenpumpe für Na⁺/K⁺)
- Glykokalix
 - an Glykoproteine und Glykolipide angelagerte Polysaccharide und Oligosaccharide
 - macht die Antigenspezifität der Zelle aus
 - wichtig für Kontaktinhibition und verhindert eine Verbindung von Zellen, die sich unterschiedlich differenzieren werden
- Unterschied zwischen pflanzlichen und tierischen Zellen
 - tierische Zellen besitzen keine feste Zellwand aus Zellulose
- Zellkontakte: (RA,JC)
 - **Tight junction** (Zonula occludens)
 - Interzellularspalt wird durch eine Verschmelzung der Membranen zweier Zellen leistenförmig verschlossen => Unterbindung von Stofftransport
 - **Gap junction** (Nexus, Zonula adhaerens)
 - plattenförmige Annäherung der Plasmalemmata zweier Zellen bis auf 2 nm => Interzellularspalt ist für bestimmte Stoffe noch durchlässig
 - Spalt wird von Tunnelproteinen (*Connexone*) überbrückt, die Stoffaustausch (Ionen, kleine Moleküle) zwischen den Zellen ermöglichen (wichtig z.B. für die Erregungsleitung in Herzmuskelzellen)
 - **Desmosom** (Macula adhaerens)
 - Interzellularspalt ist ca. 30 nm breit, mit einer "Kittsubstanz" aus Glykoproteinen gefüllt
 - 1 Desmosom = 2 Halbdesmosomen, jedes zu einer Zelle gehörig
 - Zytoplasmaverdichtung (*Haftplatten*) im Bereich des Halbdesmosoms, in die Tonofilamentbündel ziehen
 - transmembranöse Filamente verbinden die Haftplatten, verteilen so Zug- und Scherkräfte auf die Tonofilamentnetze
 - Interzellularspalt wird nicht verschlossen => ungehinderter Stoffaustausch

- Desmosomen ermöglichen den Zusammenhalt von auf Zug beanspruchten Geweben (häufiges Vorkommen in Epithelien)

- Indirekte Zellverbindungen:

- Verzahnungen (*Interdigitations*) = Verschränkung von Zytoplasmaausläufern
- Verknüpfungen der Glykoproteine der Glykokalix

1.1.2 Hyaloplasma / Zytosol ^(RA,JC)

- Zytosol / Hyaloplasma / Matrix: werden z.T. synonym gebraucht, z.T. gilt: Hyaloplasma=Zytosol+Zytoskelet
- löslicher Anteil des Zytoplasmas
- enthält viele Proteine, Kohlenhydrate, Ionen, Lipide, und Nucleinsäuren
- macht mehr als die Hälfte des Zytoplasmavolumens aus
- je nach äußeren Bedingungen (Temperatur, pH, Salzgehalt) wechselt das Zytosol zwischen Sol- und Gelzustand
- *Solzustand*: Proteine liegen frei im Wasser
- *Gelzustand*: Proteine sind über Seitenketten miteinander verbunden
- *Denaturierung*: Proteine verkleben ungeordnet und irreversibel miteinander

1.1.3 Zellorganellen ^(RA, JC)

- Ribosomen

- 15 nm große Körnchen
- bestehen aus zwei Untereinheiten mit verschiedenen Sedimentationskoeffizienten (40 S, 60 S)
- werden im Nucleolus gebildet und ins Zytoplasma ausgeschleust, wo sie sich verbinden (80 S)
- bestehen aus RNS (40%), die in Proteine (60%) verpackt ist
- Ribosomen sind der Ort der zytoplasmatischen Proteinsynthese
- zwei Arten: *freie Ribosomen* und *membranegebundene Ribosomen*
- freie Ribosomen liegen entweder einzeln im Zytoplasma oder durch RNS-Strang verbunden als *Polysomen* vor
- Beispiel für ein von freien Ribosomen synthetisiertes Protein: Hämoglobin
- membranegebundene Ribosomen sind an der äußeren Oberfläche der Membranen des rER angeheftet, synthetisierte Proteine werden durch die Membran hindurch in den Innenraum des rER abgegeben
- Ribosomen sind basophil aufgrund ihres hohen Gehalts an RNS

- endoplasmatisches Retikulum

- dreidimensionales System von Zytomembranen, zwischen denen ein *intermembranöser Raum* verbleibt, so daß kommunizierende Zysternen vorliegen
- Membranen reichen bis an die Kernhülle, bilden den *perinukleären Hof/Raum*
- obligater Bestandteil von Zellen (Ausnahme: Erythrozyten)

a) *glattes ER*:

- azidophil: färbt sich mit sauren Farbstoffen
- meist von eher tubulärer Form
- in Ovocyten und Spermatogonien besteht es aus Zisternenstapeln (*Lamellae annulatae*)
- keine Ribosomen an den Membranaußenflächen
- kommt weniger häufig vor als rER
- wichtige Funktionen:
 - Synthese von Phospholipiden (als Membranbestandteile)
 - Enterocyten der Tunica mucosa des Darms: wandelt resorbiertes Fett um und leitet es weiter
 - quergestreifte Muskulatur (hier: *sarkoplasmatisches Retikulum*): Speicherung und Abgabe von Ca-Ionen (wichtig für die Auslösung der Myofibrillenkontraktion!)
 - Leber und Niere: Beteiligung an der *Gluconeogenese* (Glucose-6-Phosphatase)
 - Monooxygenasesystem: Cytochrom P450-abhängige Hydroxylasen
 - Entgiftung: Hydroxilierung als Vorstufe für die Glukuronidierung
 - Synthese der Steroidhormone in NNR und Gonaden

b) *rauhes/granuläres ER*:

- von eher plattenförmiger Form
- Membranen sind außen mit vielen Ribosomen besetzt
- intermembranöser Raum dient als Transportsystem für die von den Ribosomen gebildeten Proteine => Möglichkeit der Produktion von zellschädlichen Proteinen (z.B. Ribonuclease oder lysosomale Enzyme), im rER werden z.B. die meisten Enzyme der Lysosomen und Peroxisomen gebildet
- Proteine werden in Vesikel verpackt, die sich von den Membranen abschnüren, und zum Golgi-Apparat oder direkt per Exocytose aus der Zelle gelangen
- *Ergastoplasma*: Oberbegriff für ribosomenreiche Zytoplasmaabschnitte

- *Mikrosomen*: durch Zentrifugieren entstandene Bruchstücke von rER, lassen sich durch weitere Fraktionierung in Ribosomen und Membranteile zerlegen

- Golgi-Apparat

- Golgi-Apparat = Gesamtheit aller Dictyosomen / Golgi-Felder
- *Dictyosom / Golgi-Feld* = 5-10 übereinandergeschichtete, nicht kommunizierende Sacculi / Zisternen
- *Sacculus / Zisterne* = von einer Zytoplasmamembran umschlossener Binnenraum
- Dictyosom hat Schüsselform mit zwei unterschiedlichen Seiten:
 - *cis-Seite*: "unreife", konvexe Seite, nimmt vom rER abgeschnürte Vesikel auf, die mit dem äußersten Sacculus verschmelzen => Aufnahmeseite
 - *trans-Seite*: "reife", konkave Seite, Sacculi sind durchlöchert, sekretbeladene Vesikel schnüren sich ab, es kann eine kontinuierliche Verbindung mit Tubuli des gER existieren => Abgabeseite
- Funktion: Weiterverarbeitung der im rER synthetisierten Proteine, insbesondere Verknüpfung mit Kohlenhydraten => z.B. Produktion von Glykoproteinen und Proteoglykanen (wichtig für Zellmembransynthese)

- Lysosomen

- bis 0,5 µm große Vesikel, die lysosomale Enzyme (= *Hydrolasen*) enthalten
- *heterogene Organellenpopulation*: unterschiedliche Enzymausstattung der Lysosomen verschiedener Zellen
- häufigste anzutreffende Enzyme: saure Phosphatase, Glucuronidase, Ribonuclease, Hydrolasen
- durch Einlagerung vieler Glykoproteine besonders stabile Membran => Schutz vor *Autolyse* durch Austritt der lysosomalen Enzyme
- Matrix mit saurem pH
- Enzyme sind nur bei saurem pH aktiv => Inaktivierung bei versehentlichem Austritt ins Zytosol
- kein einheitliches Erscheinungsbild (mikroskopischer Grauwert von hell bis dunkel)
- *Primäre Lysosomen*:
 - werden vom Golgi-Apparat (manchmal auch direkt vom rER) abgeschnürt
 - Enzyme sind inaktiv
 - können sich innerhalb oder nach Exocytose außerhalb der Zelle (z.B. bei Osteoklasten) in sekundäre Lysosomen umwandeln
- *Sekundäre Lysosomen*:
 - durch Aufnahme von abzubauenem Material werden die Enzyme aktiviert
 - *Autophagosom*: Verschmelzung eines Lysosomen mit zelleigenem Material (z.B. Mitochondrium, Teile des rER) => Abbau überschüssigen Sekrets, Verkleinerung von Zellen
 - *Heterophagosom*: Verschmelzung eines Lysosomen mit zellfremdem, durch Endocytose aufgenommenen Materials
 - abgebautes Material wird entweder aus der Zelle geschleust, im Zytoplasma neu verwendet oder als *Residualkörper* (z.B. Lipofuszin) eingelagert
- bei genetisch bedingten Lysosomendefekten kommt es zu *Speicherkrankheiten*: bestimmte Stoffe können nicht oder nur vermindert abgebaut werden (z.B. Mucopolysaccharidosen)

- Peroxisomen

- runde bis hakenförmige, von einer einfachen Membran abgeschlossene Körperchen
- entstehen durch Abschnürung aus dem gER
- enthalten *Oxidasen* und *Katalasen* => Oxidase bildet aus Sauerstoff Wasserstoffperoxid (H₂O₂), Katalase spaltet es wieder auf in Sauerstoff und Wasserstoff
- wichtig u.a. für Methanol-, Purin- und Fettsäureabbau
- werden als Teil eines primitiven Energiebildungssystems aufgefasst, das phylogenetisch bereits vor den Mitochondrien existierte
- besonders zahlreich vorhanden in Leberzellen und Tubuluszellen des Nierenhauptstücks

- Mitochondrien

- runde bis längliche Körper, Länge von 5-10 µm
- bei Routinefärbungen stark eosinophil
- Aufbau:
 - *äußere Membran* umhüllt das gesamte Mitochondrium
 - *innere Membran* faltet sich in das Innere hinein, bildet je nach Mitochondrientyp leistenförmige *Cristae* oder schlauchförmige *Tubuli*
 - *intermembranöser Raum* zwischen den beiden Membranen
 - *Matrix*: füllt den Innenraum des Mitochondriums aus
- äußere Membran ist durchlässig für Moleküle bis 10.000 Dalton (Tunnelprotein *Porin*)
- innere Membran besitzt Transportsysteme für benötigte cytosolische Proteine und Substrate (z.B. Pyruvat, Acyl-Coa)

- Funktion: zentrales Organell der oxidativen Energieproduktion der Zelle
 - Citratzyklus + Atmungskette
 - Teil des Harnstoffzyklus
 - β -Oxidation der Fettsäuren
 - Pyruvat \Rightarrow Acetyl-CoA
 - Ketonkörper-Synthese
- Enzyme für die verschiedenen Funktionen sind in innere Membran und Matrix eingelagert \Rightarrow "geordnete Multienzymssysteme"
- Matrix enthält eigene, ringförmige DNA und eigene Ribosomen (70 S), sowie *Granula mitochondrialia* (reich an Ca- und Mg-Ionen, Funktion unbekannt) und *Elementarpartikel* (mit der inneren Membran stielartig verbunden, hier läuft die oxidative Phosphorylierung [Atmungskette] ab)
- bei niedriger Aktivität: *orthodoxe Form* (schmaler intermembranöser Raum)
- bei erhöhter Aktivität: *kondensierte Form* (breiter intermembranöser Raum, Verdichtung der Matrix)
- je höher der generelle Zellstoffwechsel, desto mehr Mitochondrien mit desto mehr Cristae kommen vor
- Mitochondrien lagern sich dort im Cytoplasma an, wo der Energiebedarf besonders hoch ist, werden durch Zytoplasmaströmung bewegt
- *Chondriom*: Gesamtheit aller Mitochondrien einer Zelle
- Selektivfärbung durch Janusgrün
- Mitochondrien können sich mitotisch vermehren
- *Endosymbiontentheorie*: Mitochondrien sind phylogenetisch aus Prokaryonten entstanden, die eine Symbiose mit Eukaryonten eingegangen sind - Gründe:
 - innere Membran reich an Cardiolipin (für Bakterienmembranen typisch)
 - eigene, bakterientypisch ringförmige und Histonen-freie DNA
 - Ribosomen besitzen gleiche Sedimentationskonstante wie prokaryontische Ribosomen
 - Proteine der äußeren Membran werden von der Kern-DNA, Proteine der inneren Membran von der mitochondrialen DNA synthetisiert
 - mitochondriale Proteinsynthese verläuft wie bei Prokaryonten (Einfluß von Antibiotika, die in die bakterielle Proteinsynthese eingreifen, auf Mitochondrien!)
- Zytoskelett
 - a) *Mikrotubuli*
 - röhrenförmige Strukturen, aus Tubulinuntereinheiten zusammengesetzt
 - Länge bis zu einigen Mikrometern, Durchmesser 25 nm
 - umgeben von einem Polysaccharidmantel
 - Bildung:
 - im Zentriol werden *Tubulinmonomere* (α - und β -Tubulin) gebildet
 - α - und β -Tubulin verbinden sich zu einem *Tubulindimer*
 - mehrere Tubulindimere bilden ein Protofilament
 - 13 Protofilamente schließen sich ringförmig zusammen = Mikrotubulus
 - Auf- und Abbau von Mikrotubuli erfolgt sehr schnell
 - Blockade der Mikrotubuli-Bildung durch *Colchizin* und *Vinblastin* durch Besetzung der Bindungsstellen der Tubulindimere \Rightarrow ebenfalls Blockade der Mitose
 - Funktion:
 - wichtig bei der Mitose für die Ausbildung der Spindelfasern
 - als Leitstruktur für intrazellulären Transport
 - Stützstruktur der Zellform (werden z.B. in Zytoplasmaausläufern aufgebaut)
 - Bestandteile von Zentriolen, Zilien und Geißeln
 - b) *Mikrofilamente*
 - bestehen weitgehend aus Aktin-Filamenten, manchmal assoziiert mit Myosin
 - Durchmesser 5 nm
 - Funktion:
 - als dünne Schicht unter dem Plasmalemm vieler Zellen Beteiligung an Exo- und Endozytose
 - Beteiligung an der Bewegung und Verschiebung des Zytoplasmas
 - Schnürling, dessen Kontraktion während der Mitose zur Zellteilung führt
 - c) *Intermediäre Filamente*
 - Durchmesser 10 nm
 - Namensgebung: dicker als Mikrofilamente, dünner als Mikrotubuli
 - zellspezifische Besonderheiten, bisher 5 Klassen bekannt (z.B. *Neurofilamente*)
 - Beispiele:
 - *Neurofilamente*: unterstützen den axonalen Transport, stabilisieren die komplexe Struktur der Nervenzelle

- *Tonofilamente*: verbinden die Halbdesmosomen zweier Zellen

- Zentriol

- zylinderförmig, Länge 0,3-0,5 µm, Durchmesser 0,15 µm
- bestehen aus 9 Mikrotubuli-Triplets (1 Triplet = 3 Mikrotubuli, deren Wände z.T. miteinander verschmelzen)
- Verbindung der Triplets untereinander durch Proteinbrücken
- kommen in jeder Zelle vor, meistens 2, deren Achsen in rechtem Winkel zueinander liegen
- von jedem Triplet zieht ein besonders dichter Teil der Matrix zum Zentrum (sternförmige Struktur = *Astrosphäre*)
- vor der Zellteilung verdoppeln sich die Zentriolen und wandern zu entgegengesetzten Seiten der Zelle
- sind zuständig für die Ausbildung der mitotischen Spindeln
- als *Kinetosom* verankern sie den Achsenfaden (*Axonema*) der Kinozilien in der Zelle

1.2 Nucleus

Allgemeine Definition: Durch eine Membran abgegrenztes Steuerungszentrum der Zelle, enthält die Chromosomen mit den Erbanlagen, ist reich an DNA und für die Zellerhaltung essentiell

1.2.1 Nucleolemma und Nucleoplasma (=Nucleolus + Chromatin) (JC S. 73-80)

- Kerngröße

- jede Zellart hat eine spez. *Kern-Plasma-Relation*
- bei starker Funktionsbeanspruchung der Zelle => Hypertrophie, bei Funktionsminderung => Atrophie

- Kernmembran / Nucleolemma

- zusammenhängende Kernmembran besteht nur während der *Interphase*, während der *Mitose* mischen sich Karyo- und Zytoplasma (Auflösung der Membran in der Prophase, Neubildung am Ende der Telophase)
- dreischichtige Gliederung:
 - a) Innenmembran: geschlossene Zytoplasmamembran
 - b) Außenmembran: Ausläufer des endoplasmatischen Retikulums, der den Kern schalenförmig umgibt (jeweils ca. 8nm dick)
 - c) *perinukleärer Raum*: zwischen Innen- und Außenmembran, steht mit den Zysternen des ER in Verbindung (20-70 nm)
- *Kernporen*: - Stellen, an denen Innen- und Außenmembran miteinander verschmelzen
 - werden von 8 symmetrischen Proteineinheiten begrenzt
 - Durchmesser ca. 10 nm
 - dienen dem Stoffaustausch (Export von RNA, Proteinimport)
 - stellen bis zu 20% der Kernoberfläche

- Nucleolus

- ein oder mehrere Chromosomen tragen Abschnitte, die für die Bildung von rRNA codieren: *NOR-Regionen* (Nucleolus-Organisator-Regionen), äußerlich erkennbar an den *sekundären Einschnürungen* der Chromosomen
- sehr aktive Synthesetätigkeit: Bildung von ribosomalen Untereinheiten
- Nucleolus hat also drei Bestandteile:
 - NOR-Region des entsprechenden Chromosoms (DNA)
 - Pars filamentosa: rRNA-Transkripte
 - Pars granulosa: synthetisierte Ribosomenuntereinheiten (rRNA + Proteine)
- besitzt keine Membran!
- Anzahl der Nucleoli entspricht der Zahl der Chromosomen, die rRNA-Gene tragen
- Größe korreliert mit der Aktivität der Zelle
- kommt nur in der Interphase vor (Auflösung in der Prophase)

- Chromosomen

- *DNA*: helixartig gewundener Doppelstrang aus 2 Nucleinsäuren
- *Nucleosom*: DNA-Strang, der um einen Histonkomplex gewunden ist (Histone = globuläre, basische Proteine)
- *Internucleosom*: DNS zwischen zwei Nucleosomen
- Chromosomen bestehen aus einer Reihe von Nucleosomen mit den dazwischenliegenden Internucleosomen (*Chromatide / Chromosomenfaden*), die entweder spiralig aufgefaltet oder gestreckt vorliegen
- werden durch eine *primäre Einschnürung / Zentromer* in zwei Schenkel unterteilt

- Zentromer enthält als Verdichtung das *Kinetochor* (Anheftungspunkt der Spindelfasern während der Mitose)
- vor der Replikation (S-Phase) besteht ein Chromosom nur aus einer Chromatide, nach der Replikation aus 2 homologen Schwesterchromatiden
- *Chromatin*: Gesamtheit aller chromosomalen Elemente in der Interphase
- *Euchromatin*: - Summe aller genetisch aktiven (= im Zustand der Transkription) Chromosomenanteile
 - entspiralisiert, lichtmikroskopisch nicht sichtbar => Zellkern erscheint hell
- *Heterochromatin*: - Summe der genetisch inaktiven Chromosomenanteile
 - spiralisiert und aufgefaltet, lichtmikroskopisch sichtbar => dunkler Zellkern
- je heller ein Zellkern, desto mehr Euchromatin enthält er, desto aktiver ist er
- zwei Funktionszustände des Kerns:
 - *Interphase*: - "Arbeitsphase" des Kerns, Chromosomen liegen teilweise als Euchromatin, teilweise als Heterochromatin vor, nur letzteres lichtmikroskopisch erkennbar
 - Weitergabe der benötigten genetischen Informationen (*Transkription*) durch mRNA
 - DNA wird in Vorbereitung auf die nächste Mitose verdoppelt (*Reduplikation / Replikation*), Anzahl der Chromosomen bleibt gleich, aber jedes Chromosom enthält dann zwei äquivalente Chromatiden
 - *Mitosephase*: Teilungsphase des Kerns, Chromosomen liegen vollständig spiralisiert (Heterochromatin) vor, sind lichtmikroskopisch erkennbar
- *Sex-Chromatin*:
 - weibliche Zellen weisen häufig ein Chromatinpartikel auf, das bei männlichen nicht sichtbar ist
 - das während der Interphase inaktive, spiralisierte X-Chromosom (bei männlichen Zellen sind beide Geschlechtschromosomen [XY] während der Interphase aktiv, entspiralisiert) zeigt bei neutrophilen Granulocyten eine auffällige Verdichtung, die sich als Kernanhang - *drum stick* - manifestiert
 - Diagnose "weiblich", falls unter 500 neutrophilen Granulocyten mind. 6 eindeutige drum sticks zu finden sind
 - ebenfalls wichtig zur Diagnose des Klinefelter-Syndroms (XXY-Männer)

1.2.2 Generationszyklen: Interphase, Mitose und Meiose (HKS S.61, JC S.81-87)

a) Interphase

- eigentliche "Arbeitsphase" der Zelle
- unterteilt sich in drei Abschnitte:
 - G1-Phase ("Growth" - Wachstumsphase)
 - sehr aktive RNA- und Proteinsynthese
 - Synthese der Histone und der Replikations-Enzyme
 - Verdoppelung der Zentriolen
 - S-Phase (Synthesephase)
 - Reduplikation der DNA: aus jeder Chromatide werden zwei *Schwesterchromatiden*, die miteinander über das *Zentromer* verknüpft sind
 - G2-Phase
 - Korrekturen der DNA (falls nötig)
 - vermehrte Speicherung von Energie
 - Entwicklung des Spindelapparates
- einige Zellen (z.B. Nervenzellen) verbleiben lebenslanglich in einer Ruhephase (*G0-Phase*)

b) Mitose

- 5 Phasen, die lichtmikroskopisch unterschieden werden können:
 - Prophase
 - maximale Spiralisierung der Chromatiden ("kondensiertes Chromatin") => Chromosomen werden lichtmikroskopisch sichtbar
 - Nucleolus löst sich auf (aufgrund der Chromosomenkondensation)
 - Chromosomen bilden ein Knäuel (*Spirem*)
 - ER und Golgi-Apparat lösen sich auf
 - Zentriolen trennen sich voneinander und wandern zu entgegengesetzten Polen
 - Kernmembran löst sich auf
 - Metaphase
 - Zytoplasma und Karyoplasma mischen sich
 - Längsteilung der Chromosomen beginnt

- Bildung der Spindelfasern (an den Zentriolen bilden sich Mikrotubuli, die zum Kinetochor der Zentromere der Chromosomen ziehen)
- Orientierung der Chromosomen in der Äquatorialebene (Zugwirkung der Spindelfasern) => *Monaster*
- Anaphase
 - Teilung des Zentromers
 - vollständige Teilung der Chromosomen in ihre homologen Chromatiden (s. S-Phase) => *Diaster*
 - Chromosomen (jeder besteht jetzt nur noch aus einer Chromatide und hat nun ein eigenes Zentromer) werden von den Spindelfasern zu den entgegengesetzten Polen gezogen (Geschwindigkeit: 1 nm/min)
- Telophase
 - Ausbildung eines Teilungsrings (Ansammlung von Mikrofilamenten in der Äquatorialebene)
 - Bildung neuer Kernmembranen um die zwei Chromosomengruppen
 - Chromosomen entspiralisieren sich
 - Nucleoli und Zellorganellen entstehen neu
- Cytokinese
 - Durchschnürung der Zelle (unterbleibt sie, entsteht eine mehrkernige Zelle)
 - zufällige Verteilung der Zellorganellen auf die zwei Tochterzellen
- Postmitose
 - Volumenzunahme und Redifferenzierung der Tochterzellen, bis das Aussehen der Mutterphase erreicht ist
- Mitosedauer liegt zwischen 30-120 min
- kürzeste Phase ist die Anaphase, längste die Prophase
- Mitosehäufigkeit unterliegt endogenen Rhythmen, ist beispielsweise nachts höher als tags

c) Endomitose und Amitose

- Endomitose
 - Generationszyklus bricht nach der S-Phase ab => Verdoppelung der Chromatiden, aber weder Kern- noch Zellteilung
 - Entstehung polyploider Riesenzellen (z.B. Megakaryozyten)
 - durch Endomitose wird die Leistungsfähigkeit der Zelle für die RNA- und Proteinsynthese stark erhöht => Endomitosen finden vor allem in funktionell stark beanspruchten Zellen statt (z.B. sind 70% der Leberzellen tetraploid)
- Amitose
 - zuerst Verdoppelung des Chromosomensatzes per Endomitose
 - anschließend :
 - a) Durchschnürung des Zelleibs ohne vorherige Zellmembranauflösung und Verteilung der Chromosomen => Tochterzellen können erbungleich sein
 - b) Zellteilung kann unterbleiben => Entstehung mehrkerniger Riesenzellen (*Plasmodien*), Beispiel: Osteoklasten
- Syncytium
 - vielkernige Zelle, die durch Verschmelzung mehrerer Zellen entstanden ist
 - Beispiele: Muskelfaser der quergestreiften Skelettmuskultur, Syncytiotrophoblast der Plazenta

d) Meiose (HKS S.63-67)

- Teilungsverhalten der Keimzellen: aus 1 diploider Zelle entstehen über zwei Teilungen 4 haploide Zellen => nur so kann die Chromosomenzahl verschiedener Generationen konstant bleiben
- zusammengefaßt: Ausgangszellen $2n, 4c$ => nach erster Reifeteilung $1n, 2c$ => nach 2. Reifeteilung $1n, 1c$ (n =jeweils 23 Chromosomen, c =DNA-Menge)
- 1. Reifeteilung = *Trennung der homologen Chromosomen*:
 - vor dieser Teilung erfolgt die normale Verdoppelung der DNA: jedes Chromosom enthält zwei Schwesterchromatiden
 - in der Prophase lagern sich homologe Chromosomen (eines von der Mutter, eines vom Vater) einander an => Möglichkeit des *Crossing-Over* (Austausch homologer DNA-Abschnitte zwischen Nicht-Schwesterchromatiden => Rekombination des genetischen Materials)
 - danach trennen sich die Chromosomen wieder, Ausbildung der Teilungsspindel
 - Chromosomen werden nicht in ihre Chromatiden aufgespalten und die Kinetochoren werden nicht verdoppelt => verdoppelte DNA-Menge, aber gleiche Anzahl Chromosomen vor der Teilung
 - Zellteilung => Tochterzellen haben haploiden Chromosomensatz, wobei jedes Chromosom aus 2 Chromatiden besteht
- 2. Reifeteilung = *mitotische Teilung*

- Interphase vor Beginn der 2. Reifungsteilung ist sehr kurz und enthält keine S-Phase (d.h. DNA-Menge wird nicht verdoppelt)
 - Verdopplung der Kinetochoren und Aufspaltung der Chromosomen in ihre Chromatiden => Halbierung der DNA-Menge
-

2. Gewebe

2.1 Allgemeines (RA,JC)

- *Gewebe*: Verband gleichartig gebauter Zellen mit gleicher funktion. Aufgabe und gleicher Differenzierung
- *Parenchym*: Gesamtheit aller Zellen, die für die spezifische Organleistung verantwortlich sind
- *Stroma*: Zellen, die Stütz- und Ernährungsfunktionen für das Parenchym wahrnehmen
- *Hypertrophie*: Vergrößerung der Zellen aufgrund erhöhter Anforderungen (z.B. Hypertrophie der Muskelzellen bei Training); Gegenteil *Atrophie*
- *Hyperplasie*: Erhöhung der Zellzahl; Gegenteil *Involution* (z.B. der Brustdrüse nach Einstellung der Milchproduktion)
- *Metaplasie*: Veränderung eines Gewebes in Struktur und Verhalten
 - *direkte Metaplasie*: Wechsel der Zellart (z.B. Retikulumzellen => Fettzellen)
 - *indirekte Metaplasie*: hoch differenzierte Zellen werden durch Zellen gleicher Klasse, aber niedriger Differenzierung ersetzt (z.B. Umwandlung des respiratorischen Epithels [= mehrreihiges, hochprismatisches Flimmerepithel] in Plattenepithel bei chronischen Entzündungen)
- *Hypoplasie*: unvollständige Ausbildung eines Organs während der Ontogenese
- *Aplasie*: Ausbildung eines Organs während der Ontogenese unterbleibt ganz
- Grundgewebe:
 - Epithelgewebe (Ekto-, Ento-, Mesoderm)
 - Binde- und Stützgewebe (Mesoderm)
 - Muskelgewebe (größtenteils Mesoderm, zum kleineren Teil Ektoderm)
 - Nervengewebe (Ektoderm)

2.1 Epithelgewebe (JC,RA)

- Namensgebung: epi=auf, thelos=Hülle
- *Endothel*: Auskleidung der Blut- und Lymphgefäße und der Herzinnenräume
- *Mesothel*: Auskleidung der serösen Höhlen (Pleura, Perikard, Peritoneum)
- Epithelien finden sich nicht nur an der Oberfläche des Körpers, sondern bilden auch das Stroma etlicher innerer Organe: z.B. Leber (Drüsen) oder Niere (Resorption)
- Unterteilung des Epithelgewebes nach funktionellen Gesichtspunkten:
 - Deckepithel: Schutzfunktion, Stoffaustausch
 - Drüsenepithel: Sekretion
 - Sinnesepithel: Reizaufnahme
- Herkunft aus allen drei Keimblättern:
 - Ektoderm: Epidermis, Mundhöhlen- und Nasenepithel
 - Mesoderm: Endothel, Mesothel, Nierenepithel
 - Entoderm: respiratorisches Epithel, Epithel des Magen-Darm-Kanals und seiner Drüsen (Leber, Pankreas), Epithel des Pharynx
- Interzellularräume:
 - schmale Spalträume, die für den Stofftransport und Ernährung des Epithels sehr wichtig sind
 - Interzellulärsubstanz: geringe Quantität, besteht vorwiegend aus Kohlehydraten
 - nach apikal durch die *Schlußleisten* (= Verschluß durch tight junctions) verschlossen
 - nach basal öffnen sie sich
- Basalmembran:
 - dreischichtiges Fasernetz an der basalen Seite eines jeden Epithels
 - Dicke ca. 1 µm
 - Basalmembran wird von Epithelzellen gebildet (incl. des Kollagentyps IV!)
 - ist permeabel für die meisten Stoffe (Voraussetzung für Ernährung des Epithels !), nimmt nur Einfluß auf die Diffusionsgeschwindigkeit
 - Schichtung ist nur elektronenmikroskopisch zu erkennen:
 - *Lamina rara interna/externa*:
 - bestehen aus spez. Glykoproteinen (Fibronectin, Laminin)

- vermitteln die Haftung zwischen Basallamina einerseits und Epithelgewebe und Bindegewebe andererseits
- *Lamina densa = Basallamina:*
 - Netz aus Kollagenfasern (Typ IV), eingebettet in Grundsubstanz
- meistens findet sich unterhalb der *Lamina rara interna* eine *Lamina fibroreticularis* aus retikulären Fasern: sie ist dicker als die anderen drei Schichten zusammen!
- Anfärbung:
 - Basalmembran: PAS-Reaktion
 - *Lamina fibroreticularis*: Silbersalze (aufgrund der Argyrophilie der retikulären Fasern)
- *Wurzelfüßchen*: basale Plasmalemmfortsätze der Epithelzellen, die in die Basalmembran hineinreichen
=> schnellerer Stoffaustausch, bessere Verankerung
- Oberflächenstrukturen von Epithelzellen:
 - Mikrovilli:
 - fingerförmige Ausstülpungen des Plasmalemm
 - Durchmesser 100 nm, Länge bis 2 µm
 - keine statischen, sondern veränderliche Strukturen
 - Funktion: Vergrößerung der Zelloberfläche (wichtig z.B. bei Resorption)
 - Bürstensäume:
 - rasenförmig angeordnete Mikrovilli, die mit einer Glykokalix bedeckt sind
 - stationäre Strukturen mit kontraktile Systemen
 - Mikrovilli enthalten Aktin- und Myosin-Filamente, die im *terminal web* (= in den apikalen Zellteilen gelegenes Netz aus Mikrofilamenten) verankert sind
 - Glykokalix = Resorptionsvermittlung
 - Vorkommen: Dünndarmepithel, Epithelzellen des proximalen Tubulus der Niere
 - Stereocilien:
 - unbewegliche, apikale Fortsätze des Plasmalemm
 - Länge: 4-8 µm
 - Funktion: unklar, vermutet wird eine Beteiligung bei Resorptions- und Sekretionsvorgängen
 - Vorkommen: Nebenhodenepithel, Corti- und Vestibular-Organ des Innenohrs
 - Kinocilien:
 - bewegliche apikale Zellfortsätze
 - Länge 5-10 µm
 - Vorkommen: Luftwege (respiratorisches Flimmerepithel), Tuba uterina, Macula und Cupula des Innenohrs
 - Aufbau der Kinozilien:
 - Kinozilie = Kinetosom + Axonema (Achsenfaden)
 - *Kinetosom / Basalknötchen:*
 - entspricht im Aufbau dem *Zentriol* (s. 1.1.3): 9 kreisförmig angeordnete Mikrotubuli-Triplets, die durch Proteinbrücken verbunden sind
 - liegt direkt unter dem Plasmalemm
 - dient zur Verankerung des Axonemas: die beiden inneren Mikrotubuli der Triplets setzen sich in die Doppeltubuli des Axonemas fort
 - laut Hartwig: enthält eigene DNA
 - *Axonema:*
 - ist vom Plasmalemm umgeben
 - 9x2+2-Muster: 9 periphere Doppeltubuli und 2 einzelne, zentrale Tubuli
 - Zentraltubuli sind von einer *Zentralscheide* umgeben, zu der radiale Proteinbrücken von den peripheren Doppeltubuli ziehen
 - periphere Doppeltubuli sind über *Dyneinbrücken* (Dynein = ATP-spaltendes Enzym) verbunden
 - Bewegung entsteht durch Gleitprozeß zwischen Dyneinbrücken und Mikrotubuli, der ATP verbraucht
 - Bewegungsablauf: schnelle Vorwärts-, langsame Rückwärtsbewegung
 - Bewegungen aller Kinocilien sind koordiniert: *Metachronie* => Möglichkeit eines gerichteten Teilchentransports
 - *eukaryontische Geißeln*: gleicher Aufbau wie Kinozilien, sind aber bis 200µm lang, im Menschen nur in Spermien zu finden
 - *prokaryontische Geißeln*: nicht vom Plasmalemm umgeben, bestehen aus dem Protein Flagellin, turbinenartiger Antrieb)
 - Crusta:

- Verdichtung des Zytoplasmas unterhalb der Zelloberfläche durch eingelagerte paraplastische Substanzen
- Funktion: erhöhter Schutz
- Vorkommen: Übergangsepithel der Harnwege (Einlagerung von Glykoproteinen)

2.1.1 Deckepithel

- Merkmale des Deckepithels:
 - Lage an einer inneren oder äußeren Körperfläche
 - Gefäßlosigkeit
 - Abgrenzung gegenüber anderen Geweben durch eine Basalmembran
- Merkmale von Zellanordnung, Zellform, Zellkern sowie Eigenschaften und Vorkommen von
 - Plattenepithel:
 - kubisches / isoprismatisches Epithel
 - zylindrisches / hochprismatisches Epithel
 - mehrschichtiges Epithel
 - unverhorntes, mehrschichtiges Plattenepithel
 - verhorntes, mehrschichtiges Plattenepithel
 - mehrschichtiges Zylinderepithel
 - Übergangsepithel

Nachlesen in JC S.107, RA S.40-44, Moll S.44

2.1.2 Drüsenepithel ^(RA)

- Unterschied exokrine/endokrine Drüsen
- allgemeiner Drüsenaufbau
- tubulöse, alveoläre, azinöse Form
- Myoepithelzellen=Korbzellen (Funktion, Vorkommen)
- **Endoepitheliale Drüsen:**
 - einzellig: Becherzelle (Form, Schleimbildung, Vorkommen)
 - mehrzellig: Nasenschleimhautdrüsen
- **Exoepitheliale Drüsen:** (jeweils Sekretionsmodus und Vorkommen)
 - Apokrine Drüsen
 - Holokrine Drüsen
 - Ekrine / Merokrine Drüsen

jeweils Sekret, Vorkommen, Erkennungsregeln:

 - seröse Drüsen:
 - muköse Drüsen
 - gemischte Drüsen
- **Brustdrüse**

2.1.3 Sinnesepithel

2.2 Binde- und Stützgewebe

Freie Zellen des BGW: ^(JC)

- Erythrozyten
 - kernlose Zellen (Zellkern wird im Endstadium der Erythropoese im Knochenmark ausgestoßen)
 - bikonkave Scheibenform (Durchmesser ca. 7 µm) => höhere Oberfläche für Gasaustausch
 - normale Erythrozytenmenge: 4,6 Mio/µl (Frau) bzw. 5,1 Mio/µl (Mann) => 99% des Hämatokrits
 - hohe Verformbarkeit der Membran (wichtig für die Kapillarenpassage)
 - einzige Energiequelle: Glykolyse
 - Hämoglobin:
 - basisches Protein => Azidophilie der Ery
 - besteht aus 4 Untereinheiten, die jeweils aus einer Polypeptidkette und einem eisenhaltigen Häm-Molekül bestehen
 - 3 Hämoglobin-Typen: HbA1 (97%), HbA2 (2%), HbF (1%, sog. fetales Hämoglobin, kann bei niedrigem pO₂ mehr O₂ binden)

- macht ca. 90% der Erythrozytenmasse aus => hoher osmotischer Druck, wird ausgeglichen durch niedrige intrazelluläre Konzentration an Ionen (Na⁺-K⁺-ATPase in der Erythrozytenmembran)
- MCH / HbE: 30 pg => normale Hämoglobinkonzentration 14 g/dl (Frau), 16 g/dl (Mann)
- Gastransport:
 - O₂ wird an das Eisen im Hämoglobin angelagert, ohne daß sich dessen Wertigkeit ändert (*Oxygenierung*)
 - CO₂ bindet an Aminogruppen des Hämoglobin (Carbaminohämoglobin), wird zum größten Teil (80%) aber in Form von HCO₃⁻ transportiert (Carboanhydrase)
 - Affinität von CO zum Hb ist ca. 300mal höher als die von O₂ => Bewußtlosigkeit bei Blockade von 40-50% des Hb
- *Anämie*: Verringerung der Hb-Konzentration im Blut
- *Sichelzellenanämie*:
 - bei niedrigem pO₂ entstehen sichelförmige Erythrozyten mit unflexibler Membran => erschwerte Kapillarpassage, Gewebshypoxie, weitere Förderung der Sichelform
 - Grund: Veränderung der Gene, die für die β-Seitenkette des Hämoglobins kodieren (Austausch von Glutamat gegen Valin) => verminderte Löslichkeit des Hb => Ausfällung => Sichelform
- Abbau der Erys:
 - Lebensdauer ca. 120 Tage
 - Abbau durch Phagozytose in Milz, Leber und Knochenmark
 - Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin
 - Bilirubin wird von den Hepatozyten aufgenommen und bei der Gallensynthese verarbeitet
 - Eisen wird frei und steht zur Neubildung von Hb zur Verfügung
- Erythrozytenersatz: etwa 0,8 % der vorhandenen Erys werden täglich ersetzt
- *Retikulozyten*:
 - frühreife Erythrozyten, die aus dem Knochenmark ins Blut gelangen, bevor der Kern vollkommen abgestossen ist
 - enthalten Reste ribosomaler RNA (*Substantia granulofilamentosa*)
 - Neusynthese von Hb findet jedoch nur sehr begrenzt statt
 - machen ca. 1% der Erymenge aus
 - erhöhter Anteil spricht für eine gesteigerte Blutbildung (z.B. in großen Höhen)
- Leukozyten:
 - morphologische Unterteilung in Granulozyten und mononukleäre Zellen, ontogenetische Unterteilung in myeloische und lymphatische Zellen
 - Granulozyten sind *Endzellen*, d.h. gehen nach einer gewissen Lebensdauer zugrunde
 - Anzahl im Blut: 4.000-11.000 / µl (bei der Geburt bis 25.000)
 - Großteil der Leukozyten liegt extravasal im Gewebe vor, könne sich dort amöboid fortbewegen
 - Übertritt von Gefäßen ins Gewebe per *Leukodiapedese*
- Neutrophile Granulozyten:
 - ca. 60% der Leukozyten
 - die meisten Neutrophilen befinden sich im Knochenmark (Verweildauer im Blut ca. 7 Std.)
 - Durchmesser 12 µm (sog. *Mikrophagen*)
- Kern:
 - Kernform ändert sich mit dem Alter: zuerst stabförmig, dann zunehmend segmentierter (Stabförmige machen ca. 2% aus)
 - bei Infektionen ist die Zahl der Stabkernigen erhöht (sog. *Linksverschiebung*, kommt durch die vorzeitige Freisetzung nicht ganz ausgereifter Neutrophiler aus dem Knochenmark zustande)
 - Nukleolus fehlt bei allen Formen !
 - *drum-stick* (s.o.)
- Zytoplasma:
 - Zytoplasma enthält bis zu 200 Granula, die lysosomale Enzyme enthalten (Durchmesser bis 0,8 µm)
 - sehr geringes Vorkommen von rER, Golgi-Apparat, Mitochondrien
- Funktion:
 - vorderste Front der unspezifischen Abwehr
 - besitzen Rezeptoren für Komplement
 - Erreger werden mittels Phagozytose als *Phagosom* aufgenommen, im *sekundären Lysosom* (Phagosom + Granula) abgebaut und an die Umgebung abgegeben

- => Aufweichung des umgebenden Gewebes durch die Reste der lysosomalen Enzyme
 - => Anzahl der Granula nimmt kontinuierlich ab, da keine Neusynthese erfolgt
 - einige Bakterien (z.B. Streptokokken) sondern toxische Substanzen ab, die zu einer Membranruptur der Granula führen => Autolyse der Neutrophilen
 - Energiegewinnung erfolgt größtenteils über anaerobe Glykolyse => Neutrophile können auch in sauerstoffarmer Umgebung überleben (z.B. nekrotischem Gewebe)
- Eosinophile Granulozyten:
 - ca. 3% der Leukozyten
 - Lebensdauer ca. 10 Tage, Verweildauer im Blut 10 Stunden
 - Durchmesser 12-14 μm , damit die größten Granulozyten
 - Zellkern ist meist doppelt gelappt
 - Zytoplasma enthält wenig Organellen, aber viele azidophile Granula:
 - Durchmesser bis 1,5 μm , also doppelt so groß wie die Granula der Neutrophilen
 - in der Längsachse liegt ein *Kristalloid (Internum)* aus basischen Proteinen => Grund für die Azidophilie der Granula
 - rundherum liegen als *Externum* saure Phosphatase, Kathepsin, Ribonukleasen
 - Funktion:
 - phagozytieren selektiv die Antigen-Antikörper-Komplexe => erhöhte Zahl bei Allergien und Parasitenbefall
 - bei der Phagozytose reagiert nur das Externum
 - Kortikosteroide vermindern die Zahl der Eosinophilen im Blut
- Basophile Granulozyten:
 - ca. 1% der Leukozyten
 - Durchmesser 10 μm , damit die kleinsten Granulozyten
 - großer, U-förmiger Kern
 - Zytoplasma enthält viele basophile Granula, die den Kern oft verdecken
 - Granula enthalten weniger Heparin und Histamin und sind wasserlöslich, ansonsten wie die der Mastzellen (s.u.)
- Lymphozyten:
 - ca. 30% der Leukozyten im Blut
 - werden nach ihrer Größe in kleine, mittlere und große Lymphozyten unterteilt
 - sind nicht phagozytosefähig
 - kleine Lymphozyten (4-8 μm):
 - großer, runder Kern, der die Zelle fast vollständig ausfüllt (Nucleolus nicht erkennbar)
 - Zytoplasma nur als schmaler Saum, enthält viele Ribosomen => Basophilie
 - manchmal azidophile Granula vorhanden
 - differenzieren sich zu einer der funktionellen Lymphozyten-Sorten (T-Helfer, T-Suppressor, etc.)
 - mittlere (8-11 μm) und große (11-16 μm) Lymphozyten:
 - hellerer runder Zellkern mit erkennbaren Nucleoli
 - basophiles Zytoplasma mit vielen Mitochondrien und rER, großer Golgi-Apparat
 - DD gegenüber Monozyt: rundlicher Kern, stark basophiles Zytoplasma (hellblau)
- Monozyt:
 - ca. 6% der Leukozyten im Blut
 - Durchmesser bis 20 μm => größter Leukozyt (Merkpruch: TELyGraM)
 - heller, U- oder nierenförmiger Kern in exzentrischer Lage mit mehreren Nucleoli
 - Zytoplasma enthält viele Mitochondrien und Lysosomen, aber wenig rER und Ribosomen => nur schwache Basophilie (blaugrau)
 - nach Verlassen des Knochenmarks zirkulieren sie zwischen 10-100 Std. im Blut, dann differenzieren sie sich im Gewebe zu verschiedenen Typen von Makrophagen (Histiozyten, Sinusmakrophagen, Kupffersche Sternzellen, Mesothelmakrophagen, Alveolarmakrophagen, Osteoklasten)
 - Funktion im Blut:
 - haben an ihrer Oberfläche Rezeptoren für Komplement und Immunglobuline => Erkennung von opsonierten Antigenen
 - können Antigene bearbeiten und an ihrer Oberfläche Lymphozyten präsentieren
- Thrombozyten:
 - kernlose Zellfragmente
 - entstehen aus Abschnürungen des Megakaryozyten im Knochenmark
 - Lebensdauer: ca. 8 Tage

- Anzahl: zwischen 150.000-400.000 / μ l Blut
- Hyalomer:
 - periphere, durchsichtig-bläuliche Zone
 - bildet pseudopodienartige Fortsätze
 - enthält Aktin-Filamente (wichtig für die Ausbildung der Verzahnungen bei der Aggregation)
- Granulomer:
 - zentrale, dichte Zone
 - enthält azurophile Granula mit Serotonin, ADP, ATP, verschiedene Gerinnungsfaktoren (u.a. PF3) und Fibrinogen
- Histiozyten:
 - spindel- bis sternförmige Zellen mit ovalem, chromatinreichen Zellkern => ähneln Fibroblasten
 - Fähigkeit zur Phagozytose ("ortständiger Makrophage")
 - ins Bindegewebe übergetretene, weiterdifferenzierte Form der Monozyten
 - Anfärbung mit Vitalfarbstoffen (z.B. Trypanblau) oder durch Einspritzen von Tusche => Farbpartikel werden phagocytiert
- MPS = Mononukleäres Phagozytosesystem:
 - These: bei allen nachfolgenden Zellen handelt es sich trotz morphologischer Unterschiede um eine Zellart:
 - Monozytenvorläufer im Knochenmark (Monoblasten, entstehen aus Myeloblasten)
 - Monozyten im Blut
 - Makrophagen im Gewebe:
 - Histiozyten
 - Alveolarmakrophagen (Lunge)
 - Mesothelmakrophagen (Pleura- und Peritonealmakrophagen)
 - Kupffersche Sternzellen (Leber)
 - Sinusmakrophagen / Uferzellen (Milz, Lymphknoten, Knochenmark)
 - Osteoklasten
 - Mikroglia (unsicher, ob nicht aus anderen Gliazellen entstehenden)
- Retikulohistiozytäres System (RHS) / Retikuloendotheliales System (RES):
 - die zur Phagozytose befähigten Zellen sind in zwei Gruppen zu teilen:
 - histiozytäre Retikulumzellen (z.B. Uferzellen in Lymphknoten, Milz, Knochenmark)
 - endothelähnliche Gefäßwandzellen (z.B. Kupffersche Sternzellen)
- Mastzellen
 - längliche oder ovale, oft auch polymorphe Zellen mit rundem, zentralem Zellkern (oft verdeckt)
 - zahlreiche basophile, metachromatische Granula, die Histamin, Heparin (verantwortlich für Metachromasie) und ECF (= eosinophil chemotactic factor, zieht Eosinophile an) enthalten
 - *Metachromasie*: Eigenschaft von Zellteilen, die Farbe des aufgenommenen Farbstoffs zu ändern (Toluidinblau färbt die Granula rot)
 - *allergische Reaktion*: an der Oberfläche der Mastzellen spez. Rezeptoren für IgE: von B-Lymphozyten gebildete Antikörper werden gebunden, kommt das entsprechende Antigen hinzu, wird es an die Antikörper gebunden => Mastzelle reagiert mit schlagartiger Freisetzung von Histamin (gefäßerweiternd, kontrahiert die Bronchialmuskulatur), Heparin (gerinnungshemmend, wird jedoch sofort inaktiviert) und ECF (Eosinophile bauen Antigen-Antikörper-Komplexe ab)
 - Sinn: über die durch Histamin induzierte Gefäßerweiterung wird die Diapedese von Leukozyten erleichtert, über ECF werden Eosinophile herbeigerufen, die die Antigen-Antikörper-Komplexe abbauen
 - Histogenese: zwei Thesen
 - a) entstehen aus Monozyten (laut Junqueira)
 - b) entstehen aus basophilen Granulozyten
 - sind teilungsfähig
 - große Ähnlichkeit mit basophilen Granulozyten, es handelt sich aber nicht um die gleichen Zellen
 - liegen vor allem in der Nähe von Gefäßen
- Plasmazellen
 - große, ovale Zellen mit exzentrisch gelegenen, rundlichem Zellkern
 - Radspeichenstruktur des Chromatins
 - viel rER => ausgeprägte Basophilie
 - liegen bevorzugt an Stellen, an denen Bakterien oder Fremdproteine eindringen können (z.B. Darmschleimhaut)
 - Endstufen der B-Lymphozyten, entstehen nach Antigenkontakt unter Mitwirkung von T-Helferzellen, produzieren Antikörper

- **IgG:** - häufigster Antikörper (ca. 75% des Serumimmunglobulins)
 - plazentagängig (Schutz für das Neugeborene)
 - Beispiel: Rhesus-Antikörper
- **IgA:** - geringes Vorkommen im Serum, aber Hauptimmunglobulin in Tränen, Speichel und Sekreten von Nase, Bronchien, Dünndarm, Harnwege, Vagina
 - Beispiele: Insulin-Antikörper, Tetanus-Antitoxin, Polio-Antikörper
- **IgM:** - ca. 10% des Serumimmunglobulins
 - aktiviert das Komplementsystem
 - Beispiele: Anti-A, Anti-B
- **IgE:** - hohe Affinität zu Rezeptoren von Mastzellen und Basophilen
 - vermehrt bei Allergien
- **IgD:** - nur 0,2% des Serumimmunglobulins, Funktion unbekannt

Fixe Zellen des BGW:

Mesenchymzellen:

- pluripotente embryonale BGW-Zellen, die sich zu den verschiedenen BGW-Zellen differenzieren
- gehen hauptsächlich aus dem Mesoderm hervor (Ausnahmen: Thymus (entodermal) und Kopfmesenchym (ektodermal))
- sternförmig verzweigte Zellen, durch gap junctions untereinander verbunden, bilden ein lockeres Netzwerk

Retikulumzellen:

- pluripotente Zellen: zur Phagozytose fähig, können sich in Fettzellen und freie BGW-Zellen umwandeln (Knochenmark !)
- stehen über lange Zellausläufer in Verbindung, bilden ein dreidimensionales Netzwerk
- heller, weil chromatinarmer Zellkern mit einem bis mehreren Nucleoli
- synthetisieren Retikulinfasern

Fibroblast:

- viele irreguläre zytoplasmatische Fortsätze, über die die Fibroblasten in Verbindung stehen
- heller, ovaler Zellkern mit deutlichem Nucleolus
- viel gER und gut entwickelter Golgi-Apparat
- synthetisieren Prokollagen, Glykosaminoglycane (=saure Mucopolysaccharide, wichtigste Bestandteile der Grundsubstanz) und Kollagenase (Enzym für den physiologischen Abbau von Kollagen)

Fibrozyt:

- kleiner als der Fibroblast, weniger Fortsätze
- tendiert zur Spindelform
- kleiner, dunkler, länglicher Kern
- gER und Golgi-Apparat schwach entwickelt => azidophiles Zytoplasma
- synthetisieren Kollagenase

Myofibroblasten:

- Zwischenform zwischen glatter Muskelzelle und Fibroblast
- enthalten kontraktile Aktin- und Myosin-Filamente
- laut Hartwig: spielen eine wichtige Rolle bei der Wundheilung
- Vorkommen: - als Perizyten in den Kapillarwänden
 - Tunica albuginea des Hodens

Chondrozyt:

- junge Chondrozyten sind abgeflacht, alte rund und hypertrophiert
- viel gER, großer Golgi-Apparat => basophiles Zytoplasma, hohe Syntheseaktivität
- bilden Kollagen (Typ II) und Grundsubstanz des Knorpelgewebes (*Chondroid*)
- enthalten als paraplastische Einschlüsse viel Glykogen und Fett
- teilungsfähig

Osteoblast:

- entstehen aus Knochenstammzellen (differenzierte Mesenchymzellen)
- kubische Form
- viel gER und deutlicher Golgi-Apparat => basophiles Zytoplasma, hohe Syntheseaktivität
- synthetisieren alkalische Phosphatase und Phosphorylase (fällen im Osteoid Kalksalze aus; Serumspiegel ist Maß für Osteoblastenaktivität)
- enthalten PAS-positive Granula (Mucopolysaccharide für die Synthese des Osteoids)
- bilden Kollagenfasern (Typ I)
- Aktivität wird durch Somatotropin gesteuert

- nicht teilungsfähig !

Osteozyt:

- Ruheform des Osteoblasten
- flache, mandelförmige Zellen, die vollständig von Osteoid umgeben sind ("eingemauert")
- dichter chromatinreicher Kern, wenig gER, kleiner Golgi-Apparat => geringe Syntheseaktivität
- stehen über Zytoplasmfortsätze in den Canaliculi ossei miteinander und mit dem Canalis centralis eines Osteons in Verbindung (siehe Knochengewebe)
- Fortsätze stehen über gap junctions in Verbindung => interzellulärer Fluß von Ionen und kleinen Molekülen möglich
- nicht teilungsfähig !

Osteoklast:

- mehrkernige Riesenzellen (bis zu 50 Kerne)
- 2 Theorien zur Genese:
 - a) entstehen durch Verschmelzung von Monozyten aus dem Blut
 - b) entstehen durch wiederholte Amitosen aus Monozyten
- enthalten saure Phosphatase zum Knochenabbau: Abbau erfolgt nach fermentativer Auflösung durch Pinocytose
- liegen häufig in enzymatisch entstandenen Einbuchtungen des Knochens ("Fraßspuren"), den *Howship'schen Lakunen*
- kann pro Zeiteinheit die gleiche Menge Knochen abbauen, die 100-150 Osteoblasten aufbauen
- hormonelle Steuerung: Hemmung durch Calcitonin (Schilddrüse) und Östrogene (=> erhöhte Osteoporoserate in der Menopause aufgrund Östrogenmangels), Förderung durch Parathormon (Epithelkörperchen)

Interzellulärsubstanzen:

Grundsubstanz:

- strukturelle, farblose Substanz, die von den BGW-Zellen ausgeschieden wird ("Kittsubstanz")
- bestimmen weitgehend die mechanischen Eigenschaften des jeweiligen Gewebes
- chemische Struktur: an Eiweiß gebundene Mucopolysaccharide (saure Mucopolysaccharide = Glykosaminoglykane)
- die drei wichtigsten Mucopolysaccharide:
 - Chondroitinschwefelsäure (Knorpel)
 - Mucoitinschwefelsäure (BGW)
 - Hyaluronsäure (Gelenkflüssigkeit, Subcutis, Glaskörper)
- besonders viel in Knorpel (Chondroid) und Knochen (Osteoid)
- Funktion:
 - Wasserbindung
 - Einbettungsmittel für die Fasern, bildet mit ihnen Membranen (z.B. Basalmembran)
 - wichtig für Stoffaustausch zwischen Gefäßen und Zellen
 - aufgrund der hohen Viskosität Barriere gegen eingedrungene Bakterien

Fasern:

Kollagenfasern

- häufigste Faserart des Körpers, Kollagen ist das häufigste Protein des Körpers (ca. 30%)
- Kollagenfasern sind unverzweigt, liegen als Bündel zusammen, zeigen einen gewellten Verlauf
- Anfärbung mit sauren Farbstoffen
- *Ultrastruktur der Fasern:*
 - Kollagenmoleküle: Polypeptidketten aus Tropokollagen (liegen parallel in Faserrichtung)
 - => Protofibrillen (5-15 nm)
 - => Mikrofibrillen (20-200 nm) mit periodischer Querstreifung (entsteht durch unterschiedlich starke Einlagerung von Kontrastmittel)
 - => Fibrillen (200-400 nm)
 - => Faser (1-10 µm)
 - Fibrillen werden durch eine Kittsubstanz verbunden
- *chem. Eigenschaften:*
 - löslich in kochendem Wasser => Leim (Glutin)
 - in Alkalien: Auflösung der Kittsubstanz => Fibrillen werden frei
 - in schwachen Säuren: Quellung durch Wasseraufnahme (wichtig bei der Maskierung der Kollagenfasern im Chondroid !)
 - wichtigste Aminosäuren: Glycin (33%), Prolin (12%), Hydroxyprolin (10%)

- durch Pepsin verdaubar
- *physikalische Eigenschaften:*
 - hohe Zugfestigkeit (> Stahl), bei Überbeanspruchung irreversible Dehnung
 - anisotrop (doppeltbrechend im Polarisationsmikroskop)
- *Faserbildung (Fibrogenese)*
 - intrazellulär in Fibroblasten: Synthese von Prokollagen im rER und Golgi-Apparat
 - extrazellulär: durch enzymatische Abspaltung bestimmter Peptide entsteht Tropokollagen
- *Kollagenarten:*
 - aufgrund unterschiedlicher Struktur der Peptidketten unterscheidet man 4 Typen
 - Typ I: Corium, Sehnen, Fascien (Fibroblasten), Knochen (Osteoblasten), Dentin (Odontoblasten)
 - Typ II: hyaliner und elastischer Knorpel, Nucleus pulposus (Chondroblasten)
 - Typ III: fetales Gewebe, Gefäßwände, Darmwand (Myofibroblasten, Retikulumzellen)
 - Typ IV: Basallamina (Epithelzellen)
- Retikulinfasern
 - *Vergleich mit Kollagenfasern:*
 - bestehen vorwiegend aus Kollagen Typ III
 - gleicher Aufbau wie Kollagenfasern, aber geringerer Durchmesser (0,2-1 µm) und höherer Anteil an Kittsubstanz
 - andere Zusammensetzung der Kittsubstanz (höherer Hexose-Anteil)
 - sog. "präkollagene Fasern": unsicher, ob sich retikuläre Fasern in kollagene umwandeln oder durch diese ersetzt werden
 - *chem. Eigenschaften:*
 - Polypeptide mit hohem Schwefelgehalt
 - durch Pepsin verdaubar
 - leichte Schwärzbarkeit mit Silbersalzen (Argyrophilie), allerdings keine spezifische Reaktion (auch Neurofibrillen sind argyrophil)
 - *physikalische Eigenschaften:*
 - zugelastisch und reversibel dehnbar
 - anisotrop
 - in Wasser unlöslich
 - *Vorkommen:*
 - retikuläres BGW
 - Basalmembranen
- elastische Fasern
 - verzweigte, netzbildende Fasern (Durchmesser 0,5-5 µm)
 - gelbliche Eigenfarbe
 - werden von Fibroblasten und glatten Muskelzellen (in Gefäßen) gebildet
 - *Ultrastruktur der Fasern:*
 - Randzone aus 10 nm dicken Fibrillen
 - amorphes Zentrum (Elastin)
 - *chem. Eigenschaften:*
 - schwefelfreie Proteine, fast nur hydrophobe AS => wasserunlöslich
 - kein Abbau durch Wasser, Säuren, Alkalien, aber durch Pepsin und Elastase (Enzym des Pankreas)
 - selektive Färbung mit Orcein (gelb bis orange) oder Resorcinfuchsin (schwarzblau)
 - *physikalische Eigenschaften:*
 - hohe Zugelastizität (= geringer Elastizitätsmodul): 150% Dehnbarkeit
 - gerissene Fasern rollen sich korkenzieherförmig auf
 - isotrop im ungedehnten Zustand
 - anisotrop im gedehnten Zustand (Fasern richten sich unter Zug parallel aus)
 - *Vorkommen:*
 - dehnungsbeanspruchte Organe: Lunge, Gallenblase, Aorta, elastische Arterien
 - elastische Bänder: Ligg. flava, Lig. nuchae, Lig. suspensorium penis, Kehlkopfstimmbänder
 - Subcutis

2.2.1 Bindegewebe

2.2.1.1 Mesenchym

- Struktur: - lockeres, dreidimensionales Netzwerk

- lichtmikroskopisch scheint ein Synzytium vorzuliegen
- Verbindung der Mesenchymzellen über gap junctions
- Fixe Zellen: Mesenchymzellen
- Freie Zellen: manchmal Blutstammzellen
- Interzellulärsubstanz ist von wäßriger Konsistenz
- Fasern: fehlen!
- Histogenese: entsteht aus den Zellen des Mesoderm (Ausnahmen: Thymusmesenchym [entodermal] und Kopfmesenchym [ektodermal])

2.2.1.2 Gallertiges BGW

- Struktur: mesenchymähnlich
- Fixe Zellen: Fibrozyten
- Freie Zellen: -
- Interzellulärsubstanz: gallertig-schleimige Substanz
- Fasern: kollagene Fasern (Typ III)
- Vorkommen: Nabelschnur (Wharton´sche Sulze), Zahnpulpa

2.2.1.3 Retikuläres BGW

- Struktur: dreidimensionales Netzwerk von Retikulumzellen, verstärkt durch Retikulinfasern
- Fixe Zellen: Retikulumzellen
- Freie Zellen: viele, besonders Lymphozyten, in den Maschen des Netzes
- Fasern: Retikulinfasern
- Vorkommen: Grundgerüst der lymphatischen Organe und des Knochenmarks

2.2.1.4 Fettgewebe

- Histogenese: Lipoblasten entstehen aus
 - a) Retikulumzellen (Erwachsener)
 - b) undifferenzierten Mesenchymzellen (Embryo)
- Struktur: Lappchenstruktur: jede Fettzelle ist von einem Netz aus Retikulinfasern umhüllt, kollagene Fasern verbinden mehrere Fettzellen zu einem Lappchen
- reich kapillarisiert und innerviert (notwendig für schnellen Abbau bei Energiebedarf)
- Lipoblasten lagern Fett in Form kleiner Vakuolen ein, die sich schließlich zu einer großen Vakuole zusammenschließen und Zellkern und Zytoplasma an den Zellrand drängen => "Siegelringform" (Lipocyt)
- Fettzellen teilen sich nicht, neue Fettzellen entstehen aus Retikulum- bzw. Mesenchymzellen
- eingelagertes Fett besteht aus:
 - Neutralfetten (Triglyceride)
 - freie Fettsäuren (vorwiegend Ölsäure)
 - Lipoide
 - Lipochrome (= Carotinoide)
- Färbung: sichtbare Fettdarstellung nur an Gefrierschnitten mit Sudan III oder Scharlachrot
- weißes = univakuoläres Fettgewebe: enthält wenig Lipochrome, Fett in einer Vakuole gespeichert
- braunes = plurivakuoläres Fettgewebe: hoher Lipochromgehalt, Fett auf mehrere kleine Vakuolen verteilt, ist leichter als Energiedepot nutzbar
- braunes Fett beim Embryo stark ausgeprägt, beim Erwachsenen nur noch in Nierenfettkapseln und Achselhöhle zu finden
- Funktion:
 - Baufett: druckelastisches Polster, an Verschiebespalten im Gewebe, Vakantfettgewebe
 - Speicherfett: Energiedepot
 - Wärmeschutz: schlechter Wärmeleiter, schützt vor Auskühlung
 - Wasserhaushalt: kann durch Quellung große Wassermengen speichern
 - Gewebersatz: funktionell nicht mehr aktive Zellen können verfetten (z. B. Thymus, Knochenmark)
- Vorkommen:
 - Baufett: Nierenkapseln, Fußsohle, Handteller, Wangenpropf, Augenhöhle, Gesäß, weibl. Brustdrüse, subepicardiales Fettgewebe des Herzens
 - Speicherfett: Panniculus adiposus (= gesamtes subcutanes Fettgewebe), Omentum majus

2.2.1.5 Kollagenfaseriges BGW

- lockeres BGW
 - Zellen überwiegen gegenüber den Fasern
 - alle Typen von BGW-Zellen zu finden, überwiegend aber Fibrozyten und Makrophagen

- kollagene Fasern liegen in Scherengitterform vor => ermöglicht Nachgeben des BGW trotz Zugfestigkeit der Kollagenfasern, begleitende elastische Fasern stellen Ausgangsstellung wieder her
- Sonderform im Omentum majus / minus sowie Mesenterien: lockeres Netzwerk aus Kollagenfasern (= "netzförmiges BGW")
- Funktion: - Verschiebe- und Füllgewebe
 - Wasserspeicher
- Vorkommen:
 - Endomysium, Endoneurium, Peritendineum
 - Subcutis
 - Lamina propria mucosae und Tunica submucosa des Magen-Darm-Kanals
 - begleitet kleinere Gefäße
- dichtes / straffes BGW:
 - Fasern überwiegen gegenüber Zellen
 - Funktion: leistet Zugbeanspruchungen erheblichen Widerstand
 - a) *geflechtartiges BGW*
 - filzartiges Geflecht von Kollagenfaserbündeln
 - Vorkommen: - Korium (Lederhaut)
 - Sklera (Augapfel)
 - Dura mater
 - b) *parallelfaseriges BGW*
 - Kollagenfasern liegen parallel zueinander in parallelen Bündeln
 - Vorkommen: Sehnen, Bänder, Aponeurosen, Fascien, Organkapseln, Perimysium, Perineurium
- elastisches BGW
 - elastische Fasern vorherrschend, sonst wie straffes BGW
 - Vorkommen: - Ligg. flava
 - Lig. nuchae
 - Stimmbänder des Kehlkopfs

2.2.1.6 Sehnen

- grundsätzlicher Aufbau einer Sehne:
 - Sehnenzellen (Flügelzellen) + Sehnenfasern (Kollagenfasern + Kittsubstanz)
- Sehnenfasern liegen parallel ausgerichtet, zwischen ihnen die Flügelzellen
- Flügelzellen sind besonders langgestreckte, spindelförmige Fibrozyten
- Struktur einer Sehne:
 - Primärbündel: mehrere Sehnenfasern und Sehnenzellen, durch lockeres BGW zusammengefasst
 - Sekundärbündel: enthält mehrere Primärbündel, die vom Peritendineum internum (= lockeres BGW) zusammengefasst werden
 - Sehne: Summe aller Primär- und Sekundärbündel, durch das Peritendineum externum (= lockeres BGW) umhüllt
 - innerhalb des Peritendineum verlaufen Kapillaren und Nerven
 - Sehnen sind regenerationsfähig (Neubildung von Kollagenfasern geht nicht von den Sehnenzellen, sondern von den Fibrozyten des Peritendineum aus)

2.2.2 Stützgewebe

- formgebendes Prinzip ist im Gegensatz zum Bindegewebe nicht die Faser, sondern die Grundsubstanz

2.2.2.1 Knorpel (RA, JC S. 160-168)

- hyaliner Knorpel
 - Histogenese: aus Mesenchymzellen entwickelt sich das *Vorknorpelgewebe* (Chondroblasten)
 - Chondroblasten scheiden reichlich Grundsubstanz aus, sog. *Chondroid* (Glykosaminoglycane: Hyaluronsäure + Chondroitinsulfat => basophil) und bilden kollagene Fasern (Typ II)
 - Kollagenfasern quellen unter dem Einfluß der Säuren und nehmen das gleiche Lichtbrechungsvermögen an wie die Grundsubstanz => *maskierte Kollagenfasern*
 - Grundsubstanz und maskierte Kollagenfasern haben ein milchig-glasiges Aussehen (hyalin)
 - im alternden Knorpel nimmt die Menge der Grundsubstanz ab => Kollagen wird demaskiert, Fasern werden sichtbar, sog. *asbestige Degeneration*

- Kollagenfasern sind im Polarisationsmikroskop oder nach Behandlung mit Hyaluronidase sichtbar
- *Perichondrium*: umliegendes Mesenchym wird zu einem bindegewebigen Überzug, zwei Schichten:
 - *Stratum cellulare*: knorpelnah, besteht aus undifferenz. Mesenchymzellen und Fibroblasten, die sich in Chondroblasten umwandeln können
 - *Stratum fibrosum*: knorpelfern, enthält viele kollagene Fasern (Typ I)
- Wachstum des Knorpels:
 - a) durch mitotische Teilung von Chondrocyten und vermehrtes Ausscheiden von Grundsubstanz = Wachstum von innen (*interstitielles Wachstum*), findet nur in der ersten Phase der Knorpelbildung statt
 - b) innerste Zellen des Perichondriums können sich in Chondroblasten umwandeln = Wachstum von außen (*appositionelles Wachstum*)
- reife Chondrozyten liegen zu mehreren in einer Höhle der Grundsubstanz (*isogene Gruppen*)
- Wandung dieser Höhle ist besonders stark anfärbbar, sog. *Knorpelkapsel* (enthält besonders viel Chondroitinschwefelsäure)
- nach außen folgt eine weniger gefärbte Zone, der sog. *Knorpelhof* (= kollagene Fasern, die die Knorpelkapsel schalenförmig umgeben und mit Grundsubstanz verkittet sind)
- *Chondron / Territorium*: Gruppe von Chondrozyten + Knorpelkapsel + Knorpelhof (= kleinste funktionelle Einheit des hyalinen Knorpelgewebes, verleiht ihm Druckelastizität)
- *Interterritorium*: Grundsubstanz zwischen den Chondronen
- Ernährung: durch Diffusion vom Perichondrium, Knorpel ist gefäßfrei (bradytrophes Gewebe) => maximale Dicke von Knorpel ist begrenzt
- hoher Anteil von gespeichertem Glykogen und Fett im Zytoplasma (Speicherwirtschaft)
- bei Ernährungsstörungen gehen Chondrozyten zugrunde und werden in Grundsubstanz umgewandelt (Symptom: Abnehmen der Anfärbbarkeit)
- bei Stoffwechselstörungen kann es in der Grundsubstanz zur ungeordneten Ausfällung von Kalksalzen kommen (von Verknöcherung streng zu trennen!)
- bei Gicht (Hyperurikosämie) werden in der Grundsubstanz Harnsäurekristalle ausgefällt
- Regeneration geht stets vom Perichondrium aus (nur bei Kindern vollständig)
- funktionelle Merkmale: hohe Druckelastizität, Zugfestigkeit, reversible Biegsamkeit
- Gelenkknorpel: - wandelt Druck- in Zugkräfte um, verhindert so eine Atrophie des Knochens
 - Chondrone und Kollagenfasern sind trajektorieell angeordnet
- Vorkommen:
 - beim Föten: alle Skelettanlagen
 - beim Erwachsenen: Gelenkknorpel, Rippenknorpel, Nasenknorpel, Trachea, Bronchien
- elastischer Knorpel
 - wie der hyaline Knorpel aufgebaut, enthält zusätzlich Netze aus elastischen Fasern => hohe Biegefestigkeit
 - Chondrone sind kleiner und zellärmer (meist zweizellig) als beim hyalinen Knorpel, liegen viel gleichmäßiger verteilt
 - gelbliche Eigenfarbe
 - Vorkommen: Epiglottis, Ohrmuschel, äußerer Gehörgang, Teile der Tuba pharyngotympanica Eustachii
- Faserknorpel
 - Mischform aus Knorpel- und Bindegewebe
 - Kollagenfasern sind nicht maskiert, Grundsubstanz kaum vorhanden => *Bindegewebsknorpel*
 - aufgrund des geringen Anteils an Grundsubstanz azidophil
 - dichte unregelmäßige Kollagenfaserbündel (Typ I und II), zwischen denen Chondrone oder einzelne Chondrozyten liegen
 - besitzt kein Perichondrium
 - Histogenese: Fibroblasten differenzieren sich zu Chondrozyten
 - hohe Druckfestigkeit
 - Vorkommen: Disci intervertebrales, Symphyse, Disci und Menisci der Gelenke

2.2.2.2 Knochen

Chemische Struktur:

- besteht aus organischen wie anorganischen Substanzen
- anorganische Substanzen erhält man durch Glühen von Knochen:

- 85% Calciumphosphat
- 10% Calciumcarbonat
- 5% Magnesium- und Alkali-Salze
- organische Substanzen (= *Osteoid*) erhält man durch die Behandlung von Knochen mit Salpetersäure
- Osteoid: Grundsubstanz aus sauren Mucopolysacchariden mit eingelagerten Kollagenfasern

Bildung und Wachstum:

- zwei Bildungswege von Knochen: desmale und chondrale Ossifikation

a) desmale Ossifikation

- Knochenbildung erfolgt direkt aus einer bindegewebigen bzw. mesenchymalen Vorstufe
- einzelne Mesenchym- bzw. BGW-Zellen bilden sich zu Osteoblasten, die um sich herum Grundsubstanz (= *Osteoid*) und Kollagenfasern ausscheiden
- durch Phosphorylase und Alkalische Phosphatase (im Osteoblast synthetisiert) werden im Osteoid Kalksalze zur Ausfällung gebracht => Entstehung von *Ossifikationspunkten*
- durch weitere Osteoidbildung und Verkalkung werden aus den Ossifikationspunkten schließlich Knorpelspannen, die zu einem einheitlichen Knochen zusammenwachsen
- die eingemauerten Osteoblasten stellen ihre Sekretionstätigkeit ein und werden *Osteocyten*
- Namen für den durch desmale Ossifikation entstandenen Knochen:
 - *BGW-Knochen* (weil aus einer bindegewebigen Vorstufe entstanden)
 - *Deck- oder Belegknochen* (aufgrund seiner Lage zu Gehirn und Gesichtsorganen)
 - *Geflecht- oder Faserknochen* (histologisch ungeordneter Aufbau)
- Vorkommen von desmaler Ossifikation:
 - Bildung der Knochenmanschette bei der chondralen Ossifikation
 - Knochenbruchheilung
 - platte Knochen des Schädeldachs
 - einige Gesichtsknochen
 - Teil der Clavicula

b) chondrale Ossifikation

- zuerst wird eine knorpelige Vorstufe angelegt, die durch perichondrale Ossifikation eingeschient und dann im Innern über enchondrale Ossifikation durch Knochensubstanz ersetzt wird (Ersatzknochen), die zuerst noch relativ ungeordnet ist (*Geflecht- oder Faserknochen*) und später zu *Lamellenknochen* umgebaut wird
- Geflechtknochen wird nicht immer durch Lamellenknochen ersetzt, z.B. Pars petrosa des Felsenbeins, an den Schädelnähten, am Ansatz einzelner Sehnen

ba) perichondrale Ossifikation

- Zellen des Perichondriums sondern sich ab und differenzieren sich zu Osteoblasten, die Osteoid ausscheiden
- unter Einfluß der osteoblastischen Fermente werden Kalksalze ausgefällt
- diese Knochenbildung findet ringförmig um den Knorpel statt => *Knochenmanschette*
- im eingeschlossenen Knorpel kommt es zu Ernährungsstörungen (Dystrophien) => säulenförmige Anordnung (*Säulenknorpel*), blasenförmige Verquellung der Knorpelzellen (aufgrund der Resorption von Grundsubstanz) und zwischen den Säulen Ablagerung von Kalksalzen (*Verkalkungspunkte*)
- Perichondrium heißt nach Bildung der Knochenmanschette *Periost*

bb) enchondrale Ossifikation

- ein Blutgefäß wächst durch die Knochenmanschette in das Innere des Knorpels ein, begleitet von Mesenchymzellen, die sich zu Chondroklasten und Osteoblasten differenzieren
- Chondroklasten bauen das Chondroid ab, lassen aber die Verkalkungspunkte stehen
- Osteoblasten setzen sich an den Verkalkungspunkten fest und beginnen mit der Ausscheidung von Osteoid und der geordneten Ausfällung von Kalksalzen => Verkalkungspunkte werden zu *Ossifikationspunkten*
- Knorpel wird so durch Knochenspannen ersetzt

bc) Längenwachstum per enchondraler Ossifikation an den Epiphysenfugen

- vom Knorpel zur Epiphysenfuge hin finden sich während des Wachstums folgende Schichten:

Reservezone:

- morphologisch unveränderter, hyaliner Knorpel

Proliferationszone / Säulenknorpel:

- Knorpelzellen teilen sich lebhaft und ordnen sich zu Säulen an

Resorptionszone / Blasenknorpel:

- Knorpelzellen vergrößern sich aufgrund von Ernährungsstörungen durch Resorption von Grundsubstanz
- durch die Ernährungsstörung kommt es zwischen den Zellsäulen zur Ablagerung von Kalksalzen

Verknöcherungszone:

- Chondrozyten sterben ab
- Einwachsen von Blutgefäßen, an denen entlang Mesenchymzellen einwandern, die sich zu Chondroklasten und Osteoblasten differenzieren, s.o.
- Innenraum des Knochens (*Primäres Mark*) wird kontinuierlich durch Osteoklasten abgebaut und durch pluripotente Mesenchymzellen ersetzt, die sich zu Osteoblasten, Gefäßwandzellen, Blutstammzellen differenzieren (*Sekundäres Mark*)
- Dickenwachstum: perichondrale Ossifikation = appositionelles / subperiostales Wachstum
- Längenwachstum: enchondrale Ossifikation = interstitielles Wachstum
- beim Neugeborenen: nur Diaphysen verknöchert, Epiphysen aus Knorpel (Ausnahme: distale Femurepiphyse weist bereits einen Verknöcherungskern auf (*Béclard'scher Knochenkern*) - Reifezeichen !)
- beim Jugendlichen: Diaphysen und Epiphysen verknöchert, dazwischen liegt aber die knorpelige, wachstumsfähige *Epiphysenfuge (Metaphyse)*, mit deren Verknöcherung das Längenwachstum aufhört

Aufbau des Knochengewebes:

- kleinste Baueinheit ist das *Osteon / Havers'sches System*: zentrale Versorgungsstraße (*Havers'scher* oder *Zentralkanal / Canalis centralis*) mit Blutgefäßen und Nerven + konzentrisch angeordnete Knochenlamellen (Speziallamellen)
- Osteone verlaufen in Längsrichtung, sind bis zu mehreren Zentimetern lang
- *Volkman-Kanäle / Canales perforantes*: enthalten Gefäße aus dem Periost bzw. Endost, treten durch die *Foramina nutritia* quer zu den Osteonen in den Knochen ein, stehen mit den Zentralkanälen der Osteonen in Verbindung
- Speziallamellen bestehen aus:
 - Hydroxylapatit (besondere kristalline Form der Kalksalze)
 - darin eingebettet kollagene Fasern in Scherengitterform
- zwischen zwei Lamellen liegen Kittsubstanz, verbindende kollagene Fasern und in Lakunen (*Lacuna ossei*) gelegene Osteocyten, die über winzige Kochenkanälchen (*Canaliculi ossei*) mit dem Zentralkanal und untereinander in Verbindung stehen und von einer *Knochenkapsel* aus Grundsubstanz umgeben sind
- Lamellensystem:
 - *Äußere Grundlamellen / Generallamellen*: liegen direkt unter dem Periost und umkleiden den gesamten Knochen
 - *Speziallamellen* des Osteons
 - *interstitielle* oder *Schaltlamellen*: verbinden die einzelnen Speziallamellen
 - *innere Grundlamellen*: schließen den Knochen zur Markhöhle hin ab
- *Breccienbau*: Begriff aus der Geologie (= Gesteine, die aus kantigen Trümmern zusammengesetzt sind), meint hier den Knochenaufbau aus Osteonen und Lamellenbruchstücken (= Schaltlamellen)
- Knochenarten:
 - Röhrenknochen (Extremitäten):
 - Epiphysen sind von einem schwammartigen Geflecht aus Knochenbälkchen (*Substantia spongiosa*) und rotem Mark ausgefüllt
 - Diaphysen werden aus der *Substantia compacta* gebildet, im Inneren liegt die Markhöhle (Fettmark)
 - Kurze Knochen: dünne Compacta, ausfüllende Spongiosa (z.B. Wirbelkörper)
 - Platte Knochen: Spongiosa = *Diploe*, Compacta wird unterteilt in *Lamina externa/interna*
- grundlegende Konstruktionsprinzipien:
 - trajektorielle Bauweise: Knochenbälkchen verlaufen entlang der Belastungslinien
 - MiniMax-Prinzip: maximale Tragkraft bei minimalem Gewicht
- funktionelles Verhalten:
 - bei anhaltendem Druck Atrophie, bei Zug Hypertrophie (deshalb u.a. Gelenkknorpel wichtig!)
 - empfindlich gegen Scherkräfte

Periost:

- Periostzellen gleichen morphologisch Fibroblasten, können sich in Osteoblasten umwandeln => bei einer Fraktur geht die Regeneration vom Periost aus (desmale Ossifikation)
- Aufbau:
 - *Stratum fibrosum* (äußere Schicht): kollagenfaserreich
 - *Stratum osteogenicum / Kambiumsschicht*: reich an Nerven und Gefäßen
- Periost ist über die *Fibrae perforantes / Sharpey'sche Fasern* mit dem Knochen verbunden
- Sehnenfasern strahlen in die Faserschicht des Periost ein und sind so über das Periost mit dem Knochen verbunden
- Endost:**
 - besteht aus flachen BGW-Zellen, die sich ebenfalls in Osteoblasten umwandeln können
 - bedeckt den Knochen zur Markhöhle hin
 - kleidet die Canales centrales und perforantes aus

2.3 Muskelgewebe

2.3.1 Glatte Muskulatur

- spindelförmige Zellen mit rundem Querschnitt
- zentraler, länglicher Zellkern (in kontrahiertem Zustand nimmt er eine geschraubte Form an)
- Merkmale des Zytoplasmas:
 - viele Mitochondrien
 - viel sarkoplasmatisches Retikulum
 - großer Golgi-Apparat
 - Myofilamente (Aktin + Myosin) bilden ein Netzwerk
- langsame, langanhaltende Kontraktion + geringer Durchmesser => keine T-Tubuli notwendig (aber L-Tubuli vorhanden!)
- keine neuromuskulären Verbindungen wie in der Skelettmuskulatur, Axone enden in perlschnurartigen Auftreibungen, die Transmitterbläschen enthalten
- sowohl cholinerge als auch adrenerge Transmitter und Rezeptoren (liegen über die ganze Zelloberfläche verstreut)
- cholinerge (=parasymphatische) und adrenerge (=sympathische) Nerven wirken meist antagonistisch
- Auslösung der Kontraktion geschieht entweder durch Depolarisation der Membran oder rein durch Transmitterwirkung (Adrenalin + Noradrenalin erhöhen die Membranleitfähigkeit für Ca ohne Depolarisation)
- in schwach innervierter glatter Muskulatur sind die Zellen über gap junctions verbunden
- Zellen sind von einem Netz aus retikulären Fasern umhüllt, in das manchmal auch elastische Fasern eingelagert sind
- *elastisch-muskulöse Systeme*:
 - Verbindungen aus elastischen Fasern und glatter Muskulatur
 - dienen der Regelung der Wandspannung in Aorta, Oesophagus, Vagina
- Hypertrophie:
 - unter Belastung können sich die Zellen auf das 8fache (Beispiel: gravider Uterus) vergrößern
 - Kerne vergrößern sich per Endomitose entsprechend => Kern-Plasma-Relation bleibt erhalten
- Vorkommen: untere 2/3 des Oesophagus, Darm, Uterus, Ureter, Harnblase, Gallenblase, Bronchialmuskulatur, innere Augenmuskeln (M. ciliaris, M. sphincter et dilatator pupillae)

2.3.2 Quergestreifte Muskulatur / Skelettmuskulatur

- *Muskelfaser*: vielkernige, zylindrische, bis zu 20 cm lange Zelle
- durch Verschmelzung vieler einkerniger Muskelstammzellen (Myoblasten aus den Myotomen des Mesoderms) entstanden
- ovale, randständige Kerne, Myofibrillen liegen zentral
- Warum ist die Bezeichnung "Muskelfaser" eigentlich falsch? Wie hieße es richtiger? "Quergestreiftes Muskelzellsyncytium" !
- generelle Struktur eines Muskels (*Cohnheim'sche Felderung, Sarkolemm, Primärbündel, Sekundärbündel, Endo-, Peri-, Epimysium*)
- *Sarkolemm*= Plasmalemm + Basalmembran + retikuläres Netz
- *Transversalsystem (T-Tubuli)*: Definiton, Funktion
- Übergang Sehne-Muskel
- *Sarkoplasma*:
 - Sarkosomen
 - *sarkoplasmatisches Retikulum (SR) = Longitudinalsystem (L-Tubuli)*: Definiton, Funktion
 - *Myoglobin*: chem. Struktur, Funktion
 - viel gER (= *sarkoplasmatisches Retikulum = L-Tubuli*), wenig rER, kleiner Golgi-Apparat

- paraplasmatische Einschluß: Glykogen (bis 1% des Muskelgewichts)
- Muskelfaser \supset Myofibrillen \supset Sarkomere \supset Myofilamente
- Struktur der Myofibrillen (ZIAHMHAIZ)
- wodurch entsteht die Querstreifung ?
- Mechanismus der Kontraktion
- *isotonische / isometrische Kontraktion* (was geschieht innerhalb der Myofibrillen?)
- Innervation: Erregungsübertragung durch die *myoneurale Endplatte* und die *Triaden*
- welcher Transmitter wird immer benutzt?
- *motorische Einheit* (Bedeutung der Größe)
- Energiegewinnung in Muskelfasern: oxidative Phosphorylierung (mit Hilfe des im Myoglobin gespeicherten O₂), bei O₂-Mangel: anaerobe Glykolyse
- 3 Typen von Muskelfasern (Charakteristika, Energiegewinnung und Vorkommen)
- Vorkommen

2.3.3 Herzmuskulatur

- Histogenese: aus den Mesodermzellen des primitiven Herzschlauchs
- parallel verlaufende, oft verzweigte Zellen, die über die *Disci intercalares / Glanzstreifen* miteinander verbunden sind
- 1-2 zentrale Kerne
- *Disci intercalares / Glanzstreifen*:
 - dunkelanfärbbare, querverlaufende Bänder, die die Zellgrenzen darstellen
 - enthalten folgende Haftkomplexe:
 - Desmosomen: verhindern ein Auseinanderrücken der Muskelzellen bei der Kontraktion
 - Gap junctions: ionale Kopplung, wichtig für die Erregungsweiterleitung
- T-Tubuli: größer und zahlreicher als in der quergestreiften Muskulatur, neben Triaden kommen auch Diaden vor
- Zytoplasmastruktur:
 - L-Tubuli: weniger zahlreich als in der Skelettmuskulatur
 - Myofibrillen liegen um den Kern herum (*Kernhof*)
 - viele Mitochondrien
 - paraplasmatische Einschlüsse: Glykogen, Lipofuszin
- Histologie der Erregungsleitungszellen:
 - fibrillenärmer und sarkoplasmareicher als normale Herzmuskulatur
 - wenig Mitochondrien, aber viel Glykogen (geringer oxidativer Stoffwechsel, überleben bei O₂-Mangel länger)
- Grundlage des *Starling-Mechanismus*
- herzmuskulaturspezifisches AP (200 ms)
- Ablauf der Erregungsleitung (Einfluß sympathischer Nerven)
- Erregungsübertragungsgeschwindigkeit im Vergleich mit Skelettmuskulatur
- in den Muskelzellen des Vorhofs wird *Atriopeptin (ANF)*: steigert die Na⁺-Sekretion in der Niere) produziert

2.4 Nervengewebe

Nervenzellformen:

Bipolare Nervenzellen:

- 1 Dendrit, 1 Axon
- Vorkommen: Ganglion spirale cochleae, Ganglion vestibulare, Retina, Riechschleimhaut

Pseudounipolare Nervenzellen:

- phylogenetisch aus bipolaren Nervenzellen hervorgegangen
- ein einziger Fortsatz, der sich T-förmig in 2 Äste aufspaltet
- Erregungen durchlaufen das Axon nicht, sondern gelangen direkt vom Dendriten auf das Axon
- Perikaryon hat nur trophische Funktion
- Vorkommen: Spinalganglien, sensible Kopfganglien

Multipolare Nervenzellen:

- viele Dendriten, 1 Axon

Anfärbbarkeit:

- Silberfärbung: Darstellung der Axone und Dendriten
- Darstellung des Perikarions: Anfärbung mit basischen Farbstoffen (viel rER = Nissl-Substanz)

Perykarion:

- sehr variabel in Größe und Gestalt (Betz'sche Riesenpyramidenzellen 120µm - Körnerzellen des Kleinhirns 3-5 µm)

- Aufgaben: - Ernährung der Fortsätze (per axonalen Transports)
 - Rezeption und Aufsummierung der eintreffenden Erregungen (Schwellenwertfunktion)
- Zellkern: - groß, meist zentral, mit deutlichem Nukleolus
 - in sympathischen und sensiblen Ganglien oft zweikernig
- Zytoplasma: - stark entwickeltes, schollenförmig angeordnetes rER = *Nissl-Substanz* = *Tigroid*
 - zahlreiche Mitochondrien, großer Golgi-Apparat
 - => hohe Syntheseleistung
 - viele Transportvesikel (Transmitter)
 - *Neurofilamente*: intermediäre Filamente, unterstützen den axonalen Transport, stabilisieren die komplexe Struktur der Nervenzelle
 - regelmäßige paraplasmatische Einschlüsse: Melanin, Lipofuszin, Fett

Dendriten:

- Durchmesser nimmt mit der Entfernung vom Zelleib ab
- im Anfangsteil kommen alle zytoplasmatischen Organellen des Perikaryons vor, verschwinden mit abnehmendem Dendritendurchmesser
- Neurofilamente sind auch in den feinsten Verästelungen enthalten
- zytoplasmatischer Fluß zum Perikaryon hin
- *Dornen (Spines)*: Vorwölbungen der Membran an den Stellen, an denen Axone mit Synapsen herantreten
- Dendriten haben keine leitfähige Membran (d.h. keine spannungsaktivierbaren Kanäle)
 - => Aktionspotential wird mit Dekrement zum Perikaryon weitergeleitet
 - => je weiter weg vom Perikaryon ein AP ausgelöst wird, desto geringer seine Stärke beim Eintreffen im Perikaryon
- Ausnahme: lange Dendriten der sensiblen Neurone (z.B. dendritische Axone der pseudounipolaren Neurone im Spinalganglion, Dendriten der bipolaren Neurone im Ganglion vestibulare / spirale cochleae), hier ist die Membran leitfähig

Axone:

- jede Nervenzelle hat nur ein Axon, das sich jedoch aufzweigen kann (*Kollateralen* bzw. *Telodendron*)
- längste Axone: α -Motorneurone des Lumbosakralmarks (1m)
- DD gegenüber Dendrit: *Axonhügel* (frei von Nissl-Substanz)
- Axoplasma besitzt keine Organellen bis auf Mitochondrien und viele Neurofilamente

S. 253 im *Junqueira*

3. Lymphatisches System und Organe

3.1 Mechanismen des Immunsystems

B-Lymphozyten

- ca. 20% der Lymphozyten im Blut
- verantwortlich für die *humorale Immunität*
- bilden die Vorstufe der Plasmazellen, die für die Antikörperproduktion zuständig sind
- Bedingungen für die Umwandlung zu Plasmazellen:
 - Vorhandensein eines Antigens, das an den membranständigen, spezifischen Antikörper (vor allem IgM und IgD) gebunden wird
 - Anwesenheit von Interleukin II (z.B. durch eine T-Helferzelle, die Antigene repräsentiert bekommen hat und entsprechend Interleukin II ausschüttet)
- Plasmazellen verharren während der Antikörperproduktion im Blut
- einige wandeln sich danach zu langlebigen *B-Gedächtniszellen* um, die meisten gehen zugrunde

T-Lymphozyten

- ca. 80% der Lymphozyten im Blut
- verantwortlich für die *zelluläre Immunität*
- können Antigene nur an ihre Rezeptoren binden, wenn das Antigen an den *Haupthistokompatibilitätskomplex / major histocompatibility complex (MHC)* gebundenen ist, der z.B. in Makrophagen und antigenpräsentierenden Retikulumzellen erzeugt wird
- differenzieren sich nach Antigenkontakt entweder zu *T-Gedächtniszellen* oder *T-Effektorzellen* (= *T-Helferzellen*, *T-Supressorzellen* oder *T-Killerzellen*)
- *T-Helferzellen*:
 - setzen *Lymphokine* (u.a. Interleukin II) frei, die B-Lymphozyten zur Umwandlung in Plasmazellen stimulieren und die Makrophagentätigkeit fördern

- *T-Suppressorzelle:*
 - werden von T-Helferzellen erregt, auf die sie dämpfend zurückwirken (negative Rückkopplung)
- *T-Killerzellen:*
 - bildet *Perforin*, ein Protein, das Poren in der Zielzelle bildet, durch das Ionen einströmen => Zelle platzt durch Wassereinstrom

3.2 Lymphfollikel (*Folliculi lymphatici*) (JC3, S.351)

- knötchenförmige Ansammlungen von Lymphozyten im retikulären Grundgewebe
- kommen einzeln (*Solitärfollikel*) oder als Ansammlungen (*Folliculi lymphatici aggregati* / *Peyer'sche Plaques* im Ileum gegenüber dem Mesenterium) vor
- Durchmesser bis 1mm
- keine umgebende Kapsel
- Zusammensetzung: 80% B-Lymphozyten, 20% T-Lymphozyten (überwiegend T-Helfer), immer einige Makrophagen und Retikulumzellen
- *Primärfollikel:*
 - gleichmäßige Verteilung der Lymphozyten innerhalb des Follikels, gleichmäßiger Grauwert
 - kommen vor, solange noch kein Antigenkontakt stattgefunden hat (z.B. bei Neugeborenen)
- *Sekundärfollikel:*
 - charakteristisches Erscheinungsbild: helles Zentrum, dunkler Rand
 - *Keim- / Reaktionszentrum:*
 - enthält überwiegend aktivierte B-Lymphozyten (Immunoblasten) mit hellen euchromatischen Zellkernen und Plasmazellen
 - Ort der Antikörperbildung und der Teilung von B-Lymphozyten
 - Rand: unregelmäßig dick, zwei verdichtete, polare Regionen:
 - *Lymphozytenkappe:*
 - in der Regel zur Schleimhaut orientiert, hier erster Kontakt mit Antigenen
 - besteht hauptsächlich aus Gedächtniszellen
 - *dunkle Zone:*
 - schleimhautfern, eigentlicher Ort der Immunreaktion
 - hier finden sich vor allem Plasmazellen und T-Helferzellen
- Ablauf einer Immunreaktion:
 - erster Kontakt mit Antigenen in der Lymphozytenkappe
 - aktivierte B-Lymphozyten (Immunoblasten) wandern in die dunkle Zone, wandeln sich unter dem Einfluß der T-Helfer-Zellen in Plasmazellen um, bilden Antikörper
 - im Keimzentrum findet eine starke Lymphozytenvermehrung statt
 - nach dem Ende des Antigenbefalls wandeln sich die Plasmazellen in Gedächtniszellen um und wandern zurück in die Lymphozytenkappe, Keimzentrum verkleinert sich wieder
- Vorkommen:
 - Lamina propria mucosae der oberen Atemwege, des Verdauungskanals und der Harnwege
 - Tonsillen
 - Lymphknoten
 - Milz (Malpighische Körperchen)

3.3 Lymphknoten (JC3, S.352)

- Vasa afferentia + Vasa efferentia am Hilum
- Stroma: von der Organkapsel aus Kollagenfasern mit elastischen Netzen ziehen Trabekel ins Parenchym und unterteilen es unvollständig
- Parenchym: Netzwerk aus Retikulumzellen und Retikulinfasern, in dessen Zwischenräumen viele Lymphozyten und Makrophagen eingelagert sind
- Parenchym wird in Lymphsinus, Rinde, parakortikale Zone und Mark unterteilt
- *Lymphsinus:*
 - werden von phagozytosefähigen Retikulumzellen (*Uferzellen*) begrenzt, die keine geschlossene Wand bilden, dennoch gelangt nur 1% der Flüssigkeit aus dem Sinus ins umgebende Gewebe
 - sind von einem lockeren Netzwerk aus Retikulumzellen durchzogen => Reusensystem, Lymphe fließt langsam und hat große Kontaktzeit mit den Uferzellen
 - im Lumen finden sich auch Lymphozyten und Makrophagen
 - *Randsinus:* zwischen Kapsel und Rindensubstanz (hat eigenes Endothel)
 - *Intermediärsinus:* verlaufen radiär durch die Rinde, verbinden Rand- und Marksinus
 - *Marksinus:* liegen zwischen den Marksträngen, bilden ein verbundenes Kavernensystem
 - *Terminalsinus:* sammelt die Lymphe aus den Marksinus, bevor sie in die Vasa efferentia gelangt

- *Rinde:*
 - Randsinus + Sekundärfollikel
- *parakortikale Zone:*
 - überwiegend T-Lymphozyten
 - Vorkommen von Venolen mit hohem Endothel (*high endothelial venules*), über die bevorzugt der Ein- und Austritt der Lymphozyten erfolgt
 - auch "thymusabhängige Zone" genannt: Tieren, denen der Thymus prenatal entfernt wurde, fehlt diese Zone
- *Mark:*
 - Marksinus + Markstränge
 - Markstränge enthalten B-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen
- Funktion:
 - Filterfunktion => anorganische Partikel, Zelltrümmer, Krebszellen (*Anthrakose*: starke Ablagerung von Kohlenstaub, *Silikose*: Steinstaub, können die Funktionsfähigkeit aufheben)
 - Antikörperbildung => die Antigene der Lymphe, die aus den Sinus ins Lymphgewebe einsickert, führen zur Aktivierung der zahlreichen B-Lymphozyten (besonders in der Rinde)
 - Weitergabe der Immuninformation => nach Antigenstimulation verlassen viele sensibilisierte T- und B-Lymphozyten den Lymphknoten auf dem Lymph- oder Blutweg (Venolen in der parakortikalen Zone) und besiedeln neue Gebiete
- Differentialdiagnose:
 - Randsinus
 - Lymphfollikel nur in der Rinde
 - Venolen mit hohem Endothel in der parakortikalen Zone

3.4 Tonsillen (JC3,S.357,Moll)

- bilden zusammen mit dem Thymus die sog. *lymphoepithelialen Organe* (Gegengruppe: lymphoretikuläre Organe)

3.4.1 Tonsilla palatina

- liegt als paariges Organ zwischen dem vorderen (Arcus palatoglossus) und hinteren (Arcus palatopharyngeus) Gaumenbogen
- Parenchym:
 - besteht aus lymphatischem Gewebe mit
 - Sekundärfollikeln (überwiegend B-Lymphozyten)
 - interfollikulärer Zone (überwiegend T-Lymphozyten)
 - manchmal kommen auch muköse Drüsen vor
- Stroma:
 - von der Umgebung durch eine dichte BGW-Kapsel getrennt => Barriere gegen Ausbreitung einer Tonsillitis (bei einer Tonsillektomie wird die Tonsille aus der Kapsel herausgeschält)
 - zur Mundhöhle hin vom mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel der Mundhöhle überzogen
 - Epithel zieht in das Gewebe der Tonsille in Form von tiefen *Krypten* hinein => Oberflächenvergrößerung
 - in den Krypten liegt ein Gemisch aus Speiseresten, Bakterien und Lymphozyten (*Detritus*) => Kontaktaufnahme der Lymphozyten mit Antigenen
 - Epithel ist in der Tiefe der Krypten netzartig aufgelockert (Diskontinuität der Basalmembran !), zwischen den Epithelzellen finden sich viele Lymphozyten und Makrophagen => Übertritt von Lymphozyten und Makrophagen vom Epithel in die Tonsille und umgekehrt (*Durchdringungszone*)
 - Antigene können so an B-Lymphozyten und (nach Bearbeitung in Makrophagen) an T-Helferzellen gebunden werden => Anregung zur Umwandlung in Plasmazellen und Antikörperproduktion
 - dynamisches Organ:
 - Sekundärfollikel treten erst nach der Geburt auf (da vorher kein Antigenkontakt)
 - Tonsillenmasse ändert sich mit dem Alter (Maximum bei 10 Jahren)
 - reger Austausch von Lymphozyten mit anderen lymphatischen Organen über den Blutweg

3.4.2 Tonsilla pharyngealis

- unpaariges Organ am Rachendach (Fornix pharyngeae)
- bedeckt von mehrreihigem, respiratorischem Flimmerepithel
- keine Krypten, sondern flache Buchten, in die seromuköse Drüsen münden
- dünne Organkapsel als Unterlage
- *Polypen*: bei krankhaft vergrößerter Tonsilla pharyngealis können die Choanen verschlossen werden => Nasenatmung erschwert

3.4.3 Tonsilla lingualis

- liegt am Zungengrund
- von mehrschichtigem, unverhornten Plattenepithel überzogen
- flache Krypten, in die muköse Gll. linguales posteriores münden
- keine Organkapsel, sondern liegt direkt der Zungenmuskulatur auf
- angrenzende Zungenmuskulatur erkennbar

3.4.4 Tonsilla tubaria

- von mehrreihigem, respiratorischem Flimmerepithel überzogen
- keine Organkapsel
- setzt sich an der Wand des Pharynx nach unten fort (*Seitenstrang*)
- bei entzündlicher Anschwellung kann die Tubenöffnung verschlossen werden => Ventilation des Cavum tympani ist blockiert

3.5 Thymus (JC3,RA)

- **Stroma:** Organkapsel aus dichtem BGW, die als Septen das Parenchym in unvollständige Läppchen unterteilt
- **Parenchym:** in Rinde und Mark gegliedert
 - besteht aus verzweigten, *epithelialen Retikulumzellen*, zwischen denen T-Lymphozyten liegen
 - *epitheliale Retikulumzellen:*
 - entwickeln sich aus dem Entoderm der 3. Schlundtasche
 - Ausläufer sind über Desmosomen verknüpft
 - bilden keine Retikulinfasern !
 - umschließen mit ihren Ausläufern Lymphozytengruppen, manchmal nehmen sie auch Lymphozyten in ihr Zytoplasma auf ("nurse cells")
 - besitzen Granula, in denen *Thymopoetin* gespeichert ist, ein Hormon, welches die Teilungsrate und Differenzierung der T-Lymphozyten fördert
 - T-Lymphozyten:
 - Thymus wird von Lymphozytenstammzellen aus dem Dottersack und Knochenmark besiedelt
 - Stammzellen wandeln sich unter starker Proliferation zu Lymphozyten um
 - *Rinde:*
 - Teilungszone der T-Lymphozyten, enthält vor allem kleine Lymphozyten
 - T-Lymphozyten sind von den Retikulumausläufern umhüllt und so vor Antigenkontakt geschützt
 - zusätzlich existiert in der Rinde eine *Blut-Thymus-Schranke*, die antigenes Material nur schwer durchläßt (im Mark existiert eine solche Schranke nicht!)
 - *Mark:*
 - epitheliale Retikulumzellen gegenüber den Lymphozyten vorherrschend
 - *Hassal-Körperchen:*
 - bis 15mm groß
 - bestehen aus konzentrisch angeordneten epithelialen Retikulumzellen
 - innerste Zellen sterben oft ab und verkalken
 - Funktion unbekannt: bei Immunvorgängen ist die Anzahl erhöht
 - keine afferenten, aber efferente Lymphgefäße
 - größere Blutgefäße verlaufen in den BGW-Septen der Kapsel, Kapillaren strahlen in Rinde und Mark ein
 - *Involution:*
 - Thymus wächst bis zur Pubertät (max. Gewicht 40g), danach bildet er sich zurück
 - Parenchym wird größtenteils durch Fett ersetzt (*retrosternaler Fettkörper*), Hassallsche Körperchen aber bleiben wie auch ein Rest an Parenchym, der bei Bedarf neue Lymphozyten produzieren kann
 - Funktion:
 - bis zur Pubertät Bildung der T-Lymphozyten
 - Reifung der T-Lymphozyten zu immunologisch spezifischen Zellen
 - vom Thymus aus Besiedlung der restlichen lymphatischen Organe mit T-Lymphozyten

Differentialdiagnose:

- Erkennungsregeln: Rinden-Mark-Gliederung in jedem Läppchen, Hassallsche Körperchen
- DD gegenüber anderen lymphat. Organen: keine Lymphfollikel !

3.6 Milz (JC3, RA)

- **Stroma:**
 - straffe BGW-Kapsel aus Kollagenfasern und elastischen Netzen

- Trabekel ziehen von der Kapsel rädial ins Parenchym und unterteilen es unvollständig
- Kapsel und Trabekel enthalten einige wenige glatte Muskelzellen
- Blutgefäße:
 - A.lienalis teilt sich noch vor dem Eintritt in die Milz in zwei Äste => *Trabekelarterien* => ziehen ins Parenchym: *Pulpaarterie* => *Zentralarterie* => Aufspaltung in viele kleine Äste: *Pinselarteriolen* => *Hülsenkapillaren* => Blut fließt entweder direkt in die *Sinusoide* (geschlossener Kreislauf) oder erst in das retikuläre Gewebe und dann in die Sinusoide (offener Kreislauf: einzige Stelle im menschlichen Körper, an der sich Blut ins Gewebe ergießt) => *Pulpaavenen* => *Trabekelvenen* => V. splenica
 - Hülsenkapillaren: sind von einer Hülse aus verdichtetem retikulären Gewebe umgeben (Schweiger-Seidel-Hülse)
 - Sinusoide:
 - erweitertes, unregelmäßiges Lumen
 - keine Basalmembran und Lücken zwischen den Endothelzellen => Übertritt von Blutzellen in beide Richtungen möglich
 - Endothelzellen werden reifenartig von retikulären Fasern umgeben (*Ringfasern*)
 - Trabekelvenen besitzen nur eine Tunica intima, sind so mit dem BGW der Trabekel verbunden, daß sie nicht kollabieren können
- Weißer Pulpa:
 - *Periarteriöläre lymphatische Scheiden (PALS)*
 - Ansammlung von T-Lymphozyten um die Zentralarterien herum
 - gegen die angrenzende rote Pulpa durch ein Netzwerk retikulärer Fasern abgegrenzt
 - *Malpighische Körperchen / Milzknötchen*
 - an einigen Stellen sind die PALS zu Lymphfollikeln erweitert
- Rote Pulpa:
 - Maschenwerk aus Retikulumzellen und retikulären Fasern
 - in den Maschen liegen Makrophagen, Erythrocyten, Thrombocyten
 - um die Milzsinus herum verdichten sich die Maschen => *Pulpastränge*
- Funktion:
 - Filter im Blutkreislauf (Erythrozyten-Abbau):
 - alte Erythrozyten werden zunehmend rundlicher und verlieren die Flexibilität ihrer Membran => können nicht mehr durch die Öffnungen zwischen den Endothelzellen in die Sinus gelangen => werden von den Makrophagen in den Maschen der roten Pulpa phagozytiert
 - Hämoglobin wird in Häm und Globin zerlegt, das Häm weiter in Eisen und Bilirubin
 - Eisen wird in den Proteinen Hämosiderin und Ferritin gespeichert, bei Bedarf über Transferrin ins Knochenmark transportiert
 - Bilirubin wird in der Leber über die Gallensynthese ausgeschieden
 - Blutzellbildung:
 - Bildung von T-Lymphozyten in der weißen Pulpa
 - während der Fetalzeit (hepato-lienale Phase) Ery-Produktion
 - bei Leukämie kann die Milz die Bildung von Erythrozyten und Granulozyten übernehmen (*myeloische Metaplasie*)
 - Beteiligung an Immunvorgängen (Bildung von spezialisierten T-Lymphozyten und Antikörpern)
 - T-Lymphozyten vor allem in den PALS, B-Lymphozyten in den Malpighischen Körperchen
 - Blutspeicherung:
 - beim Menschen nur Speicherung von Thrombozyten (ca. 30%, Freisetzung bei Adrenalin-Ausstoß), bei Tieren z.T. auch allgemeine Blutspeicherung: bei Bedarf kontrahiert sich die Milzkapsel
- Differentialdiagnose:
 - Erkennungsregeln: Malpighische Körperchen, Trabekelarterien, Zentralarterien
 - DD gegenüber Lymphknoten: keine Rinden-Mark-Gliederung der Lymphfollikel, Zentralarterien, kein Randsinus

3.7 Appendix vermiformis

- Wandaufbau ähnelt dem Colon, jedoch weniger und flachere Krypten
- viele Lymphozyten und Lymphfollikel in der Lamina propria (*Darmtonsille*)

4. Drüsen des Verdauungssystems

4.1 Mundspeicheldrüsen (JC3, RA)

Gemeinsame Merkmale:

- von BGW-Kapsel umgeben, von der Septen ins Innere ziehen und die Drüsen in Lappen und Läppchen teilen
- im BGW verlaufen viele Blut- und Lymphgefäße, die um Drüsenendstücke und Ausführungsgänge dichte Kapillarnetze bilden
- deutliche Basalmembran zwischen den Drüsenanteilen und den Bindegewebssepten
- zwischen den sezernierenden Zellen der Drüsenendstücke und der Basalmembran liegen Myoepithelzellen
- *Endstücke:*
 - Ort der Sekretproduktion
 - viel rER => Basophilie
 - enges Lumen
- *Schaltstücke:*
 - leiten das Sekret von den Endstücken in die Streifenstücke
 - einschichtiges, isoprismatisches Epithel
 - kommen nur in serösen Drüsen (Ausnahme: Gl. lacrimalis) vor
- *Streifenstücke:*
 - leiten das Sekret von den Schaltstücken in die Ausführungsgänge
 - iso- bis hochprismatisches Epithel
 - Streifung entsteht durch Einfaltungen der basalen Zellmembran, zwischen denen viele Mitochondrien liegen (hoher Energiebedarf der aktiven Transportprozesse) => Eosinophilie
 - weites Lumen
- *Ausführungsgänge:*
 - mehrreihiges Epithel
 - liegen interlobulär, d.h. im BGW der Septen (End-, Schalt-, und Streifenstücke liegen intralobulär)
- Ausführungsgangsystem: Endstücke => Schaltstücke => Streifenstücke => Ausführungsgänge
- Unterschiede zwischen serösen und mukösen Drüsen:

<i>SERÖSE DRÜSEN</i>	<i>MUKÖSE DRÜSEN</i>
- basophiles Zytoplasma	- kaum gefärbtes Zytoplasma (nur mit PAS)
- runde, zentrale Kerne	- abgeflachte, basale Kerne
- enges Lumen	- weites Lumen
- deutliche Zellgrenzen	- undeutliche Zellgrenzen

Histophysiologie:

- Primärspeichel ist dem Blut isoosmotisch (Ultrafiltrat)
- in den Streifenstücken wird Na⁺ resorbiert (überwiegt quantitativ), Kalium und HCO₃⁻ sezerniert => Speichel wird hypoton und alkalisch (pH 7,8)
- Zellen der Streifenstücke haben Ähnlichkeit mit den Hauptstückzellen des Nierenepithels
- Verteilung der Speichelproduktion: Gl. submandibularis 70%, Parotis 25%, Gl. sublingualis 5%
- parasympathische Innervation zur Förderung der Speichelsekretion

Funktion:

- Anfeuchtung von Mundhöhle und Nahrung
- Abwehr (IgA und Lysozym)
- Einleitung der Verdauung (Vorverdauung von Kohlehydraten durch Amylase)

4.1.1 Gl. parotis

- rein seröse Drüse
- lange Schaltstücke (DD gegenüber Gl. lacrimalis), deutliche Streifenstücke (DD gegenüber Pankreas!)
- Sekretgranula mit hoher α -Amylase-Konzentration
- Sekretgranula sind PAS-positiv (Glykoproteine und Glykosaminoglykane im Sekret)
- BGW enthält viele Fettzellen und Plasmazellen (produzieren IgA)

4.1.2 Gl. submandibularis

- seromuköse Drüse
- etwas weniger Schalt- und Streifenstücke als bei der Parotis
- vereinzelt muköse Drüsenendstücke, denen halbmondförmig seröse Endstücke aufsitzen (*von Ebner'sche Halbmonde*)
- Sekret enthält α -Amylase und Lysozym, ist schwach PAS-positiv

4.1.3 Gl. sublingualis

- mukoseröse Drüse
- Schalt- und Streifenstücke sind selten
- häufig Ebner'sche Halbmonde

4.2 Pankreas (JC3, RA)

Stroma und allg. Struktur:

- dünne BGW-Kapsel, von der Septen ins Innere ziehen und es in Lappen unterteilen
- Drüsenabschnitte sind von kollagenen Fasern umspinnen

4.2.1 Exokriner Anteil:

- besteht aus Azini und Ausführungsgängen
- Azini:
 - bestehen aus serösen Drüsenzellen
 - Drüsenzellen haben stark entwickeltes rER und großen Golgi-Apparat => hohe Proteinsynthese, kräftige Basophilie
 - apikal gelegene Sekretgranula (*Zymogengranula*), enthalten die Verdauungsenzyme (Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Lipasen, Amylasen) in inaktiver Form, werden per Exozytose bei Bedarf in die Ausführungsgänge abgegeben
 - Drüsenzellen sind durch tight junctions (Abdichtung des Lumens) und gap junctions (Stoffaustausch) verbunden
- Ausführungsgänge:
 - beginnen mit Schaltstücken, die oft noch innerhalb der Azini liegen (*zentroazinäre Zellen*)
 - Streifenstücke fehlen
 - hochprismatisches Epithel, bilden einen neutralen Transportschleim
 - münden in die Ductus pancreaticus major und accesorius
- Histophysiologie:
 - nervale wie humorale Regulation (Reiz: Nahrungsaufnahme)
 - Förderung der Sekretion durch Cholezystokinin, Sekretin (Duodenum), Gastrin (Magen), Insulin (Langerhans-Inseln), N. vagus
 - inaktive Enzyme werden ins Duodenum geleitet, dort wandelt das Enzym Enterokinase (aus den Brunner-Drüsen des Duodenums) Trypsinogen in Trypsin um, welches wiederum Chymotrypsinogen, die Lipasen und Amylasen aktiviert
 - *Pankreatitis*: Enzyme können bereits im Pankreas wirksam werden => Zerstörung von innen
 - pro Tag 1,5-2 L Sekret, das alkalisch ist (pH 8) durch hohen Gehalt an HCO₃⁻ zur Neutralisierung des sauren Chymus

Differentialdiagnose:

- vorwiegend gegenüber Parotis: Langerhans-Inseln, zentroazinäre Zellen, keine Streifenstücke

4.2.2 Endokriner Anteil:

Histologie

- endokriner Anteil des Pankreas sind die *Langerhans-Inseln*
- kompakte, ovale bis runde Gruppen aus relativ hellen Zellen, die ausschließlich in Corpus und Cauda vorkommen (entwicklungsgeschichtlich bedingt) und von retikulärem BGW umgeben sind
- durchzogen von einem Netzwerk gefensterter Kapillaren
- 1-2 Mio. Inseln, die ca. 1,5% des gesamten Pankreasvolumens ausmachen
- 4 Zelltypen, die sich lichtmikroskopisch nur durch Spezialfärbungen unterscheiden lassen:

A-Zellen:

- bilden *Glukagon* (=> Blutzuckererhöhung)
- Darstellung durch Silberimprägnation

B-Zellen:

- machen ca. 70% der Langerhans-Inseln aus
- bilden *Insulin* (=> Blutzuckererniedrigung)
- Darstellung z.B. durch Aldehydfuchsin

D-Zellen:

- kommen in nur geringer Zahl vor
- bilden *Somatostatin*

PP-Zellen

- bilden *pankreatisches Polypeptid (PP)* und eine Reihe weiterer Peptide

Histophysiologie

- A-, B- und D-Zellen sind APUD-Zellen (s. endokrine Drüsen)
- a) *Insulin:*

- B-Zellen können über Glukoserezeptoren den Glukosespiegel des Blutes messen => Insulinfreigabe bei erhöhten Werten
- Insulin fördert die Aufnahme von Glukose vor allem bei Muskel- und Fettzellen => Senkung des Blutzuckerspiegels
- aktiviert außerdem die Glykogensynthese der Leber und die Lipidaufnahme der Fettzellen
- wirkt an den Zielzellen über Membranrezeptoren
- Regulation von Produktion und Freigabe:
 - Blutzuckerspiegel
 - hormonell:
 - Förderung durch ACTH, TSH, Sekretin, Gastrin,
 - Hemmung durch Katecholamine des Nebennierenmarks und Somatostatin
 - neural: sympathische + parasympathische Innervation
- *Diabetes mellitus (Hyperglykämie)*:
 - Typ I: Zerstörung der B-Zellen (Autoimmunerkrankung)
 - Typ II: Verringerung oder Veränderungen der Insulinrezeptoren
- *Glykosurie*: bei starker Hyperglykämie tritt Glukose im Harn auf
- *Hypoglykämie*: ruft Heißhunger und Schweißausbrüche hervor, bei ausgeprägten Zuständen kann der Glukosemangel im Gehirn zu einem hypoglykämischen Schock (oft mit Todesfolge) führen
- b) *Glukagon*:
 - Antagonist des Insulins: führt zu einer Steigerung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse in der Leber und damit zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels
 - Ausschüttung aus den A-Zellen wird direkt über den Blutzuckerspiegel geregelt
- c) *Somatostatin*:
 - wird auch im Hypothalamus gebildet (s.u.)
 - wirkt hemmend sowohl auf Insulin- wie auch auf Glukagon-Ausschüttung
 - wirkt dabei auf endokrinen und parakrinen (= Diffusion aus den D-Zellen in die benachbarten A- und B-Zellen) Wege
- d) *Pankreatisches Polypeptid*:
 - hemmt die exokrine Sekretion des Pankreas und die Produktion der Magensäure, relaxiert die Gallenblase
 - Produktion wird sympathisch + parasympathisch geregelt

4.3 Leber

- Blutzufuhr:
 - *nährstoffreiches Blut / Vasa publica* (ca. 70% des Blutvolumens): V. portae (Zuflüsse aus V. mesenterica superior und V. lienalis) => Vv. interlobulares => Sinusoide
 - *sauerstoffreiches Blut / Vasa privata*: A. hepatica communis => A. hepatica propria => Aa. interlobulares => Sinusoide
 - Äste der V. portae und der A. hepatica propria verlaufen immer gemeinsam, sind von BGW umgeben, das von der Organkapsel abgeht
- Blutabfluß:
 - Sinusoide verlaufen radiär auf eine V. centralis zu
 - Vv. centrales => Vv. sublobulares => Vv. hepaticae propriae => V. cava inferior
- DD der Venen:
 - Äste der V. portae (Vv. interlobulares) verlaufen immer in Begleitung von Arterie und Gallengang
 - bei den abführenden Venen (Vv. sublobulares und Vv. hepaticae propriae) findet man seitlich die Zuflüsse vieler kleiner Vv. centrales
- Periportales Feld / Glissonsche Trias:
 - DD der 3 Gefäße:
 - Gallengänge: kubisches bis hochprismatisches Epithel
 - Äste der V. portae: weitleumig, dünne, muskelarme Wände
 - Äste der A. hepatica: englumig, muskelreiche Wände
- Azinus:
 - Form eines Rhombus: Ecken werden von jeweils gegenüberliegenden periportalen Feldern und Zentralvenen gebildet => Azinus hat Anteile zweier klassischer Zentralvenenläppchen
 - funktionelle Einteilung der Leber:
 - Zellen, die den periportalen Gefäßen näher liegen => Syntheszellen
 - Zellen, die den Zentralvenen näher liegen => Zellen für Entgiftungsprozesse
- Sinusoide:

- Durchmesser bis 15 μm => Blutstromverlangsamung => Verbesserung des Stoffaustauschs
- Wände werden von Endothel- und Kupfferzellen gebildet
- Endothelzellen:
 - flache, organellenarme Zellen
 - interzelluläre Lücken und Poren (bis 100 nm) in den Endothelzellen selbst, durch die Blutbestandteile (aber keine Zellen!) in den Disse-Raum gelangen
 - besitzen keine Basalmembran
- Kupffer-Zellen:
 - große, phagozytosefähige Zellen = aus dem Knochenmark eingewanderte Monozyten (gehören zum MPS / RES)
 - sind teilweise Bestandteil der Wand der Sinusoide, liegen teilweise den Endothelzellen auf
 - lange Fortsätze, die die Blutbahn kreuzen und zur gegenüberliegenden Wand ziehen
 - können sich aus der Wand lösen und in die Lunge gelangen, wo sie von den Alveolarmakrophagen abgebaut werden
 - neue Kupffer-Zellen entstehen entweder durch mitotische Teilung oder durch Neueinwanderung von Monozyten
- Disse-Raum / perisinusoidaler Raum
 - ca. 2 μm breiter Spaltraum zwischen Endothel und Hepatozyten
 - enthält einige retikuläre Fasern, Fibrozyten und Ito-Zellen
 - wichtig für den Stoffaustausch zwischen Hepatozyten und Blut
- Ito-Zellen:
 - können Fett und Vitamin A speichern
 - *Leberzirrhose:* unter Einfluß bestimmter toxischer Substanzen (z.B. Alkohol) treten erst vermehrt Fetteinlagerungen in den Ito-Zellen auf (*Fettleber*), dann transformieren sie zu Fibroblasten, die exzessiv ungeordnetes BGW erzeugen
- Hepatozyten:
 - ca. 25% zweikernige Zellen (Amitose), ca. 70% tetraploide Zellen (Endomitose) => Zeichen für starke funktionelle Beanspruchung
 - viele Mitochondrien und viel gER => eosinophiles Zytoplasma
 - Ansammlungen von rER ergibt als Einschlüsse die *basophilen Körperchen*
 - gER: zuständig für Entgiftungsvorgänge und Cholesterinsynthese
 - rER: Proteinsynthese
 - viele Glykogengranula => Glukosedepot, wird bei niedrigem Blutzuckerspiegel mobilisiert
 - durch viele Gap junctions untereinander verbunden
 - interzellulärer Raum ist zu einem Spaltensystem erweitert, den *Gallenkanälchen* (gegenüber Disse-Raum durch tight junctions abgedichtet)
- Gallengänge
 - beginnen als *Gallenkanälchen / Canaliculi biliferi* als Spalträume zwischen den Leberzellen (Darstellung mit Versilberung)
 - münden in die *Hering-Kanälchen* (noch außerhalb der Glisson-Trias, kubisches Epithel)
 - münden in *Ductus interlobulares biliferi* (Teil der Glisson-Trias, kubisches bis hochprismatisches Epithel)
 - Zusammenfluß aller Ductus interlobulares ergibt den Ausführungsgang *Ductus hepaticus*
- extrahepatische Gallengänge
 - Ductus hepaticus, Ductus cysticus, Ductus choledochus
 - *Tunica mucosa:*
 - einschichtiges, hochprismatisches Epithel, das Längsfalten bildet
 - Lamina propria ist reich an elastischen Fasern und mukösen Drüsen
 - *Tunica muscularis:*
 - relativ dünn, verdickt sich an der Einmündung auf der Papilla duodeni major ins Duodenum zum *M. sphincter ductus choledochi / Sphincter Oddi*
- Histophysiologie:
 - 3 Aufgaben: Sekretion, Speicherung, Metabolismus / Entgiftung
 - *Sekretion:*
 - bis 1,5 L Galle täglich, besteht vorwiegend aus Wasser, Gallensäuren, Bilirubin, Lecithin
 - *Gelbsucht (Ikterus):* zu hohe Konzentration von Bilirubin im Blut, Gründe:
 - Abfluß der Gallenwege ist blockiert => Bilirubin tritt ins Blut über
 - Leber kann vermehrt anfallendes Bilirubin (z.B. bei erhöhtem Ery-Abbau in der Milz) nicht entsprechend aufnehmen
 - Plasmaproteine (Albumin, Globuline, Proteine der Blutgerinnung, Blutenzyme, etc.)

- *Speicherung*: Glykogen als Glukose-Depot
- *Metabolismus*:
 - wichtigste Organelle für die Biotransformation ist das gER
 - Abbau von Toxinen, Hormonen und Pharmaka
 - Desaminierung von Aminosäuren => Produktion von Harnstoff
- Erkennungsregeln:
 - Glissonsche Trias
 - Vv. centrales mit radiär orientierten Leberzellreihen und dazwischenliegenden Sinusoiden

4.4 Gallenblase

- Schichten der Gallenblase:
 - *Tunica mucosa*:
 - einschichtiges, hochprismatisches Epithel mit Mikrovilli
 - große Schleimhautfalten, die oft Brücken bilden (*Luschkae-Brücken*, wichtiges Erkennungsmerkmal, DD gegenüber Tuba uterina und Samenblase)
 - keine oder sehr wenige Becherzellen (DD gegenüber Dünndarm)
 - resorbiert Ionen und Wasser aus der Galle, sezerniert Schleim aus Glykoproteinen zum Schutz gegen die membranlösende Wirkung der Galle
 - *Tunica muscularis*:
 - keine Lamina muscularis mucosae ! (DD gegenüber Dünndarm)
 - spiralförmig verlaufende Bündel glatter Muskelzellen, zwischen denen lockeres BGW liegt
 - *Tunica serosa*
- Histophysiologie:
 - *Galleneindickung*:
 - aktiver Na⁺ und Cl⁻ Transport vom Epithel ins BGW (vor allem an den lateralen Zellseiten), Wasser und Ionen folgen aus osmotischen Gründen nach
 - Interzellulärräume sind nach apikal durch tight junctions impermeabel
 - *Gallensteine*: können bei Änderung des Mischungsverhältnisses von Cholesterin, Gallensäuren und Lecithin entstehen (Cholesterin hoch, Gallensäuren runter)
 - *Entleerung*:
 - durch Kontraktion der Tunica muscularis (ausgelöst durch Cholezystokinin aus den I-Zellen des Dünndarms oder den N. vagus)
 - gleichzeitig erschlafft der Sphincter Oddi an der Mündung ins Duodenum

Differentialdiagnose:

- wichtigste Erkennungsmerkmale: Luschkae-Brücken, weder Lamina muscularis mucosae noch Tela submucosa, keine Becherzellen
- DD gegenüber:
 - Samenbläschen: unregelmäßiges Epithel (einschichtig bis zweireihig), Sekretgranula
 - Eileiter: einschichtiges Flimmerepithel
 - Dünndarm: Lamina muscularis mucosae, Lymphfollikel, Becherzellen

5. Verdauungsorgane

5.1 Zähne

5.2 Zunge

- Tuncia mucosa
 - unverhorntes, mehrschichtiges Plattenepithel
 - bildet zusammen mit der Lamina propria die *Zungenpapillen*
 - reicht bis zur Linea terminalis, dahinter liegt die Tonsilla lingualis
- Muskulatur
 - Bündel aus quergestreiften Muskelfasern, die in alle Ebenen des Raumes ziehen
 - in der Zungenmitte liegt das senkrechte *Septum linguae*
 - die Tela submucosa ist zur *Aponeurosis linguae* verdichtet, an der die Muskelfasern ihren Ansatz finden
- Drüsen:
 - seröse Spüldrüsen an den Papillae vallatae (*von-Ebner-Spüldrüsen*)
 - muköse Drüsen an der Zungenunterseite (*Glandulae linguales*)
- Papillen:
 - *Papillae filiformes*:
 - sehr zahlreiche, fadenförmige Papillen

- Spitzen sind verhornt und aufgesplittert
- unter ihnen liegen in der Lamina propria Mechanorezeptoren, die bei ihrer Bewegung erregt werden (Objekte werden vergrößert (Faktor 1,6) wahrgenommen)
- *Papillae fungiformes*:
 - liegen entlang der Seiten der Zunge und an der Zungenspitze (makroskopisch: hellrote Punkte)
 - pilzförmiges Aussehen
 - enthalten z.T. Geschmacksknospen, z.T. Thermorezeptoren
- *Papillae foliatae*:
 - liegen vorwiegend am hinteren seitlichen Rand der Zunge (lateral der Pap. vallatae)
 - beim Menschen nur schwach ausgebildet, enthalten Geschmacksknospen
- *Papillae vallatae*:
 - ca. 3mm Durchmesser, 7-12 Stück liegen V-förmig angeordnet vor der Linea terminalis
 - werden von einem Graben umgeben, in den seröse Spüldrüsen münden
 - enthalten im seitlichen Epithel viele Geschmacksknospen

5.3 Ösophagus (JC3, RA)

- Tunica mucosa:
 - mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel
 - Lamina propria: muköse *Glandulae oesophageales cardiaca*e, entsprechen den *Glandulae cardiaca*e des Magens
 - auffällig dicke Lamina muscularis mucosae (DD !)
- Tela submucosa:
 - muköse *Glandulae oesophageales propriae* (DD !)
 - venöser *Plexus oesophageus* (portokavale Anastomose => Oesophagusvarizen)
 - bildet zusammen mit der Mucosa Längsfalten, die ins Lumen ragen (sternförmiges Lumen)
- Tunica muscularis:
 - oberes Drittel quergestreifte, mittleres Drittel gemischt, unteres Drittel glatte Muskulatur
 - innere Ring-, äußere Längsmuskulatur
 - viele elastische Fasernetze
- Serosa/Adventitia:
 - magennah liegt außen eine Serosa an, die übrigen Teile sind über eine Adventitia mit der Umgebung verbunden
- Histophysiologie:
 - proximaler und distaler Verschluss durch Kontraktion der Muskulatur (*funkt. Ösophagussphinkter*)
 - bei Nahrungsaufnahme kommt es zu peristaltischen Wellen, die die Nahrung magenwärts befördern
 - Muskulatur wird vom N. vagus und Plexus myentericus gesteuert - bei Ausfällen kann es zum Oesophagusverschluss im distalen Ende kommen: Nahrung kann den Magen nicht erreichen (*Achalasie*)
- Erkennungsregeln für DD:
 - mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel
 - sehr dicke Lamina muscularis mucosae
 - muköse *Glandulae oesophageales* in der Tela submucosa (DD gegenüber Brunner-Drüsen im Duodenum)

5.4 Magen (JC3, RA)

- Tunica mucosa:
 - einschichtiges, hochprismatisches Epithel aus schleimsezernierenden, PAS-positiven Zellen (keine Becherzellen vorhanden !)
 - Sekret ist hochviskös (Proteoglykane+Mukoitinschwefelsäure), alkalisch und in Salzsäure nicht löslich, bedeckt die Magenoberfläche, wird überlagert von Schleim aus Isthmus- und Nebenzellen => Schutz gegen den Magensaft
 - Epithel sezerniert HCO₃⁻ zur Pufferung des Schleims gegen die Salzsäure
 - Epithel ist durch tight junctions und Desmosomen fest verknüpft (Schädigung durch Acetylsalicylsäure und Alkohol)
 - Oberflächenrelief:
 - Hochrelief:
 - Schleimhautfalten (*Plicae gastricae*), die von der Cardia zum Pylorus ziehen
 - bilden an der kleinen Krümmung die "Magenstrasse" (kürzester Weg für Flüssigkeiten)
 - Flachrelief:

- feine Buckelchen auf der Schleimhaut: *Areae gastricae* (Oberflächenvergrößerung)
- c) Mikrorelief:
 - auf den *Areae gastricae* liegen kleine Löcher: *Foveolae gastricae* ("Magengrübchen") = Oberflächenmündungen der Magendrüsen
- Lamina propria: enthält alle Magendrüsen, häufiges Vorkommen von Lymphfollikeln, Plasmazellen, Mastzellen
- Lamina muscularis mucosae: nimmt Einfluß auf das Schleimhautrelief
- Tela submucosa:
 - manchmal auch hier Lymphfollikel
- Tunica muscularis:
 - innere *Fibrae obliquae*, mittleres *Stratum circulare*, äußeres *Stratum longitudinale*
 - bei Magenfüllung peristaltische Kontraktionen alle 20 s (N. vagus)

5.4.1 Pars cardiaca

- ca. 2 cm breiter Streifen um den Mageneingang herum
- tubuläre, verzweigte *Glandulae cardiaca*:
 - produzieren Schleim und evt. Lysozym
 - liegen locker verteilt
 - relativ weites Lumen
 - Längenverhältnis Foveola-Tubulus 1:1

5.4.2 Fundus + Corpus

- *Glandulae gastricae propriae*: lange tubulöse, unverzweigte Drüsen mit engem Lumen, die aus 5 Zelltypen bestehen und in drei Abschnitte zu gliedern sind:

a) Isthmus:

- Isthmus = Übergang vom Foveola gastrica in den eigentlichen Drüsentubulus
- *Isthmus-Schleimzellen*:
 - produzieren neutralen Schleim, der Bestandteil der Schutzbarriere über dem Epithel ist
 - entstehen durch Mitose aus Zellen des Cervix, die zum Oberflächenepithel hinwandern

b) Cervix

- *Nebenzellen*:
 - unregelmäßige Form, Kerne liegen basal
 - apikal liegen viele PAS-positive Sekretgranula, die sauren Schleim enthalten

c) Pars principalis (Mittelstück + Drüsengrund)

- *Belegzellen*:
 - kommen hauptsächlich im Mittelstück vor
 - rund bis pyramidenförmig, zentrale Zellkerne
 - liegen etwas zur Basalmembran abgedrängt ("von außen belegt")
 - viele Mitochondrien (hoher Energiebedarf des aktiven Ionen-Transports) => stark eosinophiles Zytoplasma
 - enthalten intrazelluläre Canaliculi (zur Fortleitung der produzierten Salzsäure) und Mikrovilli
 - bilden HCl und *Intrinsicfactor* (s.u.)
- *Hauptzellen*:
 - kommen hauptsächlich am Drüsengrund vor
 - viel rER => basophiles Zytoplasma
 - apikale Sekretgranula, die Pepsinogen und Lipase enthalten
- *Endokrine Zellen*:
 - in den basalen Abschnitten der Drüsentubuli kommen auch endokrine Drüsen vor, die man sonst vorwiegend im Dünndarm findet, vor allem EC-(bilden Serotonin) und D-Zellen (bilden Somatostatin, s.unten)

5.4.3 Pars pylorica

- beginnt ca. 10 cm vor dem Pylorus, bedeckt ca. 15% der Magenfläche
- besonders tiefe *Foveolae gastricae* (DD gegenüber Cardia !)
- *Glandulae pyloricae*:
 - kurze, verzweigte, tubulöse Drüsentubuli
 - weites Lumen
 - Längenverhältnis Foveola:Tubulus 3:1
 - produzieren einen lysozymhaltigen Schleim
 - enthalten *G-Zellen*:
 - produzieren Gastrin (stimuliert die HCl-Bildung der Belegzellen)
 - endokrine Drüsen ! gastrinhaltige Sekretgranula werden nach basal in die Gefäße der Lamina propria abgegeben

Pars cardica

- locker verteilt
- weites Lumen
- verzweigte Tubuli,
- Längenverhältnis zu Foveolae 1:1

Fundus + Corpus

- stehen dicht gedrängt
- enges Lumen
- gerade, sehr lange Tubuli,
- Längenverhältnis zu Foveolae 4:1

Pars pylorica

- locker verteilt
- weites Lumen
- kurze verzweigte Tubuli,
- Längenverhältnis zu Foveolae 1:3
- besonders tiefe Foveolae gastricae

5.4.4 Histophysiologie

- Magenschleim:

- innere hochviskose Schicht (aus Epithelzellen), äußere leichter lösliche Schicht (aus Isthmus- und Nebenzellen)
- dient als Lösungsmittel für Nahrung und Drüsenprodukte
- zur Pufferung gegenüber der Salzsäure wird von der Mukosa aktiv HCO₃⁻ sezerniert

- Salzsäure:

- über einen aktiven Transport geben die Belegzellen H⁺- und Cl⁻-Ionen ins Drüsenlumen ab
- H⁺ stammen aus den Belegzellen selbst: Aufnahme von CO₂ aus dem Blut, Umwandlung per Carboanhydrase zu H₂CO₃, Dissoziation zu H⁺ (ins Drüsenlumen) und HCO₃⁻ (zurück ins Blut)
- Cl⁻-Ionen stammen aus dem Blut
- Aufgaben der Salzsäure:
 - Denaturierung der Nahrungseiweiße
 - bakterizid
 - schafft optimalen pH (1-3, je nach Sekretionstätigkeit) für die Aktivität des Pepsins

- Intrinsicfactor:

- wird von den Belegzellen gebildet
- speziesspezifisches Glykoprotein (MG 50.000)
- heftet sich an spezielle Rezeptoren der Enterozyten => ermöglicht die Aufnahme von Vitamin B12
- *perniziöse Anämie*: B12 ist für die Erythropoese essentiell => bei Fehlen des Intrinsicfactors und der damit verbundenen blockierten Aufnahme von B12 kommt es zur Anämie
- Ursachen für perniziöse Anämie:
 - atrophische Gastritis
 - Autoimmunerkrankung: Bildung von Antikörpern gegen den Intrinsicfactor

- Pepsin:

- Pepsinogen aus den Hauptzellen wird im sauren Bereich (pH 1-3) durch Abspaltung mehrerer Peptide in Pepsin umgewandelt
- baut Proteine zu Polypeptiden ab (die dann im Darm durch Peptidasen zu resorbierbaren Aminosäuren umgewandelt werden)

- Magensaftsekretion:

- ca. 2 L / Tag
- nervale Steuerung über den *N. vagus*:
 - Freisetzung von Acetylcholin, das alle Drüsenzellen aktiviert (incl. Gastrin-Zellen)
- humorale Steuerung über *Gastrin*:
 - wird in den G-Zellen der Pars pylorica gebildet, gelangt auf dem Blutweg zu den übrigen Drüsen des Magens
 - mechanische (Dehnung) und chemische (Acetylcholin, Aminosäuren) Aktivierung der Gastrin-Produktion
 - Hemmung der Gastrin-Sekretion durch *Somatostatin* (Bildung in den D-Zellen des Dünndarms, Pankreas und Magens) und *Sekretin*

- Magenmotorik:

- bei Nahrungsaufnahme: alle 20s peristaltische Wellen zur Durchmischung des Mageninhalts
- nervale Steuerung über den *N. vagus*
- humorale Steuerung:
 - Förderung über *Gastrin* und *Serotonin*
 - Hemmung über *GIP*

- Zellersatz:

- Erneuerungsrate des Oberflächenepithels beträgt 5 Tage, die des Drüsengrundes ein bis mehrere Jahre
- Mitosezentrum im Cervix: Wanderung der neugebildeten Zellen zur Oberfläche zum Ersatz des Oberflächenepithels erfolgt schnell und kontinuierlich, zum Drüsengrund für den Ersatz der Haupt- und Belegzellen sehr langsam

5.5 Dünndarm (JC)

- Gesamtlänge ca. 5m in entspanntem Zustand (Duodenum 0,2m, Jejunum 2m, Ileum 3m)
- Oberflächenrelief:
 - *Plicae circulares / Kerkring'sche Falten:*
 - bestehen aus Tunica mucosa und Tela submucosa
 - im Duodenum am höchsten und dichtesten (ca. 1 cm), nach distal nehmen Höhe und Dichte ab
 - Vergrößerung der Darmoberfläche um den Faktor 1,5
 - *Villi intestinales / Zotten:*
 - Aufwerfungen des Epithels und der Lamina propria (Lamina muscularis mucosae nicht !)
 - bis 1,5 mm hoch
 - im Duodenum blattförmig, nach distal zunehmend fingerförmig
 - über Peyer Plaques fehlen Zotten
 - Vergrößerung der Darmoberfläche um den Faktor 5
 - zwischen den Zotten liegen die *Krypten*, dort münden die *Glandulae intestinales / Lieberkühn-Drüsen*
 - Kryptentiefe nimmt nach distal zu
 - *Mikrovilli:*
 - Vergrößerung der Darmoberfläche um den Faktor 30 => insgesamt wird die Darmoberfläche um das 200-250fache vergrößert (auf 100 m²)
- Epithel:
 - einschichtiges, hochprismatisches Epithel
 - besteht aus Enterozyten, Becherzellen, Paneth-Körnerzellen, endokrine ("basalgekörnte") Zellen, intraepitheliale Lymphozyten, M-Zellen
 - **Enterozyten**
 - resorbierende, hochprismatische Zellen
 - von einem Bürstensaum (s.o.) bedeckt, der eine verdauungsenzymresistente Glykokalix trägt
 - Bürstensaum enthält viele Enzyme, vor allem Disaccharidasen (wandeln Disaccharide zu resorbierbaren Monosacchariden um) und Peptidasen (bauen Polypeptide zu resorbierbaren Aminosäuren ab)
 - reich an gER (wichtig für die Fettresorption) und rER sowie Mitochondrien und Na⁺K⁺ATPase (für den Ionen- und Wassertransport)
 - **Becherzellen**
 - liegen zwischen den Enterozyten
 - produzieren einen PAS-positiven Schleim aus Glykoproteinen
 - fehlen über den Peyer-Plaques
 - Anzahl nimmt nach distal zu
 - **Paneth-Körnerzellen**
 - liegen an der Basis der Krypten, kommen besonders im Ileum vor
 - apikale, eosinophile Granula ("apikalgekörnte Zellen")
 - seröses Sekret besteht aus Peptidasen und Lysozym
 - **endokrine Zellen**
 - bilden zusammen mit den endokrinen Zellen des Magens und den Langerhans-Inseln des Pankreas das *gastroentero-pankreatische System (GEP)*
 - gemeinsame morphologische Kennzeichen:
 - basal liegende Sekretgranula ("basalgekörnte Zellen")
 - liegen zwischen den Darmepithelzellen, ragen nicht immer ins Lumen, aber haben stets direkten Kontakt mit der Basalmembran
 - bei normalen Färbungen kaum von Enterozyten zu unterscheiden, einige sind jedoch mit Chromsalzen anfärbbar ("enterochromaffine Zellen"), andere mit spez. histochemischen Verfahren
 - *G-Zellen:*
 - kommen in der Pars pylorica des Magens und im oberen Duodenum vor
 - bilden *Gastrin*, das die Sekretion von Magendrüsen und Pankreas fördert
 - *D-Zellen:*
 - kommen auch in den Magendrüsen und den Langerhans-Inseln vor
 - produzieren *Somatostatin*, das die Sekretion der Magen-, Pankreas- und Dünndarmdrüsen dämpft
 - *I-Zellen:*

- produzieren *Cholezystokinin / Pankreozymin*, das die Kontraktion der Gallenblase und die Produktion eines stark enzymreichen Pankreassaftes fördert
- *A-Zellen*:
 - bilden *Glukagon*
- *K-Zellen*:
 - bilden *gastroinhibitorisches Peptid (GIP)*, das die Magensekretion und -motilität hemmt
- *S-Zellen*:
 - bilden *Sekretin*, das die Produktion großer Mengen bikarbonatreichen und enzymarmen Pankreassaftes fördert
- alle bisher erwähnten Drüsen gehören zum *APUD-System*
- *enterochromaffine Zellen (EC)*:
 - sind mit Silber- und Chromsalzen anfärbbar
 - produzieren *Serotonin* und *Motilin*, die die Aktivität von Magen- und Dünndarmmuskulatur steigern
- **intraepitheliale Lymphozyten**
 - gehören zum GALT (gut associated lymphatic tissue)
 - stammen aus den subepithelialen Schichten
 - stellen 10-40% der Epithelzellen
 - bestehen zu 90% aus T-Lymphozyten (davon überwiegend Suppressor-Zellen)
- **M-Zellen**
 - gehören zum GALT
 - kommen nur im Epithel über Peyer-Plaques vor
 - dienen der Resorption und Weitergabe antigenen Materials
- Bindegewebsschichten:
 - *Lamina propria mucosae*:
 - ist am Aufbau der *Plicae circulares* und der Zotten beteiligt
 - enthält Myofibroblasten und glatte Muskelzellen, die die Zottenpumpe (s.u.) betreiben
 - großes Vorkommen von Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen
 - *Tela submucosa*:
 - beteiligt am Aufbau der *Plicae circulares*
 - enthält den *Plexus submucosus (Meissner)* zur Steuerung der *Lamina muscularis mucosae*
 - enthält (besonders im Ileum) viele *Peyer'sche Plaques*:
 - Zusammenballung von bis zu mehreren hundert Lymphfollikeln
 - von einem abgeflachten (= zottenfreien) Epithel mit M-Zellen bedeckt
 - liegen gegenüber dem Mesenterialansatz
 - enthält im Duodenum die *Brunner-Drüsen / Glandulae duodenales*:
 - verzweigte, gewundene Drüsen, die in die Krypten münden
 - bestehen aus kubischen Endstückzellen, zwischen denen einige endokrine Zellen (s.o.) liegen
 - bilden einen hochviskösen, alkalischen Schleim und Enterokinase
 - => Schutz der Duodenalschleimhaut gegen Magensäure
 - => schaffen geeigneten pH für die Verdauungsenzyme des Pankreas
 - => Enterokinase wandelt Trypsinogen (aus dem Pankreas) in Trypsin um
- Muskelschichten:
 - *Lamina muscularis mucosae*:
 - im wesentlichen längsorientiert
 - zieht in die *Plicae circulares* (verändert durch Kontraktion ihre Höhe), nicht aber in die Zotten !
 - *Tunica muscularis*:
 - innere Ring-, äußere Längsmuskelschicht
 - sorgt für peristaltische, analgerichtete Kontraktionen
 - zwischen beiden Schichten liegt als Teil des intramuralen Nervensystems der *Plexus myentericus (Auerbach)*
 - autonome Innervation aus dem N. vagus
 - intramurales Nervensystem hauptsächlich verantwortlich: Denervierung der autonomen afferenten Faser hat nur wenig Einfluß auf die Motorik
 - reflektorische Kontraktion bei Dehnung des Darms
- Gefäße:
 - größerer Venenplexus in der *Tela submucosa*
 - in jede Zotte ziehen eine oder mehrere Arteriolen, die sich in ein Kapillarnetz mit gefensterter Endothel aufspalten

- Kapillaren fließen in eine Vene, die an der Zottenspitze beginnt und in den submukösen Plexus übergeht
- jede Zotte besitzt ein zentrales Lymphgefäß (im Präparat kollabieren dessen Wände normalerweise)

- Differentialdiagnose:

Duodenum	Jejunum	Ileum
hohe, dichte Plicae circulares blattförmige Zotten Solitärfollikel, einzelne Aggregate Brunner-Drüsen in der Tela submucosa	hohe, dichte Plicae circulares fingerförmige Zotten Solitärfollikel, einzelne Aggregate	niedrige Plicae circulares in größeren Abständen niedrige Zotten Peyer-Plaques bereits viele Becherzellen

- Histophysiologie:

- Zellersatz:

- hohe Ersatzrate: dauernd werden Epithelzellen an der Zottenspitze abgestoßen und mitverdaut
- Mitosezentrum liegt in den Krypten, neugebildete Zellen wandern kontinuierlich zur Zottenspitze hoch
- täglich werden ca. 250 g Epithelzellen abgestoßen
- aufgrund der hohen Mitoserate reagiert die Darmschleimhaut sehr empfindlich auf Zytostatika und radioaktive Strahlung

- intramurales Nervensystem:

- *Plexus submucosus (Meissner)*: in der Tela submucosa, steuert die Kontraktionen der Lamina muscularis mucosae und bestimmt damit das Schleimhautrelief (z.B. die Höhe der Plicae circulares)
- *Plexus myentericus (Auerbach)*: zwischen den beiden Schichten der Tunica muscularis, steuert die peristaltischen Kontraktionen
- Zugänge aus dem autonomen Nervensystem: Sympathikus hemmt den Plexus myentericus (und damit die Peristaltik des Darms), Parasympathikus fördert sie
- autonomes Reflexsystem: Erregung durch chem. Reize des Darminhalts und Dehnung der Darmwand

- Resorption:

- resorbierbar sind außer Wasser und Mineralstoffen Monosaccharide, Aminosäuren sowie Fettsäuren und Monoacylglycerine

- Monosaccharide:

- Endstufen des Kohlenhydratabbaus durch Amylasen der Mundspeicheldrüsen und des Pankreas sowie der Disaccharidasen der Bürstensäume der Enterozyten
- sekundär aktiver Transport für Glukose und Galaktose, Aufnahme von Fruktose per erleichterter Diffusion

- Aminosäuren:

- Endstufen des Eiweißabbaus durch Pepsin, Trypsin und Chymotrypsin, sowie die Peptidasen aus Paneth-Zellen und Enterozyten
- Darmwand von Neugeborenen kann auch noch Proteine resorbieren (wichtig für die Aufnahme von mütterlichen Antikörpern !)

- Fettsäuren / Monoacylglyceride:

- Endstufen des Fettabbaus über die Pankreaslipase
- resorbiertes Fett wird im gER und im Golgi-Apparat zu *Chylomikronen* umgewandelt, die in Vesikel verpackt per Exozytose ausgeschleust werden und vom Lymphsystem aufgenommen werden

- Zottenpumpe:

- in jeder Zotte existiert ein verknüpftes System vertikaler glatter Muskelzellen und horizontaler Myofibroblasten
- durch alternierende Kontraktion werden die Gefäße der Zotte (besonders wichtig für die Lymphgefäße) ausgepresst

- Abwehr:

- Nahrung enthält viele Antigene und Erreger => Schutz durch bakterizide Verdauungssäfte, präepitheliale Schleimbarriere und GALT ("gut associated lymphatic tissue")

- GALT:

- intraepitheliale Lymphozyten
- Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen in den Bindegewebsschichten des Darms

- M-Zellen
- Solitärfollikel und Peyer-Plaques

5.6 Colon

- Tunica mucosa:
 - einschichtiges, hochprismatisches Epithel aus resorbierenden Zellen mit vielen Mikrovilli
 - lange, dichte, unverzweigte, gerade *Glandulae intestinales*:
 - einschichtiges, hochprismatisches Epithel mit vielen Becherzellen und enteroendokrinen Zellen
 - *Lamina propria mucosae*:
 - enthält viele Lymphozyten und Lymphfollikel
 - *Lamina muscularis mucosae*
- Tela submucosa: enthält viele Lymphozyten und Lymphfollikel
- Tunica muscularis:
 - innere Ringmuskelschicht, äußere Längsmuskelschicht
 - Längsmuskelschicht ist in den drei *Taeniae coli* zusammengefasst
 - durch Kontraktion der Taenien entstehen Ausbuchtungen (*Haustren*), zwischen denen die Ringmuskelschicht Schleimhautfalten aufwirft (*Plicae semilunares*)
 - *Plicae semilunares* sind im Gegensatz zu den *Plicae circulares* des Dünndarms nicht konstant, sondern Ausdruck des jeweiligen Kontraktionszustandes der *Tunica muscularis*
- Tunica serosa:
 - häufiges Vorkommen von mesothelbekleideten Fettanhängseln (*Appendices epiploicae*)
- Histophysiologie:
 - Hauptaufgabe ist die Resorption von Wasser und Mineralien => Eindickung des Chymus auf 100-200ml pro Tag
 - Colon kann aber auch noch Monosaccharide, Aminosäuren, Fettsäuren und Pharmaka resorbieren
 - Becherzellen produzieren einen Transportschleim
 - von physiologischer Darmflora besiedelt, die für den Abbau unverdauter Eiweiße (durch Fäulnis) und Kohlenhydrate (durch Gärung) sorgt
- DD:
 - gegenüber Magen: viele Becherzellen, gleichförmige Krypten

5.7 Canalis analis ^(JC3)

- gliedert sich von proximal nach distal in *Zona columnaris*, *Zona intermedia*, *Zona cutanea*
- *Zona columnaris:*
 - Schleimhaut besitzt Längsfalten (*Columnae anales*), die von glatter Muskulatur und Venen aufgeworfen werden
 - zwischen den *Columnae anales* liegen als Vertiefungen die *Sinus anales*, die die *Glandulae anales* enthalten
 - *Sinus* haben noch das einschichtige, hochprismatische Plattenepithel, *Columnae* haben bereits mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel
- *Zona intermedia:*
 - von mehrschichtigem, unverhornten Plattenepithel bedeckt
 - stark innerviert und sehr schmerzempfindlich
- *Zona cutanea:*
 - von mehrschichtigem Plattenepithel bedeckt, das pigmentiert und stellenweise verhornt ist
- *Muskulatur:*
 - *Tunica muscularis* besteht aus einem System von Ring- und Längsmuskulatur aus glatten und quergestreiften Muskelfasern
 - *M. sphincter ani internus:*
 - aus glatter Muskulatur
 - hat Dauertonus (sympathische Innervation)
 - im Rektum liegen Dehnungsrezeptoren, die bei Reizung den Sympathikus hemmen und den Parasympathikus fördern => Defäkation
 - *M. sphincter ani externus:* quergestreift, gehört schon zur Beckenbodenmuskulatur

6. Atmungsorgane

6.1 Luftleitende Abschnitte

6.1.1 Allgemeiner Wandaufbau

- Respiratorisches Epithel

- mehrreihiges Epithel mit Kinozilien und Becherzellen
- 6 Zelltypen:
 - 1) *Kinozilientragende Zellen*: hochprismatische Zellen mit Kinozilien, deren Schlag zum Pharynx gerichtet ist
 - 2) *Becherzellen*: stellen ca. 20% des respiratorischen Epithels
 - 3) *Bürstensaumzellen*: unreife Zellen, die anstelle von Kinozilien einen Bürstensaum tragen
 - 4) *Sinneszellen*: bilden basal mit dendrit. Axonen Synapsen, Funktion u.a. Ermittlung der Dehnung des Gewebes (Hering-Breuer-Reflex => Atmungsregulation)
 - 5) *Basalzellen*: kleine, runde Zellen zwischen den anderen Zellen, die sich teilen und zu den anderen Zelltypen umwandeln können ("Reservezellen")
 - 6) *Endokrine Zellen*: produzieren Peptide (z.B. ACE, Substanz P, Bombesin)

- elastische Fasern

- ermöglichen nach Dehnung die Rückkehr in die Ausgangslage (grundlegende Kraft für die Expiration !)
- Anteil am Gewebe ist reziprok zum Durchmesser: Bronchioli haben den höchsten Anteil elastischen Gewebes

6.1.2 Nasenhöhlen

Vestibulum nasi / Regio cutanea

- mehrschichtiges, verhorntes Plattenepithel
- zahlreiche Talg- und Schweißdrüsen
- dicke Borstenhaare (*Vibrissae*) zur Filterung der Atemluft

Regio respiratoria

- bedeckt die untere und mittlere Nasenmuschel
- respiratorisches Flimmerepithel mit besonders vielen Becherzellen (Zilienschlag ist rachenwärts gerichtet !)
- mehrzellige endoepitheliale Drüsen (die einzigen des Körpers!)
- Lamina propria:
 - viele Lymphozyten
 - seromuköse *Glandulae nasales*
 - reichliche Kapillarisation zur Erwärmung der Atemluft (Gegenstromprinzip!)
 - Schwellkörper und Drosselvenen
- Funktion:
 - Filterung der Luft: *Vibrissae* / Nasenschleim (Wasserlöslichkeit von O₃, CO, SO₂ !)
 - Erwärmung und Anfeuchtung der Luft

Regio olfactoria

- bedeckt die obere Nasenmuschel und das Nasendach
- enthält Geruchssinneszellen, Stützzellen und Basalzellen

6.1.3 Epiglottis

- besteht überwiegend aus elastischem Knorpel
- konkave, der Zunge zugewandte Seite: mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel
- konvexe, der Trachea zugewandte Seite: respiratorisches Flimmerepithel
- Lamina propria enthält seromuköse *Gll. epiglotticae*

6.1.4 Trachea (JC3, Moll)

- Tunica mucosa respiratoria

- respiratorisches Flimmerepithel mit rachenwärts gerichtetem Zilienschlag
- Lamina propria:

- viele elastische Fasernetze
- seromuköse *Gll. tracheales*

- Tunica fibromusculocartilaginea

Knorpelspangen

- 16-20 Spangen aus hyalinem Knorpel => Trachea kann nicht kollabieren

Ligg. anularia

- straffes, kollagenes BGW mit elastischen Netzen, das die Knorpelspangen miteinander verbindet

Paries membranaceus

- offenen Seiten der Knorpelspangen liegen an der dorsalen Seite der Trachea (grenzt also an den Oesophagus)
- werden von elastischen Bändern und dem glatten *M. trachealis* überbrückt
- Husten: U.a. Kontraktion des *M. trachealis* => ruckartige Ausstoßung der Atemluft

- Tunica adventitia

- verbindet die Trachea verschieblich mit der Umgebung (z.B. Oesophagus)

6.1.5 Bronchien (JC3, Moll S. 357)

- 2 Bronchi principales (Hauptbronchien) => Bronchi lobares (re 3, li 2) => Bronchi segmentales (re 10, li 9) => Bronchi lobulares => Bronchioli terminales
- Hauptbronchien sind wie die Trachea aufgebaut
- Merkmale der nachfolgenden Bronchien:
 - enthalten nur noch Knorpelplättchen
 - haben eigene Tunica muscularis
 - seromuköse Gl. bronchiales
- nach distal nimmt die Zahl der Knorpelplättchen, der Gl. bronchiales und der Becherzellen ab, der Anteil der elastischen Fasern steigt
- postmortale Kontraktion der Muscularis => auf histolog. Schnitten sternförmiges Lumen
- siehe Moll S. 357

6.1.6 Bronchioli terminales (JC3)

- Def. Bronchiolus: alle Abschnitte des Luftleitungssystem mit einem Durchmesser unter 1mm
- respiratorisches Flimmerepithel noch vorhanden, aber einschichtig
- kein Knorpel, keine Drüsen, keine Becherzellen
- *Clara-Zellen*:
 - sezernierende Zellen, die sich ins Lumen vorwölben
 - enzymreiches Sekret
 - stehen möglicherweise mit dem Surfactant-Kreislauf in Verbindung

6.2 Respiratorische Abschnitte (JC3)

6.2.1 Bronchioli respiratorii

- teilen sich bis zu 3mal dichotom => Bronchiolus respiratorius I.,II.,III. Ordnung
- einschichtiges, kubisches, kinezilienfreies Epithel
- Alveolen treten bereits vereinzelt in der Wand auf => Bronchioli respiratorii dienen sowohl der Luftleitung und dem Gasaustausch
- teilen sich in 2-10 Ductus alveolares

6.2.2 Ductus alveolares

- einschichtiges, kubisches, kinezilienfreies Epithel
- in den Wänden liegen Eingänge zu Alveolen bzw. Alveolengruppen (*Sacculi alveolares*)
- Eingänge haben Ringform, werden sphinkterartig von glatten Muskelzellen umschlossen
- *Acinus* = alle Ductus alveolares, die aus einem Bronchiolus terminalis hervorgehen

6.2.3 Alveolen

- ca. 300 Mio. in jeder Lunge => Respirationsfläche ca. 150 m²
- *Septum interalveolare*:
 - gemeinsame Wand benachbarter Alveolen
 - auf beiden Oberflächen des Septums liegt flaches Alveolarepithel, dazwischen liegen viele Kapillaren (höchste Kapillardichte des Körpers !), kollagene und elastische Fasern, Fibrozyten, Makrophagen, Mastzellen
 - jedes Alveolarseptum ist durch 1-2 Poren unterbrochen => bei Verschluss des zuführenden Bronchiolus bleibt die Belüftung erhalten
 - *Emphysem*: Abbau von Alveolarsepten (z.B. durch verminderte Hemmung der Elastase im Alter) => vergrößerte Alveolen und verkleinerte Gasaustauschfläche
 - *Fibrose*: verstärkte Aktivierung der Fibrozyten, erhöhte Kollagenbildung => vergrößerter Diffusionsweg, abnehmende Elastizität
- *Alveolarmakrophagen*:
 - sind differenzierte, ins Lungengewebe eingewanderte Monozyten (Bestandteile des MPS / RES)
 - phagozytieren Erreger oder anorganische Partikel (z.B. Staub) sowie aus der Leber losgelöste Kupffer-Zellen
 - *Herzfehlerzellen*: enthalten Hämosiderin durch den Abbau von unter pathologischen Bedingungen ins Alveolarlumen geratenen Erythrozyten
 - sind sie mit nicht weiter abbaubarem Material beladen, treten sie ins Lumen über und werden abgehustet
- *Blut-Luft-Schranke*:
 - Diffusionsweg des O₂: Surfactant => Alveolarepithel => gemeinsame, dünne Basalmembran => Endothelzellen der Kapillare
 - beträgt im Mittel 2,2 µm
- *Alveolarepithel*:
 - besteht aus zwei Zellarten

- *Alveolarepithelzellen Typ I ("Deckzellen")*:
 - sehr zarte, extrem flache und organellenarme Zellen
 - sehr vulnerabel, täglich gehen ca. 1% zugrunde
 - bedecken über 90% der Alveolenwand
 - nehmen Surfactant per Pinozytose auf
 - durch tight junctions verschlossen => es kann keine Gewebsflüssigkeit ins Alveolarlumen geraten
- *Alveolarepithelzellen Typ II ("Nischenzellen")*:
 - überwiegen zahlenmäßig gegenüber Typ I, obwohl sie weniger als 10% der Alveolaroberfläche bedecken
 - kubische Zellen, die bevorzugt in kleinen Gruppen in den Ecken der Alveolarwände liegen ("Nischenzellen")
 - organellenreiche, sezernierende Zellen: produzieren Surfactant
 - sind mitosefähig und können sich zu Typ I-Zellen differenzieren
 - *Surfactant*:
 - monomolekularer Film aus Phospholipiden, Proteinen und Ca²⁺, der die Oberflächenspannung der Alveolenwände um den Faktor 10 herabsetzt => fehlt er, kollabieren die Alveolen (*Atelektase*)
 - wird von Alveolarepithelzellen Typ I per Pinozytose aufgenommen und durch in den Septen verlaufende Lymphgefäße abtransportiert
 - wird erst ab der 28. Embryonalwoche in ausreichender Menge gebildet => frühere Geburten sind normalerweise nicht lebensfähig

6.2.4 Gefäße

- *Vasa publica*:
 - Äste der Aa. pulmonales verlaufen im peribronchialen BGW (größere Äste sind vom elastischen Typ, kleinere vom muskulären Typ zur Durchblutungsregulation)
 - Vv. pulmonales verlaufen zunächst interlobulär in den Septa interlobularia, dann vereinigen sie sich und verlaufen im BGW zwischen den Lungensegmenten (intersegmental)
- *Vasa privata*:
 - Aa. bronchiales: Arterien vom muskulären Typ, verlaufen zusammen mit den Ästen der A. pulmonalis im peribronchialen BGW (stammen aus der Aorta bzw. den Aa. intercostales)
 - Vv. bronchiales verlaufen ebenfalls peribronchial, münden in V. azygos und V. hemiazygos
 - DD: Aa. und Vv. bronchiales sind deutlich kleiner als die Vasa publica

6.2.5 Pleura

- Pleura parietalis und visceralis gehen am Lungenhilum ineinander über
- auf den einander zugewandten Seiten sind beide Blätter von *Mesothel* (=einschichtiges, plattes Epithel, Abstammung vom Mesenchym) bedeckt - *Lamina epithelialis*
- unter dem Mesothel liegt als BGW-Schicht die *Lamina propria* (parietal: breit, viszeral: dünn) mit kollagenen und elastischen Fasern sowie vielen Lymphozyten, Kapillaren und Nerven
- *Pleuraspalt*:
 - Unterdruck von -4 mmHg (Ausatmung) bis -6,5 mmHg (Einatmung) (*Donders-Druck*), verhindert das Zusammenfallen der Lunge aufgrund der elastischen Kräfte => bewirkt, daß die Lunge den Bewegungen des Brustkorbs folgt
 - Unterdruck entsteht durch die Retraktionstendenz des Lungengewebes, das somit einen Zug auf die Pleura visceralis ausübt (bei Einatmung stärker, da die Retraktionskräfte wachsen)
 - feiner Flüssigkeitsfilm (Transsudat aus den Kapillaren der Lamina propria) ermöglicht das Gleiten beider Blätter gegeneinander
 - hohe Resorptionsrate der Pleura visceralis, Transsudation erfolgt aus beiden Blättern
 - gelangt Luft in den Pleuraspalt, erweitert er sich zur *Pleurahöhle*, es entsteht ein *Pneumothorax* => die Lunge fällt in sich zusammen

7. Harnorgane

7.1 Niere (JC3, Moll)

7.1.1 Stroma + Parenchym

Stroma: Capsula fibrosa aus dichtem, kollagenem BGW

Parenchym:

- Mark:

- 7-9 *Pyramides renales*, deren Spitzen (*Papillae renales*) in die *Calices renales minores* ragen, enthalten die *Ductus papillares* (= Vereinigung mehrerer Sammelrohre)
- von der Basis der Pyramide ziehen *Markstrahlen (Pars radiata)* rindenwärts, enthalten Sammelrohre und gestreckte Tubulusabschnitte
- *Lobus renalis*:
 - Einheit aus einer Nierenpyramide plus der dazugehörigen Rinde (= alle Nephrone, die den Harn über diese Pyramide ableiten)
 - prenatal sind die Lappen getrennt angelegt, verschmelzen aber postnatal miteinander
- Rinde:
 - Rindens labyrinth*: liegt zwischen den Markstrahlen, enthält die Nephrone und gewundene Teile des Tubulussystems
 - Columnae renales*: Rindengewebe zwischen zwei Markpyramiden

7.1.2 Nephron

Nephron = Glomerulus + Bowman'sche Kapsel + Tubulussystem (ohne Sammelrohre!)

Glomerulus:

- Vas afferens verzweigt sich zu einem Kapillarknäuel aus bis zu 30 Schlingen, die sich dann zum Vas efferens vereinigen (arterielles Wundernetz)
- Autoregulation des Kapillardrucks durch die glatte Muskulatur der Vasa afferentia /efferentia
- *Endothelzellen*:
 - dünnes, gefenstertes Endothel
 - Poren (bis 90 nm) lassen größere Moleküle passieren, nicht aber zelluläre Bestandteile des Blutes
- *Basalmembran*:
 - unterbindet den Durchtritt von Molekülen mit einer Masse > 400.000
 - Lamina densa wirkt als mechanischer Filter, Laminae rarae (negativ geladen) durch elektrostatische Abstoßungskräfte => Plasmaproteine (auch negativ geladen) können nicht passieren
- *Podozyten*:
 - stark verzweigte, fortsatzreiche Zellen, die die Außenseite der Glomerulskapillaren bedecken
 - Fortsätze verzahnen sich untereinander und liegen direkt der Basalmembran auf ("Podozytenfüßchen")
 - zwischen den Fortsätzen liegen Filtrationsschlitze mit einem Durchmesser von 5 nm, die von einer sehr dünnen *Schlitzmembran* (4 nm) und einer negativ geladenen Glykokalix (trägt wie die Laminae rarae zur elektrostatischen Abstoßung der Plasmaproteine bei) überdeckt sind
 - lassen nur Moleküle mit einer Masse < 70.000 passieren
- *Mesangiumzellen*:
 - liegen zwischen den Kapillaren
 - sind phagozytosefähig
 - bauen Material ab, das sich auf der Basalmembran ansammelt

Bowmansche Kapsel:

- parietales Blatt: niedriges, einschichtiges Plattenepithel
- viszerale Blatt: Podozyten (s.o.)
- wird nach außen begrenzt durch eine Basalmembran und ein retikuläres Fasergespinnst, das auch die Tubuli umwickelt

Tubulus proximalis / Hauptstück

- *Pars convoluta*
 - kubisch bis hochprismatisch, undeutliche Zellgrenzen
 - hoher apikaler Bürstensaum mit PAS-positiver Glykokalix
 - basale Streifung durch viele Mitochondrien (hoher Energiebedarf der Na⁺K⁺-ATPase, vergl. Belegzellen des Magens) => azidophiles Zytoplasma
 - PAS-positive Basalmembran
 - viele basolaterale, verzahnte Fortsätze => *basales Labyrinth*
 - wasser- und ionendurchlässige tight junctions zum Tubuluslumen (wichtig für solvent drag !)
- *Pars recta*
 - absteigender Teil der Henle-Schleife
 - niedrigere Zellen, weniger basolaterale Fortsätze, andere Organellenzusammensetzung
 - ansonsten ähnlich wie Pars convoluta

Tubulus intermedius / Überleitungsstück / dünner Teil der Henle-Schleife

- flaches, organellenarmes Epithel ohne Bürstensaum
- Kerne wölben sich ins Lumen vor
- DD gegenüber Kapillaren: größeres Lumen, dickeres Zytoplasma, Fehlen von Blutzellen

Tubulus distalis / Mittelstück

- *Pars recta*:
 - aufsteigender Teil der Henle-Schleife
 - kubisches Epithel ohne Bürstensaum
 - deutlichere Zellgrenzen und weiteres Lumen als im proximalen Tubulus
 - ein Querschnitt weist in der Regel mehr Zellkerne auf als im proximalen Tubulus (da die Mittelstückszellen kleiner sind)
 - basale Streifung durch viele Mitochondrien (hoher Na⁺/Cl⁻-Auswärtstransport), aber schwächer azidophil als proximaler Tubulus
 - wasserundurchlässige tight junctions (dadurch muß aufgrund des aktiven Na⁺/Cl⁻-Auswärtstransports Wasser aus der Pars recta des proximalen Tubulus zum osmotischen Ausgleich ins Mark strömen => wird von den Vasa recta aufgenommen)
- *Pars convoluta*:
 - etwas höher als die Zellen der Pars recta, sonst aber ähnlich

Sammelrohr

- gehören entwicklungsgeschichtlich nicht zum Nephron
- einschichtiges, hochprismatisches Epithel
- dunkle Zellkerne und helles Zytoplasma
- Durchmesser 40µm (kleine Sammelrohre) bis 200µm (Ductus papillares)
- an den Papillae renales geht das hochprismatische Epithel in das Übergangsepithel der Nierenpapillen über

7.1.3 Gefäße

A. renalis

- => Aa. segmenti
- => Aa. interlobares (steigen in den Columnae renales rindenwärts auf)
- => Aa. arcuatae (verlaufen an der Mark-Rinden-Grenze parallel zur Nierenoberfläche)
- => Aa. corticales radiatae / Aa. interlobulares (gehen rechtwinklig aus den Aa. arcuatae hervor, ziehen in die Rinde)
- => Arteriolae afferentes
- => Rete capillare glomerulae
- => Arteriolae efferentes
- => Vasa recta (ziehen ins Rindenmark, bilden dort Gegenstromsystem mit der Henle-Schleife, transportieren rückresorbiertes Wasser ab)
- => Kapillaren ins Mark (zur Ernährung der Tubuli, transportieren ebenfalls rückresorbiertes Wasser ab)
- => Vv. corticales radiatae / Vv. interlobulares => Vv. arcuatae => Vv. interlobares => V. renalis
- Mark erhält nur ca. 10% des Blutvolumens

7.1.4 Histophysiologie

Funktionen

- Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten (z.B. Harnstoff)
- Volumenregulation
- Aufrechterhaltung des inneren Milieus (ionale Zusammensetzung, Osmolalität, pH-Wert)
- Hormonbildung

Filtration

- durch die Niere fließen 20-25% des HZV = 1,2 L / min
- renaler Plasmafluß (RPF) = 600 ml/min
- GFR = 20% des RPF = 120 ml /min => am Tag entstehen 180 L Primärharn, nur 1,5 L werden ausgeschieden, d.h. 99%ige Rückresorption
- nur Moleküle mit einer Masse < 70.000 werden filtriert (s.o.) => Hämoglobin (MG 64.500) wird bei Hämolyse (dann liegt es gelöst im Plasma vor) in geringen Mengen im Harn gefunden
- Harn ist dem Plasma isoton, enthält Proteine aber nur in Spuren (elektrostatische Abstoßung durch Basalmembran und Schlitzmembran, s.o.)
- Filtrationsmenge ist abhängig vom Filtrationsdruck:
 - intravasaler Blutdruck in den Glomeruskapillaren (= 75 mmHg = 70% des Aortendrucks) => Filtrationsdruck ↑
 - hydrostatischer Druck des Primärharns (10 mmHg) und kolloidosmotischer Druck des Plasmas (25 mmHg) => Filtrationsdruck ↓
- => effektiver Filtrationsdruck: 75-10-25 = 40mmHg (kolloidosmotischer Druck des Primärharns < 1)

Juxtaglomerulärer Apparat

- wird gebildet von Macula densa und Polkissen

- wird von sympathischen Nerven innerviert, die offenbar die Renin-Ausschüttung steigern (bei Volumenbelastung des Kreislaufs werden die Dehnungsrezeptoren der Vorhöfe erregt => Hemmung des Sympathikus => verminderte Renin-Ausschüttung)
- *Macula densa*:
 - schmale Zellplatte in der Wand des Tubulus distalis, berührt den Gefäßpol des Glomerulus
 - Zellen sind meist dunkler als umgebendes Epithel des distalen Tubulus
 - berühren - nur durch eine Basalmembran getrennt - Mesangiumzellen und granulierte, epitheloide Zellen
 - kann die epitheloiden, granulierten Zellen veranlassen, Renin auszuschütten
 - chemosensitive Zellen: können den NaCl-Gehalt des Primärharns messen:
 - erhöhte NaCl-Konzentration im Primärharn => verminderte Ausschüttung von Renin => verminderte Bildung von Angiotensin II => verminderte Vasokonstriktion und damit peripherer Widerstand => geringerer RR => Filtrationsrate sinkt => weniger NaCl wird ausgeschieden
 - Renin-Ausschüttung wird auch bei Blutdruckabfall und durch Aktivierung der adrenergen Nerven erhöht
- *Polkissen / granulierte, epitheloide Zellen*
 - modifizierte Myoepithelzellen
 - liegen in der Wand des Vas afferens
 - enthalten Renin-Sekretgranula

7.2 Harnleiter (Ureter)

Tunica mucosa

- besteht aus Übergangsepithel und Lamina propria, eine Lamina muscularis mucosae fehlt!
- *Übergangsepithel / Urothel*:
 - mehrreihiges Epithel (d.h. alle Zellen sitzen der Basalmembran auf), sieht aber mikroskopisch aus wie ein mehrschichtiges
 - Mehrreihigkeit des Epithels ist beim Harnsediment erkennbar
 - apikal liegen große Deckzellen (hilfreich zur DD gegenüber mehrschichtigem oder mehrreihigem Epithel)
 - bei Dehnung ordnen sich die Schichten um, nehmen an Zahl ab, werden flacher
 - bei Entspannung faltet sich das Epithel ein
 - apikale Ansammlung von Glykoproteinen und Filamenten (*Crusta*), bildet eine Schutzschicht gegen den hypertonen Harn
 - effektive tight junctions verhindern den Austritt von Wasser aus dem Gewebe
- *Lamina propria*:
 - lockeres BGW mit vielen elastischen Fasern
 - bildet Längsfalten => sternförmiges Lumen bei Querschnitten
 - stark kapillarisiert und innerviert

Tunica muscularis

- drei Muskelschichten: Stratum longitudinale internum, Str. circulare, Str. longitudinale externum (nur kaudal)
- Unterscheidung der Muskelschichten ist oft nur schwer möglich
- am Übergang in die Harnblase hört die Ringmuskulatur auf, Längsmuskelschichten setzen sich ins Trigonum vesicae fort, pflanzen somit den Harnleiter in die Harnblase ein
- innerhalb der Muskulatur finden sich häufig Ganglien

Tunica adventitia

- verbindet den Harnleiter mit der Umgebung

Histophysiologie:

- Kontraktionswellen der Muskulatur (1-4mal / min) transportieren den Harn tropfenweise in die Blase
- an den Ureterengen können Harnsteine hängenbleiben => starke Schmerzen aufgrund der reichlichen Innervation

Differentialdiagnose:

Erkennungsmerkmale: Urothel, dreischichtige Muskularis (keine Lamina muscularis mucosae), bei Querschnitten sternförmiges Lumen

DD gegenüber:

- Ductus deferens: viel kräftigere Muskulatur, zweireihiges, teilweise stereozilienbesetztes Epithel
- Harnblase: kräftigere, geflechtartige Muskulatur
- Urethra: mehrreihiges Zylinderepithel, Gll. urethrales, zweischichtige dünne Muskulatur

- Vagina: dünne Muskulatur, Plexus venosus vaginalis, mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel

7.3 Harnblase (Vesica urinaria)

- Wandbau entspricht dem des Ureters, folgende Besonderheiten:
- *Trigonum vesicae*:
 - Dreieck zwischen den Uretereintrittsstellen und der Öffnung der Harnröhre
 - in diesem Bereich ist die Lamina propria mit der Tunica muscularis fest verwachsen, die Schleimhaut damit faltenfrei
- Muscularis stärker ausgeprägt, enthält auch zirkulär verlaufende Fasern
- Plexus vesicalis in der Adventitia
- in der Harnblasenwand liegen Dehnungsrezeptoren, deren Meldung Harndrang hervorrufen
- oberer Teil der Harnblase ist von einer Serosa bedeckt
- DD siehe Harnleiter

7.4 Harnröhre (Urethra)

Tunica mucosae

- proximal Übergangsepithel, nach distal mehrreihiges unverhorntes Platten- oder Zylinderepithel
- tubuläre Schleimdrüsen (*Gll. urethrales*) und drüsenartige Lakunen mit hellen Schleimzellen (*Lacunae urethrales*) => wichtig für DD !
- Lamina propria enthält viele elastische Fasern und einen venösen Plexus, bildet Falten

Tunica muscularis

- innere Längs-, äußere Ringmuskulatur (jeweils dünn)

Unterschiede Frau-Mann

Frau: - Länge 3-5 cm

Mann: - Länge 20-25 cm

- wird unterteilt in Pars prostatica, Pars membranacea, Pars spongiosa

8. Weibliche Geschlechtsorgane

8.1 Ovar ^(JC3)

8.1.1 Entwicklung und Aufbau des Ovars

Stroma:

Epithel: einschichtiges, plattes bis kubisches Peritonealepithel (=Mesothel)

Tunica albuginea: dichtes, kollagenhaltiges BGW

Parenchym

Rinde: zellreiches BGW, das die Follikel und deren Folgestadien (Corpus luteum, Corpus albicans) enthält

Mark: lockeres BGW, das viele Nerven und Gefäße enthält, die durch das Mesovar (verbindet das Ovar mit dem Lig. latum uteri) ins Ovar eintreten

Entwicklung

- Epithel entwickelt sich aus dem Oberflächenepithel (Zölomepithel)
- Parenchym entwickelt sich aus dem Mesenchym der Genitalleiste
- Urgeschlechtszellen (*Gonozyten*) wandern aus dem Entoderm des Dottersacks ein
- Gonozyten vermehren sich mitotisch => *Ovogonien* (ca. 1 Mio)
- die meisten Ovogonien gehen zugrunde, einige differenzieren sich zu *Ovozyten*
- über Meiose wird der diploide Chromosomensatz zu einem haploiden reduziert
- Meiose beginnt in der Embryonalzeit: *Diktyotän* = Stop in der Prophase der 1. Reifeteilung (homologe Chromosomen liegen in Crossing-Over-Position)
- Ovozyte verhartet so bis zum Follikelsprung, dann wird Meiose zu Ende geführt => Meiose kann also einen Zeitraum bis zu 40 Jahren einnehmen
- je länger die Chromosomen in Crossing-Over-Position (*Diktyotän*) verharren, desto höher die Wahrscheinlichkeit der Fehlverteilung von Chromosomenabschnitten => Grund für die Abhängigkeit der Mißbildungsrate vom Alter der Mütter

8.1.2 Follikulogenese

- *sekundäre Keimstränge*: wachsen vom Zölomepithel der Genitalleiste aus in die Rinde des Ovars, umschließen Gonozyten
- Gonozyten wandeln sich innerhalb der Umhüllung in Ovogonien um (ca. 1 Mio)
- Keimstränge gliedern sich auf

- bis zur Pubertät werden die meisten Follikel abgebaut (*Follikelatresie*), es bleiben ca. 20.000, davon werden ca. 400 befruchtungsfähig
- Primordialfollikel: *primärer Oozyt* (ca. 50 µm) in arretiertem Diktyotänstadium, von plattem Epithel umgeben
- Primärfollikel:
 - Oozyt ist leicht vergrößert
 - Follikelepithel ist kubisch bis hochprismatisch und setzt sich etwas vom Oozyt ab => Entstehung eines Spaltraums (*Zona pellucida*)
 - Follikelepithel hat vor allem ernährnde Aufgaben (ist den Sertoli-Zellen des Hodens vergleichbar)
- Sekundärfollikel:
 - deutlicher Größenzuwachs: Oozyt wächst durch Aufnahme von Substanzen aus dem Blut via Follikelepithel
 - *Zona pellucida*: Raum zwischen Oozyt und Follikelepithel, mit PAS-positiver amorpher Substanz gefüllt (hyaluronsäurehaltige Einlagerungen sowohl aus dem Oozyt wie auch aus den Follikelepithelzellen)
 - Follikelepithel vermehrt sich stark durch Mitose (bis zu 5 Schichten entstehen), weisen eine deutliche Granulierung auf (*Granulosazellen*)
 - Beginn der Bildung der *Theca folliculi*: BGW-Zellen der Tunica albuginea ordnen sich zirkulär um den Follikel an, sind von ihm durch eine Basalmembran getrennt
- Tertiärfollikel:
 - Schichtenzahl des Follikelepithels nimmt weiter zu
 - Oozyt hat volle Größe erreicht (120 µm), befindet sich weiterhin arretiert in der Prophase der 1. meiotischen Teilung (Diktyotän)
 - innerhalb des Follikelepithels entstehen flüssigkeitsgefüllte Räume, die sich schließlich zur *Follikelhöhle (Antrum folliculi)* zusammenschließen
 - *Follikelepithel (=Granulosazellen)*
 - beginnt mit der Sekretion von Östrogen
 - umwächst den Oozyt, bildet den *Cumulus oophorus*, der sich in die Follikelhöhle vorwölbt
 - Epithel in Umgebung des Oozyten ist hochprismatisch, ansonsten flach
 - *Theca folliculi* differenziert sich in eine *Theca interna* und *externa*
 - *Theca interna*:
 - liegt dem Follikelepithel - getrennt durch eine Basalmembran - direkt an
 - enthält spindelförmige, epithelähnlich angeordnete Zellen mit Steroidsynthese (Östrogene, Progesteron, Androgene)
 - reich vaskularisiert !
 - *Theca externa*:
 - unscharf begrenzte Schicht aus differenzierten Myofibroblasten und einem retikulären Faserwerk
 - Myofibroblasten kontrahieren sich nach der Ovulation, helfen so die Wunde schließen
- Graaf-Follikel, präovulatorischer Follikel
 - können einen Durchmesser bis 1cm erreichen
 - Flüssigkeitsansammlung nimmt stärker zu als Follikelepithelwachstum => Follikelepithel wird niedriger, erhalten bleibt aber ein mehrschichtiger Kranz hochprismatischer Follikelepithelzellen um den Oozyt (*Corona radiata*)
 - im Laufe der Entwicklung löst sich der Oozyt aus seiner Verbindung mit dem Follikelepithel, liegt dann frei in der Follikelhöhle (umgeben von der *Corona radiata*)
 - Oozyt vollendet nun die 1. mitotische Teilung, es entstehen eine große, zytoplasmareiche (*sekundärer Oozyt*) und eine kleine, zytoplasmaarme Zelle (*1. Polkörperchen*), die bald zugrunde geht
 - sekundärer Oozyt beginnt 2. meiotische Teilung, bleibt in der Metaphase arretiert => *Ovum*
 - 2. meiotische Teilung wird erst nach Eindringen des Spermiums vollendet
- Follikelatresie:
 - = Rückbildung eines Follikels
 - können Follikel aller Reifestadien in jedem Lebensalter der Frau betreffen
 - finden am häufigsten nach der eigenen Geburt, vor der Pubertät, während der Schwangerschaft und nach jeder Ovulation statt, also immer nach auffälligen Hormonveränderungen
 - Ablauf:
 - Oozyt schrumpft, Kern wird pyknotisch
 - Follikelepithelzellen trennen sich voneinander
 - Oozyt und Follikelepithelzellen lösen sich auf (*Zona pellucida* - sofern bereits vorhanden - ist widerstandsfähiger und bleibt länger erhalten)

- BGW-Zellen aus dem Ovarialstroma dringen in das Abbauggebiet ein und füllen es aus
- bei der Atresie von Tertiärfollikeln können Zellen der Theca interna überbleiben, die weiterhin aktiv Hormone sezernieren => sog. *interstitielle Drüse* des Ovars

8.1.3 Ovulation

- Ruptur des Graff'schen Follikels => Ovum wird von den Fimbrien der Tuba uterina aufgenommen
- Mehrlingsschwangerschaften => gleichzeitige Ruptur mehrerer Graff'scher Follikel (im Normalfall wird beim Menschen jeweils nur ein Graff-Follikel ausgebildet, bei Tieren fast immer mehrere)
- Ovulation erfolgt am 14. Zyklustag
- direkter Auslöser für die Follikelruptur ist ein hoher LH-Plasmaspiegel (*LH-Peak*)
- Eizelle muß innerhalb von 24h befruchtet werden, sonst geht sie zugrunde

8.1.4 Corpus rubrum, luteum & albicans

- nach der Ovulation strömt Blut in die aufgerissene Follikelhöhle (*Corpus rubrum*)
- unter dem Einfluß der steigenden LH-Konzentration bilden sich aus den übriggebliebenen Follikel epithelzellen und Zellen der Theca interna die *Granulosaluteinzellen* bzw. *Thekaluteinzellen*, die das *Corpus luteum* bilden
- aus der Theca interna sprießen Kapillaren ins Corpus luteum ein
- Namensgebung: Granulosazellen nehmen Lipochrome (gelbliche Farbe) auf, lagern sie in Vakuolen an
- im Fall einer Befruchtung (*Corpus luteum graviditatis*):
 - Corpus luteum bleibt ca. 6 Monate erhalten
 - erreicht Durchmesser bis 5 cm
 - für Fortbestand ist das in der Plazenta gebildete Choriongonadotropin (HCG) verantwortlich, welches mit LH strukturell fast identisch ist (α -Untereinheit gleich, β -Untereinheit geringfügig anders)
 - Funktion:
 - Sekretion von Progesteron => über negative Rückkopplung wird LH-Spiegel niedrig gehalten => verhindert damit die Ovulation anderer Eizellen
 - Sekretion von Östrogen => über negative Rückkopplung wird FSH-Spiegel niedrig gehalten => verhindert damit die Reifung anderer Follikel
- falls keine Befruchtung stattfindet (*Corpus luteum cyclicum*):
 - mit dem Abfall der LH-Konzentration gegen Ende des Zyklus degenerieren die Granulosa- und Thekaluteinzellen und zerfallen durch Autolyse, werden von Makrophagen abgeräumt
 - BGW sprosst ein, bildet das als bindegewebige Narbe das *Corpus albicans* (enthält viele Fasern, aber wenig Zellkörper)
 - Corpus albicans bleibt lange erhalten, wird nur langsam abgebaut
 - DD Corpus luteum \Leftrightarrow Corpus albicans: Corpus luteum hat Kapillaren, Corpus albicans wenig Zellkörper

8.1.5 Hormonregulation

Östrogene

- wirksamstes Östrogen ist das *Östradiol*
- werden in der Theca interna und den Granulosazellen des Follikels gebildet (beim Mann von den Leydig-Zellen), während der Lutealphase von den Theka- und Granulosaluteinzellen des Corpus luteum, während der Schwangerschaft auch in der Plazenta
- Produktion ist abhängig vom FSH-Plasmaspiegel
- negative Rückkopplung auf die Produktion von FSH-RH im Hypothalamus, positive Rückkopplung auf die von LH-RH
- Funktionen:
 - Förderung der Follikelreifung
 - antiatretische Wirkung (vermindern Follikelatresien)
 - erzeugen über die positive Rückkopplung auf das LH-RH den für die Ovulation notwendigen LH-Peak
 - bewirken die Ausbildung eines flüssigen, spermiendurchlässigen Schleims aus den Zervixdrüsen (=> Östrogenspiegel-Peak direkt vor der Ovulation)
 - hemmen die Wirkung von Prolaktin => Milchproduktion beginnt erst nach der Geburt durch Ablösung der Plazenta (da dann der Östrogenspiegel sinkt)
 - wirken fördernd auf die Verknöcherung
 - => Gefahr der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause aufgrund verminderter Östrogenproduktion
 - => vorzeitige Epiphysenfugenverknöcherung bei zu früh einsetzender Pubertät
 - fördern die Ausbildung des Unterhautfettgewebes und die Wassereinlagerung in der Haut

Gestagene

- wichtigster Vertreter ist das Progesteron
- werden im Corpus luteum (granulosa-leutein- und Thekaluteinzellen) und der Plazenta produziert
- Produktion ist abhängig vom LH-Plasmaspiegel
- negative Rückkopplung auf die Produktion von LH-RH im Hypothalamus
- Funktionen:
 - bereitet Endometrium auf die Implantation vor (Hormon der Sekretionsphase)
 - wirkt schwangerschaftserhaltend
 - bewirkt die Ausbildung eines hochviskosen und spermienundurchlässigen Schleims aus den Zervixdrüsen
 - bewirkt Proliferation der Brustdrüsen
- Prinzip der Anti-Baby-Pille (= exogene Zufuhr von Gestagenen und Östrogenen):
 - Kombinationsgabe Östrogene-Gestagene: Verhinderung der Entstehung des LH-Peaks => Unterdrückung der Ovulation (bei Unterbrechung der Einnahme tritt eine "Abbruchsblutung" auf)
 - Minipille (konstante Gabe kleiner Gestagenmengen): Zervixpropf wird konstant hochviskös und spermienundurchlässig gehalten

Androgene

- werden in den Zellen der Theka interna und der Zona reticularis der NNR gebildet
- Großteil wird jedoch unter dem Einfluß von FSH in den Granulosazellen zu Östradiol umgewandelt

8.2 Tuba uterina (JC3)

Tunica muscosa

- bildet zahlreiche Längsfalten, die das Lumen zu schmalen Spalten einengen und ihm ein labyrinthartiges Aussehen geben (Anzahl und Höhe der Falten nehmen uteruswärts ab)
- *Epithel*:
 - einschichtiges, hochprismatisches Epithel aus zwei Zelltypen:
 - *Flimmerzellen*: besitzen Kinozilien, deren Schag teilweise uteruswärts (für den Eitransport), teilweise ovarwärts (für den Spermientransport) gerichtet ist
 - *sezernierende Zellen (Stiftchenzellen)*: schlanke, hochprismatische Zellen, die einen neutralen bis leicht sauren Schleim produzieren (merokrine Sekretion), der Glukose, Aminosäuren, Enzyme und Ionen enthält (für die Ernährung von Eizelle und Spermien)
 - *Lamina propria*: lockeres BGW mit freien BGW-Zellen; im Falle einer Tubengravidität verhält sie sich wie das Endometrium des Uterus (Umwandlung des BGW zu Dezidualzellen)

Tunica muscularis

- ist in eine autochthone und subperitoneale Schicht aus glatter Muskulatur gegliedert
- autochthone Muskulatur ist unscharf trennbar in eine Längs- und Ringmuskelschicht, fehlt am Infundibulum, besonders ausgeprägt am Isthmus, dient der Peristaltik
- subperitoneale Muskulatur ist im gesamten Eileiter vorhanden, hat verschiedene Verlaufsrichtungen (Scherengitteranordnung), dient der Tuben- und Fimbrienbewegung

Tela subserosa, Tunica serosa:

- Tube liegt intraperitoneal, ist vom Mesothel des Peritoneum bedeckt, dem subseröses BGW untergelagert ist
- durch das Mesosalpinx verlaufen Gefäße und vegetative Nerven
- in der Nähe des Mesosalpinx können als Residualstrukturen das *Epoophoron* (Relikt des Wolff-Ganges) und das *Paroophoron* (Gartner-Gang) vorkommen (runde Querschnitte, kubisches Epithel)

Histophysiologie

- bei Verklebungen der Tubenfalten kann der Transport der Zygote bzw. Morula behindert werden => Möglichkeit der Tubenschwangerschaft

8.3 Uterus (JC3, Moll)

8.3.1 Histologischer Aufbau

- wird in Corpus, Isthmus und Cervix gegliedert
- *Corpus uteri*:
 - liegt intraperitoneal
 - weist Veränderungen des Endometriums während des Zyklus auf
 - am *Fundus* münden die Eileiter
- *Isthmus uteri*:
 - beteiligt sich an den zyklischen Schleimhautveränderungen, allerdings wird bei der Menstruation nur das Epithel abgestoßen
 - "innerer Muttermund"

- *Cervix uteri*:

- ist lediglich dorsal mit dem Peritoneum verwachsen (sekundär retroperitoneal)
- ragt als *Portio vaginalis* in die Vagina (dort beginnt bereits das mehrschichtige, unverhornte Plattenepithel der Vagina)
- Ansatz des Parametrium (s. u.)
- Endometrium:
 - wird bei der Menstruation nicht abgestoßen, zyklische Veränderungen sind relativ gering
 - bildet Falten (*Plicae palmatae*)
 - enthält stark verzweigte Schleimdrüsen (*Gll. cervicales uteri*), deren Sekret den Schleimpropf des Zervix bildet (Viskosität wird durch Progesteron erhöht, zwischen dem 8.-14. Tag des Zyklus ist der Schleimpropf dünnflüssig und spermiedurchlässig) und für die Befeuchtung der Vagina sorgt
 - bei Verstopfung der Zervikaldrüsen können Zysten entstehen (*Ovula Nabothi*)
- Myometrium ist reicher an BGW als im Corpus (während der Schwangerschaft und besonders kurz vor der Geburt verstärkte Aktivität des Enzyms Kollagenase => verstärkte Kollagenolyse => Cervix und Isthmus werden weicher und dehnbarer)
- DD gegenüber Corpus: stark verzweigte Drüsen, Faltenbildung der Schleimhaut, evt. Ovula Nabothi

Endometrium / Tunica mucosa

- *Epithel*:
 - einschichtig, hochprismatisch, mit Kinozilien besetzt
- Lamina propria wird in ein Str. functionale und Str. basale unterteilt
- *Stratum functionale*:
 - unterliegt zyklischen Veränderungen, wird bei der Menstruation abgestoßen
 - faserarmes BGW, das die Ausführungsgänge der Gll. uterinae und Spiralarterien enthält
- *Str. basale*:
 - Ausgangsschicht für die Erneuerung des Stratum functionale
 - enthält die Endstücke der Gll. uterinae und die Basalarterien, aus denen die Spiralarterien ihr Blut erhalten

Myometrium / Tunica muscularis

- dickste Schicht des Uterus (bis zu 2 cm)
- besteht aus glatter Muskulatur, BGW und Gefäßen
- dreischichtig: *Str. supravasculare* (Längs- und Ringmuskulatur), *Str. vasculare* (besonders gefäßreich), *Str. subvasculare* (Ringmuskulatur)

Tela subserosa bzw. Tunica adventitia / Parametrium

- *Tela subserosa* findet sich als dünne BGW-Schicht unter den Teilen des Uterus, die vom Peritoneum bedeckt sind (vorl allem Corpus)
- *Parametrium*:
 - der Teil des extraperitonealen BGW, der die Verbindung zur lateralen Beckenwand herstellt (dem Lig. latum uteri benachbart)
 - setzt vor allem am Cervix an
 - enthält z.B. die Ligg. cardinale, rectouterinum, vesicouterinum, sacrouterinum

Tunica serosa / Perimetrium: gewöhnliches plattes bis kubisches Peritonealepithel (Mesothel)

8.3.2 zyklusabhängige Veränderungen

Proliferationsphase (5.-14. Zyklustag)

- niedriger Progesteron-, konstant hoher Östrogenspiegel => *östrogene Phase*
- Wiederaufbau des abgestoßenen Stratum functionale => Verdickung des Endometriums von 1mm auf 5 mm
- Proliferation des Epithels, der Drüsen und des BGW
- Einwachsen von Spiralarterien aus den Basalarterien des Str. basale

Sekretionsphase (15. -28. Zyklustag)

- folgt auf die Ovulation
- ist bestimmt durch einen starken Anstieg des Progesterons => *gestagene Phase (Lutealphase)*
- Vergrößerung der Gll. uterinae, Wände nehmen einen gezackten Verlauf => *Sägeblattform*
- Vergrößerung der BGW-Zellen und Einlagerung von Glykogen und Lipiden => *Pseudodezidualzellen*
- Spiralarterien nehmen an Länge und Windung zu
- *Zona compacta*: dichte, unter dem Epithel liegende Zone, die hauptsächlich Pseudodezidualzellen enthält
- *Zona spongiosa*: unterhalb der Zona compacta gelegen, enthält vor allem die weitlumigen Drüsen

- am Ende des Zyklus fällt der LH-Spiegel ab => Rückbildung des Corpus luteum => drastischer Abfall des Progesteron-Spiegels

Desquamationsphase (1.-4. Zyklustag)

- durch den plötzlichen Progesteron-Abfall, kommt es zum Sekretionsstopp der Drüsen und zu einer starken Kontraktion der Muskelschicht der Spiralarterien => Str. functionalis wird nicht mehr durchblutet (*ischämische Phase*)
- massive Infiltration von Leukozyten ins BGW und Freisetzung proteolytischer Enzyme
- durch Östrogeneinfluß kommt es wieder zu einer Aufweitung der Spiralarterien => Blutung aus den geschädigten Gefäßen ins gleichsam geschädigte Gewebe => Desquamation (Abstoßung) der Zona functionalis
- Menstruat besteht damit aus Uterusschleimhaut und nicht geronnenem Blut

Zyklische Veränderungen der Hormone

FSH: schwächerer Peak während der Follikelphase (Follikelreifung), starker Peak direkt vor der Ovulation (indirekte Auslösung des LH-Peaks und Verflüssigung des Cervixpropfes), Tiefpunkt während der Lutealphase

Östrogene: Peak direkt vor der Ovulation (direkte Auslösung des LH-Peaks und Verflüssigung des Cervixpropfes), hoher Wert während der Lutealphase (Synthese durch die Luteinzellen)

LH: weitgehend konstant, Peak zur Ovulation (ovulationsauslösend)

Progesteron: konstant niedrig während Follikelphase, Peak während der Lutealphase => bei Einnistung Aufrechterhaltung durch Choriongonadotropin

8.4 Plazenta

- *fetale Blutversorgung*:

Spiralarterien des Endometriums => intervillöser Raum => Diffusion von O₂ und Nährstoffen durch die Plazentaschranke => fetale Kapillaren innerhalb der Zotten => V. umbilicalis (relativ O₂-reich) => Embryo => Aa. umbilicales (O₂-arm) => intervillöser Raum => maternale Venolen im Endometrium => Plexus uterovaginalis

8.4 Vagina (JC3, Moll)

Tunica mucosa

Epithel:

- mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel
- setzt sich auf die Portio cervix uteri fort
- häufiger Durchtritt von Lymphozyten ins Lumen => relativ aufgelockertes Epithel
- Epithelzellen synthetisieren Glykogen, das sie ins Vaginallumen abgeben, wo es von physiologischen *Döderlein-Bakterien* zu Milchsäure umgesetzt wird => niedriger pH (4-5) zum Schutz gegen Infektionen
- enthält keine Drüsen !

Lamina propria:

- lockeres BGW, reich an elastischen Fasern und Lymphozyten
- enthält viele Kapillaren, die bei sexueller Erregung ein Transsudat durch das Epithel ins Lumen abgeben
- Plexus venosus vaginalis
- enthält nur wenige freie Nervenendigungen (Schmerzfasern, sensorische Fasern fehlen ganz)

Tunica muscularis

- schwach entwickelt, enthält längs- und ringförmig verlaufende glatte Muskelbündel

Tunica adventitia /Paracolpium

- dichter BGW-Mantel, der die Vagina besonders mit der Urethra verbindet
- enthält sehr viele elastische Fasern

Glandulae vestibulares majores / Bartholini'sche Drüsen:

- liegen hinter dem Bulbus vestibuli und unter dem M. transversus perinei profundus
- münden ins Vestibulum vaginae (von den kleinen Schamlippen umgrenzt)
- tubuloalveoläre Drüsen, die ein muköses, alkalisches Sekret absondern

Histophysiologie

- Vagina wird hauptsächlich durch Uterussekrete (besonders aus den Gl. cervicales uteri) feucht gehalten, da Drüsen fehlen

DD:

- gegenüber Harnblase: Epithel, Plexus venosus vaginalis, nur schwache Muskulatur

8.5 Mamma

Allgemeiner Aufbau

- jede Glandula mammaria besteht aus 15-25 tubuloalveolären Drüsen, die von BGW und Fettgewebe gegeneinander abgegrenzt sind und somit Lappen bilden
- jede Einzeldrüse besteht aus mehreren Endstücken mit ihren *Milchgängen (Ductus lactiferi)*, die jeweils einen gemeinsamen Ausführungsgang (*Ductus lactiferi colligens*) bilden
- die Ductus lactiferi colligentes verlaufen innerhalb der BGW-Septen und münden im *Sinus lactiferi* an der Spitze der Brustwarze (*Papilla mammae*)
- Ductus lactiferi: einschichtiges, kubisches Epithel, durch eine Basalmembran von einer umgebenden Schicht Myoepithelzellen getrennt
- Ductus lactiferi colligentes: in der Nähe der Mündung besitzen die Ausführungsgänge mehrreihiges Plattenepithel, zum Drüsengrund hin wird es zweischichtig kubisch
- durch straffe BGW-Züge (*Retinacula*) sind Binde- und Fettgewebe mit der *Fascia pectoralis* (liegt über dem M. pectoralis major) verbunden
- Brustwarze ist von Bündeln glatter Muskulatur umgeben, die ihre Erektion bewirken können
- greift ein Brustkrebs auf die Fascia pectoralis über, kann die Mamma nicht mehr gegenüber ihrer Unterlage verschoben werden (wichtiges diagnostisches Zeichen !)
- Östrogeneinfluß (z.B. nach jeder Ovulation oder während der Schwangerschaft): Milchgänge proliferieren, bekommen weiteres Lumen und Fettgewebe lagert mehr Lipide ein => Vergrößerung der Mamma

Laktierende Mamma

- Laktation beginnt unmittelbar nach der Geburt: Durch Ablösung der Plazenta sinken die Östrogenwerte => Prolaktin kann von der Adenohypophyse ausgeschüttet werden
- starke Steigerung der Syntheserate des Drüsenepithels
- zuerst wird eine Vormilch (*Kolostrum*) gebildet, ab dem 15. Tag nach der Geburt ca. 500 ml/Tag reife Muttermilch
- Muttermilch enthält Fette (4,5%), Kohlenhydrate (8%), Proteine (1%), Mineralstoffe, Lysozym und Immunglobuline (vor allem IgA)
- Sekretion erfolgt auf apokrinem Wege
- Kennzeichen einer laktierenden Mamma:
 - stark vergrößerte Drüsenstücke mit erweitertem Lumen
 - apikale Sekretvakuolen
 - Plasmazellen im BGW nehmen an Zahl stark zu (IgA-Produktion, das von den Drüsenzellen aufgenommen und mitsezerniert wird)

Histophysiologie

- Östrogene und Progesteron wirken fördernd auf die Ausbildung der Drüsenendstücke und der Ductus lactiferi
- Östrogen wirkt hemmend auf die Ausschüttung von Prolaktin: nach der Ablösung der Plazenta sinken die Östrogen-Werte => Prolaktin wird ausgeschüttet
- Oxytocin stimuliert die Kontraktion der Myoepithelzellen und der glatten Muskulatur der Brustwarze => Brustwarzenerektion und Milch wird in die Ausführungsgänge gepresst

Differentialdiagnose:

- Schilddrüse: keine Ausführungsgänge im BGW

9. Männliche Geschlechtsorgane

9.1 Hoden (Testis) (JC3, Moll)

Hodensackhüllen (von innen nach außen):

- *Tunica vaginalis testis*:
 - stammt vom Peritoneum ab
 - liegt dem Hoden vorne und lateral an
 - *Epiorchium*: viszerales Blatt, *Periorchium*: parietales Blatt
- *Fascia spermatica interna* (entspricht der Fascia transversalis)
- *M. cremaster* (quergestreift: spaltet sich vom M. obliquus internus und transversus abdominis ab)
- *Fascia spermatica externa* (entspricht der Fascia abd. superf. + Externusaponeurose)
- *Tunica dartos* (BGW mit vielen glatten Muskelzellen)
- *Skrotalhaut* (dunkel pigmentiert, viele Talgdrüsen, keine Fetteinlagerung)

Aufbau des Hodens

- von einer 1 mm dicken BGW-Kapsel (= *Tunica albuginea*) umgeben, die viele glatte Muskelzellen enthält

- von der Tunica albuginea ziehen ca. 250 BGW-Septen (*Septula testis*) zum *Mediastinum testis* (= dorsales, gefäßreiches BGW-Gebiet, welches das Rete testis enthält) => Unterteilung des Hodens in *Lobuli testis*
- in den Lobuli testis liegen die *Tubuli seminiferi contorti*, umhüllt von lockerem BGW, in dem viele Gefäße, Nerven und *Leydig-Zellen* liegen
- Tubuli seminiferi contorti gehen in die *Tubuli recti* über, die ins *Rete testis* münden, von dort Weitertransport der Spermien über die *Ductuli efferentes* in den *Ductus epididymidis*

Tubuli seminiferi contorti

- bis zu 70 cm lang, Durchmesser bis zu 300 µm
- Wand besteht aus Keimepithel und Lamina limitans
- *Keimepithel*
 - mehrschichtiges Epithel aus Zellen in verschiedenen Stadien der Spermatogenese (s.u.): basal liegen die Spermatogonien (gehen aus den Urgeschlechtszellen=*Gonozyten* hervor), zum Lumen hin folgen Spermatozyten, Spermatisden, Spermien
 - zwischen den Keimzellen liegen radiär zum Lumen gerichtete *Sertoli-Zellen* (s.u.)
- *Lamina limitans*:
 - vom Keimepithel durch dicke Basalmembran (Glashaut) abgegrenzt
 - besteht aus mehreren Schichten von Kollagenfasern und Myofibroblasten, die sich rhythmisch kontrahieren => Transport der noch unbeweglichen Spermien

Aufbau der Spermien

- ca. 60 µm lang, besteht aus Kopf, Hals und Schwanz
- a) *Kopf*:
 - ca. 5 µm lang, enthält das Akrosom und den Kern
 - *Akrosom*:
 - liegt an der Front des Kopfes
 - enthält zahlreiche Enzyme (u.a. für die Auflösung der Corona radiata der Eizelle)
 - *Kern*: hat an seiner Spitze regelmäßig eine große Vakuole
- b) *Hals*:
 - < 1 µm lang
 - enthält den sog. *Gelenkkörper* (= Verbindung zwischen Kopf und Schwanz) und die Zentriole zur Verankerung des Axonemas des Schwanzes
- c) *Schwanz*:
 - ca. 55 µm lang
 - enthält das *Axonema* (typisches 9x2+2 Tubulus-System einer Kinozilie, s.o.)
 - *Außenfibrillen* liegen seitlich des Axonemas
 - im oberen Bereich liegen seitlich der Außenfibrillen helixförmig angeordnete Mitochondrien
 - *Ringscheide*: zirkulär verlaufende Fibrillen
 - Schwanz führt unter ATP-Verbrauch geißelnde Bewegungen aus => Geschwindigkeit bis 5mm/min

Tubuli recti

- einschichtiges, kubisches Epithel (scharfe Grenze zu den Tubuli seminiferi contorti)
- gehen ins Rete testis über

Rete testis

- labyrinthäres Netzwerk sich vereinigender Tubuli recti
- einschichtiges, plattes bis kubisches Epithel
- Abgang von ca. 10 Ductuli efferentes zum Nebenhoden

Sertoli-Zellen

- hohe, pyramidenförmige Zellen mit chromatinarmem Zellkern und deutlichem Nukleolus, die der Basalmembran aufliegen
- DD gegenüber Spermatogonien: Spermatogonien haben einen dunklen, chromatinreichen Kern mit häufigen Mitosefiguren
- Funktion:
 - Ernährung der Spermatozyten, Spermatisden und Spermien
 - Phagozytose von Zytoplasmareststücken im Laufe der Spermatogenese sowie degenerierten Spermatozyten
 - Aktivität wird durch FSH gefördert
 - Bildung von *Inhibin* (senkt die FSH-Ausschüttung des Hypothalamus: negative Rückkopplung)
 - Bildung von *ABP* (= *androgenbindendes Protein*): bindet Testosteron und transportiert es über die Samenkanälchen zu den Zielzellen (z.B. Nebenhoden), wo es in die wirksame Form Dehydro-Testosteron umgewandelt wird

- während der Ontogenese Bildung des *Anti-Müller-Hormons* (verhindert die Ausbildung des Müller'schen Ganges)
- Sekretion einer kaliumreichen Flüssigkeit für den Transport der Spermien
- Ausbildung der *Blut-Hoden-Schranke*:
 - seitliche Zellgrenzen sind durch tight junctions miteinander verschmolzen => Unterbindung des Stofftransports (z.B. Proteine [Antikörper!], Cholesterin) bis auf wenige Ausnahmen (z.B. Wasser, Alkohol !)
 - basal der Schranke liegen die Spermatogonien => werden direkt aus der Umgebung ernährt
 - luminal der Schranke liegen Spermatozyten, Spermatisden und Spermien => Ernährung erfolgt über Sertoli-Zellen, die toxische Stoffe weitgehend und körpereigene Spermien-Antikörper komplett abfangen können
 - Passage der Keimzellen durch die tight junctions erfolgt wie bei einer Schleuse

Leydig-Zellen / Interstitielle Zellen

- runde bis vielgestaltige Zellen mit deutlichem Nukleolus, die im interstitiellen BGW zwischen den Tubuli seminiferi contorti um Kapillaren herum liegen
- viel gER, viele Mitochondrien => azidophiles Zytoplasma
- enthalten häufig Eiweiß-Kristalle (*Reinke-Kristalle*), die sich bei Routinefärbungen meistens nicht anfärben
- produzieren bereits ab dem 4. Entwicklungsmonat aus Cholesterin Testosteron (wichtig für die Geschlechtsdifferenzierung)
- sezernieren in geringen Mengen auch Östrogene
- stellen nach der Geburt Testosteron-Synthese ein, nehmen sie zur Pubertät wieder auf
- Aktivität wird durch LH gefördert

Histophysiologie

a) *erhöhter Gewebsdruck*:

im Hoden herrscht ein für die Spermatogenese unentbehrlicher, erhöhter Gewebsdruck => wird ein Hoden angeschnitten, quellen die Tubuli seminiferi contorti hervor

b) *Spermatogenese*:

- findet im Keimepithel der Tubuli seminiferi contorti statt
- Dauer der Reifung eines Spermiums durchschnittlich 74 Tage
- kann bis ins hohe Alter andauern
- besonders toxisch wirken Alkohol, Kadmium, Röntgenstrahlung
- besteht aus 3 Abschnitten:
 1. *Spermatozytogenese*: *Spermatogonien* (=Abkömmlinge der *Gonozyten*) teilen sich mitotisch, bringen die *Spermatozyten* hervor
 2. *Meiose*: Reduzierung von Chromosomenzahl und DNA-Menge auf die Hälfte => Entstehung von haploiden *Spermatisden*
 3. *Spermiogenese*: Differenzierung (z.B. Akrosombildung) zu *Spermien / Spermatozoen*)

c) *Regulation der Hodentemperatur*:

- notwendig für die Spermatogenese sind ca. 35 °C => Grund für den Dezensus des Hodens
- Abkühlung des zufließenden Blutes durch ein Gegenstromprinzip: arterielles Blut der A. testicularis wird durch das kühlerer Blut des Plexus pampiniformis abgekühlt
- Oberflächenvergrößerung oder -verkleinerung je nach Kontraktionszustand der Tunica dartos
- Schweißabsonderung der Skrotalhaut
- Regulation der Entfernung zum warmen Körperkern über den M. cremaster

d) *endokrine Regulation*:

- beim Mann existiert kein zyklisches Zentrum im Hypothalamus wie bei der Frau (Ausbildung eines solchen Zentrums wird in der Embryonalzeit durch Testosteron unterdrückt)
- LH wirkt auf die Leydig-Zellen, fördert die Testosteron-Produktion (negative Rückkopplung)
- FSH wirkt auf Sertoli-Zellen, fördert deren Aktivität (negative Rückkopplung über Inhibin-Produktion der Sertoli-Zellen)
- Östrogene und Gestagene hemmen die Testosteron-Ausschüttung der Leydig-Zellen

9.2 Nebenhoden (Epididymis) (JC3, Moll)

- wird in Caput, Corpus und Cauda unterteilt
- aus dem Rete testis fließen ca. 10 Ductuli efferentes in den Caput des Nebenhodens, vereinigen sich zum Ductus epididymidis, der in Corpus und Cauda liegt

Ductuli efferentes

- liegen im Caput des Nebenhodens

- unterschiedlich hohes, wellenförmiges Epithel: z.T. mehrreihiges, hochprismatisches Flimmerepithel (Kinozilien) mit sekretorischen Funktionen, z.T. einschichtiges, kubisches Epithel mit resorptiver Funktion (DDgegenüber Prostata)
- Flimmerschlag der Kinozilien dient dem Spermientransport

Ductus epididymidis

- ca. 5m langer Gang, auf 7 cm aufgeknäuel
- liegt in Corpus und Cauda des Nebenhodens
- zweireihiges, hochprismatisches Epithel mit Stereozilien
- dünne Ringmuskelschicht zum Transport der Spermien
- gefäß- und nervenreiches BGW

Histophysiologie

- Umwandlung von Testosteron in Dehydro-Testosteron findet in den Epithelzellen des Ductus epididymidis statt
- durch Resorption und Sekretion (u.a. Enzyme, Glykoproteine) wird die Zusammensetzung der Samenflüssigkeit verändert
- im caudalen Teil des Ductus epididymidis wird das produzierte Sperma gespeichert

9.3 Samenleiter (Ductus deferens) (JC3, Moll)

- ca. 40 cm lang, verläuft im Funiculus spermaticus (hat hier also eine Tunica adventitia) und anschließend retroperitoneal
- kurz vor seiner Mündung in die Pars prostatica der Urethra ist er erweitert (*Ampulla ductus deferentis*), sein Endabschnitt (*Ductus ejaculatorius*) ist hingegen verengt
- ist im Samenstrang umgeben von A. testicularis, A. ductus deferentis, Plexus pampiniformis, M. cremaster
- charakteristische Kennzeichen:
 - zweireihiges Epithel, z.T. mit Stereozilien besetzt
 - starke Faltung der Schleimhaut
 - enges Lumen
 - sehr kräftige Tunica muscularis

Tunica mucosa

- zweireihig hochprismatisches Epithel
- zu Beginn mit Stereozilien besetzt, verschwinden jedoch bald
- schmale Lamina propria

Tunica muscularis

- dreischichtig und sehr kräftig ausgebildet: Stratum longitudinale internum, Str. circulare, Str. longitudinale externum
- Ejakulation: ruckartige, wellenförmig ausbreitende Verengung und Verkürzung des Ductus deferens

Ampulla ductus deferentis

- Lumen ist erweitert
- Schleimhaut bildet zahlreiche Falten
- Tunica muscularis deutlich schwächer ausgebildet

Ductus ejaculatorius

- enges Lumen
- Schleimhaut weiterhin faltenreich
- von Prostatagewebe umgeben
- Muskulatur fehlt ganz !

DD:

- Ureter: Übergangsepithel, schwächere Muskularis
- Urethra: mehrreihiges Zylinderepithel, Drüsen, dünne Muskularis

9.4 Samenblase (Vesicula seminalis) (JC3, Moll)

- die paarig vorliegenden Samenblasen liegen lateral der Ampulla ductus deferentis und damit extraperitoneal
- jede Samenblase besteht aus einem ca. 15 cm langen Kanälchen, das stark gewunden ist => auf histolog. Präparaten findet man stets mehrere Anschnitte des Kanälchens
- Kanälchen mündet in den Ductus ejaculatorius
- Kennzeichen: weites Lumen + Schleimhautfalten, die häufig in Verbindung stehen

Tunica mucosa

- Epithel: einschichtig bis zweireihig, iso- bis hochprismatisch
- Schleimhautfalten bilden manchmal Brücken (DD gegenüber Gallenblase !)
- Epithelzellen: viel rER, großer Golgi-Apparat, viele sekretorische Granula

Tunica muscularis

- kräftig ausgebildet, enthält viele elastische Fasern
- keine Schichtung erkennbar

Histophysiologie

- Sekret enthält viel Fruktose und Vitamin C sowie ein Pigment, das bei UV-Licht stark fluoresziert => Samenflecken können über die Fluoreszenz rechtsmedizinisch nachgewiesen werden
- Sekret macht bis zu 75% der Flüssigkeit des Spermas aus
- ist schwach alkalisch (pH 7,3)
- Sekretionstätigkeit ist von Testosteron abhängig
- Entleerung erfolgt vor und während der Ejakulation durch Kontraktion der glatten Muskulatur (sympathische Innervation)

DD:

- Tuba uterina: einschichtiges Zylinderepithel mit Kinozilien, keine Sekretgranula, Muskulatur nur am Isthmus kräftig
- Gallenblase: einschichtiges Zylinderepithel, keine Sekretgranula
- Prostata: Drüsentubuli mit umliegender Muskulatur

9.5 Prostata (JC3, Moll)

Stroma

- Prostata ist von einer festen BGW-Kapsel (*Capsula prostaticae*) umgeben, von der BGW-Septen ins Innere ziehen
- im Inneren dichtes BGW mit vielen kollagenen und elastischen Fasern sowie vielen glatten Muskelzellen (wichtig für DD: einzige Drüse, deren Gänge von glatter Muskulatur umgeben sind !), Gefäßen und Nerven (hohe Schmerzempfindlichkeit)
- um die Prostata liegt der Plexus venosus prostaticus, dann folgt die Fascia prostatica (= Abspaltung der viszeralen Beckenfaszie)

Parenchym

- besteht aus 30-50 tubuloalveolären Drüsen (*Glandulae prostaticae*), deren Ausführungsgänge (*Ductuli prostatici*) im Bereich des *Colliculus seminalis* in die Pars prostatica der Urethra münden
- Drüsen sind vielgestaltig: teils eng, teils weitlumig, häufig verzweigt
- uneinheitliches Epithel: iso- bis hochprismatisch, ein- bis mehrschichtig (DD gegenüber Ductuli efferentes)
- Epithelzellen: viel rER, großer Golgi-Apparat, viele sekretorische Granula
- Drüsenlumen enthält oft *Prostatateine* (= Eindickungen des Sekrets)

Histophysiologie

- Testosteron wirkt auf die Aktivität der Seitenlappen, Östrogen auf die des Mittellappens => durch Verschiebung des Hormongleichgewichts (höhere Östrogen-Synthese) kommt es bei Männern über 40 häufig zu einem gutartigen *Prostataadenom* (= Proliferation des Mittellappens mit Einengung der durch ihn hindurch verlaufenden Urethra)
- bösartige Tumore betreffen vorwiegend die Seitenlappen
- Sekret enthält u.a. Zinkionen und viel saure Phosphatase => pH 6,4
- Entleerung erfolgt vor und während der Ejakulation durch Kontraktion der glatten Muskulatur (sympathische Innervation)

DD: Ductuli efferentes, Samenblase

9.6 Penis (JC3, Moll)

Faszien

- Fascia penis profunda umhüllt alle Schwellkörper
- Haut des Penis hat kein subkutanes Fettgewebe, unmittelbar unter der Haut liegt die Fascia penis superficialis
- beide Faszien dienen der Verschieblichkeit zwischen Schwellkörpern und Haut bei der Erektion

Corpora cavernosa

- jeweils von der bindegewebigen *Tunica albuginea* umgeben
- die beiden Schwellkörper sind durch ein *Septum penis* getrennt

- bestehen aus einem Netzwerk von BGW-Trabekeln (kollagene+elastische Fasern), glatter Muskulatur und endothel ausgekleideten *Lakunen / Kavernen*
- zentral verläuft jeweils die *A. profunda penis* (Ast der *A. pudenda interna*), von der die Rankenarterien abgehen, die in die Lakunen münden

Corpus spongiosum

- besteht aus dem Bulbus spongiosus (vom M. bulbospongiosus umhüllt), dem Corpus und der Glans penis
- enthält sehr viel weniger Lakunen, sondern vor allem ein dicht aufgekäuertes Venengeflecht (Drosselvenen)
- Tunica albuginea ist dünner als bei den Corpora cavernosa, wenig BGW und glatte Muskulatur
- enthält die Urethra ("Harnsamenröhre")
- erhält sein Blut aus der *A. dorsalis penis* und *A. bulbi penis* (Äste der *A. pudenda interna*)

Gll. bulbourethrales / Cowper'sche Drüsen

- liegen im M. transversus perinei profundi
- münden in den Anfang der Pars spongiosa der Urethra (= Ampulla urethrae)
- muköse, tubuloalveoläre Drüsen, die ein schleimiges, alkalisches Sekret während der Ejakulation ausstoßen

Erektion

- Rankenarterien (*Aa. helicinae*), die von der *A. profunda penis* abgehen, sind Sperrarterien, die bei erschlafftem Penis verschlossen sind
- Einleitung der Erektion: Nachlassen des Muskeltonus in den Rankenarterien (Faktoren: Parasympathikus, NO)
 - => Rankenarterien öffnen sich, Blut stömt in die Lakunen
 - => durch die Füllung wird die Tunica albuginea gespannt
 - => Komprimierung der *V. dorsalis penis profunda + superficialis*, andere Venen (Drosselvenen !) verschließen sich
 - => Abflußbehinderung = Erektion
- willkürliche Verstärkung der Erektion durch den M. ischiocavernosus

Ejakulation

- Auslösung durch den Sympathikus
- Verstärkung durch M. bulbospongiosus

10. Endokrine Organe

10.1 Einteilung endokriner Strukturen

- endokrine Strukturen können in 3 Klassen aufgeteilt werden:

Endokrine Organe: Hypophyse, Epiphyse, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nebenniere

Endokrine Zellgruppen:

- Langerhans-Inseln (Pankreas)
- Zellgruppen im Hypothalamus
- Leydig-Zellen des Hodens
- Corpora lutea und Granulosa-/Theka-interna-Zellen des Ovars
- Paraganglien

Diffuses, neuroendokrines System

- *APUD-Zellen (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation):*
 - Zellen, die gleichzeitig biogene Amine und Polypeptide mit hormonaler Aktivität enthalten
 - zeigen außerdem hohe Aktivität von Aminosäuredekarboxylasen (Enzyme, die die Synthese von biogenen Aminen aus Aminosäuren katalysieren)
 - Beispiele sind A-,B-,D-Zellen der Langerhans-Inseln, D-, G-, EC-, S-Zellen des Magens, C-Zellen der Schilddrüse
- Zellen des gastro-entero-pankreatischen Systems (GEP, s. 5.5)
- in den Vorhöfen des Herzens (Bildung von ANF und Cardiodilatin)
- juxtaglomerulärer Apparat der Niere
- hormonbildende Zellen der Plazenta

10.2 Hypothalamus & Hypophyse (JC3, Moll)

Hypothalamus-Infundibulum-System

- besteht aus den Nucl. infundibularis und paraventricularis sowie verstreut subependymal und periventriculär liegenden Neuronen des Hypothalamus
- produziert die *Steuerhormone* für die Adenohypophyse:
 - Releasing-Hormone / Liberine*
 - Inhibiting-Hormone / Statine*
- *Gonadoliberin* => Freisetzung von LH (Lutropin) und FSH (follikelstimulierendes Hormon)
- *Kortikoliberin* => Freisetzung von ACTH (adrenokortikotrophes Hormon)
- *Thyrotropin* => Freisetzung von TSH (Thyrotropin)
- *Somatoliberin / Somatostatin* => Förderung bzw. Hemmung der Freisetzung von STH (Somatotropin)
- *Melanoliberin / Melanostatin* => Förderung bzw. Hemmung der Freisetzung von Melanotropin (MSH)
- *Prolaktoliberin / Prolaktostatin* => Förderung bzw. Hemmung der Bildung von Prolaktin
- Steuerhormone werden per axonalen Transport über die Fasern des *Tractus tuberoinfundibularis* zum Kapillarnetz der A. hypophysialis superior in der Eminentia mediana gebracht, über das sie die Adenohypophyse erreichen
- auf die Freisetzung der Steuerhormone nehmen dopaminerge Neurone aus dem Nucl. infundibularis und Neurone des Nucl. suprachiasmaticus (endogene Rhythmik !) Einfluß

Hypothalamus-Hinterlappen-System

- besteht aus den Nucl. supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus sowie dem Tractus hypothalamohypophysialis
- produziert zwei Effektorhormone: Oxytocin und ADH (Adiuretin, Vasopressin)
- *Oxytocin*: bewirkt Kontraktion des Myometriums des Uterus (Geburtswehen) und des Myoepithels der Brustwarze
- *ADH*: bewirkt die Wasserrückresorption in den distalen Tubuli und Sammelrohren der Niere
- die Hormone werden in beiden Kerngebieten, jedoch niemals gleichzeitig in denselben Perikarya gebildet
- axonaler Transport der Hormone im *Tractus hypothalamohypophysialis* zum Kapillarnetz der A. hypophysialis inferior in der Neurohypophyse
- *Herring-Körper*: unregelmäßige Anschwellungen der Axone durch Zwischenlagerung von neurosekretorischen Granula
- nach Eintreffen von Aktionspotentialen werden Hormone per Exozytose freigesetzt und werden von der Neurohypophyse gespeichert, von wo aus sie bei Bedarf ins Blut abgegeben werden

Entwicklung der Hypophyse

Adenohypophyse / Hypophysenvorderlappen:

- ab dem 24. Embryonaltag stülpt sich ein Teil des Ektoderms der Mundhöhle und des Rachendachs nach kranial aus => *Rathke-Tasche*
- Rathke-Tasche wächst auf das Infundibulum zu und schnürt sich ab der 8. Embryonalwoche vollständig vom Mundhöhlenektoderm ab
- Pars tuberalis umgreift das Infundibulum
- Lumen der Tasche verschwindet, in der Pars intermedia bleiben manchmal kleine Hohlräume zurück, die mit Kolloid gefüllt sind => *Rathke-Zysten*

Neurohypophyse / Hypophysenhinterlappen:

- Ausstülpung des Diencephalon

Histologie der Adenohypophyse

- Gliederung in Pars tuberalis, Pars intermedia, Pars distalis

a) Pars distalis

- Drüsenzellen sind in Strängen oder Follikeln um das Kapillarnetz herum angeordnet
- *Chromophobe Zellen*:
 - stellen ca. 50% der Drüsenzellen
 - zeigen bei den gebräuchlichen Farbstoffen keine Färbung
 - haben keine bevorzugte Lage
 - sind vermutlich Reservezellen, die sich bei Bedarf zu azidophilen oder basophilen Zellen differenzieren können
- *Azidophile Zellen*:
 - stellen ca. 35% der Drüsenzellen
 - kommen bevorzugt in der Peripherie vor
 - bilden die nicht-glandotropen Hormone Somatotropin und Prolaktin, die in Sekretgranula abgeschnürt werden
 - Sekretgranula sind nicht PAS-positiv (Proteohormone)
- *Basophile Zellen*:

- stellen ca. 15% der Drüsenzellen
- treten bevorzugt im Zentrum auf
- bilden die glandotropen Hormone ACTH, FSH, LH und TSH
- Sekretgranula sind PAS-positiv (Glykoproteine !)
- *Sternzellen*:
 - Makrophagen, die mit ihren Fortsätzen die Drüsenzellen umgreifen und von ihnen ausgeschiedenes Material aufnehmen und abbauen können

b) *Pars intermedia*

- liegt an der Grenze zur Neurohypophyse als schmaler Randstreifen
- enthält gelegentlich *Rathke-Zysten*
- besteht aus schwach basophilen Zellen, die MSH (Melanotropin) produzieren
- obwohl MSH ein Proteohormon ist, reagieren die Zellen PAS-positiv
- MSH wird auch in kortikotropen Zellen der Pars distalis gebildet: MSH und ACTH haben das gleiche "Muttermolekül" aus dem sie enzymatisch herausgeschnitten werden => bei Erkrankungen der Nebennierenrinde kommt es häufig zu Pigmentstörungen (z.B. Morbus Addison, siehe Haut)

c) *Pars tuberalis*

- umgreift das Infundibulum
- enthält das 1. Kapillarnetz der A. hypophysialis sup.
- Funktion der Zellen ist unbekannt

Histologie der Neurohypophyse

- besteht überwiegend aus den marklosen Axonen des Tractus hypothalamohypophysialis
- *Pituizyten*:
 - spezielle Gliazellart, die sich an keiner anderen Stelle im Gehirn findet
 - charakteristisch sind Einlagerungen von Pigment und Lipiden
- gelegentlich finden sich an der Grenze zur Pars intermedia Gruppen von basophilen Zellen, die aus der Pars distalis eingewandert sind (*Basophileninvasion*)

Blutversorgung

A. hypophysialis superior (Ast der A. carotis interna):

- bildet ein Kapillarnetz in der Eminentia mediana, an das die Axone des Hypophysen-Infundibulum-Systems herantreten (Eintritt der Steuerhormone ins Blut)
- Blut wird von den Vv. portae hypophysiales gesammelt, die sich erneut aufzweigen (Pfortadersystem wie in der Leber) => Ausbildung eines neuen Kapillarnetzes in der Adenohypophyse (Austritt der Steuerhormone in die Adenohypophyse)
- Kapillaren haben ein gefenestertes Endothel und besitzen keine Blut-Hirn-Schranke => Übertritt der Hormone leicht möglich

A. hypophysialis inferior (aus dem Circulus arteriosus Willisi):

- Bildung eines Kapillarnetzes in der Neurohypophyse => Übertritt der Effektorhormone des Hypophysen-Hinterlappen-Systems in das Blut

Vv. hypophysiales:

- Abtransport des Blutes aus den Aa. hypophysiales sup.+inf.

Hormonregulation

1. Für die nicht-glandotropen Hormone der Adenohypophyse existieren hemmende Steuerhormone (Somatostatin, Melanostatin, Prolaktostatin)
2. Hormone der peripheren Drüsen wirken negativ rückkoppelnd auf die Adenohypophyse (Ort der Rückkopplung: Kapillarnetz in der Pars distalis) wie auch auf die Ausschüttung von Steuerhormonen des Hypothalamus (Ort der Rückkopplung: zirkumventrikuläre Organe, z.B. Organum vasculosum laminae terminalis => keine Blut-Hirn-Schranke, fenestriertes Endothel, spezielle Rezeptoren für Metabolite, Hormone, Ionen)
3. Regulierung der Ausschüttung von ADH über die Angiotensin II- und Osmorezeptoren der zirkumventrikulären Organe und über Efferenzen aus den Dehnungsrezeptoren des linken Vorhofs (Gauer-Henry-Reflex)
4. Ausschüttung von Oxytocin wird neural induziert (Oxytocin-Reflex: Ausschüttung beim Saugen an der Brustwarze)
5. Nervale Einflußnahme auf die Ausschüttung der Steuerhormone über Efferenzen dopaminerger Neurone aus dem Nucl. infundibularis und Neurone des Nucl. supra-chiasmaticus (endogene Rhythmik!)

10.3 Zirbeldrüse (Epiphyse) (JC3, Moll)

Histologie

- Epiphyse ist von Pia mater bedeckt, von der BGW-Septen einstrahlen und die Epiphyse in unregelmäßige Lappen unterteilen
- Parenchym besteht überwiegend aus Pinealozyten und interstitiellen Zellen
- *Pinealozyten*:
 - machen ca. 90% des Parenchyms aus
 - bilden strangförmige oder kugelige Zellgruppen
 - großer, unregelmäßiger oder gelappter Kern mit deutlichem Nukleolus
 - viel gER, wenig rER aber viele freie Ribosomen => schwach basophil
 - produzieren aus Serotonin das Hormon Melanin
- *interstitielle Zellen*:
 - Gliazellen, die Astrozyten ähneln: längliche Kerne und viele lange Zytoplasmaausläufer
 - färben sich intensiver als Pinealozyten
- weiterhin finden sich auch Mastzellen und reguläre Glia in relativ hoher Zahl
- viele marklose, postganglionäre Nervenfasern aus dem Ganglion cervicale superius, die mit den Pinealozyten Synapsen bilden
- im Alter vermehrt sich das Gliagewebe der Epiphyse und es bilden sich extrazelluläre Kalkkörper (*Acervulus / Hirnsand* => wichtig für DD !): sind im Röntgenbild zur Orientierung nutzbar

Histophysiologie

- phylogenetisch war die Epiphyse Sinnesorgan (Photorezeptor) und endokrine Drüse zugleich: sog. *Parietalaug*e der Amphibien
- Melatonin hat hemmende Wirkung auf alle endokrinen Organe, insbesondere auf die Gonaden => bei Kindern mit zerstörter Epiphyse tritt vorgezogene Pubertät und Keimdrüsenhypertrophie auf
- Melatonin wird vermehrt bei Dunkelheit gebildet (Retina => Nucl. suprachiasmaticus => Nucl. intermedio lateralis des Rückenmarks => Gangl. cervicale superius => Epiphyse), ist damit Teil der "biologischen Uhr"

10.4 Schilddrüse (Gl. thyroidea) (JC3, Moll)

Allgemein

- besteht aus zwei Lappen, die durch den Isthmus verbunden sind
- stammt ontogenetisch vom entodermalen Mundhöhlenepithel ab (Residualstrukturen: *Foramen caecum* auf der Zunge, *Lobus pyramidalis* (falls vorhanden) als Rest des obliterierten *Ductus thyroglossus*)

Histologie

- ist von einer doppelten BGW-Kapsel umgeben: äußere (*Capsula fibrosa*) ist derber als die innere (*Capsula interna*)
- zwischen den beiden Kapseln liegen die Epithelkörperchen sowie ein Venenplexus und Äste der Aa. thyroideae sup. + inf.
- von der Capsula interna ziehen BGW-Trabekel ins Innere und unterteilen es unvollständig
- Parenchym besteht aus *Follikeln*, die von einem dichten Kapillarnetz (gefenestertes Endothel zum erleichterten Stoffaustausch) umgeben und durch BGW mit retikulären Fasern getrennt sind
- *Follikel*:
 - sind bläschen- bis schlauchförmig
 - bestehen aus einem einschichtigen Epithel, das einen mit *Kolloid* gefüllten Innenraum umschließt
 - Höhe des Epithels und Dichte des Kolloids sind Anhaltspunkte für den Funktionszustand der Schilddrüse
- *Follikel*epithelzellen:
 - liegen einer Basalmembran auf
 - Höhe reicht von platt bis hochprismatisch => je aktiver die Schilddrüse, desto höher die Zellen
 - viele Mitochondrien, aber auch viel rER => leichte Basophilie
 - apikal gelegene Sekretgranula, die das gebildete Kolloid enthalten
- *Kolloid*:
 - besteht aus *Thyroglobulin* (Glykoprotein => PAS-positiv)
 - ist je nach Funktionszustand der Schilddrüse basophil (bei aktiver Schilddrüse) oder azidophil (bei ruhender Schilddrüse)
- *C-Zellen*:
 - liegen (meist als kleine Gruppen) parafollikulär, aber innerhalb der Basalmembran
 - pro Follikel ca. 5 C-Zellen
 - sind aus dem Ultimobranchialkörper (5. Schlundtasche) eingewandert
 - gehören zum APUD-System

- produzieren Kalzitinin

Histophysiologie

- einzige endokrine Drüse, die Hormone in einer solch großen Menge auf Vorrat produzieren und speichern kann (Vorrat reicht bei normaler Jodversorgung für 10 Monate)

a) *Thyroxin / Trijodthyronin:*

- Synthese und Abgabe ins Blut:
 - basal Aufnahme von Jodid über eine Jodpumpe (wird durch TSH aus der Adenohypophyse gefördert)
 - Oxidation des Jodis (I-) zu elementarem Jod durch das Enzym Peroxidase
 - Jod wird in Follikellumen abgegeben, reagiert dort mit Tyrosinresten des Thyroglobulin (Glykoprotein) zu Thyroxin / T4 (größerer Anteil) und Trijodthyronin / T3 (kleinerer Anteil)
 - Hormone bleiben solange im Follikellumen an Thyroglobulin gebunden, bis Bedarf entsteht: dann Aufnahme in die Follikelepithelzellen, wo Proteasen die Hormone vom Thyroglobulin trennen
 - Abgabe ins Blut, wo sie an Transportproteine (TBG und Albumin) gebunden werden
- Halbwertszeit im Blut: 7 Tage (T4) bzw. 1Tag (T3) => gehören zu den langlebigsten Hormonen im Blut
- T3 ist wirksamer als T4
- Ausschüttung:
 - humorale Kontrolle durch TSH (negative Rückkopplung von T3/T4 auf TSH-RH und TSH)
 - nervale Kontrolle einerseits über Regulation der Durchblutung (sympath. + parasymphath.), andererseits über sympathische Fasern, die direkt an Follikelepithelzellen herantreten
- Wirkung:
 - Erhöhung der Anzahl und der Aktivität der Mitochondrien => Erhöhung von O₂-Verbrauch und Energieumsatz
 - während des Wachstums wirken sie wachstumsfördernd
 - während der perinatalen Entwicklung wichtig für Knochenwachstum und Gehirnreifung (bei einem Mangel kommt es zum *Kretinismus*)
- Krankheitsbilder:
 - *Hyperthyreose*: Überfunktion => Gewichtsverlust, Tachykardie, Nervosität
 - *Hypothyreose*: Unterfunktion => konstante Müdigkeit, Schläffheit
 - *Struma / Kropf*:
 - kann durch Jodmangel und sowohl bei Hyper- wie Hypothyreose entstehen
 - Jodmangel => verminderte Hormonsynthese => vermehrte Ausschüttung von TSH => Hypertrophie des Schilddrüsengewebes
 - *Morbus Basedow* (= bekannteste Hyperthyreose):
 - Anzeichen: Struma, hervorstehende Augen (Exophthalmus), Stoffwechselstörungen, Tachykardie

b) *Kalzitinin:*

- wirkt hemmend auf die Osteoklasten, senkt die renale Reabsorption von Ca²⁺ => Senkung der Kalziumkonzentration im Blut
- Sekretion wird ausschließlich über den Blutkalziumspiegel geregelt
- Tätigkeit der C-Zellen ist unabhängig vom sonstigen Funktionszustand der Schilddrüse

Differentialdiagnose

- *Mamma lactans*: Ausführungsgänge innerhalb der BGW-Septen

10.5 Nebenschilddrüse (Gl. parathyroidea) (JC3, MoII)

Allgemein

- 4 linsengroße Organe auf der Rückseite der Schilddrüse zwischen ihren beiden Kapseln
- kraniale Epithelkörperchen entstammen dem Entoderm der 4. Schlundtasche, kaudale der 3. Schlundtasche

Histologie

- dünne BGW-Kapsel, von der Septen ins Innere ziehen
- BGW + retikuläre Fasern bilden ein Stützwerk um die Zellen des Parenchyms
- innerhalb des Stromas verlaufen viele Kapillaren mit fenestriertem Endothel
- Parenchym besteht aus Hauptzellen und oxyphilen Zellen, die in Strängen oder Nestern zusammenliegen
- innerhalb des Parenchym liegen meist auch viele Fettzellen, deren Zahl mit dem Alter zunimmt (beim alten Menschen bis zur Hälfte des Parenchyms)
- selten kommen auch kolloidgefüllte Follikel vor

- *Hauptzellen:*
 - können in einer dunklen (= aktiven) oder hellen (= weniger aktiven) Form vorliegen
 - dunkle Hauptzellen enthalten mehr rER und weniger Glykogen
 - beide Formen haben ein leicht azidophiles Zytoplasma
 - produzieren *Parathyrin / Parathormon*
- *Oxyphile Zellen:*
 - machen bis zu 5% der Zellen des Parenchyms aus
 - Zahl nimmt im Alter zu
 - sind größer als die Hauptzellen und stark azidophil (viele Mitochondrien)
 - Aufgabe: unbekannt

Histophysiologie

- Ausschüttung des Parathormons wird direkt vom Blutkalziumspiegel gesteuert
- Wirkungen des Parathormons:
 - Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut durch Förderung der Osteoklastentätigkeit und der Resorption von Kalzium in Darm und Tubulussystem der Niere => Antagonist des Kalzitonsin der Schilddrüse
 - Erniedrigung des Phosphatspiegels im Blut durch Hemmung der tubulären Resorption in der Niere
 - induziert die Bildung von Calcitriol (1,25-Vit. D)
- Bei Überfunktion => Hyperkalzämie:
 - erhöhte Knochenbruchgefahr aufgrund der Entmineralisierung
 - erhöhte Neigung zu pathologischen Kalzium-Ablagerungen in verschiedenen Organen
- Bei Unterfunktion => Hypokalzämie:
 - stärkere Mineralisierung der Knochen
 - erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit aufgrund des erniedrigten Kalziumspiegels => Neigung zu tetanischen Krämpfen (oft mit Todesfolge !)
- bei Operationen an der Schilddrüse müssen die Epithelkörperchen unbedingt geschont werden !

10.6 Nebenniere (Gl. suprarenalis) (JC3, Moll)

Allgemein:

- von einer kollagenen BGW-Kapsel umgeben, von der Septen ins Parenchym ziehen
- Parenchym wird in Rinde und Mark untergliedert, die funktionell unterschiedliche Organe mit unterschiedlichen Ursprüngen darstellen; Vereinigung erfolgt im Laufe von Phylogenese (z.B. bei Fischen noch getrennte Organe) und Ontogenese
- Mark unterliegt nach dem Tod einer schnellen Autolyse => verflüssigt sich und wird schwärzlich

Blutversorgung

- Blutversorgung erfolgt über die A. suprarenalis superior (aus A. phrenica inferior), A. suprarenalis media (aus der Aorta) und A. suprarenalis inferior (aus A. renalis)
- Arterien bilden einen subkapsulären Plexus
- Äste des Plexus verzweigen sich in der Rinde, bilden weitlumige *Rindensinusoid*e mit gefensterter Endothel und gefensterter Basalmembran
- an der Rinden-Mark-Grenze gehen die Rindensinusoiden in venöse *Marksinusoid*e über => Mark steht unter dem Einfluß der Hormone aus der Rinde (Glukokortikoide steigern die Abgabe von Katecholaminen)
- gleichzeitig erhält das Mark O₂-reiches Blut über Arterienäste, die direkt vom subkapsulären Plexus ins Mark ziehen (Markarterien)
- Blutabfluß über muskelreiche Markvenen (Drosselvenen), die in die V. suprarenalis münden

Nebennierenrinde

- geht aus dem Mesoderm hervor
- ist in drei Schichten gliederbar, von denen die Zona fasciculata den größten Anteil einnimmt
- *Zona glomerulosa* (direkt unter der Organkapsel):
 - Zellen bilden Nester oder Zusammenballungen, die von Kapillaren und retikulären Fasern umgeben sind
 - viel gER, viele Mitochondrien, wenig rER => Azidophilie
 - vorwiegend Bildung von Mineralokortikoiden, insbesondere *Aldosteron*
- *Zona fasciculata:*
 - Zellen bilden senkrecht zur Organoberfläche verlaufende Stränge, zwischen denen Kapillaren liegen
 - Zellen haben ähnlichen Aufbau wie in der Zona glomerulosa, besitzen aber mehr Fettvakuolen und deutlich mehr rER => leichte Basophilie

- bei normale Präparation wird das Fett herausgelöst => wabige Struktur des Zytoplasmas
- vorwiegend Bildung von Glukokortikoiden (insbesondere *Kortison* und *Kortisol*) und Geschlechtshormonen (Androgenen)
- *Zona reticularis*:
 - Netzwerk irregulär verlaufender Zellstränge
 - kleinere Zellen als in den übrigen Schichten mit azidophilem Zytoplasma und Lipofuscin-Einlagerungen
 - vorwiegend Bildung von Androgenen

Nebennierenmark

- leitet sich von der Neuralleiste ab, ist also ektodermalen Ursprungs
- kann als modifiziertes sympathisches Ganglion aufgefaßt werden, dessen postganglionäre Neurone ihre Fortsätze verloren und sich in sezernierende Zellen umgewandelt haben
- entsprechend liegen viele präganglionäre, cholinerge sympathische Fasern vor, die mit Synapsen an die Markzellen herantreten
- Markzellen bilden ein Netzwerk von Strängen, zwischen denen viele Kapillaren verlaufen
- enthalten große Granula, die *Adrenalin* oder *Noradrenalin* sowie Peptide (Substanz P, β -Endorphin, Enkephalin) in kleinen Mengen enthalten
- sog. *chromaffine Zellen*, da sich bei Färbungen mit Kaliumbichromat die Granula braun färben (Oxidation von Adrenalin/Noradrenalin)
- Adrenalin und Noradrenalin werden von verschiedenen Zellen gebildet, die sich histochemisch unterscheiden lassen (noradrenalinbildende Zellen: Autofluoreszenz / adrenalinbildende Zellen: saure Phosphatasereaktion)

Histophysiologie

- *Allgemeines zur Synthese der Nebennierenrindenhormone*:
 - alle Hormone der Nebennierenrinde leiten sich vom Cholesterin ab (alle Zellen enthalten Lipide in Vakuolen gespeichert)
 - Synthese erfolgt mit Hilfe der Enzyme der Mitochondrien und im gER
 - Hormone werden in allen Schichten gebildet, in jeder Schicht überwiegt aber die Produktion einer bestimmten Klasse (s.o.)
- *Mineralokortikoide (Aldosteron, Desoxykortikosteron)*:
 - dienen der Regelung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts: Erhöhung der Resorption von Na⁺/Cl⁻ Ionen und der Sekretion von K⁺ und H⁺
 - stimulieren die Bildung von Glykogen in der Leber
 - Steuerung der Synthese erfolgt über das Renin-Angiotensin-System (siehe Niere)
- *Glukokortikoide (Kortison, Kortisol)*
 - nehmen starken Einfluß auf den Stoffwechsel der Kohlenhydrate, Lipide und Proteine:
 - Steigerung von Proteolyse und Lipolyse zugunsten der Glukoneogenese in der Leber => bei Mangelernährung kann so auf Kosten des Körpereiweißes der Blutzuckerspiegel aufrecht erhalten werden (diabetogene Wirkung)
 - Minderung der Synthese von Proteinen und Lipiden sowie der Glukoseaufnahme peripherer Gewebe
 - am Knochen bewirken sie eine Demineralisierung
 - wirken entzündungshemmend und immunsuppressiv (hemmt die RNA-Synthese und mitotische Aktivität der Lymphozyten) => massive Gabe von Kortison nach Transplantationen
 - Synthese und Freigabe erfolgt unter dem Einfluß von ACTH aus der Adenohypophyse (negative Rückkopplung von Glukokortikoiden auf Hypothalamus und Adenohypophyse)
 - Streß bewirkt deutlich gesteigerte Ausschüttung von ACTH
 - im Blut werden Glukokortikoide an ein Trägerprotein (Transkortin) gebunden, bis sie zu ihren Zielzellen gelangen, wo sie über intrazelluläre Rezeptoren (DNA-Bindungsproteine) wirken
- *Androgene & Östrogene*:
 - Nebennierenrinde bildet Vorstufen von Testosteron und Östradiol
 - nur die Testosteron-Vorstufe wird in physiologisch wirksamer Menge abgegeben, hat einen maskulinisierenden Effekt
 - Synthese wird ebenfalls über ACTH kontrolliert
- *Adrenalin & Noradrenalin*:
 - 80% der Zellen produzieren Adrenalin, 20% Noradrenalin
 - Glukokortikoide aus der Rinde (gelangen über die venösen Sinusoide ins Mark) steigern die Produktion
 - Zellen können die in Vesikeln verpackten Hormone in gewissem Umfang speichern

- Freisetzung per Exocytose bei emotionalen Reizen (z.B. Schreck, Bedrohung, Streß) über Erregung der sympathischen, präganglionären Neurone => Acetylcholin steigert die Exocytosetätigkeit
- durch plötzliche Dilatation der abführenden Drosselvenen können große Hormonmengen schwallartig in den Kreislauf entlassen werden
- Adrenalin und Noradrenalin wirken auf α - und β -Rezeptoren, besonders starke Wirkung im Kreislauf: Zunahme der Herzfrequenz (β 1-Rezeptoren), Dilatation von Koronar- und Skeletmuskelgefäßen (β 2-Rezeptoren), Kontraktion der Eingeweide- und Hautgefäße (α -Rezeptoren)
- enzymatischer Abbau in der Leber dauert relativ lange => Wirkung der Hormone hält lange an

10.7 Paraganglien

- Zellgruppen, die in der Nähe thorakaler und abdominaler sympathischer Ganglien liegen sowie als große Paraganglien Glomus aorticum und Glomus caroticum
- haben entwicklungsgeschichtlich den gleichen Ursprung wie das Nebennierenmark (modifizierte, postganglionäre sympathische Neurone)
- zeigen ebenfalls chromaffine Reaktionen
- Vorkommen von Noradrenalin und Dopamin
- ob sie als endokrine Drüsen tätig sind, ist noch ungeklärt

11. Haut (Integumentum commune) (JC3, Moll)

11.1 Allgemeines

- wichtigste Funktionen:
 - *Regulationsfunktion*: Regulation von Körpertemperatur, Elektrolyt- und Wasserhaushalt
 - *Schutzfunktion*: Barriere gegen Krankheitserreger, exogene Stoffe und UV-Strahlung
 - *Immunfunktion*: wichtige Rolle bei immunologischen Prozessen
- Oberfläche von 1,5-1,8 m²
- bis zu 4mm dick (am dicksten an Fuß- und Handflächen sowie Rücken, am dünnsten am Augenlid)
- größtes und schwerstes Einzelorgan des Körpers: 16% des Körpergewichtes
- an den Körperöffnungen geht sie kontinuierlich in Schleimhaut über
- *Felderhaut*:
 - polygonale Felder, von feinen Furchen begrenzt
 - Vorkommen von Haaren, Talg- und Duftdrüsen
 - bedeckt den größten Teil des Körpers
- *Leistenhaut*:
 - kommt nur an Handflächen und Fußsohlen vor
 - Muster der Leisten ist genetisch festgelegt
 - enthält keine Haare, Talg- oder Duftdrüsen, dafür aber viele Schweißdrüsen und Meissner-Körperchen
- gliedert sich in Kutis (gegliedert in Epidermis und Dermis), Subkutis und Hautanhangsgebilde

11.2 Kutis

11.2.1 Epidermis

- ist ektodermaler Herkunft
- besteht aus einem mehrschichtigen, verhornten (=keratinisierten) Plattenepithel, an dem 5 Schichten unterscheidbar sind
- Zellen werden in den basalen Lagen ständig neu gebildet (durch mitotische Teilung), wandern im Laufe von 30 Tagen an die Oberfläche, wobei sie sich durch Keratineinlagerung und Kernausstößung zu toten Hornschuppen umwandeln => Zellen der Epidermis werden *Keratinozyten* genannt
- Zellbildung findet im Str. basale und spinosum statt (zusammen auch *Str. germinativum* genannt)

Stratum basale

- kubische bis hochprismatische Zellen, die senkrecht zur Hautoberfläche stehen
- viele freie Ribosomen zur Keratinsynthese => Basophilie
- Zellen sitzen auf einer Basalmembran, in die sie mit feinen Fortsätzen (*Wurzelfüßchen*) hineinragen => Verbindung von Epidermis und Dermis
- laterale Verknüpfung über Desmosomen

Stratum spinosum

- polygonale ("stachelige") Form der Keratinozyten: viele Zytoplasmaausläufer, die über Desmosomen mit den Ausläufern benachbarter Zellen verbunden sind
- enthält (wie auch das Str. basale) viele Tonofilamente, die trajektorieell angeordnet sind => Erhöhung der Druckfestigkeit

Stratum granulosum

- Auftreten vieler Keratohyalingranula (ohne Membran) und anderer membranumschlossener Granula, die die Substanzen zur Abdichtung der Interzellularräume enthalten
- Keratohyalin ist stark basophil und gibt dem Zytoplasma ein granuläres Aussehen
- wichtigstes Diagnosekriterium, da sich bei Präparaten die Hornhaut oft fixationsbedingt ablöst

Stratum lucidum

- Kerne werden pyknotisch und lösen sich schließlich auf => Schicht erscheint durchscheinend und leicht eosinophil

Stratum corneum

- Zellen haben alle ihre Organellen verloren und sich zu toten Hornschuppen umgewandelt
- enthalten viel *Keratin* (entsteht aus Keratohyalin und Tonofilamenten)
- Keratin ist mechanisch sehr widerstandsfähig und in Säuren unlöslich (löslich allerdings in starken Laugen)

Melanozyten

- liegen im Str. basale (siehe Histophysiologie)

Langerhans-Zellen

- liegen im Str. germinativum
- phagozytosefähige Zellen mit IgG-Rezeptoren => sind zur Antigenrepräsentation befähigt

Merkel-Zellen

- abgeflachte, helle Zellen im Str. basale
- sekundäre Sinneszellen, die auf Druck reagieren

11.2.2 Dermis

- bindegewebige Schicht mesodermaler Herkunft
- wird in Str. papillare und reticulare unterteilt

Str. papillare

- lockeres BGW, das Papillen bildet, die in die Epidermis hineinragen => aufgrund größerer Kontaktfläche Verbesserung der Ernährung der Epidermis
- enthält viele Zellen der Immunabwehr (Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen)
- enthält (wie auch Str. reticulare) viele Glykosaminoglykane, die viel Wasser binden können
- dermoepidermale Befestigung:
 - Str. basale ist über Wurzelfüßchen an der Basalmembran befestigt (s.o.)
 - vom Str. papillare inserieren *Ankerfasern* (Kollagenfasern Typ III) in die Basalmembran
- verschiedene Anordnung der Verzahnung über die BGW-Papillen führt zur Unterscheidung von Felder- und Leistenhaut
- innerhalb der Leistenhaut finden sich in den Papillen die Meissner'schen Tastkörperchen, in der Felderhaut wird die Berührungsempfindung von den Haarrezeptoren übernommen

Str. reticulare

- färbt sich dunkler als Str. papillare
- scherengitterförmige Anordnung von Kollagenfasern (Typ I) und elastische Netze => hohe Dehnbarkeit
- *Spaltlinien*: verlaufen entlang den Stellen geringster Dehnbarkeit
- enthält an der Grenze zur Subkutis einen arteriellen und venösen Plexus, von denen Gefäße in die Papillaren ziehen (Vorkommen vieler arteriovenöser Anastomosen zur Wärmeregulation, s.u.)

11.3 Subkutis

- besteht aus lockerem BGW und Fettgewebe (*Panniculus adiposus*), welches vom BGW unterkammert wird
- bevorzugte Stellen für Fettablagerungen sind beim Mann die Bauchhaut, bei der Frau Hüften, Gesäß, Brustbereich
- fettfrei sind Augenlid, Lippen, Penis, Skrotum
- stellenweise kommen glatte Muskelzellen vor (Brustwarze, Tunica dartos, große Schamlippen)
- weiter finden sich: Haarwurzeln, Vater-Paccini-Körperchen, z.T. auch Endstücke von Talg- und Schweißdrüsen

11.4 Hautanhangsgebilde

11.4.1 Haare

- bestehen allgemein aus verhornten Epithelzellen, die von einer epithelialen und bindegewebigen Scheide umgeben sind
- kommen nur in der Felderhaut vor
- *Lanugohaare*: dünne, pigmentlose Haare des Neugeborenen, finden sich am ganzen Körper; Wurzeln liegen in der Dermis
- *Terminalhaare*: pigmentierte, starke, lange Haare in der Kopf-, Achsel- und Schamgegend; Wurzeln liegen in der oberen Subkutis
- *Haarfollikel* = Einheit aus Haarpapille, Bulbus und BGW-Scheide (s.u.)
- stirbt der Haarfollikel z.B. aufgrund mangelnder Durchblutung ab, ist eine Regeneration unmöglich

Aufbau des eigentlichen Haares

- *Medulla*: relativ große, mäßig keratinisierte Zellen
- *Kortex*: stark verhornte, pigmentierte Zellen (in dieser Schicht liegen in der Wurzel die Melanozyten) => Träger der Haarfarbe
- *Cuticula*: dachziegelartig angeordnete Hornschuppen

Epitheliale Wurzelscheide

- bildet am unteren Ende eine zwiebelartige Auftreibung (*Bulbus*), in den BGW keilförmig eindringt (*Haarpapille*), über das das Haar ernährt wird

Innere Wurzelscheide:

- besteht aus verhornten Zellen, die mit den Hornschuppen der Cuticula verzahnt sind => Befestigung des Haares
- reicht bis zur Einmündung der Talgdrüsen, oberhalb verhornt sie vollständig

Äußere Wurzelscheide:

- besteht aus nach unten gewachsenen Zellen des Str. basale
- reicht von der Wurzel bis zur Haut

Bindegewebige Wurzelscheide

- von der epithelialen Wurzelscheide durch eine dicke Basalmembran (*Glashaut*) getrennt

M. arrector pili:

- Myoepithelzellen, die ihren Ursprung im Str. papillare nehmen und schräg an der BGW-Scheide inserieren
- bei Kontraktion werden die Haare aufgerichtet, die Talgdrüsen ausgepresst und die Haut an der Befestigungsstelle der Muskeln (in den Papillen der Dermis) eingezogen (Gänsehaut)

11.4.2 Nägel

11.4.3 Drüsen

- alle Drüsen sind durch Einstülpungen der Epidermis entstanden
- Endstücke liegen jeweils in der Dermis, z.T. auch in der oberen Subkutis

Talgdrüsen (Gll. sebaceae)

- kommen nur in der Felderhaut zusammen mit Haaren vor
- freie Talgdrüsen finden sich bei den Augenlidern (*Meibom'sche Drüsen*), Lippenrot, Glans penis, Glans clitoridis
- holokrine, verzweigte Drüsen, die in der Tiefe der Haartrichter münden
- Talg macht Haut und Haare widerstandsfähig gegen Wasser
- durch Kontraktion des M. arrector pili wird die Talgdrüse ausgedrückt
- hormonelle Beeinflussung: Testosteron, Progesteron und Kortison fördern die Talgproduktion, Östrogene hemmen sie
- Wärme fördert Produktion, Kälte hemmt sie => raue Haut im Winter
- Testosteron erhöht die Viskosität des Talgs => Auftreten von Abflußstörungen in der Pubertät führen zu Mitessern und Akne

Schweißdrüsen (Gll. sudoriferae)

- kommen mit Ausnahme von Lippenrot und Glans penis überall in der Haut vor
- besonders stark vertreten an Stirn, Handteller, Fußsohlen
- unverzweigte, tubuläre, gewundene, merokrine Drüsen (*Knäueldrüsen*)
- Endstücke sind von Myoepithelzellen umgeben, deren Kontraktion zur Sekretabgabe führt
- Endstücke sind von einem Kapillarnetz umgeben, dessen Ultrafiltrat die Basis des Schweißes darstellt
- im Ausführungsgang erfolgt Natriumrückresorption => Na-Gehalt des Schweißes ist niedriger als der des Blutes
- Ausführungsgang besitzt zweischichtiges, kubisches Epithel
- Sekret ist dünnflüssig und sauer (pH 4,5), enthält neben Wasser vor allem NaCl, Ammoniak, Harnsäure und Harnstoff

- Schweiß trägt zur Ausbildung eines Säureschutzmantels auf der Hautoberfläche (gegen Erreger) und zur Temperaturregulation (durch Verdunstung) bei
- Sekretion beträgt normal 1 L / Tag, kann bei Hitze und körperlicher Arbeit auf 18 L / Tag ansteigen
- Innervation der Schweißdrüsen erfolgt über *cholinerge*, postganglionäre sympathische Fasern

Duftdrüsen

- verzweigte, alveoläre, apokrine Drüsen
- iso- bis hochprismatisches Epithel
- weites Lumen
- kommen nur in bestimmten Hautregionen vor: Axilla, Brustwarze, Mons pubis, Analregion
- münden in die Haarbälge
- Endstücke sind von Myoepithelzellen umgeben
- Sekret ist alkalisch und viskös
- Innervation erfolgt über adrenerge, postganglionäre sympathische Fasern
- *Schweißdrüsenabszeß*:
 - ist eine Entzündung der Duftdrüsen !
 - alkalisches Sekret erleichtert das Eindringen von Erregern

11.5 Histophysiologie

Permeabilitätsbarriere:

- in den Interzellularspalten der unteren Schichten der Epidermis kommen lediglich Desmosomen vor => hohe Durchlässigkeit
- ab dem Str. granulosum werden die Interzellularspalten mit zementartigen Substanzen abgedichtet
- Abdichtung verhindert Wasserverlust und unterbindet weitgehend das Eindringen exogener Stoffe (allerdings: perkutane Wirkung einiger Pharmaka !) sowie von Krankheitserregern

Regeneration:

- jeden Tag werden die obersten 2-3 Hornschichten abgestoßen => Erneuerung der Haut in ca. 30 Tagen
- tageszeitabhängige Mitoserate des Str. germinativum: morgens am höchsten, spät abends am niedrigsten
- Einfluß hat u.a auch Noradrenalin: hemmt die Mitoserate

Schutz gegen UV-Strahlung

- in Melanozyten gebildetes Melanin absorbiert UV-Strahlung => Sonnenschutz
- Melanozyten kommen im Str. basale, in der Iris und in Haarfollikeln vor
- haben lange Fortsätze, die in benachbarte Keratinozyten invaginieren
- im rER wird das Enzym *Tyrosinase* gebildet, mit dessen Hilfe die aufgenommene Aminosäure L-Tyrosin in das Pigment Melanin umgewandelt wird
- Melaningranula werden über die Fortsätze in die Keratinozyten eingeschleust
- durchschnittlich kommt ein Melanozyt auf 8 Keratinozyten
- Hautfarbe ist nicht abhängig von der Zahl der Melanozyten, sondern von ihrer genetisch determinierten Syntheseleistung
- weitere Einflüsse auf die Hautfarbe:
 - Erhöhung der Melaninsynthese: Sonnenbestrahlung, Melanotropin (Adenohypophyse)
 - Erniedrigung der Melaninsynthese: Melatonin (Epiphyse)
- *Morbus Addison*: Überpigmentierung hervorgerufen durch Mangel an Nebennierenrindenhormone, der eine gesteigerte Produktion von ACTH und Melanotropin bewirkt (siehe Pars intermedia der Adenohypophyse)
- *Albinismus*:
 - genetisch bedingtes Fehlen von Tyrosinase => keine Bildung von Melanin
 - Symptome: Haut und Haare weiß, Iris ist aufgrund durchscheinender Choroidea rötlich
 - als weiterer Schutzmechanismus kommt es bei andauernder UV-Bestrahlung zur Ausbildung der *Lichtschwiele*: Verdickung des Str. basale

Thermoregulation

- nervale Regulation: sympathische Fasern erregen α -Rezeptoren der Gefäße in der Dermis => Gefäßkontraktion => verminderte Wärmeabstrahlung
- zusätzliche Regulation durch Verdunstung des abgegebenen Schweißes
- Hitze führt zur Mehrdurchblutung der Haut, körperliche Belastung zu einer verminderten Durchblutung (zur Aufrechterhaltung des arteriellen Widerstands, da in der Arbeitsmuskulatur eine Vasodilatation erfolgt)

- bei gleichzeitiger Wärmebelastung und körperlicher Arbeit hat die Thermoregulation Vorrang => Gefahr eines Kreislaufkollaps aufgrund des großen Blutbedarfs für die Hautdurchblutung

Alterung

- betrifft vor allem die Dermis:
 - Abnahme von Kollagensynthese und der Zahl elastischer Fasern => geringere Elastizität
 - Abnahme der Glykosaminoglykane => Abnahme der Fähigkeit zur Wasserbindung
- => Auftreten von Falten und Runzeln