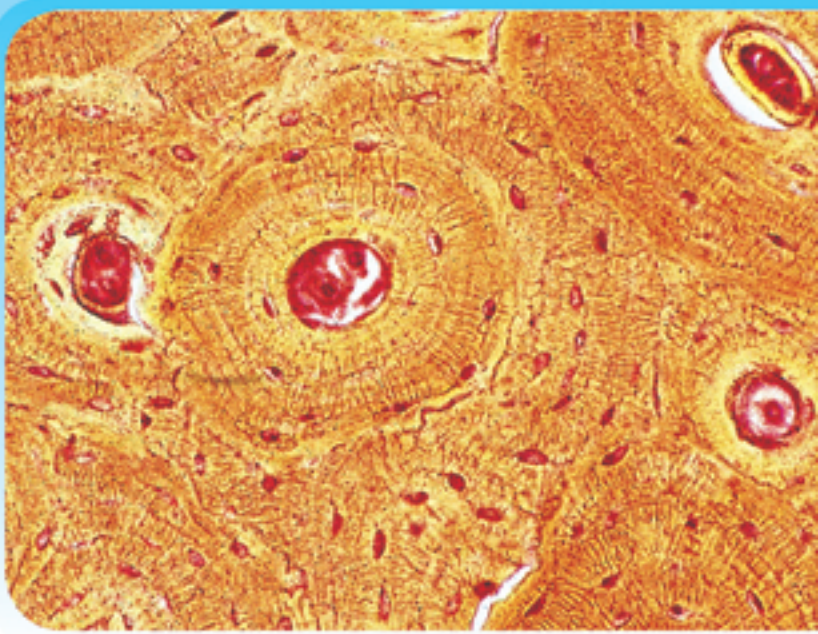
Taschenlehrbuch

Histologie

Renate Lüllmann-Rauch

3. Auflage



Thieme

Auf einen Blick

Zellenlehre	Organisation der Zelle	1
	Oberflächendifferenzierungen	2
	Zytoskelett	3
	Zellkontakte	4
	Zellorganellen und Zytosol	5
	Zellkern, Zellzyklus, Zellumsatz, Zelltod	6
Allgemeine Histologie	Epithelgewebe	7
	Binde- und Stützgewebe	8
	Nervengewebe	9
	Muskelgewebe	10
Mikroskopische Anatomie	Kreislauforgane	11
	Blut und Blutbildung	12
	Lymphatische Organe	13
	Atmungsorgane	14
	Mundhöhle	15
	Speiseröhre und Magen-Darm-Kanal	16
	Anhangsdrüsen des Verdauungssystems	17
	Endokrine Organe	18
	Harnorgane	19
	Männliche Geschlechtsorgane	20
	Weibliche Geschlechtsorgane	21
	Haut und Hautanhangsgebilde	22
	Organe der somatoviszeralen Sensibilität	23
	Geruchs- und Geschmacksorgane	24
	Ohr	25
	Auge	26
	Anhang	27

Taschenlehrbuch

Histologie

Renate Lüllmann-Rauch

3., vollständig überarbeitete Auflage

703 Abbildungen
10 Tabellen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Prof. Dr. Renate Lüllmann-Rauch
Anatomisches Institut
der Universität Kiel
Olshausenstraße 40
24098 Kiel

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.

Zeichnungen:
Stephanie Gay & Bert Sender, Bremen

Umschlaggestaltung:
Thieme-Verlagsgruppe

1. Auflage 2003
2. Auflage 2006
1. französische Auflage 2008
1. portugiesische Auflage 2006

© 2003, 2009 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
D-70469 Stuttgart
Unsere Homepage:
http://www.thieme.de

Printed in Germany

Satz: Hagedorn Kommunikation,
Viernheim, gesetzt auf 3B2
Druck: Offizin Andersen Nexö
Leipzig GmbH, Zwenkau

ISBN 978-3-13-129243-8 1 2 3 4 5 6

Wichtiger Hinweis: Wie jede andere Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort zur 3. Auflage

Dieses *Taschenlehrbuch der Histologie* verfolgt **vier Ziele**:

(1) Vermittlung solider Kenntnisse über die Feinstruktur von Zellen, Geweben und Organen des menschlichen Körpers. Dies ist aus ganz pragmatischen Gründen das oberste Gebot, denn die Studierenden der Medizin und Zahnmedizin, an die sich das Buch in erster Linie wendet, benötigen diese Kenntnisse (a) für das Bestehen von Prüfungen im vorklinischen Teil ihrer Ausbildung und (b) als Grundlage für die Pathohistologie im klinischen Teil. Die Abschnitte, in denen die **„Basis-Histologie“** dargestellt wird, sind überwiegend in **Normalschrift** abgefasst.

(2) Einsicht in Struktur-Funktions-Beziehungen. Diese Abschnitte sind häufig in **Kleindruck** gesetzt, sodass der eilige studentische Leser rasch zwischen „überlebenswichtigem“ Lernstoff und zusätzlichen Informationen unterscheiden kann. Kenntnis der Struktur allein jedoch ist totes Wissen. Erst durch Einsicht in funktionelle Zusammenhänge und molekulare Hintergründe werden Histologie und Mikroskopische Anatomie lebendig, lassen sich viel leichter lernen und liefern eine wesentliche Grundlage für die Physiologie und Pathophysiologie. Auf diese Weise kann die Beschäftigung mit dem histologischen Stoff sogar zum intellektuellen Vergnügen werden. – Wohlgemerkt, die Darstellung funktioneller Zusammenhänge soll nicht mit der kompetenten Unterweisung durch die einschlägigen Lehrkanzeln konkurrieren, vielmehr sind die Darstellungen unvollständig, stets stark vereinfacht und nur für den Anfänger gedacht.

(3) Einblicke in die klinisch-medizinische Bedeutung histologischen Lernstoffs. Die meisten Benutzer dieses Taschenbuchs werden später am Patienten tätig sein und sich jetzt womöglich fragen, ob und wozu sie den ganzen dargebotenen Lernstoff überhaupt brauchen. Die **klinischen Hinweise**, die gegenüber der 2. Auflage noch erweitert worden sind, sollen klar machen, dass Grundlagenwissen – sei es in der histologischen oder molekularen Dimension – und klinisch-medizinisches Wissen untrennbar miteinander verknüpft sind. Die Hinweise auf Krankheiten sollen nicht mit der kompetenten Unterweisung durch Pathologen und Kliniker konkurrieren, sie wurden auch *nicht* nach Häufigkeit der erwähnten Erkrankungen ausgewählt; vielmehr werden überwiegend solche Krankheiten oder krankhaften Zustände als Beispiele angeführt, die sich mit wenigen gedanklichen Schritten aus dem Normalzustand ableiten lassen und so die praktisch-medizinische Anwendung theoretisch-histologischen Wissens verdeutlichen.

(4) Vermittlung morphologischer Kenntnisse an Studierende anderer biomedizinischer Fächer. So wendet sich das Buch auch an Studierende der Pharmazie sowie der medizinisch ausgerichteten Biochemie und Molekularbiologie. Es ist müßig zu sagen, dass alles Lebendige nicht etwa aus einer amorphen Kollektion von Molekülen besteht, sondern stets auf vielfältige Weise kompartimentiert ist – und das bedeutet **Struktur**. Die Kenntnis mikroskopischer Strukturen mag intellektuell simpel erscheinen, aber ohne sie bleibt die molekulare Ebene heimatlos. Für Pharmazeuten liefern Histologie und Mikroskopische Anatomie zudem eine wesentliche Grundlage zum Erlernen der Physiologie, Pathophysiologie und Pharmakologie.

Danksagung

Bei der Arbeit an der 3. Auflage waren mir die vielen hilfreichen Hinweise und wohlwollend-kritischen Kommentare der gesamten wissenschaftlichen Belegschaft des Kieler Anatomischen Institutes, insbesondere der Professores B. Kurz und T. Wedel sowie der Ärztin Ebba Nissen, sehr wertvoll; ihnen allen sei vielmals gedankt. Auch aus anderen Instituten bzw. Kliniken erhielt ich wichtige Ratschläge; mein Dank gilt den Professores Esther Asan, D. Drenckhahn und J. Waschke sowie cand. med. M. Hümmert (alle Würzburg), weiter den Professores E. Christophers (Kiel), M. Frotscher (Freiburg), A. Gebert (Lübeck), W. Kummer (Gießen), P. Rosenstiel (Kiel), P. Sprumont (Fribourg/Schweiz) und Birte Steiniger (Marburg). In technischen Fragen erhielt ich vielfältige Unterstützung durch zahlreiche Mitglieder des Kieler Anatomischen Institutes, besonders wertvoll war mir die kompetente Hilfe durch Frau Dagmar Niemeier und Herrn Dipl. Ing. O. Frandsen; allen sei herzlich gedankt. Die stets willkommenen Zuschriften der Leserschaft waren mir Ansporn, auf didaktische Verbesserungen zu sinnen und Fehler zu korrigieren. Ich hoffe auf weiterhin reges Kommentieren und kritisches Nachfragen, es wirkt stets ungemein stimulierend.

Der Georg Thieme Verlag ermöglichte eine großzügige Erweiterung der Illustrationen. Besonderer Dank gebührt hier Frau Stephanie Gay und Herrn Bert Sender (Bremen) für die verständnisvolle zeichnerische Umsetzung der Bildvorlagen. Im Georg Thieme Verlag betreuten Frau Marianne Mauch und Frau Dr. Karin Hauser sowie Herr M. Lehnert die Neuauflage des Buches, auch ihnen danke ich herzlich.

Die größte Hilfe im Hintergrund waren mir die verständnisvolle Geduld und stets stimulierende Anteilnahme, mit der mein Mann Professor Dr. Heinz Lüllmann die Erstellung der Neuauflage begleitet hat. Ihm gilt mein herzlichster Dank.

Renate Lüllmann-Rauch Kiel, im Juni 2009

Vorwort zur 1. Auflage

Vielen Generationen von Studierenden der Medizin und Zahnmedizin war seit 1967 das *Taschenlehrbuch der Histologie* von Helmut Leonhardt ein Begleiter durch die vorklinische Ausbildung und vielleicht auch darüber hinaus. Es erschien (in der 8. Auflage) letztmalig 1990. Das nun vorliegende Taschenlehrbuch *„Histologie: Verstehen, Lernen, Nachschlagen"* soll die Nachfolge des „Histo-Leo" antreten. Es wurde völlig neu geschrieben, einige Abbildungen wurden in veränderter Fassung von Leonhardt (1990) übernommen.

Es versteht sich von selbst, dass ein Buch wie das vorliegende zuallererst **solide histologische Grundkenntnisse** vermitteln muss. Darüber hinaus möge es das Bewusstsein dafür wecken, dass im mikroskopischen und molekularen Bereich die Grenzen zwischen den vorklinischen Disziplinen – heute mehr denn je – fließend sind. Darum wird, wo immer es dem Verständnis der Struktur förderlich erscheint, auf **Struktur-Funktions-Beziehungen** und **molekulare Zusammenhänge** hingewiesen, soweit dies im Rahmen eines Taschenlehrbuches möglich ist. Kurze **klinische Hinweise** sollen nicht der kompetenten Unterweisung in späteren Studienabschnitten vorgreifen, sondern in erster Linie die medizinische und funktionelle Bedeutung der abgehandelten Zusammenhänge unterstreichen. Alle über die Basis-Histologie hinausgehenden Ausführungen dürfen nur als Andeutungen verstanden werden, die der Verzahnung der Histologie mit den Nachbardisziplinen dienen und zum weiteren „Beforschen" des jeweiligen Gegenstandes anhand ausführlicher Lehrbücher und einschlägiger Literatur anregen sollen.

Danksagung

Bei der Vorbereitung dieses Buches ist mir Hilfe von vielen Seiten zuteil geworden. Herzlich danken möchte ich den Kolleginnen und Kollegen, die bestimmte Kapitel kritisch durchsahen oder mich berieten: Professores Doctores K. Lennert, R. Mentlein, U. Mrowietz, M. R. Parwaresch, H.-C. Plagmann, J. Sievers, B. Tillmann (alle Kiel); D. Drenckhahn (Würzburg), A. F. Holstein (Hamburg), Charlotte Remé (Zürich), Birte Steiniger (Marburg), K. Zilles (Düsseldorf) sowie PD Dr. G. Gronow, PD Dr. Janka Held-Feindt, PD Dr. B. Kurz, PD Dr. Jutta Lüttges und Dr. Dorothee Wittke (alle Kiel). Besonderer Dank gebührt auch den Kolleginnen und Kollegen, die mir Präparate oder Originalaufnahmen zur Verfügung gestellt haben, ihre Namen sind im Zusammenhang mit den entsprechenden Abbildungen genannt.

Sämtliche abgebildeten Paraffinschnitte stammen, soweit nicht anders vermerkt, aus dem Fundus des Anatomischen Institutes Kiel, der seit über 50 Jahren für Unterrichtszwecke zusammengetragen wurde und zu dessen Mehrung und Bewahrung in den letzten 25 Jahren die technischen Assistentinnen Karin Clausen, Bettina Facompré, Rita Kirsch und Marlies Rall vorzüglich beigetragen haben. Besonderer Dank gebührt Dagmar Niemeier für die stetige, hervorragende Assistenz bei der Elektronenmikroskopie sowie Heide Siebke und Heidi Waluk für die Ausführung der photographischen Arbeiten.

Bei der Verwirklichung des Buchprojektes ermöglichte der Georg Thieme Verlag dankenswerterweise eine großzügige Ausstattung mit Illustrationen. Besonderer Dank gebührt Frau Stephanie Gay (Bremen), die mit großem Einfühlungsvermögen die Abbildungsvorlagen zeichnerisch umgesetzt und dadurch entscheidend zum Entstehen des Buches beigetragen hat. Frau Dr. Petra Kundmüller (Georg Thieme Verlag) danke ich herzlich für ihr unermüdliches Engagement bei der redaktionellen Betreuung, Herrn Rainer Zepf (Georg Thieme Verlag) für seine Geduld mit den vielen Korrekturwünschen bezüglich der Bildreproduktionen und Herrn Gerd Rodriguez (Georg Thieme Verlag) für die herstellerische Betreuung des Buches. In der Konzeptionsphase wurde das Buchprojekt ferner von Frau Marianne Mauch (Georg Thieme Verlag) unterstützt.

Mein herzlichster Dank gehört zuletzt und zuerst meinem Mann Professor Dr. Heinz Lüllmann, der mit viel Geduld, Verständnis und liebevoller Kritik das langwierige Entstehen dieses Buches begleitet hat.

Kein Lehrbuch kann fehlerfrei sein, erst recht kein völlig neu geschriebenes. Ich möchte W. Kahle (1976) zitieren: „Die Fachkollegen werden, dessen bin ich sicher, beim Aufspüren der Fehler, die sich in eine erste Auflage unvermeidlich einschleichen, einige vergnügliche Stunden verbringen." Dennoch hoffe ich, die Wünsche und Erwartungen, mit denen der Leser das vorliegende Taschenbuch aufschlägt, einigermaßen erfüllen zu können. Für konstruktive Kritik und Verbesserungsvorschläge werde ich jederzeit dankbar sein.

Renate Lüllmann-Rauch Kiel, im Januar 2003

Inhaltsverzeichnis

Zellenlehre

1 Organisation der Zelle 5

2 Plasmamembran und Oberflächendifferenzierungen 8
2.1 Aufbau der Plasmamembran 8
2.2 Kanäle, Transporter, Pumpen, Rezeptoren 11
2.3 Differenzierungen der Zelloberfläche 14

3 Zytoskelett 18
3.1 Allgemeine Eigenschaften des Zytoskeletts 19
3.2 Aktinfilamente und ihre Motorproteine 19
3.2.1 Myosine 22
3.3 Mikrotubuli und ihre Motorproteine 24
3.4 Intermediärfilamente 29

4 Zellkontakte 31
4.1 Adhäsionskontakte, Haftkontakte 32
4.1.1 Molekularer Bau und Ultrastruktur der Haftkontakte 32
4.2 Verschlusskontakt (Barrierenkontakt) 37
4.3 Kommunikationskontakt (Nexus, Gap junction) 39

5 Zellorganellen und Zytosol 41
5.1 Endoplasmatisches Retikulum und Ribosomen 41
5.1.1 Ribosomen 41
5.1.2 Raues ER 42
5.1.3 Glattes ER 43
5.2 Golgi-Apparat, Sekretion 43
5.2.1 Golgi-Apparat 44
5.2.2 Sekretion 46

5.3 Lysosomen, Endosomen, Endozytose, Membranverkehr 48
5.3.1 Lysosomen 49
5.3.2 Autophagie 52
5.3.3 Endozytose 52
5.3.4 Membranhaushalt und Membranverkehr 59
5.4 Melanosomen 60
5.5 Mitochondrien, Peroxisomen 62
5.5.1 Mitochondrien 62
5.5.2 Peroxisomen 66
5.6 Zytosol 66

6 Zellkern, Zellzyklus, Zellumsatz, Zelltod 69
6.1 Bau des Zellkerns 70
6.2 Zellzyklus, Mitose 75
6.3 Zelldifferenzierung, Zellumsatz, Stammzellen 82
6.4 Wachstum, Zelltod 84
6.5 Meiose 87

Allgemeine Histologie

Allgemeine Vorbemerkungen 95

7 Epithelgewebe 94
7.1 Oberflächenepithelien 97
7.1.1 Einschichtige Epithelien 97
7.1.2 Mehrschichtige Epithelien 101
7.1.3 Zellumsatz in Oberflächenepithelien 105
7.2 Drüsenepithelien 106
7.2.1 Systematik der exokrinen Drüsen 107
7.2.2 Myoepithelzellen 113

8 Binde- und Stützgewebe 114
8.1 Die Bindegewebe im eigentlichen Sinn 116
8.1.1 Zellen des Bindegewebes 116
8.1.2 Extrazellulärmatrix 117
8.1.3 Verschiedene Formen des Bindegewebes 131

8.2 Fettgewebe 134
8.3 Knorpelgewebe 137
8.3.1 Hyaliner Knorpel 138
8.3.2 Weitere Knorpel-Typen 143
8.4 Knochen 144
8.4.1 Extrazellulärmatrix des Knochens 146
8.4.2 Zellen des Knochens 147
8.4.3 Histologische Architektur des Lamellenknochens 153
8.4.4 Knochenumbau 155
8.4.5 Knochenentwicklung 158

9 Nervengewebe 166
9.1 Grundlagen 166
9.1.1 Übersicht über das Neuron 166
9.1.2 Vorbemerkungen zu Gliederung, Entwicklung und Funktion des Nervensystems 168
9.2 Bauelemente des Nervengewebes 172
9.2.1 Neurone: Typeneinteilungen nach Bau und Funktion 172
9.2.2 Teile des Neurons 173
9.2.3 Synapse 176
9.2.4 Glia 182
9.2.5 Nervenfasern, Myelinscheiden 186
9.3 Zentralnervensystem 193
9.3.1 Graue Substanz: Ausgewählte Beispiele 193
9.3.2 Hüllen und Liquorräume des ZNS 199
9.3.3 Diffusionsschranken und Verteilungsräume im ZNS 203
9.4 Peripheres Nervensystem 205
9.4.1 Peripherer Nerv 205
9.4.2 Sensorische Ganglien 208
9.4.3 Periphere Anteile des vegetativen Nervensystems 210

10 Muskelgewebe 212
10.1 Skelettmuskulatur 212
10.1.1 Bindegewebe der Skelettmuskulatur 212
10.1.2 Skelettmuskelfaser 213
10.1.3 Zugübertragung 221
10.1.4 Fasertypen 223
10.1.5 Innervation der Muskelfaser 224
10.1.6 Entwicklung, Wachstum, Regeneration 226

10.2 Herzmuskulatur 227
10.2.1 Herzmuskelzelle 228
10.3 Glatte Muskulatur 231
10.3.1 Glatte Muskelzelle 231
10.3.2 Regulation der glatten Muskulatur 234
10.3.3 Glatte Muskelzelle als Produzentin von Extrazellulärmatrix (EZM) 236

Mikroskopische Anatomie

11 Kreislauforgane 241
11.1 Blutgefäße 242
11.1.1 Arterien 243
11.1.2 Venen 248
11.1.3 Endstrombahn (Mikrozirkulation) 249
11.1.4 Bildung neuer Kapillaren und Kollateralarterien 254
11.1.5 Chemorezeptoren (Glomusorgane) im Kreislaufsystem 254
11.2 Lymphgefäße 255
11.3 Herz 257

12 Blut und Blutbildung 264
12.1 Blut 264
12.1.1 Erythrozyten 266
12.1.2 Thrombozyten 268
12.1.3 Leukozyten 271
12.2 Blutbildung 277
12.2.1 Knochenmark 277

13 Lymphatische Organe 287
13.1 Das Immunsystem 287
13.1.1 Angeborene (natürliche) Immunabwehr 288
13.1.2 Adaptive (erworbene) Immunabwehr 289
13.2 Grundsätzliche histologische Organisation der sekundären lymphatischen Organe 305
13.2.1 B-Zone 306
13.2.2 T-Zone 309

13.3 Lymphknoten 311
13.3.1 Histologische Organisation 312
13.4 Milz 314
13.4.1 Histologische Organisation 315
13.5 Mukosa-assoziierte lymphatische Gewebe (MALT) 320
13.5.1 Tonsillen 321
13.5.2 Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (GALT) 322
13.5.3 Abwehrfunktion des MALT 324
13.6 Thymus 325
13.6.1 Histologische Organisation des kindlichen Thymus 325
13.6.2 Funktion des Thymus 327

14 Atmungsorgane 330
14.1 Atemwege 330
14.1.1 Allgemeine Bauprinzipien 330
14.1.2 Extrapulmonale Atemwege 331
14.2 Lunge 335
14.2.1 Bronchialbaum 336
14.2.2 Alveolen 341
14.2.3 Abwehrmechanismen im Atemtrakt 344
14.2.4 Pleura 346

15 Mundhöhle 347
15.1 Mundschleimhaut 347
15.1.1 Wangen, Lippen, Gaumen 348
15.1.2 Zunge 348
15.2 Speicheldrüsen 350
15.2.1 Allgemeiner Aufbau der großen Speicheldrüsen 350
15.3 Zähne 354
15.3.1 Zahnentwicklung 355
15.3.2 Feinbau der Zähne 359
15.3.3 Zahnhalteapparat 363

16 Speiseröhre und Magen-Darm-Kanal 367
16.1 Grundsätzlicher Wandaufbau 367
16.2 Ösophagus (Speiseröhre) 371

16.3 Magen 373
16.3.1 Wandschichten 373
16.3.2 Magenschleimhaut 373
16.4 Dünndarm 379
16.4.1 Wandaufbau 380
16.4.2 Dünndarmschleimhaut 381
16.4.3 Regionale Besonderheiten 385
16.5 Dickdarm 387
16.5.1 Appendix vermiformis 389
16.5.2 Analkanal 390

17 Anhangsdrüsen des Verdauungssystems 393
17.1 Leber 393
17.1.1 Histologische Gliederung des Leberparenchyms 394
17.1.2 Feinbau und Funktion des Hepatozyten 402
17.2 Extrahepatische Gallenwege und Gallenblase 407
17.2.1 Die großen Gallengänge 407
17.2.2 Gallenblase 407
17.3 Bauchspeicheldrüse 408
17.3.1 Exokriner Anteil 409
17.3.2 Endokriner Anteil 411

18 Endokrine Organe 414
18.1 Allgemeine Prinzipien 414
18.2 Hypophysen-Hypothalamus-System 418
18.2.1 Hypophysenhinterlappen 419
18.2.2 Hypophysenvorderlappen 422
18.3 Nebenniere 427
18.3.1 Nebennierenrinde 428
18.3.2 Nebennierenmark 431
18.4 Paraganglien 432
18.5 Schilddrüse 432
18.6 Nebenschilddrüse 436
18.7 Diffuses Neuroendokrines System (DNES) 438
18.8 Pinealorgan 441

19 Harnorgane 443
19.1 Niere 444
19.1.1 Die mikroskopischen Bauelemente 445
19.1.2 Feinbau der Niere: Struktur-Funktions-Beziehungen 451
19.2 Ableitende Harnwege 464

20 Männliche Geschlechtsorgane 467
20.1 Hoden 467
20.1.1 Histologische Gliederung des Hodens 469
20.1.2 Spermatogenese 471
20.2 Samenwege und akzessorische Drüsen 478
20.2.1 Nebenhoden 478
20.2.2 Ductus deferens (Samenleiter) 480
20.2.3 Bläschendrüse (Samenblase) 481
20.2.4 Prostata 482
20.2.5 Anhangsdrüsen der Urethra 484
20.3 Äußeres männliches Genitale 484
20.4 Sperma 485

21 Weibliche Geschlechtsorgane 487
21.1 Ovar 487
21.1.1 Histologische Gliederung des Ovars 488
21.1.2 Follikel 489
21.1.3 Corpus luteum (Gelbkörper) 497
21.1.4 Atresie 498
21.1.5 Hormonelle Regulation der Vorgänge im Ovar 499
21.2 Tube 501
21.2.1 Aufbau und Funktion der Tube 501
21.3 Uterus 503
21.3.1 Corpus uteri 504
21.3.2 Zyklus des Endometriums (Menstruationszyklus) 505
21.3.3 Isthmus uteri 509
21.4 Cervix uteri und Vagina 509
21.4.1 Zervix 509
21.4.2 Portio vaginalis cervicis und Vagina 511
21.5 Äußeres weibliches Genitale (*Vulva*) 513

21.6 Befruchtung der Oozyte, Frühentwicklung des Keims, Bildung und Bau der Plazenta 513
21.6.1 Befruchtung und Frühentwicklung 514
21.6.2 Plazenta 521

22 Haut und Hautanhangsgebilde 526
22.1 Hautdecke 526
22.1.1 Epidermis 527
22.1.2 Dermis und Subkutis 533
22.2 Hautanhangsgebilde 536
22.2.1 Haare und Nägel 536
22.2.2 Drüsen der Haut 542
22.3 Brustdrüse 545
22.3.1 Nicht-laktierende Brustdrüse 546
22.3.2 Laktierende Brustdrüse 548

23 Organe der somatoviszeralen Sensibilität 551

24 Geruchs- und Geschmacksorgane 556
24.1 Geruchsorgan 556
24.2 Geschmacksorgan 557

25 Ohr 559
25.1 Äußeres Ohr 559
25.2 Mittelohr 559
25.3 Innenohr 560
25.3.1 Cochlea 561
25.3.2 Vestibularapparat 570

26 Auge 572
26.1 Äußere Augenhaut (Tunica fibrosa bulbi) 575
26.2 Licht-brechende Strukturen im Bulbus 578
26.3 Mittlere Augenhaut (Uvea) 581
26.4 Augenkammern, Kammerwassersekretion und Kammerwinkel . 586
26.5 Retina (Netzhaut) 587
26.6 Hilfseinrichtungen 595

27 **Anhang** 599
27.1 Methoden 599
27.1.1 Standardpräparate für die Lichtmikroskopie 599
27.1.2 Standardpräparate für die Elektronenmikroskopie (EM) 604
27.1.3 Licht- und Elektronenmikroskop 604
27.1.4 Äquivalentbild und Artefakt 605
27.2 Bildquellenverzeichnis 605

Sachverzeichnis 611

Einleitung und „Gebrauchsanweisung“

Was ist Histologie?

Die Histologie (wörtlich: Gewebelehre) ist eine Disziplin, in der (meist anhand von dünnen Schnitten) die mikroskopische Struktur von Zellen, Geweben und Organen aller Lebewesen erforscht und beschrieben wird. So bildet die Histologie, angewandt auf den Menschen, gemeinsam mit der Makroskopischen Anatomie, der Physiologie und Biochemie eine wesentliche Grundlage der Medizin.

Organe bestehen aus Geweben, diese wiederum setzen sich aus Zellen und Extrazellulärmaterial zusammen. In dem vorliegenden *Taschenlehrbuch der Histologie* wird zunächst die Zelle als kleinste lebende Einheit des Organismus besprochen (**Zellenlehre**), dann werden die vier Grundgewebe des Körpers (**Allgemeine Histologie**) und schließlich die Feinstruktur der Organe behandelt (**Mikroskopische Anatomie**).

Die **Zellenlehre** gehört in den Bereich der **Zellbiologie**. Auf diesem Gebiet gibt es viele Überschneidungen zwischen Morphologie (Lehre von der Gestalt), Physiologie und Biochemie (Lehre von den physikalischen und chemischen Funktionen). In dem vorliegenden Buch steht natürlich die Morphologie im Mittelpunkt, die Funktionen vieler Strukturen bleiben jedoch ohne einige Kenntnisse über physiologische und biochemische Zusammenhänge unverständlich. Daher werden physiologische und biochemische Eigenschaften der Zellbestandteile (und ebenso die der Gewebe und Organe in den späteren Abschnitten) in *stark vereinfachter und verkürzter Form* mitgeteilt. Dies möge den Leser anregen, sich die entsprechenden Grundlagen aus den einschlägigen Lehrbüchern zu beschaffen.

Allgemeine Histologie und mikroskopische Anatomie. Gründliche histologische Kenntnisse sind Voraussetzung für das Verstehen normaler Abläufe und krankhafter Prozesse im menschlichen Körper. Um dies deutlich zu machen, werden Bezüge zu den vorklinischen und klinischen Nachbardisziplinen angedeutet, wo immer es angebracht erscheint.

Abschnitte in Kleindruck enthalten histologische Details, genauere Erklärungen zu molekularen und funktionellen Zusammenhängen sowie **klinische Hinweise**. Als eiliger Leser kann man sie zunächst überspringen (s.u.). Aber erst durch die Verknüpfung mit den Nachbardisziplinen wird die Histologie eigentlich so recht lebendig.

Die **Größenordnungen** der in der Histologie zu untersuchenden Strukturen erstrecken sich vom Millimeter- bis in den Nanometer-Bereich. Das **Auflösungsvermögen** einer optischen Einrichtung ist definiert als der kleinste Abstand, in dem zwei Punkte noch getrennt abgebildet werden. Für das normalsichtige menschliche Auge beträgt dieser Abstand etwa 0,1 mm. In der Histologie bedient man sich je nach erforderlichem Auflösungsvermögen folgender Instrumente:

- Lupe: Millimeter-Bereich (mm, 10^{-3} m)
- Lichtmikroskop: Mikrometer-Bereich (µm, 10^{-6} m)
- Elektronenmikroskop: Nanometer-Bereich (nm, 10^{-9} m).

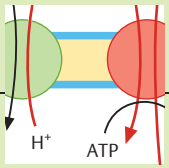
In der histologischen Praxis, so auch in der Pathohistologie, steht die **Lichtmikroskopie** im Mittelpunkt, sie ist die Basis einer soliden histologischen Ausbildung. Viele Funktionen von Zellbestandteilen, Zellen oder Geweben werden jedoch erst durch Kenntnis der **elektronenmikroskopischen Struktur** (Ultrastruktur) oder gar des molekularen Aufbaus wirklich verständlich.

Methoden. In der Histologie werden tote (meist durch Fixierung konservierte) Gewebe anhand von dünnen, gefärbten Schnitten untersucht, die bestenfalls Äquivalentbilder des lebenden Zustandes liefern. Damit der Leser sich ein Bild machen kann, wie die Gewebe aufbereitet, die Schnitte hergestellt und gefärbt werden, und welche zum Teil unvermeidlichen Kunstprodukte (*Artefakte*) dabei zustande kommen, sind im **Anhang** kurze Angaben über histologische Techniken zusammengestellt einschließlich einer **Tabelle über die Standardfärbungen** (S. 601).

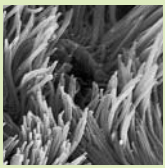
„Gebrauchsanweisung" für den studentischen Leser

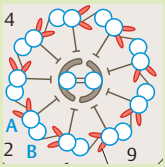
Um sich ein neues Kapitel zu erobern, ist es hilfreich, sich anhand der *Zusammenfassung,* der in *Normalschrift* gesetzten Abschnitte und der *Abbildungen* zunächst einen Überblick über den Stoff zu verschaffen und sich erst danach die Kleindruck-Absätze zu erarbeiten. Es sei betont, dass diese *nicht* etwa medizinische Nebensächlichkeiten enthalten, sie treten lediglich deswegen optisch zurück, weil sie entweder histologisches Detailwissen oder nicht-histologischen Inhalt vermitteln. Die Darstellung eines Sachverhalts in **Kleindruck** ist *keine Garantie* dafür, dass in einer Histologie-Prüfung nicht danach gefragt würde. Die „Prüfungsrelevanz" von Kleindruck-Absätzen mag im Übrigen von einem Anatomischen Institut zum anderen unterschiedlich sein, dies wird der studentische Benutzer des vorliegenden Buches aufgrund des aktuellen Unterrichts selbst herausfinden können.

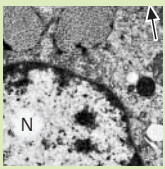
Organisation der Zelle 1
Oberflächendifferenzierungen 2
Zytoskelett 3
Zellkontakte 4
Zellorganellen und Zytosol 5
Zellkern, Zellzyklus, Zellumsatz, Zelltod 6

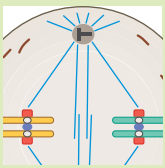


Zellenlehre









1 Organisation der Zelle

Die Zelle ist die kleinste selbstständig lebensfähige Bau- und Funktionseinheit des Körpers, im Organismus treten die meisten Zelltypen allerdings im festen Verband mit ihresgleichen auf (*Gewebe*). Lichtmikroskopisch lassen sich in der Regel **Zellleib** (**Zytoplasma**) und **Zellkern** (**Nukleus**) unterscheiden (Abb. 1.**1**). Nur ganz wenige Zelltypen (z.B. Erythrozyten, Hornzellen der Haut) sind im ausgereiften Zustand kernlos. Im Zellkern sind die genetischen Anweisungen für die Synthese von Pro-

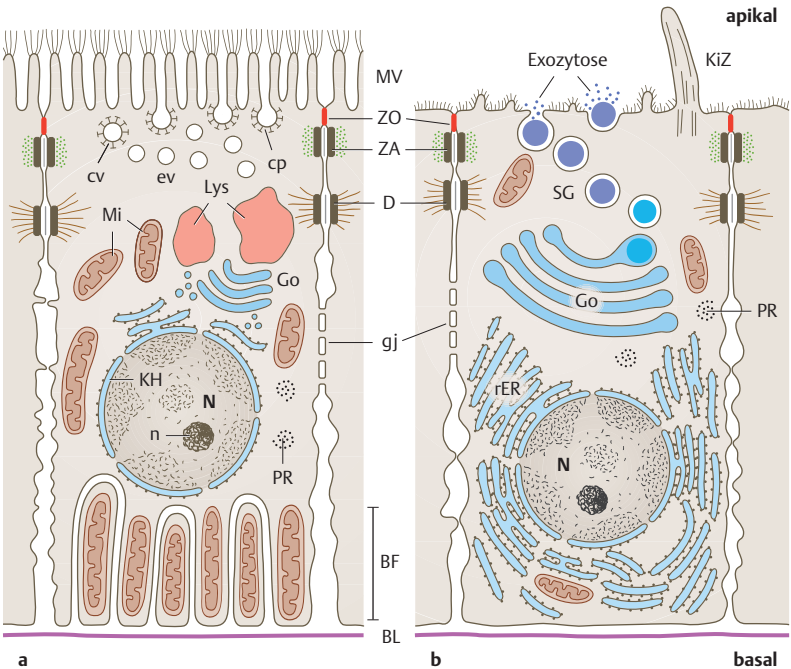


Abb. 1.**1** **Übersicht über die Zelle** am Beispiel **a** einer resorbierenden Epithelzelle (z.B. proximaler Nierentubulus) und **b** einer sezernierenden Epithelzelle (z.B. Magenepithel). **BL**, Basallamina. *Organellen*: **Go**, Golgi-Apparat. **Lys**, Lysosom. **Mi**, Mitochondrium. **N**, Nukleus mit Nukleolus (**n**) und Kernhülle (**KH**). **PR**, Polyribosomen. **ev**, Endozytose-Vesikel. **rER**, raues Endoplasmatisches Retikulum. **SG**, Sekretgranulum. **cp, cv**, Stachelsaumgrübchen und -vesikel (coated pit, coated vesicle). *Oberflächendifferenzierungen*: **BF**, basale Falten, interdigitierend, d.h. mit den Falten der Nachbarzelle verschränkt. **KiZ**, Kinozilium. **MV**, Mikrovilli mit Glykokalyx. *Zellkontakte*: **ZO**, Zonula occludens (Tight junction). **ZA**, Zonula adhaerens. **D**, Desmosom. **gj**, Gap junction.

teinen gespeichert. Das Zytoplasma enthält die flüssige Grundmasse der Zelle (*Zytosol*), das *Zytoskelett* und verschiedene *Zellorganellen*.

Plasmamembran. Die Zelle ist von der Plasmamembran umgeben. Diese besteht – wie auch alle Biomembranen innerhalb der Zelle – aus *polaren Lipiden* und *Proteinen.* Aufgrund ihres Lipidcharakters stellt die Plasmamembran für wasserlösliche Stoffe eine Diffusionsbarriere zwischen Intra- und Extrazellulärraum dar. Die Proteine der Plasmamembran sind für viele Mechanismen verantwortlich, die die Zelle befähigen, Stoffaustausch mit ihrer Umgebung zu betreiben (z.B. *Kanäle, Transporter, Pumpen*) und sich mit ihr zu verständigen (z.B. *Rezeptoren* für Wirkstoffe; *Zelladhäsionsmoleküle*).

Oberflächendifferenzierungen. Bei vielen Zellen ist die Fläche der Plasmamembran durch zahlreiche Falten (z.B. *basale Falten*) oder Fortsätze (z.B. *Mikrovilli*) stark vergrößert. Manche Zellen tragen einen Rasen von eigenbeweglichen Fortsätzen (*Kinozilien*), die durch koordinierte Schläge einen Flüssigkeitsstrom erzeugen.

Zytoskelett und Zellkontakte. Das Zytosol wird von einem dreidimensionalen Gerüst aus Filamenten durchzogen, die als Zytoskelett zusammengefasst werden (*Aktinfilamente, Mikrotubuli, Intermediärfilamente*). Diese verleihen der Zelle samt ihren Fortsätzen die nötige mechanische Stabilität. Wenn gleichzeitig *Motorproteine* beteiligt sind, dient das Zytoskelett der aktiven Beweglichkeit der Zelle und dem Transport von Zellbestandteilen innerhalb der Zelle. Aktin- und Intermediärfilamente inserieren häufig an Spezialisierungen der Plasmamembran, mittels derer die Zellen **interzelluläre Kontakte** ausbilden oder sich an Strukturen im Extrazellulärraum (*Extrazellulärmatrix*) festhalten (**Zell-Matrix-Kontakte**).

Zellorganellen sind Unterabteilungen der Zelle (*intrazelluläre Kompartimente)*, die durch eine eigene Biomembran gegenüber dem Zytosol abgegrenzt sind. Mit Hilfe spezieller Proteine in ihren Membranen und in ihrem Innern erfüllen die Zellorganellen jeweils spezifische Funktionen im Rahmen des Zellhaushaltes. Das **Endoplasmatische Retikulum** (**ER**) ist ein System von flachen Zisternen, in dem Proteine (*raues ER*) und Lipide (*glattes ER*) synthetisiert werden. Die Proteine werden über *Transportvesikel* an den **Golgi-Apparat** weitergereicht. Dieser besteht ebenfalls aus flachen Zisternen, in denen die Proteine chemisch modifiziert werden. Proteine, die exportiert (= sezerniert) werden sollen, werden hier in membranbegrenzte **Sekretvesikel** (**Sekretgranula**) abgepackt. Der Inhalt der Sekretgranula (z.B. Schleimstoffe des Magenepithels, Verdauungsenzyme des Pankreas, Hormone der Pankreasinseln) wird durch *Exozytose* aus der Zelle ausgeschleust. **Lysosomen** sind Verdauungsorganellen mit einer ungewöhnlich hohen Protonenkonzentration (ca. pH 4,5). Hier werden abgenutzte und überflüssige Zellbestandteile abgebaut, d.h. enzymatisch in die einzelnen Bausteine zerlegt. Durch *Endozytose* (umgekehr-

ter Weg wie bei der Exozytose) aus dem Extrazellulärraum aufgenommene Stoffe (z.B. Zelltrümmer, Bakterien) werden in den Lysosomen abgebaut und unschädlich gemacht. **Melanosomen** kommen in Pigment-bildenden Zellen der Haut und des Auges vor. Es sind Zellorganellen, in denen das Pigment Melanin synthetisiert wird. Melanin absorbiert UV-Strahlen und schützt beispielsweise das Epithel der Haut vor Lichtschäden. Die **Mitochondrien** dienen der oxidativen (d.h. unter Verwendung von Sauerstoff bewerkstelligten) Gewinnung der energiereichen Verbindung Adenosintriphosphat (**ATP**; oxidative Phosphorylierung), die dann für andere Energie-verbrauchende Prozesse in der Zelle verwendet wird. **Peroxisomen** sind kleine Organellen, in denen u.a. bestimmte Fettsäuren abgebaut werden.

Im Zytosol kommen Gruppen von Ribosomen (**Polyribosomen**) vor; an ihnen werden lösliche Proteine synthetisiert, die für den eigenen Haushalt der Zelle bestimmt sind (für Zytosol, Mitochondrien und Peroxisomen). Außerdem sind im Zytosol energiereiche Vorratsstoffe der Zelle gelagert: **Glykogenpartikel** und **Lipidtröpfchen**.

Elektronenmikroskopische Bilder. Wie aus dieser kurzen Übersicht über die Zelle deutlich wird, beruht die klassische Zellenlehre, soweit es die Morphologie betrifft, ganz wesentlich auf Befunden, die mit dem Elektronenmikroskop (EM) erhoben wurden. Hier eine kurze Anmerkung über das Zustandekommen von EM-Bildern (zur Technik S. 604): Die Gewebsschnitte sind ultradünn (ca. 0,1 µm). Der typische Schwarzweißkontrast entsteht aufgrund der Behandlung der Gewebeproben und Ultradünnschnitte mit Schwermetallen (Osmium, Uranyl- und Blei-Ionen). Diese werden aufgrund von Affinitäten an zahlreiche Bestandteile des Gewebes gebunden. Dadurch können Strukturen, die aufgrund ihrer Behaftung mit Schwermetallen vom Elektronenstrahl nicht durchdrungen werden, die also schattenbildend sind, besonders deutlich sichtbar gemacht werden. Sie werden als **elektronendicht** bezeichnet (z.B. Ribosomen, Heterochromatin des Zellkerns, Inhalt von Sektretgranula und Lysosomen, Myelinscheiden).

Lichtmikroskopische Bilder. Auch für diese gilt, dass die Schnitte (ca. 7 µm dick) vorbehandelt werden müssen, damit man bei konventioneller mikroskopischer Untersuchung Strukturen unterscheiden kann. Statt der Schwermetalle werden hier meist Farbstoffe benutzt (vgl. Tabelle auf S. 601), die wiederum aufgrund von Affinitäten an die diversen Bestandteile der Zellen und Gewebe gebunden werden und dadurch die Strukturen sichtbar machen.

2 Plasmamembran und Oberflächendifferenzierungen

Die Plasmamembran bildet die **Grenze zwischen Extra- und Intrazellulärraum**. Für Gase und hydrophobe Stoffe stellt sie keine Barriere dar, dagegen können Ionen und andere hydrophile Stoffe die Plasmamembran nur mit Hilfe von selektiven Kanal- und Transportproteinen durchqueren.

Die Plasmamembran (Zellmembran, das Plasmalemm) erscheint im üblichen elektronenmikroskopischen Bild als ca. 8 nm dicke trilaminäre Struktur (zwei kontrastreiche Linien, in der Mitte eine helle Zone). Die Außenseite kann mit einem deutlich sichtbaren Filz (*Glykokalyx*) bedeckt sein. Das molekulare Grundgerüst der Plasmamembran besteht aus einer **Doppelschicht von polaren Lipiden** (hauptsächlich *Phospholipiden*) und **Proteinen**, die ein- und angelagert sind.

Durch verschiedene **Differenzierungen der Zelloberfläche** wird die Fläche für den Stoffaustausch vergrößert (*Mikroplicae, Mikrovilli, basale Falten*). *Kinozilien* und *Geißeln* (*Flagellen*) dienen zwar ganz anderen Zwecken, werden aber auch in diesem Abschnitt beschrieben, weil es sich ebenfalls um dauerhafte Oberflächenspezialisierungen handelt. Fortsätze, die nur vorübergehend existieren (z.B. bei Wanderungs- und Fressvorgängen), werden an anderer Stelle besprochen.

2.1 Aufbau der Plasmamembran

Der im Folgenden beschriebene Bau der Plasmamembran gilt im Prinzip für alle Biomembranen (Abb. 2.**1**). Unterschiede betreffen hauptsächlich die Einzelheiten der Lipid- und Proteinzusammensetzung.

Polare Lipide der Plasmamembran

Die häufigsten Lipide der Membranen sind **Phospholipide** einschließlich Sphingomyelin; kleinere Fraktionen werden von **Glykolipiden** gebildet (z.B. Cerebroside, Sulfatide, Ganglioside). Gemeinsam ist allen Membranlipiden der physikochemische Charakter: Sie besitzen einen hydrophilen und einen hydrophoben Molekülanteil und sind somit **amphiphil**. In wässrigem Medium bilden polare Lipide Aggregate und ordnen sich dabei stets so an, dass ihre hydrophilen Teile dem Wasser zugewandt sind und ihre hydrophoben Teile „unter sich" bleiben. Eine der Aggregationsmöglichkeiten ist die Doppelschicht, wie sie in der Plasmamembran und allen Biomembranen verwirklicht ist. So vertragen sich die beiden Oberflächen der Membran mit den angrenzenden wässrigen Medien des Intra- und Extrazellu-

lärraumes, während das Innere der Membran eine hydrophobe Zone darstellt. Die Lipide werden ausschließlich durch nicht-kovalente Bindungen (S. 10) zusammengehalten. Man muss sich die Lipiddoppelschicht als recht flexiblen Film vorstellen, in dem die Lipidmoleküle innerhalb ihrer Ebene leicht umherschwimmen können (**laterale Diffusion** der Membranbausteine, **Fluidität** der Biomembran). Ein Überwechseln in die andere Lamelle der Doppelschicht geschieht dagegen selten, wenn nicht spezielle Mechanismen dies erleichtern. Die Fluidität der Membran wird durch **Cholesterin**, das zwischen den Phospholipiden steckt, gemindert, dadurch wird die Membran etwas versteift.

Proteine der Plasmamembran

Für die meisten *spezifischen* biologischen Funktionen der Membranen sind Proteine verantwortlich. Genau wie die Lipidmoleküle können die Membranproteine in der Lipidschicht umherschwimmen (**„Flüssig-Mosaik-Modell"** der Biomembran), es sei denn, sie sind immobilisiert (z.B. durch Anbindung an das Zytoskelett, S. 21). Proteine können unterschiedlich fest mit der Plasmamembran verbunden sein, nämlich als integrale oder als periphere Membranproteine. Die folgenden kurzen Ausführungen gelten nicht nur für die Plasmamembran, sondern grundsätzlich auch für alle intrazellulären Membranen (Abb. 2.**1d**).

Integrale Membranproteine (Transmembran- und Lipidankerproteine). **Transmembranproteine** durchspannen die Lipiddoppelschicht ganz und haben daher Anschluss an die Räume zu beiden Seiten der Membran (Zytosol und Extrazellulärraum bzw. Zytosol und Innenraum eines Zellorganells). Sie dienen z.B. dem Stoffaustausch und der Kommunikation zwischen Zelle und Umgebung (bzw. zwischen Zytosol und Zellorganell). Beispiele für Transmembranproteine sind Ionenkanäle, Transporter, Pumpen, Rezeptoren (S. 12) und Zelladhäsionsproteine (S. 32). **Lipidankerproteine** sind vermittels eines kovalent gebundenen Lipidschwanzes in eine der beiden Lipidlamellen integriert. Beispiele für Lipidankerproteine sind die G-Proteine an der Innenseite der Plasmamembran (Funktion: Signaltransduktion, s. Biochemie-Bücher) und die Rab-Proteine an Vesikelmembranen (S. 60).

Eine räumliche Vorstellung von der Biomembran und den Transmembranproteinen erhält man durch die **Gefrierbruchtechnik**. Mit dieser Methode kann man Membranen entlang ihrer hydrophoben Zone aufbrechen, sodass die beiden Lipidlamellen voneinander getrennt werden und der Blick auf die hydrophoben Flächen frei wird. Transmembranproteine bleiben beim Bruch meist in der inneren (zytoplasmatischen) Lamelle stecken und erscheinen hier als „intramembranäre Partikel", das Gefrierbruchbild der äußeren Lamelle weist komplementär dazu Löcher auf.

Periphere Membranproteine sind durch Anlagerung an Transmembranproteine mit der Außenseite oder mit der Zytosolseite der Membran assoziiert. Auf der Zytosol-

seite dienen sie häufig als **Adaptoren**, über die das Zytoskelett indirekt an Transmembranproteine angeschlossen ist (S. 21, 32).

Glykokalyx

Die Glykokalyx (gr.: „Zuckermantel") erscheint im konventionellen EM-Bild als eine dünne Schicht aus kleinen „Antennen" oder filzigem Material auf der Außenseite der Plasmamembran (Abb. 2.**1**, 16.**11** auf S. 384). Die tatsächliche Dicke der Glykokalyx ist viel mächtiger als das konventionelle Bild vermuten lässt: Auf Endothelien (Auskleidung von Blutgefäßen, S. 243) beispielsweise wurden mit neuen Methoden Schichten von 500 nm gemessen. Die Glykokalyx ist integraler Bestandteil der Plasmamembran und kommt folgendermaßen zustande: (1) Die äußere Lipidlamelle enthält neben Phospholipiden **Glykolipide**, die an ihrem nach außen weisenden Ende Zuckerketten (*Oligosaccharide*) und häufig *Sialinsäuren* (von Zuckern abgeleitete Säuren) tragen. Die Zuckerreste ragen über die Ebene der Lipidschicht hinweg in den Extrazellulärraum. (2) Manche integralen Membranproteine (**Glykoproteine**, **Muzine**, **Proteoglykane**) besitzen Oligosaccharid-reiche Abschnitte bzw. lange Glykanketten, mit denen sie weit über die äußere Lipidschicht hinausragen können. Die Gesamtheit aller zuckerhaltigen „Anhängsel" ist die Glykokalyx. Die chemische Zusammensetzung ist für jede Zellart spezifisch. Manche Oligosaccharide der Glykokalyx sind Erkennungsstellen für Zucker-bindende Proteine (**Lektine**), die für vorübergehende Zell-Zell-Bindungen von Bedeutung sind (z.B. Selektine, S. 276). Die Glykokalyx verleiht der Zelloberfläche aufgrund der zahlreichen anionischen Reste (Sialinsäuren, sulfatierte Glykosaminoglykane) **Negativladungen** (wichtig z.B. für die Funktion der Blut-Harn-Schranke im Nieren-Glomerulus, S. 455).

Exkurs: Bindungen

Durch **kovalente chemische Bindungen** werden die Atome eines Moleküls zusammengehalten. Sie sind ohne Mithilfe von Enzymen meist weder leicht zu bilden noch zu lösen. Für das biologische Miteinander der Makromoleküle sind jedoch **nicht-kovalente** (**physikochemische**) **Bindungen (Interaktionen)** genauso wichtig. Häufig können sich solche Interaktionen je nach Umgebungsbedingungen leicht ausbilden und auch leicht wieder lösen. Sie ermöglichen daher rasch reversible Veränderungen in der Zelle und sind damit für die *Dynamik* vieler Vorgänge und auch vieler scheinbar stationärer Strukturen (z.B. Plasmamembran, Zytoskelett) verantwortlich. Über die verschiedenen Typen von physikochemischen Bindungen (z.B. elektrostatische Bindungen, Wasserstoffbrücken, van der Waals-Interaktionen, hydrophobe Interaktionen) informieren die Lehrbücher der Biochemie.

Nur einige wenige Strukturen und Vorgänge seien als **Beispiele** genannt, bei denen nichtkovalente Bindungen eine zentrale Rolle spielen: Zytoskelett; Zellkontakte; intrazellulärer Vesikel-Transport; Endo- und Exozytose; Organisation der Extrazellulärmatrix; Zelladhäsion; Muskelkontraktion.

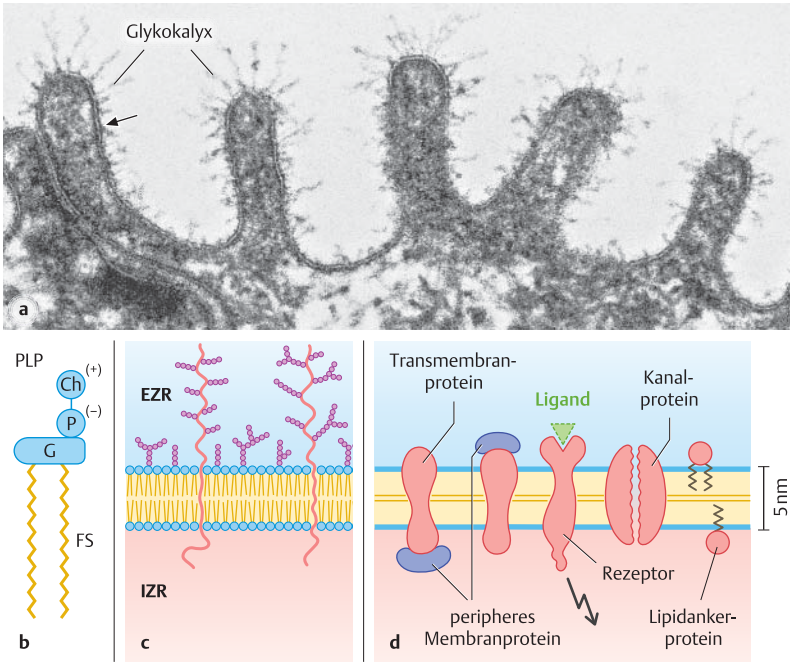


Abb. 2.1 **Plasmamembran.** a, EM-Bild, b–d Schemata. **a** Apikale Plasmamembran (zu Mikroplicae aufgeworfen) einer Superfizialzelle im unverhornten mehrschichtigen Plattenepithel des Ösophagus (Affe). Der **Pfeil** weist auf die trilaminäre Struktur der Plasmamembran. Vergr. 90 000fach. **b** **Phospholipid** (PLP), vereinfachte Darstellung am Beispiel von Lecithin: Das Molekül besteht aus einem hydrophilen Anteil (*blau*: Glycerin, Phosphorsäure, Cholin) und einem hydrophoben Anteil (*gelb*: 2 Fettsäuren). **c** **Plasmamembran**, Bauprinzip (vereinfacht). Doppelschicht aus polaren Lipiden. Transmembranproteine *rot*. Oligosaccharidketten der Glykokalyx *violett*. **EZR** und **IZR**, Extra- und Intrazellulärraum. **d** **Membranproteine**. Transmembranproteine und Lipidankerproteine *rot*. Lipidanker *schwarz*. Periphere Membranproteine *dunkelblau*. *Grün*: ein Wirkstoff (*Ligand*) ist an den Membranrezeptor gebunden, der Rezeptor setzt daraufhin im IZR eine Signalkette (**Pfeil**) in Gang.

2.2 Kanäle, Transporter, Pumpen, Rezeptoren

Für Gase und hydrophobe Moleküle bietet die Plasmamembran keinerlei Hindernis; sie diffundieren entsprechend ihrem Konzentrationsgradienten einfach hindurch und werden daher auch als „membrangängig" charakterisiert. Für Ionen sowie alle elektrisch geladenen (z.B. Aminosäuren) und ungeladenen Moleküle

(z.B. Glucose) mit ausschließlich hydrophilem Charakter ist die Lipiddoppelschicht so gut wie undurchlässig. Für solche Stoffe jedoch – sofern sie physiologisch vorkommen – enthält die Membran spezifische Kanäle, Transporter (Carrier) oder Pumpen, die alle durch Transmembranproteine verkörpert werden (Abb. 2.**2**). Die Plasmamembran besitzt dadurch eine **selektive Durchlässigkeit**. Dasselbe gilt grundsätzlich auch für die intrazellulären Biomembranen.

Kanäle (Proteintunnel mit hydrophilem Inneren) erlauben den Durchtritt von **Ionen** (z.B. K^+, Na^+, Ca^{2+}, Cl^-) entlang einem Gradienten (bergab). Ionenkanäle sind jeweils selektiv für ein bestimmtes Ion durchlässig, ihre Öffnung und Schließung sind streng reguliert (z.B. durch elektrische Spannung, durch Hormone und andere Wirkstoffe). Auch für **Wasser**, von dem früher angenommen wurde, dass es die Plasmamembran ohne Hilfsmittel durchqueren kann, besitzen die meisten Zellen spezifische Kanäle. Die Proteine, aus denen sie aufgebaut sind, heißen **Aquaporine** (s. z.B. Epithel, S. 101; Niere, S. 457, 460; Auge, S. 580, 586).

Transporter (*Carrier*) ermöglichen den Durchtritt von Ionen und kleinen hydrophilen Molekülen (z.B. Glucose, Aminosäuren) entlang einem Gradienten (bergab). Dabei müssen die Transporterproteine eine Konformationsänderung durchmachen. Die Durchtrittsmechanismen über Kanäle und Transporter, die nur bergab verlaufen, werden als **passiver Transport** zusammengefasst.

Cotransporter sind Carrier, die mehrere Stoffe gleichzeitig transportieren, entweder in derselben Richtung (**Symport**) oder in entgegengesetzter Richtung (**Austausch, Antiport**). Dabei folgt der eine Stoff (meist Na^+-Ionen) einem Gradienten (bergab), den die Zelle an anderer Stelle mittels einer Pumpe aufrecht erhalten muss. Die in diesem Gradienten

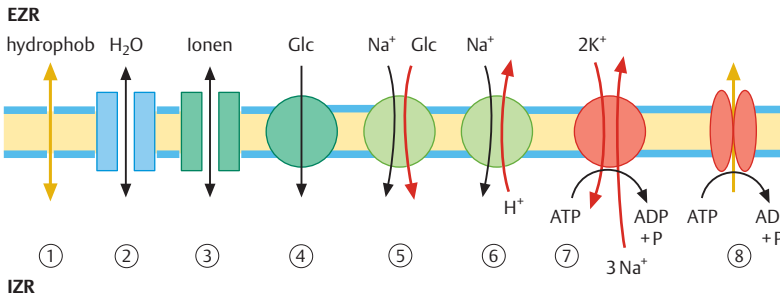


Abb. 2.**2** **Stoffaustausch durch die Plasmamembran** (vereinfachtes Schema). **EZR** und **IZR,** Extra- und Intrazellulärraum. **(1)** Hydrophobe Stoffe diffundieren passiv durch die Membran. **(2)** Wasserkanal aus Aquaporin. **(3)** Ionenkanal mit regulierter Durchgängigkeit. **(4)** Passiver Transport mittels eines Transporters (Carrier) entlang einem Gradienten. **(5)** und **(6)** Sekundär aktiver Transport: Der Bergauf-Transport (roter Pfeil) eines Stoffes ist an den Bergab-Transport eines anderen Stoffes (schwarzer Pfeil) gekoppelt. (5) Symport. (6) Antiport. **(7)** Primär aktiver Transport (Pumpe) am Beispiel der Na^+/K^+-ATPase. Die Energie für den Bergauf-Transport (rote Pfeile) wird aus der Spaltung von ATP gewonnen. (**8**) Aktiver Export von potenziellen (u.a. hydrophoben) Schadstoffen durch ABC-Transporter.

steckende Energie wird genutzt, um den anderen Stoff *entgegen* einem Gradienten (bergauf) zu befördern. Dieser Vorgang wird als **sekundär aktiver Transport** bezeichnet. Beispiele: Na^+-Glucose-Symport im Darmepithel (S. 384), Na^+, K^+, 2 Cl^--Cotransport in Wasser-sezernierenden Epithelien (Abb. 7.**4b**, S. 100), Na^+/H^+-Antiport im proximalen Nierentubulus (S. 456).

Export-Pumpen für Schadstoffe. Viele Zellarten besitzen ATP-verbrauchende Transporter, die ins Zytoplasma eingedrungene, potenziell schädliche körpereigene und -fremde Stoffe gegen einen Konzentrationsgradienten wieder hinausbefördern. Solche Transporter spielen z.B. in Darm und Leber (S. 385, 404) sowie im Zentralnervensystem (S. 204) eine wichtige Rolle. Entdeckt wurden sie u.a. an Krebszellen, die durch Überexpression solcher Pumpen resistent gegen Zytostatika werden und sich somit der Wirkung einer Chemotherapie entziehen. Ein Beispiel ist das **MDR-1-Protein** (*multi-drug resistance*), auch als **P-Glykoprotein-1** bezeichnet. Diese Export-Pumpen gehören zur Familie der **ABC-Transporter** (ABC = *ATP-binding cassette*).

Pumpen sind Membranproteine, die Ionen (z.B. Na^+, K^+, H^+, Ca^{2+}) entgegen einem Gradienten (bergauf) durch die Membran befördern (**primär aktiver Transport**). Die hierfür erforderliche Energie beziehen die Pumpen aus der Spaltung von ATP (Adenosintriphosphat), sie werden daher als **Transport-ATPasen** zusammengefasst. Am weitesten verbreitet ist die **Na^+/K^+-ATPase**. Sie spaltet pro Aktionszyklus ein Molekül ATP und pumpt dabei „bergauf" 3 Na^+ aus der Zelle und 2 K^+ in die Zelle.

Aufgrund der Abschirmung des Intrazellulärraumes durch die selektiv permeable Plasmamembran kann die Zelle mittels der Pumpen ein spezifisches inneres Milieu aufrechterhalten, das sich von dem des Extrazellulärraumes unterscheidet. *Ein* wesentlicher Unterschied betrifft die Konzentration der K^+- und Na^+-Ionen: [K^+] ist innen hoch, außen niedrig (ca. 4,5 mmol/l); [Na^+] ist innen niedrig, außen hoch (ca. 140 mmol/l). Die Na^+/K^+-ATPase kommt (neben anderen Transport-ATPasen) in der Plasmamembran jeder Zelle vor. Indem diese Pumpe die Na^+- und K^+-Gradienten aufrechterhält, ist sie indirekt die Triebkraft für viele Prozesse, die über Kanäle, Transporter, und Cotransporter verlaufen. Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen Zytosol und Extrazellulärflüssigkeit betrifft die Konzentration der **freien Ca^{2+}-Ionen**: Sie ist im Zytosol rund 10 000 fach niedriger als im Extrazellulärmedium (ca. 10^{-7} mol/l gegenüber ca. 10^{-3} mol/l). Hierfür sind u.a. **Ca^{2+}–Pumpen** (Ca^{2+}-ATPasen) in der Plasmamembran und in intrazellulären Membranen verantwortlich, die Ca^{2+}-Ionen aus dem Zytosol nach draußen oder in intrazelluläre Kompartimente pumpen.

Membranpotenzial. Aus der Ungleichverteilung von K^+ und Na^+ im Intra- und Extrazellulärraum und aus den ungleichen Permeabilitäten der Membran für diese Ionen (in der ruhenden Membran sind mehr Kanäle für K^+ offen als für Na^+) ergibt sich ein elektrisches Feld über der Plasmamembran. Die Innenseite ist negativ (-40 bis -80 mV je nach Zellart) gegenüber der Außenseite: **Ruhemembranpotenzial**. Der **polarisierte** Zustand der Membran ist Vorbedingung für die **elektrische Erreg-**

barkeit von Zellen. Einer Erregung liegt eine **Depolarisation** der Membran zugrunde. Diese Grundkenntnisse sind erforderlich für das Verständnis der Struktur und Funktion von Nervengewebe (S. 171) und Muskulatur (S. 219).

Membranrezeptoren. Die Mehrzahl der physiologisch vorkommenden *Wirkstoffe* (z.B. Hormone, Neurotransmitter, Wachstumsfaktoren) sind wasserlösliche Moleküle. Sie können nicht einfach in die Zielzelle eindringen, in der sie einen biologischen Effekt auslösen. Der Effekt wird durch ein Transmembranprotein (**Rezeptor**) vermittelt, das den Wirkstoff (**Ligand**) spezifisch bindet. Nach Bindung des Liganden an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors verändert sich das Rezeptormolekül vorübergehend mit folgendem Ergebnis: (a) Entweder wird die Durchlässigkeit eines an den Rezeptor angeschlossenen Ionenkanals beeinflusst, was den biologischen Effekt auslöst; oder (b) der Rezeptor setzt mit seiner intrazellulären Domäne eine Reaktionskette im Inneren der Zelle in Gang (Abb. 2.**1d**), durch die das Signal noch verstärkt und schließlich in den Effekt übersetzt wird (**Signaltransduktion**).

2.3 Differenzierungen der Zelloberfläche

Polare Organisation der Zellen

Viele Zellen – vor allem Epithelzellen (S. 5, 96), aber nicht nur diese – besitzen zwei Pole, die sich u.a. bezüglich der biochemischen Zusammensetzung und Funktion der Plasmamembranen sowie bezüglich des Oberflächenreliefs unterscheiden. Bei Epithelzellen kann ein apikaler Pol und entsprechend eine **apikale Membran** (zur freien Oberfläche des Epithels orientiert) von einer **basolateralen Membran** unterschieden werden; die Grenze zwischen beiden wird durch die Zonula occludens gebildet (Abb. 1.**1** und S. 39).

Differenzierungen zur Vergrößerung der Membranoberfläche

Mikroplicae sind niedrige faltenförmige Fortsätze am apikalen Pol (Abb. 2.**1**, 2.**3**). Man findet sie beispielsweise regelmäßig an der Oberfläche von unverhorntem, mehrschichtigem Plattenepithel (z.B. Ösophagus, S. 371; Plica vocalis, S. 333; Kornea, S. 575, 598), wo sie die Haftung eines Flüssigkeitsfilms begünstigen.

Mikrovilli (lat.: *villus* = Zotte) sind fingerförmige Fortsätze am apikalen Zellpol. Sie sind ca. 0,1 µm dick und je nach Zellart bis zu 2 µm lang und enthalten ein spezielles Binnengerüst (S. 21), das ihre Form aufrechterhält. In vielen resorbierenden Epithelien (z.B. Darm, S. 383; proximaler Nierentubulus, S. 456) ist jede Zelle von einem gleichmäßigen Rasen aus Mikrovilli bedeckt (Abb. 1.**1**, 2.**3**, 2.**4**). Das lichtmikroskopische Äquivalent ist der *Bürstensaum* (Abb. 7.**3**, S. 99). Aufgrund der Mikrovilli

steht eine große Membranfläche für die Unterbringung von Kanälen, Transportern oder Pumpen zur Verfügung (bis zu 30fach größer als bei glatter Zelloberfläche).

Stereozilien sind besonders lange (bis zu 10 µm) Mikrovilli. Der Name Stereozilie, der so viel wie „steife Wimper" bedeutet (gr.: *stereos*; lat.: *cilium*), wird für zwei funktionell völlig verschiedene Arten von Fortsätzen benutzt.

- **Samenweg-Stereozilien** (Abb. 2.**4**) auf den Epithelzellen des Nebenhodengangs und Samenleiters (S. 479) sind nicht steif, sondern durchaus flexibel. Abgesehen von ihrer Länge entsprechen sie den Mikrovilli anderer Epithelien. Büschel solcher Stereozilien sind lichtmikroskopisch zu erkennen (Abb. 7.**3**). Der Name soll hier wohl andeuten, dass sie im Gegensatz zu den ebenfalls langen *Kinozilien* (s.u.) nicht eigenbeweglich sind. Zur lichtmikroskopischen Unterscheidung zwischen Stereo- und Kinozilien s. Abb. 7.**3** (S. 99).
- **Innenohr-Stereozilien** sind charakteristisch für die Sinneszellen des Gehör- und Gleichgewichtsorgans (S. 566, 570). Diese Fortsätze sind aufgrund eines speziell gebauten Binnengerüstes wirklich stocksteif, was für ihre Funktion als Bewegungssensoren erforderlich ist (Abb. 25.**5**, S. 566).

Vergrößerung der basolateralen Membranoberfläche (Abb. 1.**1a**, 2.**5**). Bei den Zellen vieler transportierender Epithelien (S. 100) zeigt die basolaterale Membran zahlreiche **fingerförmige Fortsätze** (z.B. Darm- und Gallenblasenepithel). Eine noch stärkere Oberflächenvergrößerung wird durch **basale Falten** erreicht. Diese sind meist mit entsprechenden Falten der Nachbarzellen verzahnt (**interdigitierende Falten**) und können im Extremfall (z. B. distaler Nierentubulus, S. 459, Streifenstück von Speicheldrüsen, S. 351) bis in die obere Hälfte des Zellleibes hinaufreichen. Die Membran des Faltenapparates, der auch als *basales Labyrinth* bezeichnet wird, ist meist Sitz der Na^+/K^+-ATPase. Lichtmikroskopisches Äquivalent des basalen Faltenapparates ist die **basale Streifung**. Diese wird allerdings auch durch die in den Falten hochkant gestellten Mitochondrien hervorgerufen (Abb. 1.**1**).

Kinozilien und Geißeln

Kinozilien („Flimmerhärchen") (Abb. 2.**3**, 2.**4**) sind Zellfortsätze (Länge meist ca. 5 µm, Durchmesser konstant 0,25 µm), die aufgrund ihrer Ausstattung mit **Mikrotubuli und zugehörigen Motorproteinen** schlagende Bewegungen ausführen können (S. 27). Viele Zellen können ein einzelnes Kinozilium besitzen (Funktion meist unklar). Flimmerepithelien (z. B. Atemwege, S. 330; Eileiter, S. 502) tragen einen dichten Rasen von Kinozilien, der schon lichtmikroskopisch sichtbar ist (Abb. 7.**3**, S. 99). Alle Kinozilien eines Epithels schlagen rhythmisch in einer festgelegten Richtung (z.B. im Luftröhrenepithel 15/sec, Förderrichtung zum Rachen). Die Schläge erfolgen koordiniert nacheinander, also nicht synchron, sondern *metachron* (Abb. 14.**8**, S. 345. Die aktiven Bewegungen laufen wellenartig über den

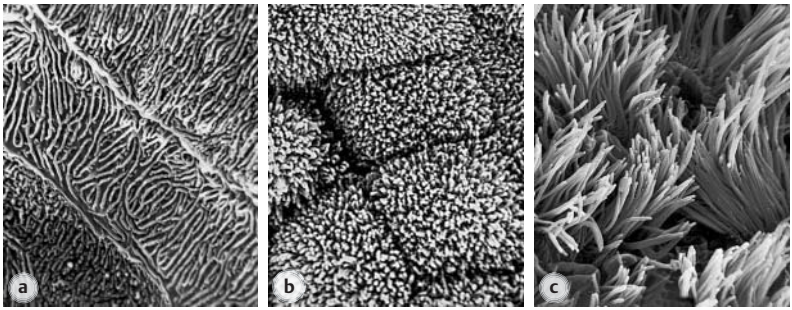


Abb. 2.3 **Oberflächendifferenzierungen am apikalen Pol von Epithelzellen**, **Raster-EM.** **a** **Mikroplicae**, Epithel auf der Plica vocalis (Kehlkopf, Mensch). **b** **Mikrovilli**, Dünndarm-Epithel (Maus). **c** **Kinozilien**, Luftröhren-Epithel (Mensch). Präparate und Aufnahmen: B. Tillmann, Anat. Inst. Kiel. Vergr. 5000fach.

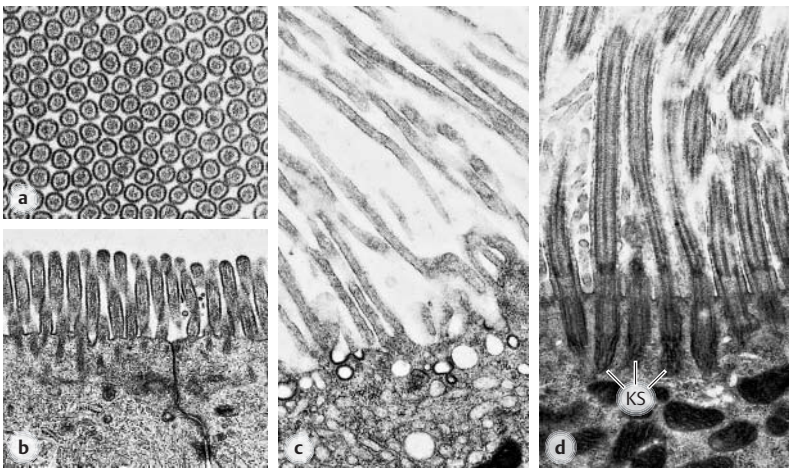


Abb. 2.4 **Oberflächendifferenzierungen am apikalen Pol von Epithelzellen**, **Transmissions-EM.** **a**, **b** **Mikrovilli** (Dünndarmepithel, Maus) im Quer- und Längsschnitt. **c** **Samenweg-Stereozilien**, Nebenhodengang (Maus). **d** **Kinozilien** (Flimmerepithel, Mittelohrschleimhaut, Maus). **KS**, Kinetosom. Vergr. 20 000fach (a), 12 000fach (b–d).

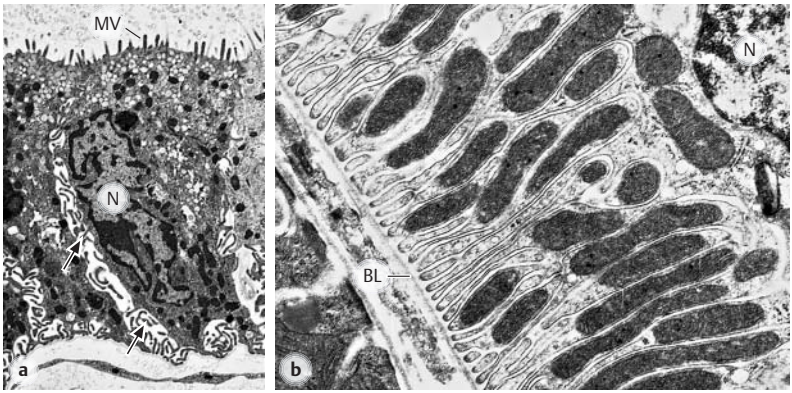


Abb. 2.5 **Oberflächendifferenzierungen am basolateralen Pol von Epithelzellen.** **a Fingerförmige Fortsätze** (**Pfeile**), Gallenblasen-Epithel (Maus). Außerdem kurze Mikrovilli (**MV**) am apikalen Pol. **N**, Zellkern. **b Interdigitierende basale Falten mit Mitochondrien**, distaler Nierentubulus (Maus). **BL**, Basallamina. Vergr. 3000fach (a), 12 000fach (b).

Rasen, lebendes Flimmerepithel ähnelt einem Kornfeld im Wind. Über dem Epithel kommt dadurch ein steter Flüssigkeitsstrom zustande, auf dem Partikel (z.B. die Eizelle im Eileiter) oder ein ganzer Schleimteppich (auf dem Epithel der Atemwege) gerichtet befördert werden können.

Die **Geißel** (Flagellum) ist eine einzelne, besonders lange Kinozilie (55 µm) im Schwanz des Spermiums. Sie dient der raschen Vorwärtsbewegung der Zelle im Ejakulat. Über den Bewegungsapparat der Kinozilien und Geißeln s. nächstes Kapitel (S. 28).

3 Zytoskelett

Das Zytosol ist von einem dreidimensionalen Netzwerk, dem **Zytoskelett**, durchzogen. Die Hauptbestandteile sind Filamente, die sich u.a. aufgrund des Durchmessers unterscheiden lassen:

- **Aktin- oder Mikrofilamente (7 nm),**
- **Intermediärfilamente (10 nm),**
- **Mikrotubuli (25 nm).**

Mit Hilfe von spezifischen **Begleitproteinen** bilden die Filamente geordnete Systeme (Abb. 3.**1**). In Kombination mit spezifischen **Motorproteinen** dienen Aktinfilamente und Mikrotubuli der aktiven Bewegung von Zellen und dem intrazellulären Transport von Zellorganellen.

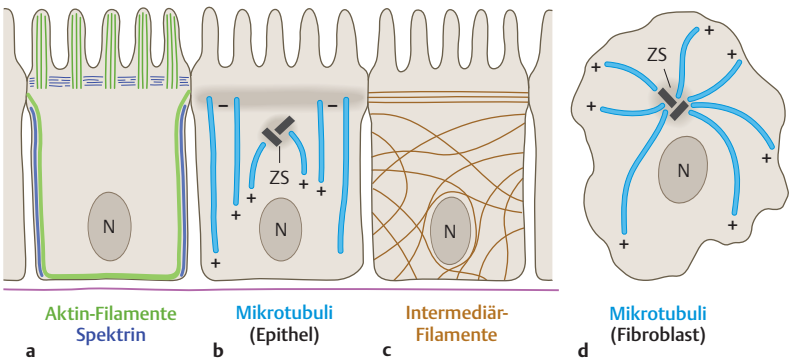


Abb. 3.**1** **Übersicht** über die wichtigsten Zytoskelett-Elemente und ihre intrazelluläre Verteilung am Beispiel des Dünndarmepithels. **a** **Aktinfilamente** (*grün*) und Spektrin (*dunkelblau*). **N**, Nukleus. **b** **Mikrotubuli** (MT). Nur einige MT sind mit ihrem (-)-Ende am Zentrosom (**ZS**) verankert, die meisten jedoch in einer Verdichtungszone unter der apikalen Zellmembran. Dies ist eine Eigenheit von polar gebauten Epithelzellen. **c** **Intermediärfilamente**; die Desmosomen, an denen sie inserieren, sind nicht gezeigt. **d** **Mikrotubuli** am Beispiel einer nicht polar gebauten Zelle (z.B. Fibroblast): Die MT sind im ZS verankert und strahlen mit ihrem (+)-Ende sternförmig in den Zellleib aus.

3.1 Allgemeine Eigenschaften des Zytoskeletts

Alle Systeme des Zytoskeletts bestehen aus Einzelbausteinen (Proteinen), die sich zu **Filamenten** zusammenlegen (*Selbstassoziation, Polymerisation*) und auch wieder auseinander fallen können (*Dissoziation, Depolymerisation*). Dies ermöglicht den raschen Umbau der einzelnen Zytoskelettsysteme je nach Bedarf (z.B. bei der Zellteilung und Zellwanderung). Die Einstellung des Gleichgewichts zwischen dem dissoziierten Zustand (Einzelbausteine im Zytosol gelöst) und dem polymeren Zustand (Filament) wird u.a. durch **Begleitproteine** (assoziierte Proteine) reguliert, die für jedes Filamentsystem spezifisch sind. Durch weitere Begleitproteine werden die Filamente eines Systems untereinander und mit Filamenten anderer Systeme verbunden sowie an Membranproteinen befestigt. Erst dadurch kann das Zytoskelett als Ganzes seine vielfältigen Funktionen erfüllen; einige seien hier genannt:

- **Mechanische Stabilisierung** der Zelle und ihrer Ausläufer; hieran sind alle drei Filamentarten in jeweils spezifischer Weise beteiligt.
- **Bewegungen der Zelle** (z. B. Muskelkontraktion, Zellwanderung) kommen durch Aktinfilamente in Zusammenarbeit mit ihren Motorproteinen (Myosine) zustande. Für die Bewegung der Kinozilien sind Mikrotubuli und ein Motorprotein (Dynein) verantwortlich.
- **Bewegungen innerhalb der Zelle** (z.B. Transport von Zellorganellen und Chromosomen). Der Transport über längere Strecken wird von Mikrotubuli samt deren Motorproteinen (Kinesine, Dyneine) besorgt, für Kurzstreckentransporte in der Zellperipherie ist das Aktin-Myosin-System verantwortlich.

3.2 Aktinfilamente und ihre Motorproteine

Aktine sind globuläre Proteine, die sich zu Filamenten zusammenlagern. Sie kommen in allen Zellen vor, den höchsten Aktingehalt besitzt die Muskulatur (ca. 50 % des Gesamtproteins). Funktionstüchtig wird das Aktinsystem erst durch seine diversen Begleitproteine und Motorproteine. Aktine treten in verschiedenen **Isoformen** (d.h. mit Unterschieden in der Aminosäuresequenz) auf: Der kontraktile Apparat von Skelett-, Herz- und glatter Muskulatur besitzt jeweils spezifische Isoformen von α-Aktin, das Aktin-Zytoskelett von muskulären und nicht-muskulären Zellen besteht aus β- und γ-Aktin-Isoformen.

Aufbau der Aktinfilamente

Die globulären Aktin-Monomere (**G-Aktin**) können (unter Verbrauch von ATP) zu den 7 nm dicken Aktinfilamenten (**F-Aktin**) polymerisieren (Abb. 3.**2**). Das Aktinfilament hat zwei ungleiche Enden: Ein (+)-Ende, an dem rasche Polymerisation (Verlängerung), aber auch ebenso rascher Zerfall stattfinden kann, und ein

(–)-Ende, an dem diese Vorgänge langsamer ablaufen. **Aktin-Begleitproteine** regeln die Stabilität, den Zerfall, den Umbau, die geometrische Anordnung und die Befestigung der Aktinfilamente.

3

Umbau und Zerfall. Die Aktinfilamente des kontraktilen Apparates von Muskelzellen sind recht beständig. Stabilisierende **Begleitproteine** (z.B. *Tropomyosin*) legen sich parallel an die Filamente, andere setzen sich kappenartig an die freien Enden und verhindern den Zerfall oder die Verlängerung. In nicht-muskulären Zellen dagegen kann das Verhältnis von G- zu F-Aktin sehr rasch wechseln. Hier bewirken Begleitproteine den Zerfall der Filamente in kleine Fragmente; oder sie binden sich an G-Aktin und verhindern oder fördern die Polymerisation. Vorhandene Filamente können durch den **„Tretmühlenmechanismus“** ständig umgebaut werden: Anbau von G-Aktin am (+)-Ende, Depolymerisation am (–)-Ende. Mit Hilfe der Begleitproteine also kann die Zelle ihr Aktingerüst schnell (in Sekunden) umorganisieren und dadurch ihre Form ändern, neue Fortsätze ausbilden (S. 21) und wandern (S. 24).

Aktin-vernetzende Proteine. Einige Aktin-Begleitproteine können Aktinfilamente zu einem geordneten System verbinden (Abb. 3.**2**). *Fimbrin, Villin* und *Espin* beispielsweise fassen Aktinfilamente durch Bildung von Querbrücken zu **dichten, steifen Bündeln** zusammen, die z.B. das Binnengerüst von Mikrovilli und Stereozilien bilden (Abb. 3.**3**). *α-Actinin* bündelt Aktinfilamente in etwas weiteren Abständen, sodass Myosin-II-Aggregate dazwischenpassen: Entstehung von **kontraktilen Bündeln** (**Stressfasern**) als Reaktion der Zelle auf starke Scherkräfte. Stressfasern inserieren über Adaptoren an Plasmamembran-Proteinen, die ihrerseits an der Extrazellulärmatrix befestigt sind (Fokalkontakt, S. 36). *Filamin* bewirkt die Bildung eines **steifen Maschenwerks**, z.B. für das kortikale Aktinnetz (s.u.). Der *Arp2/3-Komplex* (actin-related protein) ermöglicht die rasche Neuformation von baumartig **verzweigten Aktinfilament-Netzen** z.B. bei der Bildung von Lamellipodien und Pseudopodien (S. 21).

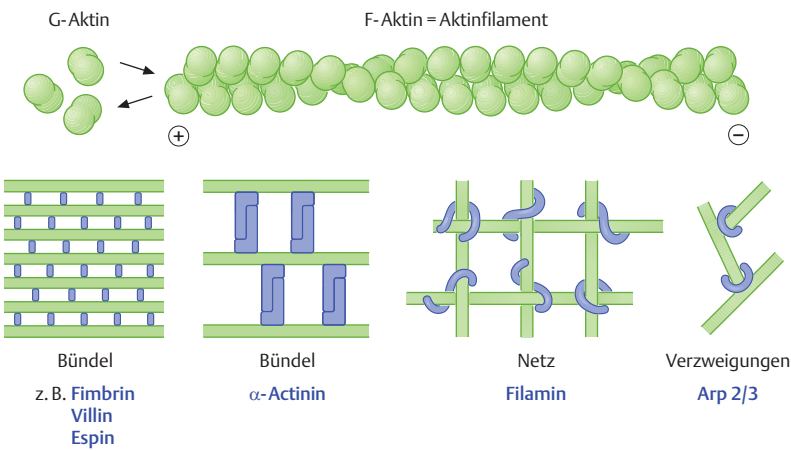


Abb. 3.**2** **Aktinfilament**, entstehend durch die Polymerisation von G-Aktin. **Untere Reihe**: Bildung von Bündeln und Netzen durch Aktin-Begleitproteine (*dunkelblau*), von denen nur einige genannt sind.

Verankerung von Aktinfilamenten. Einige Aktin-Begleitproteine (z.B. *α-Actinin*, *Vinculin, Talin*) vermitteln als **Adaptoren** die Verankerung von Aktinfilament-Bündeln an Transmembranproteinen der Plasmamembran (s. Zellkontakte, S. 31ff). Manche Stimuli induzieren akute Änderungen der Zellform. Dabei müssen Aktinfilamente nur vorübergehend an die Plasmamembran geheftet werden. Hierbei fungieren u.a. Proteine der **ERM-Familie** (Ezrin, Rhadixin, Moesin) als regulierbare Adaptoren. Sie liegen im inaktiven Zustand ständig im Zytoplasma bereit und werden durch die Signalkette, die durch den Reiz in Gang gesetzt wurde, in die aktive Form überführt.

Kortikales Aktinnetz und Membranskelett

Der Kortex (Rinde) der Zelle ist das relativ steife Zytoplasma dicht unter der Plasmamembran. Die Steifigkeit beruht auf einem dichten Maschenwerk aus Aktinfilamenten (**kortikales Aktinnetz**), das durch Begleitproteine (z.B. Filamin) zusammengehalten wird. Das kortikale Netz ist für die Zellform verantwortlich.

Für viele Zellen ist die Verbindung zwischen kortikalem Aktinnetz und Plasmamembran beschrieben worden: Dies wird durch lange, flexible Proteine (z.B: **Spektrine**, Abb. 12.**3**, S. 268; **Dystrophine**, Abb. 10.**6**, S. 222) vermittelt, die dadurch selbst zu einem zweidimensionalen Netz direkt unter der Plasmamembran verknüpft werden (**Membranskelett**). Diese Konstruktion dient u.a. der Stabilisierung der Plasmamembran. Erblich bedingte Defekte des Membranskeletts (Verlust von Erythrozyten-Spektrin bzw. Muskel-Dystrophin) führen zu schweren Funktionsstörungen dieser Zellen.

Fesselung von Transmembranproteinen. Kanäle, Transporter, Ionenpumpen und Rezeptoren für Neurotransmitter gehören zu den Transmembranproteinen, an denen das Membranskelett befestigt sein kann. Dies dient neben der Membranstabilisierung noch einem weiteren Zweck, der ebenso wichtig ist: Die genannten Transmembranproteine werden an der Lateraldiffusion gehindert und in einer bestimmten Region der Membran gefesselt und konzentriert. Dies hat Bedeutung z.B. für die Aufrechterhaltung von Adhärens-Zellkontakten (S. 34), für die regional dichte Packung von *Na^+-Kanälen* an definierten Stellen der Axonmembran (Initialsegment, S. 175; Schnürring, S. 188) und die hohe Konzentration von *Transmitter-Rezeptoren* an postsynaptischen Membranen (S. 181).

Binnengerüst von Zellfortsätzen

Mikrovilli und Stereozilien. Die Form und aufrechte Haltung von Mikrovilli wird folgendermaßen stabilisiert (Abb. 3.**3**): Jeder Mikrovillus wird von einem axialen Aktingerüst durchzogen, das z.B. in den Mikrovilli des Darmepithels aus ca. 20 quervernetzten Aktinfilamenten besteht, im Gerüst der steifen **Innenohr-Stereozilien** (S. 566) aus mehreren Hundert Aktinfilamenten. Das Bündel ist zusätzlich an der Plasmamembran befestigt, z.B. durch spezielle Klassen von *Myosinen* und/oder durch *Ezrin*. Das Aktin-Bündel reicht über die Basis des Mikrovillus hinaus in das apikale Zytoplasma hinab und ist hier in einem Filamentnetz verankert: in Epithelzellen als „terminales Netz" (*terminal web*), in den Innenohr-Sinneszellen als Kutikularplatte bezeichnet (Abb. 25.**5**, S. 566).

Kurzlebige Zellfortsätze werden ebenfalls mit Hilfe des Aktin-Zytoskeletts gebildet. Einige Beispiele seien genannt: **Pseudopodien** und **Lamellipodien**, breite zungenförmige Fortsätze

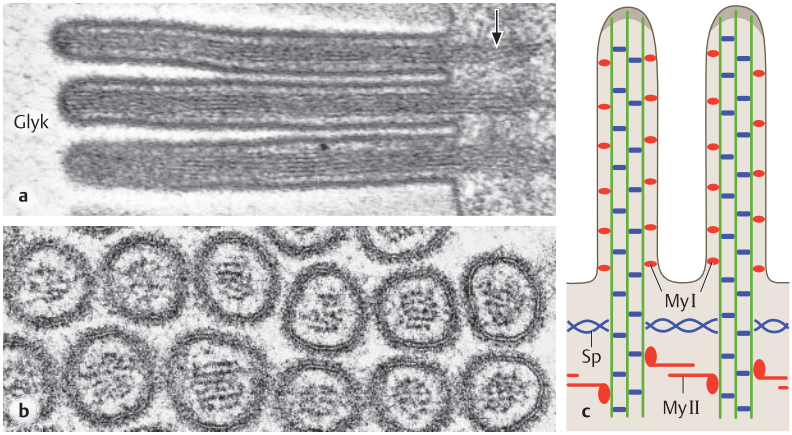


Abb. 3.3 **Binnengerüst der Mikrovilli** (Dünndarmepithel, Maus). a, b Längs- und Querschnitt. Das Gerüst eines Mikrovillus besteht aus ca. 20 Aktinfilamenten (Punkte in b). Sie reichen von der Spitze des Mikrovillus bis in den apikalen Zellleib, wo sie verwurzelt sind (**Pfeil** in a). **Glyk**, Glykokalyx. c Farben wie in Abb. 3.2. Quervernetzung der Aktinfilamente durch Fimbrin und Villin, Verspannung mit der Plasmamembran u.a. durch Myosin I (**My I**). Verankerung der Aktinbündel durch Spektrin (**Sp**) und Myosin II (**My II**). Näheres s. Text. Vergr. 48 000fach (a), 90 000fach (b).

für Phagozytose (S. 54) bzw. Zellwanderung (S. 24); **Filopodien**, dünne fingerförmige Fortsätze, mit denen wandernde Zellen und auswachsende Axone die Umgebung erkunden. Bei der Vorstülpung solcher Fortsätze werden die Aktinfilamente nach Art des **Tretmühlenmechanismus** (S. 20) ständig umgebaut und schieben dadurch die Plasmamembran gleichsam vor sich her (S. 24). Die Bildung kurzlebiger Fortsätze ist meist eine Antwort der Zelle auf einen spezifischen externen Stimulus. Die komplizierte intrazelluläre Signalkette, die schließlich zu dem erforderlichen Umbau der Aktinfilamente führt, wird von bestimmten GTP-spaltenden Proteinen aus der **Rho-Familie** koordiniert.

3.2.1 Myosine

Myosine sind die **Motorproteine** des Aktinsystems. Mindestens 18 verschiedene Klassen mit jeweils mehreren Unterklassen und zahlreichen Isoformen sind beschrieben. Myosine kommen in fast allen Zellen vor, am besten untersucht sind Klassen II, I und V. Myosinmoleküle bestehen aus Kopf-, Hals- und Schwanzteil (Abb. 3.4). Der **Kopf** besitzt **ATPase-Aktivität** und hat **Affinität zu Aktin**. Mittels der Köpfe kann Myosin unter ATP-Spaltung am Aktinfilament entlang krabbeln (Schrittgöße z.B. bei Myosin V ca. 36 nm, bei Myosin II weniger), und zwar **in Richtung (+)-Ende**. Im Kopf-Hals-Bereich sind kleine Proteine (**Myosin-Leichtketten,**

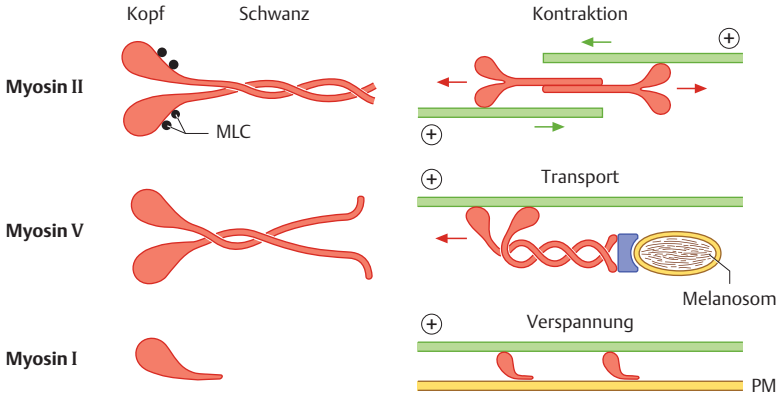


Abb. 3.4 **Myosine** (Auswahl). Die Köpfe „wandern" auf den Aktinfilamenten (*grün*) in Richtung (+)-Ende (*rote Pfeile*). **Myosin II** bildet Aggregate aus gegensinnig orientierten Molekülen. Da diese Aggregate nicht wirklich wandern können, sondern „auf der Stelle treten", zwingen sie den Aktinfilamenten eine Gleitbewegung in Richtung der grünen Pfeile auf (= Kontraktion) oder erzeugen eine Spannung. **Myosin V** bindet über Adaptoren (*blau*) die Membran von Zellorganellen und transportiert diese. **Myosin I** dient u.a. der Verspannung von Aktinfilamenten an der Plasmamembran (**PM**), vgl. Abb. 3.**3**. **MLC**, Myosin-Leichtketten (nur für Myosin II gezeigt, da am besten untersucht, aber wahrscheinlich auch an unkonventionellen Myosinen vorhanden).

MLC) gebunden, die für die Regulierung der Kopf-Eigenschaften Bedeutung haben (s. glatte Muskulatur, S. 234). Der **Schwanz** bestimmt die spezifische Rolle des Myosin-Motors. Die Myosine II und V treten als Dimere auf, Myosin I als Monomer.

Myosine II bilden die Klasse der **konventionellen Myosine**, die für die Kontraktilität von Muskelzellen und nicht-muskulären Zellen verantwortlich sind. Mit Hilfe des Schwanzabschnittes bildet Myosin II kleine Aggregate (in nicht-muskulären Zellen) oder dicke Filamente (*Myosinfilamente* in Muskelzellen) mit gegensinnig ausgerichteten Köpfen. Solche Myosin-II-Aggregate verspannen antiparallel angeordnete Aktinfilamente (z.B. in Stressfasern, S. 20) oder zwingen ihnen eine Gleitbewegung auf. Dies ist Grundlage des **Kontraktionsmechanismus** (Näheres s. Muskelgewebe S. 216, 219). Nicht-muskuläre Zellen und die einzelnen Muskelgewebe (innerhalb der Skelettmuskulatur sogar auch die verschiedenen Fasertypen, S. 223) besitzen jeweils spezifische Isoformen von Myosin II. Diese Vielfalt trägt zum unterschiedlichen Kontraktionsverhalten der einzelnen Gewebe bei.

Unkonventionelle Myosine. Bei den Myosin-Klassen I und V kann der Schwanzteil sich an Membranen binden. Über **Myosin I** wird z.B. das Aktingerüst von Bürstensaum-Mikrovilli an der Plasmamembran verspannt (Abb. 3.**3**). **Myosin V** dient u.a. dem Kurzstreckentransport von Zellorganellen entlang den Aktinfilamenten. Dies ist besonders gut untersucht für den Transport von Melanosomen (S. 60, 531) in den Pigmentzellen der Haut: Myosin V bindet sich über zwei Adaptoren (Rab 27 und Melanophilin) an die Membran der Mela-

nosomen und schleppt diese in die Ausläuferspitzen der Pigmentzellen. **Myosin VI** wandert – im Unterschied zu allen anderen bekannten Myosinen – **zum (–)-Ende** der Aktinfilamente und transportiert Endozytose-Vesikel von der Zellperipherie in Richtung Zellzentrum (S. 52). – Die Bedeutung mancher Myosine ist zwar noch nicht im Einzelnen geklärt, für einige von ihnen steht die physiologische Bedeutung jedoch außer Zweifel: Zum Beispiel kommen die **Myosine III, VI, VII** und **XV** in den Sinneszellen des Innenohres (S. 566) vor, und für jedes der vier Myosine sind beim Menschen Mutationen bekannt, die zu **erblicher Taubheit** führen.

Zellwanderung

Die Wanderung (Migration) von Zellen ist für viele (patho)physiologische Vorgänge wichtig. Die Vorwärtsbewegung beruht auf (1) gerichteter Polymerisation und Depolymerisation von Aktin im Frontteil (**Lamellipodium**) der Zelle, (2) vorübergehender Anheftung (Adhäsion) der Zelle an ihrer Umgebung (S. 36), (3) Kontraktion im hinteren Teil der Zelle. Dabei spielen neben Aktinfilamenten zahlreiche Aktin-Begleitproteine, Myosin II und Adhäsionsproteine eine Rolle.

Die Zelle bildet einen sehr flachen, zungenförmigen Leitfortsatz (**Lamellipodium, Pseudopodium**), der ein steifes Gerüst aus verzweigten Aktinfilamenten enthält. Alle (+)-Enden sind in Marschrichtung orientiert. Die Front des Lamellipodiums wird durch ständigen tretmühlenartigen Umbau der Aktinfilamente (S. 20, 22) kontinuierlich weiter vorgeschoben. Hinter der Front bilden sich Zell-Matrix-Kontake (S. 36), an denen kontraktile Stressfasern (S. 20) inserieren. Das Heck der Zelle (Uropodium) wird – nach Lösung seiner Bodenhaftung – unter Mitwirkung von Myosin II nachgezogen. Durch ständige Wiederholung dieser Abfolge kommt die Zelle kriechend voran. Ihre Geschwindigkeit ist umso höher, je weniger dauerhaft die Zell-Matrix-Kontakte sind: Fibroblasten nur bis 2 µm/min; aktivierte Neutrophile Granulozyten (S. 272, 276), die sich mit klobigen **Pseudopodien** vorschieben und nur kleine Anheftungsstellen ausbilden, bis zu 20 µm/min.

3.3 Mikrotubuli und ihre Motorproteine

Mikrotubuli (MT) sind 25 nm dicke, relativ steife Hohlzylinder aus Tubulin (Abb. 3.**5**). Sie dienen als **mechanische Stützen** und als **Transportschienen** für die Verfrachtung von Zellorganellen und bilden die **Mitosespindel** bei der Zellteilung (S. 78). Außerdem sind sie Teil des Bewegungsapparates von **Kinozilien** und **Flagellen** (Geißeln, S. 17).

Aufbau der Mikrotubuli

Mikrotubuli bestehen aus den globulären Proteinmolekülen α- und β-Tubulin, die sich zu einem Dimer zusammenlagern. Die Dimere sind die eigentlichen Bausteine, die die Wand des Hohlzylinders bilden (Abb. 3.**6**). Der MT hat, wie das Aktinfilament, ein (+)-Ende und ein (–)-Ende. Am (+)-Ende können MT rasch wachsen (unter GTP-Verbrauch) und rasch wieder zerfallen, am (–)-Ende laufen diese Vorgänge langsamer. Die Verweildauer des einzelnen Mikrotubulus kann sehr kurz

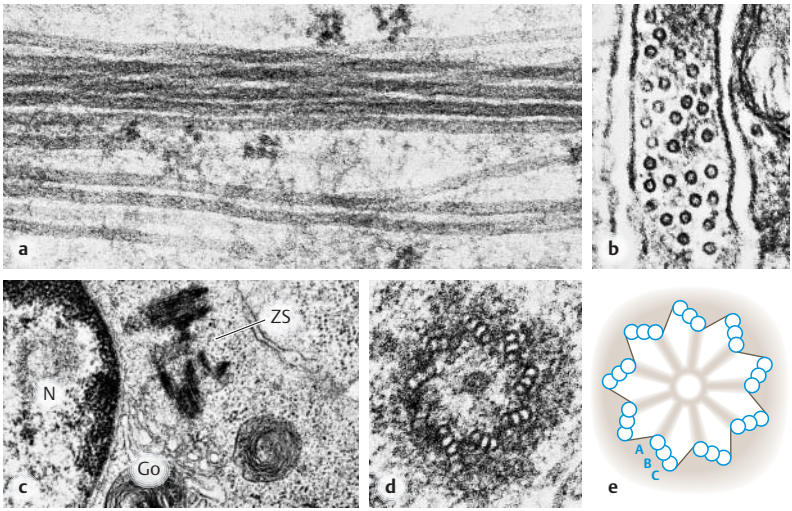


Abb. 3.5 **Mikrotubuli**. a, b Mikrotubuli, Längs- und Querschnitt. In den abgebildeten Zellen (Pfeilerzelle und dünne Falte einer Stria-vascularis-Zelle, Innenohr, Maus) haben Mikrotubuli vor allem Stützfunktion. c **Zentrosom** (ZS) mit zwei Zentriolen, die rechtwinklig zueinander liegen. Die Zentriolen sind schräg geschnitten, man erkennt aber, dass es sich um Hohlzylinder handelt (Lymphozyt, Ratte). **Go**, Golgi-Apparat. **N**, Nukleus. d, e **Zentriol** im Querschnitt und Schema. Die Wand setzt sich aus 9 schräg gestellten Tripletten zusammen, die je aus einem kompletten A-Tubulus und zwei inkompletten Tubuli (B, C) bestehen. Vergr. 60 000fach (a, b), 20 000fach (c), 72 000fach (d).

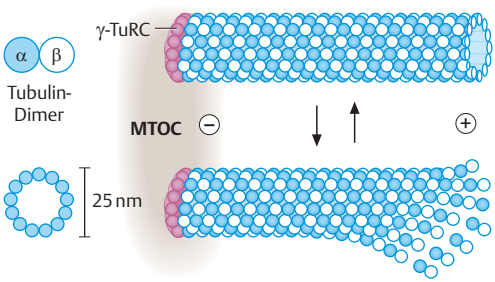


Abb. 3.6 **Mikrotubulus** (Schema). Er steckt mit seinem (–)-Ende im Mikrotubulus-Organisations-Centrum (**MTOC**). Ein ringförmiger Komplex (*violett*) aus γ-Tubulin und assoziierten Proteinen (**γ-TuRC**, γ-Tubulin-Ringkomplex) dient als Grundstein für die Bildung eines neuen Mikrotubulus. Näheres s. Text (S. 27).

(Minuten) sein („dynamische Instabilität"). In vielen Zellen sind MT allerdings durch **Begleitproteine** (Mikrotubulus-assoziierte Proteine, **MAPs**) stabilisiert, die den Zerfall verhindern. Die Entstehung neuer MT nimmt ihren Ausgang vom **Zentrosom** (S. 27), das als **Mikrotubulus-Organisations-Centrum (MTOC)** fungiert (s.u.). Hier sind die MT mit ihrem **(–)-Ende** verankert, während die (+)-Enden in den Zellleib ausstrahlen (Abb. 3.**1d**).

Motorproteine der Mikrotubuli

Die Motorproteine des Mikrotubulus-Systems sind **Kinesine** und **Dyneine**. Sie können, ähnlich wie die Myosine im Aktinsystem, unter ATP-Spaltung an den MT entlang wandern (in Trippelschritten von ca. 8 nm) und zugleich die Membran eines Zellorganells binden (Abb. 3.**7**). Die meisten Kinesin-Motoren wandern zum (+)-Ende, die Dynein-Motoren zum (–)-Ende.

Das Mikrotubulus-System ist für den gerichteten Transport von Zellorganellen über lange Strecken verantwortlich. Dyneine transportieren zum Zentrosom, Kinesine zur Zellperipherie. Beispiele: **axonaler Transport** über lange Strecken (in den bis zu 1 m langen Nervenzellfortsätzen, S. 176); Transport von Sekretgranula in die Zellperipherie oder zum Axonende, wo sie dann auf das Aktin-Myosin-System „umgeladen" werden, um zur Plasmamembran zu gelangen. Auch die typische Position der großen Zellorganellen (ER, Golgi-Apparat) in bestimmten Regionen des Zellleibes beruht darauf, dass sie über Motorproteine an den MT „angeleint" sind. Bei der Zellteilung sind die MT für den **Chromosomentransport** verantwortlich.

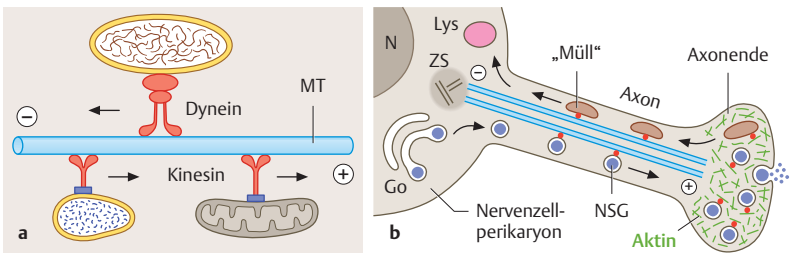


Abb. 3.**7** **a** **Motorproteine der Mikrotubuli** (**MT**) wandern mit den Köpfen an den MT entlang, **Dyneine** zum (–)-Ende, **Kinesine** zum (+)-Ende. Mit dem Schwanz binden sie sich über Adaptoren an Zellorganellen und transportieren diese. **b** **Axonaler Transport** am Beispiel einer neurosekretorischen (Hormon-bildenden) Nervenzelle (S. 420). Im Axon sind alle MT mit dem (+)-Ende zur Peripherie gerichtet. Vorwärts-Transport von neurosekretorischen Granula (**NSG**) zum Axonende, wo das Aktin-Myosin-System (*grün, rot*) den weiteren Transport übernimmt. Rücktransport von abgenutztem Material. **Go**, Golgi-Apparat. **Lys,** Lysosom. **N**, Nukleus. **ZS**, Zentrosom.

Hierbei ist ihre Fähigkeit zur raschen Polymerisation und Depolymerisation von entscheidender Bedeutung (S. 80).

Einige Pflanzengifte stören die Polymerisation oder Depolymerisation der MT, z.B. *Colchizin* aus der Herbstzeitlose, *Vincristin* aus Immergrün, *Taxol* aus der pazifischen Eibe. Die beiden letztgenannten Verbindungen (oder Analogsubstanzen) werden als **Mitosehemmstoffe** (Störung der Mitosespindel) bei der Behandlung einiger bösartiger Tumoren eingesetzt. Über die Anwendung von Colchizin in der Labormedizin s. S. 75.

Zentrosom, Zentriol

Das **Zentrosom**, ein ca. 1 µm großes Gebilde, liegt meist in der Nähe des Zellkerns. Es besteht aus einer Wolke von elektronendichtem Material (**perizentrioläre Matrix**), in das ein Paar von **Zentriolen** eingebettet ist (Abb. 3.**1d**, 6.**5** auf S. 78). Das Zentrosom ist zuständig für die Neuentstehung, Verankerung und Ausrichtung des Mikrotubulussystems und gilt daher als das **Mikrotubulus-Organisations-Centrum (MTOC)**. Einige für diese Funktion wichtige Proteine sind in der perizentriolären Matrix lokalisiert.

Ein für die Neubildung von MT wichtiger Bestandteil des MTOC ist γ-**Tubulin**, das zusammen mit anderen Begleitproteinen ringförmige Komplexe (**γ-Tubulin-Ringkomplexe, γ-TuRC**) bildet. Ein neuer MT wird dadurch initiiert, dass sich die ersten Tubulindimere (α, β) an einen γ-TuRC anlagern (Abb. 3.**6**); durch Anlagerung weiterer Dimere am (+)-Ende verlängert sich der MT. Sein (-)-Ende bleibt im MTOC verankert. Die vom Zentrosom ausgehende sternförmige Ausstrahlung der MT ist besonders auffällig während der Zellteilung (Abb. 6.**5**, S. 78) und ist in vielen Zellen auch während der Interphase zu beobachten. Es gibt aber auch Zellen (z.B. polar gebaute Epithelzellen), in denen die meisten MT während der Interphase in einer elektronendichten Matrix außerhalb des Zentrosoms verankert sind (**nicht-zentrosomale Mikrotubuli**) (Abb. 3.**1b**).

Das **Zentriol** (Abb. 3.**5d, e**) hat die Form eines kurzen Hohlzylinders; innerhalb des Zentriolenpaares liegen die beiden Partner im rechten Winkel zueinander. Die Wand des Zentriols besteht aus neun Mikrotubulus-Tripletten (**9 x 3**).

Jede Triplette ist aus einem vollständigen Mikrotubulus (A) und zwei angelagerten unvollständigen Mikrotubuli (B, C) zusammengesetzt. Das Zentriolenpaar kann sich verdoppeln, dadurch entstehen vor der Zellteilung *zwei Zentrosomen*, die zu den gegenüberliegenden Zellpolen wandern und die **Mitosespindel** organisieren (S. 76).

Kinozilie und Kinetosom

Kinozilien (Abb. 2.**4** auf S. 16, 3.**8**) und Geißeln sind eigenbewegliche Zellfortsätze mit einem Binnengerüst aus Mikrotubuli, welche aus dem **Kinetosom** (*Basalkörperchen*) hervorgewachsen sind. Das Kinetosom ist wie ein Zentriol gebaut. Es liegt kurz unterhalb der Basis der Zilie im apikalen Zytoplasma.

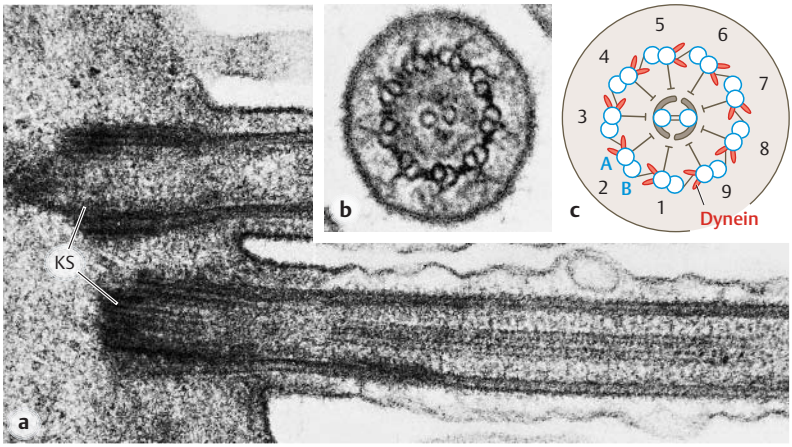


Abb. 3.8 **Kinozilien**, Längs- und Querschnitt (Flimmerepithel, Maus) sowie Schema. Das Binnengerüst (Axonema) der Zilie ist im Kinetosom (**KS**) verwurzelt. **9 x 2-plus-2-Struktur**: 9 Doubletten (kompletter A- und inkompletter B-Tubulus) sowie 2 vollständige Einzeltubuli in der Mitte. Vergr. 60 000fach (a), 105 000fach (b).

Das Binnengerüst (**Axonema**) der Zilie besteht aus 9 zirkulär angeordneten Mikrotubulus-Doubletten (kompletter A- und inkompletter B-Mikrotubulus), die die direkten Fortsetzungen der A- und B-Tubuli der Kinetosom-Triplette sind, sowie zwei zentral gelegenen Einzeltubuli. Diese **„9 x 2-plus-2-Struktur“** ist charakteristisch für alle Kinozilien. Die (–)-Enden der Mikrotubuli sind zum Kinetosom, die (+)-Enden zur Spitze des Kinoziliums orientiert. Das Axonema wird durch verschiedene Proteine zusammengehalten. Die **Bewegung** der Zilie wird durch **axonemales Dynein** erzeugt.

Bewegungsapparat der Kinozilien. Am A-Tubulus der Doubletten sind „Dyneinarme“ befestigt, die unter ATP-Spaltung am B-Tubulus der benachbarten Doublette in Richtung (–)-Ende (= zur Basis) wandern: „Gleiten“ der Doubletten gegeneinander. Da die Doubletten dank ihrer Verankerungen am Kinetosom nicht frei beweglich sind, wird aus der Gleitbewegung eine **Verbiegung**. Dieser Prozess verläuft abwechselnd in der einen und anderen Hälfte der Zilie, daraus ergibt sich ein Bewegungszyklus bestehend aus einem schnellen **fördernden Schlag** und einer langsameren **Rückstellbewegung** (Abb. 14.**8**, S. 345).

Genetische Fehler im axonemalen Dynein verursachen Immotilität der Zilien **(Kartagener-Syndrom)**. Folge: Chronische Infektionen der Nasennebenhöhlen und Atemwege wegen fehlender Reinigung durch die Kinozilien (S. 345), beim Mann meist Unfruchtbarkeit wegen Immotilität der Spermien. Zum Vollbild des Kartagener-Syndroms gehört außerdem ein Situs inversus (Lage der inneren Organe spiegelbildlich zur normalen Situation).

3.4 Intermediärfilamente

Intermediärfilamente (IF) sind 10 nm dicke Filamente, die in fast allen Zellen vorkommen (Abb. 3.**9**) (die meisten im Zytoplasma, einige im Zellkern). Sie sind **zugfest** und bilden ein **passives Stützgerüst**, eigene Motorproteine sind bisher nicht bekannt. Die IF zeichnen sich durch große biochemische Vielfalt aus: Es gibt über 60 verschiedene IF-Proteine, viele von ihnen sind jeweils für ein bestimmtes Grundgewebe charakteristisch. Das molekulare Bauprinzip ist jedoch stets gleich.

Molekulares Bauprinzip der Intermediärfilamente

Alle IF bestehen aus langen Molekülen mit Kopf, stabförmigem Mittelteil und Schwanz. Je zwei Moleküle treten parallel und gleichsinnig orientiert zu einem **Dimer** zusammen. Zwei Dimere wiederum lagern sich antiparallel (gegensinnig orientiert) und gegeneinander versetzt zu einem **Tetramer** zusammen. Diese sind die eigentlichen Bausteine. Sie polymerisieren über Zwischenstufen zu Filamenten.

IF erscheinen im Vergleich zu Mikrotubuli und Aktinfilamenten recht beständig, aber auch sie können rasch umgebaut werden. Beispielsweise findet vor der Zellteilung ein geregelter Zerfall der IF und gleich danach eine erneute Polymerisation statt. Außerdem ist entlang der ganzen Strecke eines IF reges Auswechseln der Bausteine möglich. Verschiedene **Begleitproteine** (z.B. das ubiquitär vorkommende **Plektin**) vermitteln die Anheftung der IF an Plasmamembran-Proteine (S. 33, 215, 533), die Verknüpfung der IF mit den Aktin- und Mikrotubulus-Systemen sowie die Bildung von dicken IF-Bündeln.

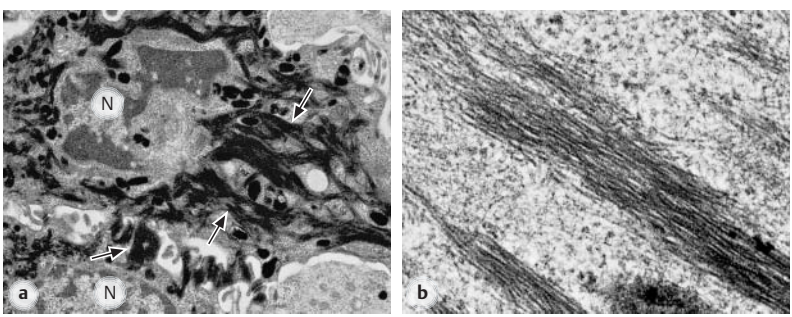


Abb. 3.**9** **Zytokeratinfilamente** in basalen Keratinozyten der menschlichen Haut. **a** Die **Pfeile** zeigen auf die dicken „Zöpfe“ aus Filamenten. **N**, Nukleus (tangential angeschnitten). **b** Filamentbündel bei höherer Vergrößerung. Vergr. 3000fach (a), 40 000fach (b).

Übersicht über die wichtigsten Intermediärfilamente

- **Zytokeratinfilamente** (Tonofilamente), Polymere aus jeweils 2 verschiedenen Zytokeratin-Typen: in Epithelien;
- **Vimentinfilamente**: in Zellen mesenchymaler Herkunft, z.B. Bindegewebs-, Fett-, Knorpel- und Knochenzellen, Gefäßendothel, Meningealzellen; außerdem in Myelin-bildenden Schwann-Zellen; sekundär auch in mobilen Epithelzellen von invasiv wachsenden Tumoren (Karzinomen);
- **Desminfilamente**: in allen Muskelgeweben;
- **Glia-Filamente** aus dem sauren Glia-Filament-Protein (*glial fibrillary acidic protein,* **GFAP**): in Astrogliazellen und in einscheidenden Schwann-Zellen des enterischen Nervensystems;
- **Neurofilamente**, Polymere aus drei verschiedenen Neurofilament-Proteinen: in Nervenzellen und ihren Fortsätzen;
- **Laminfilamente**, Polymere aus zwei verschiedenen Laminen. Sie bilden ein Netz (*Lamina*) unter der inneren Membran des Zellkerns.

Vielfalt der Zytokeratinfilamente. Die Zytokeratine sind eine besonders bunte Gruppe von IF-Proteinen, daher werden sie hier kurz besprochen. Es gibt über 25 „weiche" Zytokeratine. Diejenigen Epithelzellen, die für die Bildung von harten Hautanhangsgebilden (Haare, Nägel) zuständig sind, besitzen zusätzlich noch „harte" Zytokeratine, von denen mindestens 15 verschiedene Typen bekannt sind. Die Zytokeratine gliedern sich in zwei große Gruppen, die basischen und die sauren Typen. Das Dimer (s.o.) ist stets ein **Heterodimer** aus einem basischen und einem sauren Zytokeratin. Hieraus ergeben sich zahlreiche Kombinationen, die für die einzelnen Epithelarten charakteristisch sind und sich in einigen Fällen im Lebenslauf einer Epithelzelle sogar noch ändern können; z.B. Epidermis (S. 527): in den Zellen der Basalschicht die Zytokeratintypen ZK1 und 10, in den differenzierenden Schichten darüber ZK5 und 14.

Eine Reihe von **Erbkrankheiten** der Haut sowie der Herz- und Skelettmuskulatur beruhen auf Fehlern der IF (*Zytokeratin-* bzw. *Desminfilamente*) oder der IF-Begleitproteine (z.B. *Plektin*), was zu erheblichen Funktionsverlusten der betroffenen Gewebe führt (S. 216, 533). Die IF haben außerdem praktische Bedeutung in der **Tumordiagnostik**. Maligne Tumoren können die histologische Ähnlichkeit mit ihrem Herkunftsgewebe weitgehend verlieren. In solchen Fällen erfolgt die Zuordnung des Tumors zu einem Grundgewebe durch die immunhistochemische Identifizierung der IF-Typen. Beispiele: Zytokeratin-positiv, epitheliale Tumoren (Karzinome); GFAP-positiv, Tumoren der Astrozyten (Glioblastome).

4 Zellkontakte

Zellkontakte sind strukturell definierte Einrichtungen, mit denen Zellen sich aneinander oder an der Unterlage festhalten oder über die sie Nachrichten austauschen. Nach Bauweise und Funktion können drei Grundtypen von Zellkontakten unterschieden werden (Abb 4.**1**):

- **Adhäsionskontakte (Haftkontakte)** mit mechanischer Funktion verankern die Zellen in ihrer Umgebung, entweder an der Nachbarzelle (interzelluläre Haftkontakte: *Desmosomen* und *Adhärens-Kontakte*) oder an der Extrazellulärmatrix (Zell-Matrix-Kontakte: *Hemidesmosomen* und *Fokalkontakte*).
- **Verschlusskontakt** (**Barrierenkontakt**, *Zonula occludens = Tight junction*) versiegelt Interzellulärspalten.
- **Kommunikationskontakt** (*Nexus = Gap junction*) ermöglicht benachbarten Zellen den Austausch von kleinmolekularen Stoffen und koppelt sie dadurch elektrisch und metabolisch zu einer Funktionseinheit.

Gemeinsames molekulares Bauprinzip aller Zellkontakte sind spezifische **Transmembranproteine**, die die Verbindung herstellen und (außer bei Gap junctions) intrazellulär an das Zytoskelett angeschlossen sind. Zellkontakte erscheinen zwar dauerhaft; es sind jedoch **dynamische Einrichtungen**, die bei Bedarf rasch aufgelöst und auch wieder neu hergestellt werden können (S. 36).

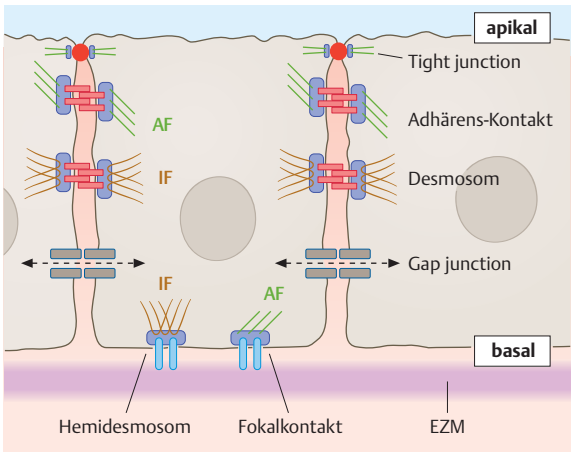


Abb. 4.**1** **Übersicht über die wichtigsten Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte. AF**, Aktinfilamente. **IF**, Intermediärfilamente (in Epithelzellen: Zytokeratinfilamente). **EZM** Extrazellulärmatrix.

4.1 Adhäsionskontakte, Haftkontakte

Fast jede Zelle hat das Bestreben, sich dauerhaft oder vorübergehend an ihrer Umgebung anzuheften (*Zelladhäsion*). Zahlreiche *Zelladhäsionsmoleküle* vermitteln die Haftung, ohne dass dies unbedingt im Elektronenmikroskop zu sehen wäre. **Adhäsionskontakte (Haftkontakte)** hingegen sind ultrastrukturell definierte Einrichtungen. Ein gemeinsames morphologisches Kennzeichen dieser Kontakte besteht darin, dass an der Innenseite der beteiligten Plasmamembranen eine Verdichtungszone (**Plaque**) liegt, an der Filamente des Zytoskeletts inserieren.

4.1.1 Molekularer Bau und Ultrastruktur der Haftkontakte

Ungeachtet der Vielfalt der Haftkontakte ist das **Bauprinzip** immer gleich, egal ob es sich um einen Kontakt zwischen zwei Zellen oder zwischen Zelle und Extrazellulärmatrix handelt (Abb. 4.**2**): Folgende Bausteine gehören dazu:

1. **Transmembranproteine**, die mit ihrer externen Domäne die Bindung an die Nachbarzelle oder die Extrazellulärmatrix herstellen: **Cadherine** bei Zell-Zell-Kontakten, **Integrine** bei Zell-Matrix-Kontakten.
2. **Plaque-Proteine** (Adaptor-Proteine), die die Verbindung zwischen dem intrazellulären Schwanz des Transmembranproteins und dem Zytoskelett vermitteln und/oder stabilisieren.
3. **Filamente** des Zytoskeletts: **Intermediärfilamente** bei Desmosomen und Hemidesmosomen, **Aktinfilamente** bei Adhärens- und Fokalkontakten. Durch die Kombination von Haftkontakten und Intermediärfilamenten entsteht ein Zugkräfte übertragendes Netz, das sich über den gesamten Zellverband und noch darüber hinaus bis zur Extrazellulärmatrix erstreckt. Ebenso wird das Aktin-Zytoskelett durch Haftkontakte zu einem transzellulären Netzwerk verbunden.

Einige der beteiligten Proteine sind in Abb. 4.**2** aufgeführt, die meisten werden im Text nicht weiter besprochen.

Interzelluläre Haftkontakte

Zwei Typen sind zu unterscheiden:

- **Desmosom**, Ansatzort von Intermediärfilamenten.
- **Adhärens-Kontakt**, Ansatzort von Aktinfilamenten; in Epithelien meist in Form einer Zonula adhaerens ausgebildet.

Die Transmembranproteine gehören in jedem Fall zur Großfamilie der **Cadherine** (*Ca^{2+}-dependent adhesion molecules*). Sie binden sich an Cadherine der Nachbarzelle. Die Unterschiede zwischen den beiden Kontakt-Typen beziehen sich auf die Geometrie, die Cadherin-Typen, die Plaque-Proteine und die innen angeschlossenen Filamente.

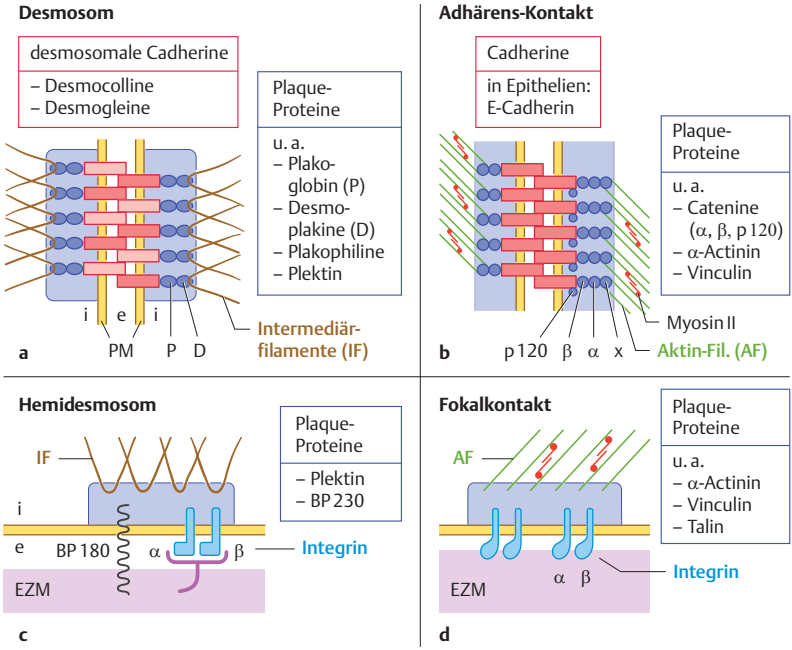


Abb. 4.2 **Haftkontakte**, Übersicht über die wichtigsten Typen und ihren molekularen Bau (vereinfachte Schemata). **a** **Desmosom**. **PM**, Plasmamembran. **e**, **i**, Extra- und Intrazellulärraum. Näheres s. Text. **b** **Adhärens-Kontakt** am Beispiel der Zonula adhaerens des Darmepithels. Ein noch nicht sicher identifiziertes Molekül (x) vermittelt zwischen α-Catenin und Aktinfilamenten. **c** **Hemidesmosom**. **EZM**, Extrazellulärmatrix. Weitere Einzelheiten s. Abb. auf S. 127ff, 532. **d** **Fokalkontakt**. Integrine bestehen aus α- und β-Einheit. Einzelheiten s. Text.

Das **Desmosom** ist eine *fleckförmig* umschriebene Kontaktstelle (Durchmesser ca. 0,3 µm; davon viele pro Zelle) (Abb. 4.**3**, 4.**4**). Die benachbarten Zellmembranen liegen hier genau parallel. Sie sind durch einen 20—40 nm breiten Spalt getrennt, der von feinfädigem Material durchquert wird. Auf der Innenseite der Membran liegt die Plaque als auffällige Verdichtungszone. Hier sind Intermediärfilamente durch Vermittlung von Adaptoren verankert. Der molekulare Bau ist in Abb. 4.**2a** gezeigt.

Vorkommen: In Epithelien (hier verbunden mit Zytokeratinfilamenten), besonders zahlreich in mehrschichtigen Plattenepithelien (S. 102, 529), aber auch in nicht-epithelialen Geweben: z.B. im Herzmuskel (verbunden mit Desminfilamenten, S. 228); zwischen den follikulären dendritischen Zellen des Lymphfollikels

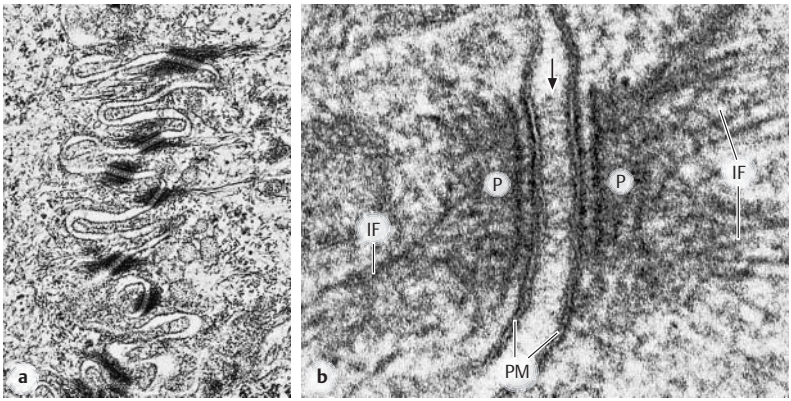


Abb. 4.3 **Desmosomen.** a Mehrschichtiges Plattenepithel, Ösophagus (Affe). Sieben Desmosomen sind gezeigt, die Zellgrenze verläuft im Zick-Zack. b Desmosom bei hoher Vergrößerung (Dünndarm-Epithel, Maus). **IF**, Intermediärfilamente. **P**, Plaque. **PM**, Plasmamembran. Im Interzellulärspalt (**Pfeil**) liegt feinfädiges Material (Äquivalent der externen Abschnitte der desmosomalen Cadherine). Vergr. 20 000fach (a), 150 000fach (b).

(S. 297, 308) und zwischen Meningealzellen der weichen Hirnhaut (S. 201) (in diesen beiden Fällen mit Vimentinfilamenten assoziiert).

Manche Patienten bilden **Autoantikörper** gegen Desmogleine, wodurch diese außer Funktion gesetzt werden. Die Desmosomen halten nicht, an der Haut und verschiedenen Schleimhäuten bilden sich intraepitheliale Blasen, das Epithel kann sich großflächig ablösen **(Pemphigus)**.

Der **Adhärens-Kontakt** ist in Epithelien meist als **Zonula adhaerens** (ZA) ausgebildet (Abb. 4.**4**), wodurch eine Zelle rundherum mit allen Nachbarzellen verbunden wird (*zonula* = Gürtel). Ultrastrukturell ist die ZA weniger auffällig als das Desmosom. Im Interzellulärspalt liegt nur wenig elektronendichtes Material, die Plaque ist weniger dicht, die einstrahlenden Aktinfilamente laufen *parallel* zur Membran und sind daher in senkrechten Schnitten durch die Zonula adhaerens quergeschnitten. Die Aktinfilamente begleiten die ZA rund um die Zelle, sie sind durch Myosin II verspannt und bilden daher einen kontraktilen Gürtel. **Vorkommen:** Alle einschichtigen und einige mehrschichtige Epithelien, Gefäßendothel, Mesothel; Retina (Stratum limitans externum, Abb. 26.**10**, S. 590). Adhärens-Kontakte mit anderer Geometrie, aber gleichem Bauprinzip sind die **Fascia adhaerens** (leistenförmig) im Glanzsteifen der Herzmuskulatur (Abb. 10.**11**, S. 288) und das **Punctum adhaerens**, z.B. an Synapsen (Abb. 9.**7**, S. 178). In der Myelinscheide (S. 191) sind die Wicklungen der Schwann-Zelle stellenweise durch Adhärens-Kontakte verbunden.

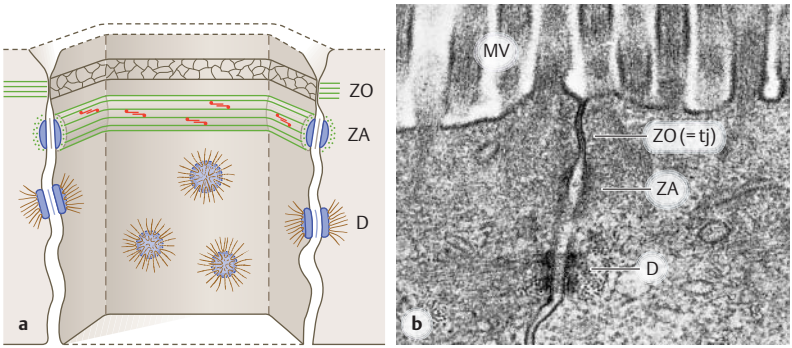


Abb. 4.4 **Junktionaler Komplex** (Schlussleistenkomplex) am Beispiel des Zylinderepithels. **a Schema**. Für die mittlere Zelle ist ein Aufblick auf die Innenseite der Plasmamembran gezeigt. Der Komplex besteht aus Zonula occludens (**ZO**) = Tight junction (**tj**), Zonula adhaerens (**ZA**) und Desmosom (**D**). Das Vorkommen der Desmosomen ist nicht auf den junktionalen Komplex beschränkt. Für die ZO ist das Netz der Verschlussleisten dargestellt, wie man es im Gefrierbruchbild sieht. Die ZA ist auf der Innenseite von einem kontraktilen Gürtel aus Aktinfilamenten (*grün*) und Myosin II (*rot*) begleitet. Intermediärfilamente *braun*. Plaques *blau*. **b EM-Bild**, Dünndarmepithel (Maus). **MV**, Mikrovilli. Vergr. 42 000fach.

Das Transmembranprotein der epithelialen Adhärens-Kontakte ist **E-Cadherin**, zu den Plaque-Proteinen gehören α-, β- und p120-Catenin, α-Actinin und Vinculin. In den Adhärens-Kontakten von nicht-epithelialen Geweben kommen andere Cadherine vor (z.B. **N-Cadherin** in der Herzmuskultur, **VE-Cadherin** im Gefäßendothel). Die an der Innenseite verankerten **Aktinfilamente** sind wichtig für die Aufrechterhaltung der Adhärens-Kontakte: Destabilisierung des Aktinzytoskeletts führt zur Lösung der Kontakte.

Der **junktionale Komplex (Schlußleistenkomplex, Haftkomplex)** kommt an den meisten einschichtigen und einigen mehrschichtigen Epithelien vor. Er besteht aus einer Kombination verschiedener Zellkontakte, die im apikalen Epithelbereich untereinander gestaffelt liegen (Abb. 4.4), und zwar von apikal nach basal

1. Zonula occludens (Tight junction) (s.u.),
2. Zonula adhaerens,
3. Desmosom.
Das Desmosom kann fehlen (z.B. im Gefäßendothel).

Zell-Matrix-Kontakte

Die Transmembranproteine der Zell-Matrix-Kontake sind **Integrine**. Diese spielen nicht nur bei den hier besprochenen Zellkontakten eine Rolle sondern bei sehr vie-

len Gelegenheiten, bei denen sich Zellen an der Extrazelluärmatrix (EZM, S. 126) oder vorübergehend an anderen Zellen (Abb. 12.**6** S. 276) festhalten. Unter den vielen Integrin-vermittelten Zell-Matrix-Verbindungen gibt es nur einige, die ultrastrukturell auffällig sind: z.B. Hemidesmosomen und Fokalkontakte. Beide Kontakt-Typen sind morphologisch durch **Plaques** auf der Innenseite der Plasmamembran gekennzeichnet, in denen Zytoskelett-Filamente inserieren (Abb. 4.**2**).

Hemidesmosomen (Typ I) sehen aus wie halbe Desmosomen (daher der Name). Sie verankern Epithelien, die starken Scherkräften ausgesetzt sind (z.B. alle mehrschichtigen Plattenepithelien, respiratorisches Epithel, Urothel, Myoepithelzellen), an der *Basallamina* (S. 127) und am darunter liegenden Bindegewebe. An den Plaques inserieren **Intermediärfilamente**. Ultrastruktur und molekulare Komponenten werden in anderen Kapiteln besprochen (S. 127ff., S. 532 Haut). Grundsätzlich ähnliche aber einfacher gebaute Hemidesmosomen (Typ II, nur mit Plektin und Integrinen ausgestattet) kommen auch an einschichtigen Epithelien (z.B. Darmepithel) vor.

Fokalkontakte sind verwandt mit Adhärens-Kontakten. Sie sind innen mit kontraktilen **Aktinfilamentbündeln** (z.B. „Stressfasern", S. 20) verbunden. Vorkommen: z.B. Gefäßendothel von Arterien (Anheftung an der Basallamina, S. 245); Anheftung von Zellen an glatten Fremdmaterialien im Körper; Muskel-Sehnen-Übergang (S. 221) in Skelett- und Herzmuskulatur. Auch die EZM-Verankerung des kontraktilen Apparats der glatten Muskelzelle (S. 234) entspricht einem Fokalkontakt, allerdings inserieren in diesem Fall zusätzlich Intermediärfilamente in den Plaques.

Exkurs: Die Adhäsionsmechanismen sind zahlreich, viele von ihnen sind ohne ultrastrukturelles Korrelat und werden hier nicht näher besprochen. Insgesamt gibt es mehrere Großfamilien von Zelladhäsionsmolekülen (Cadherine, Integrine, Selektine, Immunglobulin-artige Proteine, Proteoglykane). Eine besonders vielfältige Familie sind die **Integrine**, die in der Plasmamembran aller Zellen (außer Erythrozyten) zu finden sind. Es sind **Heterodimere** aus zwei Untereinheiten (**α, β**). Mindestens 18 verschiedene α- und 9 verschiedene β-Untereinheiten sind beim Menschen bekannt, die in 24 Kombinationen vorkommen. Daraus erklärt sich die große Zahl verschiedenster Integrin-abhängiger Adhäsionsphänomene.

Wesentliche Funktionen der Zelladhäsion sind z.B. Zell-Zell-Erkennung zur Bildung und Erhaltung geordneter Zellverbände, Anbindung des Zytoskeletts an die Zellumgebung, vorübergehende Anheftung von wandernden Zellen. Darüber hinaus ist für viele Adhäsionsmechanismen bekannt, dass die ihnen zugrunde liegenden Transmembranproteine Anschluss an intrazelluläre **Signalketten** haben („Signaling") (S. 126). Dadurch können sie in intrazelluläre Ereignisse eingreifen wie z.B. den Zellteilungszyklus (häufig als Bremse).

Dynamik der Haftkontakte. Die Transmembranproteine werden durch einen Endozytose-Exozytose-Zyklus (S. 59) ständig ausgetauscht. Dies eröffnet eine von vielen Möglichkeiten, Haftkontakte rasch umzubauen oder ganz zu lösen. In vielen physiologischen Situationen ist dies nötig (z.B. Zellteilung, **Zellwanderung** in der Embryonalenwicklung und Wundhei-

lung). Von den zahlreichen Mechanismen, die die Lösung von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakten herbeiführen können, seien hier einige genannt: (a) verstärkte Endozytose des Transmembranproteins; (b) Beseitigung der extrazellulären Domäne durch membranständige Proteasen; (c) Konformationsänderung der beteiligten Proteine durch Veränderung des Phosphorylierungsstatus, sodass der Zusammenhalt der molekularen Kette zusammenbricht; (d) Destabilisierung des angeschlossenen Zytoskeletts; (e) verminderte Expression der beteiligten Transmembranproteine.

Typisch für **Karzinome** (maligne epitheliale Tumoren) sind **Invasion** in die umgebenden Gewebe und Bildung von Absiedlungen (**Metastasen**). Dies beruht u.a. darauf, dass die Adhärens-Kontakte sich nach Verlust von E-Cadherin auflösen und die Zellen den Zellverband verlassen können (S. 94).

4.2 Verschlusskontakt (Barrierenkontakt)

Der Verschlusskontakt (**Tight junction**) in Form der **Zonula occludens** ist die am weitesten apikal gelegene Komponente des junktionalen Komplexes in einschichtigen und einigen mehrschichtigen Epithelien (Abb. 4.**4,** 4.**5**) sowie Gefäßendothelien. Die benachbarten Plasmamembranen sind in einer schmalen Zone, die gürtelförmig um jede Zelle herumläuft, durch die Transmembranproteine **Claudin** und **Occludin** so eng miteinander verbunden, dass der Interzellulärspalt hier versiegelt ist. Der *parazelluläre* Weg für die Diffusion von Wasser, hydrophilen Molekülen und Ionen steht somit nicht zur Verfügung. Dadurch bildet das Epithel eine **Diffusionsbarriere**, die zwei extrazelluläre Räume mit unterschiedlichen chemischen Milieus voneinander trennt (S. 100). Der Stoffaustausch kann nur durch die Epithelzellen hindurch (*transzellulär*) vonstatten gehen und wird von ihnen kontrolliert.

Ultrastruktur und molekularer Aufbau. Im senkrechten Schnitt durch die Tight junction sieht es so aus, als ob die äußeren Lamellen der benachbarten Plasmamembranen an mehreren Stellen punktförmig miteinander verschmolzen seien. Hierbei handelt es sich um die Anschnitte der **Verschlussleisten**, an denen die beiden Plasmamembranen durch **Transmembranproteine** miteinander „vernietet" sind. Auf der Innenseite der Membranen liegt eine Plaque, die aber weniger auffällig ist als bei den Adhärenskontakten.

Wichtige Komponenten der Verschlussleisten sind die „Leistenproteine" **Claudin** und **Occludin**. Claudin tritt in ca. 24 Isoformen auf und ist für die *spezifische* Funktion einer Tight junction entscheidend. Der Verschluss entsteht dadurch, dass die externen Domänen der Leistenproteine seitlich sowie End-zu-End miteinander verbunden sind (Abb. 4.**5b**). Meist sind mehrere solche Leisten untereinander gestaffelt oder zu einem netzförmigen System angeordnet (Abb. 4.**4a**). Die intrazelluläre Domäne der Leistenproteine ist mittels **Adaptor-Proteinen** (u.a. Zonula occludens-Proteine *ZO-1, ZO-2*) an **Aktinfilamente** geknüpft.

Tight junctions müssen **mechanisch abgesichert** werden, sonst halten sie nicht. Dies wird erreicht (a) durch die unmittelbare Nachbarschaft zu mechanischen Kontakten, meist einer *Zonula adhaerens*; (b) durch Tight junction-spezifische Adhäsionsproteine (*JAM, junctional adhesion molecules*). Achtung: In den Schemazeichnungen dieses Buches sind bei der Darstellung von Tight junctions die mechanischen Kontakte der Übersichtlichkeit halber meist weggelassen.

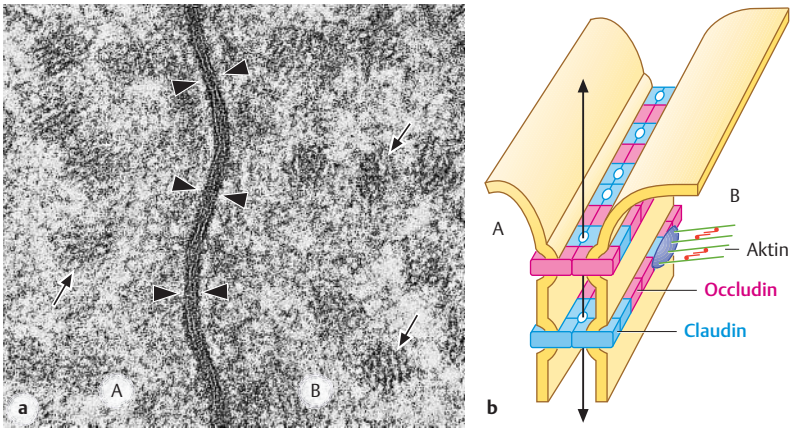


Abb. 4.5 **Zonula occludens** (**Tight junction**) a EM-Bild. Dieser Flachschnitt durch die apikale Region des Dünndarm-Epithels (Maus) verläuft genau in der Ebene der Zonula occludens (**Pfeilköpfe**). Ein Interzellulärspalt zwischen Zelle A und B ist nicht zu erkennen, die Plasmamembranen erscheinen verschmolzen. **Pfeile** weisen auf quergeschnittene Wurzeln der Aktinbündel (Binnengerüst der Mikrovilli, vgl. Abb. 3.**3**, S. 22). b Räumliche Darstellung von zwei Verschlussleisten, bestehend aus Occludinen (*rot*) und Claudinen (*blau*). Auf der Innenseite inserieren über Adaptorproteine kontraktile Aktinbündel. Die Claudine können durch spezifische Poren selektive Permeabilität für Wasser oder bestimmte Ionen erzeugen. Vergr. 90 000fach (a).

Permeabilität der Tight junctions. Hier muss erwähnt werden, dass die Tight junctions unterschiedlicher Epithelien nicht alle gleich dicht sind für Wasser und Ionen. Vielmehr gibt es eine ganze Skala von „ziemlich dicht" (z. B. Endothel der Hirnkapillaren, distale Tubuli und Sammelrohre der Niere) bis „ziemlich leck" (z.B. Dünndarmepithel, proximale Tubuli der Niere, Endstücke exokriner Drüsen). Lecke Tight junctions weisen **Lücken in den Verschlussleisten** auf. Die Permeabilität ist außerdem umgekehrt proportional zur Zahl der Verschlussleisten und zudem abhängig von der Ausstattung mit verschiedenen **Claudin-Typen**. Für einige Claudine wurde gezeigt, dass sie „Poren" für Wasser und/oder bestimmte Ionen bilden. Diese verleihen den Tight junctions eine **selektive Durchlässigkeit**.Im Übrigen werden Tight junctions auf molekularer Ebene ständig umgebaut. Das gibt dem Epithel die Möglichkeit, die parazelluläre Durchlässigkeit zu verändern.

„Zaun“ um die apikale Plasmamembran. Eine weitere wichtige Funktion der gürtelförmigen Tight junction besteht darin, dass sie bei Epithelzellen eine strikte Grenze zwischen der apikalen und basolateralen Plasmamembran-Domäne bildet. Die Tight junction verhindert die Lateraldiffusion der Membranproteine in der Lipiddoppelschicht und sorgt so dafür, dass sich apikale und basolaterale Proteine – jeweils mit spezifischen Funktionen betraut – nicht vermischen. Hierauf unter anderem beruht die polare Bau- und Funktionsweise der gesunden Epithelzellen.

4.3 Kommunikationskontakt (Nexus, Gap junction)

Durch Gap junctions werden mehrere Zellindividuen zu einer Funktionseinheit koordiniert, sodass sie sich bezüglich elektrophysiologischer und metabolischer Eigenschaften wie *eine* Zelle verhalten (z.B. Epithelzellen; Herzmuskelzellen, S. 228, 261; glatte Muskelzellen, S. 232; Osteozyten, S. 148). Außerdem spielen die Gap junctions für die Ernährung mancher Zellen eine Rolle (z.B. Linsenzellen, S. 580; Myelinscheide, S. 190, Oozyte, S. 494). Nervenzellen können mittels Gap junctions **elektrische Synapsen** untereinander ausbilden (S. 176).

Aufbau der Gap junction. Jede Gap junction ist ein fleckförmiger Bereich (Durchmesser ca. 0,3 µm, davon viele pro Zelle), in dem die benachbarten Plasmamembranen im Ultradünnschnitt, bei sehr hoher Auflösung betrachtet, durch einen schmalen Spalt (3 nm) getrennt zu sein scheinen (daher „gap junction“). Dieser ist jedoch durch zahlreiche molekulare „Verbindungsröhren“ überbrückt, die ein hydrophiles Inneres besitzen. Über diese Röhren kommunizieren die Intrazellulärräume der benachbarten Zellen miteinander (Abb. 4.**6**). Die Röhren sind so eng (ca. 2 nm), dass nur Ionen und kleine Moleküle passieren können (z.B. Glucose, Signalstoffe, Molekulargewicht < 1 kDa). Die lichte Weite ist regulierbar. Beispielsweise schließen sich die Röhren bei hoher zytosolischer Ca^{2+}-Ionenkonzentration (tödlich für jede Zelle), sodass die Schädigung sich nicht über den ganzen Zellverband ausbreitet.

Die **molekularen Bausteine** der Gap junctions sind die **Connexine.** Dies sind Transmembranproteine, die sich zu sechst unter Bildung eines halben Kanals (**Connexon**) zusammenlegen. Der vollständige Verbindungskanal entsteht dadurch, dass sich zwei Connexone der benachbarten Zellen End-zu-End aneinander lagern.

Es gibt mindestens 20 Connexin-Gene beim Menschen. Die verschiedenen **Connexin-Isoformen** werden nach ihrem Molekulargewicht bezeichnet, z.B. Connexin 43 (Molekulargewicht 43 kDa) im Herzmuskel. Häufig besteht eine Gap junction aus mehreren Isoformen. Die funktionelle Bedeutung dieser Vielfalt ist nicht in allen Einzelheiten geklärt; vermutlich ist die Durchgängigkeit der Kanäle je nach Connexin-Muster unterschiedlich regulierbar. Für die Herzmuskulatur ist bekannt, dass das Connexin-Muster Einfluss auf die elektrische Leitungsgeschwindigkeit hat (S. 263).

Menschen mit **erblichen Defekten** bestimmter Connexine erleiden schwere Funktionseinbußen: z.B. Connexine 26, 30, 31 (Innenohr, S. 569) → Taubheit; Connexin 32 (Myelinscheiden, S. 188) → Degeneration der peripheren Nerven; Connexine 46 und 50 (Linse, S. 580) → angeborene Linsentrübung.

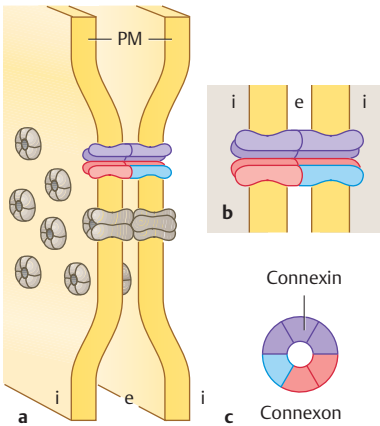


Abb. 4.6 **Gap junction** (Nexus) (Schema). **a** Der Spalt zwischen zwei Zellen ist in der Zeichnung durch acht Verbindungskanäle überbrückt, die für Stoffe mit einem Molekulargewicht < 1 kDa durchgängig sind. Tatsächlich kommen auf die Gesamtfläche einer Gap junction Hunderte bis einige Tausend Verbindungskanäle. **b**, **c** Längs- und Querschnitt durch einen Verbindungskanal bei höherer Vergrößerung. Zwei Halbkanäle (**Connexone**), von denen jeder aus 6 Connexinen besteht (im gezeigten Fall drei verschiedene Connexintypen), treffen sich unter Bildung des Kanals. **PM**, Plasmamembran. **e**, **i**, Extra- und Intrazellulärraum.

5 Zellorganellen und Zytosol

Zellorganellen sind intrazelluläre Kompartimente, die von einer eigenen Biomembran umgeben und dadurch vom wässrigen Grundmedium der Zelle (**Zytosol**) abgegrenzt sind. Jedes Zellorganell erfüllt spezifische Aufgaben, die auf S. 6/7 schon kurz genannt wurden. Die verschiedenen Organellen kooperieren miteinander und betreiben regen Austausch von Inhaltsstoffen und Membranen. Dennoch weist jedes Organell strukturelle und biochemische Eigenschaften auf, durch die es von anderen Organellen unterschieden werden kann.

5.1 Endoplasmatisches Retikulum und Ribosomen

Das **Endoplasmatische Retikulum** (**ER**) ist ein System von kommunizierenden flachen Zisternen und Schläuchen. Die Membranen der **rauen ER** (**rER**) sind auf der zytosolischen Seite dicht mit Ribosomen besetzt (Funktion s.u.). Das **glatte ER** (**gER**), das vorwiegend in Form von Schläuchen auftritt, ist frei von Ribosomen. Seine Membranen sind der Sitz von Enzymen, die (je nach Zellart) Lipide oder Steroidhormone synthetisieren oder bestimmte körpereigene und -fremde Stoffe „entgiften".

Ribosomen sind zwar *keine* Organellen, sondern Komplexe aus ribosomalen RNA (rRNA) und Proteinen. Sie werden aber hier besprochen, weil das raue ER mit ihnen eine funktionelle Einheit bildet. Ribosomen können auch – unabhängig vom rER – im Zytosol verteilt liegen, meist als Ribosomengruppen (**Polyribosomen**). Alle Proteine der Zelle werden an Ribosomen synthetisiert: Sekretorische Proteine an den ER-assoziierten Ribosomen, Proteine für das Zytosol an den Polyribosomen.

5.1.1 Ribosomen

Die Ribosomen (Größe ca. 20 nm) sind der Sammelpunkt, an dem alle an der Proteinsynthese beteiligten Faktoren zusammentreffen. Die Ribosomen setzen sich aus einer *größeren* und einer *kleineren Untereinheit* zusammen. Jede Untereinheit besteht aus rRNA und diversen Proteinen. Nach Montage der Bestandteile im Nukleolus (S. 72) verlassen die Untereinheiten getrennt den Kern durch die Kernporen und liegen zunächst frei im Zytosol. Nach Bindung der kleineren Untereinheit an eine Boten-RNA (mRNA) legen sich die Einheiten zu einem kompletten Ribosom zusammen und die Proteinsynthese beginnt. Das Ribosom wandert an dem langen Faden der mRNA entlang, während die einzelnen Aminosäuren von den Transfer-RNA (tRNA) herbeigeschafft und entsprechend den Anweisungen der mRNA aneinander gehäkelt werden.

Ist das im Entstehen begriffene Protein für den Export, für Lysosomen oder für Membranen bestimmt, so heften die Ribosomen sich alsbald an das rER und fahren hier mit der Synthese fort (s.u.). Ist das Protein für das Zytosol der Zelle bestimmt (z.B. Hämoglobin in den Erythrozytenvorstufen) oder soll es später in die Mitochondrien oder Peroxisomen verfrachtet werden, so verbleiben die Ribosomen während der gesamten Synthese im Zytosol. Da immer mehrere Ribosomen an einem mRNA-Faden hängen, entstehen Ribosomengruppen (**Polyribosomen, Polysomen**).

5.1.2 Raues ER

Die Zisternen des rER stehen mit der perinukleären Zisterne (S. 71) und mit den Schläuchen des gER in Verbindung (Abb. 1.**1**, 5.**1**). In Zellen mit sehr reger Proteinsekretion (z.B. exokrines Pankreas, S. 410; Plasmazellen, S. 291) nimmt das rER (**Ergastoplasma**) den größten Teil des Zellvolumens ein. Handelt es sich um polar gebaute Zellen (z.B. exokrin sezernierende Epithelzellen, Abb. 1.**1b**, S. 5), so liegt das rER meist an der Zellbasis. In Nervenzellen ist es in mehrere große Felder gegliedert. Da sich Ribosomen aufgrund ihrer Negativladungen gut mit kationischen (basischen) Farbstoffen (z.B. Hämatoxylin) anfärben lassen, sind Zellen mit hochaktiver Proteinsynthese, also alle Ribosomen-reichen Zellen, lichtmikroskopisch an ihrem **basophilen Zytoplasma** zu erkennen (in Nervenzellen *Nissl-Schollen*, S. 173). Die Basophilie gilt auch für Zellen, in denen die Proteinsynthese an Polyribosomen im Zytosol stattfindet (z.B. frühe Vorstufen der Erythrozyten, S. 283; Zentroblasten im Keimzentrum des Lymphfollikels, S. 308).

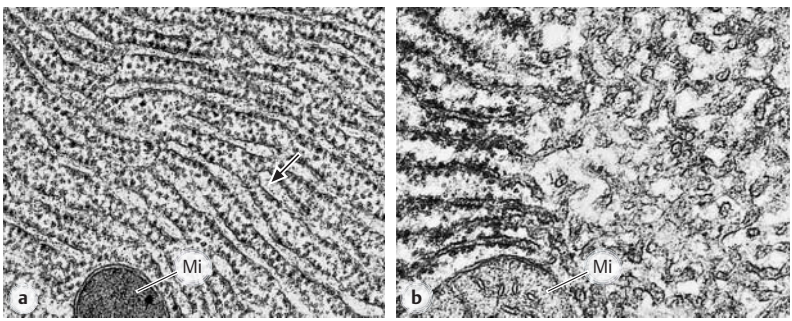


Abb. 5.**1** **Endoplasmatisches Retikulum**. **a** **Raues ER** (rER), exokrine Drüsenzelle, Pankreas (Maus). Der **Pfeil** zeigt auf das Lumen einer Zisterne. **Mi**, Mitochondrium. **b** **Glattes ER** (gER), Hepatozyt (Ratte). In diesem Fall ist das gER vermehrt (Ausdruck einer Enzyminduktion infolge Behandlung mit einem Arzneistoff; s. Text). In der linken Bildhälfte ist die Verbindung zwischen den Zisternen des rER und den Schläuchen des gER zu sehen. Vergr. 30 000fach (a), 37 000fach (b).

Ein Proteinmolekül, das am rER synthetisiert werden soll, beginnt mit einer bestimmten Folge von Aminosäuren (**Signalsequenz**). Diese bewirkt, dass das betreffende Ribosom an die zytosolische Seite der ER-Membran angeheftet wird. Die im Entstehen begriffene Aminosäurekette wird nun Schritt für Schritt vermittels einer Protein-Pore (**Translokationskanal**) durch die ER-Membran in das Innere der Zisterne hindurchgefädelt, während die Signalsequenz abgeschnitten wird. Wenn es sich um ein Transmembranprotein handelt, bleiben bestimmte Abschnitte in der ER-Membran stecken. Über die weitere Bearbeitung der Proteine innerhalb des rER-Lumens (u.a. Glykosylierung, Faltung) informieren Biochemie-Bücher. Vom rER wird das Protein, wenn es richtig gefaltet ist, mittels Transportvesikeln zum Golgi-Apparat verfrachtet (s.u.). Falls das Protein die **Qualitätskontrolle** im rER nicht erfolgreich übersteht (z.B. wegen Fehlfaltung), wird es im ER zurückgehalten und dann durch die ER-Membran hindurch ins Zytosol transportiert, wo es von Proteasomen abgebaut wird (S. 68).

5.1.3 Glattes ER

Die Membranen des gER sind Sitz von Enzymen für die Synthese von *polaren Lipiden*, von *Cholesterin* und *Neutralfetten* oder von *Steroidhormonen* (Nebennierenrinde, S. 429; Gonaden, S. 476, 496). In der Leberzelle (Abb. 5.**1b**) dient das gER zusätzlich dem Metabolismus von schlecht wasserlöslichen körpereigenen und körperfremden Stoffen (z.B. Steroidhormone, Bilirubin, diverse Arzneistoffe). Diese werden von den Enzymen des gER in wasserlösliche Metaboliten überführt und dadurch ausscheidungsfähig gemacht (S. 402).

Bemerkenswert ist die Reaktion der Leberzelle auf ein erhöhtes Angebot eines zu verarbeitenden Arzneistoffes: Die gER-Membranen und die darin enthaltenen Enzyme des Arzneistoff-Metabolismus werden vermehrt (**Enzyminduktion**). Dies ist von praktisch-medizinischer Bedeutung (beschleunigter Abbau und verkürzte Wirkungsdauer aller Arzneistoffe, die über diesen Weg verarbeitet werden).

5.2 Golgi-Apparat, Sekretion

Der Golgi-Apparat (GA) ist ein Stapel von flachen glattwandigen Zisternen, in denen die aus dem rER angelieferten Proteine weiter bearbeitet werden, u.a. werden hier die Oligosaccharidketten der Glykoproteine verändert und es findet die **Sortierung** der Proteine und Membranen für die verschiedenen Bestimmungsorte statt. Die für den Export bestimmten Proteine werden in membranbegrenzte **Sekretvesikel** oder **Sekretgranula** abgepackt. Der Inhalt wird durch **Exozytose** nach außen abgegeben.

5.2.1 Golgi-Apparat

Der GA liegt meist in Kernnähe, sekretorisch aktive Zellen und Neurone können mehrere Golgi-Apparate (Golgi-Felder) besitzen. Der GA besteht aus einem Stapel flacher, leicht gebogener Zisternen (Konvexität dem rER zugewandt) (Abb. 5.**2**). An den Rändern der Zisternen schnüren sich Vesikel ab, die zahlreich in der Umgebung des GA liegen.

Die aus dem rER angelieferten Proteine machen bei der Passage durch den GA schrittweise eine Reifung durch. Entsprechend ist der GA in mehrere Regionen gegliedert: Er beginnt mit der **Cis-Region** (auf der konvexen Seite des Zisternenstapels) und endet mit der **Trans-Region** auf der konkaven Seite (Abb. 5.**3**). Hier zergliedern sich die Zisternen in ein Netz aus Schläuchen (**Trans-Golgi-Netzwerk, TGN**), von denen sich Vesikel abschnüren. Das TGN ist die **Sortierung- und Verpackungsstation** für die aus der Synthese-Maschine ankommenden Proteine und Membranbestandteile, die zu verschiedenen Bestimmungsorten verschickt werden sollen: (**a**) zur Plasmamembran (Sekretion, s.u.); (**b**) zum Endosomen-Lysosomen-System (S. 48). Zugleich ist das TGN auch Empfangsstation für Rücklieferungen aus dem Endosomen-Lysosomen-System.

Die **Dynamik des Golgi-Apparates** (Abb. 5.**3**) ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Zur Zeit gilt allgemein folgende Vorstellung: An der ER-Golgi-Übergangsregion entstehen durch Fusion von Vesikeln, die aus dem ER abgeschnürt wurden, laufend neue Golgi-Zisternen. Diese rücken – unter fortschreitender Reifung des Inhalts – allmählich von der Cis- zur

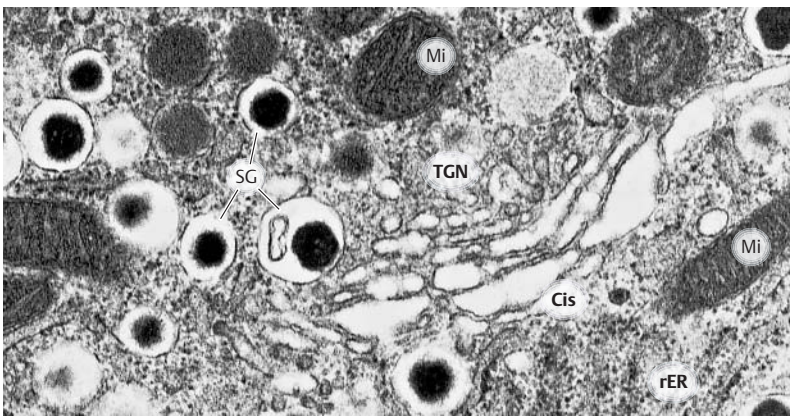


Abb. 5.**2** **Golgi-Apparat und Sekretgranula** (**SG**), Insulin-produzierende Zelle, Pankreas-Insel (Maus). **Cis** und **TGN**, Cis-Region und Trans-Golgi-Netz. **Mi**, Mitochondrium. **rER**, raues ER. Vergr. 30 000fach.

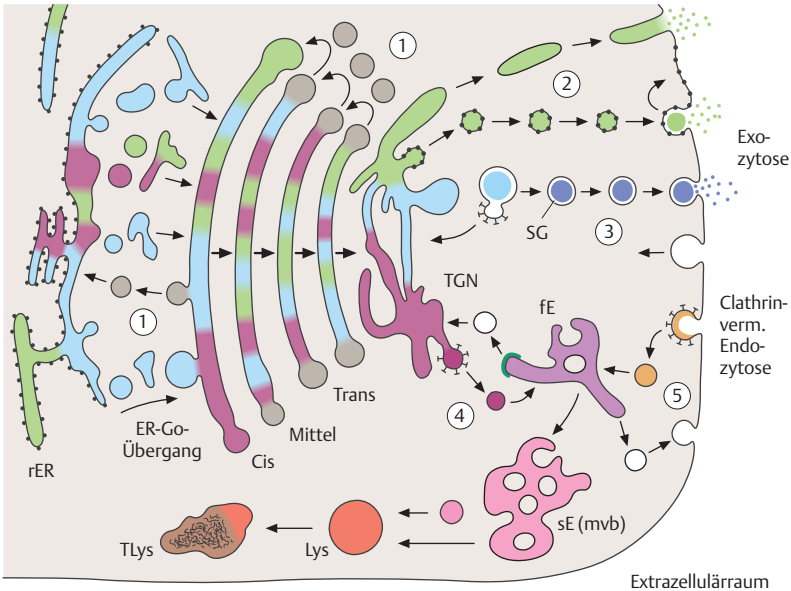


Abb. 5.3 **Golgi-Apparat und Wege der Sekretion und Endozytose** (Schema). **(1)** Proteinsynthese und Ansammlung verschiedener Proteine in den rER-Zisternen. Am ER-Go-Übergang Entstehung von Go-Zisternen durch Fusion von aus dem ER abgeschnürten Vesikeln. Graues Vesikel: Rückführung von ER-Proteinen. Aufstieg und Reifung der Golgi-Zisternen, bis sie sich in das Trans-Golgi-Netz (**TGN**) aufgliedern. Rückführung der Golgi-Enzyme zu nachrückenden Zisternen (*graue* Vesikel). Im TGN Sortierung der Proteine und Verschickung auf getrennten Wegen. (**2**) **Konstitutive Sekretion**, Abschnürung von Vesikeln und Schläuchen, die nur die grünen der drei symbolisierten Proteinarten enthalten; Transport zur Plasmamembran, Ausschüttung durch Exozytose. Die Vesikelmembran kann Teil der Plasmamembran werden und ihr dadurch neue Proteine und Lipide zuführen (*schwarze* Punkte). (**3**) **Regulierte Sekretion**, Abschnürung von Vesikeln, die durch Clathrin-vermittelte Abtrennung von Membranmaterial (→ zurück zum TGN) verkleinert werden und reifen. Dann weisen sie einen dichten Kern auf und werden als Sekretgranula (**SG**) bezeichnet. Transport zur Plasmamembran, Exozytose nur nach Stimulus. Rückgewinnung der Vesikelmembran. (**4**) **Verschickung lysosomaler Enzyme**: Enzym im TGN an einen membranständigen Rezeptor gebunden; Abschnürung der Transportvesikel mithilfe eines Clathrin-Mantels (→ „Stachelsaumvesikel“); Fusion mit dem frühen Endosom (**fE**), wo das Enzym vom Rezeptor abdissoziiert. Rückführung des Rezeptors zum TGN (*weißes* Vesikel, Abschnürung vom fE mittels des Retromer-Komplexes, *grüner* Belag); das Enzym wird zum späten Endosom (**sE**) und von dort zum Lysosom (**Lys**) weitergeschickt, oder das sE reift zum Lys. (**5**) **Clathrin-vermittelte Endozytose**, Aufnahme eines Stoffes unter Bildung eines Stachelsaumvesikels, Abwurf des Clathrin-Mantels, Fusion mit fE, hier evtl. Lösung des Liganden vom Rezeptor und Rückführung des Rezeptors zur Plasmamembran (*weißes* Vesikel). Verschickung des endozytierten Materials vom fE zum sE oder Reifung des fE zum sE. Das sE erscheint oft als „multivesicular body“ (**mvb**), die inneren Vesikel sind durch Einfaltung der Membran entstanden. **TLys**, Telolysosom (Endstation), beladen mit unverdaulichem Material. - Nicht dargestellt sind Autophagie (S. 52) und Phagozytose (S. 54) als Mechanismen der „Müllzufuhr“ zum Lysosom.

Transseite vor und zergliedern sich dort in das TGN. Die Enzyme, die für die einzelnen GA-Regionen typisch und für die sukzessive Bearbeitung der Exportproteine notwendig sind, werden in Transportvesikeln von fortgeschrittenen zu nachrückenden Zisternen zurückgebracht. ER-eigene Proteine, die bis zum Cis-Golgi mitgeschleppt wurden, werden in Vesikeln zum ER zurückgeführt.

Vesikulärer Transport. Dies ist ein allgemeines Prinzip, das der Verschickung von Membranen und löslichen Proteinen innerhalb der Zelle dient: Verpackung des Proteins in ein membranbegrenztes Transportvesikel (rund oder schlauchförmig), das aus der Membran des Geber-Kompartiments abgeschnürt wird; Transport des Vesikels mittels des Zytoskeletts (Mikrotubuli und/oder Aktin mit den zugehörigen Motorproteinen); Vereinigung des Vesikels mit dem Empfänger-Kompartiment durch Fusion der Membranen (Membranverkehr, S. 59 f).

5.2.2 Sekretion

Sekretion bedeutet im vorliegenden Zusammenhang die Abgabe von Syntheseprodukten. Die häufigste Sekretionsmechanismus ist die **Exozytose**: Verpackung der Exportstoffe in Vesikel oder Speichergranula (s.u.); Fusion der Vesikel- oder Granulum-Membran mit der Plasmamembran; Entleerung des Inhalts in den Extrazellulärraum.

Konstitutive Sekretion. Viele Zellen schütten kontinuierlich Proteine aus, wie z.B. Bestandteile der Extrazellulärmatrix (S. 117) oder des Blutplasmas (S. 265). Die Syntheseprodukte werden im TGN in morphologisch uncharakteristische **Sekretvesikel** verpackt und ohne Zwischenlagerung kontinuierlich per Exozytose sezerniert.

Regulierte Sekretion. Manche Zellen synthetisieren biologisch hochwirksame Stoffe (z.B. Hormone, Verdauungsenzyme) auf Vorrat und sezernieren diese nur auf spezifische Reize hin. Als Vorratsspeicher dienen **Sekretgranula**, membranbegrenzte Organellen von meist definierter Größe und Gestalt, die geradezu kennzeichnend für die betreffende Zellart sind (Abb. 5.**2**). Sie werden als unreife Vesikel vom TGN abgeschnürt und reifen zu Sekretgranula mit elektronendichtem Kern heran, in dem das Exportprotein in hoher Konzentration aggregiert ist. Außer dem Exportprotein können darin Enzyme enthalten sein, die die letzten Reifungsschritte des Proteins katalysieren (z.B. Proinsulin → Insulin). Aufgrund einer Protonenpumpe in der Membran (vgl. Abb 5.**5**) herrscht in den Sekretgranula ein mäßig saurer pH.

Die Stoffe für konstitutive und regulierte Sekretion werden im TGN voneinander getrennt und in die beiden unterschiedlichen Bahnen dirigiert. Die Mechanismen, die für diese **Sortierung** und für die Bildung und Abschnürung der Vesikel aus dem TGN verantwortlich sind, sind vielfältig und noch nicht in allen Teilen befriedigend geklärt.

Exozytose

Durch den Mechanismus der Exozytose gelingt es der Zelle, vesikulär abgepackte, hydrophile (also nicht-membrangängige) Stoffe in den Extrazellulärraum (EZR) auszuschütten, ohne dass eine Verbindung zwischen Zytosol und EZR entsteht. Durch die Fusion der Vesikelmembran mit der Plasmamembran entsteht eine Ω-Figur mit einer Öffnung, durch die der Inhalt des Vesikels in den EZR austreten kann (Abb. 5.**3**). Exozytose-Figuren sind ultrastrukturell selten zu finden, weil die Figur rasch verstreicht und die Vesikelmembran vorübergehend Teil der Plasmamembran wird, bevor sie durch **kompensatorische Endozytose** zurückgeholt und erneut verwendet wird (**Membran-Rezirkulation**). Das Prinzip der Exozytose gilt auch für alle **Neurotransmitter an Synapsen** (S. 177). Nicht immer ist die Ausschüttung eines Produktes Zweck der Exozytose; oft dient sie vielmehr der **Einfügung neuen Membranmaterials** in die Plasmamembran („nicht-sekretorische Exozytose"). Beispiele hierfür werden auf S. 59 genannt.

Die molekularen Mechanismen der Exozytose können hier nicht detailliert besprochen werden (siehe Membranverkehr, S. 60, und Synapse, S. 181). Ein Faktor, der schon lange als Vermittler zwischen Reiz und Sekretion bekannt ist (**Stimulus-Sekretions-Kopplung**), ist die lokale Erhöhung der zytosolischen **Ca^{2+}-Konzentration**.

Andere Sekretionsmechanismen. Es sei darauf hingewiesen, dass noch andere Arten der Sekretion existieren, die an anderen Stellen besprochen werden: **Apokrine Sekretion** (Apozytose) und **holokrine Sekretion** (Abb. 7.**7**, S. 107). Bei der **ekkrinen Sekretion** werden Moleküle oder Ionen einzeln, meist unter Energieaufwand, durch die Plasmamembran transportiert (z.B. Sekretion von Hyaluronan, S. 125; von Gallensäuren in der Leber, S. 404; von Protonen im Magen, S. 375; von NaCl und Wasser durch die kleinen Schweißdrüsen, S. 543). Schließlich gibt es Zellen, die hydrophobe Steroidhormone (S. 415) synthetisieren, welche als einzelne Moleküle die Membran **passiv** durchqueren und daher keine besonderen Maßnahmen erfordern. **Unkonventionelle Proteinsekretion:** Einige Proteine (z.B. bFGF = *basic fibroblast growth factor*, Interleukin-1), die im Zytosol (also ohne Mitwirkung von rER und Golgi-Apparat) hergestellt werden, erreichen durch noch nicht völlig geklärte Mechanismen den EZR.

5.3 Lysosomen, Endosomen, Endozytose, Membranverkehr

Lysosomen sind ca. 0,5 µm große Zellorganellen, die über 50 verschiedene hydrolytische Enzyme und eine hohe Protonenkonzentration (ca. pH 4.5) enthalten. Die Lysosomen sind für den Abbau von Makromolekülen zuständig, die ihnen in Vesikeln und Vakuolen zugeliefert werden („Müllbeseitigung"). Das abzubauende Material stammt entweder aus der Zelle selbst (**Autophagie**), oder die Zelle nimmt es aus dem Extrazellulärraum auf (**Endozytose, Phagozytose**). Das endozytierte Material gelangt meist nicht direkt zu den Lysosomen sondern durchläuft mehrere „Vorzimmer" (*prälysosomale Kompartimente*), nämlich eine Abfolge von Vakuolen mit zunehmend saurem pH, die als **Endosomen** zusammengefasst werden (Abb. 5.**3**).

In der Zelle findet reger **Membranverkehr** statt. ER, Golgi-Apparat, Endosomen, Lysosomen, Sekretvesikel und Plasmamembran stehen in vielfältigem Austausch, der genau geregelt ist. Ein Grundphänomen dabei ist die **Fusion und Trennung von Membranen**.

Endosomen-Lysosomen-System. Im Gegensatz zu den meisten anderen Zellorganellen sind **Lysosomen** und erst recht die mit ihnen assoziierten **Endosomen** und Transportvesikel morphologisch nicht alle klar definiert. Außerdem besteht zwischen Lysosomen und diversen Vesikeln und Vakuolen reger Austausch von Membranen und Inhaltsstoffen, sodass die molekularen Merkmale der einzelnen Kompartimente sich überlappen. Daher wird der ganze Apparat übergreifend als Endosomen-Lysosomen-System bezeichnet.

Endosomen sind vakuoläre Zellorganellen, die ein durch Endozytose (S. 52) aufgenommener Stoff durchläuft, ehe er in den Lysosomen landet. Vakuolen, in denen der Stoff mehrere Minuten nach der Endozytose erscheint, werden als **frühe Endosomen** bezeichnet; die, in denen er sich nach ca. einer Stunde anreichert, werden **späte Endosomen** genannt. In allen Endosomen herrscht ein saurer pH zwischen 6 und 5. Die späten Endosomen weisen oft interne Vesikel auf und werden dann auch als „**Multivesicular bodies**" bezeichnet (Abb. 5.**3**). Diese Formation kommt dadurch zustande, dass, beginnend schon im frühen Endosom, die Membran sich in das Organell hinein einbuchtet und in Form von Vesikeln abgeschnürt wird. Diese werden wie die übrigen Inhaltsstoffe eines späten Endosoms nach Ankunft im Lysosom abgebaut. Mittels dieses Mechanismus kann die Zelle Plasmamembran-Proteine (z.B. Rezeptoren für Hormone und Wachstumsfaktoren) beseitigen.

5.3.1 Lysosomen

Lysosomen sind runde oder ovale, seltener tubuläre Organellen, die meist mit einer elektronendichten Masse (Matrix) gefüllt sind (Abb. 5.**4**), Erscheinungsbild und Größe sind jedoch sehr variabel. Oft ist für die eindeutige Identifizierung der histochemische Nachweis eines lysosomalen Enzyms oder Membranproteins erforderlich (Abb. 5.**4b**,**c**).

Vorkommen und Funktion. Lysosomen kommen in allen Zellen (außer Erythrozyten) vor. Jede Zelle benötigt sie für den Abbau von abgenutzten oder überflüssigen Bestandteilen ihres eigenen Haushalts sowie von endozytierten Makromolekülen. Besonders reichlich sind Lysosomen in solchen Zellen, die im Rahmen ihrer spezifischen Funktion ständig viele Makromoleküle durch Endozytose aufnehmen und

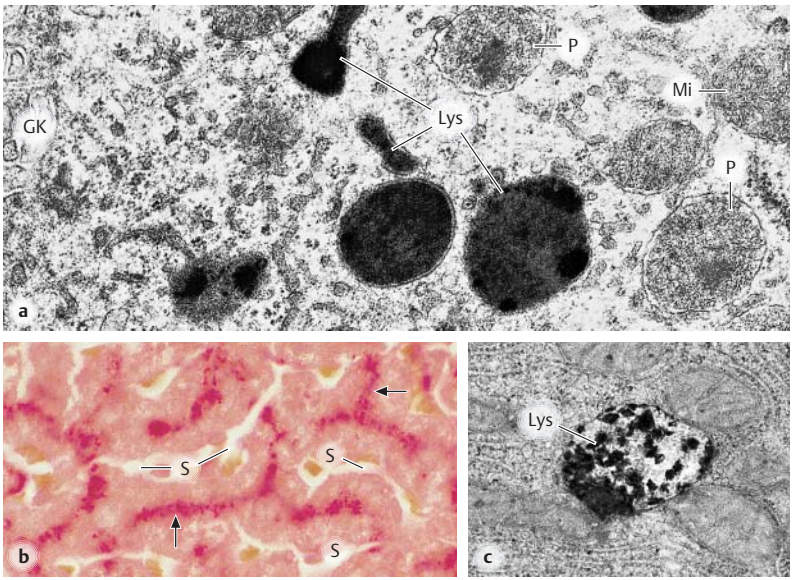


Abb. 5.**4** **a** **Lysosomen** (**Lys**) im Hepatozyten (Ratte), typische Lokalisation in der Nähe eines Gallenkanälchens (**GK**). **Mi**, Mitochondrium. **P**, Peroxisom. **b** Enzymhistochemischer Nachweis der sauren Phosphatase, eines lysosomalen Leitenzyms (rote Partikel entlang den Gallenkanälchen, **Pfeile**). **S**, Sinusoide (vgl. Abb. 17.**4**, S. 397). **c** Ultrastrukturelle Darstellung der sauren Phosphatase (schwarzes Reaktionsprodukt). Vergr. 27 000fach (a), 560fach (b), 28 000fach (c).

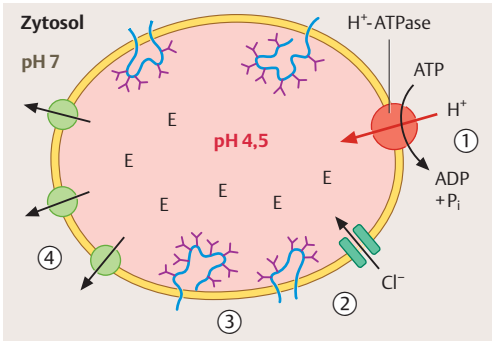


Abb. 5.5 **Lysosom** (Schema). **(1)** H^+-ATPase. **(2)** Chlorid-Kanal. **(3)** Glykoproteine der lysosomalen Membran. **(4)** Diverse Transporter für den Austritt der Abbauprodukte, die bei der enzymatischen Spaltung von Substraten entstehen. **E**, Enzyme.

verdauen müssen, z.B. proximale Nierentubuli (Abb. 19.**11**, S. 458), Hepatozyten (Abb. 5.**4**) und die professionellen Fresszellen (z.B. Makrophagen, Abb. 5.**10**, S. 55).

Der **Inhalt der Lysosomen** ist chemisch aggressiv. Dank einer **Protonen-ATPase** in der Membran (Abb. 5.**5**) herrscht im Lysosom eine hohe Protonenkonzentration (**pH 4,5 bis 5**). Die lysosomale Matrix enthält über 50 verschiedene Enzyme mit einem pH-Optimum unter pH 6 (**„saure Hydrolasen“**) für den Abbau z.B. von Proteinen, Lipiden, Glykogen, Nukleinsäuren, Glykosaminoglykanen, Oligosacchariden. Die freigesetzten Bausteine (z.B. Aminosäuren, Monosaccharide, Sulfat- und Phosphatreste usw.) können mit Hilfe von **Transportern** der Lysosomenmembran ins Zytosol entweichen. Stoffe, die ins Lysosom geraten, aber unverdaulich sind, bleiben dort liegen (Telolysosomen, S. 51).

Die lysosomale Membran ist mit verschiedenen integralen **Glykoproteinen** versehen, die auf der luminalen Seite einen dicken Überzug bilden, einer Glykokalyx vergleichbar. Dies dient möglicherweise dem Schutz der Membran vor dem aggressiven Inhalt.

Belieferung der Lysosomen mit Enzymen

Die lysosomalen Enzyme nehmen zunächst denselben Weg wie die Exportproteine, also vom rER bis ins Trans-Golgi-Netz (TGN). Hier werden sie von den Exportproteinen separiert (Abb. 5.**3**): In den Membranen des TGN gibt es einen **Rezeptor**, der die meisten lysosomalen Enzyme aufgrund eines **Mannose-6-Phosphat**-Restes (**M6P**) erkennt, bindet und die Verfrachtung mittels Transportvesikeln (früher als „primäre Lysosomen“ bezeichnet) veranlasst, allerdings nicht auf direktem Wege zum Lysosom, sondern zunächst zu den **Endosomen**. Im sauren Milieu des frühen Endosoms dissoziiert der Rezeptor-Enzym-Komplex. Der Rezeptor wird zwecks erneuten Einsatzes zum TGN zurücktransportiert; Rückführung in Vesikelmembra-

nen, die mithilfe eines speziellen Proteinkomplexes (*Retromer*) vom Endosom abgeschnürt werden. Die Enzyme werden in Vesikeln über das späte Endosom zum Lysosom gebracht, wo sie die letzten Reifungsschritte durchmachen. Nach einer anderen Vorstellung entstehen die Lysosomen neu, indem sich von den späten Endosomen laufend größere Teile abschnüren. Für einige lysosomale Enzyme gibt es alternative Sortierungsmechanismen, die zwar noch nicht alle genau geklärt sind, aber sicher unabhängig vom M6P-Rezeptor funktionieren.

Lysosomale Speicherung

Das heterogene Erscheinungsbild der Lysosomen beruht u.a. darauf, (a) dass ihnen in manchen Zellen mehr Stoffe zugeführt werden und sie daher größer sind als in anderen Zellen, (b) dass sie halb verdaute oder unverdauliche Materialien enthalten können, die die Ultrastruktur beeinflussen.

Für Stoffe, die völlig unverdaulich sind, werden die Lysosomen zur Endstation. In manchen Zellen sollen sich die Lysosomen durch Exozytose solcher Restbestände entledigen können. Wenn nicht, so entstehen **Telolysosomen** (Residualkörper), in denen die Aktivität der lysosomalen Enzyme allmählich erlischt. **Lipofuszingranula** sind Telolysosomen, die mit heterogenem, nicht genau definiertem Material gefüllt sind (unlösliche Lipid-Protein-Komplexe aus dem zelleigenen Haushalt) (Abb. 5.**6**); aufgrund seiner gelb-braunen Eigenfarbe ist Lipofuszin lichtmikroskopisch sichtbar. Es sammelt sich besonders in postmitotischen Zellen (z.B. Nerven- und Herzmuskelzellen) von alten Individuen an („Alterspigment"). Lysosomale Speicherung von **Kohlepartikeln** findet man in den Makrophagen der Lymphknoten, die Lymphe von der Lunge empfangen (Abb. 13.**16b**, S. 314), Speicherung von **Tuschepartikeln** in Makrophagen von Hautpartien, die Tätowierungen tragen.

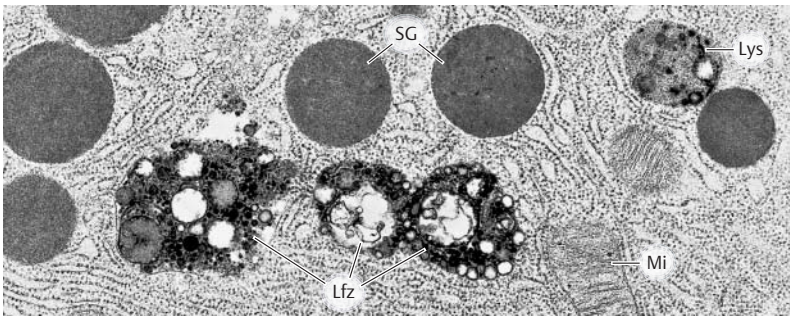


Abb. 5.**6** **Lipofuszin-Granula** (**Lfz**) in exokriner Pankreas-Drüsenzelle (Maus). **Lys**, Lysosom. **Mi**, Mitochondrium. **SG**, Sekretgranula. Vergr. 18 000fach.

Erbliche lysosomale Speicherkrankheiten beruhen meist auf dem Fehlen eines lysosomalen Enzyms oder eines notwendigen Cofaktors. Folge: intralysosomale Anhäufung des Substrats, dessen Abbau von dem betreffenden Enzym abhängt. Die häufigsten erblichen Abbaustörungen betreffen Sphingolipide, Glykosaminoglykane (GAG), Oligosaccharide und Glykogen. Die Benennung der Krankheitsgruppen richtet sich nach dem gespeicherten Material: **Lipidosen**, **Mukopolysaccharidosen** (GAG-Speicherung), **Glykogenose** usw. Bei einigen Speicherkrankheiten ist nicht der Abbau, sondern einer der Transporter defekt, mit deren Hilfe sonst die Abbauprodukte das Lysosom verlassen. In allen Fällen sind die Lysosomen stark vermehrt und vergrößert (Abb. 5.**7**), sie können im Extremfall den größten Teil des Zellvolumens einnehmen. Am schlimmsten sind jeweils diejenigen Zellen betroffen, die physiologischerweise das betreffende Substrat in beträchtlichem Maße lysosomal abbauen müssen. Die lysosomale Speicherung kann mit der Zeit zu enormer Organvergrößerung (z.B. Leber, Milz) und zu schweren Funktionsstörungen (z.B. Zentralnervensystem, Skelettsystem, Herzmuskel) führen, viele dieser Erkrankungen enden schon im Kindesalter tödlich.

5.3.2 Autophagie

Die Autophagie dient der Beseitigung von ausgedienten und überflüssigen Bestandteilen der Zelle selbst (gr. *autós*). Der Prozess ist morphologisch durch das Auftreten von **autophagischen Vakuolen** (AV; Autophagosomen) gekennzeichnet (Abb. 5.**8**): Zytoplasmabestandteile werden zunächst durch eine doppelte Membran vom übrigen Zytoplasma abgesondert (sequestriert). Woher dieses Membranmaterial stammt, ist nicht geklärt. Durch Fusion der AV mit einem Endosom oder Lysosom entsteht ein **Autolysosom**, das abbauende Enzyme enthält und dessen Membran mit einer Protonenpumpe ausgestattet ist (saurer pH). Der Abbau beginnt, die innere Membran der Umhüllung verschwindet, der Inhalt wird unkenntlich. Bald darauf ist das Organell morphologisch nicht mehr sicher als AV zu identifizieren.

5.3.3 Endozytose

Endozytose ist der Oberbegriff für alle Vorgänge, durch die Material aus dem Extrazellulärraum in zytoplasmatische Vesikel oder Vakuolen aufgenommen wird. Dies ist der Weg, auf dem Moleküle in die Zelle gelangen, die wegen ihrer Hydrophilie oder Größe die Plasmamembran nicht passiv durchdringen können und für die es keinen molekularen Transporter gibt. Das Material gerät zunächst in eine Plasmamembran-Einbuchtung, die dann als Vakuole oder Vesikel ins Zellinnere abgeschnürt und mit Hilfe des Aktin-Myosin-Systems (S. 23) und des Mikrotubulus-Systems tiefer in die Zelle transportiert wird. Die Internalisation des Stoffes geht also immer mit der **Aufnahme von Plasmamembran** einher; in vielen Fällen ist dies

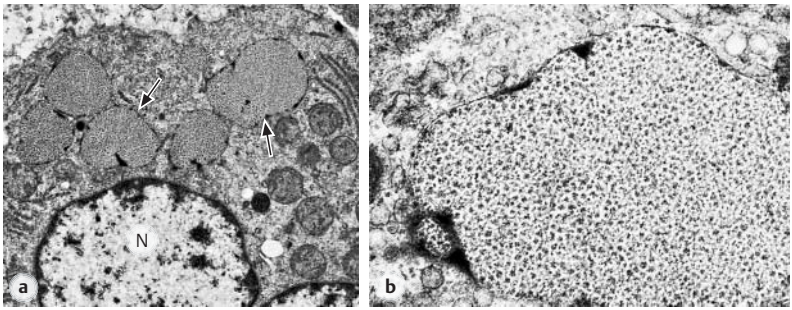


Abb. 5.**7** **Lysosomale Glykogenspeicherung** im Hepatozyten eines menschlichen Feten mit erblichem Defekt der sauren α-Glucosidase (Glykogenose Typ II, Pompe-Krankheit). **a** Fünf Speicherlysosomen sind zu sehen (**Pfeile**). **N**, Nukleus. **b** **Speicherlysosom** bei höherer Vergrößerung. Die umgebende Membran und Glykogenpartikel sind zu erkennen (vgl. mit Abb. 5.**16**, S. 67). Vergr. 4700fach (a), 18 000fach (b).

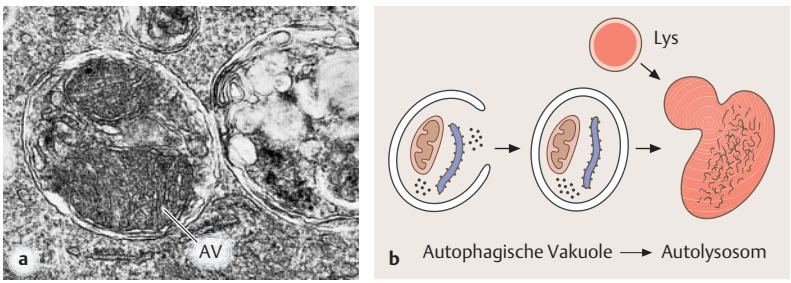


Abb. 5.**8** **Autophagie**. **a** Autophagische Vakuole (**AV**), der Inhalt ist noch als Mitochondrium zu erkennen; in der Vakuole daneben ist der Inhalt schon zur Unkenntlichkeit abgebaut. Hepatozyt (Maus). **b** Schema: Bildung der AV und Verwandlung zum Autolysosom durch Fusion mit einem Endosom oder Lysosom; die innere Membran der AV ist verschwunden, der Inhalt ist unkenntlich geworden. Vergr. 30 000fach (a).

sogar der Hauptzweck der Endozytose (Exozytose-Endozytose-Zyklus, S. 59). Die Endozytose kann grob in zwei Typen unterteilt werden (Abb. 5.**9**):

- **Phagozytose** (von *gr.* fressen) und **Makropinozytose** (von *gr.* trinken): Aufnahme von relativ großen Partikeln (meist > 0,5 µm) oder Flüssigkeitsvolumina samt den darin gelösten Molekülen. Bildung entsprechend großer Vakuolen.
- **Pinozytose:** Aufnahme von kleinen Mengen Flüssigkeit samt den darin gelösten Molekülen: Bildung kleiner Vesikel (ca. 100 nm).

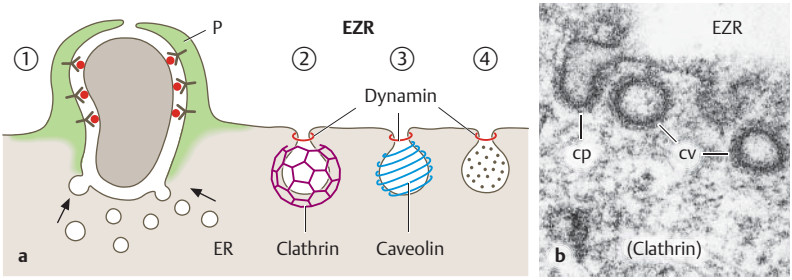


Abb. 5.9 **a Verschiedene Formen der Endozytose**, Näheres s. Text. Alle Versionen sind in einem Stadium *vor* der völligen Abschnürung der Vakuole bzw. des Vesikels gezeigt. Darstellung *nicht maßstabsgerecht*: Die bei (1) entstehende Vakuole kann um ein Vielfaches größer sein als die Vesikel (2)–(4) (> 500 nm gegenüber 50–100 nm). **EZR**, Extrazellulärraum. **(1) Phagozytose** (hier: rezeptor-vermittelt). Der Makrophage bildet mittels des Aktin-Zytoskeletts (*hellgrün*) Pseudopodien (**P**), die das Objekt umgreifen. Kleine Vesikel steuern Membranmaterial zur Bildung der phagozytotischen Vakuole bei. **(2) Clathrin-vermittelte Endozytose**. Das Grübchen ist auf der Zytosolseite von einem Käfig aus Clathrin umgeben. **(3) Caveola**. Das Grübchen ist auf der Zytosolseite mit Caveolin bedeckt. **(4) Clathrin- und Caveolin-unabhängige** Endozytose durch morphologisch uncharakteristische Grübchen. Bei (2)–(4) ist Dynamin an der Abschnürung beteiligt. **b EM-Bild, Clathrin-vermittelte Endozytose**. Der Clathrin-Mantel stellt sich im Schnitt als Stachelsaum dar. **cp**, **cv**, Stachelsaumgrübchen und -bläschen (coated pit, coated vesicle). Vergr. 60 000fach.

Phagozytose

Bei der Phagozytose bildet die Zelle mit Hilfe des Aktin-Zytoskeletts **Pseudopodien** aus (S. 21), mit denen sie das Objekt einfängt (Abb. 5.**10**). Phagozytose wird vorwiegend von „professionellen" Fresszellen betrieben, die im Dienste der Abwehr stehen, d.h. **Makrophagen** und ihre unmittelbaren Verwandten, z.B. **dendritische Zellen** (siehe Mononukleäres Phagozyten-System, S. 274 und Lymphatische Organe, S. 296) sowie **Neutrophile Granulozyten** (Blutzellen, S. 272). Die Makrophagen als Allesfresser phagozytieren z.B. Bakterien, tote Zellen, Zelltrümmer und alte Erythrozyten (S. 319), aber auch Partikel aus unverdaulichem nicht-biologischem Material (z.B. Kohlenstaub, Asbest). Nachdem die Pseudopodien das Objekt umfasst haben, schließt sich die Bucht durch Fusion der Pseudopodien-Ränder zur **heterophagischen Vakuole** (gr. *héteron* = das andere) oder **Phagosom**. Dieses reift durch Fusion mit Endosomen/Lysosomen zum **Phagolysosom**, in dem das aufgenommene Material (falls verdaubar) enzymatisch gespalten wird. Außer den genannten Zellen gibt es einige andere, die zwecks Beseitigung bestimmter Zellbruchstücke aus ihrer Nachbarschaft ebenfalls regelmäßig phagozytieren: z.B. Sertoli-Zellen im Hoden (S. 474), Pigmentepithel der Retina (S. 591).

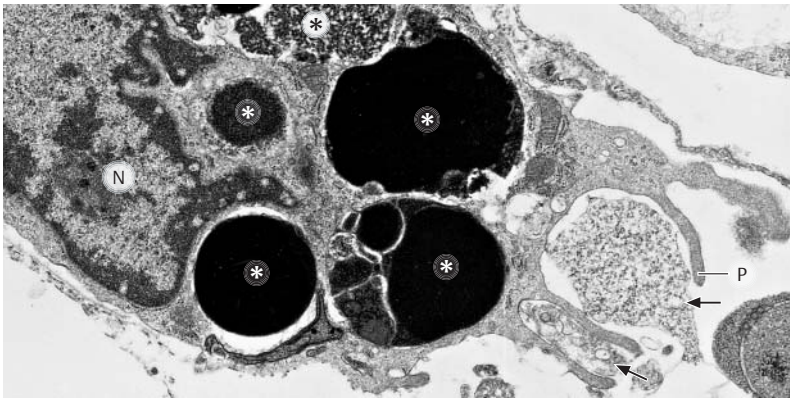


Abb. 5.10 **Phagozytose**. Ein Makrophage (Thymus, Maus) umfasst mit Pseudopodien (**P**) Fragmente (**Pfeile**) von einer Zelle, die durch Apoptose untergegangen ist. Mehrere bereits phagozytierte Zellfragmente (*) liegen in heterophagischen Vakuolen. **N**, Nukleus. Vergr. 10 000fach.

Die Phagozytose verläuft besonders effizient, wenn die Oberfläche des Objekts mit bestimmten **Erkennungsmolekülen** (z.B. Antikörper, Komplementfaktoren) behaftet ist (Opsonierung, S. 304), an die sich entsprechende membranständige **Rezeptoren** der Fresszelle binden können. Für die Bildung der heterophagischen Vakuolen muss eine große Membranfläche verfügbar sein. Dies ist dadurch gewährleistet, dass ständig kleine Vesikel mit der Plasmamembran fusionieren und so Membranmaterial nachgeliefert wird (**Membranrezirkulation**, S. 59).

Bakterien, die von Makrophagen gefressen werden und auf dem üblichen Weg ins Lysosom gelangen, sind ca. 2 Stunden nach der Phagozytose tot. Es gibt jedoch Bakterien, die unbehelligt in den Makrophagen überleben. *Mycobacterium tuberculosis* beispielsweise entzieht sich der lysosomalen Abtötung dadurch, dass es die Fusion des Phagosoms mit den Endosomen/Lysosomen verhindert. Das ändert sich erst nach Aktivierung des Makrophagen durch T-Helfer-Lymphozyten (Abb. 13.**8** auf S. 300).

Makropinozytose

Dendritische Zellen (S. 296) können Extrazellulärflüssigkeit in große Vakuolen aufnehmen. Der Vorgang verläuft ähnlich wie die Phagozytose. Der Zweck der Makropinozytose besteht wohl darin, möglichst viele Antigene einzusammeln, um sie zu verarbeiten und anschließend anderen Zellen (Lymphozyten) zu präsentieren (Lymphatische Organe, S. 296).

Pinozytose

Kennzeichen der Pinozytose ist die Bildung kleiner endozytotischer Vesikel (Abb. 5.**11**), die durch **Invagination der Plasmamembran** und anschließende Abschnürung entstehen. Je nach dem Mechanismus der Invagination sind mehrere Typen zu unterscheiden. Die Abschnürung des Vesikels von der Plasmamembran erfolgt in den meisten Fällen unter Mithilfe des GTP-spaltenden Proteins **Dynamin**.

Die **Terminologie** auf diesem Gebiet ist uneinheitlich: Häufig wird Pinozytose einfach mit Endozytose geichgesetzt und diese der Phagozytose gegenübergestellt, möglicherweise weil die meisten Zellarten in der Regel überhaupt nur Pinozytose, nicht aber Phagozytose betreiben.

Im Folgenden werden drei Typen von Pinozytose besprochen:

- Clathrin-vermittelte Endozytose
- Clathrin-unabhängige Endozytose
  - Caveolae
  - Clathrin- und Caveolin-unabhängige Endozytose

Clathrin-vermittelte Endozytose

Sie ist gekennzeichnet durch die Beteiligung eines spezifischen Proteins (**Clathrin**) bei der Invagination der Plasmamembran. Der Clathrin-Mantel wird über ein Adaptorprotein (AP2) an die Plasmamembran (genauer: an die zytosolische Domäne von Membran-durchspannenden Rezeptoren) gebunden. Im Schnitt stellt sich der

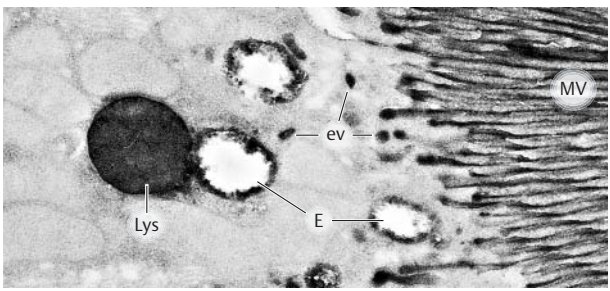


Abb. 5.**11** **Pinozytose**, apikale Region einer Epithelzelle des proximalen Nierentubulus (Maus). Die Zelle nimmt ein kleines Protein (hier als schwarzes Material zu sehen; Meerrettichperoxidase, appliziert durch i.v. Injektion) aus dem Primärharn auf. Das Material ist im Extrazellulärraum (Tubuluslumen) zwischen den Mikrovilli (**MV**) zu sehen sowie in mehreren Zellorganellen, in die es nur durch Endozytose gelangt sein kann: kleine endozytotische Vesikel (**ev**), größere Vakuolen (wahrscheinlich Endosomen, **E**) und ein Organell, das wahrscheinlich ein Lysosom (**Lys**) ist. Für die sichere Identifizierung wäre der Nachweis weiterer Marker nötig. Die übrigen Zellstrukturen erscheinen blass, weil der Ultradünnschnitt nicht, wie sonst üblich, mit Schwermetallionen kontrastiert wurde. Vergr. 14 000fach.

Clathrin-Mantel als **Stachelsaum** dar (daher **Stachelsaumgrübchen/-bläschen**, *coated pit*/*vesicle*, Durchmesser ca. 100 nm, Abb. 5.**9b**). Kurz nach der Abschnürung des Vesikels fällt der Clathrinmantel ab und wird erneut verwendet. Bei dieser Art der Endozytose werden die aufzunehmenden Moleküle an **Membranrezeptoren** gebunden. Dadurch wird die Endozytose sehr effizient, selbst wenn der betreffende Stoff nur in geringer Konzentration im Extrazellulärraum vorliegt. Dieser Typ wird traditionell als **„Rezeptor-vermittelte Endozytose"** bezeichnet. Inzwischen ist allerdings bekannt, dass es auch Clathrin-unabhängige Endozytose-Arten gibt, die durch Rezeptoren vermittelt werden. Über die molekularen Einzelheiten der „klassischen" Rezeptor-vermittelten Endozytose informieren Bücher der Physiologie und Biochemie ausführlich; oft zitierte Musterbeispiele sind die Endozytose von LDL (Low Density Lipoprotein) und Transferrin.

Die **endozytotischen Vesikel** liefern ihren Inhalt nach wenigen Minuten in **frühen Endosomen** ab (Abb. 5.**3**). In manchen Fällen führt die hier herrschende Protonenkonzentration (pH 6) zur Dissoziation von Ligand und Rezeptor, der befreite Rezeptor wird zwecks erneuter Verwendung zur Plasmamembran zurückgebracht (**Rezeptor-Rezirkulation**). Etwas später erscheint der internalisierte Stoff in **späten Endosomen** (hier pH 5,5) und schließlich in den **Lysosomen** (pH 4,5). Hier wird er abgebaut, in vielen Fällen samt seinem Rezeptor.

Clathrin-unabhängige Endozytose

Hierbei werden glatte Vesikel nach innen abgeschnürt. Die Clathrin-unabhängige Endozytose ist jedoch kein einheitlicher Typ. Sie kann an Caveolae geknüpft sein oder mit der Bildung von morphologisch uncharakteristischen Vesikeln einhergehen. Sie kann Rezeptor-vermittelt oder unspezifisch sein.

Caveolae sind ca. 70 nm große glatte Ω-förmige Grübchen der Plasmamembran, die bei den meisten Zellen vorkommen. In manchen Zellen sind sie besonders zahlreich, z.B. Gefäßendothel (Abb. 11.**7**, S. 251), Fettzellen, glatte Muskelzellen. Die Plasmamembran weist im Caveola-Bereich eine **spezielle Lipidzusammensetzung** auf (hohe Konzentration von Cholesterin und Sphingolipiden: *Lipid rafts*, s. Biochemiebücher) und kann diverse **Rezeptoren** enthalten. Für die Bildung und Stabilisierung des Grübchens ist das Membranprotein **Caveolin** verantwortlich, das die Zytosolseite der Caveolae bedeckt. Die Endozytose ist sicher nicht die einzige Aufgabe der Caveolae.

Die **Funktionen der Caveolae** sind noch nicht alle geklärt. Einige Viren und Bakterientoxine werden durch **Endozytose** über Caveolae aufgenommen. Die abgeschnürten Vesikel fusionieren mit einem nicht-endosomalen Kompartiment, der Inhalt entgeht daher möglicherweise der Zerstörung im Endosomen-Lysosomen-System. Im Gefäßendothel dienen die Caveolae wohl zum Teil der **Transzytose** (s.u.) von Plasmaproteinen (S. 252). In vielen Fällen (z.B. Muskel- und Fettzellen, wahrscheinlich auch Endothelzellen) verbleiben Caveolae als **stationäre Grübchen** an der Oberfläche und sind wahrscheinlich bevorzugte Mikrodomä-

nen für die Kopplung zwischen Membranrezeptoren und intrazellulären **Signalketten**: In der spezifisch zusammengesetzten Caveola-Membran sind Rezeptoren für verschiedene physiologische Wirkstoffe (z.B. Insulin, Endothelin, Wachstumsfaktoren) versammelt; auf der Innenseite bewirkt Caveolin die Konzentrierung von Proteinen, über die intrazelluläre Signalkaskaden in Gang gesetzt werden können.

Clathrin- und Caveolin-unabhängige Formen der Endozytose sind ebenfalls beschrieben. Die Mechanismen der Invagination sind unklar. Die Endozytose kann Rezeptor-vermittelt sein.

5

Transzytose

Transzytose bedeutet **Durchschleusung** von Vesikel-verpackten Makromolekülen durch die Zellen eines Barriere-bildenden Epithels oder Endothels (Abb. 5.**12a**). Dabei wird der Stoff an einem Pol der Zelle durch **Endozytose** aufgenommen (in vielen Fällen Rezeptor-vermittelt). Der Transzytoseweg umgeht meist die späten Endosomen und Lysosomen; eingeschaltet ist lediglich das frühe Endosom, in

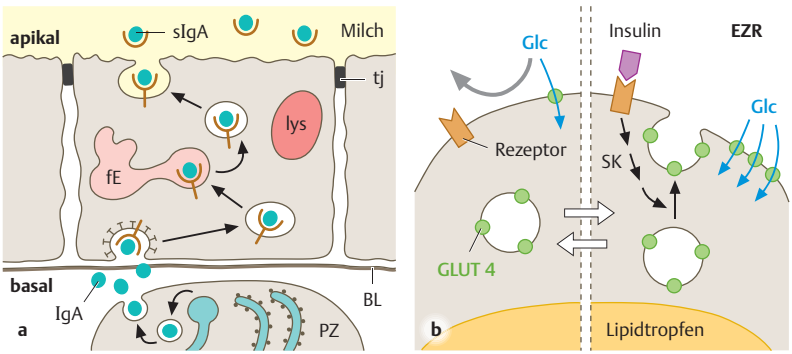


Abb. 5.**12** **Membranverkehr in der Zelle**, zwei Beispiele. **a** **Transzytose**: transepithelialer Antikörper-Transport in der laktierenden Brustdrüse (vereinfachtes Schema; die von den Epithelzellen selbst produzierten Milchbestandteile sind *nicht* gezeigt). **IgA** (Immunglobulin A), von Plasmazellen (**PZ**) gebildet, wird basal an einen Rezeptor der Epithelzelle gebunden, durch Clathrin-vermittelte Endozytose aufgenommen, gelangt via frühes Endosom (**fE**) – unter Umgehung des Lysosoms (**lys**) – zur apikalen Membran und wird hier mit einem Teil des Rezeptors durch Exozytose freigesetzt (sIgA = sekretorisches IgA). **BL**, Basallamina. **tj**, Tight junction. **b** **Regulierte Insertion** (**„nicht-sekretorische Exozytose“**) eines Membranproteins: Glucose-Transporter GLUT4 (*grün*) der Fettzelle (vereinfachte Darstellung). **Links**: In Abwesenheit von Insulin stecken die meisten GLUT4-Moleküle in intrazellulären Vesikelmembranen, nur 5% befinden sich in der Plasmamembran (geringe Aufnahme von Glucose, **Glc**). **Rechts**: Bindung von Insulin an seinen Rezeptor bewirkt über eine Signalkette (**SK**) die verstärkte Insertion von GLUT4-haltigen Vesikelmembranen in die Plasmamembran (gesteigerte Glc-Aufnahme). Nach Absinken des Insulin-Spiegels überwiegt die Endozytose (nicht gezeigt) der GLUT4-haltigen Membranen, die Glc-Aufnahme sinkt auf den Basiswert zurück.

dem jedoch kein Abbau stattfindet. Vom frühen Endosom werden Vesikel abgeschnürt, die den zu transportierenden Stoff am entgegengesetzten Pol der Zelle durch **Exozytose** ausschütten.

Beispiele für Transzytose. Apikal → basal: IgG-Antikörper aus dem mütterlichen Blut durch die Plazentaschranke (S. 524), Antigene aus dem Darm durch die M-Zellen der Follikel-assoziierten Epithelien (S. 324). Basal → apikal: IgA-Antikörper durch die Epithelien von exokrinen Drüsen (Abb. 5.**12a**), Darm und anderen Schleimhäuten. Transzytose von Plasmaproteinen durch das Gefäßendothel (S. 252).

5.3.4 Membranhaushalt und Membranverkehr

Exozytose-Endozytose-Zyklus, Membranrezirkulation

Exozytose und Endozytose dienen nicht nur der Abgabe/Aufnahme von Stoffen, sondern sorgen – in fein aufeinander abgestimmter Weise – auch für eine ausgeglichene Bilanz des Membranhaushalts in der Zelle. Für einen aktiven Makrophagen beispielsweise wird geschätzt, dass er innerhalb von 30 min seine gesamte Plasmamembran für die Bildung von heterophagischen Vakuolen in sein Inneres aufnimmt; es ist klar, dass dies nur durch rasche Rückführung (Exozytose) von Membranmaterial an die Oberfläche möglich ist. Umgekehrt müssen sekretorisch aktive Zellen die Membranen, die bei der Exozytose des Produktes in die Plasmamembran gerieten, durch kompensatorische Endozytose wieder zurückholen.

Exozytose/Endozytose zwecks regulierter Insertion/Rücknahme von Membranmaterial. In vielen Fällen dient die Exozytose/Endozytose der raschen, regulierten Einfügung/Reduktion spezifischer Proteine (Pumpen, Transporter, Kanäle) an der Zelloberfläche (Abb. 5.**12b**), der Vergrößerung/Verkleinerung der Zelloberfläche oder der Reparatur der Plasmamembran. Außerdem kann die Zelle durch Endozytose/Exozytose den Rezeptoren-Besatz der Plasmamembran und damit die Empfindlichkeit für einen Wirkstoff regulieren sowie Zellkontakte beseitigen und wieder installieren (S. 36). Alle diese Mechanismen ermöglichen es der Zelle, rasch auf Stimuli und Änderungen der Umgebungsbedingungen zu reagieren.

Beispiele: Insertion von Glucose-Transportern (GLUT 4) in die Plasmamembran von Muskel- und Fettzellen (Abb. 5.**12b**); Exposition von präformierten Adhäsionsmolekülen an der Oberfläche des Gefäßendothels (S. 276); Insertion von Protonenpumpen in die Membran der Parietalzelle (Magen, S. 375), des Osteoklasten (Knochen, S. 151), der Sammelrohr-Schaltzellen (Niere, S. 461); Insertion von Aquaporin-Poren in die Membran der Sammelrohr-Hauptzellen (S. 461); Vergrößerung der Oberfläche der Urothel-Deckzellen (Harnblase, S. 464); Reparatur von Rissen in der Plasmamembran (Skelettmuskel, S. 222).

Vesikelbildung, Adressierung, Membranfusion und -trennung

Die Ausführungen der Kapitel 5.1–5.3 lassen einen unglaublich regen Austausch von Membranen in der Zelle vermuten. Ein Grundphänomen dabei ist die **Fusion und Trennung von Membranen**. Außerdem muss sichergestellt sein, dass sich überhaupt Vesikel von größeren Membranflächen abknospen, die richtigen Produkte in die richtigen Vesikel verpackt werden, ihre Membranen mit den richtigen Zielmembranen fusionieren, die Membranen und Rezeptoren rezirkulieren.

Hier sei nur kurz auf einige Mechanismen hingewiesen (Einzelheiten s. Biochemie-Bücher). **(1)** An der **Vesikelentstehung** am TGN ist (zur Verschickung lysosomaler Enzyme) ein Clathrin-Mantel beteiligt wie beim Endozytose-Vesikel (nur mit anderen Adaptoren). Beim Hin- und Rücktransport zwischen rER und Golgi-Apparat leiten andere Stachelsaum-Proteine (**Coatomer-Proteinkomplexe**, **COP**) die Vesikelbildung ein. **(2)** Die **Abschnürung des Vesikels** von der Plasmamembran oder intrazellulären Membranen wird in vielen Fällen durch das GTP-spaltende Protein **Dynamin** (oder verwandte Proteine) vermittelt. **(3) Adressierung**: Vesikel werden mit einem jeweils spezifischen Lipidankerprotein (aus der Familie der **Rab-Proteine**) auf der zytosolischen Oberfläche markiert, das dafür sorgt, dass sie mit dem richtigen Adressaten fusionieren. **(4)** Die **Fusion** selbst geschieht nicht spontan; vielmehr müssen Proteine (**SNARE-Proteine**) an der Vesikel- und der Zielmembran sich erkennen und reißverschlussartig fest ineinander verschränken. Dies führt zu einer so dichten Zusammenlagerung der beiden Membranen, dass die Membranverschmelzung eingeleitet wird. Die SNARE-Proteine sind sowohl bei der Exozytose als auch bei der Fusion intrazellulärer Membranen beteiligt.

5.4 Melanosomen

Melanosomen sind Organellen, in denen das braun-schwarze Pigment **Melanin** synthetisiert und aufbewahrt wird. Eine wesentliche Funktion von Melanin besteht darin, Licht einschließlich der schädigenden UV-Strahlung zu absorbieren. Melanosomen kommen in den **Melanozyten der Haut** sowie in pigmentierten **Zellen des Auges** vor. Genetisch bedingte Defekte verschiedenster Melanosomenproteine und der Melaninsynthese führen zu Hypopigmentierung oder Albinismus.

Vorkommen und Funktion der Melanosomen

Melanosomen (Abb. 5.**13**) sind ovale Organellen (Größe ca. 1µm), die in folgenden Zellarten vorkommen: **Melanozyten** der Epidermis und Haarfollikel (Abb. 22.**2**, S. 528), **Pigmentepithel** von Retina, Ziliarkörper und Iris (S. 581f.) sowie interstitielle Melanozyten des Auges. Melanin-bildende Zellen leiten sich aus dem Neuroektoderm (S. 520) ab. Eine Besonderheit der Haut-Melanozyten ist, dass sie ihre Melanosomen an die Epithelzellen weitergeben (*Haut-* und *Haarfarbe*) und daher laufend neue Melanosomen bilden müssen (S. 531).

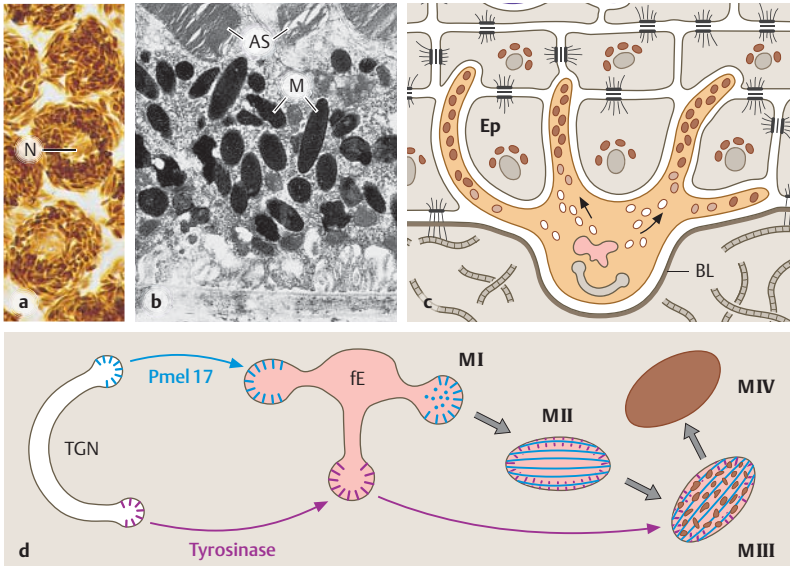


Abb. 5.13 **Melanosomen**. **a** Retinales Pigmentepithel in Aufsicht, Retina (Rind), Häutchenpräparat, ungefärbt. Die Zellen enthalten zahlreiche Melanosomen, die aufgrund ihrer Eigenfarbe zu sehen sind. **N**, Nukleus, ungefärbt. **b** Retinales Pigmentepithel im Schnitt, EM-Bild (Maus). **M**, Melanosomen. **AS**, Außensegmente der Sehzellen (vgl. Abb. 26.**10**, S. 590). Vergr. 640fach (a), 7000fach (b). **c** **Melanozyt der Epidermis**. Die Melanosomen werden unter zunehmender Reifung in die Zellfortsätze transportiert und dann den Epithelzellen (**Ep**) übergeben. **BL**, Basallamina. **d** **Entstehung der Melanosomen** (vereinfachtes Schema). Vom Trans-Golgi-Netz (**TGN**) werden Melanosomen-spezifische membranständige Proteine zum frühen Endosom (**fE**) gebracht. Dieses fE entspricht einem Prämelanosom (Stadium I, **M I**). Pmel17 wird durch partielle Spaltung löslich gemacht (*blaue Punkte*). Die Fragmente polymerisieren in **M II** zu einem Binnengerüst (*blaue Striche*). **M III**, Zulieferung der Tyrosinase, Beginn der Melaninsynthese, erste Ablagerungen von Melanin am Binnengerüst. **M IV**, vollständig mit Melanin gefüllt.

Die Melanosomen sind mit Lysosomen verwandt: Neben ihren spezifischen Komponenten besitzen sie einige lysosomale Membranproteine einschließlich der Protonenpumpe (pH < 5) sowie einige lysosomale Hydrolasen. Ausgangsstoff für die **Melaninsynthese** ist die Aminosäure **Tyrosin**. Der erste Schritt der Synthese (Tyrosin → DOPA) wird durch das membranständige Enzym **Tyrosinase** katalysiert. DOPA-Folgeprodukte polymerisieren zu Melanin.

Entstehung der Melanosomen (Abb. 5.**13d**). Die Melanosomen entstehen wahrscheinlich durch Abknospung von frühen **Endosomen**. Diese werden als Prämelanosomen (= **Stadium I** der Melanosomenbildung) aufgefasst. Sie enthalten bereits Melanosomen-spezifische Proteine, die aber noch nicht aktiviert sind. Das primär membranständige Prämelanosomen-Protein **Pmel17** wird durch eine Proproteinkonvertase (S. 423) zerschnitten, aus den Fragmenten entsteht im **Stadium II** ein filamentäres Binnengerüst. Erst nachdem die membranständige Tyrosinase aus dem frühen Endosom angeliefert worden ist, beginnt im **Stadium III** die Melaninsynthese, erkennbar daran, dass sich Melanin am Binnengerüst ablagert. Im **Stadium IV** ist das Melanosom mit Melanin gefüllt und jegliche Binnenstruktur wird unsichtbar. In den Melanozyten der Epidermis wird die Bildung neuer Melanosomen durch Sonnenlicht und diverse Hormone und Zytokine stimuliert. Über den Transport der Melanosomen innerhalb der Melanozyten s. S. 531.

5.5 Mitochondrien, Peroxisomen

Mitochondrien sind Organellen wechselnder Größe und Form, aber dennoch mit charakteristischer Ultrastruktur. Sie bestehen aus einer glatten **äußeren Membran** und einer **inneren Membran**, die durch Faltung stark vergrößert ist. In den Mitochondrien wird der größte Teil der energiereichen Verbindung Adenosintriphosphat (**ATP**) synthetisiert. Die hierfür benötigte Energie stammt vor allem aus dem oxidativen Abbau von *Glucose* und *Fettsäuren* zu CO_2 und Wasser. Die Abbauwege, die im Mitochondrium stattfinden, münden in eine gemeinsame Endstrecke, nämlich in den **Zitratzyklus** und schließlich in die **Atmungskette** ein. Letztere ist durch Multienzymkomplexe der inneren Mitochondrienmembran repräsentiert. Die durch die Atmungskette frei werdende Energie wird in die ATP-Synthese investiert und dadurch konserviert: **oxidative Phosphorylierung**.

Peroxisomen sind ultrastrukturell unauffällige Organellen, die je nach Tierart und Zelltyp unterschiedlich aussehen. Ihre Funktionen überlappen sich teilweise mit denen der Mitochondrien, deswegen werden sie in diesem Kapitel besprochen. Die biologische Bedeutung der Peroxisomen ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt, verschiedene erbliche Defekte der Peroxisomen mit gravierenden Folgen zeigen jedoch, dass dieses Zellorganell unentbehrlich ist.

Die Funktion von Mitochondrien und Peroxisomen gehört in die Domäne der Biochemie und wird hier nur kurz besprochen.

5.5.1 Mitochondrien

Mitochondrien kommen (außer in Erythrozyten) in allen Zellen vor. Besonders reichlich sind sie in solchen Zellen, die viel ATP für energiefordernde Prozesse verbrauchen (z.B. Kontraktion: Muskulatur; Ionenpumpen: transportierende Epithelien; Syntheseleistung: Leberzelle). Neben dieser Hauptfunktion übernehmen die

Mitochondrien weitere Aufgaben: Speicherung von Calcium (Pufferfunktion zur Verhinderung zellschädigender erhöhter Ca^{2+}-Ionenkonzentrationen im Zytosol); Beteiligung an der Harnstoffsynthese (in Leberzellen; Entgiftung des beim Aminosäure-Abbau anfallenden Ammoniak) und an der Synthese von Steroidhormonen (S. 429).

Struktur

Mitochondrien (Abb. 5.**14**) sind schlauchförmige Zellorganellen (Durchmesser ca. 0,5 µm). von variabler Länge (bis > 20 µm). In elektronenmikroskopischen Schnittbildern erscheinen sie oft rund oder oval, tatsächlich sind es aber meist tubuläre Strukturen (s.u.). Lichtmikroskopisch können Mitochondrien u.a. enzymhistochemisch dargestellt werden (Abb. 10.**7** auf S. 224, Abb. 19.**12** auf S. 459). Die Wand der Mitochondrien besteht aus *zwei* Biomembranen (**äußere** und **innere Membran**), zwischen denen ein Spalt liegt (**intermembranärer Raum**). Der von der inneren Membran begrenzte Raum enthält die mitochondriale **Matrix** (Matrix-Raum). In ihr kommen elektronendichte Flecken vor (Matrixgranula), die das morphologische Korrelat der Calcium-Speicherung (als Calcium-Phosphat) sind. Die innere Membran ist auf der Matrix-Seite dicht mit **Elementarpartikeln** besetzt (nur bei hoher EM-Auflösung sichtbar). Jedes Partikel entspricht einem Proteinkomplex, an dem die ATP-Synthese stattfindet (Abb. 5.**15**). Die Oberfläche der inneren Membran ist durch leistenförmige Auffaltungen (**Cristae**) oder schlauchförmige Einstülpungen (**Tubuli**) um ein Vielfaches vergrößert. Die meisten Zellen besitzen Mitochondrien vom Crista-Typ; je höher der ATP-Bedarf der Zellart, desto dichter stehen die Cristae. Der tubuläre Bautyp kommt nur in den endokrinen Organen vor, die Steroidhormone produzieren (S. 429).

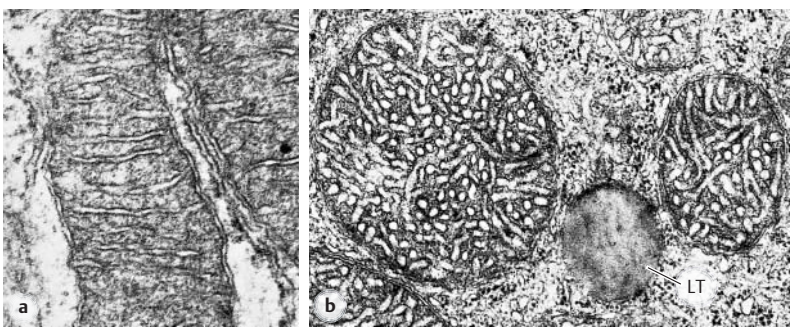


Abb. 5.14 **Mitochondrien**. **a** Crista-Typ; Niere (Maus). **b** Tubulärer Typ; Steroidhormon-produzierende Zelle, Nebennierenrinde (Ratte). **LT**, Lipidtröpfchen. Vergr. 40 000fach (a), 24 000fach (b).

Molekularer Aufbau und Funktion

Die **äußere Membran** ist aufgrund bestimmter Kanalproteine (**Porine**) durchlässig für Moleküle < 5 kDa (Abb. 5.**15**). Die **innere Membran** besitzt aufgrund diverser Transporter und Pumpen eine *selektive Durchlässigkeit*. Sie ist ungewöhnlich reich an Proteinen, ein beträchtlicher Teil davon gehört den Multienzymkomplexen der *Atmungskette* und der *ATP-Synthase*. Die **Matrix** enthält u.a. den *Pyruvatdehydrogenase-Komplex* und die Enzyme für die *β-Oxidation der Fettsäuren* sowie den *Zitratzyklus*.

5

Die Verwertung von *Glucose* beginnt im Zytosol (Glykolyse), erbringt dort aber nur 2 Moleküle ATP pro Molekül Glucose. Durch Fortsetzung des Abbaus im Mitochondrium werden insgesamt 36 Moleküle ATP gewonnen: Der bei der Glykolyse entstandene Metabolit Pyruvat wird in das Mitochondrium eingeschleust, über Acetyl-Coenzym A in den Zitratzyklus eingespeist und schließlich unter Verwendung von Sauerstoff durch die **Atmungskette** zu CO_2 und H_2O verbrannt. Die frei werdende Energie wird von **Protonen-Pumpen** der inneren Membran dazu verwendet, Protonen aus der Matrix in den intermembranären Raum zu befördern. Dadurch entsteht ein **elektrochemischer Gradient** zwischen intermembranärem Raum und Matrix-Raum. Die Protonen fließen, diesem Gradienten folgend (bergab), durch einen **Protonenkanal** wieder in die Matrix zurück. Dieser Kanal ist Teil eines Proteinkomplexes, welcher zugleich die **ATP-Synthase** enthält. Die Energie aus dem Protonen-

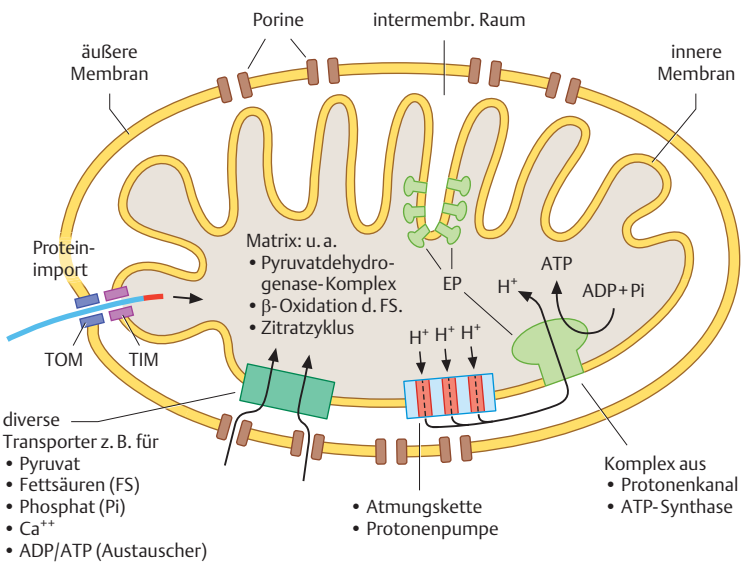


Abb. 5.**15** **Mitochondrium**, vereinfachtes Schema. Im unteren Bereich sind die Einrichtungen der inneren Membran vergrößert dargestellt. **EP**, Elementarpartikel. **TIM**, **TOM**, Translokasen der inneren bzw. äußeren Membran. Die Translokasen erkennen die zu importierenden Proteine aufgrund eines Transportsignals (*rot*), das nach Eintritt in die Matrix abgespalten wird (gefolgt von der endgültigen Faltung des Proteins).

Rückfluss wird für die **ATP-Synthese** verwendet. Über dieselbe Endstrecke wird auch die aus dem oxydativen Abbau von *Fett-* und *Aminosäuren* frei werdende Energie in die ATP-Synthese eingespeist. Einige Proteine der Atmungskette (die **Cytochrome**) haben eine bräunliche Eigenfarbe, daher können Mitochondrien-reiche Gewebe grau-braun erscheinen (z.B. braunes Fettgewebe).

Mitochondrien im braunen Fettgewebe. Die Zellen des braunen Fettgewebes sind sehr reich an Mitochondrien, die jedoch kein ATP bilden. Statt dessen wird die bei der Zellatmung frei werdende Energie in Wärme umgewandelt (Näheres s. Kap. Fettgewebe, S. 136). Die Mitochondrien dieser Zellen besitzen in der inneren Membran ein spezielles Protein (**UCP-1** = *uncoupling protein-1* = Thermogenin), das die funktionelle Kopplung zwischen Protonengradient und ATP-Synthese aufhebt. UCP-1 ist ein Protonentransporter, durch den die H^+-Ionen am Protonenkanal/ATP-Synthase-Komplex vorbei in die Matrix zurückgelangen.

Herkunft der Mitochondrien. Man nimmt an, dass die Mitochondrien in der Evolution als symbiotische Bakterien in die Eukaryotenzelle aufgenommen worden sind. Mitochondrien entstehen nicht völlig neu, sondern jeder erbt sie von der Mutter. Die Mitochondrien der Zygote (Beginn eines neuen Individuums, S. 514) stammen **nur von der Eizelle**; die ca. 100 Mitochondrien des Spermiums, die in die Eizelle gelangen, gehen unter. Mitochondrien vermehren sich durch Teilung (Durchschnürung mit Hilfe eines Dynamin-ähnlichen Proteins), beseitigt werden sie durch Autophagie (S. 52). Die Zahl der Mitochondrien in einer Zellart ist proportional dem ATP-Bedarf.

Dynamik der Mitochondrien. Beobachtungen an lebenden Zellen zeigen, dass Mitochondrien ständig in Bewegung sind: Sie werden am Mikrotubulus-System hin- und hertransportiert; sie ändern aufgrund von regulierter **Spaltung** und **Fusion** dauernd ihre Länge (zwischen wenigen µm und mehreren – zig µm) und ihre Form (glatte und verzweigte "Würmer").

Mitochondrien besitzen **eigene DNA (mtDNA)** und Ribosomen und können einige Proteine (Untereinheiten der Atmungskette und der ATP-Synthase) selbst herstellen. Die meisten mitochondrialen Proteine werden jedoch nach Anweisung der nukleären DNA im Zytosol synthetisiert und im ungefalteten Zustand in das Mitochondrium importiert. Hierfür sind spezifische **Translokasen** der äußeren und inneren Membran (TOM- und TIM-Komplexe) verantwortlich.

Es gibt eine Reihe von **Erbkrankheiten**, die auf **Defekten der mtDNA** beruhen und sich vorwiegend auf die Atmungskette beziehen. Die Krankheitsbilder betreffen u.a. Skelett- und Herzmuskulatur sowie Nervensystem. Defekte der mtDNA werden *nur von der Mutter* vererbt. Andere erbliche Mitochondrienerkrankungen beruhen auf **Defekten nukleärer Gene** und werden nach den Mendel-Gesetzen vererbt. Beispielsweise beruhen einige neurodegenerative Erkrankungen (u.a. Dominante Optikus-Atrophie und axonale Form der Neuropathie Charcot-Marie-Tooth) auf dem Funktionsverlust von Proteinen, die das Gleichgewicht zwischen Spaltung und Fusion der Mitochondrien regulieren.

5.5.2 Peroxisomen

Peroxisomen sind runde Organellen (Durchmesser bis ca. 1 µm) mit einer mäßig elektronendichten Matrix (Abb. 5.**4**, S. 49), die zahlreiche Enzyme enthält und bei manchen Säugern (nicht beim Menschen) eine zentrale parakristalline Verdichtung aufweist.

Funktion. Eine wesentliche Aufgabe der Peroxisomen besteht im oxidativen Abbau von verzweigten und sehr langen **Fettsäuren**. Als Nebenprodukt entsteht dabei zellschädigendes H_2O_2, das durch die *Katalase* (Leitenzym der Peroxisomen) zu H_2O und O_2 umgewandelt wird. Eine weitere Aufgabe ist die Synthese von **Plasmalogenen**, speziellen Phospholipiden, die u.a. im Myelin sowie Skelett- und Herzmuskel vorkommen.

Neuentstehung und Vermehrung der Peroxisomen. Die Membran der Peroxisomen stammt aus dem ER: Abschnürung von Vorläufervesikeln, die miteinander oder mit vorhandenen Peroxisomen fusionieren. Die Proteine der Matrix werden im Zytosol an Ribosomen synthetisiert, mit Importsignalen markiert und von Protein-Importkomplexen der Peroxisomen-Membran in die Matrix befördert. Diese Vorgänge werden durch eine ganze Batterie von Proteinen (**Peroxine**, **PEX**-Proteine) geregelt. Außerdem besitzt die Membran der Peroxisomen Transporter für die zu verarbeitenden Substrate und die entstehenden Endprodukte. Die Vermehrung der Peroxisomen geschieht überwiegend durch Spaltung.

Es gibt eine Reihe von **Erbkrankheiten**, bei denen entweder der Import zahlreicher Matrix-Proteine defekt ist (z.B. *Zellweger-Syndrom*), ein membranständiger Transporter für sehr langkettige Fettsäuren fehlt (*X-chromosomal vererbte Adrenoleukodystrophie*) oder ein peroxisomales Enzym fehlt (für den Abbau von Phytansäure, einer beim Abbau von Chlorophyll entstehenden Fettsäure; in Molkereiprodukten enthalten) (*Refsum-Krankheit*). Die schwersten Formen dieser Erbkrankheiten gehen mit Fehlbildungen, Demyelinisierung und gravierenden neurologischen Störungen einher und sind meist schon im frühen Kindesalter letal.

5.6 Zytosol

Das Zytosol ist das wässrige Medium, in das alle Zellorganellen eingebettet sind. Die Viskosität des Zytosols ist vor allem vom Vernetzungsgrad des **Aktinskeletts** abhängig und daher nicht konstant und nicht überall in der Zelle gleich. Das Zytosol enthält zahlreiche Enzyme für die Synthese z.B. von Aminosäuren und Monosacchariden sowie für die Glykolyse (anaerober Abbau von Glucose). Manche Enzyme sind zu Multienzymkomplexen versammelt, die jeweils mit einer gemeinsamen Aufgabe befasst sind, z.B. Synthese von Fettsäuren, Synthese und Spaltung von Glykogen, Proteinsynthese an den Ribosomen (S. 41). Das Zytosol enthält einige nicht von einer Membran abgegrenzte Einlagerungen, die morphologisch erkennbar sind: *Glykogen* und *Lipidtröpfchen*. Außerdem seien hier die *Proteasomen* erwähnt.

Glykogen ist ein Glucose-Polymer. Es dient als osmotisch inaktiver Vorratsstoff, aus dem Glucose rasch wieder freigesetzt werden kann. Das ultrastrukturelle Korrelat sind **Glykogenpartikel** (Abb. 5.**16**), die allerdings zusätzlich den Enzymkomplex für Aufbau und Spaltung des Glykogens enthalten. Sie liegen meist als ultrastrukturell sichtbare solitäre **β-Partikel** vor, in Hepatozyten häufig als rosettenförmige Aggregate (**α-Partikel**).

Vorkommen: In nahezu jeder Zelle können Glykogenpartikel vorkommen. Besonders hoch ist der Glykogengehalt in *Hepatozyten* (Abb. 17.**8**, S. 403); diese sind der wichtigste Stapelplatz: Nach einer Kohlenhydrat-reichen Mahlzeit bilden sich im Zytosol der Hepatozyten riesige Felder, in denen fast nichts außer Glykogenpartikeln zu sehen ist. Aus diesem Vorrat kann Glucose als Brennstoff für alle Organe rasch zur Verfügung gestellt werden. Andere Zellen (z.B. *Herz- und Skelettmuskulatur*) enthalten Glykogen (β-Partikel) für den eigenen Bedarf. In *unverhornten Plattenepithelien* ist der hohe Glykogengehalt der oberen Zellschichten ein wichtiges Indiz für die Differenzierung (Abb. 7.**5** auf S. 103, 21.**14**, auf S. 510). Für die Zellen vieler *fetaler Gewebe* ist ein hoher Glykogengehalt charakteristisch (Abb. 5.**16b**).

Lichtmikroskopie. In Routinepräparaten erscheint der Zellleib von glykogenreichen Zellen leer (z.B. Abb. auf S. 103, 510), umschriebene glykogenreiche Bezirke im Zytoplasma stellen sich als leere **Vakuolen** dar (Abb. 21.**13c**, S. 506). Dies liegt daran, dass Glykogen durch die Standardfärbungen nicht dargestellt wird. Glykogen lässt sich am besten mit der PAS-Methode (S. 602) anfärben.

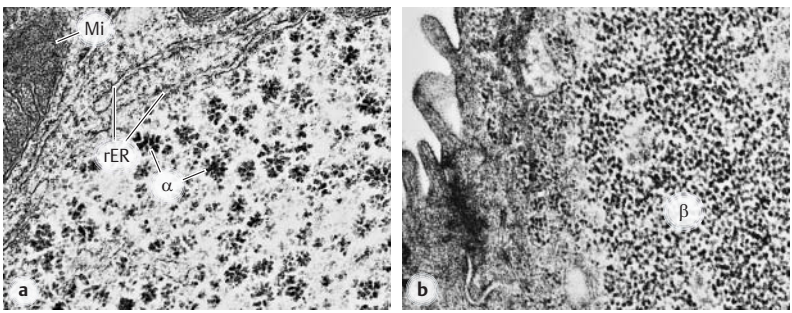


Abb. 5.**16** **Glykogenpartikel**. **a** Rosettenförmige α-Partikel, Hepatozyt (Ratte). **Mi**, Mitochondrium. **rER**, raues ER. **b** β-Partikel, Bronchialepithel (Rattenfetus), links ist ein Haftkomplex zu sehen. Vergr. 34 000fach.

Erbliche Glykogenspeicherkrankheiten (Glykogenosen) beruhen auf dem Defekt eines der vielen Enzyme, die für die Glykogenspaltung erforderlich sind. Bei den meisten Typen von Glykogenosen werden riesige Mengen von Glykogen im Zytosol gespeichert. Nur bei einem Typ (Typ II, Pompe-Erkrankung, Defekt der lysosomalen α-Glucosidase) wird das Glykogen lysosomal gespeichert (Abb. 5.**7**, S. 53). Dies zeigt, dass in der normalen Zelle *überschüssiges* Glykogen lysosomal (durch Autophagie) beseitigt wird. Die meisten Glykogenosen enden schon im Kindesalter tödlich.

Lipidtropfen. Neutralfette (Triacylglycerine) werden in Lipidtropfen gespeichert (Abb. 8.**13**, S. 135). Diese erscheinen in routinemäßig hergestellten Schnittpräparaten als leere Löcher, da die Neutralfette bei der üblichen Paraffineinbettung extrahiert werden. Lipidtropfen sind vor allem in Fettzellen (S. 135) zu finden, wo sie eine Größe von fast 100 µm erreichen können, kommen aber in wechselnder Zahl und Größe auch in vielen anderen Zellarten vor (z.B. Hepatozyten, Steroidhormon-produzierende Zellen, Skelett- und Herzmuskulatur, Knorpelzellen, Talgdrüsen). Lipidtropfen sind *nicht* von einer echten Biomembran umgeben, sondern von einer monomolekularen Schicht aus **Phospholipiden** und amphiphilen Proteinen (u.a. **Perilipin** in Fettzellen und Steroidhormon-produzierenden Zellen, **Adipophilin** und verwandte Proteine ubiquitär in allen anderen Zellarten).

Die Enzyme für die Fettsynthese sitzen in den Membranen des glatten ER. Die Bildung von Lipidtropfen (**Lipogenese**) läuft wahrscheinlich folgendermaßen ab: Die Triglyzerine sammeln sich zwischen den beiden Lamellen der ER-Membranen an, das entstehende Öltröpfchen buckel sich vor und schnürt sich unter Mitnahme der umhüllenden zytosolseitigen Membranlamelle als kleines primäres Fetttröpfchen (< 0,5 µm) ab. Dieses fusioniert dann mit anderen zu größeren Tropfen. Die assoziierten Proteine (s.o.) sind an der Regulierung der **Lipolyse** (enzymatische Spaltung der Triglyzerine) beteiligt (S. 136).

Proteasomen sind Protein-Schreddermaschinen, die im Zytosol und im Kern vorkommen. Sie können mit Spezialmethoden elektronenmikroskopisch sichtbar gemacht werden. Es sind große Hohlzylinder-förmige Proteinkomplexe (ca. 45 nm lang) mit Protease-Eigenschaften. Sie zerlegen Proteine, die eine zeitlich eng begrenzte Wirkdauer haben sollen (z.B. Regulatoren des Zellzyklus, S. 80) sowie geschädigte und falsch gefaltete Proteine (S. 42), die beseitigt werden müssen. Die Proteine werden zunächst mit einer Kette aus mehreren Molekülen des kleinen zytosolischen Proteins **Ubiquitin** dekoriert und dadurch als Proteasomen-pflichtig markiert, dann am Proteasom entfaltet, durch die zentrale Röhre des Proteasoms hindurchgefädelt und dabei zerstückelt. Die entstehenden Fragmente werden im Zytosol abgebaut, Ubiquitin wird wiederverwendet.

6 Zellkern, Zellzyklus, Zellumsatz, Zelltod

Jede menschliche Zelle besitzt (oder besaß in ihrer Entwicklung) einen Zellkern (**Nukleus**). Der Kern enthält nahezu die gesamte Erbinformation (**Genom**), in der die Anweisungen für die Synthese von Proteinen gespeichert sind. Nur ganz wenige Zelltypen werden im Laufe ihrer Differenzierung kernlos: z.B. rote Blutkörperchen und Blutplättchen (S. 264), Hornzellen des Hautepithels (S. 529), Linsenfasern im Auge (S. 578).

Die Erbinformation ist in Form der Basensequenz der **DNA** (Desoxyribonukleinsäuren) niedergeschrieben. Die DNA sind ein wesentlicher Bestandteil der **Chromosomen**. Die somatischen Zellen (d.h. alle außer den Keimzellen) des Menschen besitzen 46 Chromosomen (2 × 23). Diese werden nur während der **Zellteilung** als eigenständige Strukturen sichtbar, weil sie dann maximal kondensiert sind. In der Zeit zwischen den Teilungen (**Interphase**) sind sie mehr oder weniger aufgelockert, sodass genetische Anweisungen von den DNA abgelesen werden können.

Ein **Gen** ist – stark vereinfacht ausgedrückt – ein Abschnitt in einem DNA-Molekül, der die Syntheseanweisung für ein Protein enthält. Zwei wesentliche Vorgänge, die im Kern stattfinden, sind (a) **DNA-Verdopplung** (DNA-Synthese) und (b) **Transkription**, d.h. Synthese von Ribonukleinsäuren (RNA), z.B. von mRNA (Boten-RNA), die als Matrize für die Synthese von Proteinen dienen. Die Proteinsynthese selbst, also die Umsetzung der Anweisungen (**Translation**) findet nur außerhalb des Kerns statt.

Größe und Struktur des Kerns sind sehr variabel und hängen u.a. von der Vielfalt und Aktivität der Proteinsynthese in der Zelle ab. Das Kerninnere (*Karyoplasma*, *Nukleoplasma*) ist durch die **Kernhülle** vom Zytoplasma getrennt. **Kernporen** ermöglichen den selektiven Transport von Makromolekülen und somit den Austausch zwischen Kern und Zytoplasma. Der **Nukleolus** ist eine schon lichtmikroskopisch auffällige Region im Kern, in der RNA für die *Ribosomen* (rRNA) synthetisiert werden.

Die Vermehrung von Zellen (**Proliferation**) beruht auf Zellteilung. Somatische Zellen und die Vorläufer der Keimzellen vermehren sich durch **mitotische Teilung**. Proliferierende Zellen durchlaufen einen **Zellteilungszyklus**, bestehend aus der **Mitose** (**M-Phase**) und **Interphase**. Keimzellen durchlaufen im Rahmen ihrer Reifung eine **Meiose**, bei der das genetische Material neu geordnet und die Chromosomenausstattung auf *einen* Satz reduziert wird.

Hinweis: Es würde den Rahmen des vorliegenden Buches sprengen, wenn biochemische Fakten und Vorgänge (z.B. biochemische Struktur und Synthese der DNA, Genregulation, Transkription, RNA-Reifung usw.) näher erklärt würden. Der Text möge dazu anregen, Lehrbücher der Biochemie, Biologie und Humangenetik zu Rate zu ziehen.

6.1 Bau des Zellkerns

Ein wesentlicher Bestandteil des Kerns sind die **Chromosomen**. Jedes Chromosom enthält zu Beginn der Interphase *ein* langes DNA-Molekül (DNA-Doppelhelix), das in ausgestrecktem Zustand je nach Größe des Chromosoms 2-8 cm lang wäre. Diese langen Fäden können in dem ca. 7 µm großen Zellkern nur dadurch untergebracht werden, dass sie mittels spezieller Proteinkomplexe (als **Histone** bezeichnete basische Proteine) mehr oder weniger kompakt aufgewickelt (kondensiert) sind. Trotzdem sind die Chromosomen in der Interphase zu locker und zu dünn, als dass sie mit konventionellen Methoden mikroskopisch als eigenständige Strukturen erkennbar wären. Ausnahme: das inaktivierte X-Chromosom in den Zellen des weiblichen Körpers (S. 73).

Mit Spezialmethoden können auch Interphase-Chromosomen sichtbar gemacht werden. Dabei zeigt sich, dass im Kern nicht ein großes Durcheinander herrscht, sondern jedes Chromosom ein bestimmtes Territorium im Karyoplasma besetzt.

Chromatin ist eine Bezeichnung für die Gesamtheit aus DNA *plus* chromosomalen Proteinen (Histone und verschiedene regulatorische Proteine). Aufgrund der anionischen DNA (Phosphatgruppen) kann das Chromatin im histologischen Präparat am besten mit kationischen (basischen) Farbstoffen dargestellt werden (*Basophilie*). Viele Zellkerne weisen ein Muster aus stärker und schwächer gefärbten bzw. mehr und weniger elektronendichten Regionen auf (**Heterochromatin** und **Euchromatin**) (Abb. 6.**1**). Dies ist morphologischer Ausdruck für die unterschiedlich starke Kondensierung der DNA innerhalb eines Kerns. Das Verhältnis von Eu- zu Heterochromatin hängt von der Transkriptionsaktivität ab. Nur das Euchromatin enthält einige DNA-Abschnitte, die so weit dekondensiert sind, dass von ihnen Erbinformation abgelesen werden kann.

Zahl, Form und Größe der Zellkerne. Die meisten Zellen des menschlichen Körpers besitzen *einen* Kern. Eine vielkernige Zelle entsteht meist durch Fusion mehrerer einkerniger Zellen und wird dann als **Synzytium** bezeichnet, z.B. Skelettmuskelfasern (S. 213), Osteoklasten (S. 150). In einigen Zellarten (z.B. Herzmuskel- und Leberzellen) kommen gelegentlich zwei Zellkerne pro Zelle vor, weil die Kernteilung nicht von Zellleibteilung gefolgt ist. Der Zellkern ist leicht verformbar und passt sich weitgehend der Zellform an. Runde Kerne haben einen Durchmesser von etwa 7 µm; das Volumen eines Kerns macht 10–25% des gesamten Zellvolumens

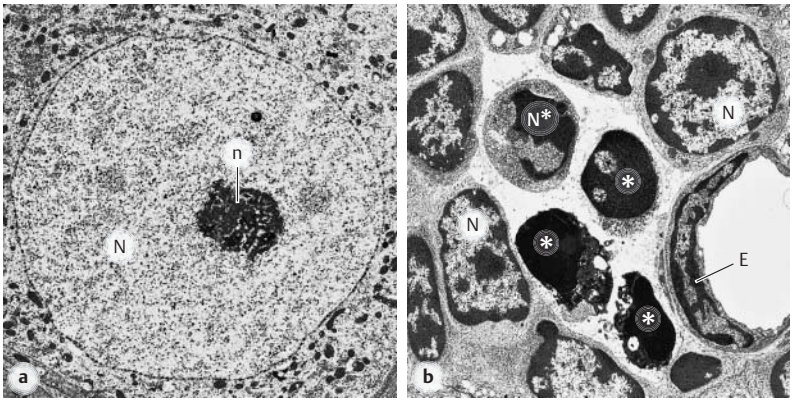


Abb. 6.1 **Kerne verschiedener Zellarten** (Maus), dargestellt bei *gleicher Vergrößerung*. **a Nervenzelle**, Spinalganglion. **N**, Nukleus. **n**, Nukleolus. Dieser Kern zeigt nur Euchromatin. **b Thymozyten** im Thymus. Die Zellen besitzen einen kleinen Kern (**N**) mit viel Heterochromatin. **E**, Kern einer Endothelzelle, der sich der flachen Zellform angepasst hat. **N***, Kern einer Zelle, die der Apoptose anheim fällt (Abb. 6.**8**). Die mit * markierten Strukturen sind ebenfalls apoptotische Zellen oder Fragmente. Vergr. 3000fach.

aus (**Kern/Plasma-Relation** 1:10 bis 1:4). Dies sind statistische Werte; sie können von einem Zelltyp zum anderen und auch innerhalb des Lebenslaufes einer Zelle erheblich variieren. Große Kerne sind häufig locker strukturiert und blass, d.h. reich an transkriptionell aktivem Euchromatin, kleine Kerne weisen meist viel inaktives Heterochromatin auf. Sehr **unreife Zellen** zeichnen sich oft durch einen großen, lockeren Kern aus, wobei die Kern/Plasma-Relation weit zu gunsten des Kerns verschoben sein kann (Verhältnis bis 1:1). Dies gilt sowohl für gesunde unreife Zellen (z.B. die der Blutbildung, S. 282) als auch für die Zellen von niedig-differenzierten **malignen Tumoren** (S. 85).

Kernhülle, Kernporen. Das Karyoplasma ist von der **Kernhülle** umgeben (im LM-Bild als „Kernmembran" erscheinend). Die Kernhülle besteht aus zwei Membranen (innere und äußere Kernmembran) und der dazwischen liegenden **perinukleären Zisterne** (Abb. 1.**1**, 6.**2**); diese steht mit den Zisternen des rER in direkter Verbindung. Die äußere Kernmembran ist genau wie die Membranen des rER mit Ribosomen besetzt. Die innere Membran ist von der **Kernlamina** unterlagert. Diese ist ein Geflecht aus speziellen Intermediärfilamenten (**Laminen**) und dient der Stabilisierung der Kernhülle. Bemerkenswert ist, dass die Lamina bei der Zellteilung (S. 77) depolymerisiert und die gesamte Kernhülle in kleine Vesikel zerfällt, um sofort

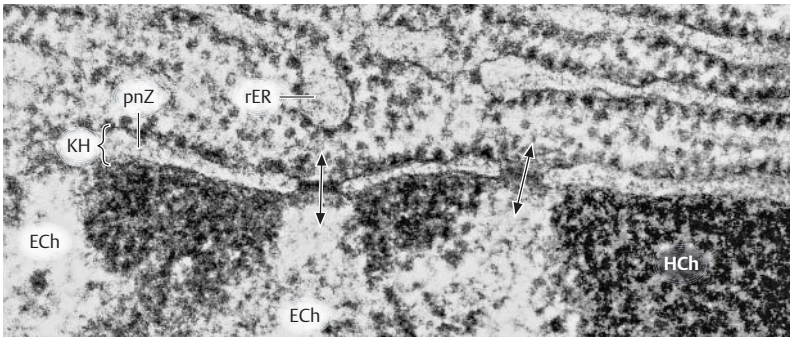


Abb. 6.2 **Kernhülle** (KH) und **Kernporen** (Pfeile). Zelle aus dem exokrinen Pankreas (Maus). An der Kernhülle sind innere und äußere Kernmembran (Letztere mit Ribosomen besetzt) sowie die perinukleäre Zisterne (**pnZ**) zu sehen, die Kernlamina ist nicht erkennbar. **ECh**, **HCh**, Eu- und Heterochromatin. **rER**, Zisterne des rauen ER. Vergr. 75 000fach.

danach wieder neu formiert zu werden. Die Kernhülle ist von Kernporen durchsetzt, die den Stoffaustausch zwischen Kern und Zytoplasma ermöglichen.

Die **Kernporen** bestehen aus einem großen Proteinkomplex mit einem zentralen Transportkanal, der für kleine und mittelgroße Moleküle frei durchgängig ist. Für den Durchtritt großer Moleküle (z.B. mRNA, Proteine) und Partikel (z.B. Bauelemente der Ribosomen) kann die Öffnung erweitert werden; dieser Transport ist selektiv und gerichtet und kostet Energie (GTP-Verbrauch). Der Austauschweg über die Poren ist wichtig, weil RNA-Synthese nur im Kern, Proteinsynthese nur im Zytoplasma stattfindet, aber beide Produkte in beiden Zellkompartimenten benötigt werden.

Der **Nukleolus** (Kernkörperchen) ist der Ort, an dem u.a. **Ribosomenuntereinheiten** entstehen. Es ist ein umschriebener Bereich innerhalb des Kerns, der sich mit basischen Farbtoffen besonders kräftig anfärbt bzw. besonders elektronendicht ist (Abb. 6.**1a**). Oft kommen mehrere Nukleolen in einem Kern vor. **Ribosomen** (S. 41) bestehen aus zwei Untereinheiten und sind Komplexe aus ribosomalen RNA (**rRNA**) und bestimmten Proteinen. Die rRNA entstehen im Nukleolus, die Proteine werden im Zytosol synthetisiert, in den Kern transportiert und im Bereich des Nukleolus mit den rRNA zu Ribosomenuntereinheiten zusammenmontiert. Diese verlassen dann den Kern durch die Kernporen.

Die Gene für die rRNA sind in endnahen Abschnitten von fünf (im diploiden Kern 2 × 5) Chromosomen lokalisiert, die alle zur Existenz des Nukleolus beitragen. An diesen Abschnitten findet in der Interphase ständig Transkription (= rRNA-Synthese) statt. Der größte Teil des Nukleolus besteht aus den **Genen für die rRNA** sowie einer **Anhäufung von rRNA** und **Ribosomenproteinen** und den daraus schon zusammengebauten **Ribosomenuntereinh-**

heiten. Während der Zellteilung verschwindet der Nukleolus; anschließend bilden sich zehn neue kleine Nukleolen (entsprechend 2 × 5 Chromosomen mit rRNA-Genen), die später meist zu einem oder wenigen Nukleolen fusionieren.

Chromosomen

Die somatischen Zellen (Körperzellen im Gegensatz zu den haploiden reifen Keimzellen) des Menschen sind in der Regel **diploid**, sie besitzen **2 × 23 Chromosomen**, also zwei Chromosomensätze (**2n**), die jeweils von Mutter und Vater ererbt sind: 22 Paare homologer Chromosomen (**Autosomen**) plus zwei Geschlechtschromosomen (**Gonosomen**) (weibliche Individuen: zwei X-Chromosomen; männliche Individuen: ein X- und ein Y-Chromosom). Der **Karyotyp** der Frau kann durch die Formel 46,XX und der des Mannes mit 46,XY wiedergegeben werden.

X-Inaktivierung. Das X-Chromosom ist wesentlich größer und enthält mehr als das Zehnfache an Genen im Vergleich zum Y-Chromosom. In den somatischen Zellen des weiblichen Organismus ist jeweils eines der beiden X-Chromosomen stillgelegt, andernfalls wäre im Vergleich zu männlichen Zellen die doppelte X-chromosomale Gendosis wirksam. Das inaktivierte X-Chromosom ist auch während der Interphase vollständig kondensiert und daher sichtbar: In manchen Zellen stellt es sich als dicker, an der Kernhülle klebender Heterochromatinfleck (**Barr-Körper**) dar.

DNA- und Chromosomen-Gehalt der Zellkerne. Die diploiden Zellkerne (2n) normaler somatischer Zellen und die haploiden Kerne reifer Keimzellen (1n) werden als **euploid** bezeichnet (Gegenteil: aneuploid, s.u.). Je nach Phase des Zellzyklus besitzt jedes Chromosom einer somatischen Zelle ein oder zwei DNA-Moleküle, die Zahl der homologen DNA-Moleküle in einem diploiden Kern kann also 2 oder 4 betragen (**2C** oder **4C**). In manchen Zellen enthalten die Kerne, die dann vergrößert sind, das Vielfache von zwei Chromosomensätzen (**polyploid**): z.B. können Leberepithelzellen tetra- oder oktaploid (4n bzw. 8n) sein, Megakaryozyten (S. 284) bis zu 64n. Polyploidie kommt durch DNA-Verdopplung ohne anschließende mitotische Kernteilung zustande (**Endoreplikation**).

Als **aneuploid** werden Zellen bezeichnet, deren Chromosomenzahl nicht 23 (bei reifen Keimzellen) bzw. 2 x 23 oder das genaue Vielfache von 2 x 23 (bei somatischen Zellen) beträgt. **Aneuploidie** ist das Ergebnis von Verlust oder Zugewinn einzelner Chromosomen (Monosomie bzw. Trisomie) durch Fehlverteilung bei der Zellteilung. Geschieht dieser Fehler bei der Reifung von Keimzellen (Meiose, S. 87), so werden im Falle einer Befruchtung alle Zellen des entstehenden Individuums aneuploid sein (S. 91). Somatische Zellen können bei einer Mitose aneuploid werden, dies kommt u.a. in **malignen Tumoren** (S. 85) vor.

Metaphase-Chromosom. Chromosomen sind in üblichen Präparaten nur während der Zellteilung sichtbar. Die konventionelle morphologische Untersuchung von Chromosomen, z.B. zu diagnostischen Zwecken (S. 75), wird daher an kultivierten Zellen vorgenommen, die sich in der Prophase oder Metaphase der Mitose befin-

den. Hierauf bezieht sich der morphologische Steckbrief der 24 verschiedenen menschlichen Chromosomen (Abb. 6.**3**). In jedem Chromosom werden vor der Zellteilung das DNA-Molekül und die Begleitproteine verdoppelt. Somit besteht jedes Metaphase-Chromosom aus *zwei* identischen Fäden, den **Chromatiden** (Schwesterchromatiden). An einer bestimmten, etwas eingeschnürten Stelle, dem **Zentromer**, ist die Haftung (**Kohäsion**) zwischen den Chromatiden aufgrund eines speziellen Proteinkomplexes (*Cohesin*, S. 77) besonders fest. Das Zentromer besteht aus spezifischen DNA-Protein-Komplexen, an die sich bei der Zellteilung das **Kinetochor** anlegt. Dieses ist ein Proteinkomplex, an dem bestimmte Mikrotubuli der Teilungsspindel mit ihren (+)-Enden befestigt werden (S. 80).

Die Lokalisation des Zentromers ist für jedes Chromosom charakteristisch und unterteilt es in einen kurzen (**p** = petit) und einen langen (**q**) Arm. Jedes Chromosom kann aufgrund verschiedener Strukturmerkmale (z.B. Gesamtlänge, relative Länge der Arme, Bandenmuster) identifiziert werden. Entsprechend internationaler Übereinkunft werden die Chromosomen von 1 bis 22 sowie X und Y durchnummeriert.

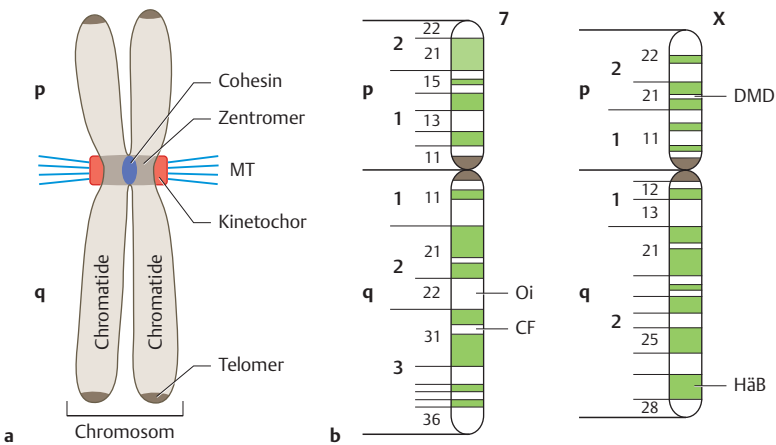


Abb. 6.3 **Metaphase-Chromosomen**. a (Schema). **p** und **q**, kurzer und langer Arm. **MT**, Mikrotubuli. b Je eine Chromatide von Chromosom 7 und X-Chromosom des Menschen (Schema). Darstellung der Banden (Färbung mit Quinacrin) und des Zahlencode. Die Lage einiger Gene, deren Defekte bekannte Krankheiten verursachen, ist markiert: **Oi**, Osteogenesis imperfecta (S. 147). **CF**, Cystische Fibrose (S. 411). **DMD**, Duchenne-Muskeldystrophie (S. 223). **HäB**, Hämophilie B (Bluterkrankheit).

Für **zytogenetische Untersuchungen** (Bestimmung der Zahl und Struktur von Chromosomen zwecks Aufdeckung von chromosomalen Veränderungen) werden meist Blutlymphozyten eines Patienten (bei pränatalen Untersuchungen Amnionzellen aus dem Fruchtwasser) in Zellkultur angezüchtet und dann mittels Colchizin („Spindelgift", S. 80) in der Prometaphase oder Metaphase arretiert. Durch standardisierte Spezialfärbungen kann ein für jedes Chromosom charakteristisches **Bandenmuster** dargestellt werden (beruhend auf der Affinität der benutzen Farbstoffe für bestimmte Häufungen von Basenpaaren im kondensierten DNA-Faden). Die **Lagebeschreibung eines Gens** enthält die Nummer des betreffenden Chromosoms, den Arm (q oder p) und die durch einen Zahlencode (Pariser Nomenklatur) bezeichnete Bande. Beispiele: 7q31.2 und Xp21.2 für die Gene, deren erbliche Defekte die Zystische Fibrose (S. 411) bzw. die Duchenne-Muskeldystrophie (S. 223) verursachen.

Genetisch bedingte Krankheiten. In diesem Buch wird des Öfteren auf **Erbkrankheiten** Bezug genommen, bei denen Mutationen eines Gens zum Funktionsverlust des entsprechenden Proteins führen. Erbkrankheiten sind zwar viel weniger häufig als erworbene Krankheiten, aber sie zeigen eindrucksvoll, worin die physiologische Bedeutung des betroffenen Proteins besteht. Erbliche Fehler werden über die Keimzellen (S. 86), d.h. durch Eizelle und/oder Spermatozoon, an die nächste Generation weitergegeben **(Keimbahnmutation)**.

Viel öfter kommt es vor, dass Zellen des Körpers (somatische Zellen) im Laufe des Lebens DNA-Fehler erwerben (**somatische Mutationen**, nicht erblich). Wenn davon Gene betroffen sind, deren Genprodukte den Zellzyklus regulieren sollen, führt die allmähliche Anhäufung solcher DNA-Fehler zur Entstehung von Tumoren (S. 85).

6.2 Zellzyklus, Mitose

Die Vermehrung (**Proliferation**) von Zellen ist notwendig für das *Wachstum* des Organismus, den Ersatz natürlich abgestorbener Zellen (*Zellumsatz*) und die Reparatur von Gewebsschäden (*Regeneration, Wundheilung*). Zellen vermehren sich durch **mitotische Teilung**, d.h. symmetrische Verteilung der zuvor verdoppelten DNA-Moleküle auf die Tochterzellen und Teilung des Zellleibes. Ergebnis: zwei Tochterzellen mit 2 × 23 Chromosomen, die in ihrer DNA-Zusammensetzung identisch mit denen der Mutterzelle sind (wenn keine Pannen passieren). Proliferierende Zellen durchlaufen einen **Zellzyklus** (Zellteilungszyklus), der alle Ereignisse zwischen dem Ende der einen und dem Ende der nächsten Zellteilung umfasst (Abb. 6.**4**). Der Zellzyklus kann grob in eine kurze Teilungsphase (**Mitose-Phase**, **M-Phase**) und eine viel längere **Interphase** untergliedert werden. Die Interphase wiederum ist in **G_1-, S-** und **G_2-Phase** unterteilt. Die Dauer eines Zellzyklus beträgt bei schnell proliferierenden Zellen des Menschen 12–24 Stunden, wovon die M-Phase lediglich eine Stunde beansprucht.

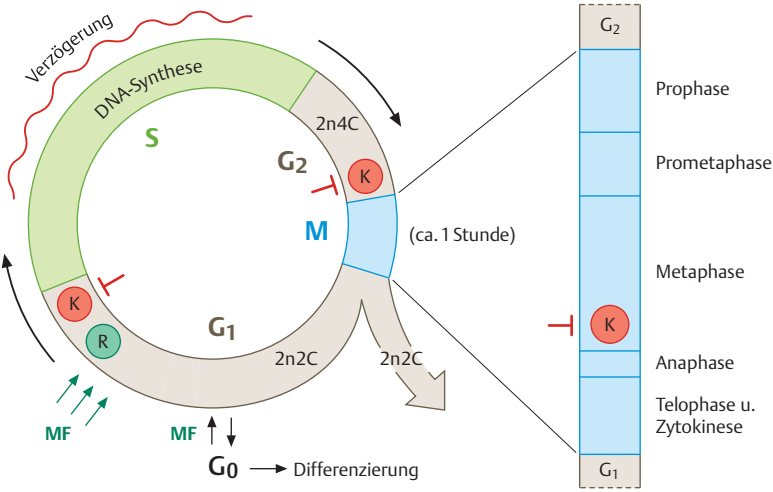


Abb. 6.4 **Zellzyklus**, bestehend aus **G_1-, S**(Synthese)-, **G_2-** und **M**(Mitose)-Phase (vereinfachtes Schema). Für das Überschreiten des Restriktionspunktes (**R**) muss die physiologische „Zyklus-Bremse" gelockert werden; dafür braucht die Zelle positive Signale durch mitogene Faktoren (**MF**) aus ihrer Umgebung. Andernfalls geht sie in den G_0-Zustand über. Manche Zellen können durch mitogene Faktoren aus G_0 in den Zyklus zurückgeholt werden. An den Kontrollpunkten (**K**) wird der Zyklus durch „Notbremsen" (*rot*) angehalten oder verlangsamt, wenn das genetische Material Fehler aufweist oder wenn (in der Metaphase) nicht alle Chromatiden regelrecht an Spindel-Mikrotubuli befestigt sind. n = Zahl der Chromosomensätze, C = Zahl der Chromatiden pro Chromosompaar. Näheres s. Text.

Es sei schon hier darauf hingewiesen, dass die meisten Zellen eines ausgereiften Gewebes sich *nicht* im Zellzyklus, sondern in einem proliferatorischen **Ruhezustand** (**G_0**) befinden. Sie sind **differenziert** und erfüllen jeweils spezifische Funktionen. Mitose-Figuren sind daher in ausgereiften Geweben selten zu finden. In manchen Geweben können die differenzierten Zellen bei Stimulierung durch **mitogene Faktoren** (**Wachstumsfaktoren**) wieder in den Zellzyklus eintreten und sich vermehren. In anderen Geweben gibt es Stammzellen und eine Population von unreifen, mitotisch aktiven Zellen, die für den Ersatz untergegangener differenzierter Zellen sorgen (S. 82).

Interphase des Zellzyklus

Das zentrale Ereignis zwischen den Teilungen ist die **S-Phase**: Sie dient der Verdopplung (**Replikation**) der DNA sowie der Histone und Regulationsproteine in jedem Chromosom. Damit wird die nächste Zellteilung vorbereitet, bei der identisches genetisches Material auf die Tochterzellen verteilt werden soll. Ein Proteinkomplex (**Cohesin**) sorgt dafür, dass die Schwesterchromatiden bis zur nächsten Mitose zusammenhalten. M- und S-Phase sind durch zwei zeitliche Lücken (engl.: *gaps*) getrennt, G1-Phase und G2-Phase.

In beiden **G-Phasen** (S. 81) wird das genetische Material auf Fehler geprüft und gegebenenfalls repariert mit dem Ziel, dass es bei der nächsten Teilung fehlerfrei an die Tochterzellen weitergegeben wird. Vor dem Übergang von einer Phase in die nächste gibt es **Kontrollpunkte** (S. 81), an denen der Zyklus im Falle eines DNA-Schadens angehalten wird; dadurch wird Zeit gewonnen, den Schaden zu beheben oder die Zelle durch **Apoptose** (S. 85) aus dem Verkehr zu ziehen. In der G_1-Phase entscheidet sich außerdem, ob die Zelle überhaupt die Schwelle (**Restriktionspunkt**) zur nächsten Runde des Zyklus überwinden wird; dies geschieht nur unter Einfluss mitogener Faktoren (S. 84). Andernfalls schert die Zelle aus dem Zyklus aus und tritt in den G_0-Zustand ein, in dem sie entweder unter Einfluss von Differenzierungsfaktoren reift oder durch Apoptose untergeht.

Kohäsion der Chromatiden. Die beiden Schwesterchromatiden werden nach der S-Phase zunächst auf ganzer Länge durch zahlreiche **Cohesin-Komplexe** zusammengehalten. Diese sind in Abb. 6.**5a** stark vereinfacht dargestellt. Bei Beginn der Prometaphase dissoziiert Cohesin von den Armen ab, bleibt aber in der Zentromer-Region erhalten. Erst beim Übergang zur Anaphase wird das zentromerische Cohesin durch das Enzym *Separase* gespalten und gibt die Schwesterchromatiden zur Trennung frei. Ein verfrühtes Inkrafttreten der Separase-Wirkung wird durch ein hemmendes Protein (*Securin*) verhindert. Die Beseitigung von Securin gibt den Startschuss für die Anaphase.

M-Phase des Zellzyklus

In der M-Phase oder **Mitose** (Abb. 6.**5**, 6.**6**) werden die Schwesterchromatiden und der Zellleib auf die Tochterzellen verteilt. Folgende Strukturmerkmale sind kennzeichnend für die meisten Mitose-Stadien: **kondensierte Chromosomen**, **fehlende Kernhülle**, **Mitosespindel**.

Es sei daran erinnert, dass das **Zentrosom** (Abb. 6.**5a**) aus einem Paar *Zentriolen* und einer umgebenden Wolke von dichtem Material besteht, aus dem die Mikrotubuli hervorwachsen (MTOC, S. 27). Weiter muss erwähnt werden, dass schon während der S-Phase die Zentriolen verdoppelt worden sind, es liegen somit jetzt zwei Zentriolenpaare in einem Zentrosomenkomplex vor. Dieser teilt sich zu Beginn der Prophase in **zwei Schwesterzentrosomen**, die sich im weiteren Verlauf voneinander entfernen und die Mitosespindel organisieren werden.

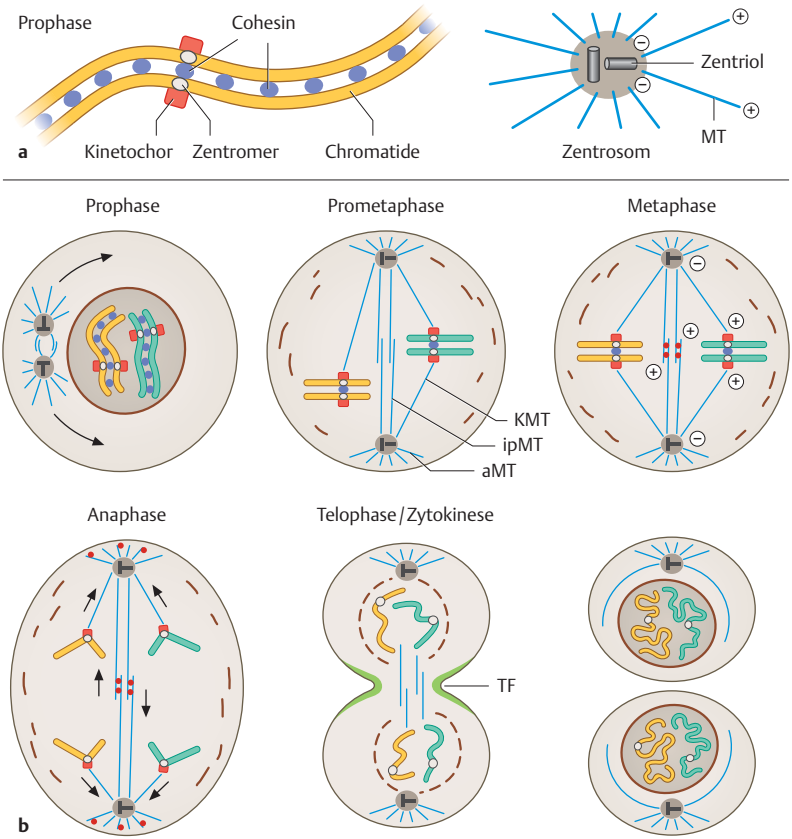


Abb. 6.5 **a Prophase-Chromosom** (Teil) und **Zentrosom** (Schemata). **MT**, Mikrotubuli. **b Mitose-Stadien** (Schema). **aMT**, **KMT**, **ipMT**, astrale, Kinetochor- und interpolare Mikrotubuli. Die Gesamtheit von KMT und ipMT sind die Spindel-MT. Die assoziierten Motorpoteine sind exemplarisch an einigen Stellen als *rote Punkte* dargestellt. **TF**, Teilungsfurche. Die *braunen* Partikel symbolisieren Membranvesikel = Material der zerfallenen Kernhülle. Beachte, dass in der Prometaphase noch nicht alle Kinetochore an den Mikrotubuli befestigt sind. Weitere Einzelheiten s. Text.

Die **Mitose-Spindel** fängt während der Prophase an, sich zu formieren. Sie ist für die Trennung der Schwesterchromatiden verantwortlich und besteht aus bipolar angeordneten **Mikrotubuli** und assoziierten **Motorproteinen**. Die Mikrotubuli sind mit ihren (–)-Enden in den Zentrosomen verankert, die die **Spindelpole** bilden. Der

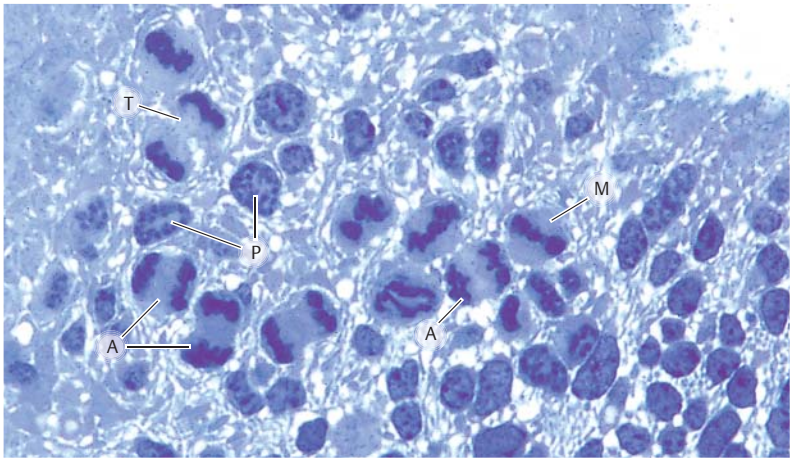


Abb. 6.6 **Mitosen**. Neuralrohr (Mausembryo), Tangentialschnitt durch die Ventrikulärzone, in der die mitotisch aktiven Neuroepithelzellen liegen. Einige Zellen befinden sich in der Prophase (**P**), Metaphase (**M**, Metaphasenplatte von der Seite gesehen), Anaphase (**A**) oder Telophase (**T**). Rechts unten viele Zellen in der Interphase. Semidünnschnitt, Toluidinblau. Vergr. 960fach.

Äquator der Spindel entspricht der Ebene, in der sich die Chromosomen während der Metaphase anordnen (Metaphasenplatte).

Phasen der Mitose

Die Mitose dauert etwa **eine Stunde** und gliedert sich in sechs Abschnitte: Prophase, Prometaphase, Metaphase, Anaphase, Telophase, Zytokinese. Die Anaphase ist am kürzesten (wenige Minuten).

(1) Prophase: Teilung des Zentrosomenkomplexes, Kondensierung der Chromosomen (unter Mitwirkung eines Proteinkomplexes, **Condensin**), Bildung der Mitosespindel.

Die Zelle rundet sich ab. Die *Chromosomen* beginnen, aufgrund allmählicher Kondensierung sichtbar zu werden. Die beiden Schwesterzentrosomen entfernen sich voneinander und werden zu den künftigen **Spindelpolen**. Nachdem das gesamte Mikrotubulus-System depolymerisiert ist, wachsen bis zur Prometaphase neue Mikrotubuli aus: **Spindel-Mikrotubuli** sowie **astrale Mikrotubuli**, die im Zellkortex verankert sind.

(2) Prometaphase: Zerfall der Kernhülle, Anheftung der Chromosomen an die Spindel-Mikrotubuli.

Die Kernhülle zerfällt in kleine Vesikel. Dadurch gewinnen die (+)-Enden der Spindel-Mikrotubuli Zugang zu den Chromosomen und können sich am Kinetochor befestigen (**Kinetochor-Mikrotubuli**).

(3) Metaphase: Bildung der Metaphasenplatte.

Jedes Kinetochor muss an den richtigen Mikrotubuli angeheftet sein. Wenn auch nur eines unbefestigt bleibt, kommt die Mitose zum Stehen (**Spindel-Kontrollpunkt**). Alle Chromosomen werden durch die Kinetochor-Mikrotubuli in *eine* Ebene dirigiert, die in der Mitte der Spindel liegt (**Metaphasenplatte**).

(4) Anaphase: Trennung der Schwesterchromatiden.

Erst jetzt löst sich die Kohäsion zwischen den Schwesterchromatiden ganz (Spaltung der letzten Cohesin-Verknüpfung durch das Enzym *Separase*). In der frühen Anaphase (Teil A) fangen die Kinetochor-Mikrotubuli an, sich **durch Depolymerisation am (+)-Ende zu verkürzen**. Dadurch werden die Chromatiden auseinander gezogen und, mit dem Kinetochor voran, zu den Spindelpolen transportiert. In der späten Anaphase (Teil B) wird die Zelle länglich und die Spindelpole entfernen sich zunehmend voneinander: Die **interpolaren Mikrotubuli**, die sich auf halber Höhe der Spindel überlappen, *verlängern* sich durch **Polymerisation** und üben, unter Mitwirkung eines **Kinesin-Motors**, eine **Schubkraft** auf die Pole aus. Zusätzlich bewirkt **Dynein** über die astralen Mikrotubuli einen Zug auf die Pole in Richtung Zellkortex.

(5) Telophase: Zerfall der Mitosespindel, beginnende Dekondensierung der getrennten Chromatiden, Neuformierung der Kernhülle. Beginn der Zellleib-Durchschnürung.

Die Chromatiden sind an den Spindelpolen angekommen und beginnen, sich zu dekondensieren. Die Kernhülle beginnt, sich durch Fusion der vesikulären Fragmente neu zu formieren.

Zytokinese: Vollständige Trennung des Zellleibes.

Schon in der Telophase bildet sich eine **Teilungsfurche**, die durch einen kontraktilen Ring aus *Aktinfilamenten* und *Myosin II* zustande kommt. Die Furche liegt in Höhe der ehemaligen Metaphasenplatte und verläuft senkrecht zur Längsachse der Spindel. In der späten Telophase ist die Durchschnürung des Zellleibes fast abgeschlossen, durch die Zytokinese wird sie vollendet. Die Mikrotubuli nehmen wieder ihre Interphase-Anordnung ein. Die großen **Zellorganellen** (ER, Golgi-Apparat), die während der M-Phase in kleine Vesikel zerfallen waren, sind inzwischen mit Hilfe des Mikrotubulus-Systems auf die Tochterzellen verteilt und fusionieren wieder zu großen Kompartimenten. Die kleinen Zellorganellen (Mitochondrien, Lysosomen usw.) werden ebenfalls verteilt.

„Spindelgifte“: Wesentliche Voraussetzungen für den Chromosomentransport sind (neben den Motorproteinen) die **Polymerisations-** und **Depolymerisationsvorgänge** an den Mikrotubuli der Spindel. Diese Vorgänge können durch *Colchizin* und andere Spindelgifte gestört werden. Folge: Arretierung der Mitose vor der Anaphase. Dieser Effekt wird experimentell in der Zytogenetik (S. 75) und klinisch bei der Behandlung bestimmter bösartiger Tumoren ausgenutzt (S. 27).

Der **Mitose-Index** (Zahl der Mitose-Figuren pro 1000 Zellkerne oder pro definierte Testfläche im histologischen Präparat) ist ein Maß für die Proliferationsaktivität eines Gewebes. In ausgereiften Geweben sind Mitose-Figuren sehr selten. Selbst in proliferatorisch aktiven Geweben des postnatalen Organismus sind sie wegen der kurzen Dauer der M-Phase (ca. 1 Stunde) nicht eben häufig anzutreffen, so z. B. in 7 von 1000 Zellen im roten Knochenmark (Blutzellbildung, S. 277); andere Beispiele sind die Krypten der Darmschleimhaut (Zellersatz, S. 385) und die Keimzentren der Lymphfollikel (Proliferation von B-Zellen, S. 307). Viel häufiger sind Mitose-Figuren in embryonalen Geweben (Abb. 6.**6**) sowie in malignen Tumoren (S. 85) zu finden.

Regulierung des Zellzyklus

Der Ablauf des Zellzyklus ist streng geregelt und mit zahlreichen Sicherungen versehen (Abb. 6.**4**). Für den Fortgang sind einige zyklusspezifische Enzyme (Proteinkinasen, **cyclin-dependent kinases, CDK**) wichtig, die durch Komplexbildung mit bestimmten Proteinen, **Cyclinen**, aktiviert werden. Die CDK sind ständig vorhanden, die Cycline dagegen sind aufgrund ihres zeitlich genau programmierten Auf- und Abbaus jeweils nur für kurze Zeit verfügbar. Der Fortgang einer Zyklusphase und der Übergang in die nächste sind nur möglich, wenn der phasenspezifische **Cyclin/CDK-Komplex** einen bestimmten Wirkspiegel erreicht und die Aktivität des Komplexes nicht durch **Inhibitoren** gemindert wird. Der Takt des zyklischen Geschehens wird also durch das Auf und Ab der aktiven Cyclin/CDK-Komplexe angegeben.

Die **G_1-Phase** dient mehreren Zwecken: (a) Vergrößerung des Zellleibes auf das Maß der Mutterzelle (Synthese von Ribosomen, Proteinen, Biomembranen usw.); Ergänzung des Zellorganellen-Bestandes. (b) Prüfung der DNA auf Fehler durch Pannen bei der vorausgegangenen Mitose und Reparatur der Fehler. (c) Eine natürliche „Proliferationsbremse" (z.B. das Retinoblastom-Protein, **Rb-Protein**) verhindert das Überschreiten einer Hemmschwelle **(Restriktionspunkt)** zur nächsten S-Phase. Die Schwelle wird nur überwunden, wenn – unter dem stimulierenden Einfluss mitogener Faktoren – die Bremse gelockert wird (Inaktivierung des Rb-Proteins). Jenseits des Restriktionspunktes sind solche Stimuli für den Fortgang des Geschehens nicht mehr nötig. In der **G_2-Phase** werden die DNA auf Fehler bei der Verdopplung überprüft und gegebenenfalls repariert.

Kontrollpunkte. In jeder Zyklusphase gibt es **Notfallmechanismen**, durch die der Zyklus angehalten oder verzögert wird, wenn die Teilschritte bis dahin nicht ordnungsgemäß vollzogen sind (Abb. 6.**4**): **G_1/S**-Kontrollpunkt vor Eintritt in die S-Phase; während der S-Phase; **G_2/M**-Kontrollpunkt vor Eintritt in die M-Phase; **Spindel**-Kontrollpunkt (S. 80) vor Eintritt in die Anaphase. Als ein Beispiel für die vielfältigen Mechanismen sei das **Protein p53** genannt, das als „Notbremse" oder „Polizist" des Zyklus wirksam wird: Bei DNA-Schäden verhindert es (durch nachgeordnete inhibitorische Proteine) das Fortschreiten in die nächste Phase. Entweder wird jetzt der Fehler korrigiert oder, wenn dies nicht möglich ist, veranlasst p53 die Einschaltung eines „Selbstmordprogramms", das die Zelle in die **Apoptose** (S. 85) führt. Die Gene für die Zyklus-bremsenden Faktoren (z.B. Rb-Protein, p53) werden als **Tumor-Suppressor-Gene** bezeichnet, weil die Genprodukte die unkontrollierte Proliferation (und damit die Entstehung von Tumoren) verhindern helfen.

6.3 Zelldifferenzierung, Zellumsatz, Stammzellen

Viele Zellen im postnatalen Organismus streben nach der M-Phase nicht der nächsten S-Phase zu. Vielmehr steigen sie, wenn ein mitogener Reiz fehlt oder wenn Differenzierungsfaktoren auf sie einwirken, während der G_1-Phase aus dem Zyklus aus, begeben sich in den **G_0-Zustand** und durchlaufen eine **Differenzierung** (Reifung), d.h. sie entwickeln Strukturen und Fähigkeiten, durch die sie überhaupt erst ihre spezifische Funktion zum Wohle des Gesamtorganismus erfüllen können.

In manchen Geweben schließt die **terminale Differenzierung** der Zellen den Wiedereintritt in den Zellteilungszyklus aus: z.B. die roten und manche weißen Blutzellen, Oberflächenzellen der Schleimhäute, Skelettmuskelfasern. Hier dienen Organspezifische **Stammzellen** als Quelle für den Zellersatz. In anderen Geweben dagegen (z.B. Epithelien von Leber, Niere und endokrinen Drüsen, Endothel, glatte Muskulatur, Fibroblasten) erfolgt der natürliche Zellersatz dadurch, dass die differenzierten Zellen unter Einfluss von Wachstumsfaktoren wieder mitotisch aktiv werden; hier werden Stammzellen nur bei ausgedehntem Zellverlust oder beeinträchtigter Proliferationsfähigkeit der differenzierten Zellen zur Reparatur herangezogen. Einige terminal differenzierte Zellarten (z.B. Nerven- und Herzmuskelzellen) gelten als **permanente Zellen** (Lebensdauer so lang wie die des Individuums); sie werden, falls sie durch Schädigung untergehen, gar nicht oder nur sehr ungenügend ersetzt.

In den meisten **ausgereiften Geweben** haben die Zellen jedoch nur begrenzte Lebensdauer (Tage bis Monate), gehen dann unter (meist durch Apoptose = programmierten Zelltod, S. 85) und müssen ersetzt werden. In gesunden Geweben ist der **Zellumsatz** (Bilanz aus Zellproliferation und Apoptose) ausgeglichen. Bei Überwiegen des Zelluntergangs kommt es zum Gewebsschwund (Atrophie, S. 84). Überwiegen der Proliferation infolge dauerhafter Störung des Apoptose-Programms kann zur Tumorentstehung führen.

Stammzellen

In vielen Geweben und Organen sind **Stammzellen** (**SZ**) nachgewiesen worden. Die wichtigsten Merkmale von SZ sind

- Fähigkeit zur **Selbsterneuerung** (lebenslanger Vorrat an SZ),
- **langsam laufender Zellzyklus** (SZ teilen sich selten),
- **niedriger Differenzierungsgrad**.

Aus der Teilung einer SZ gehen meist zwei ungleiche Tochterzellen hervor (**asymmetrische Teilung**, Abb. 6.7): Die eine Tochterzelle behält die Eigenschaften der Mutterzelle bei, d.h. sie verbleibt im SZ-Vorrat (Selbsterneuerung des Vorrats). Die andere Tochterzelle wird zur **Progenitorzelle** (Vorläuferzelle) einer Population, die sich vorübergehend stark vermehrt (**Transit-Amplifizierungszellen**, TAZ), aber

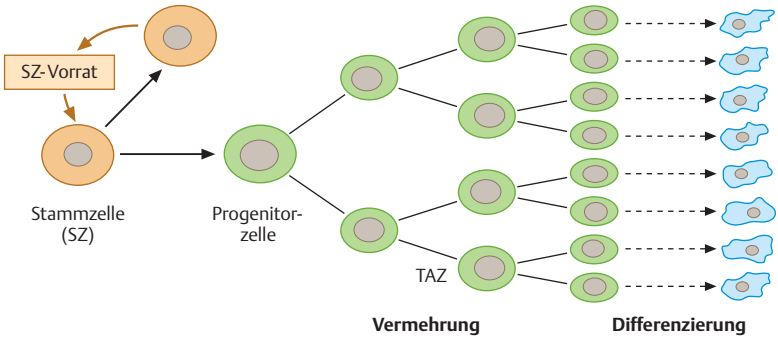


Abb. 6.7 **Stammzelle** (SZ) am Beispiel einer unipotenten SZ. Bei asymmetrischer Teilung bleibt eine Tochterzelle im SZ-Vorrat, die andere wird zur Progenitorzelle. Deren Nachkommen vermehren sich vorübergehend stark (Transit-Amplifizierungszellen, **TAZ**) und durchlaufen dann eine Differenzierung zu reifen Zellen. Für die TAZ sind hier nur wenige Mitosen gezeigt, tatsächlich sind es viel mehr.

die Fähigkeit zur Selbsterneuerung verliert, weil alle Tochterzellen weitergeführt werden. Nach etlichen Teilungszyklen stellen die TAZ ihre mitotische Aktivität ein und differenzieren sich.

Unterschiedliche Potenz der Stammzellen. Den Nachkommen verschiedener SZ-Populationen stehen unterschiedlich viele Differenzierungswege offen. Aus **totipotenten** SZ (bis zum 8-Zell-Stadium der Embryonalentwicklung, S. 516) kann ein ganzer Embryo einschließlich des embryonalen Teils der Plazenta entstehen. Die **pluripotenten** SZ des frühen Embryo können sämtliche Zelltypen des Individuums (aber nicht mehr die Plazenta) liefern. Im postnatalen Organismus können SZ höchstens **multipotent** sein, aus ihnen gehen etliche aber bei weitem nicht alle Zelltypen hervor (z.B. mesenchymale SZ, S. 114; hämatopoietische SZ, S. 280). **Oligopotente** bzw. **unipotente** SZ liefern nur wenige bzw. nur einen Zelltyp (z.B. unipotente SZ der Spermatogenese, S. 472).

Sicherung des Stammzell-Vorrats. Es gibt verschiedene **Sicherungen** gegen Verlust und genetische Fehler: **(a)** Verluste können durch **symmetrische Teilung** ausgeglichen werden, wobei beide Tochterzellen zu SZ werden, sodass der Vorrat wieder aufgefüllt wird. **(b)** Für einige SZ (z.B. in den Epithelien von Dünndarm und Brustdrüse) ist gezeigt, dass bei asymmetrischer Teilung die „alten" (wahrscheinlich fehlerfreien) DNA-Stränge der Mutterzelle selektiv an die im SZ-Vorrat verbleibende Tochterzelle weitergegeben werden (*Immortal-strand*-Hypothese); die neu synthetisierten (möglicherweise fehlerhaften) DNA-Stränge werden der anderen Tochterzelle überlassen. **(c)** SZ wohnen in **„SZ-Nischen"**, wo sie durch ein jeweils spezifisches Mikromilieu gleichsam in einen Dauerschlaf versetzt werden und ihre SZ-typischen Eigenschaften erhalten bleiben. Hierfür sind wahrscheinlich spezifische Interaktionen (z.B. über Adhäsionsmoleküle) zwischen SZ und benachbarten Nicht-Stammzellen oder zwischen SZ und der Extrazellulärmatrix (z.B. Basallamina) verantwortlich. Für die Wiederaufnahme ihrer mitotischen Aktivität brauchen die SZ einen Stimulus durch spezifische Faktoren. **(d)** Subpopulationen der SZ verfügen über **ABC-Trans-**

porter (S. 13) in der Plasmamembran, mit denen sie eingedrungene, potenziell schädliche Fremdstoffe wieder herausbefördern können.

Embryonale Stammzellen (ESZ) können aus Embryonen in ganz frühem Entwicklungsstadium (vor der Implantation) isoliert werden (experimentell aus Mausembryonen; klinisch aus „überzähligen" menschlichen Embryonen, in Deutschland gesetzlich verboten, Näheres S. 518) und in Zellkultur zur Vermehrung gebracht werden, ohne dass sie ihre SZ-Eigenschaften verlieren. Durch diverse Wirkstoffe lassen sie sich in verschiedene Differenzierungswege lenken, so können zahlreiche Zellarten aus ihnen gezüchtet werden. Hierauf beruht die Hoffnung, aus ESZ Ersatzzellen herzustellen und damit Krankheiten heilen zu können, für die es bisher keine Heilung gibt (z.B. neurodegenerative Erkrankungen, Diabetes mellitus). – Eine andere Quelle, aus der möglicherweise ESZ-ähnliche multipotente Stammzellen gewonnen werden können, ist das Nabelschnurblut.

Adulte Stammzellen können aus Geweben des postnatalen Körpers gewonnen und in Zellkultur vermehrt werden. Ob sie sich dabei allerdings in andere Zelltypen als die des Herkunftsgewebes verwandeln lassen (**Plastizität**), ist umstritten. Neuerdings wird (zurzeit noch rein experimentell) versucht, reife somatische Zellen in Zellkultur durch induzierte Überexpression bestimmter Transkriptionsfaktoren so zu „reprogrammieren", dass sie in einen ESZ-artigen Zustand versetzt werden (**induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zelle)**), aus dem sie sich ähnlich wie die ESZ in verschiedene Differenzierungswege lenken lassen.

6.4 Wachstum, Zelltod

Wachstum

Das natürliche Wachstum des Organismus beruht vor allem auf Zellproliferation (Zellvermehrung). Hierfür benötigen normale Zellen den Reiz durch bestimmte Hormone oder **Wachstumsfaktoren** als Mitogene (z.B. EGF = *epidermal growth factor*; IGF = *isulin-like growth factor*; PDGF = *platelet-derived growth factor*), die von anderen Körperzellen oder der betreffenden Zelle selbst abgegeben werden. Der Wirkungsmechanismus besteht – grob vereinfacht – darin, dass (nach Bindung des Faktors an einen Rezeptor und vermittels einer intrazellulären Signaltransduktionskette) in der Zelle bestimmte Gene aktiviert werden, deren Genprodukte ihrerseits den Zellzyklus antreiben.

Hyperplasie, Hypertrophie, Atrophie. Die außergewöhnliche Vergrößerung eines Organs kann auf zwei verschiedenen Mechanismen beruhen. (a) **Hyperplasie**: Zunahme der Zellzahl durch Proliferation (z.B. physiologische Hormon-induzierte Vergrößerung der Brustdrüse während der Schwangerschaft, S. 548). (b) **Hypertrophie**: Vergrößerung der Zellen durch gesteigerte Synthese bestimmter Zellbestandteile, ohne Zunahme der Zellzahl (z.B. physiologische Vergrößerung des Herzmuskels bei körperlichem Training). Beide Mechanismen können aber auch kombiniert sein (z.B. Vergrößerung der Muskelmasse des schwangeren Uterus). Die Verkleinerung eines Organs wird als **Atrophie** bezeichnet. Sie kann sowohl auf Verkleinerung

der Zellen (z.B. Skelettmuskel nach Denervation oder Unterbelastung) als auch auf der Verminderung der Zellzahl beruhen (z.B. Hormon-abhängige Gewebe bei Fehlen des endokrinen Stimulus).

Tumoren (Neoplasmen, Geschwülste) zeichnen sich durch abnorm gesteigerte Proliferation, verminderte Apoptose und ungenügende Differenzierung der Zellen aus. Die Tumorentstehung beruht meist auf einer allmählichen Anhäufung von Mutationen in Genen mit Zellzyklus-regulierender Funktion: (a) **Proto-Onkogene** (normale Gene, deren Genprodukte in irgendeiner Weise den Zellzyklus fördern) können zu **Onkogenen** werden (gr.: *onkos* = Tumor), die den Zellen eine autonome (von mitogenen Faktoren unabhängige) Proliferation erlauben. (b) Beide Kopien von **Tumor-Suppressor-Genen** (z.B. Rb- und p53-Gen) können funktionslos werden oder die entsprechenden Proteine können durch Viren inaktiviert werden (S. 512). (c) Gene, die für die Induktion der **Apoptose** und die **DNA-Reparatur** zuständig sind, können ausfallen. Folge all dieser Fehler: Es kommt zu unkontrollierter fortgesetzter Antreibung des Zellzyklus und zum Verlust von Zellzyklusbremsen. Die Zelle überschreitet unabhängig von Wachstumsfaktoren den Restriktionspunkt und ohne Korrektur von DNA-Fehlern die Kontrollpunkte des Zellzyklus und wird auch nicht durch Apoptose aus dem Verkehr gezogen; vielmehr gibt sie die DNA-Fehler an die Tochterzellen weiter, was zusätzliche Fehler nach sich ziehen wird.

Benigne Tumoren (z.B. Adenom, Fibrom, Myom: von Epithel, Bindegewebe bzw. Muskel abgeleitet) weisen noch viele Differenzierungsmerkmale des Herkunftsgewebes auf, wachsen relativ langsam und respektieren dabei histologische Grenzen (z.B. die Basalmembran). **Maligne Tumoren** (z.B. Karzinom, Fibrosarkom, Myosarkom: von Epithel, Bindegewebe bzw. Muskel abgeleitet) sind um so bösartiger, je weniger sie differenziert sind. Sie wachsen invasiv (d.h. respektieren weder histologische Grenzen noch Organgrenzen) und setzen meist **Metastasen** (Tochtergeschwülste).

Zelltod

Zellen können durch Nekrose oder Apoptose absterben. Die **Nekrose** ist stets krankhaft und Folge einer zellulären „Katastrophe", die **Apoptose** dagegen ein geregelter, durchaus physiologischer Vorgang, den die betroffene Zelle nach einem **„Selbstmordprogramm"** durchführt.

Nekrose ist Folge einer irreversiblen Zellschädigung, z.B. durch Ischämie, physikalische oder chemische Einwirkungen sowie Krankheitserreger, und geht mit der Ruptur von Plasmamembran und lysosomalen Membranen einher: Zerstörerische lysosomale Enzyme und Zytoplasma lecken heraus; die Zelle zerfällt schließlich; es entstehen entzündungsfördernde Substanzen, die weiße Blutzellen anlocken (**Entzündungsreaktion**, S. 253, 276). Meist werden ganze Gewebsregionen von der Nekrose erfasst.

Apoptose (wörtlich *„Abfallen"* von Zellfragmenten) wird auch als *programmierter Zelltod* bezeichnet (Abb. 6.**8**). Meist sind nur einzelne Zellen betroffen, ohne dass der ganze Zellverband dadurch gestört wird. Die Zelle sorgt durch Aktivierung eines Programms für ihre eigene Beseitigung: Die DNA werden enzymatisch zer-

kleinert, Zellkern und Zellleib werden (mittels Aktin-Myosin) in zahlreiche von Plasmamembran umgebene Fragmente zerschnürt. Aufgrund bestimmter Oberflächenmoleküle in der Plasmamembran (u.a. Phosphatidylserin) werden die Fragmente von Makrophagen und vitalen Nachbarzellen sofort erkannt und alsbald phagozytiert, ohne dass es zur Anlockung eines Heeres von weißen Blutzellen kommt (keine Entzündungsreaktion). Die **morphologischen Merkmale** der Apoptose sind u.a. starke Kondensierung und Präzipitierung des Chromatins an der Kernhülle, Schrumpfung der Zelle, Entstehung von membran-begrenzten Zellfragmenten. In lichtmikroskopischen Schnitten sind solche Fragmente am besten zu erkennen, wenn sie bereits phagozytiert sind und als stark färbbare Einschlüsse im Zellleib von Makrophagen liegen („Kerntrümmer-Makrophagen") (Fig. 6.**8c**).

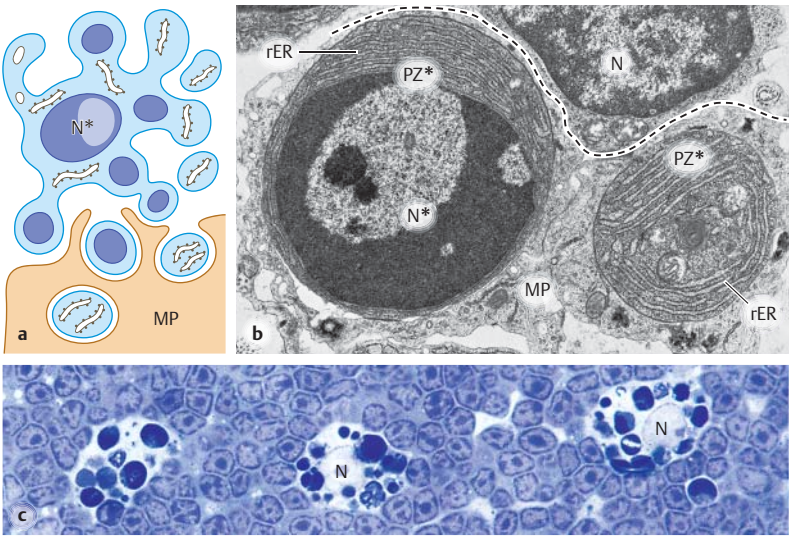


Abb. 6.8 **Apoptose**. **a** Schema. Zellkern (**N***) mit stark kondensiertem Chromatin an der Kernhülle (typisch für apoptotische Zellen), der Kern ist bereits teilweise zerstückelt (*dunkelblau*). Der Zellleib zerlegt sich in Fragmente, die von einem Makrophagen (**MP**) phagozytiert werden. **b** EM-Bild. Zwei Fragmente einer apoptotischen Plasmazelle (**PZ***) im Lymphknoten (Ratte). Sie sind von den Ausläufern eines Makrophagen (helles Zytoplasma) umgeben. **rER**, viel raues ER (typisch für Plasmazellen, vgl. Abb. 13.**3b** auf S. 292). **N** (rechts oben), Kern eines *vitalen* Lymphozyten. Die Zellgrenzen zwischen Lymphozyt und Makrophagenausläufern sind markiert. **c** LM-Bild. Drei Makrophagen mit phagozytierten Trümmern von apoptotisch abgestorbenen Zellen (Thymus-Rinde, Maus). Die übrigen Zellen sind vitale Thymozyten (vgl. S. 325). Semidünnschnitt, Toluidinblau Vergr. 6000fach (b), 800fach (c).

Das **Apoptose-Programm** kann durch ganz unterschiedliche Stimuli aktiviert werden, z.B. Fehlen von Wachstumsfaktoren, Hormonen und Überlebenssignalen, Bindung von Signalstoffen an Todesrezeptoren der Plasmamembran, Anstieg von p53, z.B. infolge von DNA-Schäden. Auch die ersten intrazellulären Schritte des Programms sind sehr vielfältig. Die gemeinsame Endstrecke beginnt meist mit der Aktivierung bestimmter Proteasen aus der Familie der **Caspasen**, die dann über nachgeordnete Faktoren die Zertrümmerung von Kern und Zellleib in Gang setzen.

Durch die Apoptose werden nicht nur entgleiste Zellen ausgemerzt (s.o.), sondern auch überflüssig gewordene oder aus anderen Gründen unbrauchbare Zellen beseitigt, z.B. alte Epithelzellen auf den Spitzen der Darmzotten (S. 385), Brustdrüsenepithelzellen nach dem Abstillen (S. 550), unbrauchbare Immunzellen (S. 294, 299), Zellen in der Embryonal- und Fetalentwicklung (z.B. Beseitigung der „Schwimmhäute" bei der Bildung der Interdigitalräume).

6.5 Meiose

Die Meiose findet während der Reifung der männlichen und weiblichen **Keimzellen** (Samenzellen, S. 473; Eizellen, S. 490) statt und hat folgende Ziele: **Reduktion** des diploiden Chromosomensatzes auf den einfachen (haploiden) Satz und **Rekombination** des genetischen Materials. Aus einer diploiden Zelle, die in die Meiose eintritt, entstehen im Laufe von zwei Teilungsrunden (**Reifeteilung I** und **II**) theoretisch vier haploide Zellen mit neu gemischtem genetischem Material.

Am Beginn der Meiose (Abb. 6.**9**, 6.**10**) steht eine Zelle (Abkömmling der Urkeimzellen, s.u.) mit 46 Chromosomen, deren DNA gerade in der *prämeiotischen S-Phase* verdoppelt worden sind. Der chromosomale Status dieser Zelle ist in Kurzfassung mit **2n4C** zu umschreiben: diploider Chromosomensatz, 4 Chromatiden pro Chromosomenpaar. Aus der Reifeteilung I gehen zwei Zellen mit dem Status **1n2C** hervor, d.h. einfacher Chromosomensatz, aber noch 2 Chromatiden pro Chromosom. Durch die Reifeteilung II entstehen insgesamt vier Zellen (**1n1C**) mit haploidem Chromosomensatz und einer Chromatide pro Chromosom.

Dieses Endergebnis der Meiose (vier *gleichwertige* Zellen, 1n1C) trifft nur für die Bildung männlicher Keimzellen zu (**Spermatogenese**, Abb. 6.9 und S. 472). Dagegen entstehen bei der Entwicklung der weiblichen Keimzellen (**Oogenese**, Abb. 21.**2** auf S. 490) durch die Reifeteilung I in der Regel zwei ungleichwertige Zellen (große Oozyte und kleines 1. Polkörperchen, beide 1n2C). Das 1. Polkörperchen teilt sich nicht mehr sondern geht unter. Das Ergebnis der Reifeteilung II ist *eine* große reife Eizelle und das 2. Polkörperchen (beide 1n1C), das wiederum abstirbt.

Keimbahn. Aus der Vereinigung (*Befruchtung, Fertilisation*) einer männlichen und einer weiblichen haploiden reifen Keimzelle (Gamete) ensteht wiederum eine diploide **Zygote**, die den Beginn eines neuen Individuums darstellt (S. 515). Schon sehr früh in der Embryonalentwicklung werden aus dem **Epiblasten** (Unterabteilung des Embryoblasten) Zellen abgezweigt, die zu **Urkeimzellen** (primordialen Keim- oder Geschlechtszellen) bestimmt sind, während die übrigen Zellen des Epiblasten den gesamten Körper (Soma) bilden werden (**somatische Zellen**). Aus den diploiden Urkeimzellen, die sich stark vermehren, gehen später (während der Reproduktionsphase des Individuums) durch Meiose wiederum haploide reife Keimzellen hervor. Diese Kontinuität der Keimzellen von einer Generation zur nächsten wird als **Keimbahn** bezeichnet.

6

Ablauf der Meiose

Die Meiose dauert aufgrund der ausgedehnten Prophase I lange: bei männlichen Keimzellen *ca. 3 Wochen*, bei weiblichen Keimzellen wegen eines eingeschalteten Ruhestadiums bis zu *Jahrzehnten*. Die wesentlichen Ereignisse der **Reifeteilung I** sind

- **Paarung** der homologen Chromosomen.
- **Austausch** von DNA-Segmenten zwischen den (Nicht-Schwester-)Chromatiden der homologen Chromosomen.
- **Trennung** der homologen Chromosomen. Wichtiger Unterschied gegenüber der Mitose: Die Schwesterchromatiden jedes Chromosoms bleiben zusammen und werden zu demselben Spindelpol gezogen.

An die erste Reifeteilung schließt sich alsbald die **Reifeteilung II** an. Ihr geht (im Unterschied zur Mitose) *keine* DNA-Verdopplung voraus, im Übrigen entsprechen die Einzelschritte denen der Mitose, d.h. die Schwesterchromatiden werden getrennt.

Erste Reifeteilung

Die **Prophase I** dauert bei der Samenzellreifung 24 Tage (S. 473); bei der Eizellreifung beginnt sie bereits in der Embryonalzeit und wird nach einem Ruhestadium (*Diktyotän*) erst 10–50 Jahre später weitergeführt (S. 490). Während der ersten vier Stadien der Prophase bleibt die *Kernhülle erhalten* und die Chromosomen sind mit ihren Enden an der inneren Kernmembran befestigt.. Die Kohäsion zwischen den Schwesterchromatiden ist schon seit der prämeiotischen S-Phase auf der ganzen Länge der Arme durch Cohesin gesichert.

Fünf Prophase-Stadien sind morphologisch zu unterscheiden:

(1) Leptotän (*leptos*, zart; *taenia*, Band): Die Chromosomen beginnen mit der Kondensation und werden als zarte Strukturen sichtbar. Im Leptotän ereignen sich DNA-Doppelstrangbrüche in den Chromatiden, dies ist Voraussetzung für die folgenden Rekombinationen.

(2) Zygotän (Wortstamm *zyg-*, vereinigen): Die homologen Chromosomen paaren sich, d. h. legen sich in identischer Ausrichtung nebeneinander. Eine leiterartige Struktur, die die homologen Chromsomen zusammenhalten wird (**synaptonemaler Komplex**), fängt an sich zu bilden.

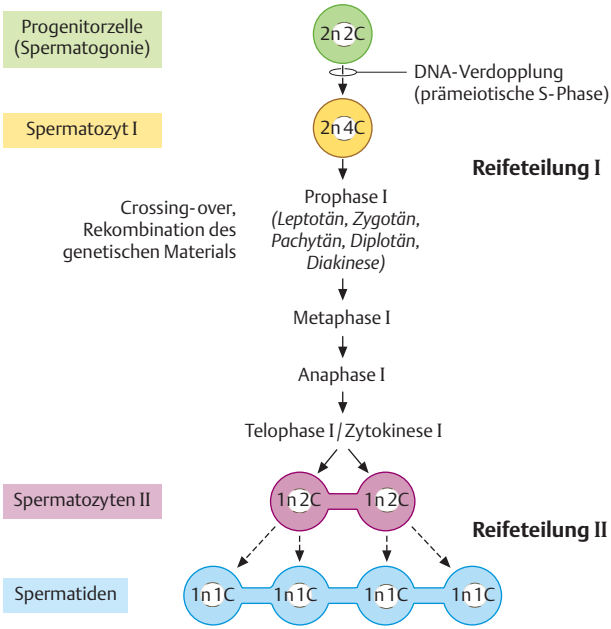


Abb. 6.9 **„Fahrplan" der Meiose** am Beispiel der Spermatogenese (vgl. Abb. 20.**4** auf S. 472). n = Zahl der Chromosomensätze, C = Zahl der Chromatiden pro Chromosomenpaar bzw. (bei n = 1) pro Chromosom.

(3) Pachytän (*pachys*, dick): Die Chromosomen sind jetzt durch den synaptonemalen Komplex auf ganzer Länge aneinander gebunden und erscheinen als dicke Strukturen. Im Pachytän werden die DNA-Doppelstrangbrüche repariert, dabei kommt es zum Austausch von homologen Segmenten väterlicher und mütterlicher Chromatiden (**Rekombination, Crossing-over**), in jedem Chromosom mindestens an einer, oft an mehreren Stellen.

(4) Diplotän (*diploos*, doppelt): Der synaptonemale Komplex verschwindet, sodass wieder beide Chromosomen eines Paares zu sehen sind. Die Rekombinationsstellen werden als Überkreuzungen (**Chiasmata**) sichtbar, sie sind jetzt die einzigen Verbindungen zwischen den homologen Chromosomen und Voraussetzung für die fehlerfreie Montage der Teilungsspindel (s.u.). Die Schwesterchromatiden jedes Chromosomes sind noch auf ganzer Länge durch Cohesin verbunden. Bezüglich der nicht-homologen **X- und Y-Chromosomen** ist bemerkenswert, dass jedes zwei kleine homologe Strecken (**pseudoautosomale Regionen**) besitzt, die bei der Meiose der männlichen Keimzellen ebenfalls Chiasmata bilden. Im Diplotän werden bestimmte Strecken der Chromosomen dekondensiert, sodass hier Transkription möglich ist (Expression Keimzell-spezifischer Proteine). Die weiblichen Keimzellen werden im Diplotän in ein Ruhestadium (**Diktyotän**) versetzt.

(5) Diakinese und Beginn der Prometaphase: Das Zentrosom, das schon vorher verdoppelt vorlag, hat sich geteilt. Die Kernhülle zerfällt, die Meiose-Spindel beginnt sich zu formieren.

In den **folgenden Phasen** der Reifeteilung I werden die homologen Chromosomen voneinander getrennt. Dazu müssen zunächst in der **Metaphase I** *beide Chromatiden* eines Chromosoms an den Mikrotubuli *derselben* Spindelhälfte befestigt werden. Erst wenn dies geschehen ist, wird das Cohesin zwischen den Armen der Chromatiden beseitigt. Am Zentro-

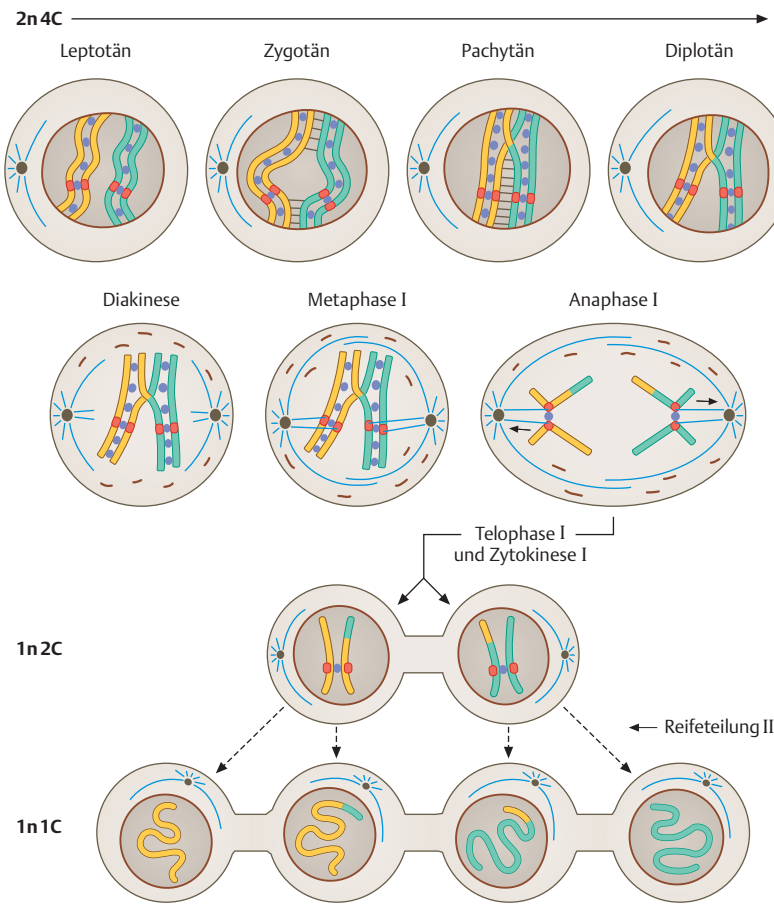


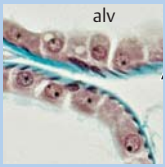
Abb. 6.**10** **Meiose-Stadien** (Auswahl). Symbole wie in Abb. 6.**5**.
Näheres s. Text und Abb. 6.**9**.

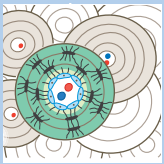
mer bleibt Cohesin noch bis zur zweiten Reifeteilung erhalten. Die Chiasmata wandern ans Ende der Chromosomen und lösen sich auf. Nach Trennung der homologen Chromosomen in der **Anaphase I** folgen **Telophase I** und **Zytokinese I**. Letzere ist unvollständig; es verbleiben Zytoplasmabrücken zwischen den Tochterzellen.

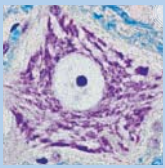
Zweite Reifeteilung

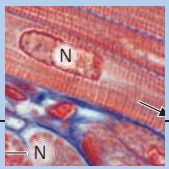
Der Ablauf der Reifeteilung II gleicht einer mitotischen Teilung. Für die Anaphase II löst sich die Kohäsion zwischen den Zentromeren der Schwesterchromatiden, sodass diese nun voneinander separiert werden. Die Zytokinese II ist wiederum nicht vollständig (Zytoplasmabrücken).

Erbliche numerische Chromosomenanomalien. Bei ausbleibender Trennung (**Non-Disjunktion**) und nachfolgender Fehlverteilung einzelner Chromosomen entstehen Keimzellen, in denen ein Chromosom entweder doppelt vorhanden ist oder ganz fehlt. Im Falle der Befruchtung wird eine **aneuploide Zygote** mit drei Kopien (**Trisomie**) oder mit nur einer Kopie (**Monosomie**) des betreffenden Chromosoms entstehen. Die meisten Aneuploidien führen zum intrauterinen Fruchttod, nur einige sind mit dem Leben vereinbar. Meist sind entweder die Geschlechtschromosomen betroffen oder es liegt ein zusätzliches Chromosom 21 vor (**Trisomie 21, Down-Syndrom**, 1 auf ca. 800 Lebendgeburten).









Epithelgewebe 7
Binde- und Stützgewebe 8
Nervengewebe 9
Muskelgewebe 10

Allgemeine Histologie

Allgemeine Vorbemerkungen

Die meisten Zellen des Körpers sind sesshaft und leben in Verbänden. Ein **Gewebe** ist ein Verband aus gleichartig differenzierten Zellen, die durch Interzellulärkontakte und Extrazellulärmatrix zusammengehalten werden. Vier Gruppen von Grundgeweben können unterschieden werden: Epithelgewebe, Binde- und Stützgewebe, Muskelgewebe, Nervengewebe.

- **Epithelgewebe.** Zellverbände mit vielen Zellkontakten und geringem Extrazellulärraum. Grobe Gliederung: Oberflächenepithelien, Drüsenepithelien.
- **Binde- und Stützgewebe.** Bauprinzip: Wenig Zellen, großer Extrazellulärraum. Dieser ist mit Extrazellulärmatrix gefüllt (z.B. kollagene und elastische Fasern, Proteoglykane, Mineralien), deren Zusammensetzung für die speziellen biomechanischen Eigenschaften der einzelnen Gewebetypen bestimmend ist. Grobe Gliederung: Lockeres und straffes kollagenfaseriges Bindegewebe, Sehnen, Bänder, Fettgewebe, Knorpel, Knochen.
- **Nervengewebe.** Verband aus Nervenzellen samt ihren Ausläufern und Gliazellen; spezialisiert für die Übertragung und Verarbeitung von Informationen, die auf elektrochemischen Mechanismen beruhen.
- **Muskelgewebe.** Zellverbände mit der Fähigkeit zu koordinierten, makroskopisch sichtbaren Kontraktionen. Untergliederung: Quergestreifte Muskulatur (Skelett- und Herzmuskulatur), glatte Muskulatur.

Ein **Organ** ist stets aus mehreren Grundgeweben zusammengesetzt. Das für das Organ spezifische Gewebe – meist das Epithel – wird als **Parenchym** bezeichnet, im Unterschied zum bindegewebigen **Stroma**, das dem mechanischen Zusammenhalt des Organs dient und in das die Leitungsbahnen (Blut- und Lymphgefäße, Nerven) eingebettet sind. Die Herkunft der verschiedenen Gewebe und Organe aus den drei Keimblättern (**Ektoderm, Mesoderm, Endoderm**) des jungen Embryo sind auf S. 520 zusammengefasst.

7 Epithelgewebe

Epithelien sind Verbände aus polar gebauten Zellen, die dicht an dicht sitzen, mit einem Minimum an Extrazellulärraum dazwischen. Die Zellen sind durch **Zellkontakte** untereinander verbunden und an einer **Basalmembran** verankert. Alle Epithelien sind grenzbildend, mit ihrer Hilfe wird der Extrazellulärraum des Organismus in verschiedene Kompartimente unterteilt.

Je nach Lokalisation und vorherrschender Funktion kann man Oberflächen- und Drüsenepithelien unterscheiden. **Oberflächenepithelien** bedecken die äußere Körperoberfläche und kleiden im Inneren alle natürlichen Hohlräume aus, egal ob es sich um makroskopische Kavitäten oder um mikroskopisch kleinste Gänge und Kanäle handelt. Eine wesentliche Funktion aller Oberflächenepithelien ist die Erstellung einer Diffusionsbarriere zwischen dem Lumen, das sie auskleiden, und dem subepithelialen Raum. **Drüsenepithelien** betreiben in erster Linie Sekretion (S. 46ff). Diese Einteilung ist allerdings eine grobe Vereinfachung, denn auch Drüsenepithelien müssen Barrierefunktion erfüllen und viele Oberflächenepithelien betreiben auch Sekretion.

Epithelien können aus allen drei Keimblättern (S. 520) hervorgehen. Einige, die aus dem Mesoderm stammen, werden als *Mesothel* bezeichnet (Auskleidung von Peritoneal-, Pleura- und Perikardhöhle). Die Auskleidung des Herzens sowie der Blut- und Lymphgefäße heißt *Endothel*.

Gemeinsame Merkmale der Epithelien. Ungeachtet der großen Vielfalt der Epithelien gibt es einige gemeinsame Merkmale:

- **Polare Bau- und Funktionsweise** der Zellen (Abb. 1.**1**);
- **Zellkontakte**: Gesetzmäßige Verknüpfung der Zellen durch Tight junctions, Adhärenskontakte, Desmosomen und Gap junctions;
- **Basalmembran**: Verankerung des Epithels an der Unterlage.

Bei einer Epithelzelle können Apex (*apikaler* Pol, zur freien Oberfläche hin) und Basis (*basaler* Pol) unterschieden werden. Entsprechend ist die Plasmamembran in eine apikale und eine basolaterale Domäne gegliedert. Die Grenze wird durch die Tight junctions (S. 39) gebildet.

Die **Basalmembran** und ihr ultrastrukturelles Korrelat (**Basallamina plus Lamina fibroreticularis**) werden im Kapitel Bindegewebe näher besprochen (S. 125). Die Basalmembran ist ein komplex aufgebauter extrazellulärer Teppich, der die Verankerung des Epithels am subepithelialen Bindegewebe vermittelt. Dieses Bindegewebe wird, wenn es sich um die Auskleidung (Schleimhaut, *Mukosa*) von Hohlorganen wie Verdauungs-, Respirations- oder Urogenitaltrakt handelt, als *Lamina propria* bezeichnet. **Mukosa = Epithel + Lamina propria.**

7.1 Oberflächenepithelien

Die formale **Klassifizierung** der Oberflächenepithelien (Abb. 7.**1**) richtet sich nach folgenden Kriterien: **Zahl der Zellschichten** (einschichtig oder mehrschichtig) und **Form der Zellen** (platt oder prismatisch). Für die genauere Klassifizierung eines *mehrschichtigen* Epithels ist die Form der Zellen in der *obersten* Lage maßgebend. Lediglich beim Urothel ist dieses Kriterium nicht anwendbar, da die oberflächlichen Zellen ihre Form je nach Funktionszustand verändern. Zur vollständigen Beschreibung eines Epithels gehört außerdem, falls vorhanden, die Erwähnung besonderer **Oberflächenstrukturen** (z.B. Bürstensaum, Kinozilien).

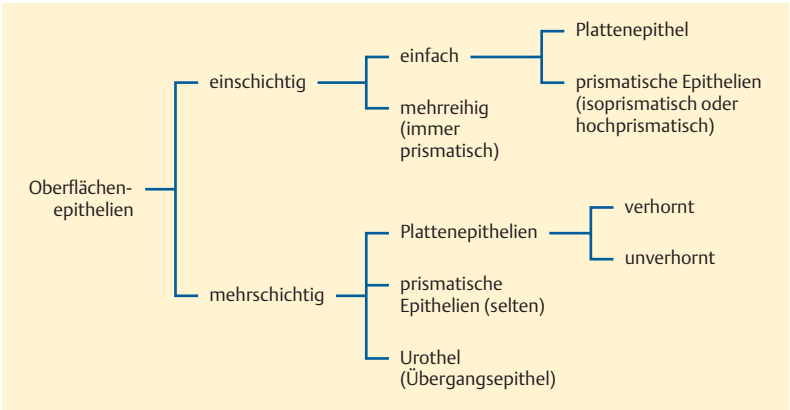


Abb. 7.**1** **Systematik der Oberflächenepithelien.**

7.1.1 Einschichtige Epithelien

In einschichtigen Epithelien sitzen *grundsätzlich alle Zellen auf der Basalmembran* (Abb. 7.**2a–d**). Beim **einfachen Epithel** (*Epithelium simplex)* sind alle Zellen gleich hoch und erreichen mit ihrem Apex die freie Oberfläche. Die Zellkerne liegen alle wie aufgereiht in derselben Höhe. Das **mehrreihige Epithel** (*Epithelium pseudostratificatum*) erweckt zwar den Eindruck der Mehrschichtigkeit, aber es sitzen alle Zellen auf der Basalmembran (manche nur mit einem schmalen Fuß), allerdings erreichen nicht alle Zellen die freie Oberfläche. Die Kerne sind in unterschiedlichen Höhen angeordnet; im Schnitt entsteht das Bild mehrerer Kernreihen.

Einfache Epithelien. Das **einfache Plattenepithel** besteht aus einer Lage von flachen Zellen. Ihr Zellleib hat, in Aufsicht betrachtet, polygonale Form und ist oft so dünn ausgewalzt, dass er im histologischen Schnitt kaum zu erkennen ist. Nur die Zellkerne sind stets zu finden. Beispiele: Gefäßendothelien, Mesothelien, Epithel der Lungenalveolen. Die Zellen der **einfachen prismatischen Epithelien** sind deutlich höher als die im Plattenepithel und haben, in Aufsicht betrachtet, einen etwa hexagonalen Umriss. Im *einfachen isoprismatischen (= kubischen) Epithel* sind Höhe und Breite der Zellen gleich. Beispiele: manche Nierentubuli, Mesothel auf dem Ovar. Im *einfachen hochprismatischen Epithel (Zylinderepithel, Säulenepithel)* sind die Zellen mehr hoch als breit (Abb. 7.**2**, Abb. 7.**3**). Einfache Zylinderepithelien kommen in vielen Hohlorganen vor. Beispiele: Oberflächenepithel in Magen, Darm, Gallenblase, Eileiter, Uterus.

Im **mehrreihigen Epithel** (Abb. 7.**2**, 7.**3**) sind alle Zellen prismatisch, jedoch unterschiedlich hoch. Die hohen, das ganze Epithel durchspannenden Zellen sind die Funktionsträger. Die niedrigen Zellen, die nicht die Oberfläche erreichen, werden als **Basalzellen** bezeichnet und gelten als Reservezellen für den Zellnachschub. Beispiele: Epithelien in Nebenhodengang, Samenleiter, Luftröhre.

Oberflächendifferenzierungen. Viele Epithelien besitzen an der apikalen oder basalen Oberfläche besondere Strukturen (Abb. 7.**3**), die auf S. 14f schon besprochen wurden. Der **Bürstensaum** ist das lichtmikroskopische Korrelat des dichten Be-

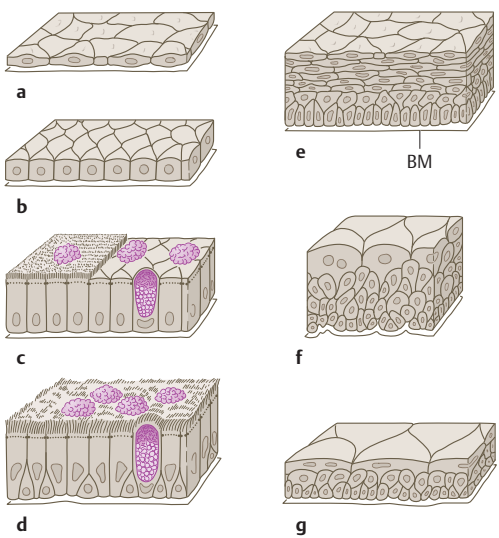


Abb. 7.**2** **Verschiedene Typen von Oberflächenepithelien** (Schema). **a** einschichtiges Plattenepithel; **b** einschichtig kubisch; **c** einschichtig zylindrisch, mit Bürstensaum und Becherzellen; **d** mehrreihig, mit Kinozilien und Becherzellen; **e** mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel; **f**, **g** Urothel in der leeren und gefüllten Harnblase. **BM**, Basalmembran.

satzes mit Mikrovilli. Besonders lange Mikrovilli erscheinen als **Stereozilien** (Samenwege). Epithel mit dichtem Kinozilienrasen wird als **Flimmerepithel** bezeichnet. Manche Epithelien können aufgrund einer typischen Kombination von Merkmalen unverkennbar bestimmten Organsystemen zugeordnet werden. Beispiele: Das Epithel des *Dünn-* und *Dickdarmes* ist immer ein einfaches Zylinderepithel mit Bürstensaum und Becherzellen (Schleim-produzierenden Zellen, S. 108). Das gesunde (nicht rauchgeschädigte) *„respiratorische Epithel"* der großen Atemwege ist stets ein mehrreihiges Flimmerepithel mit Becherzellen (vgl. S. 106, Metaplasie).

Junktionaler Komplex (**Schlussleistenkomplex, Haftkomplex**). Prismatische Epithelien sowie das mehrschichtige Plattenepithel der Kornea und das Urothel weisen im apikalen Bereich eine konstante Kombination von hintereinander gestaffelten Zellkontakten auf (Abb. 4.**3**, S. 35): **Tight junction**, **Zonula adhaerens** und **Desmosom**. Dieser junktionale Komplex ist zwar lichtoptisch *nicht* erkennbar, wohl aber der kontraktile Gürtel aus Aktinfilamenten, der die Zonula adhaerens auf der intrazellulären Seite begleitet. Aufgrund seiner starken Anfärbbarkeit ist dieser *Filamentgürtel* in Flachschnitten durch den apikalen Epithelbereich als hexagonales Muster zu erkennen (*„Schlussleistennetz"* der Lichtmikroskopie) (Abb. 7.**3a**).

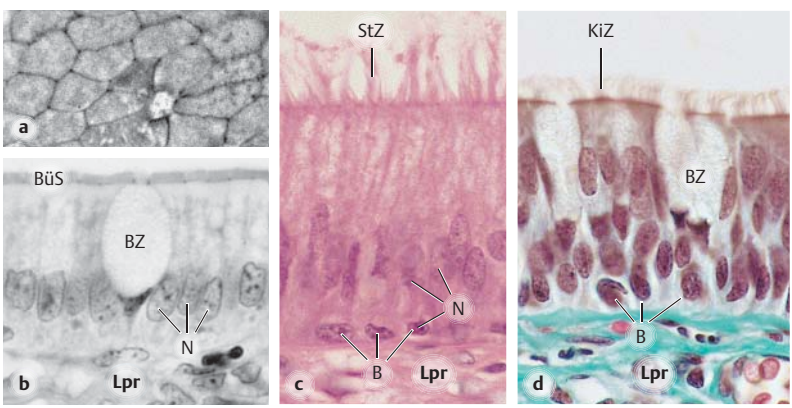
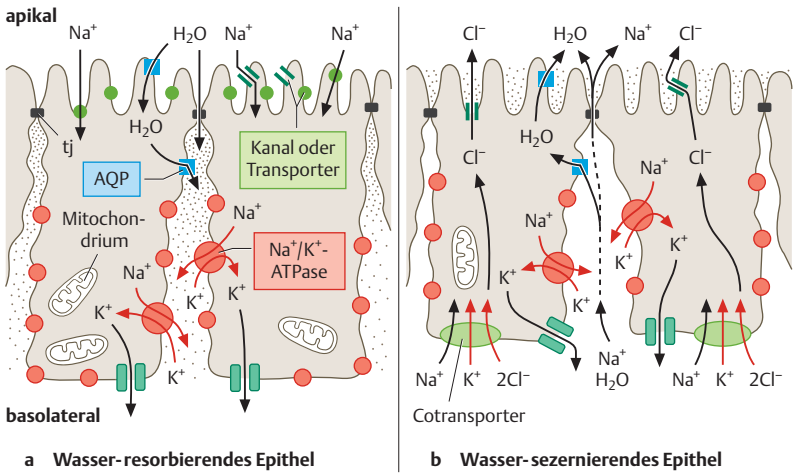


Abb. 7.**3** **Einschichtige Zylinderepithelien.** **a** und **b** Einschichtiges Zylinderepithel (Dünndarm, Katze) mit Bürstensaum (**BüS**) und Becherzelle (**BZ**). **Lpr**, bindegewebige Lamina propria. **N,** Zellkerne. Bild a zeigt das „Schlussleistennetz" (Flachschnitt durch die apikale Epithelregion). Eisenhämatoxylin. **c** Zweireihiges Zylinderepithel (Nebenhodengang, Mensch) mit Stereozilien (**StZ**). **B**, Basalzellen. HE. **d** Mehrreihiges Zylinderepithel mit Kinozilien (**KiZ**) und Becherzellen („respiratorisches Epithel", menschliche Trachea). Man beachte die Linie der Kinetosomen im apikalen Zytoplasma; diese fehlen bei Stereozilien. Goldner. Vergr. 800fach (a, b) und 560fach (c, d).

Diffusionsbarrieren und transportierende Epithelien

Viele Epithelien bilden aufgrund ihrer **Tight junctions** eine **Diffusionsbarriere** zwischen zwei *Kompartimenten des Extrazellulärraumes*. Einige wenige **Beispiele** seien genannt: Darmepithel, Nierenepithelien, Endstücke und Ausführungsgänge exokriner Drüsen. Gefäßendothel der Hirnkapillaren (Blut-Hirn-Schranke), Plexus choroideus (Blut-Liquor-Schranke).

Neben ihrer Schrankenfunktion betreiben viele Epithelien auch Resorption oder Sekretion im Sinne von *selektiver Durchschleusung* hydrophiler Moleküle und Elektrolyte und häufig auch von Wasser. Sie werden als **transportierende Epithelien** bezeichnet. Die eigentliche Triebkraft ist stets die Na^+/K^+-ATPase. *Ein* Beispiel für das Organisationsprinzip **Wasserresorbierender** Epithelien ist in Abb. 7.**4a** vereinfacht dargestellt. Durch „Verschiebung" von Ionen und anderen gelösten Stoffen von der apikalen zur basolateralen Seite des Epithels



a Wasser-resorbierendes Epithel **b Wasser-sezernierendes Epithel**

Abb. 7.**4** **Transport durch Epithelien** (stark vereinfachte Schemata am Beispiel des Dünndarmepithels). **a Resorption von Ionen und Wasser**. Am basolateralen Zellpol pumpt die Na^+/K^+-ATPase (*rote Punkte*) Na^+ *gegen* einen Gradienten heraus (*rote Pfeile*). Am apikalen Pol dringen Na^+ und andere Stoffe durch Kanäle (*grüne Durchgänge*) oder Transporter (*grüne Punkte*) entlang dem durch die Ionenpumpe geschaffenen Gradienten hinein. In der Zeichnung sind diejenigen Stoffe weggelassen, die apikal im Cotransport mit Na^+ eindringen und basal durch passiven Transport wieder austreten (z.B. Glucose). Durch Anhäufung von herausgepumpten Ionen und anderen gelösten Teilchen entsteht in den engen Interzellulärspalten ein osmotischer Gradient, dem Wasser folgt, wahrscheinlich sowohl transzellulär durch membranständige Wasserkanäle aus Aquaporinen (**AQP**, *blaue Quadrate*) als auch parazellulär durch die „lecken" Tight junctions (**tj**). **b Sekretion von Ionen und Wasser**. Die Na^+/K^+-ATPase erstellt den Gradienten für den sekundär aktiven Einwärtstransport von Cl^- (über den basolateralen Na^+-, K^+-, 2 Cl^--Cotransporter). Cl^- tritt durch apikale Kanäle aus, Na^+ folgt durch Na^+-permeable Tight junctions. Wasser wird osmotisch nachgezogen.

entsteht ein osmotischer Gradient, dem Wasser folgt, falls das Epithel wasserdurchlässig ist. Beispiele: Darm, Gallenblase, proximaler Nierentubulus. Ist ein resorbierendes Epithel *wasserundurchlässig*, so verlassen zwar Ionen, nicht jedoch Wasser das Lumen; die zurückbleibende Flüssigkeit wird hypoton. Beispiele: Streifenstück der Mundspeicheldrüsen, distaler Nierentubulus. In **Wasser-sezernierenden** Epithelien wird ein osmotischer Gradient in umgekehrter Richtung, also von basal nach apikal aufgebaut, dem Wasser folgt (Abb. 7.**4b**). Beispiele: Endstücke exokriner Drüsen, Epithelien von Darm, Luftwegen, kleinen Gallen- und Pankreasgängen. Hierbei spielt die apikale Abgabe von Cl^--Ionen meist eine wichtige Rolle; über Folgen der gestörten Cl^-- und Wassersekretion bei genetischen Defekten des CFTR-Proteins, das u.a. als Cl^--Kanal fungiert, s. S. 411 (Cystische Fibrose = Mukoviszidose).

Die enge **Struktur-Funktions-Beziehung** kommt durch folgende Merkmale der transportierenden Epithelien zum Ausdruck: (a) *Tight junctions*; (b) *Oberflächenvergrößerung* der Plasmamembran zur Unterbringung von Ionenpumpen; (c) reiche Ausstattung mit *Mitochondrien* wegen des hohen Energieaufwandes. Für die *Wasserdurchlässigkeit* des Epithels machte man früher hauptsächlich die „lecken" Tight junctions verantwortlich. Nach neueren Befunden kann aber auch die Plasmamembran der Epithelzellen aufgrund von spezifischen Wasserkanälen (Aquaporinen) Wasser durchlassen. **Aquaporine** sind Transmembranproteine, deren Moleküle einen sanduhrförmigen Tunnel mit hydrophilem Inneren aufweisen. Je nach Zelltyp gibt es unterschiedliche Aquaporine, daher auch unterschiedliche Durchlässigkeiten für Wasser allein oder zugleich für weitere hydrophile Stoffe (z.B. Glycerin). Beispiele: Dünndarmepithel, proximaler Tubulus und Sammelrohr der Niere (Abb. 19.**13**, S. 461).

7.1.2 Mehrschichtige Epithelien

Alle Epithelien, die mehr als zwei Zelllagen besitzen, lassen grundsätzlich eine grobe Gliederung in drei Stockwerke erkennen: *Basal-*, *Intermediär-* und *Superfizialschicht.* In der Basalschicht finden die Mitosen für den Zellersatz statt. Von hier steigen die Zellen auf und machen dabei eine Reifung (Differenzierung) durch, die erst in der Superfizialregion abgeschlossen ist. Je nach der Form der Superfizialzellen sind mehrschichtige prismatische und mehrschichtige Plattenepithelien zu unterscheiden; Letztere gliedern sich je nach Differenzierung der obersten Zelllagen in einen unverhornten und einen verhornten Typ. Eine Sonderform des mehrschichtigen Epithels ist das Urothel (Übergangsepithel).

Mehrschichtige prismatische Epithelien

Mehrschichtige prismatische Epithelien bestehen aus 2–5 Zelllagen. Sie kommen nur an wenigen Stellen des Körpers vor. Ein **zweischichtiges isoprismatisches (kubisches) Epithel** ist beispielsweise in den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen (S. 544) und am Ziliarkörper des Auges (S. 582) zu finden. Beides sind transportierende Epithelien, in denen die zwei Zelllagen durch Gap junctions verbunden und daher funktionell wie *eine* Schicht zu betrachten sind. **Mehrschichtige Zylinderepithelien** kommen beispielsweise in den großen Ausführungsgängen der Speicheldrüsen, im Fornix conjunctivae (Abb. 26.**13**, S. 596) und in Teilen der männlichen Urethra (S. 466) vor.

Mehrschichtige Plattenepithelien

Mehrschichtige Plattenepithelien besitzen meist viele (> 10) Zelllagen und sind überall dort zu finden, wo die Oberfläche einer hohen *mechanischen Beanspruchung* ausgesetzt ist. Die Struktur-Funktions-Beziehung wird dadurch deutlich, dass die Zellen von einem besonders dichten Netz aus **Zytokeratinfilamenten** (Tonofilamenten) durchzogen werden, untereinander durch besonders viele **Desmosomen** verbunden sind und die Verankerung der untersten Zellschicht an der Basallamina durch **Hemidesmosomen** extra verstärkt ist (Abb. 4.**1c** auf S. 33, Abb 8.**10** auf S. 128).

Unverhorntes und verhorntes Plattenepithel. Die mehrschichtigen Plattenepithelien im Körperinneren werden durch Drüsensekrete *ständig befeuchtet* und bleiben *unverhornt* (ausgenommen einige Stellen in der Mundhöhle). **Unverhorntes mehrschichtiges Plattenepithel** findet man am Beginn und Ende des Verdauungssystems (Mundhöhle, Speiseröhre, Analkanal), auf der Plica vocalis des Kehlkopfes, am Ausgang der Harnröhre, an der Wand der Vagina, auf der Portio vaginalis der Cervix uteri und an der freien Oberfläche des Augapfels (Hornhaut, Bindehaut; hier allerdings mit deutlichen Modifikationen gegenüber den vorher genannten Lokalisationen, S. 575). Ist die Epitheloberfläche dauerhaft und direkt der *Luft* (und damit der Gefahr der Austrocknung) ausgesetzt, so differenzieren sich die obersten Zelllagen zu Hornzellen (**verhorntes mehrschichtiges Plattenepithel**, Epidermis der Haut).

Unverhorntes mehrschichtiges Plattenepithel

Dieses Epithel enthält meist mehr als 20 Zelllagen (Abb. 7.**5a,** 7.**5b**). Sie werden vier Stockwerken zugeordnet, die etwa dem Reifungsfortschritt der Zellen bei ihrer gemeinsamen Wanderung von unten nach oben entsprechen: Stratum basale, Str. parabasale, Str. intermedium, Str. superficiale. Das **Stratum basale** besteht aus *einer* Lage von zylindrischen Zellen mit kleinem, kräftig gefärbtem Zellleib (Kern/Plasma-Relation zu Gunsten des Kerns verschoben als Ausdruck der Unreife dieser Zellen). Die Zellen des **Stratum parabasale** (mehrere Lagen) sind polygonal, der Zellleib immer noch gut anfärbbar. Im **Stratum intermedium** (mehrere Zelllagen) wird der Zellkern dichter und das Zytoplasma auffallend blass. Die Verdichtung des Zellkerns (*Pyknose*) und die Formänderung der Zellen setzen sich im **Stratum superficiale** fort, bis der Kern in den obersten Zelllagen ganz *pyknotisch* (*aber immer noch erkennbar*) und der Zellleib weitgehend abgeplattet ist. Die obersten Zellen schilfern ab und werden fortlaufend durch nachrückende ersetzt. Dem „Ablassen" des Zytoplasmas liegt ein wesentlicher Differenzierungsvorgang zugrunde: Die Zellen des Str. intermedium und superficiale enthalten große Mengen **Glykogen** (Abb. 7.**5b**), das durch die histologischen Standardfärbungen nicht zur Darstellung kommt; daher erscheint das Zytoplasma blass. Mit der PAS-Methode (S. 602) lässt sich das Glykogen jedoch deutlich anfärben. Es fehlt im Str. basale

noch völlig und ist im Str. parabasale nur in Spuren vorhanden (als Ausdruck der gerade beginnenden Glykogensynthese). Von dem Glykogen leben vermutlich die Zellen (anaerobe Glykolyse) in den oberen Epithelbereichen, die weit ab von den versorgenden Blutgefäßen liegen. Hier sei darauf hingewiesen, dass Oberflächenepithelien generell frei von Blutgefäßen sind. Die nächsten Gefäße liegen unterhalb der Basalmembran im Bindegewebe.

Alle von basal nach superfizial fortschreitenden Änderungen der Zellen sind Ausdruck der zunehmenden **Differenzierung**. Sie fehlen, wenn die Zellen sich nur noch teilen, aber nicht mehr ausreifen: **Dysplasie**, Vorstufe der malignen Entartung zum **Plattenepithel-Karzinom**. Der **Glykogennachweis** (durch eine einfache Anfärbung des Epithels bei der klinischen Untersuchung) wird in der praktischen Medizin ausgenutzt, um an der Portio vaginalis der Cervix uteri (S. 512) regelrecht differenziertes von nicht differenziertem Plattenepithel zu unterscheiden (Iodprobe nach Schiller); diese einfache diagnostische Maßnahme kann auch am Epithel der Mundhöhle und Speiseröhre durchgeführt werden.

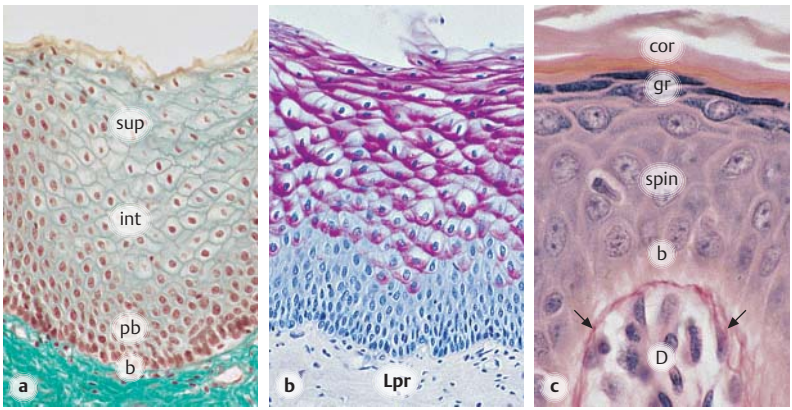


Abb. 7.5 **Mehrschichtige Plattenepithelien** (Mensch). a und b *Unverhorntes* mehrschichtiges Plattenepithel (Ösophagus). Schichten: Stratum basale (**b**), Str. parabasale (**pb**), Str. intermedium (**int**), Str. superficiale (**sup**). Unter dem Epithel die bindegewebige Lamina propria (**Lpr**). Bei Goldner-Färbung (a) erscheint das Zytoplasma in den oberen beiden Strata blass, in der PAS-Färbung (b) wird das *Glykogen* in diesen Schichten dargestellt. c *Verhorntes* mehrschichtiges Plattenepithel (Epidermis). Schichten: Stratum basale (**b**), Str. spinosum (**spin**), Str. granulosum (**gr**), Str. corneum (**cor**). Die **Pfeile** weisen auf die Basalmembran. **D**, bindegewebige Dermis. HE. Vergr. 150fach (a, b) und 500fach (c).

Verhorntes mehrschichtiges Plattenepithel

Dies ist das typische Epithel der Haut, die **Epidermis**. Die Zellen werden als **Keratinozyten** bezeichnet (Einzelheiten S. 527ff). Hier sei nur die Schichtung erwähnt (Abb. 7.**5c**): **Stratum basale** (*eine* Lage aus zylindrischen Zellen), **Str. spinosum** (mehrere Lagen polygonaler Zellen), **Str. granulosum** (ca. 3 Lagen platter Zellen mit auffälliger Granulierung des Zytoplasmas: *Keratohyalingranula*), **Str. corneum** (variable Zahl von *kernlosen,* nicht mehr vitalen *Hornzellen*).

Die **Verhornung** beginnt im Str. granulosum und deutet sich durch die **„Keratohyalingranula"** an. Dies sind stark anfärbbare Zytoplasmabereiche, in denen Zytokeratinfilamente und Begleitproteine (z.B. Profilaggrin) miteinander verbacken sind. Die vollständige Verhornung im Str. corneum ist u.a. dadurch gekennzeichnet, dass der Zellkern verschwindet und die Zytokeratinfilamente durch Quervernetzungen zu einem dichten, festen Material werden, das die gesamte Hornzelle ausfüllt und als **Keratin** bezeichnet wird (S. 530).

Am Zahnfleisch (S. 364) gibt es mehrschichtiges Plattenepithel, das Merkmale des unverhornten und des verhornten Typs aufweist und als **parakeratinisiert** klassifiziert wird. Ihm fehlt ein deutliches Str. granulosum; die obersten Zelllagen weisen noch Kernreste auf, ähneln aber im übrigen den Hornzellen. Im Gegensatz dazu ist das zuvor beschriebene Epithel der Haut als **orthokeratinisiert** zu bezeichnen.

Mehrschichtige Plattenepithelien als Diffusionsbarriere

Auch die mehrschichtigen Plattenepithelien müssen die Funktion einer **Diffusionsbarriere** erfüllen. Dies wird durch **Versiegelung der Interzellulärspalten mittels polarer Lipide** erreicht (**Lipidverschluss**). Die Barriere-Lipide werden von den vitalen Zellen der oberen Epithelstockwerke gebildet und durch Exozytose ausgeschüttet. Diese Art der Barriere spielt besonders an der Epidermis eine Rolle (Abb. 22.**2b**, S. 528). Zusätzlich zum Lipidverschluss gibt es ein kontinuierliches Netz von **Tight junctions** (beim verhornten Plattenepithel im Str. granulosum, beim unverhornten im oberen Drittel), das ebenfalls Bedeutung für die Barriere hat. Bei den unverhornten mehrschichtigen Plattenepithelien des Augapfels liegen die Tight junctions zwischen den Superfizialzellen.

Urothel (Übergangsepithel)

Das Urothel (*Epithelium transitionale*) kleidet die ableitenden Harnwege aus: Nierenbecken, Ureter, Harnblase und den oberen Teil der Urethra. Es ist ein *mehrschichtiges Epithel* (Kommentar s.u.) mit Basal-, Intermediär- und Superfizialschicht. Besonders auffällig sind die oberflächlichen **Deckzellen** (engl.: *umbrella cells*). Sie sind wesentlich größer als die tiefer gelegenen Zellen, aus denen sie durch Differenzierung hervorgehen; die Deckzellen sind oft polyploid oder haben mehrere Zellkerne.

In der Harnblase muss sich das Urothel den Größenänderungen der Oberfläche bei Füllung und Entleerung des Organs anpassen. Dabei ändern sich Epithelhöhe und Zellform, was an der Form und Ausrichtung der Zellkerne abzulesen ist (Abb. 7.**6**). In der *leeren (ungedehnten) Harnblase* scheint das Urothel aus etwa 5 (bis maximal 7) Zelllagen zu bestehen. Die Deckzellen buckeln sich in das

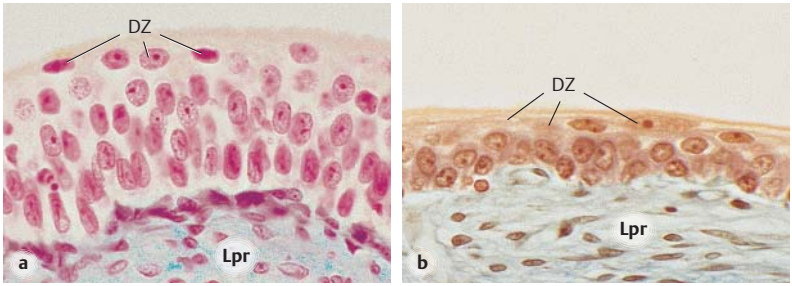


Abb. 7.6 **Urothel (Übergangsepithel)** (Katze). **a** Leere (ungedehnte) Harnblase. **b** Gefüllte (gedehnte) Harnblase. **DZ**, Deckzellen. **Lpr**, bindegewebige Lamina propria. Azan. Vergr. 400fach.

Lumen vor. Bei *gefüllter (gedehnter) Harnblase* sind die Zellen in 3 Lagen angeordnet. Die Deckzellen sind platt, können einen Flächendurchmesser von 150 µm erreichen und überdecken jeweils mehrere Intermediärzellen.

Die **Deckzellen** können die Größe ihrer apikalen Oberfläche verändern, indem sie ganze Flecken von Membranmaterial, das in Form von diskoiden (flachen) Vesikeln im Zytoplasma bereit liegt, in die apikale Plasmamembran einfügen und auch wieder zurückholen (Abb. 19.**14**, S. 464). Außerdem stellen die Deckzellen eine besondere Permeabilitätsschranke gegenüber dem Harn dar. Dazu sind sie durch typische **junktionale Komplexe** (mit *Tight junctions)* untereinander verbunden und besitzen in der lumenwärtigen Plasmamembran spezielle transmembranäre Proteine (**Uroplakine**) (S. 464).

Es wird immer wieder behauptet, dass einige oder alle Deckzellen mit einem dünnen Ausläufer die Basallamina erreichen (entsprechend der Definition des mehrreihigen Epithels). Diese Frage ist bis heute nicht abschließend geklärt. – **Crusta urothelialis** ist eine irreführende Bezeichnung für das apikale Zytoplasma der Deckzellen, das sich meist stärker anfärbt als der übrige Zellleib. Hierfür ist der lokal hohe Gehalt an Filamenten und diskoiden Vesikeln verantwortlich.

7.1.3 Zellumsatz in Oberflächenepithelien

Die Zellen der Oberflächenepithelien werden ständig erneuert: Natürlicher Zelltod und Nachschub von neuen Zellen müssen sich die Waage halten (**Zellumsatz**). Der Zellumsatz wird durch zahlreiche Faktoren streng reguliert und besteht aus den

Komponenten **Zellproliferation** (Zellvermehrung), **Zelldifferenzierung** und **programmierter Zelltod** (Apoptose, S. 85).

Für die Proliferation ist die **mitotische Aktivität** einer bestimmten Zellpopulation (Transit-Amplifizierungszellen, S. 82) verantwortlich, die in jedem Epithel eine charakteristische Lokalisation hat, z.B. bei den mehrschichtigen Plattenepithelien im Stratum basale. Außerdem wird ein kleiner, aber nahezu unerschöpflicher Vorrat von ruhenden **Stammzellen** (S. 82) bereitgehalten, aus dem bei Bedarf jederzeit teilungsfreudige Zellen abgerufen werden können. Sobald eine Zelle aus der Population der mitotisch aktiven Zellen heraustritt und mit ihrer **Differenzierung** beginnt, läuft ihre Lebensuhr. Die Erneuerungsrate ist je nach Epithel und Organ sehr unterschiedlich. Beispiele: Dünndarmzotten 5 Tage, Wangenschleimhaut etwa 14 Tage, Epidermis etwa 30 Tage, Urothel etwa 300 Tage.

Metaplasie bezeichnet die „Umwandlung" eines differenzierten Gewebetyps in einen anderen und kann grundsätzlich in allen Geweben vorkommen, hat aber in der praktischen Medizin gerade für die Epithelien besondere Bedeutung. **Beispiele:** einschichtiges Zylinderepithel → mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel (Portio vaginalis, S. 512); mehrreihiges respiratorisches Epithel → mehrschichtiges Plattenepithel (Folge von chronischem Rauchen); mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel → einschichtiges, Schleim-bildendes Zylinderepithel (im unteren Ösophagus, S. 372). Eine solche Umwandlung beruht auf einer Umstellung des Differenzierungsprogramms der nachwachsenden Epithelzellen und ist Ausdruck der Anpassung an Änderungen des Milieus oder Folge einer chronischen Irritation. Die Epithelzellen im Bereich einer Metaplasie neigen verstärkt zur *malignen Entartung* (Entstehung eines Karzinoms).

7.2 Drüsenepithelien

Drüsen sind Epithelzellverbände oder Einzelzellen, die einen Stoff mit biologischer Funktion herstellen (**Sekret**) und in den Extrazellulärraum ausschütten. Die meisten Drüsen liegen im Bindegewebe unterhalb des Oberflächenepithels, aus dem sie embryologisch folgendermaßen entstanden sind: Ein zapfenartiger Zellverband wächst von der Oberfläche in das darunter liegende Bindegewebe und differenziert sich zu einem Verband sezernierender Zellen (**Endstück**). Wenn die Verbindung zur Oberfläche direkt oder in Form eines Ganges (**Ausführungsgang**) erhalten bleibt und das Sekret über diesen Weg abgeleitet wird, handelt es sich um eine **exokrine Drüse**. Wenn die Verbindung zur Oberfläche in der weiteren Organentwicklung verschwindet, wird das Sekret (dann als *Hormon* bezeichnet) in den Extrazellulärraum des umgebenden Bindegewebes abgegeben und gelangt in die Blutbahn (**endokrine Drüse**, S. 414). Im Folgenden wird nur der allgemeine Aufbau der *exokrinen* Drüsen besprochen. Die spezielle Histologie der verschiedenen exokrinen Drüsen wird andernorts beschrieben (z.B. Speicheldrüsen S. 350;

Pankreas S. 409; Hautanhangsdrüsen S. 542; Brustdrüse S. 545). Die endokrinen Drüsen werden in den Kap. 17 und 18 abgehandelt.

7.2.1 Systematik der exokrinen Drüsen

Die **Klassifizierung** kann nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen werden, die einander ergänzen:

- Mechanismus der Sekretausschüttung (merokrin/ekkrin/apokrin/holokrin);
- Lage der Drüsenzellen im Verhältnis zum Oberflächenepithel (intraepithelial/extraepithelial);
- Gestalt der Endstücke (tubulös/azinös/alveolär) und Architektur der Drüse (einfach/zusammengesetzt);
- Beschaffenheit des Sekrets (serös/mukös).

Mechanismen der Sekretion

Die exokrinen Drüsen benutzen unterschiedliche Sekretionsmechanismen (Abb. 7.**7**):

- **Merokrine Sekretion:** Alle Drüsenzellen, die proteinhaltige Sekrete abgeben (also die *meisten* exokrinen Drüsen), schütten ihre Produkte per **Exozytose** aus (S. 47).
- **Ekkrine Sekretion:** Hierbei werden Moleküle oder Ionen einzeln transportiert, wobei meist Wasser aus osmotischen Gründen folgt (Abb. 7.**4b**). Im Fall der ekkrinen Schweißdrüsen (S. 543) ist dies die eigentliche Hauptaufgabe. Aber auch

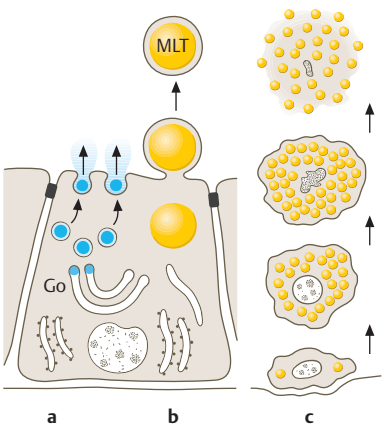


Abb. 7.**7** **Sekretionsarten exokriner Drüsenzellen.** **a** und **b** *Merokrine* Sekretion (Exozytose) und *apokrine* Sekretion (Apozytose) am Beispiel einer Zelle aus der laktierenden Brustdrüse. Proteine und Milchzucker (blau) werden durch Exozytose freigesetzt. Sekretion von Fett (gelb) durch Apozytose unter Bildung von Milch-Lipidtröpfchen (**MLT**), in denen das Fett von Plasmamembran umgeben ist. **c** *Holokrine* Sekretion (Talgdrüsenzellen): Differenzierung fettreicher Zellen, Zerfall und Sekretion der ganzen Zellen. *Ekkrine* Sekretion nicht gezeigt (vgl. Abb. 7.**4b**; Abb. 17.**9** auf S. 405)

merokrin arbeitende Drüsen betreiben zusätzlich ekkrine Sekretion, indem sie Wasser als Vehikel für ihre Syntheseprodukte abgeben (z.B. Speichel ist in erster Linie Wasser). Über ekkrine Sekretion im weiteren Sinne s. S. 47

- **Apokrine Sekretion (Apozytose).** Bei diesem Vorgang schnürt die Zelle ein Stück ihres Zellleibs ab. Allgemein anerkannt ist der apokrine Sekretionsmodus für die laktierende *Brustdrüse*, und zwar für den Fettanteil der Milch (S. 549). Die Lipidtröpfchen werden samt einer Umhüllung aus Plasmamembran „abgenabelt". Von manchen Autoren wird außerdem für die großen Schweißdrüsen (Duftdrüsen, S. 544) ein apokriner Sekretionsmodus angenommen.
- **Holokrine Sekretion.** Dieser Sekretionsmodus kommt nur bei den *Talgdrüsen* vor. Nachdem die Drüsenzellen im Rahmen ihrer Differenzierung viele Fetttröpfchen gebildet haben, sterben sie durch programmierten Zelltod ab, zerfallen und sind als Ganzes (gr.: *holos*, ganz) das Sekret (vorwiegend Fett) (S. 542).

7

Lage der Drüsenzellen

Intraepitheliale Drüsen. Manche Oberflächenepithelien enthalten **Becherzellen**, die Schleimstoffe (Muzine) sezernieren. **Muzine** sind großmolekulare Glykoproteine, die dem Sekret eine Viskosität verleihen (s.u.). Becherzellen sitzen entweder als „einzellige Drüsen" verstreut (z.B. Darmepithel, respiratorisches Epithel) oder bilden kleine Gruppen (z.B. Nasenschleimhaut, Fornix conjunctivae). Das Zytoplasma der Becherzellen ist mit großen Muzin-haltigen Speichervakuolen gefüllt (Abb. 7.**8**). Die Muzine werden durch Exozytose ausgeschüttet und quellen dann durch Wasserbindung um mehr als das 100fache des ursprünglichen Volumens auf. In manchen Organen (z.B. Magen, Zervikalkanal des Uterus) besteht das gesamte **Oberflächenepithel aus Schleim-sezernierenden Zellen** (Abb. 16.**6**, S. 376), die man aber nicht als Becherzellen bezeichnet.

Die Muzine breiten sich auf der Epitheloberfläche aus und bedecken sie wie ein dicker Teppich (daher **„Schleimhaut"** als Bezeichnung für die Auskleidung von Hohlorganen). In histologischen Routinepräparaten ist die Schleimschicht meist nicht erhalten, und die intrazellulär gespeicherten Muzine sind nicht angefärbt (*muköse Zellen immer blass*). Ihre **histochemische Anfärbung** (Abb. 7.**8**; 16.**4b, c** auf S. 374) gelingt wegen des hohen Oligosaccharidgehaltes am besten mit der **PAS-Färbung** (S. 602), in Organen (z.B. Kolon) mit anionischen Muzinen (Sialyl- und Sulfatreste) auch mit **kationischen Fabstoffen**.

Ein **Muzin** besteht aus einem langen *Proteinfaden*, an den bis zu 200 *Oligosaccharidketten* gebunden sind. Die Seitenketten können *Sialinsäuren* und *Sulfatreste* enthalten und dadurch polyanionisch sein. Die sezernierten Muzine sind meist Gel-bildend; sie liegen als Multimere vor, also als **große sperrige Molekülaggregate**, die reichlich Wasser binden (**quellen**) können und für die **Viskosität eines Schleimteppichs** verantwortlich sind. Durch Interaktion mit der Glykokalyx heften die Muzine sich an Zelloberflächen an. Sie wirken als Gleitschleim und als Schutz des Epithels vor physikalischen, chemischen und mikrobiellen Schädigungen (S. 370, 378).

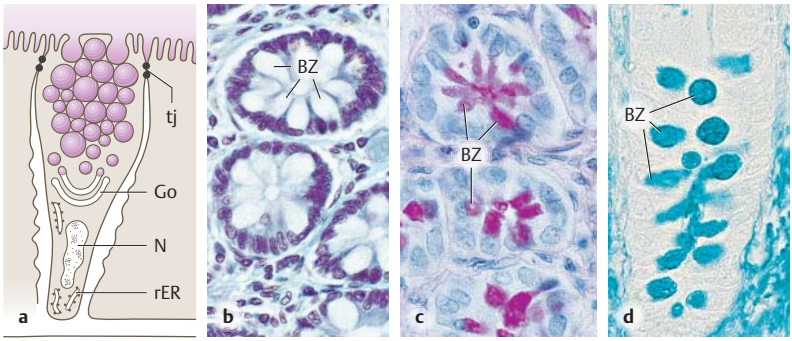


Abb. 7.8 **Becherzellen und histochemische Darstellung von Muzinen.** a Ultrastruktur der Becherzelle (Schema): Synthese und Verpackung der Muzine (**violett**) im **rER** und Golgi-Apparat (**Go**), Freisetzung durch Exozytose, Ausbreitung der Muzine als Schleimteppich auf dem Epithel. **N**, Zellkern. **tj**, Tight junction. b, c, d Becherzellen (**BZ**) in Krypten der Kolonschleimhaut (S. 388): Bei HE-Färbung erscheint das Zytoplasma blass (b). Bei PAS-Färbung (c) und Färbung mit einem kationischen Farbstoff (Alcianblau bei pH 1) (d) werden die Muzine in den Becherzellen dargestellt (aufgrund der Oligosaccharide bzw. anionischen Gruppen in

Extraepitheliale Drüsen liegen, wie eingangs ausgeführt, unterhalb des Oberflächenepithels, von dem sie abstammen. Die *meisten* exokrinen Drüsen gehören in diese Gruppe. Die Drüsenzellen sind in sekretorischen **Endstücken** zusammengefasst. Meist besitzen diese Drüsen auch einen **Ausführungsgang** oder, wenn es große eigenständige Organe sind, ein reich verzweigtes Ausführungsgangsystem.

Gestalt der Endstücke und Architektur der Drüsen

Die **Endstücke** sind die sekretorischen Funktionseinheiten einer exokrinen Drüse. Sie bestehen (mit Ausnahme der mehrschichtig gebauten Endstücke der Talgdrüsen, S. 542) aus einer *einzelnen* Lage von Epithelzellen, die auf einer *Basallamina* sitzen und gemeinsam ein *Lumen* begrenzen. Dort hinein wird das Sekret abgegeben. Die Endstücke können folgende räumliche Form haben (Abb. 7.**9a**):

- **Tubulös:** Schlauchförmig; Lumen lichtmikroskopisch erkennbar. Beispiele: alle Schleim-sezernierenden Drüsen; ekkrine Schweißdrüsen (Abb. 22.**10**, S. 543).
- **Azinös:** Kugelförmig (lat.: *acinus* = Beere); in Wirklichkeit allerdings von variabler Gestalt. Lumen *eng* und im Paraffinschnitt nicht erkennbar. Beispiele: Pankreas (Abb. 7.**10**; 17.**12** auf S. 409), Parotis.
- **Alveolär:** Bläschenförmig, Lumen *weit* und gut erkennbar.

Gemischte Drüsen:

- **Tubuloazinös:** Beide Endstück-Formen in demselben Organ oder innerhalb eines Endstücks kombiniert. Beispiele: Glandula submandibularis (Abb. 7.**11**) und Glandula sublingualis.
- **Tubuloalveolär:** Tubuli mit bläschenartigen Erweiterungen. Beispiele: Laktierende Brustdrüse (22.**13**, S. 548), apokrine Schweißdrüsen (Abb. 7.**12**).

Architektur der Drüse. Das Sekret gelangt entweder direkt aus dem Endstück auf das Oberflächenepithel (hierfür gibt es nur Beispiele tubulöser Drüsen: Magen, Uterus) oder über einen dazwischen geschalteten **Ausführungsgang** (Abb. 7.**9b**).

- **Einfache Drüsen** besitzen, wenn überhaupt, nur *einen* Ausführungsgang, der entweder ein Endstück (z.B. Schweißdrüsen) oder mehrere Endstücke drainiert. Im letzteren Fall wird von einer verzweigten Drüse gesprochen (z.B. Ösophagus-Drüsen).
- **Zusammengesetzte Drüsen** besitzen ein *baumartig gegliedertes System von Ausführungsgängen*. Meist sind dies große eigenständige Drüsenorgane. Das Parenchym solcher Drüsen ist durch Bindegewebssepten in Läppchen (**Lobuli**) untergliedert; dementsprechend kann zwischen kleineren **intra**lobulären und größeren **inter**lobulären Ausführungsgängen unterschieden werden. Beispiele: alle großen Speicheldrüsen, Pankreas, Tränendrüse, Brustdrüse.

den Muzinmolekülen). Vergr. 450fach.

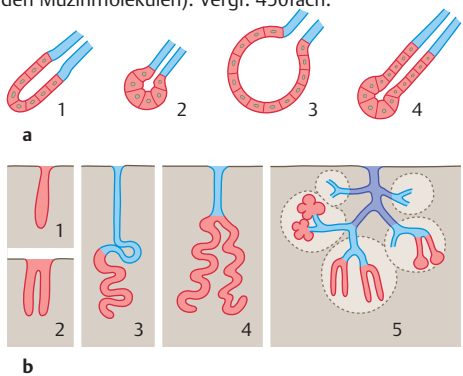


Abb. 7.**9** **Klassifizierung der exokrinen Drüsen**. Endstücke *rot*, Ausführungsgänge *blau*. **a** Einteilung nach Gestalt des Endstücks. **a**1, tubulös. **a**2, azinös. **a**3, alveolär. **a**4, tubuloazinös. **b** Einteilung nach Organisation des Endstück- und Ausführungsgangsystems. **b**1, einfach tubulös. **b**2, verzweigt tubulös. **b**3, *einfache* Drüse (nur *ein* Ausführungsgang) mit unverzweigtem tubulösem Endstück (teilweise aufgeknäuelt). **b**4, einfache Drüse mit verzweigten tubulösen Endstücken. **b**5, *zusammengesetzte* Drüse (*verästeltes* Ausführungsgangsystem). In diesem Beispiel sind mehrere Typen von Endstücken gezeigt (= gemischte Drüse), dies trifft aber nicht auf alle zusammengesetzten Drüsen zu; entscheidend für „zusammengesetzt" ist die Architektur des Gangsystems. Organgliederung in *Lobuli* (Lobulus-Grenzen gestrichelt); *intra*lobuläre (blau) und *inter*lobuläre (violett) Segmente des Ausführungsgangsystems.

Die **Funktion der Ausführungsgänge** besteht bei manchen Drüsen (z.B. Schweiß- und Speicheldrüsen, Pankreas) nicht nur in der Sekretableitung. Vielmehr wird durch ihr Epithel das von den Endstücken gelieferte **Primärsekret** noch bearbeitet, vor allem bezüglich der Ionenzusammensetzung z.B. Entzug von Na^+ und Cl^- oder Zugabe von HCO_3^-. Auf diese Weise entsteht das **Sekundärsekret**, das schließlich an der Oberfläche erscheint. Für die Ausführungsgänge der Mundspeicheldrüsen und Schweißdrüsen werden die Struktur-Funktions-Beziehungen auf S. 352 bzw. S. 544 beschrieben.

Beschaffenheit des Sekrets: Seröse und muköse Drüsen

Die Sekrete der exokrinen Drüsen (außer Talgdrüsen) sind wässrig. Die Endstücke müssen also nach Art des *transportierenden Epithels* **Ionen** und **viel Wasser** sezernieren (Abb. 7.**4b**). Bei manchen Drüsen ist dies die wichtigste Tätigkeit überhaupt (ekkrine Schweißdrüsen, Tränendrüse). Zusätzlich enthält das Sekret der meisten Drüsen als spezifische Syntheseprodukte **Proteine** und/oder **Muzine**. Das Vorherrschen der einen oder anderen Komponente spiegelt sich im histologischen Bild wider (Abb. 7.**10**, 7.**11**; 15.**4** auf S. 353): *Seröse* und *muköse* Drüsen. Diese Unterscheidung ist nur bei denjenigen Drüsen sinnvoll, deren Sekrete innere Oberflächen und die des Augapfels befeuchten, also alle Speichel- und Schleimdrüsen, Tränendrüse, *nicht* dagegen bei den Drüsen der Haut.

Seröse Drüsen bilden ein dünnflüssiges, proteinreiches Sekret (z.B. Pankreas, Parotis). Die Endstücke sind in der Regel **azinös** (Ausnahme: Tränendrüse, tubuloalveo-

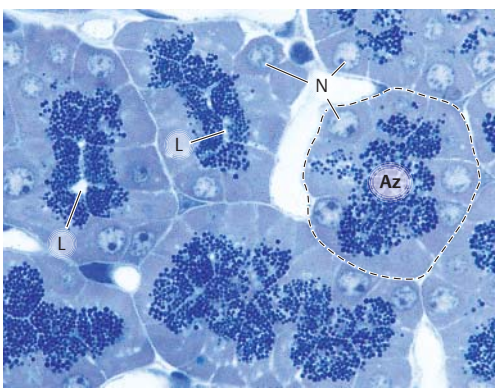


Abb. 7.**10** **Azinöse Endstücke einer serösen Drüse** (Pankreas, Rhesus-Affe). Die Umrisse eines Azinus (**Az**) sind markiert. Bei zwei Acini ist das Lumen (**L**) gerade eben zu erkennen. Die deutliche Darstellung der Sekretgranula im apikalen Zytoplasma ist nur aufgrund der guten Fixierung und der geringen Schnittdicke (Semidünnschnitt, 1 µm) möglich. Das basophile Verhalten des basalen Zytoplasmas ist bei dieser Färbebedingung (Toluidinblau bei pH 8) nicht darstellbar, dazu wäre z.B. eine H.E.-Färbung geeignet. **N**, Zellkerne. Vergr. 640fach.

lär, Abb. 26.**14** auf S. 591). Aufgrund des reichen rauen ER im basalen Zytoplasma sind die serösen Drüsenzellen basal meist basophil (d.h. mit basischen = kationischen Farbstoffen anfärbbar; Abb. 17.**12**, S. 409), apikal liegen (nur bei guter Fixierung erkennbare) Sekretgranula (Abb. 7.**10**). Der Zellkern ist rund.

Muköse Drüsen produzieren ein zähflüssiges (visköses), muzinreiches Sekret (S. 108) (z.B. Glandula sublingualis; Drüsen von Speiseröhre, bestimmten Magenregionen, Duodenum). Die Endstücke sind **tubulös**. Das Zytoplasma muköser Drüsenzellen ist bei üblichen histologischen Färbungen *blass* und wirkt *„schaumig"*. Die Kerne liegen oft platt an der Zellbasis (kein verlässliches Kriterium, da abhängig vom Funktionszustand). Auch die intraepithelialen Becherzellen (S. 108) sind als mukös zu bezeichnen.

Seromuköse Drüsen besitzen beide Merkmale und sind nach der Form ihrer Endstücke **gemischte Drüsen** (meist tubuloazinös, Abb. 7.**11**, z.B. Glandula submandibularis, Drüsen des Atemtraktes). Beide Endstück-Typen treten nebeneinander und auch in direkter Kombination auf. Im letzteren Fall sitzt dem Ende des Tubulus eine Kappe von serösen Zellen auf (*„seröser Halbmond"*), die *scheinbar* keine Verbindung zum Lumen haben. Das seröse Sekret gelangt durch kleine, lichtmikroskopisch nicht sichtbare Kanälchen in das Tubulus-Lumen (z.B. Glandulae submandibularis et sublingualis).

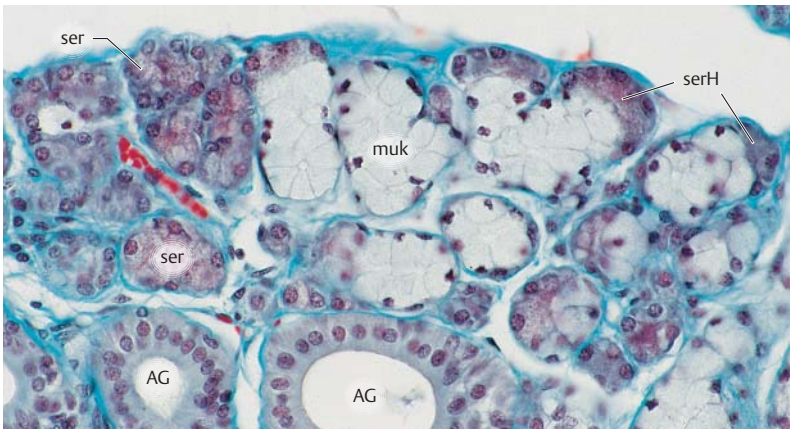


Abb. 7.**11** **Klassifizierung der Drüsenendstücke nach Beschaffenheit des Sekrets** am Beispiel der menschlichen Glandula submandibularis. **ser**, seröses Endstück. **muk**, muköses Endstück. **serH**, seröse Halbmonde. **AG**, intralobulärer Ausführungsgang (Streifenstück). Goldner. Vergr. 300fach.

Regulation der Drüsentätigkeit. Die sekretorische Aktivität der meisten exokrinen Drüsen wird durch das vegetative Nervensystem kontrolliert. Viele Drüsen werden zusätzlich (einige überwiegend) durch Hormone beeinflusst. Unter krankhaften Bedingungen können auch diverse andere Wirkstoffe (z.B. Entzündungsmediatoren) die Qualität und Quantität der Sekrete beeinflussen.

7.2.2 Myoepithelzellen

Myoepithelzellen sind **kontraktile** Epithelzellen, die der *Austreibung des Sekrets* aus dem Endstück und der Anfangsstrecke des Gangsystems dienen. Sie kommen in den Schweiß-, Brust-, Speichel- und Tränendrüsen sowie in den Drüsen von Ösophagus und Atemtrakt vor, *nicht* dagegen im Pankreas. Meist sind es schmale oder sternförmig verzweigte Zellen („Korbzellen"), die den sekretorischen Endstückzellen und dem anschließenden Gangepithel basal anliegen (Abb. 7.**12**). In der nicht-laktierenden Brustdrüse bilden sie eine geschlossene Schicht (Abb. 22.**12**, S. 547).

Die **Myoepithelzellen** gehören in jeder Hinsicht (Herkunft, *Zytokeratin*-Filamente, *Desmosomen*-Kontakte zu den Drüsenzellen, Hemidesmosomen zur Basalmembran) in das epitheliale Kompartiment der Drüse und sind zusammen mit den Epithelzellen von einer gemeinsamen Basallamina umgeben. Zugleich haben sie aber auch Eigenschaften von glatten Muskelzellen (glattmuskeltypisches *α-Aktin*, *Myosin*- und *Desmin*-Filamente, *Gap junctions* untereinander). Ihre Kontraktion wird durch neuronale (z.B. Speicheldrüsen) oder hormonelle (laktierende Brustdrüse) Stimuli ausgelöst.

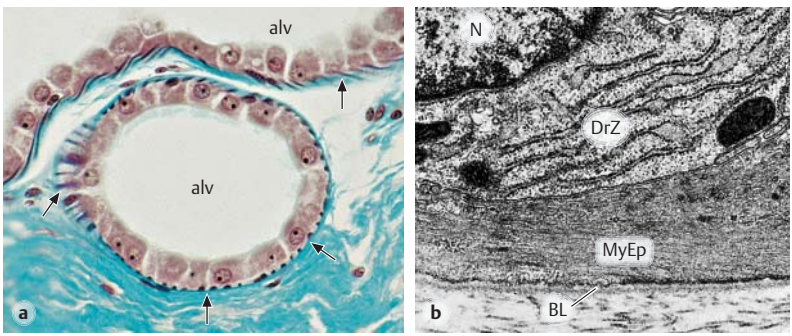


Abb. 7.**12** **Myoepithelzellen**. **a** Tubuloalveoläre Endstücke (**alv**) der apokrinen Schweißdrüse (Duftdrüse, Mensch). Die **Pfeile** weisen auf Myoepithelzellen, die an der Basis des sekretorischen Epithels liegen und längs oder quer angeschnitten sind. Goldner. **b** Ultrastruktur (Glandula submandibularis, Maus). Myoepithelzelle (**MyEp**) liegt zwischen Drüsenzelle (**DrZ**) und Basallamina (**BL**). Vergr. 300fach (a), 14 000fach (b).

8 Binde- und Stützgewebe

Zu den Binde- und Stützgeweben gehören viele scheinbar sehr unterschiedliche Gewebe: die Spanne reicht vom gallertigen Bindegewebe in der Nabelschnur bis zum Knochengewebe (Abb. 8.**1**). Gemeinsames Merkmal und wichtigster Unterschied gegenüber den anderen Grundgewebsarten ist der meist große Raum zwischen den Zellen (**interstitieller Raum**). Dieser ist mit interstitieller Flüssigkeit und **Extrazellulärmatrix** (EZM, Matrix) gefüllt. Die wichtigsten Bestandteile der Matrix sind **Fibrillen** und **Fasern**, **Proteoglykane** sowie **Adhäsionsproteine**, die die Haftung zwischen den Zellen und den übrigen Komponenten der Matrix vermitteln. Im Knochen ist die Matrix außerdem mineralisiert, d.h. mit **Hydroxylapatit-Kristallen** (aus Calcium-, Phosphat- und Hydroxid-Ionen bestehend) durchsetzt, die für die Härte dieses Gewebes verantwortlich sind. Alle Binde- und Stützgewebe haben neben gewebsspezifischen Aufgaben mechanische Funktionen. Die unterschiedlichen **biomechanischen Eigenschaften** der einzelnen Gewebe werden von den physikalischen Eigenschaften der Matrix bestimmt.

Abkürzungen in diesem Kapitel: EZM, Extrazellulärmatrix. GAG, Glykosaminoglykane. HA, Hyaluronan. PG, Proteoglykane.

Nomenklatur: Im vorliegenden Zusammenhang sind **-blasten** differenzierte Zellen, die etwas *bilden*, z.B. Fasern (Fibroblast), Knorpelmatrix (Chrondroblast), Knochenmatrix (Osteoblast); im Gegensatz dazu sind -blasten in anderen Kapiteln unreife Zellen, die zu etwas *gebildet werden* (z.B. Erythroblasten zu Erythrozyten, Myoblasten zu Muskelzellen).

Entwicklung. Alle Binde- und Stützgewebe gehen aus dem embryonalen Bindegewebe (**Mesenchym**) hervor. Das Mesenchym (Abb. 8.**2a**) besteht aus undifferenzierten Zellen, von denen nicht nur sämtliche Hauptzellen der Binde- und Stützgewebe, sondern auch Muskel-, Gefäßendothel- und Mesothelzellen, die Epithelzellen des Nephrons (S. 445) sowie Zellen des Zahnbeins abstammen. **Mesenchymzellen** bilden mit dünnen Fortsätzen ein dreidimensionales Netz und sind durch Gap junctions miteinander verbunden. Die Maschen des Netzes sind mit gallertiger Matrix gefüllt, die reich an Wasser-bindendem *Hyaluronan* (alte Bezeichnung: Hyaluronsäure, S. 125) ist. Dem entsprechen im histologischen Präparat die vielen „leeren" Räume zwischen den Zellen. Auch postnatal gibt es **multipotente mesenchymale Stammzellen**, aus denen neue Bindegewebs-, Knochen-, Knorpel-, Fett- und glatte Muskelzellen entstehen können.

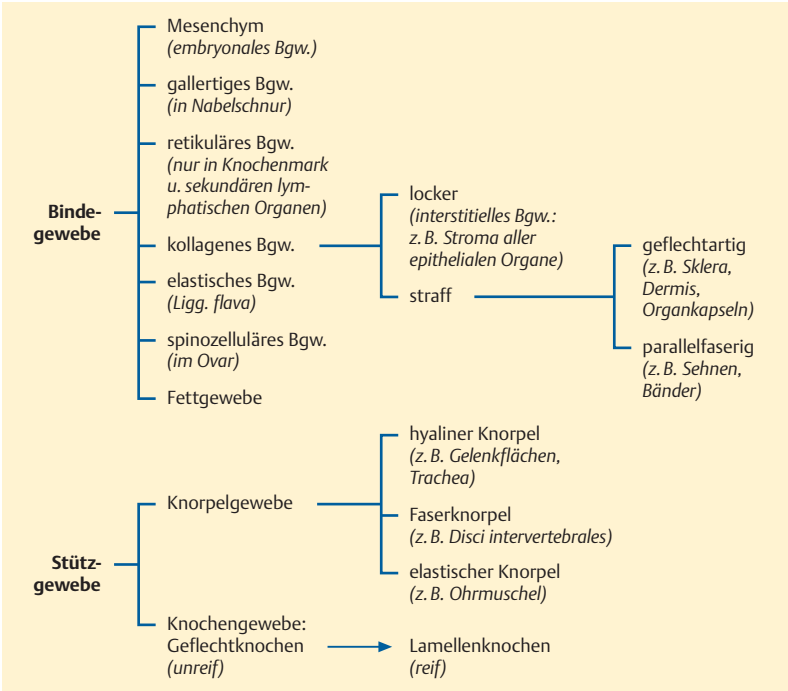


Abb. 8.1 **Systematik der Binde- und Stützgewebe**.

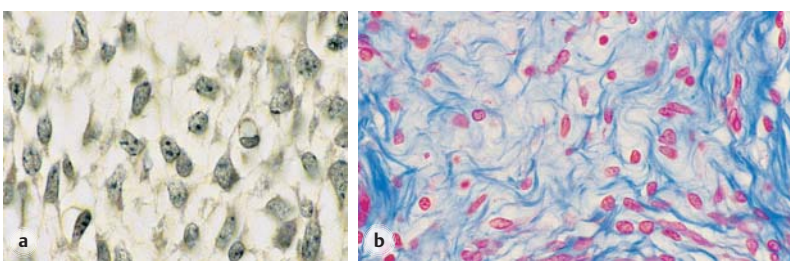


Abb. 8.2 **a Mesenchym** (Mäuseembryo). Die Zellen bilden ein Netz, Fasern sind nicht erkennbar. Eisenhämatoxylin. **b Lockeres kollagenes Bindegewebe**. Wellig verlaufende Kollagenfasern (blau), Zellkerne der Fibroblasten (rot). Azan. Vergr. 480fach (a), 300fach (b).

8.1 Die Bindegewebe im eigentlichen Sinn

Die verschiedenen Bindegewebstypen werden erst nach Darstellung der einzelnen Bauelemente besprochen (S. 131). Als Beispiel für das Bauprinzip der Bindegewebe mag vorerst das **lockere kollagene Bindegewebe** dienen (Abb. 8.**2b**): scheinbar isoliert liegende Zellen, dazwischen wellig verlaufende Kollagenfasern; bei Sonderfärbungen auch retikuläre und elastische Fasern sichtbar. Es ist der Bindegewebstyp, den man am häufigsten antrifft: In jedem epithelialen Organ bildet es das stabilisierende **Stroma**, in jedem Hohlorgan verstärkt und gliedert es die Wand, jedes Blutgefäß-Nerven-Bündel ist in lockeres Bindegewebe eingebettet. Es füllt im mikroskopischen und makroskopischen Maßstab überall die Lücken zwischen anderen Strukturen (daher auch **„interstitielles Bindegewebe“**). Sein Extrazellulärraum wird oft als **Interstitium** bezeichnet.

8.1.1 Zellen des Bindegewebes

Die spezifische **ortsständige Zelle** ist der **Fibroblast**. Außerdem können überall, vor allem im interstitiellen Bindegewebe, mobile **freie Zellen** vorkommen, deren Zahl und Zusammensetzung von den lokalen und akuten (patho)physiologischen Gegebenheiten abhängig sind: Zu rechnen ist mit sämtlichen Typen von weißen Blutzellen (S. 271), Makrophagen (Abkömmlingen der Blutmonozyten, S. 274), Plasmazellen (Abkömmlingen der B-Lymphozyten, S. 291) und Mastzellen (S. 301). Sie stehen alle im Dienste der **Abwehr** und werden in den Kapiteln „Blut“ und „Lymphatische Organe“ besprochen. In üblichen Paraffinschnitten von normalem Bindegewebe sind die meisten freien Zellen kaum zu identifizieren; histologisch auffällig werden sie erst bei Sonderfärbungen, oder wenn sie sich in größerer Zahl an einem *Entzündungsherd* ansammeln (S. 253, 276).

Der **Fibroblast** (Abb. 8.**3**) besitzt einen gestreckten Zellleib und lange Ausläufer. In üblichen Paraffinschnitten ist davon jedoch kaum etwas zu sehen, meist ist nur der spindelförmige Zellkern zu erkennen. Die Fibroblasten sind für den **Stoffwechsel der Matrix-Bestandteile** zuständig. Dazu gehören sowohl die Neusynthese als auch die Überwachung des Abbaus; die Bilanz aus beidem ist der **Umsatz**. Gelegentlich wird zwischen Fibroblast (hohe Syntheseaktivität) und Fibrozyt (ruhende Zelle mit niedriger Syntheseaktivität) unterschieden. Da diese Begriffe lediglich zwei umkehrbare Funktionszustände desselben Zelltyps bezeichnen, soll hier nur von „Fibroblast“ gesprochen werden.

Der **Myofibroblast** ist ein modifizierter Fibroblast, der aktiv EZM bildet und zugleich Ähnlichkeit mit der glatten Muskelzelle hat (immunhistochemisch nachweisbares glattmuskeltypisches α-Aktin; Myofilamente; Kontraktilität; Koordina-

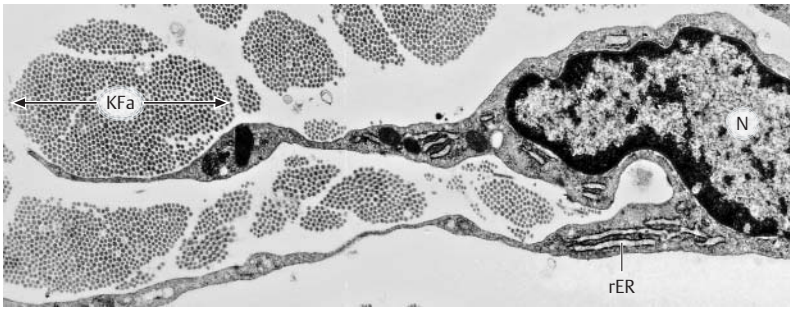


Abb. 8.3 **Fibroblast** im lockeren Bindegewebe. **N**, Zellkern. **KFa**, Kollagenfaser quergeschnitten. **rER**, raues ER. Vergr. 8800fach.

tion über Gap junctions). Myofibroblasten-reiches Gewebe bringt messbare, lang anhaltende Verkürzungen zustande. Fibroblasten können Myofibroblasten-Charakter annehmen (z.B. bei der Wundheilung, S. 130) oder dauerhaft diese Zwischenstellung einnehmen (z.B. Myofibroblasten um die Hodenkanälchen, S. 471). Andererseits können echte glatte Muskelzellen sehr aktiv Matrixbestandteile synthetisieren (z.B. in den Arterienwänden, S. 246). Über die (patho)physiologische Bedeutung von Myofibroblasten s. S. 131.

8.1.2 Extrazellulärmatrix

Die **Extrazellulärmatrix (EZM, Matrix)** ist das Material, das – zusammen mit der **interstitiellen Flüssigkeit** – die Räume zwischen den Zellen füllt. Die EZM umfasst alle Makromoleküle, die von Zellen sezerniert werden und im Extrazellulärraum unter Bildung eines komplex organisierten räumlichen Netzwerkes miteinander interagieren. EZM kommt **in allen Gewebsarten** vor. Sie wird in diesem Kapitel besprochen, weil sie in den Binde- und Stützgeweben den größten relativen Anteil am Volumen ausmacht und einige ihrer Funktionen (die mechanischen) hier besonders offensichtlich sind. Die meisten Zellen besitzen Bindungsstellen für die EZM (**EZM-Rezeptoren**). Diese dienen der Anheftung der Zellen an der EZM, zugleich übt die EZM über diese Rezeptoren Einfluss auf das Verhalten der Zellen aus (z.B. Proliferation, Differenzierung, Wanderung, Überleben). Die **Matrix der Binde- und Stützgewebe** besteht aus folgenden Hauptkomponenten:

- **Kollagenfibrillen** und **elastische Fasern**,
- **Glykosaminoglykane (GAG)** und **Proteoglykane (PG)**,
- **Adhäsionsproteine**.

Im Folgenden werden die Matrix-Komponenten besprochen, die allen Binde- und Stützgeweben grundsätzlich gemeinsam sind. Die Beschreibung spezifischer histologischer Merkmale bleibt in diesem Abschnitt auf die Bindegewebe beschränkt; die histologischen Eigenheiten der Stützgewebe werden in nachfolgenden Abschnitten behandelt (S. 137, 144).

Bindegewebsfasern: Histologisches Bild, biomechanische Eigenschaften und Vorkommen

Fasern sind die einzigen EZM-Komponenten des Bindegewebes, die histologisch direkt sichtbar sind. Bezüglich der aus Kollagen bestehenden Strukturen ist **„Faser“** (kollagene und retikuläre Faser) ein Begriff der **Lichtmikroskopie**; das *ultrastrukturelle* Bauelement ist stets die *Fibrille* (s.u.). Elastische Fasern dagegen werden sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch als Fasern bezeichnet.

Kollagenfasern (Durchmesser etwa 2–20 µm) können zwar lichtmikroskopisch wie individuelle Strukturen aussehen; ultrastrukturell erweist sich aber jede Faser als ein Bündel aus parallel angeordneten Kollagenfibrillen, eine besondere Abgrenzung gegenüber der Umgebung fehlt (Abb. 8.**3**, 8.**4**). Im H.E.-gefärbten Schnitt erscheinen Kollagenfasern blassrot. Sehr viel deutlicher lassen sie sich durch **„Bindegewebsfärbungen“** darstellen (Abb. 8.**2b**) (z.B. Azan, Goldner, van Gieson; s. Färbetabelle im Anhang, S. 601).

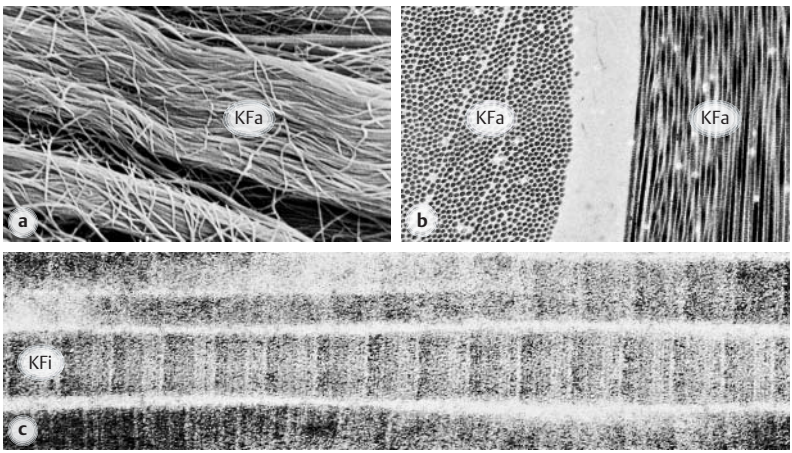


Abb. 8.4 **Kollagenfasern und Kollagenfibrillen**. a Kollagenfasern (**KFa**). Peroneus-Sehne, Mensch. Raster-EM-Bild. b Zwei Kollagenfasern quer bzw. längs geschnitten, die Kollagen*fibrillen* sind erkennbar (Maus). c Kollagenfibrillen (**KFi**), periodisches Querstreifungsmuster erkennbar. Aufnahme a: B. Tillmann, Anat. Inst, Kiel. Vergr. 6000 (a, b), 110 000fach (c).

Kollagenfasern sind **zugfest** (vergleichbar mit einem Stahlseil). Durch Einwirkung einer Zugkraft werden sie praktisch nicht verlängert. Gewebe mit wellig verlaufenden oder sich schräg überkreuzenden Kollagenfasern besitzen allerdings eine gewisse „Dehnungsreserve" bis zur Streckung oder Parallelausrichtung der Fasern. Kollagenfasern werden **auf Zug beansprucht** und sind in allen Binde- und Stützgeweben in Richtung der größten Zugspannung ausgerichtet.

Retikuläre Fasern (Durchmesser meist < 1 µm) (Abb. 8.**5**) bestehen meist aus **dünnen Bündeln von dünnen Kollagenfibrillen** (vorwiegend Typ III, s.u.) und sind zu Netzen angeordnet (lat. *reticulum*, Netzchen). Retikuläre Fasern sind nur mit Spezialfärbungen deutlich darstellbar, z.B. „Versilberung" (Abb. 8.**5a**) oder PAS-Färbung. Die typische Anfärbbarkeit beruht nicht auf den Kollagenfibrillen selbst, sondern auf den mit ihnen besonders reichlich assoziierten *Glykoproteinen*, z.B. Fibronektin (S. 126). Über den Färbemechanismus s. Anhang (S. 602).

Vorkommen: Die retikulären Fasern erfüllen fein-mechanische Funktionen. In Form eines vorwiegend **flächigen Netzes** sind sie Bestandteil (*Lamina fibroreticularis*) der lichtmikroskopisch sichtbaren **Basalmembran** (S. 127): Sie bilden eine Art „Stützkorsett" mit begrenzter Dehnbarkeit um Epithelzellverbände (z.B. Drüsen-

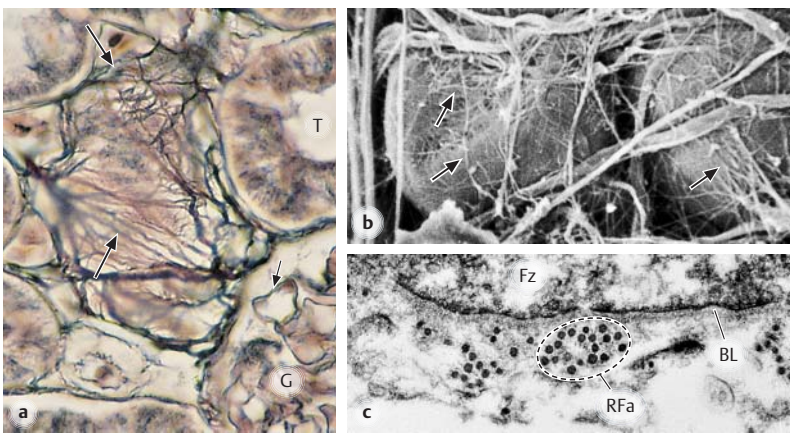


Abb. 8.**5** **Retikuläre Fasern**. **a** **Niere,** Versilberungsmethode (Gomori). Die großen **Pfeile** weisen auf Flachschnitte durch retikuläre Fasern um einen Nierentubulus. **T,** Tubulus quergeschnitten. Beachte auch die schwarz gefärbten Basalmembranen (kleiner Pfeil) im Glomerulus (**G**). **b** Zwei **Fettzellen**, umsponnen von retikulären Fasern (*Pfeile*) (Raster-EM-Bild). **c** Peripherie einer **Fettzelle** (**Fz**). **BL**, Basallamina. Eine retikuläre Faser (**RFa**) ist durch gestrichelten Rahmen markiert, man erkennt ein dünnes Bündel von dünnen Kollagenfibrillen. Aufnahme b: B. Tillmann, Anat. Inst, Kiel. Vergr. 720fach (a), 1200fach (b), 30 000fach (c).

endstücke, Nierenkanälchen), um Kapillaren, Fettzellen, Muskelfasern, periphere Nervenfasern. In Form eines **räumlichen Netzes** kommen retikuläre Fasern im retikulären Bindegewebe vor (S. 133). Hier weisen sie eine komplexe Zusammensetzung auf und können dicker sein als in den vorgenannten Lokalisationen.

Elastische Fasern (Durchmesser meist ca. 2 µm) bestehen, wenn sie ausgereift sind, aus zwei ultrastrukturellen Komponenten, die *nicht* mit Kollagen verwandt sind (S. 123). Für die lichtmikroskopische Darstellung (Abb. 8.**6**) sind besondere „Elastika-Färbungen" erforderlich (z.B. mit Resorcin-Fuchsin oder Orcein: braunviolett). Elastische Fasern sind verzweigt und können daher Netze bilden; in Arterienwänden sind sie zu einer Matte verwoben, die lichtmikroskopisch als „Lamelle" oder „Membran" erscheint (*Membrana elastica,* S. 246). Elastische Fasern sind **zugelastisch**, d.h. **reversibel dehnbar** (vergleichbar mit einem Gummiband). Schon relativ geringe Zugkräfte sind ausreichend für eine Verlängerung auf das maximal 2,5fache; entfällt die Zugkraft, kehren die Fasern in den Ausgangszustand zurück.

Vorkommen: Elastische Fasern sind meist mit Kollagenfasern vergesellschaftet, hier sorgen sie z.B. für die Rückkehr der Kollagenfasern in den welligen Verlauf. Besonders reich an elastischen Fasern sind diejenigen Gewebe, deren Funktion an eine ausgiebige, reversible Dehnbarkeit gebunden ist: z.B. Lunge (S. 335), herznahe Arterien (S. 247), Haut (S. 534), Ligg. flava (S. 134), elastischer Knorpel (S. 143).

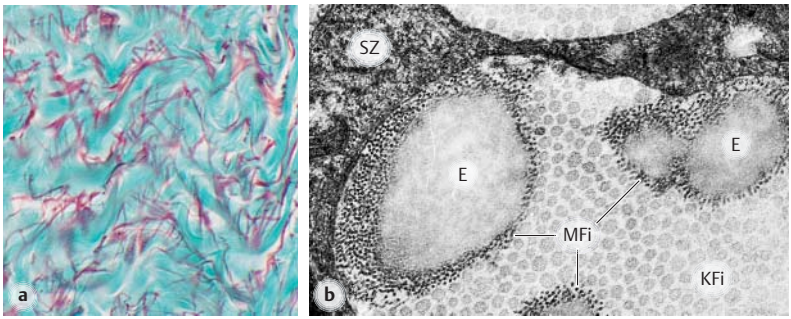


Abb. 8.6 **Elastische Fasern**. a Lockeres Bindegewebe (Schrägschnitt durch die Adventitia einer Arterie), Goldner/Resorcin-Fuchsin. Elastische Fasern braun-violett, Kollagenfasern grün. b Sehne, Maus. Ultrastrukturell besteht die elastische Faser aus amorphem Elastin (**E**) und Mikrofibrillen (**MFi**) aus Fibrillin. Die rechte Faser ist erst im Entstehen begriffen und enthält noch wenig Elastin. **KFi**, Kollagenfibrillen. **SZ**, Ausläufer der Sehnenzelle. Verg. 300fach (a), 33 200fach (b).

Kollagenfibrillen: Ultrastruktur und Zusammensetzung

Kollagenfibrillen haben Durchmesser von 15–130 nm und zeigen, wenn sie über 25 nm dick sind, ein deutliches Querstreifungsmuster (Abb. 8.**4**). Sie bestehen aus **Kollagenmolekülen**, jedes Molekül ist aus drei Peptidketten (α-Ketten) zusammengesetzt.

Die Kollagene sind eine Protein-Familie, in der bisher 28 verschiedene Typen bekannt sind. Die am reichlichsten (**I, II, III**) und einige in geringen Mengen vorkommende Typen (**V, XI**) sind zur Fibrillenbildung fähig (*fibrilläre Kollagene*). Dies sind stabförmige Moleküle, die von Bindegewebszellen sezerniert werden. Im Extrazellulärraum lagern sie sich in gesetzmäßiger Weise parallel aneinander (Abb. 8.**7a**) und werden anschließend durch stabile **kovalente Bindungen quervernetzt**. Auf diesen Querbrücken beruht die **Zugfestigkeit** der Kollagenfibrillen. Meist sind die Fibrillen aus mehreren Kollagentypen zusammengesetzt.

Ein anderer weit verbreiteter Kollagentyp (**IV**, mit drei verschiedenen Subtypen), der von *Epithel-, Endothel-, Fett-, Muskel-* und *Gliazellen* produziert wird, bildet ein flächiges molekulares Netz, das Grundgerüst der **Basallamina** (S. 127). Andere

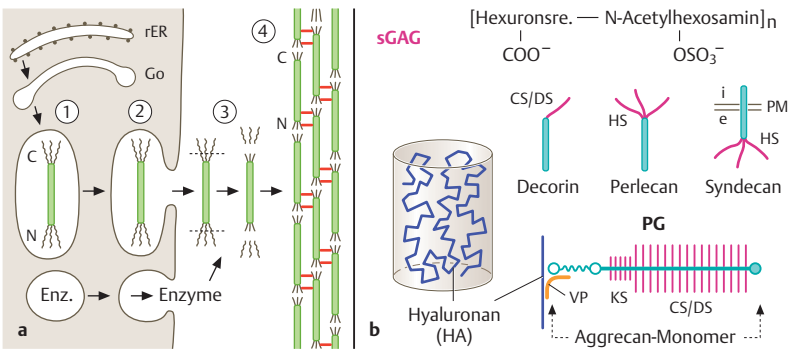


Abb. 8.**7** **Extrazellulärmatrix-Bestandteile**. **a** Entstehung der **Kollagenfibrille**. (1) Synthese und Verpackung der Prokollagenmoleküle und Enzyme in Sekretvesikel. (2) Freisetzung durch Exozytose. (3) Enzymatische Abtrennung der Propeptide. (4) Zusammenlagerung der Kollagenmoleküle, jeweils um ein Viertel der Länge gegenüber dem Nachbarn versetzt, Quervernetzung durch kovalente Bindungen (*rot*). **Go**, Golgi-Apparat. **rER**, raues ER. **C**, **N**, C- und N-Ende der Moleküle. **b** **Glykosaminoglykane** (**GAG**) **und Proteoglykane** (**PG**). Oben allgemeine Formel der GAG am Beispiel der sulfatierten (=s) GAG. Unten HA (schematisch) in wässriger Lösung: Das Molekül beansprucht ein riesiges Volumen. Struktur einiger PG (schematisch): Protein *blaugrün*, GAG-Ketten *rosa*. Abkürzung der GAG-Namen siehe Text S. 124. Das **Aggrecan**-Monomer ist vermittels eines Verbindungsproteins (**VP**) an einem HA-Faden befestigt (vgl. Abb. 8.**16**, S. 140). Das **Syndecan**-Molekül ist in die Plasmamembran (**PM**) integriert; **e**, **i**, Extra- und Intrazellulärraum.

Tab. 8.1 **Kollagene (Auswahl)**

Kollagen-Typ	*einige Vorkommen und Funktionen*
Fibrilläre Kollagene	
bilden lange Fibrillen, die aus mehreren Kollagen-Typen (z.B. I+III+V oder II+XI) zusammengesetzt sein können.	
I*a, b	meist relativ dicke Fibrillen: z.B. Dermis (S. 534), Knochen, Sehnen, Bänder, Sklera, Kornea (hier dünne Fibrillen, S. 577), Dentin (S. 360)
II*	oft dünne Fibrillen: hyaliner Knorpel, Glaskörper (Auge, S. 580); Tektorialmembran (Ohr, S. 565)
III*b	dünne Fibrillen der *retikulären Fasern*; in Fibrillen aus Typ I
V*b	in Fibrillen aus Typ I; Tektorialmembran
XI*	in Fibrillen aus Typ II: hyal. Knorpel; Glaskörper; Tektorialmembran
Fibrillen-assoziierte Kollagene	
Moleküle, deren Tripelhelix durch globuläre Domänen unterbrochen ist, daher Abwinkelung der Moleküle möglich	
IX*	z.B. im hyalinen Knorpel; Glaskörper; Tektorialmembran: kovalent an die Oberfläche von Typ-II -Fibrillen gebunden
XII	an der Oberfläche von Typ-I-Fibrillen im straffen Bindegewebe; Kornea
IV	**Basallamina-Kollagen**
In der *Lamina densa* aller Basallaminae. Tripelhelix mehrfach durch nicht-helikale Abschnitte unterbrochen, daher Molekül flexibel: Bildung eines **Netzwerks**, das durch kovalente intermolekulare Bindungen gefestigt ist; es gibt 3 Subtypen (Kombinationen aus 6 unterschiedlichen α-Ketten). **Produzenten**: Epithel-, Endothel-, Muskel-, Fett-, Gliazellen	
weitere Kollagene	
VI*	Mikrofibrillen in Basalmembranen (Abb. 8.**9**); am Muskel-Sehnen-Übergang; im Endomysium; in Blutgefäßwänden; Glaskörper; perizelluläre Knorpelmatrix
VII*c	Haut: Dermo-epidermale Verbindung (S. 533): bildet hier kurze *Ankerfibrillen*, die die Basallamina an der Dermis befestigen; auch unter dem mehrschichtigen unverhornten Epithel von Schleimhäuten, Kornea und Konjunktiva
VIII	bildet Netzwerk: z.B. Descemet-Membran der Kornea (S. 577)
X*	bildet Netzwerk in der Knorpelmatrix der hypertrophen Zone der Wachstumsplatte (S. 163); Synthese kennzeichnend für hypertrophe Chondrozyten

* Es gibt **erblich bedingte Störungen** der Kollagensynthese oder der Fibrillenbildung, die zu schwerwiegenden Funktionsstörungen des Skelettsystems oder anderer Organsysteme führen, z.B.

a *Osteogenesis imperfecta* („Glasknochenkrankheit" S. 147);

b verschiedene Typen des *Ehlers-Danlos-Syndroms* (u.a. überdehnbare, zerreißliche Haut; hypermobile Gelenke; zerreißliche Hohlorgane und Arterien; zerreißliche Kornea);

c *Epidermolysis bullosa dystrophica:* Ablösung der Epidermis unter Bildung großer Blasen (S. 533).

Typen haben weitere wichtige Sonderfunktionen. Einige Kollagentypen sind Transmembranproteine mit zum Teil noch ungeklärten Funktionen. In Tabelle 8.**1** sind einige Kollagentypen zusammengestellt.

Baumerkmal aller Kollagenmoleküle ist ist die **Tripelhelix**: Drei helikale Peptidketten (**α–Ketten**) winden sich unter Bildung einer Superhelix (Tripelhelix) umeinander. Diese räumliche Struktur kann sich, je nach Kollagentyp, fast über das ganze Molekül erstrecken oder von nicht-helikalen Zwischenstücken unterbrochen sein; Letzteres ist der Fall bei den *nicht-fibrillären* Kollagenen. Die Fähigkeit zur Bildung der Tripelhelix beruht u.a. auf dem hohen Gehalt an den Aminosäuren Glycin, Prolin und Hydroxyprolin; Voraussetzung für die **chemischen Quervernetzungen der Kollagenmoleküle** ist der Gehalt an Lysin und Hydroxylysin (s. Bücher der Biochemie).

Die **Fibrillenbildung** verläuft folgendermaßen (Abb. 8.**7a**): Das Syntheseprodukt der Fibroblasten (oder Chondro- und Osteoblasten) wird durch Exozytose in Form von löslichen **Prokollagen**-Molekülen sezerniert. Diese tragen an beiden Enden Anhängsel (*Propeptide*), die die Fibrillenbildung stören (und intrazellulär verhindern). Die weiteren Schritte werden durch **extrazelluläre Enzyme** gesteuert: (1) Abspaltung der Propeptide, wodurch **Kollagen** (= Tropokollagen, Länge des Moleküls 300 nm) entsteht; (2) Schaffung der chemischen Voraussetzungen (durch das Enzym *Lysyloxidase*) für die **kovalenten Quervernetzungen**. Die Kollagenmoleküle legen sich aufgrund von intermolekularen Affinitäten spontan aneinander wie in Abb. 8.**7a** dargestellt; die kovalenten Querbrücken bilden sich ebenfalls von selbst. Die gesetzmäßige Anordnung der Moleküle ist Grundlage für das periodische *Querstreifungsmuster* (Länge einer Periode ca. 67 nm, Abb. 8.**4c**).

Das endgültige **Kaliber** einer Fibrille kann sehr unterschiedlich sein. Es ist hauptsächlich von den beteiligten Kollagentypen und von den Proteoglykanen der Umgebung abhängig. In manchen Geweben ist die Fibrillendicke sehr einheitlich (z.B. Kornea, Abb. 26.**3d**, S. 576), in anderen kommt ein breites Spektrum von Kalibern vor (z.B. Sklera, S. 578; Sehne, Abb. 8.**11c**, S. 132). Die **räumliche Ausrichtung** der Fibrillen wird durch die Ausrichtung der produzierenden Zellen beeinflusst, da die Neuformierung von Fibrillen in unmittelbarer Zellnähe geschieht, oft in rinnenförmigen Einbuchtungen der Zelloberfläche. Fibroblasten richten sich parallel zur Hauptzugrichtung aus, ebenso verlaufen die Fibrillen.

Es gibt zahlreiche **genetisch bedingte Defekte**, die zu Störungen der Kollagensynthese oder der Fibrillenbildung führen. Dadurch kann die biomechanische Funktion der kollagenhaltigen Strukturen und der betroffenen Gewebe schwer beeinträchtigt sein (s. Tabelle 8.**1**).

Elastische Fasern: Ultrastruktur und Zusammensetzung

Reife elastische Fasern (Abb. 8.**6**) bestehen aus einer amorphen Masse von **Elastin**, die von dünnen **Mikrofibrillen** (Durchmesser 10 nm) aus **Fibrillin** begleitet wird. Zahlreiche weitere Proteine sind in den elastischen Fasern enthalten, darunter **Fibuline**. Bei der Neubildung elastischer Fasern (Elastogenese) entstehen zuerst parallel ausgerichtete Mikrofibrillen, die dann als eine Art Schablone für die nachfolgende Aggregation des Elastins dienen.

Elastogenese. Elastin wird in Form **löslicher Tropoelastin-Moleküle** von Fibroblasten, glatten Muskelzellen und einigen anderen Zellen sezerniert. Die Moleküle lagern sich spontan zusammen, wobei die **Mikrofibrillen** für die korrekte Ausrichtung sorgen. Sobald das Enzym

Lysyloxidase (s.o.) die chemischen Voraussetzungen geschaffen hat, werden die Tropoelastinmoleküle durch spontan entstehende **kovalente Bindungen** zu unlöslichem **Elastin** vernetzt. Hierbei scheinen **Fibuline** regulierend mitzuwirken. Über die molekularen Gründe für die reversible Dehnbarkeit elastischer Fasern gibt es viele Spekulationen. Sicher ist nur, dass das System aus Elastinmolekülen und einer umgebenden Hydrathülle durch Dehnung in einen Zustand höherer Ordnung überführt wird, aus dem es nach Entspannung in den Ausgangszustand zurückfällt.

Fibrillin. Mikrofibrillen aus Fibrillin (mit und ohne Begleitung durch Fibuline) kommen auch unabhängig von elastischen Fasern vor: als Aufhängebänder der Augenlinse (S. 582) sowie in Kombination mit Kollagenfibrillen an vielen Stellen, z.B. in Basalmembranen, besonders reichlich auch in der Dermis und in Gelenkkapseln.

8

Erblicher **Defekte des Fibrillin-1** verursachen die **Marfan-Krankheit**: u.a. überstreckbare Gelenke, überlange Finger, Ausbeulung (Aneurysma) der Aorta mit Gefahr der Ruptur, Dislokation der Linse. – Bei genetisch bedingtem **Defekt des Fibulin-5** führt Funktionsverlust der elastischen Fasern zu überdehnbarer, loser Haut (Cutis laxa), schwerem Lungenemphysem (S. 341) und Arterienveränderungen.

Glykosaminoglykane, Proteoglykane

Die Räume zwischen den Kollagenfasern sind nicht so leer, wie sie im konventionellen licht- und elektronenmikroskopischen Bild des Bindegewebes erscheinen. Sie sind vielmehr gefüllt mit **Glykosaminoglykanen** (**GAG**), **Proteoglykanen** (**PG**) (früher als **Grundsubstanz** zusammengefasst) und **Wasser**. Proteoglykane sind Proteine mit kovalent daran gebundenen GAG-Ketten. Ein wesentliches Merkmal der GAG ist der *polyanionische* Charakter: Diese langen, mit vielen *Negativladungen* versehenen Polysaccharidketten (Abb. 8.**7b**) sind sperrig und beanspruchen daher viel Platz. In den intra- und intermolekularen Lücken beherbergen sie aus Gründen der Elektroneutralität viele Kationen, die wiederum aus osmotischen Gründen viel Wasser anziehen. Eine wichtige Aufgabe dieser Stoffklasse besteht somit in der **Bindung von Wasser**, das auf diese Weise gespeichert wird und zugleich als nicht-komprimierbarer Stoff mechanischen Zwecken dient. Darüber hinaus haben die GAG und PG spezifische mechanische sowie zellbiologische Funktionen.

Glykosaminoglykane (früher: Mucopolysaccharide) sind lange Ketten aus sich bis zu 150mal wiederholenden Disaccharid-Einheiten. Jede Einheit besteht (außer bei Keratansulfat) aus einer Hexuronsäure und einem Hexosamin und trägt mindestens eine, manchmal bis zu drei negative Ladungen. Die meisten GAG sind sulfatiert (*sulfatierte GAG*) und kovalent an ein Protein gebunden (s.u.). Ihre **Namen** beziehen sich auf das Gewebe, in dem sie primär entdeckt wurden (Angaben sowie Abkürzungen in Klammern), sie kommen aber praktisch **in allen Geweben** vor: *Chondroitin-Sulfat* (**CS**, Knorpelmatrix); *Dermatan-Sulfat* (**DS**, Dermis); *Keratan-Sulfat* (**KS**, Kornea); *Heparan-Sulfat* (**HS**, Leber). Oft bestehen die GAG-Ketten aus einem Gemisch von CS- und DS-Bausteinen.

Hyaluronan (**HA**; früher Hyaluronsäure; aus 250–50 000 Disaccharid-Bausteinen bestehend) ist das einzige GAG, das nicht sulfatiert und nicht an ein Protein gebunden ist. Ein

HA-Molekül beansprucht in wässriger Lösung ein riesiges Volumen und bildet ein viskröses Gel. Die wichtigsten **Funktionen** von HA seien genannt. (**1**) Das **nicht-komprimierbare**, **viskröse Gel** dient (a) als Wasserspeicher; (b) zur Aufrechterhaltung des Turgors und der Widerstandsfähigkeit gegen Druck (z.B. interstitielles Bindegewebe, Dermis, Nabelschnur, Glaskörper, Nucleus pulposus, Füllmaterial in Schleimbeuteln und Sehnenscheiden); (c) als „Schmiermittel" im Gelenk (S. 142); (d) zur Freihaltung von Verkehrswegen für wandernde Zellen in der Embryonalentwicklung. (**2**) HA verknüpft bestimmte Proteoglykan-Moleküle im Bindegewebe und Knorpel zu riesigen **Proteoglykan-Aggregaten** (Abb. 8.**16**, S. 142). (**3**) HA interagiert mit **HA-Rezeptoren** an Zelloberflächen, wodurch die Zellen (z.B. embryonale und Tumorzellen) zur Wanderung und Proliferation stimuliert werden. – Bemerkenswert ist die **Biosynthese** von HA: Es wird nicht wie die Protein-gebundenen GAG im Golgi-Apparat zusammengebaut, sondern durch ein Enzym (HA-Synthase), das innen an der Plasmamembran verankert ist. Für den Export der HA-Kette durch die Plasmamembran hindurch ist wahrscheinlich ein spezieller Transporter aus der Familie der ABC-Transporter (S. 13) verantwortlich.

Proteoglykane (PG) bestehen aus einem Proteinfaden (*core protein*; beim Aggrecan bis 300 nm lang), an den mindestens eine, beim Aggrecan über hundert GAG-Ketten kovalent gebunden sind. Die **Biosynthese** beginnt stets mit dem Protein (im rauen ER), an das im Golgi-Apparat die GAG-Ketten Monosaccharid für Monosaccharid angehäkelt werden; die Sekretion erfolgt durch Exozytose. PG kommen nicht nur im **interstitiellen Raum** der Binde- und Stützgewebe sowie anderer Gewebe vor, sondern auch als Bestandteil der **Basallamina** (S. 129) sowie an **Zelloberflächen**. Nur einige PG seien genannt:

- **Aggrecan:** typisches PG des Knorpels (S. 141); großes PG mit ca. 100 langen CS-Ketten und ca. 30 kürzeren KS-Ketten. Durch Interaktion von bis zu 100 Aggrecan-Monomeren mit HA entstehen riesige PG-Aggregate von ca. 4 µm Länge (Abb. 8.**16**, S. 140).
- **Versican:** großes PG mit ca. 30 CS/DS-Ketten; bildet mittels HA große Aggregate (z.B. in Blutgefäßwänden).
- **Perlecan:** großes PG mit 3 HS-Ketten; Bestandteil der *Basallamina* (S. 129).
- **Decorin:** kleines PG mit *einer* Kette (CS/DS). Überall in den Bindegeweben mit Kollagenfibrillen vergesellschaftet.
- **Lumican:** kleines PG mit mehreren KS-Ketten (u.a. in der Kornea, hier wichtig für die Transparenz, S. 577).
- **Syndecan:** *Transmembranprotein* der Plasmamembran (z.B. Epithelzellen, Bindegewebszellen, Schwann-Zellen) mit 2–3 HS-Ketten und manchmal 2–3 CS/DS-Ketten. Die GAG-Ketten interagieren mit verschiedenen EZM-Komponenten, der zytoplasmatische Schwanz des Proteins steht mit dem Aktinzytoskelett in Verbindung (Abb, 8.**9a**).
- **Serglycin:** *intrazelluläres* PG mit ca. 15 Heparinketten (Speicherform des Heparins in den Granula von Basophilen und Mastzellen, S. 273, 301).

Zell-Matrix-Beziehungen

Alle Zellen (außer Erythrozyten) treten mittels spezifischer Bindungsstellen (**EZM-Rezeptoren**) entweder dauerhaft oder vorübergehend in Beziehung zur umgebenden Extrazellulärmatrix, entweder durch direkte Bindung des Rezeptors an EZM-Strukturen oder durch Vermittlung zwischengeschalteter **Adhäsionsproteine** (Abb. 8.**8**). Zell-Matrix-Verbindungen dienen der mechanischen Verankerung der Zellen, sie haben darüber hinaus Einfluss auf zahlreiche Zellfunktionen. Diese Zu-

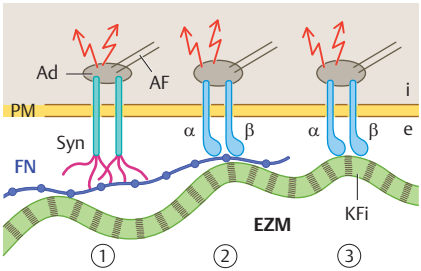


Abb. 8.8 **Beziehung zwischen Zelle und Extrazellulärmatrix (EZM)** am Beispiel einer Bindegewebszelle. Die EZM-Rezeptoren in der Plasmamembran (**PM**) sind über Fibronektin (**FN**) oder direkt an Kollagenfibrillen (**KFi**) gebunden und haben innen Verbindung zu Aktinfilamenten (**AF**). **Ad**, Adaptor-Proteine. **(1)** Syndecan. **(2)** und **(3)** verschiedene Integrine, bestehend aus α- und β-Untereinheit. *Rote Pfeile*: Bindung der Rezeptoren an die EZM löst intrazelluläre Signalketten aus. **i**, **e**, Intra- bzw. Extrazellulärraum.

sammenhänge spielen in der Zellbiologie und Tumorbiologie eine wichtige Rolle; sie können hier nur kurz angedeutet werden.

EZM-Rezeptoren. Die am weitesten verbreiteten Rezeptoren gehören zur Familie der **Integrine** (S. 36). EZM-Rezeptoren sind Transmembranproteine (Abb. 8.**8**), deren zytoplasmatischer Schwanz über Adaptorproteine an das Zytoskelett angeschlossen ist, entweder an Aktinfilamente (**Fokalkontakte**) oder an Intermediärfilamente (**Hemidesmosomen**, Abb. 8.**9**). Außerdem haben EZM-Rezeptoren Anschluss an Proteine, die intrazelluläre **Signalketten** in Gang setzen („*Signaling*"). Die Bindung der Zelle an die EZM aktiviert oder hemmt viele dieser Signalwege und beeinflusst daher zahlreiche zelluläre Grundfunktionen. Beispiele: Umorganisation des Aktin-Zytoskeletts zwecks Formänderung oder Zellwanderung (wichtig z.B. für Embryonalentwicklung, Wundheilung, Wanderung der Abwehrzellen); Aktivierung zellulärer Programme wie Proliferation und Differenzierung; Überleben durch Verhinderung der Apoptose.

Die **Adhäsionsproteine** der Matrix sind **Glykoproteine**. Sie können zwischen Zelle und Matrix vermitteln, weil sie mehrere Domänen mit Affinitäten zu verschiedenen Matrix-Bestandteilen sowie zu EZM-Rezeptoren besitzen. Von den zahlreichen Adhäsionsproteinen, die in der Matrix vorkommen, seien hier nur die zwei am weitesten verbreiteten Familien kurz aufgeführt:

- **Fibronektine** (Abb. 8.**8**) werden von Fibroblasten, Retikulumzellen, Makrophagen, Endothelzellen u.a. gebildet. Bindung an die Zelle über verschiedene Integrine und membranständige HS-Proteoglykane (z.B. Syndecan), Bindung an die Matrix durch Affinität z.B. zu Kollagenfibrillen, Fibrin, interstitiellen HS-Proteoglykanen. Retikuläre Fasern sind besonders reich an Fibronektin (S. 119).
- **Laminine** (Abb. 8.**9**) werden von allen Zelltypen produziert, die eine Basallamina ausbilden. Laminine (16 verschiedene Typen) können sich zu molekularen Netzen aggregieren und sind die wichtigsten **Adhäsionsmoleküle der Basallamina**: Bindung an die Zelle über verschiedene Integrine sowie Syndecan, Befestigung am Kollagen-Netz der Basallamina durch Vermittlerproteine (z.B. Nidogen) und Proteoglykane (s.u.).

Basalmembran

Ein Musterbeispiel für Zell-Matrix-Interaktionen ist die **Basalmembran** (Abb. 8.**9**, 8.**10**). Dies ist ein Teppich aus verschiedenen Matrixbestandteilen (Proteine und Proteoglykane, *keine* Lipide), durch den Epithelien, Endothelien und Gliazellverbände gegenüber dem bindegewebigen Stroma abgegrenzt und zugleich daran verankert sind. Fett- und Muskelzellen besitzen ebenfalls eine Basalmembran, von der sie ganz umhüllt sind. Basalmembran ist ein Begriff der *Lichtmikroskopie*. Die *ultrastrukturelle* Analyse ergibt, dass sie meist aus folgenden zwei Teilen besteht: Basallamina und Lamina fibroreticularis.

- Die **Basallamina** dient der Verankerung der Zellen, die auf ihr sitzen oder von ihr umhüllt werden. Sie ist in zwei Schichten gegliedert:
  - **Lamina rara** (= **lucida**): eine *scheinbar* leere Zone, die direkt an die Plasmamembran grenzt.
  - **Lamina densa:** mäßig elektronendichte Schicht, meist 20–120 nm breit, in Sonderfällen dicker (Niere, S. 454). Hauptbestandteile: Kollagen Typ IV und Laminin.
- Die **Lamina fibroreticularis** (meist 0,5–1 µm breit) verankert die Basallamina (und damit die zugehörigen Zellen) am umgebenden Stroma. Sie enthält u.a. ein Geflecht aus retikulären Fasern.

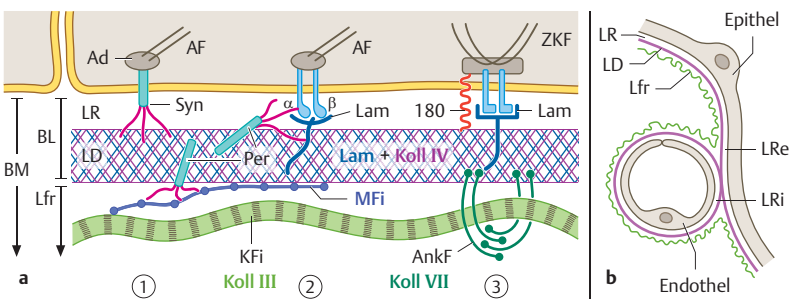


Abb. 8.**9** **a** **Basalmembran** (**BM**, vereinfachtes Schema). Sie besteht aus Basallamina (**BL**) und Lamina fibroreticularis (**LFr**). Die Basallamina ihrerseits ist unterteilt in Lamina rara (**LR**) und Lamina densa (**LD**). **(1)** und **(2)**, Haftung der Zelle an der LD durch Syndecan (**Syn**) oder durch Bindung zwischen Laminin (**Lam**) und Integrin (bestehend aus **α-** und **β**-Untereinheit): so bei allen Epithelien. **MFi**, Mikrofibrillen aus Fibrillin und aus Kollagen VI verankern die **BL** in der **Lfr**. **(3)** Zusätzliche Sicherung im Bereich der **Hemidesmosomen** bei Epithelien mit starker Schubbeanspruchung; hier Sondertypen von Laminin und Integrin sowie Protein BP180 (= Kollagen XVII). **Ad**, Adaptor-Proteine. **AF**, **ZKF**, Aktin- bzw. Zytokeratinfilamente. **AnkF**, Ankerfibrille. **KFi**, Kollagenfibrille. **Per**, Perlecan. Vgl. auch Abb. 8.**10**. Näheres s. Text. **b** Lokale Zusammenlagerung der Laminae densae zweier unterschiedlicher Zellen. An dieser Stelle fehlt die Lfr. Die gemeinsame LD ist hier von zwei Laminae rarae flankiert: LR interna (zum Endothel) und LR externa (zum Epithel).

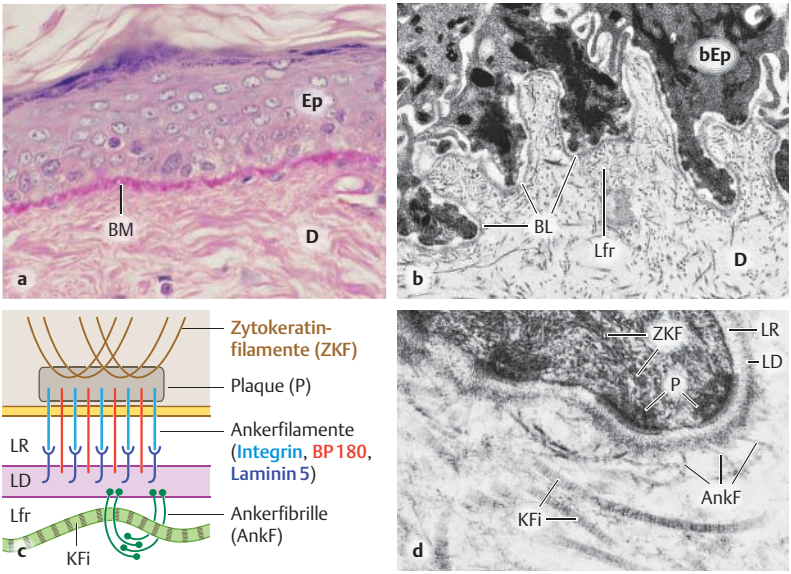


Abb. 8.10 **Basalmembran** (**BM**) am Beispiel von mehrschichtigen Plattenepithelien. **a**, **b** Menschliche Epidermis (**Ep**) und Dermis (**D**). PAS-Hämatoxylin-Färbung und Ultrastruktur. Die Basallamina (**BL**) folgt der Kontur der basalen Epidermis-Zellen (**bEp**). Die Lamina fibroreticularis (**Lfr**) setzt sich ohne klare Grenze in die Dermis fort. Die deutliche Darstellung der BM durch die PAS-Färbung beruht hier in erster Linie auf den Glykoproteinen in der Lfr. **c**, **d** Hemidesmosom (Schema) und Basalmembran-Komplex des Ösophagus-Epithels (Affe). **KFi**, Kollagenfibrille. **LR**, **LD**, Lamina rara bzw. densa. Vergr. 300fach (a), 9000fach (b), 30 000fach (d).

Die **Terminologie** ist uneinheitlich: In der wissenschaftlichen Literatur werden Basallamina und Basalmembran häufig synonym gebraucht.

Die **Basallamina** ist nur ultrastrukturell erkennbar, außer wenn sie sehr dick ist (z.B. Linse, Nieren-Glomerulus) oder ihre Bestandteile durch immunhistochemische Methoden sichtbar gemacht werden. Die **Lamina fibroreticularis** enthält u.a. *Kollagenfibrillen* (vorwiegend Typ III) und gibt sich, wenn sie breit genug ist, lichtmikroskopisch als schmale Verdichtungszone aus *retikulären Fasern* zu erkennen. In den großen Atemwegen, wo diese Schicht besonders dick ist, enthält sie zusätzlich elastische Fasern. Sie kann aber auch so schwach entwickelt sein, dass sie nur durch Sonderfärbungen zur Darstellung kommt (z.B. PAS-Färbung, Versilberung). Die Lamina fibroreticularis geht ohne deutliche Grenze in das darunter liegende Bindegewebe über.

In einigen Organen kommen sich die Basalmembranen eines Epithels und eines Kapillarendothels so nahe, dass die Laminae densae zu einer einzigen Schicht verschmelzen, die von zwei leeren Schichten flankiert ist: *Lamina rara externa* zur Epithelseite hin, *Lamina rara interna* zur Endothelseite hin. Die Laminae fibroreticulares fehlen an dieser Stelle (Abb. 8.**9b**). Beispiele: Blut-Luft-Schranke (Lunge, S. 342), Blut-Harn-Schranke (Niere, Abb. 19.**9a** auf S. 455).

Molekularer Bau der Basalmembran

Die **Basallamina** wird überwiegend von denjenigen Zellen hergestellt, die auf ihr sitzen oder von ihr eingehüllt werden. Die **Lamina fibroreticularis** dagegen ist überwiegend ein Produkt der Bindegewebszellen. Das Bauprinzip der Basalmembran ist immer gleich (Abb. 8.**9a**), die molekularen Einzelheiten können aber unterschiedlich sein. Im Folgenden wird die Basalmembran der Epithelien stark vereinfacht dargestellt.

In der **Lamina densa** liegen *Kollagen IV* und *Laminin* in Form von molekularen Netzen vor; das Kollagen-Netz stellt die mechanisch stabile Komponente dar, das Laminin-Netz dient der Zelladhäsion. Beide Netze sind durch das Protein *Nidogen* und das Proteoglykan *Perlecan* miteinander fest verbunden. Das Bauprinzip trifft zwar für alle Basallaminae zu. Es sei aber darauf hingewiesen, dass die Lamina densa in Abhängigkeit vom Gewebetyp aus unterschiedlichen Subtypen von Kollagen IV und Laminin zusammengesetzt sein kann und unterschiedliche Proteoglykane enthalten kann.

Die nur scheinbar leere **Lamina rara** wird von Adhäsionsmolekülen durchzogen: *Integrine* vermitteln die Haftung der Plasmamembran an Laminin, das membranständige Proteoglycan *Syndecan* vermittelt ebenfalls Zellhaftung an der Lamina densa. Der zytoplasmatische Schwanz der Transmembranproteine ist über Adaptoren an das *Aktin-Zytoskelett* angeschlossen. Epithelien mit hoher Schubbeanspruchung (z.B. alle mehrschichtigen Plattenepithelien, Epithelien der großen Luftwege und der ableitenden Harnwege) bilden zusätzlich **Hemidesmosomen** (Typ I) aus, an denen intrazellulär *Zytokeratinfilamente* befestigt sind. Außerdem gibt es hier ein weiteres verankerndes Transmembranprotein (BP 180 = Bullöses Pemphigoid Protein 180 = Kollagen XVII. Dieses und die übrigen Moleküle, die im Bereich des Hemidesmosoms die Lamina rara durchspannen, erzeugen das ultrastrukturelle Bild der *Ankerfilamente* (8.**10c**).

Die **Lamina fibroreticularis** enthält außer Kollagenfibrillen (Typ III) noch zahlreiche andere Komponenten: z.B. weitere Kollagen-Typen (die Proteoglykan-artigen Kollagene XV und XVIII), Mikrofibrillen aus Fibrillin und Kollagen VI sowie Fibuline, Fibronektine, Proteoglykane. Die Beziehung zwischen Lamina fibroreticularis und Basallamina ist im Bereich der Hemidesmosomen von mehrschichtigen Plattenepithelien am besten untersucht, hier befestigen **Ankerfibrillen aus Kollagen VII** (Syntheseprodukt der Epithelzellen!) die Basallamina an den Kollagenfibrillen (Abb. 8.**10c, d**). In Geweben ohne echte Hemidesmosomen ist die molekulare Verbindung zwischen Basallamina und Lamina fibroreticularis weniger klar. Wahrscheinlich wirken einige der oben genannten Bestandteile dabei mit. **Mikrofibrillen** aus Fibrillin oder Kollagen VI beispielsweise können in die Lamina densa einstrahlen und sich dort an Perlecan oder Kollagen IV binden.

Die **Aufgaben der Basalmembran** sind zunächst **mechanischer** Art. Man muss sich das Miteinander von Epithel und Basalmembran als ein zugfestes Verbundsystem vorstellen, das vom Zytoskelett der Epithelzellen bis in das subepitheliale Stroma

hinunterreicht; dies gilt sinngemäß für Muskelzellen. Erbliche oder erworbene Defekte dieses Verbundsystems können die Integrität des betroffenen Gewebes schwer beeinträchtigen (Muskel, S. 223; Haut, S. 533). Im Übrigen gilt alles, was über die **zellbiologische Bedeutung** von Zell-Matrix-Beziehungen zu sagen ist, auch hier: Die Anheftung an der Basalmembran ist für Überleben, Architektur, Polarität und Funktion des gesunden Epithels unentbehrlich.

Ein Merkmal von maligne entartetem Epithel (**Karzinom**) besteht darin, dass die Zellen auch ohne Basallamina überleben. Sie bilden andere EZM-Rezeptoren aus, die es ihnen ermöglichen, ohne Rücksicht auf die Basalmembran in das bindegewebige Stroma einzudringen und hier zu proliferieren. Die histologische Beobachtung von Epithelzapfen, die die Basalmembran durchbrochen haben, ist in der Tumordiagnostik ein untrügliches Zeichen für beginnendes **invasives Tumorwachstum**. Dem geht meist ein malignes, aber noch nicht invasives Wachstum des Epithels oberhalb der Basalmembran voraus (Stadium des **Carcinoma in situ**).

Umbau der Matrix

Sämtliche Matrix-Bestandteile unterliegen einem ständigen Umbau (oder **Umsatz = Bilanz aus Auf- und Abbau**), der vorwiegend von den Zellen des jeweiligen Binde- oder Stützgewebes bewerkstelligt wird. Der Umsatz der Proteoglykane verläuft am schnellsten (Tage bis Wochen), der Umsatz der Kollagenfibrillen langsamer (Monate bis Jahre), derjenige von elastischen Fasern am langsamsten. Der Abbau findet teils extrazellulär mit Hilfe verschiedener Proteasen statt (**Matrix-Metalloproteinasen = MMP**, da nur in Gegenwart von Zink-Ionen aktiv); teils werden Bruchstücke (vor allem von Proteoglykanen) durch Endozytose aufgenommen und lysosomal abgebaut.

Die Fähigkeit zum Umbau der Matrix ist aus vielen Gründen notwendig. Beispiele: Ersatz abgenutzter Bestandteile; Wundheilung (s.u.); physiologische Rückbildung bei Funktionsänderung; Anpassung an geänderte mechanische Funktion; Wegbahnung für wandernde Zellen der Abwehr und auswachsende Blutgefäße (Angiogenese, S. 254). Aber auch bösartige Tumorzellen sezernieren MMP und bahnen sich so einen Weg durch die Matrix (Folge: infiltratives Tumorwachstum).

Die potenziell **zerstörerische Wirkung** der Matrix-Metalloproteinasen wird durch diverse Inhibitoren (u.a. TIMP = *tissue inhibitors of metalloproteinases*) gezügelt. Im gesunden Gewebe sind die antagonistischen Kräfte genau ausgewogen. Wenn die Neubildung von EZM reduziert oder qualitativ verändert wird oder wenn der Abbau erhöht ist (z.B. durch sehr wirksame Abbau-Enzyme, die von Zellen der Abwehr überschießend sezerniert werden, S. 272), kommt es zu **degenerativen Veränderungen** des betreffenden Binde- oder Stützgewebes (z.B. Zerstörung des Gelenkknorpels bei **rheumatoider Arthritis**).

Zentrale Vorgänge bei der **Wundheilung** sind Zellproliferation und -wanderung sowie Ab- und Aufbau von Matrix. Die Heilung z.B. einer Hautwunde verläuft folgendermaßen: (**1**) Unmittelbar nach Verletzung Bildung eines Blutgerinnsels (Wundschorf), dadurch notdürftige Abdeckung des Wundbettes und Freisetzung von Wachstumsfaktoren (z.B. PDGF, S. 84) und anderen **Zytokinen** (S. 305) aus den Blutplättchen (S. 270). (**2**) Nach Minuten Einwanderung der ersten Neutrophilen Gra-

nulozyten und später von Makrophagen (s. „Blut“, S. 272f.); Bakterienbekämpfung, Abräumung von Gewebstrümmern. Die **Makrophagen** spielen hier eine Schlüsselrolle, indem sie diverse Zytokine freisetzen (S. 275), durch die die folgenden Schritte eingeleitet werden. (**3**) Nach wenigen Tagen Einwanderung und Proliferation von **Fibroblasten** sowie Einsprossung von **Blutkapillaren**. Produktion der ersten Kollagenfibrillen sowie Fibronektin, HA und PG. Ergebnis: zellreiches und dicht kapillarisiertes Gewebe (**Granulationsgewebe**), das den Wundspalt vorläufig überbrückt. Die Fibroblasten ordnen sich parallel zur Hautoberfläche an, einige wandeln sich zu kontraktilen **Myofibroblasten**. Folge: Annäherung der Wundränder (Wundkontraktion), die durch gleichzeitig gebildete Kollagenfibrillen fixiert wird. (**4**) Parallel zu den geschilderten Vorgängen im Bindegewebe verläuft die **Reepithelialisierung**: Einwanderung von Epithelzellen von den Wundrändern her aus der Basal- und Suprabasalschicht (Migration und Proliferation zwischen Wundschorf und Granulationsgewebe), bis das ehemalige Wundgebiet bedeckt ist; Bildung einer neuen Basalmembran; Wiederherstellung der originären Epithelarchitektur. (**5**) Nach ca. 10 Tagen ist die Wunde geschlossen. Später verschwinden die Myofibroblasten durch Apoptose. In den folgenden Wochen Umbau des Granulationsgewebes zu mechanisch widerstandsfähigem Bindegewebe. Ergebnis: **Bindegewebsnarbe**, die aber nicht mehr die originäre Faserarchitektur aufweist. Gelegentlich bleiben Myofibroblasten zu lange funktionstüchtig; Folge: Schrumpfung der Narbe (**Narbenkontraktur**). Auch ohne vorausgehende Verletzung können Fibroblasten sich (durch Fehlsteuerung unbekannter Art) in Myofibroblasten verwandeln, z.B. bei der **Dupuytren-Kontraktur** der Hand (Schrumpfung der Palmaraponeurose). – Durch Persistenz von überschießend gebildetem Narbenbindegewebe entstehen hässliche, tumorartig erscheinende Narben (**Keloid**).

8.1.3 Verschiedene Formen des Bindegewebes

Lockeres kollagenes Bindegewebe wurde oben beschrieben (S. 116). **Vorkommen:** als Stroma in allen epithelialen Organen, in Verschiebeschichten der Wände von Hohlorganen, in Nerven-Gefäß-Straßen von Muskeln und Sehnen, als *Lamina propria* unter der Epithelschicht aller Schleimhäute, als *Stratum papillare* in der Dermis der Haut. Die wichtigsten Komponenten sind: Kollagenfasern, vorwiegend Typen I und III; elastische Fasern; viel Hyaluronan; Proteoglykane (z.B. Decorin).

Im **straffen kollagenen Bindegewebe** sind die Kollagenfasern (vorwiegend Typ I) in dicken Bündeln gesetzmäßig angeordnet: **Geflechtartig**, wenn das Gewebe auf *Zug in verschiedenen Richtungen* beansprucht wird, z.B. Stratum reticulare der Dermis sowie Sklera und Kornea des Augapfels, Dura mater, Organ- und Gelenkkapseln, Muskelfaszien. **Parallel**, wenn das Gewebe auf *Zug in einer Richtung* beansprucht wird, z.B. Sehnen, Aponeurosen, Bänder.

Sehnen (Abb. 8.**4a** auf S. 118, 8.**11**) dienen der *Zugübertragung* zwischen Muskel und Knochen. Die Matrix besteht aus Kollagenfasern, wenigen elastischen Fasern

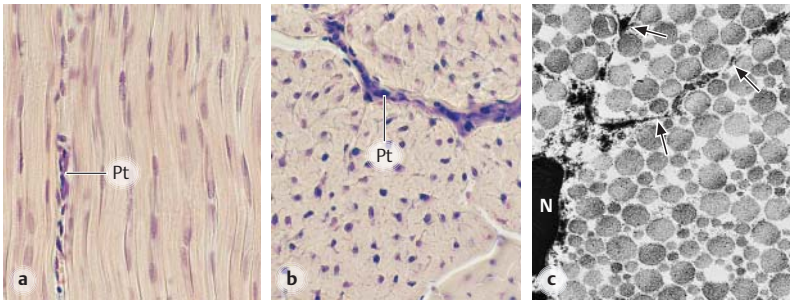


Abb. 8.11 **Sehne** als Beispiel für straffes, parallelfaseriges Bindegewebe. **a** Längsschnitt, **b** Querschnitt, H.E. **Pt**, Peritendineum. **c** Ultrastruktur (lange Biceps-Sehne, Mensch); **N**, Kern einer Sehnenzelle. **Pfeile** weisen auf die Zellausläufer. Beachte das uneinheitliche Kaliber der Kollagenfibrillen. Präparat: I. Kolts, Anat. Inst., Kiel. Vergr. 200fach (a, b), 19 500fach (c).

und Proteoglykanen. Zwischen den Kollagenfasern liegen Reihen lang gestreckter Fibroblasten, **Tendinozyten** (= Sehnenzellen), von denen man histologisch meist nur die Kerne erkennt. Ultrastrukturell weist der Zellleib im Querschnitt mehrere flügelförmige Fortsätze auf (daher auch „Flügelzellen"), die radiär zwischen die Kollagenfibrillen ragen. Die Tendinozyten sind durch Gap junctions koordiniert. Die ganze Sehne ist von einer Hülle aus lockerem Bindegewebe umgeben (**Epitendineum**). Von ihm ziehen Septen aus lockerem Bindegewebe (**Peritendineum**) ins Innere und gliedern die Sehne in Faserbündel. Die Septen dienen als Nerven-Gefäß-Straßen und Verschiebeschichten. Die beschriebene Bauweise gilt für **Zugsehnen**, deren Verlaufsrichtung identisch mit der Zugrichtung des Muskels ist und die daher ausschließlich auf Zug beansprucht werden. Manche Sehnen werden in ihrem Verlauf mittels eines Hypomochlions (Knochenvorsprung, Retinaculum) umgelenkt. Im Kontaktbereich gleitet die Sehne auf dem Widerlager, das Sehnengewebe wird hier auf *Druck* und *Schub* beansprucht (**Gleitsehne**) und hat histologische Merkmale von Faserknorpel (s.u.).

Retikuläres Bindegewebe besteht aus fibroblastischen Retikulumzellen, die retikuläre Fasern bilden (Abb. 8.**12**). Es kommt **nur** im **Knochenmark** (S. 277) und in den **sekundären lymphatischen Organen** (S. 306) vor. Ausdrücklich sei betont, dass es retikuläre *Fasern* (von Fibroblasten gebildet) auch andernorts gibt (S. 119); dennoch kann dort nicht von retikulärem *Gewebe* gesprochen werden, da die hierfür typische Zellart fehlt. Zwei wesentliche Merkmale zeichnen das retikuläre Bindegewebe aus:

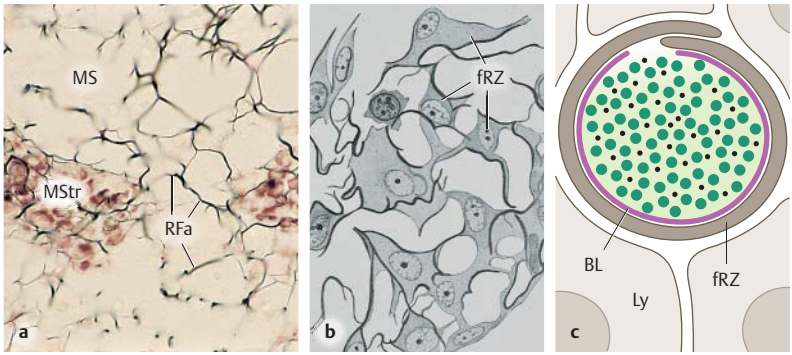


Abb. 8.12 **Retikuläres Bindegewebe** (Lymphknoten). **a** **Retikuläre Fasern** (**RFa**, schwarz durch Versilberung) bilden ein dreidimensionales Netz, das Marksinus (**MS**) und Markstränge (**MStr**) des Lymphknotens durchzieht. Die Retikulumzellen sind nicht angefärbt. In den MS und MStr sind freie Zellen undeutlich zu erkennen. **b** **Fibroblastische Retikulumzellen** (**fRZ**) und ihnen anliegende RFa, Zeichnung. **c** **Beziehung zwischen fRZ und RFa**, Querschnitt durch eine RFa (Zeichnung nach EM-Bild). Die RFa ist rundum von einem fRZ-Fortsatz eingehüllt. Sie enthält Kollagenfibrillen (*dunkelgrün*) und Mikrofibrillen (*schwarz*), eingebettet in Glykoprotein-reiche Matrix (*hellgrün*), sowie verschiedene Basallamina-Bestandteile (**BL**, *violett*). **Ly**, Lymphozyt. Vergr. 320fach (a), 400fach (b). b aus Bargmann [7].

- Die fibroblastischen **Retikulumzellen** bilden mit langen Ausläufern ein dreidimensionales Netz, in dessen Maschen sich freie Zellen (z.B. Vorläufer der Blutzellen, lymphatische Zellen) ungestört entwickeln können.
- Die **retikulären Fasern** im retikulären Bindegewebe weisen eine sehr viel komplexere Zusammensetzung auf als diejenigen, die im Zusammenhang mit Basalmembranen vorkommen (S. 119, 127). Im retikulären Bindegewebe enthalten sie neben den stets vorhandenen Kollagenfibrillen vom Typ III wechselnde Mengen von Kollagen Typ I, Fibrillin-Mikrofibrillen, Elastin, Fibronektin, Proteoglykane sowie Proteine, die auch in der Basallamina vorkommen: z.B. Kollagen IV, Laminine, Perlecan. Eine Besonderheit dieses Gewebes besteht darin, dass die Fasern von Fortsätzen der Retikulumzellen **umhüllt** werden (Abb. 8.**12c**, 13.**15c** auf S. 313). Dies ist z.B. in der Milz wichtig, da freiliegende Kollagenfibrillen hier die Blutgerinnung, S. 315) auslösen würden. Die Fasern bilden das Gerüst, an dem sich die Retikulumzellen festhalten.

Gallertiges Bindegewebe ist typisch für die **Nabelschnur** (S. 525). Es ist relativ arm an Zellen, besitzt feine Kollagenfasern und ist reich an *Hyaluronan* und Wasser. Dementsprechend sieht man im histologischen Schnitt viele „leere“ Räume zwischen den Zellen und Fasern. Aufgrund des gallertigen Charakters der Matrix

(*Wharton-Sulze*) ist die Nabelschnur ein kaum komprimierbares und doch flexibles Führungskabel für die Nabelschnurgefäße, von deren Durchgängigkeit das Überleben des Feten abhängt.

Spinozelluläres Bindegewebe kommt im **Ovar** vor (S. 488). Es setzt sich aus fischzugartig angeordneten, spindelförmigen Zellen und wenig Fasern zusammen. Einige dieser Bindegewebszellen differenzieren sich zu endokrinen Zellen.

Elastische Bänder (*Ligg. flava* zwischen den Wirbelbögen) bestehen aus dicken, verzweigten elastischen Fasern, die von kleineren Mengen kollagener Fasern (Bremse gegen Überdehnung) begleitet werden. *Elastische Sehnen* im mikroskopischen Maßstab kommen am Ansatz glatter Muskelzellen (z.B. M. arrector pili, S. 539) und der mimischen Gesichtsmuskulatur vor.

8.2 Fettgewebe

Fettgewebe besteht aus Fettzellen (**Adipozyten**), die Fette (Lipide = Triacylglycerine = Neutralfette) synthetisieren und in Form eines großen Lipidtropfens oder vieler kleiner Tröpfchen speichern. Jeder Adipozyt ist von einer *Basallamina* und retikulären Fasern umgeben. Fettgewebe tritt in zwei Formen auf, die nach ihrer makroskopischen (bzw. histologischen) Erscheinung als weißes (= univakuoläres) und braunes (= plurivakuoläres) Fettgewebe bezeichnet werden. **Weißes Fettgewebe** ist weit verbreitet und kann als *Energiespeicher* (Abgabe der energiereichen Lipide bei Bedarf), *Wärmeisolator* oder *Druckpolster* dienen. Anreicherung und Mobilisierung der Lipide werden vorwiegend hormonell gesteuert. Außerdem bilden Fettzellen selbst Hormone (z.B. Estrogene, Leptin). **Braunes Fettgewebe** kommt besonders beim Säugling vor. Die braunen Fettzellen „verpulvern" die Energie, die sie zuvor in die Fettsynthese investiert haben, selbst und produzieren dadurch *Wärme*, die durch den Blutstrom auf den ganzen Körper verteilt wird. Die Funktion wird durch das vegetative Nervensystem geregelt.

Entwicklung. Fettzellen stammen von mesenchymalen Stammzellen ab. Zunächst entstehen fibroblastenähnliche, mitotisch aktive Präadipozyten, diese differenzieren sich zu reifen Adipozyten, die mitotisch inaktiv sind. Aus dem Stammzellvorrat können lebenslang neue Fettzellen entstehen.

Methodischer Hinweis. Lipide werden bei der üblichen Paraffineinbettung (s. Anhang S. 605) herausgelöst und hinterlassen Löcher im Zytoplasma der Fettzelle (Abb. 8.**13**). Dies ist das übliche Bild. Es gibt zwei Möglichkeiten, die Lipide zu erhalten: (1) Fixierung mit Osmiumtetroxyd wie in der Elektronenmikroskopie üblich; daher sind Lipidtröpfchen im EM-Bild in der Regel nicht leer, sondern mit einer amorphen Masse gefüllt. (2) Umgehung der Paraffineinbettung; Inkubation von Gefrierschnitten oder Häutchenpräparaten

mit einem lipophilen Farbstoff. Anfärbung aufgrund der Anreicherung des Farbstoffes in den Lipidtröpfchen (S. 602).

Weißes Fettgewebe

Die **Fettzellen** können bis zu 100 µm groß werden und haben annähernd Kugelform (Abb. 8.**13**). Im üblichen Präparat fallen sie sofort durch *eine* große Vakuole auf (daher *univakuolär*), die fast den ganzen Zellraum einnimmt. Das übrige Zytoplasma ist auf einen schmalen Saum reduziert; der Zellkern liegt plattgedrückt am Zellrand („Siegelringform" der univakuolären Fettzelle). Die Zellgrenzen sind im Paraffinschnitt ungewöhnlich deutlich zu erkennen. Dies beruht auf der Basalmembran (Basallamina + retikuläre Fasern), von der jeder Adipozyt umgeben ist (Abb. 8.**5c**, S. 119). Der **Lipidtropfen** ist ultrastrukturell betrachtet keine Vakuole im üblichen Sinn, d.h. er ist *nicht* von einer echten Biomembran umgeben, sondern von einer **monomolekularen Phospholipidschicht**, der zum Zytosol hin das Protein **Perilipin** (s.u.) anliegt. Der Lipidtropfen wird von 10 nm dicken Intermediärfilamenten (Vimentin) umsponnen und in Form gehalten.

Einzelne Fettzellen oder kleine Gruppen können überall im interstitiellen Bindegewebe vorkommen. Im eigentlichen **Fettgewebe** sind viele Adipozyten durch retikuläre und kollagene Fasern zu Paketen verbunden, die wiederum durch kräftigere Bindegewebssepten zu Läppchen zusammengeschlossen sind. In diesen Septen verlaufen auch Nerven und Blutgefäße.

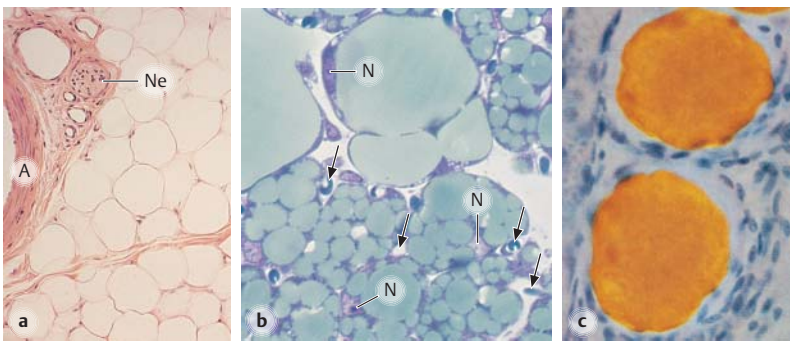


Abb. 8.**13** **Fettgewebe.** **a** **Univakuoläres Fettgewebe**, Paraffinschnitt, H.E. Die Fettzellen erscheinen leer, da die Lipide herausgelöst sind. **A**, Arterie. **Ne**, Nerv. **b** **Uni- und plurivakuoläre Fettzellen**, Semidünnschnitt, Toluidinblau. Aufgrund der Osmium-Fixierung sind die Lipide erhalten. **N**, Zellkern. Beachte die vielen Kapillaranschnitte (**Pfeile**) zwischen den plurivakuolären Fettzellen. **c** Zwei **univakuoläre Fettzellen**, deren Lipide nicht extrahiert wurden sondern mittels eines lipophilen Farbstoffs (Sudan III) dargestellt sind. Kernfärbung mit Hämatoxylin. Häutchenpräparat vom Omentum majus. Vergr. 80fach (a), 480fach (b), 340fach (c). c aus Bargmann [7].

Funktion und Vorkommen. Lipide sind energiereiche Verbindungen, sie werden daher als *Energiespeicher* „in guten Tagen" angehäuft und können im Bedarfsfall wieder mobilisiert und anderen Geweben zur Verfügung gestellt werden. Diese Funktion (**Speicherfett**) kommt vor allem dem Fettgewebe in der Subkutis (S. 527) und im Bauchraum zu. Das subkutane Fettgewebe hat außerdem Bedeutung als **Isolierschicht** gegen Wärmeverlust, da es eine niedrigere Wärmeleitfähigkeit hat als andere Gewebe. An manchen Stellen dient Fettgewebe als Baumaterial (**Baufett**) mit Polsterfunktion (z.B. Fußsohle) oder dazu, Organe in Position zu halten (z.B. den Augapfel in der Orbita; die Herzkranzgefäße im Sulcus coronarius; das Nierenbecken im Sinus renalis, S. 444). Bei Druckbelastung verformen sich die nicht-komprimierbaren Fettzellen, soweit die retikulären Fasern es zulassen, und kehren nach Entlastung in die Kugelform zurück.

Die physiologische Zu- und Abnahme der Fettgewebsmasse beruht wesentlich auf der Größenänderung der einzelnen Fettzellen durch Anreicherung bzw. Abgabe von Lipiden. Das als Energiespeicher fungierende Fettgewebe mobilisiert bei Bedarf sein Fett zuerst. Baufett wird nur unter extremen Bedingungen reduziert, z.B. bei chronischer Unterernährung oder zehrenden Tumorerkrankungen (*Kachexie*).

Die Fettzellen synthetisieren die Lipide (**Lipogenese**) aus Fettsäuren (vorwiegend über das Blut antransportiert) und Glycerin (vorwiegend aus dem eigenen Glucosestoffwechsel). Zur Mobilisierung (**Lipolyse**) müssen die Lipide intrazellulär durch zytosolische Lipasen wieder gespalten werden; die Bausteine werden ans Blut abgegeben und von anderen Geweben (z.B. Muskulatur) zur Energiegewinnung genutzt. Die Lipogenese wird u.a. durch *Insulin* gefördert. Die Lipolyse wird vor allem durch *Glucagon* und *Adrenalin* stimuliert, durch Insulin dagegen gehemmt. An der intrazellulären Regulierung der Lipolyse ist das **Perilipin** (S. 68) beteiligt, indem es den Lipasen den Zugang zum Fettropfen verwehrt, solange die Fettzelle nicht stimuliert wird (s. Biochemie-Bücher). – Außerdem sezernieren die Adipozyten selbst verschiedene **Wirkstoffe** und **Hormone**: z.B. *Estrogene*, die sie – unabhängig von der Regulation durch hypophysäre Gonadotropine – mit Hilfe des Enzyms Aromatase aus Vorläuferverbindungen herstellen (S. 496); *Leptin*, ein Peptid, das mit Angriffspunkt im Hypothalamus den Appetit vermindert.

Die **Fettsucht (Adipositas)** ist eine Krankheit, bei der sowohl der Lipidgehalt des einzelnen Adipozyten als auch die Zellzahl (durch Neuentstehung aus Stammzellen) erhöht ist. – Das Fettgewebe hat Bedeutung für die **Verteilung von Fremdstoffen** im Körper: Es ist ein Kompartiment, in dem sich lipophile Stoffe (Medikamente, Giftstoffe wie z.B. DDT) in hoher Konzentration anreichern können. Folge: rasches Verschwinden des Stoffes aus dem Blut, aber langsame Ausscheidung aus dem Körper.

Braunes Fettgewebe

Die braune Farbe beruht auf dem hohen Gehalt an **Mitochondrien** (braune Cytochrome, S. 65). Diese Mitochondrien dienen hier ausnahmsweise nicht der ATP-Synthese, sondern der „Verbrennung" der Lipide, wodurch Wärme entsteht (UCP-1 = Thermogenin, S. 65). Die Adipozyten im braunen Fettgewebe werden nicht so groß wie die im weißen. Der Zellleib enthält zahlreiche kleine Lipidtröpf-

chen (daher *plurivakuolär*). Braunes Fettgewebe ist **noradrenerg innerviert** und reichlich mit Kapillaren versorgt.

Funktion und Vorkommen. Braunes Fettgewebe dient der Erwärmung des Organismus, wenn dies aus physiologischen Gründen nicht durch Aktivität der Skelettmuskulatur erreicht werden kann („zitterfreie Thermogenese"): *Neugeborene* und *Säuglinge*; im Tierreich *Winterschläfer* (Erwärmung des Körpers während des Aufwachens aus dem Winterschlaf). Die Wärme wird über das Blut auf den ganzen Körper verteilt (Prinzip der Zentralheizung). Die braunen Fettzellen werden vom **Sympathikus** zur Fettverbrennung stimuliert. – Beim erwachsenen Menschen kommt braunes Fettgewebe nur an wenigen Stellen vor (z.B. in der Hals- und Supraklavikularregion).

8.3 Knorpelgewebe

Knorpelgewebe besteht aus **Chondrozyten** (Knorpelzellen) und Extrazellulärmatrix (EZM, Matrix), deren wichtigste Bestandteile **Proteoglykane** (PG) und **Kollagenfibrillen** sind. Knorpel hat eine feste Konsistenz, ist durch Druck begrenzt verformbar und kehrt nach Entlastung in seine alte Form zurück. Diese als **Druckelastizität** bezeichnete biomechanische Eigenschaft kommt durch das Zusammenwirken von PG und Kollagenfibrillen zustande. Neben dem *hyalinen Knorpel*, der am weitesten verbreitet ist, gibt es zwei andere Typen, die zusätzliche Matrix-Komponenten besitzen: *elastischer Knorpel* (elastische Fasern) und *Faserknorpel* (dicke Kollagenfasern).

Knorpelgewebe ist (außer im Primordialskelett) gefäßfrei, die Versorgung der Chondrozyten erfolgt über lange Diffusionsstrecken durch die EZM hindurch. Die meisten aus hyalinem und elastischem Knorpel bestehenden Strukturen sind von einer festen, bindegewebigen Knorpelhaut (**Perichondrium**) umgeben (Ausnahme: Gelenkknorpel).

Entwicklung und Wachstum. Die Entstehung einer knorpeligen Struktur beginnt damit, dass sich **Mesenchymzellen** dicht zusammenlagern, zu **Chondroblasten** differenzieren, Knorpelmatrix produzieren und dadurch zu **Chondrozyten** werden. Durch die zunehmende Matrix werden die Zellen auseinander gedrängt, gleichzeitig proliferieren sie. Dies wird als **interstitielles Wachstum** bezeichnet. Es führt zur raschen Vergrößerung der knorpeligen Struktur und findet vor allem in der frühen Phase der Knorpelbildung sowie in der Wachstumsplatte des Knochens (S. 162) statt. Nach Abschluss des interstitiellen Wachstums bleiben die aus den letzten Zellteilungen hervorgegangenen Chondrozyten jeweils in Gruppen (*isogene Gruppen*, d.h. Zellen gleicher Abstammung) zusammen liegen, nur durch dünne Matrix-Septen voneinander getrennt. Chondrozyten des ausdifferenzierten, gesunden Knorpels teilen sich nicht mehr. – An der Peripherie einer knorpeligen Anlage differenzieren sich Mesenchymzellen zu Fibroblasten, die eine Bindegewebskapsel (**Perichondrium**) bilden. In der innersten Schicht des Perichondriums verbleiben undifferenzierte Zellen, aus denen Chondroblasten hervorgehen können und die durch Anlagerung neuen Knorpels für das **appositionelle Wachstum** sorgen.

Vorkommen der verschiedenen Knorpeltypen (Beispiele)

- **Hyaliner Knorpel:** Gelenkknorpel; Atemwege: Nasenseptum, Kehlkopfskelett, Trachea, Bronchien; Rippenknorpel; Wachstumsplatten. Knorpelig vorgeformte Teile des Skeletts (*Primordialskelett*).
- **Elastischer Knorpel:** Ohrmuschel, äußerer Gehörgang, Tuba auditiva; Epiglottis, die kleinen Kehlkopfknorpel; kleinste Bronchien.
- **Faserknorpel:** Zwischenwirbelscheiben; Symphysis pubica; Disci articulares; Menisci des Kniegelenks; chondrale Sehnenansätze; Druckzone von Gleitsehnen; Gelenkflächen des Kiefergelenks.

8.3.1 Hyaliner Knorpel

Dieser Knorpeltyp soll als Beispiel für die Darstellung des allgemeinen Bauprinzips von Knorpelgewebe dienen (Abb. 8.**14**). Das histologische Bild im H.E.-gefärbten Standardpräparat ist gekennzeichnet durch meist ovale, oft in Gruppen liegende **Chondrozyten** und eine **stark basophile Matrix**. Die **Kollagenfibrillen** des hyalinen Knorpels sind lichtmikroskopisch **nicht zu erkennen**. Die Basophilie der Matrix, die auf der hohen Konzentration der polyanionischen PG (S. 124) beruht, erscheint in der Umgebung der Zellen stärker („Knorpelhof", *Territorium*) als in den Straßen dazwischen (*Interterritorien*). Dementsprechend unterscheidet man zwischen territorialer und interterritorialer Matrix. Ein Chondrozyt oder eine isogene Gruppe von Chondrozyten samt dem umgebenden Knorpelhof wird als **Chondron** bezeichnet. In Präparaten von menschlichem Knorpel sind die Chondrozyten meist

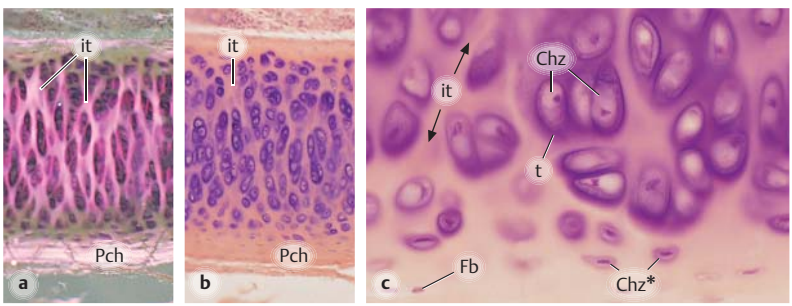


Abb. 8.14 **Hyaliner Knorpel** (Trachea). **a**, **b** Im Polarisationsmikroskop und bei normaler Optik, H.E. Das Aufleuchten des Perichondriums (**Pch**) und der Interterritorien (**it**) in **a** zeigt an, dass hier jeweils einheitlich ausgerichtete Strukturen (Kollagenfibrillen) vorliegen. In **b** ist die Anordnung der Chondrone zu sehen. **c** Perichondrium-nahe Region. **Chz**, Chondrozyten, umgeben von stark basophiler territorialer (**t**) Matrix. Zwischen den Chondronen die blasse interterritoriale Matrix. **Chz***, junge Chondrozyten. **Fb**, Fibroblastenkern. Vergr. 83fach (a, b), 300fach (c).

schlecht erhalten. Durch *artifizielle* Spalten zwischen den Zellresten und der Matrix entsteht der Eindruck von „Knorpelhöhlen“, die von einer „Knorpelkapsel“ begrenzt sind.

Die Knorpelhöhle ist einfach der Raum, den die Knorpelzelle hinterlässt, nachdem sie wegen schlechter Fixierung zerfallen ist. Bei guter Strukturerhaltung zeigt sich, dass die Plasmamembran des Chondrozyten direkt an die Matrix grenzt. Die Zelle ist durch EZM-Rezeptoren an der Matrix verankert.

Perichondrium. Hyaliner Knorpel ist mit Ausnahme des Gelenkknorpels von einem Perichondrium (Knorpelhaut) bedeckt. Dieses besteht aus zwei Lagen mit folgenden Funktionen: (1) Eine äußere Faserschicht (*Stratum fibrosum*) aus straffem Bindegewebe (mit Fibroblasten) fängt **Zugkräfte** auf, die bei **Biegung** auf den Knorpelkörper einwirken. Andernfalls würde der Knorpel bei Biegung brechen. (2) Eine innere zellreiche Schicht (*Stratum chondrogenicum*) enthält undifferenzierte mesenchymale Zellen, die zu Chondroblasten werden können (appositionelles Wachstum, s.o.); mit ihrer Hilfe ist eine Regeneration in begrenztem Umfang möglich.

Ernährung. Hyaliner Knorpel ist in der Regel *gefäßlos*. Die Gefäße dringen bis ins Perichondrium vor. Von hier aus erfolgt die Versorgung der Chondrozyten über Diffusion durch die Knorpelmatrix (mehrere Millimeter). Die Knorpelzellen des Gelenkknorpels werden hauptsächlich von der Gelenkflüssigkeit aus versorgt (S. 142).

Feinstruktur und Funktion

Reife **Chondrozyten** sind ovale bis runde Zellen, die mit allen üblichen Zellorganellen gut ausgestattet sind (Abb. 8.**15**). Auffallend sind die vielen Glykogenpartikel (zur anaeroben Energiegewinnung) und gelegentlich einzelne große Fetttröpfchen. Die Chondrozyten des reifen, gesunden Knorpels teilen sich nicht mehr. Sie sind verantwortlich für den **Umsatz der Matrix**, der zwar langsam, aber stetig verläuft (S. 130).

Organisation und Komponenten der Knorpelmatrix (Abb. 8.**15**, 8.**16**). Die Hauptbestandteile der Matrix (Kollagenfibrillen, PG) sowie Wasser bilden ein System hoher supramolekularer Ordnung. Jeder Chondrozyt ist von einer schmalen **perizellulären Matrix** umgeben, die u.a. ein feines Netz aus Kollagen-VI-Mikrofibrillen enthält. Diese stellen wahrscheinlich die Verbindung zwischen dem Chondrozyten und der **territorialen Matrix** her. Letztere bildet mit ihren Kollagenfibrillen eine Hülle um jedes Chondron. Die **interterritoriale Matrix** macht den größten Anteil der Knorpelmatrix aus; hier weisen die Kollagenfibrillen eine spezielle Ausrichtung auf (s.u.).

Die meisten **Kollagenfibrillen** des hyalinen Knorpels bestehen aus Kollagen Typ II und kleinen, aber wichtigen Beimengungen von Typ IX und XI. Sie sind dünn

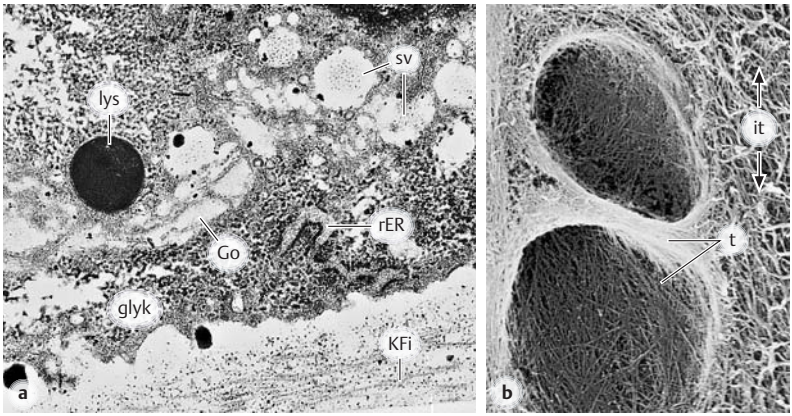


Abb. 8.15 **Hyaliner Knorpel** (Trachea bzw. Gelenkknorpel). **a** **Chondrozyt** (Ausschnitt). **Go**, Golgi-Apparat. **glyk**, Glykogen. **lys**, Lysosom. **rER**, raues ER. **sv**, Sekretvesikel. **KFi**, Kollagenfibrillen der territorialen Matrix, behaftet mit artifiziell veränderten Proteoglykan-Partikeln. **b** **Kollagenfibrillen** und „Knorpelhöhlen" nach Entfernung der Chondrozyten (Raster-EM). Die territoriale Matrix (**t**) enthält ein Netz aus dünnen Kollagenfibrillen. In den Interterritorien (**it**) des Gelenkknorpels sind die Fibrillen dicker als sonst im hyalinen Knorpel. Aufnahme b: B. Tillmann, Anat. Inst. Kiel. Vergr. 19500fach (a), 4000fach (b).

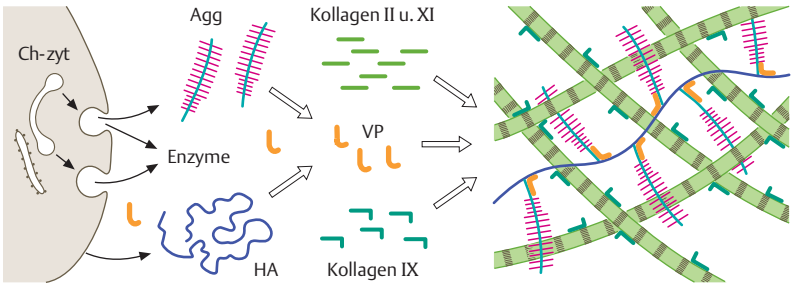


Abb. 8.16 **Extrazellulärmatrix** des hyalinen Knorpels (Schema). Die Moleküle werden von Chondroblasten und -zyten sezerniert und arrangieren sich im Extrazellulärraum aufgrund von intermolekularen Affinitäten zu einem geordneten System. Viele Aggrecan-Monomere (**Agg**) bilden mit Hyaluronan (**HA**) große Aggregate, die mit den Kollagenfibrillen vernetzt sind. Diese bestehen aus Kollagen II und XI, außen ist Kollagen IX angelagert. **VP**, Verbindungsprotein, das die nicht-kovalente Bindung zwischen Aggrecan und HA absichert.

(15–20 nm) und zeigen daher kaum Querstreifung (Ausnahme: Gelenkknorpel, 50–100 nm). Die Fibrillen legen sich *nicht* zu Kollagenfasern zusammen und sind im Lichtmikroskop nicht zu erkennen. Ihr Verlauf lässt sich aber mit dem Polarisationsmikroskop (S. 604) ermitteln (Abb. 8.**14a**): Die Fibrillen der Interterritorien sind vorwiegend senkrecht zur freien Oberfläche des Knorpels ausgerichtet und strahlen in das Perichondrium ein. Zur Ausrichtung der Kollagenfibrillen im Gelenkknorpel S. 142.

Die **Proteoglykane** (PG) sind vorwiegend vom Typ des Aggrecan (S. 125), dessen Moleküle mit Hilfe von Hyaluronan (HA) zu riesigen PG-Aggregaten kombiniert sind. Die Kollagenfibrillen sind mit den PG vernetzt. Wichtig für die Biomechanik des Knorpels ist außerdem der **Wassergehalt** der Matrix (ca. 80 % des Feuchtgewichts). Er kommt durch die Wasser-bindenden Eigenschaften der PG und des HA zustande, wie auf S. 122 ausgeführt.

Funktion der Knorpelmatrix. Die Bedeutung der **Druckelastizität** (also der reversiblen Komprimierbarkeit) ist beim Gelenkknorpel, der als Stoßdämpfer wirken muss (s.u.), besonders offensichtlich, gilt aber für alle Knorpelarten. Die Druckelastizität lässt sich folgendermaßen erklären. (1) In freier wässriger Lösung würden sich PG und HA aufgrund der Abstoßung der fixierten negativen Ladungen und der damit verbundenen intra- und intermolekularen Wassereinlagerung riesig ausdehnen. Im Knorpel werden sie aber durch die zugfesten Kollagenfibrillen daran gehindert. Folge: PG und HA nehmen in der Knorpelmatrix nur 1/5 des eigentlich von ihnen geforderten Lösungsraumes ein. Sie sind daher mit **Sprungfedern** vergleichbar, die wegen der zügelnden Wirkung der Kollagenfibrillen ihrer Expansionsneigung nicht voll nachkommen können. (2) Bei Kompression gibt die Knorpelmatrix zunächst nach, weil interstitielles Wasser durch die molekularen Maschen der organischen Matrix aus dem Knorpel ausströmen kann. Die Grenze der Komprimierbarkeit wird erreicht, wenn das immer dichter werdende Gefüge der Matrix für Wasser schließlich nahezu undurchdringlich ist. (3) Bei Dekompression kommt die Expansionsneigung der „molekularen Sprungfedern" zur Wirkung, die Knorpelmatrix dehnt sich wieder aus, soweit die Kollagenfibrillen es zulassen; Wasser strömt wieder ein (z.B. „Durchwalkung" des Gelenkknorpels, wichtig zur Förderung der Konvektion). Die Funktionstüchtigkeit des Knorpels hängt somit (a) von der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der PG und ihrer GAG-Ketten und (b) von dem geordneten Gefüge der Kollagenfibrillen ab. Beides kann mit zunehmendem Lebensalter insuffizient werden, was sich vor allem am Gelenkknorpel klinisch bemerkbar macht.

Gelenkknorpel und Gelenkkapsel. Hier sollen nur die histologischen Aspekte kurz abgehandelt werden (Näheres s. Makroskopische Anatomie). In diarthrotischen (mit Gelenkspalt versehenen) Gelenken sind die Gelenkflächen mit hyalinem Knorpel überzogen (Dicke: einige mm), der *nicht* von Perichondrium bedeckt ist. Der Gelenkknorpel (Abb. 8.**17**)

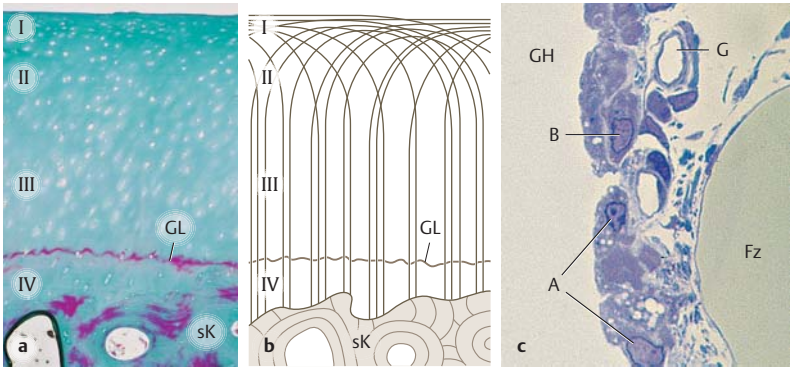


Abb. 8.17 **Gelenkknorpel und Synovialmembran**. **a** Gelenkknorpel (menschlicher Calcaneus) im Schnitt (Goldner). **b** Zoneneinteilung entsprechend dem Verlauf der Kollagenfibrillen: Tangential- (I), Übergangs- (II), Radiärzone (III); Zone des mineralisierten Knorpels (IV). Darunter der subchondrale Knochen (**sK**). **GL**, Grenzlinie zwischen III und IV. **c** **Synovialmembran** (nur innerer Teil) im Bereich einer Plica synovialis (Kniegelenk der Ratte). **A** und **B**, A- und B-Zellen der Intima. Darunter die Subintima mit Gefäßen (**G**) und Teil einer Fettzelle (**Fz**). **GH**, Gelenkhöhle. Präparat a: B. Tillmann, Anat. Inst., Kiel. Vergr. 30fach (a), 720fach (c).

wirkt wie ein Stoßdämpfer für den darunter liegenden Knochen und sorgt für gleichmäßige Verteilung der Spannungen auf die Kraft-übertragenden Flächen. Die Kollagenfibrillen sind nach einer gängigen Vorstellung *arkadenartig* angeordnet: Sie ziehen aus der tiefsten Zone (IV) radiär auf, biegen in einen tangentialen Verlauf ein und ziehen wieder in die Tiefe. Dadurch kommt, von oben nach unten, folgende **Zonengliederung** zustande: (**I**) **Tangentialzone**; die Fibrillen laufen tangential zur Oberfläche und sind trajektoriell ausgerichtet (d.h. in Richtung der stärksten Zugspannungen; Grundlage des makroskopischen Spaltlinienmusters). (**II**) **Übergangszone**. (**III**) **Radiärzone**. (**IV**) Zone des **mineralisierten Knorpels**; hier sind die Kollagenfibrillen verankert und die EZM ist mit Hydroxyapatit-Kristallen durchsetzt. Diese Zone ist mit dem darunter folgenden *subchondralen Knochen* verzahnt. Zwischen Zone III und IV liegt eine deutliche Grenzlinie (engl.: *tide mark*).

Der kapilläre Spalt zwischen den Gelenkflächen (**Gelenkhöhle**) enthält eine kleine Menge **Gelenkflüssigkeit** (**Synovia**) (in den meisten Gelenken < 1 ml). Diese ist aufgrund des Gehaltes an *Hyaluronan* (S. 125) viskös; sie ermöglicht das reibungsfreie Gleiten der artikulierenden Knorpelflächen und ist an der Ernährung des Gelenkknorpels beteiligt. Die Synovia enthält außerdem weitere „Schmiermittel" (z.B. Phospholipide und das Muzin-artige Proteoglykan *Lubricin*) sowie Proteine, die aus dem Blutplasma stammen.

Die **Gelenkkapsel** setzt sich aus der äußeren **Membrana fibrosa** (straffes Bindegewebe, stellenweise durch Bänder verstärkt) und der inneren **Membrana synovialis** (Abb. 8.**17c**) zusammen. Letztere besteht aus der *synovialen Intima* und einer regional unterschiedlich gebauten *Subintima* (meist lockeres Bindegewebe mit vielen kleinen Blutgefäßen, im Bereich von *Plicae synoviales* auch Fettgewebe). Die Gelenkkapsel besitzt afferente Nervenfasern (Mechanorezeptoren; freie Nervenendigungen: Schmerzvermittlung). Die synoviale Intima ist *kein* Epithel, sondern besteht aus mehreren, locker geschichteten Lagen von Deckzellen

(*lining cells*, **Synoviozyten**), die in EZM eingebettet sind. Eine Basalmembran fehlt. Es gibt zwei Zelltypen: **A-Zellen** sind Makrophagen, die viele Vakuolen aufweisen. **B-Zellen** sind spezialisierte Fibroblasten mit ausgeprägtem rauem ER. Funktionen der Zellen: Reinhaltung der Gelenkhöhle durch Phagozytose (A-Zellen), Synthese von Hyaluronan und Proteinen, z.B. Kollagenen, Lubricin (B-Zellen). Die Auskleidung von **Schleimbeuteln** und der Cavitas synovialis von **Sehnenscheiden** ist wie die Membrana synovialis der Gelenke aufgebaut.

Physiologische Veränderungen des hyalinen Knorpels. Manche Knorpel werden im Laufe des Lebens regelmäßig *mineralisiert* (z.B. Kehlkopfskelett, Rippenknorpel) und partiell oder ganz in *Knochen* umgewandelt (beim Mann stärker als bei der Frau).

Die **Arthrose** ist eine Erkrankung der Gelenke: fortschreitende Degeneration des Gelenkknorpels (u.a. Einrisse der Knorpeloberfläche, Veränderungen von Proteoglykangehalt und Kollagenfibrillen-Architektur, Zunahme des Wassergehalts), schließlich Verlust des Knorpels. Zur Entstehung (Pathogenese) tragen mechanische (Überbeanspruchung) und chemische Faktoren (z.B. freigesetzte Matrix-abbauende Enzyme, Zytokine usw.) bei.

8.3.2 Weitere Knorpel-Typen

Elastischer Knorpel. Die EZM des elastischen Knorpels ist grundsätzlich wie die des hyalinen aufgebaut, zusätzlich besitzt sie Netze aus elastischen Fasern (Abb. 8.**18a**), die in das Perichondrium einstrahlen. Daher ist dieser Typ sowohl druck- als auch biege-elastisch. Die elastischen Fasern lassen sich mit Elastika-Färbungen deutlich darstellen, aber auch in Routine-Färbungen erkennt man in der Matrix eine netzartige Faserung, wie sie im hyalinen Knorpel nicht vorkommt.

Faserknorpel. In diesem Gewebe sind histologische und funktionelle Merkmale von straffem Bindegewebe (zugfest) und Knorpel (druckelastisch) vereint (Abb. 8.**18b**). Zwischen gesetzmäßig angeordneten, deutlich erkennbaren Kollagenfasern liegen ovale Chondrozyten (meist einzeln) mit einem schmalen basophilen Hof.

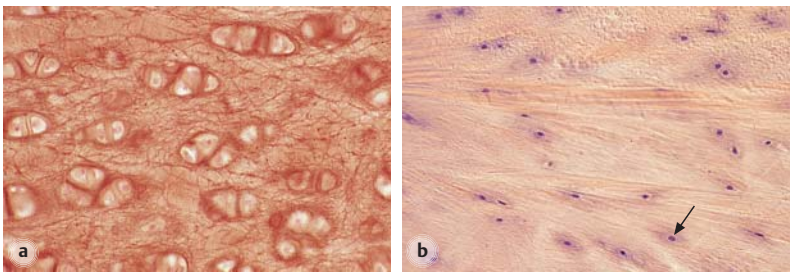


Abb. 8.18 **a Elastischer Knorpel** (Ohrmuschel), Resorcin-Fuchsin. **b Faserknorpel** (Zwischenwirbelscheibe), H.E. Die Chondrozyten (**Pfeil**) sind von einem basophilen Hof umgeben. Vergr. 150fach (a), 100fach (b).

Die **Zwischenwirbelscheibe** (*Discus intervertebralis*) ist das Musterbeispiel für das Vorkommen von Faserknorpel. Der Diskus (Einzelheiten s. makroskopische Anatomie) enthält zentral einen nicht-komprimierbaren Gallertkern (**Nucleus pulposus**), der von einem Faserring (**Anulus fibrosus**) umgeben wird. Dieser besteht großenteils aus Faserknorpel, nach außen folgt straffes Bindegewebe. Die Fasern des Anulus ziehen in flacher Schraubenwindung von einem Wirbelkörper zum nächsten und sind in ca. 15 konzentrisch geschichtete Lamellen gegliedert. Innerhalb einer Lamelle laufen alle Fasern parallel, von einer zur anderen Lamelle wechselt der Drehsinn der Schraube. Im *Schnittbild* gleicht die Faseranordnung einem *Fischgrätenmuster*.

8.4 Knochen

Knochengewebe besteht aus verschiedenen Zelltypen (s.u.) und **mineralisierter Extrazellulärmatrix** (EZM), deren Hauptkomponenten **Kollagenfibrillen** und **Hydroxyapatit-Kristalle** sind. Chemische Zusammensetzung von Knochengewebe (in Gewicht-%): 45% Mineralien, 30% organisches Material, 25% Wasser. Hydroxyapatit besteht vorwiegend aus Calcium-, Phosphat- und Hydroxid-Ionen. Aufgrund seiner besonderen EZM ist der Knochen **biegefest** (sowohl druck- als auch zugfest). Die Kollagenfibrillen sind im unreifen Knochengewebe geflechtartig verwoben (**Geflechtknochen**), im reifen Knochengewebe dagegen in histologisch erkennbaren Schichten (**Lamellen**) angeordnet (**Lamellenknochen**).

Knochengewebe tritt in zwei makroskopisch unterschiedlichen Formen auf, als **spongiöser** (aus Knochenbälkchen = Trabekeln bestehender) und **kompakter** Knochen. Histologisch handelt es sich in *beiden* Fällen um Lamellenknochen. In den Spongiosa-Bälkchen sind die Lamellen flächig geschichtet, in der Kompakta zu zahlreichen konzentrischen Lamellensystemen angeordnet (**Osteone, Havers-Systeme**).

Die Zellen des Knochengewebes sind **Osteoblasten** (Knochenbildner), **Osteozyten** (ehemalige Osteoblasten, die „eingemauert“ wurden) sowie **Osteoklasten** („Knochenzerstörer“). Knochengewebe befindet sich zeitlebens im Umbau, dafür sind Osteoklasten und Osteoblasten verantwortlich. Alle inneren Knochenoberflächen sind von **Endost** bedeckt; dieses besteht aus Osteoblasten-Vorstufen, Osteoblasten und -klasten. Außen ist der Knochen (mit Ausnahme der Gelenkflächen) von **Periost** (Knochenhaut) überzogen.

Die Entstehung eines Knochens (**Osteogenese**) in der Embryonalzeit beginnt mit einer Mesenchymverdichtung. Die weitere Entwicklung zum Knochen kann auf zwei verschiedenen Wegen verlaufen. (a) **Desmale Osteogenese**: Differenzierung des Mesenchyms direkt zu Knochengewebe. (b) **Chondrale Osteogenese**: Bildung eines knorpeligen Modells, das zum Knochen umgebaut wird.

Im Folgenden werden zunächst das Bauprinzip von Geflecht- und Lamellenknochen, die Zellen des Knochens sowie die Mechanismen des Knochenumbaus beschrieben. Die Knochenentwicklung, insbesondere die chondrale Osteogenese, ist ein kompliziertes Kapitel, das zum Schluss besprochen wird.

Methodische Vorbemerkungen. Knochengewebe wird üblicherweise vor der Einbettung **entkalkt** (Extraktion von Calcium durch Säuren oder Chelatbildner); dadurch bekommt Knochen eine Konsistenz wie Radiergummi und kann mit der üblichen histologischen Technik bearbeitet werden. Die Präparation von *nicht*-entkalktem Knochengewebe für die histologische und ultrastrukturelle Untersuchung ist technisch aufwändiger. – Der Verlauf der Kollagenfibrillen, die lichtmikroskopisch *nicht* direkt sichtbar sind, kann durch Polarisationsmikroskopie ermittelt werden (S. 604).

Makroskopie. An den langen Knochen können *Diaphyse* (Schaft) und *Epiphysen* unterschieden werden (Abb. 8.**19**). Im wachsenden Knochen sind Dia- und Epiphyse durch die knorpelige *Wachstumsplatte* („Wachstumsfuge") getrennt. Die *Metaphyse* ist die trichterförmige Erweiterung des Schaftes in unmittelbarer Nachbarschaft zur Wachstumsplatte.

An einem Knochen sind makroskopisch zwei Bauformen zu unterscheiden: Spongiosa und Kompakta. Die **Spongiosa** ist ein Gitterwerk aus dünnen Platten und Bälkchen (*Trabekel*) im Inneren des Knochens. Die Spongiosa-Architektur ist stets so organisiert, dass die Trabekel nur auf Druck oder Zug beansprucht werden (*trajektorielle Ausrichtung*). Die Maschen zwischen den Trabekeln sind mit *Knochenmark* (S. 277) gefüllt. Die **Kompakta** stellt die homogen erscheinende Rindenschicht (*Corticalis*) eines Knochens dar. In den großen Röhrenknochen kann die Kompakta bis zu 10 mm dick sein (z.B. vordere Schienbeinkante).

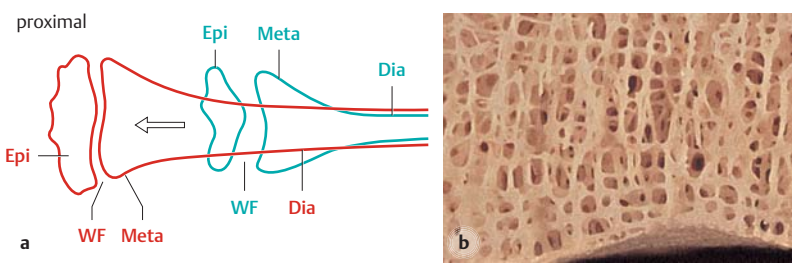


Abb. 8.19 **a Makroskopische Regionen eines Röhrenknochens** am Beispiel der proximalen Tibia von zwei Ratten (Alter 3 und 13 Wochen). Gezeichnet nach Röntgenbildern, nur die äußeren Umrisse der strahlendichten Anteile sind dargestellt. Epi-, Meta- und Diaphyse. **WF**, Wachstumsfuge. Die Mitte der beiden übereinander projizierten Knochen liegt am rechten Bildrand. **Pfeil**: Richtung des Längenwachstums. **b Spongiosa** im Körper eines menschlichen Brustwirbels. Ausrichtung der Trabekel in Form eines trajektoriellen Fachwerks. Aufnahme b: B. Tillmann, Anat. Inst., Kiel. Vergr. 3fach(a), 4,5fach (b).

8.4.1 Extrazellulärmatrix des Knochens

Die Hauptbestandteile der Matrix sind **Kollagenfibrillen** (überwiegend Kollagen Typ I) und **Hydroxyapatit-Kristalle**. Außerdem kommen kleinere Mengen von Proteoglykanen und verschiedenen Glykoproteinen sowie weitere anorganische Ionen (z.B. Magnesium, Fluorid, Carbonat) vor.

Nach der **räumlichen Organisation der EZM** können Geflecht- und Lamellenknochen unterschieden werden (Abb. 8.**20**). Im **Geflechtknochen** liegen die Kollagenfibrillen in Bündeln vor, die regelrecht miteinander verflochten sind; dies wird im polarisationsmikroskopischen Bild deutlich (Abb. 8.**20a**). Überall wo Knochengewebe sehr rasch gebildet wird (in der Entwicklung, bei der Frakturheilung), entsteht zunächst Geflechtknochen. Im Zuge des natürlichen Umbaus tritt allmählich der biomechanisch hochwertigere **Lamellenknochen** an die Stelle des Geflechtknochens. Mancherorts kann die vollständige Umstrukturierung Jahrzehnte dauern (z.B. Felsenbein). Die EZM des ausdifferenzierten Knochens ist sowohl in der **Spongiosa** als auch in der **Kompakta** in **Lamellen** organisiert, unterschiedlich ist lediglich die Geometrie der Lamellen (S. 153).

Eine **Knochenlamelle** ist eine Schicht (Dicke 3–5 µm) von annähernd gleichsinnig ausgerichteten, mineralisierten Kollagenfibrillen. Von einer Lamelle zur nächsten

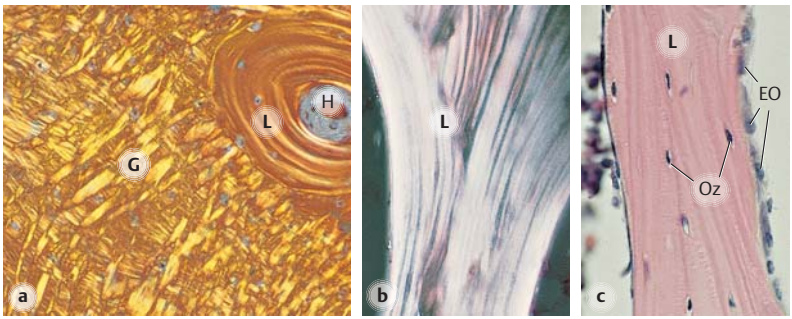


Abb. 8.**20** **Geflecht- und Lamellenknochen**. **a** **Kompakta**, Unterkiefer (Schwein). Polarisationsoptische Darstellung der Geflecht- (**G**) und Lamellenanordnung (**L**) der Kollagenfibrillen. Die Lamellen umgeben konzentrisch einen Havers-Kanal (**H**) und bilden ein Osteon. **b** **Spongiosa-Bälkchen**, Wirbelkörper, Mensch. Polarisationsoptische Darstellung der Lamellen. **c** **Spongiosa-Bälkchen**, normale Optik. H.E. Auch hier sind die Lamellen erkennbar. **EO**, Endost. **Oz**, Osteozyten. Achtung: Die Breite einer Lamelle ist wesentlich geringer als der Abstand zwischen zwei *im Schnitt sichtbaren* Osteozyten. Die Zellen benachbarter Schichten sind versetzt angeordnet und daher nie alle in einer Schnittebene anzutreffen. Vergr. 150fach (a), 300fach (b, c).

wechselt die Verlaufsrichtung der Kollagenfibrillen. Zwischen zwei Lamellen befindet sich jeweils eine Lage von Osteozyten.

Hydroxyapatit [3 Ca_3 $(PO_4)_2$ • $Ca(OH)_2$], das 45% des Feuchtgewichts vom Knochengewebe ausmacht, ist ein mikroskopisch kleiner, länglicher, hexagonaler Kristall; in ähnlicher Zusammensetzung (z.B. Fluorapatit), aber viel größeren Dimensionen, kommen solche Kristalle auch in verschiedenen Gesteinen vor. In der Knochenmatrix wird die Ausrichtung der Kristalle von den Kollagenfibrillen bestimmt. Aufgrund von Affinitäten zu den Kollagenmolekülen lagern sich die Kristalle an der Oberfläche und im Inneren der Fibrillen longitudinal an. Die so entstehende **Verbundstruktur** aus *druckfesten* Mineralkristallen und *zugfesten* Kollagenfibrillen wird oft mit dem Bauprinzip von Stahlbeton verglichen. Wie dieser ist auch der Knochen **biegefest**.

Die Bedeutung der zugfesten Kollagenfibrillen für die Biegefestigkeit wird durch die Glasknochenkrankheit (**Osteogenesis imperfecta**) verdeutlicht. Diese beruht auf erblich bedingten Fehlern der Synthese von Kollagen Typ I. Betroffene Menschen erleiden lebenslang immer wieder Biegefrakturen, in schwersten Fällen sogar schon in utero. Außerdem kann die Dentinbildung (S. 360) schwer gestört sein (**Dentinogenesis imperfecta**).

8.4.2 Zellen des Knochens

Die Knochen-spezifischen Zellen sind *Osteoblasten*, die Knochenmatrix bilden und zu *Osteozyten* werden können, sowie *Osteoklasten*, die Knochenmatrix abbauen. Die Osteozyten sind am zahlreichsten und haben die längste Lebensdauer.

Osteozyten und das Labyrinth der Knochenkanälchen

Die Osteozyten sind ganz von mineralisierter Knochenmatrix umschlossen. In üblichen Präparaten sieht man von ihnen meist nur den Zellkern, der parallel zu den Knochenlamellen orientiert ist. Einen Eindruck von der tatsächlichen Zellform erhält man, wenn durch eine Spezialfärbung das Hohlraumsystem sichtbar gemacht wird, das die Osteozyten beherbergt (Abb. 8.**21**): Zwischen den Lamellen liegen linsenförmige **Lakunen** (Höhlen), von denen zahlreiche **Knochenkanälchen** (*Canaliculi*) abgehen. Diese verlaufen sowohl senkrecht durch die Lamellen als auch parallel dazu; so entsteht ein Labyrinth von Kanälchen, das die ganze mineralisierte Matrix durchzieht. In den Lakunen liegen die Zellleiber der Osteozyten, in den Kanälchen ihre Ausläufer. Allerdings werden die Hohlräume nicht vollständig von den Zellen ausgefüllt. Vielmehr bleibt um jede Zelle und ihre Ausläufer eine schmale Zone frei, die nur Kollagenfibrillen und interstitielle Flüssigkeit enthält, aber nicht mineralisiert ist. Das ganze Hohlraumlabyrinth stellt daher ein Netz von Verkehrswegen dar, über die alle Osteozyten durch Diffusion erreichbar sind.

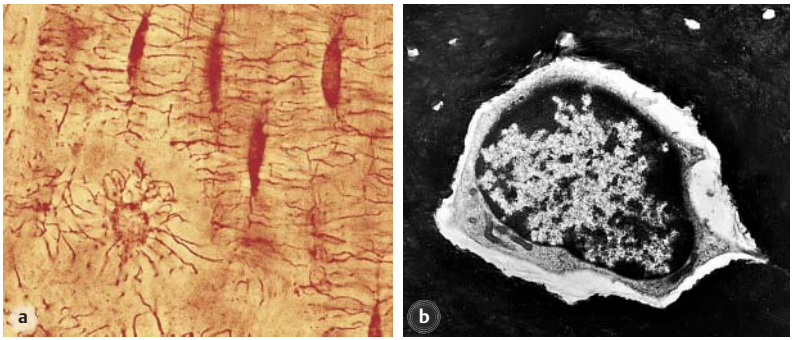


Abb. 8.21 **Osteozyten**. a **Knochenlakunen und -kanälchen** als Abbild der Osteozyten und ihrer Ausläufer. Längsschnitt durch Kompakta der Tibia (Mensch). Schmorl-Färbung. Die Lakunen sind teils senkrecht, teils flächig angeschnitten. b **Osteozyt**. EM-Bild von nicht-entkalktem Knochen, daher ist die mineralisierte Matrix strahlendicht (schwarz). Beachte die nicht-mineralisierte perizelluläre Zone. Die langen Osteozytenausläufer sind nicht angeschnitten. Vergr. 480fach (a), 5500fach (b).

Die Osteozyten unterhalten **Gap junctions** mit ihren direkten Nachbarn, mit den Nachbarn in der nächsten Schicht sowie mit den Zellen des Endosts an der freien Oberfläche (Abb. 8.**22b**). Die **Funktion der Osteozyten** ist nicht im Einzelnen geklärt. Ihre Vitalität scheint jedoch für die Erhaltung des Knochens wichtig zu sein. Denn wo sie abgestorben sind, wird die Knochenmatrix durch Osteoklasten abgeräumt. Es ist zu vermuten, dass vitale Osteozyten den Zellen des Endosts (S. 151) über Gap junctions und durch Abgabe von Wirkstoffen Nachrichten über den Zustand und die Reparaturbedürftigkeit der Knochenmatrix übermitteln.

Osteoblasten, Osteoid und Mineralisation

Osteoblasten leiten sich von **mesenchymalen Stammzellen** ab, die durch Festlegung für diese Laufbahn zu **Osteoprogenitor-Zellen** werden. Aus dem Stammzellvorrat werden unter dem Einfluss lokal entstehender Wachstumsfaktoren (z.B. *bone morphogenetic protein* 2, BMP-2) sowie verschiedener Hormone zeitlebens neue Osteoblasten nachgeliefert. Als **„Knochenbildner"** sind die Osteoblasten zuständig für die Synthese von Kollagen (für neue Knochenlamellen) und die Steuerung der Mineralisation. Darüber hinaus aber regulieren sie auch den Knochenabbau, indem sie den Osteoklasten-Haushalt überwachen (S. 156).

Neue Knochenmatrix wird stets auf schon vorhandener mineralisierter Matrix abgelagert. Daher liegen Osteoblasten immer einer freien knöchernen Oberfläche an, entweder im Inneren des Knochens oder außen unter dem Periost (S. 151). Aktive Osteoblasten sind annähernd kubische Zellen mit viel rauem ER (Abb. 8.**22**,

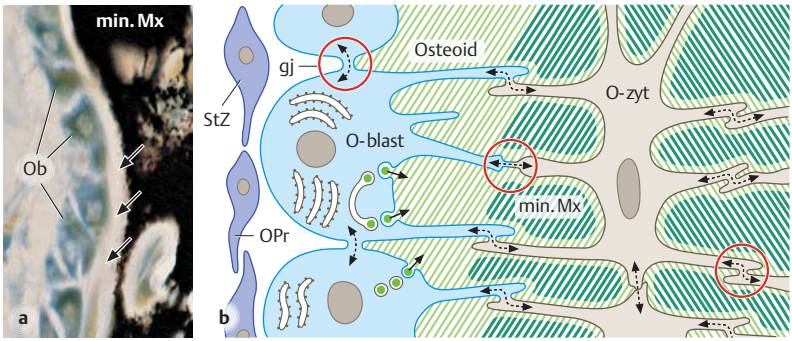


Abb. 8.22 **Osteoblasten und Osteoid.** a Nicht-entkalkter Knochen (Spongiosa). Mineralisierte Matrix (**min.Mx**) schwarz. Pfeile weisen auf Osteoid (= Matte aus nicht-mineralisierter Matrix, daher nicht schwarz). Osteoblasten (**Ob**) sind Teil des Endosts. Färbung v. Kossa-Toluidinblau. b Schema: Osteoblasten sezernieren die Bestandteile des Osteoids (*hellgrün*). Sie sind untereinander und mit den Osteozyten durch Gap junctions (**gj**, einige *rot markiert*) verbunden. Mineralisierte Matrix *dunkelgrün*. Beachte die nicht-mineralisierten perizellulären Zonen um die Osteozyten. **OPr**, Osteoprogenitorzelle. **StZ**, mesenchymale Stammzelle. Vergr. 480fach (a).

8.**24**). Sie sitzen als einschichtige Lage dicht an dicht nahe der mineralisierten Matrix, jedoch von dieser getrennt durch eine **noch nicht mineralisierte** Matte aus Kollagenfibrillen, die sie selbst hergestellt haben. Diese **Osteoid-Schicht** stellt das organisch-chemische Grundgerüst der in Bau befindlichen neuen Knochenlamelle dar.

Das weitere Schicksal der Osteoblasten ist unterschiedlich: Etliche werden zu Osteozyten, indem ihnen von der nachfolgenden Osteoblastengeneration eine weitere Knochenlamelle „auf den Rücken" gelegt wird, sodass sie – nach Mineralisation des Osteoids – eingemauert sind. Über die Hälfte der Osteoblastenbesatzung an einer beliebigen Baustelle wird nach Fertigstellung der Knochenmatrix überflüssig und geht durch Apoptose zugrunde. Einige von denjenigen Osteoblasten, die am Bau der oberflächlichsten Lamelle beteiligt waren und daher nicht eingemauert wurden, kehren in den inaktiven Zustand zurück und reihen sich wieder in das Endost (S. 151) ein.

Bei der **Mineralisation** bilden sich Calcium-Phosphat-Präzipitate in kristalliner Form. Voraussetzungen dafür sind (a) eine lokal hohe Konzentration der nötigen Ionen (Überschreitung des Löslichkeitsproduktes), (b) Kristallisationskerne als Initiatoren für die spontane Bildung von kristallinen Formationen. Hierbei spielen kleine Vesikel (**Matrixvesikel**, Größe ca. 70 nm), die von den Spitzen der Osteoblastenausläufer abgeschnürt werden und frei in der Extrazellulärmatrix liegen, eine zentrale Rolle: Die Matrixvesikel sind reich an verschiedenen Phosphatasen, u.a. an **alkalischer Phosphatase**. Dieses Enzym ist

durch einen Lipidanker an der Außenseite der Plasmamembran befestigt und für die Mineralisation unerlässlich: wahrscheinlich Bereitstellung von hohen lokalen Konzentrationen anorganischen Phosphats durch Spaltung organischer Phosphate und Spaltung des Pyrophosphats, das die Mineralisation hemmen würde. Im Inneren der Matrixvesikel bilden sich (wahrscheinlich nach Anreicherung der nötigen Ionen) die ersten kleinen Hydroxyapatit-Kristalle, wobei organische Calcium-bindende Moleküle (z.B. Phosphatidylserin) möglicherweise als Kristallisationskerne dienen. Die Kristalle wachsen spontan, bis sie die Vesikelmembran zerreißen; im Extrazellulärraum wachsen sie weiter und lagern sich den Kollagenfibrillen an. – In derselben Weise verläuft die Mineralisation der Knorpelmatrix (Wachstumsplatte, S. 162) und des Zahnbeins (S. 360), wobei die Matrixvesikel dort von Chondrozyten bzw. Odontoblasten abgeleitet sind.

8

Die physiologische Bedeutung der **alkalischen Phosphatase** wird deutlich, wenn ein genetisch bedingter Funktionsverlust dieses Enzyms vorliegt (**Hypophosphatasie**). Bei den betroffenen Menschen kommt es zu schweren Störungen der Skelett- und Zahnentwicklung, weil kaum Mineralisation stattfindet. Die schweren Formen dieser seltenen Krankheit enden schon im Kindesalter letal.

Osteoklasten

Osteoklasten (Abb. 8.**23**) sind große (50–100 µm) **mehrkernige** Zellen (meist bis zu 10 Kerne), die für den Abbau von mineralisierter Matrix spezialisiert sind. Wenn sie sich mit mineralisiertem Knorpel oder Zahnbein beschäftigen, nennt man sie

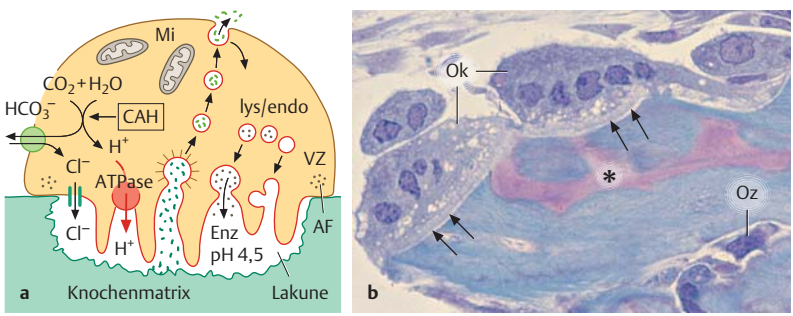


Abb. 8.**23** **Osteoklast**. **a Funktion** (Schema). Einzelheiten s. Text. **CAH**, Carboanhydrase (Enzym notwendig zur Bereitstellung von Protonen). Aktiver Protonen-Transport in die Resorptionslakune durch die H^+-ATPase (*roter Punkt*). Plasmamembran des Faltensaums *rot*, da von der Membran der Endosomen (**endo**) abstammend. Sekretion von lysosomalen (**lys**) Enzymen. Endozytose und Transzytose von Matrix-Fragmenten (*hellgrün*). **VZ**, Versiegelungszone. **AF**, Aktinfilament-Ring. **Mi**, Mitochondrien. Cl^--Ionen gelangen durch einen Anionenaustauscher in die Zelle und durch einen Kanal in die Lakune. **b Osteoklasten** (**Ok**) (Tibia-Metaphyse, junge Ratte). Hohe Aktivität erkennbar an den zytoplasmatischen Vakuolen, dem Faltensaum (Pfeile) und den Resorptionsbuchten in der Matrix. Das Bild zeigt ein primäres Spongiosa-Bälkchen, das noch einen Kern aus mineralisierter Knorpelmatrix (*, violett gefärbt) besitzt (S. 164). **Oz**, Osteozyt. Semidünnschnitt, Toluidinblau. Vergr. 640fach.

Chondroklasten (S. 161, 164) bzw. *Odontoklasten* (S. 366), es handelt sich aber immer um dieselbe Art von Zelle. Osteoklasten entstehen durch **Fusion einkerniger Vorläuferzellen**, aus denen auch Blutmonozyten und Makrophagen hervorgehen (S. 275). Aktive Osteoklasten liegen der mineralisierten Knochenmatrix direkt an. Osteoklasten-Trupps fressen Gruben (*Resorptionslakunen, Howship-Lakunen*) in die Trabekeloberflächen und Bohrkanäle in die Kompakta (S. 156). Die Lücken, die ein Osteoklasten-Trupp in drei Wochen frisst, werden von den Osteoblasten in monatelanger Arbeit mit Knochenlamellen wieder aufgefüllt. Dieser zeitlebens ablaufende **Kochenumbau** wird auf S. 155ff. genauer beschrieben.

Die **Arbeitsweise der Osteoklasten** besteht in folgenden Schritten: (1) Auflösung der Calcium-Verbindungen durch Säure nach den Gesetzen der anorganischen Chemie; (2) Sekretion von lysosomalen Enzymen (u.a. Cathepsin K) zwecks Zerlegung der organischen Matrix; (3) Endozytose der Matrix-Fragmente.

Der **aktive Osteoklast** bildet an seiner resorptiven „Vorderseite", die der Knochenmatrix anliegt, einen dichten Faltenbesatz aus (*ruffled border*), wodurch die Oberfläche der Plasmamembran vergrößert wird. Die Membran der Falten stammt vom Endosomen-Lysosomen-Apparat ab und ist Sitz einer **H^+-ATPase**, die Protonen in die Lakune pumpt. Dieser Raum, in dem ein pH von ca. 4,5 erreicht wird, ist gegenüber der Umgebung durch eine **Versiegelungszone** abgeschlossen: Zirkulär um den Faltensaum haftet die Plasmamembran durch **Integrine** fest an der Matrixoberfläche; ein Ring aus Aktinfilamenten stabilisiert die Versiegelungszone. Der Zellleib ist reich an **Mitochondrien** (Energieaufwand für die Protonenpumpe), **Lysosomen** und großen **Vakuolen**. Die „Rückseite" der Zelle ist glatt. Der Osteoklast nimmt die durch extrazelluläre Verdauung entstandenen EZM-Fragmente endozytotisch auf und gibt sie nach dem Modus der Transzytose an der Rückseite wieder ab. Ein aktiver Osteoklast geht meist nach 2-wöchiger Tätigkeit durch Apoptose zugrunde und wird durch einen neuen ersetzt, oder er kehrt in den Ruhezustand zurück (s. Endost). **Entstehung und Aktivierung** der Osteoklasten werden durch die Osteoblasten gesteuert; dies wird auf S. 156 genauer erklärt.

Endost und Periost

Das **Endost** bedeckt **sämtliche inneren Knochenoberflächen**, und zwar nicht nur die Spongiosa-Trabekel (Abb. 8.**24**), sondern auch die Wände der Havers-Kanäle (Abb. 8.**25c**, 8.**26**). Das Endost besteht aus einer dünnen Schicht von nicht-mineralisierten Kollagenfibrillen und einer kontinuierlichen Lage von Zellen (*lining cells*). Diese setzen sich wie folgt zusammen: mesenchymale *Stammzellen*; *Osteoprogenitorzellen*; *Osteoblasten*; *Osteoklasten*. Bei Bedarf werden diese Zellen aktiviert und können an jedem Ort im Knochen sofort mit dem Umbau beginnen. Dies ist auch für Reparaturmaßnahmen nach einem Knochenbruch wichtig.

Das **Periost** bedeckt die äußere Oberfläche des Knochens. Es besteht aus zwei Schichten: Außen liegt das *Stratum fibrosum* aus straffem Bindegewebe, das auch elastische Fasern enthält. Seine Kollagenfasern strahlen in die Kortikalis ein (**Sharpey-Fasern**). Innen folgt das *Stratum osteogenicum*, das dem Knochen direkt anliegt und mit den gleichen Zellen ausgestattet ist wie das Endost. Somit können

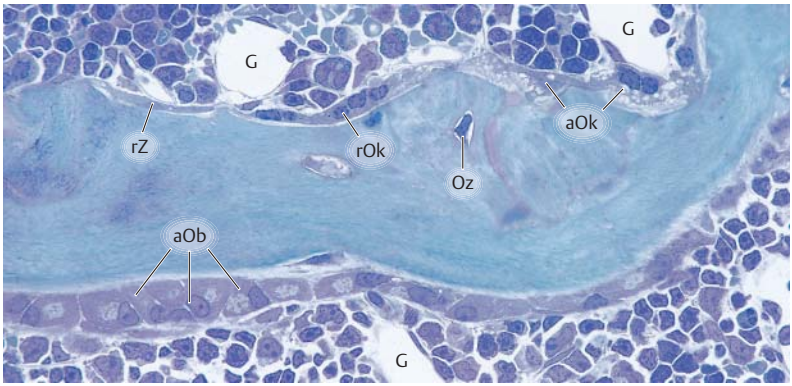


Abb. 8.24 **Endost** auf der Oberfläche eines Knochenbälkchens (Tibia der Maus). **rZ**, ruhende Zellen, deren Natur auf diesem Bild nicht auszumachen ist. **rOk**, **aOk**, ruhende und aktive Osteoklasten. **aOb**, aktive Osteoblasten, erkennbar an der kubischen Form und dem auffallenden hellen Golgi-Feld neben dem Zellkern; nach rechts im Bild zunehmend flachere, d.h. weniger aktive Ob. **Oz**, Osteozyt. Primäres Knochenbälkchen, daher noch keine Lamellen. **G**, Blutgefäße des Blut-bildenden Knochenmarks. Semidünnschnitt, Toluidinblau. Vergr. 480fach.

auch auf der Periostseite jederzeit Umbau- und Reparaturmaßnahmen ergriffen werden. Auch das Dickenwachstum eines Knochens geht von hier aus (daher in Analogie zur Wachstumsschicht eines Baumes „Kambiumschicht"). Das Periost ist reich vaskularisiert, innerviert und sehr schmerzempfindlich.

Sehnenansatzzonen. Für die Befestigung einer Sehne (S. 131) am Knochen gibt es verschiedene Möglichkeiten; am häufigsten kommen periostale und chondrale Ansatzzonen vor. **Periostal**: Dort, wo ein Periost existiert (z.B. an den Diaphysen der langen Knochen), dringen die Kollagenfasern der Sehne meist schräg in das Stratum fibrosum des Periostes ein und strahlen dann wie Sharpey-Fasern in die Knochenmatrix ein. **Chondral**: Dort wo ein Periost nicht vorkommt (z.B. an den Apophysen) tauchen die Sehnenfasern vor Erreichen des Knochens in eine Zone ein, in der Faserknorpel ausgebildet ist. Die Kollagenfasern der Sehne durchflechten sich in der Knorpelmatrix scherengitterartig und strahlen dann als Sharpey-Fasern in den Knochen ein. Sowohl bei periostaler als auch chondraler Befestigung bewirkt die EZM der Ansatzzone (elastische Fasern des Periostes bzw. die Knorpelmatrix) eine *Dehnungsdämpfung*. Die Muskel-Sehnen-Verbindung wird auf S. 221 besprochen.

8.4.3 Histologische Architektur des Lamellenknochens

Gefäßversorgung des Knochens. Die Lamellenarchitektur der Kompakta hat enge Beziehung zu den Blutgefäßen, daher sollen diese zunächst besprochen werden. Die Arteria nutricia (s. Makroskopische Anatomie) dringt durch die Kortikalis in den Markraum ein und speist die Mikrogefäße des Knochenmarks, aus denen auch die gefäßlosen Spongiosa-Bälkchen versorgt werden. Vom Markraum wenden sich Gefäßäste zentrifugal zurück zur Kortikalis und speisen die Mikrogefäße der Kompakta (**Havers-Gefäße**), die mit dem Gefäßplexus des Periosts in Verbindung stehen. Die Havers-Gefäße liegen in **Havers-Kanälen**, die (bei Röhrenknochen) annähernd longitudinal in der Kortikalis verlaufen und miteinander anastomosieren. Querverbindungen werden als **Volkmann-Kanäle** bezeichnet. Die gesamte Kompakta ist also von einem Gefäße-führenden Kanalsystem (nicht zu verwechseln mit den Knochenkanälchen, S. 147) durchsetzt, das mit der Markhöhle kommuniziert (Abb. 8.**25a**).

Spongiosa

In der Spongiosa sind die Lamellen überwiegend parallel zur Trabekeloberfläche, also **flächig** angeordnet (Abb. 8.**20b, c**). Die Bälkchen sind **gefäßlos**, die Osteozyten werden aus den Gefäßen des Knochenmarks versorgt (Abb. 8.**24**). Ein Trabekel ist in der Regel höchstens 300 µm (selten 400 µm) dick, somit ist die Diffusionsstrecke durch die Knochenkanälchen bis zu den innersten Osteozyten höchstens 150–200 µm lang.

Kompakta

Auf der engen räumlichen Beziehung zwischen Gefäßen und Knochenlamellen beruht das Bauprinzip des **Osteons**: Darunter versteht man ein System (**Havers-System**) aus etwa 5–20 Knochenlamellen, die konzentrisch um einen Havers-Kanal herum geschachtelt sind (Abb. 8.**25**). Der **Havers-Kanal** (Durchmesser mindestens 20 µm) steht direkt oder indirekt mit der Markhöhle in Verbindung. Er enthält einzelne Kapillaren, manchmal eine postkapilläre Venole, einige Bindegewebszellen und -fasern, gelegentlich einzelne Nervenfasern und ist mit **Endost** ausgekleidet, das sich von der Wand der Markhöhle in alle Kanäle hinein fortsetzt.

Die **Kollagenfibrillen** in den Osteon-Lamellen verlaufen in **Schraubentouren**, deren Drehrichtung von einer zur anderen Lamelle wechselt. Ein Osteon ist im Querschnitt kreisförmig oder oval und hat einen Durchmesser von 100–400 µm. Es wird von Knochenkanälchen radiär durchzogen, über die alle Osteozyten vom Havers-Kanal aus durch Diffusion erreichbar sind (Diffusionsstrecke < 200 µm). Verbindungen zu Nachbarosteonen bestehen kaum, dies ergibt sich aus der Entstehung eines Osteons (s.u.). Die Grenze zu den Nachbarosteonen ist häufig durch eine stärker anfärbbare *Zementlinie* markiert (hier höherer Proteoglykan- und niedrigerer Kollagengehalt). In der Längsausdehnung sind Osteone etwa zylindrisch, lassen sich aber in Längsrichtung nicht klar als Baueinheiten abgrenzen, da sie sich entsprechend den Havers-Gefäßen U-förmig verzweigen können.

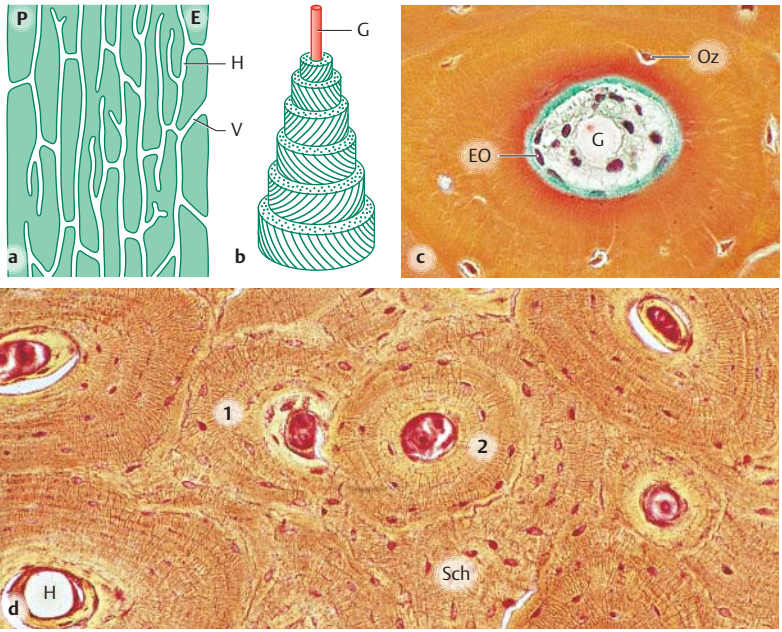


Abb. 8.25 **Havers-Kanäle und Osteone**. **a** **Kompakta längs** geschnitten (Schema). **E** und **P**, Endost- und Periost-Seite. Havers-Kanäle (**H**) längs und Volkmann-Kanäle (**V**) quer verlaufend. **b** **Havers-System = Osteon** (Schema) aus konzentrischen Lamellen, im Zentrum ein Havers-Gefäß (**G**) im Havers-Kanal. Lamellen auseinander gezogen gezeichnet zwecks Darstellung des schraubigen Verlaufs der Kollagenfibrillen. **c** **Havers-Kanal**, ausgekleidet von Zellen des Endosts (**EO**). Beachte die schmale Osteoid-Zone (grün) zwischen Endost und mineralisierter Matrix (rot). Havers-Gefäß von mesenchymartigem Gewebe umgeben. **Oz**, Osteozyt. Goldner. **d** **Osteone** quer geschnitten (Tibia, Mensch), Schmorl-Färbung. Knochenlakunen und -kanälchen braun-rot angefärbt, Inhalt der Havers-Kanäle schlecht erhalten. **Sch**, Schaltlamellen. Osteon Nr. 1 ist eindeutig älter als Nr. 2. Es hat beim Bau von Nr. 2 seinen südöstlichen Quadranten eingebüßt (vgl. Abb. 8.**26**). Vergr. 400fach (c), 150fach (d).

Die Zwickel zwischen den Osteonen sind mit **Schaltlamellen** gefüllt, sodass die Matrix der Kortikalis tatsächlich eine kompakte Masse darstellt, wenn man von den Havers-Kanälen absieht. Schaltlamellen sind Reste von alten Osteonen und histologischer Ausdruck des stetigen Knochenumbaus. Im äußersten Bereich der Kompakta sind die Lamellen nicht in Osteonen organisiert, sondern umfassen kontinuierlich die ganze Zirkumferenz des Knochens (*äußere Generallamellen*). In manchen Knochen weist die Kompakta auch zum Markraum hin innere Generallamellen auf.

8.4.4 Knochenumbau

Während des Wachstums muss der Knochen dauernd umgebaut werden, damit er seine definitive Form erhält (vgl. Abb. 8.**19**). Dabei wird nach und nach auch das unreife Geflechtknochengewebe durch Lamellenknochen ersetzt. Aber auch im ausgewachsenen Skelett findet kontinuierlicher Umbau (*remodelling*) statt: In der **Spongiosa** werden **jährlich 28 % umgebaut**, in der Kompakta 4 %. Da die Spongiosa nur ein Viertel der gesamten Skelettmasse ausmacht, die Kompakta hingegen drei Viertel, ergibt sich statistisch ein durchschnittlicher jährlicher Umbau von 10 % des Skeletts. Der ständige Umbau dient verschiedenen Zwecken: Vorbeugung gegen Materialermüdung; Reparatur von Mikroschäden; Anpassung der Materialmenge (Kompakta) sowie der Spongiosa-Architektur an Veränderungen der mechanischen Beanspruchung (**funktionelle Anpassung**); Bereithaltung von rasch verfügbarem Calcium.

Osteoklasten und -blasten sind an einer Baustelle funktionell nach Art eines **„Bautrupps“** organisiert (*bone multicellular unit*, **BMU**), der den Ab- und Aufbau zeitlich und räumlich koordiniert durchführt (Abb. 8.**26**). Die Baumaßnahmen an einer beliebigen Stelle nehmen mehrere Monate in Anspruch, also länger als die Lebensdauer des Bautrupps; ausscheidende Mitglieder müssen laufend ersetzt werden.

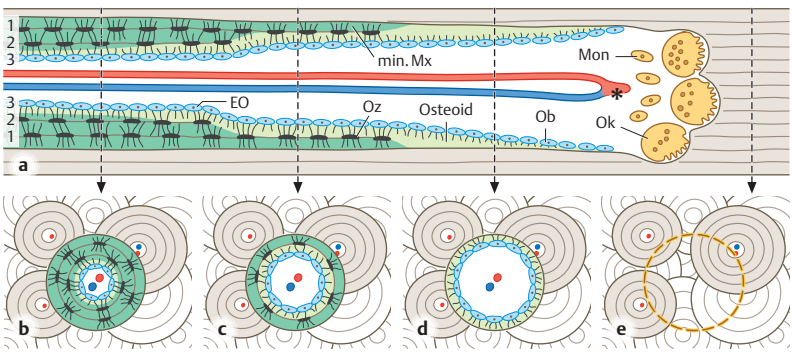


Abb. 8.**26** **Knochenumbau** (Schema) in der Kompakta: Bohrung eines Tunnels (von links nach rechts fortschreitend) durch Osteoklasten (**Ok**), Auffüllung mit neuen Knochenlamellen durch Osteoblasten (**Ob**). Die Ob werden zu Osteozyten (**Oz**), die jüngsten Ob werden zu Zellen des Endosts (**EO**). Einzelheiten s. Text. **a** Längsschnitt. **b**–**e** Querschnitte durch die in a mit Pfeilen markierten Höhen. Nur diejenigen drei Osteone sind *grau* hervorgehoben, die vor Entstehung des Bohrtunnels vollständig waren; der *gelbe* Kreis in e deutet die Umrisse des herannahenden Bohrtunnels an. Blutgefäße *rot* und *blau*; bei * Migrationsfortsatz der auswachsenden Gefäßschlinge. **Mon**, mononukleäre Vorläufer der Osteoklasten. Osteoid *hellgrün*, mineralisierte Matrix *dunkelgrün* (**min. Mx**).

Ablauf der Umbaumaßnahmen. In der **Kompakta** geht der Umbau folgendermaßen vor sich: Ein Trupp von Osteoklasten frisst einen Tunnel oder **Bohrkanal** (Durchmesser wie ein künftiges Osteon) in die Knochenmatrix, anscheinend ohne Rücksicht auf bestehende Osteone. Die alten Osteozyten gehen wahrscheinlich durch Apoptose unter. Bindegewebe sowie Gefäße und marklose Nervenfasern wachsen in den Kanal ein. Dem Bohrkopf folgt eine Kolonne von Osteoblasten, die die erste **Osteoid-Lamelle an der Wand des Bohrkanals** niederlegen. Die nächste Kolonne von Osteoblasten produziert die zweite Lamelle, wodurch die erste Osteoblastengeneration eingemauert und zu Osteozyten wird. So geht es weiter, bis der Bohrkanal mit 5–20 Lamellen aufgefüllt ist und nur noch der Havers-Kanal frei bleibt. Die jüngste Osteoblastengeneration produziert die innerste Lamelle des neuen Osteons, wird aber nicht eingemauert. Die Zellen kehren in den Ruhezustand zurück und bilden zusammen mit unreifen Vorläuferzellen das **Endost**.

8

Die äußerste Lamelle eines Osteons ist also die älteste, die innerste die jüngste; die Entstehung eines neuen Osteons dauert **mehrere Monate**. Die Mineralisation der Lamellen erreicht nicht sofort ihr Maximum, sondern wird im Laufe von Monaten nach Fertigstellung des Osteons durch weiteres Wachstum der Apatitkristalle vervollständigt. Dies unterstreicht die Bedeutung der Knochenkanälchen als Zulieferstraßen für die Ionen. Die rücksichtslose Beseitigung von Teilen älterer Osteone zwecks Erstellung eines neuen Osteons erklärt das Zustandekommen der **Schaltlamellen**: Es sind Reste von alten Osteonen, deren Zentrum schon längst nicht mehr existiert.

In der **Spongiosa** fressen die Osteoklasten flächige Buchten (**Howship-Lakunen**) in die Oberfläche, die dann von den Osteoblastentrupps mit neuen Lamellen aufgefüllt werden. Daraus erklärt sich das an vielen Stellen unregelmäßige Lamellenmuster der Trabekel. Auch hier verbleiben die jüngsten Osteoblasten, nachdem sie die letzte Lamelle gebildet haben, als Bestandteil des Endostes an der Trabekel-Oberfläche.

Regulierung des Umbaus. Die **mechanische Beanspruchung** des Knochens ist eines der wichtigsten Regulative für eine ausgeglichene Bilanz des Umbaus. Dies wird deutlich durch den Verlust an Knochenmasse bei fehlender Beanspruchung (z.B. langes Krankenlager; Aufenthalt im Weltraum; Schwinden der Alveolarfortsätze im zahnlosen Kiefer, S. 364). Wahrscheinlich fungieren die **Osteozyten** als „Mechanosensoren" und geben Signale an die im Endost liegenden **Osteoblasten**, die ihrerseits die **Osteoklasten** aktivieren (Abb. 8.**27**). Die lokalen Faktoren können durch Einfluss systemischer Faktoren, z.B. **Hormone**, überlagert sein (s.u.).

Die **Koordination von Osteoblasten und Osteoklasten** ist entscheidend für eine ausgeglichene Bilanz des Knochenumsatzes. Der Osteoblast verfügt über eine Reihe von Wirkstoffen, mit denen er den Osteoklastenhaushalt beeinflussen kann; nur drei davon sind in Abb. 8.**27** gezeigt. Der Osteoblast ist auch der Vermittler der Wirkung verschiedener Hormone, die den Knochenumbau steigern, aber nicht direkt am Osteoklasten angreifen (s.u.).

Das von Osteoblasten sezernierte Zytokin **M-CSF** (*macrophage colony-stimulating factor*, S. 281) fördert die **Proliferation** der Osteoklasten-Vorläufer. Für die **Fusion** zu einer mehrkernigen Zelle, die Differenzierung und **Aktivierung** zum resorbierenden Osteoklasten sowie die **Verhinderung der Apoptose** ist ein membranständiges Protein (**RANKL** = RANK-Ligand) des Osteoblasten nötig. Dieses interagiert mit einem Rezeptor (**RANK** = *receptor activator of Nuclear Factor-κB*) auf den Osteoklasten(-Vorläufern). Andererseits kann der Osteoblast die Effekte von RANKL durch ein von ihm selbst sezerniertes Protein (**Osteoprotegerin, OPG**) blockieren. Im Sinne einer **Rückkopplung** kann sich die Osteoklastentätigkeit

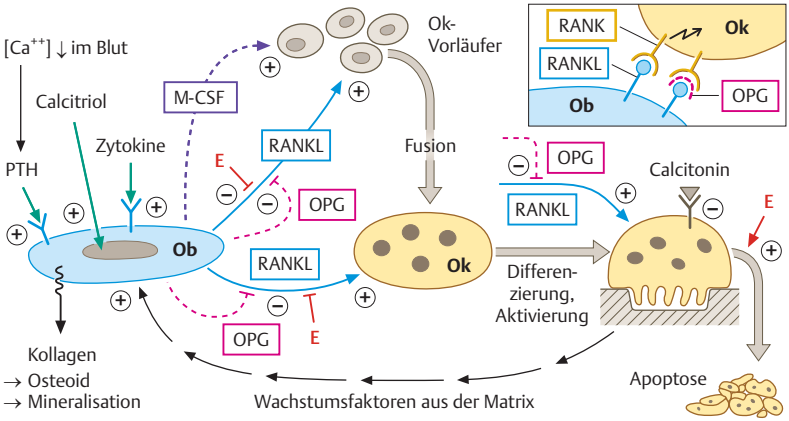


Abb. 8.27 **Koordination der Osteoblasten (Ob) und Osteoklasten (Ok)** (vereinfachtes Schema). (+) bzw. (–), Stimulation bzw. Hemmung. **M-CSF** und **OPG** (macrophage colony-stimulating factor und Osteoprotegerin) werden als lösliche Stoffe vom Ob sezerniert (*gestrichelte Linien*). **RANKL** (RANK-Ligand) ist ein membranständiges Molekül des Ob (*durchgezogener Pfeil*). **RANK** (= receptor activator of NF-κB) ist ein Rezeptor auf der Oberfläche des Ok. **E**, Estrogene. **PTH**, Parathormon. Calcitonin wirkt *direkt* auf den Ok. **Einsatzbild** zeigt die Interaktion zwischen Ob und Ok. OPG entspricht einem löslichen „Rezeptor" für RANKL und verhindert die RANKL-RANK-Interaktion. Weitere Einzelheiten s. Text.

auf den Osteoblasten auswirken: beim Abbau der Knochenmatrix werden dort gebundene Wachstumsfaktoren (z.B. IGF, S. 424) mobilisiert, die den Osteoblasten stimulieren.

Die meisten **Hormone**, die den Knochenumbau beeinflussen, z.B. Parathormon aus der Nebenschilddrüse (S. 436), Nebennierenrindenhormone (S. 430), das aktive Vitamin-D-Hormon (Calcitriol, S. 462) sowie Sexualhormone greifen in das **RANKL/OPG-Gleichgewicht** ein, sodass es zu einer veränderten (eventuell negativen) Bilanz des Knochenumsatzes kommt. Erwähnenswert ist, dass **Estrogene** bei *beiden* Geschlechtern durch Hemmung der RANKL-Wirkungen die Entstehung und Aktivierung von Osteoklasten hemmen, ihre Lebensdauer verkürzen und die OPG-Bildung erhöhen. Ergebnis: Zügelung des Knochenabbaus.

Die **Osteoporose** ist eine systemische Erkrankung des Skeletts. Sie ist gekennzeichnet durch Abnahme der Knochenmasse, Veränderung der Spongiosa-Architektur und erhöhte Frakturhäufigkeit. Schuld ist eine negative Bilanz des Knochenumsatzes. Da der Umbau in der Spongiosa naturgemäß viel höher ist als in der Kompakta, macht sich die Osteoporose besonders (aber nicht nur) in spongiös aufgebauten Skelettteilen (z.B. Wirbelkörper, Femurhals) bemerkbar. Die häufigste Ursache der Osteoporose ist **Estrogenmangel** bei der Frau nach der Menopause (S. 507) und beim Mann im Alter. Bei Estrogenmangel ist der Knochenabbau erhöht, weil zu viele Osteoklasten entstehen und zu lange aktiv bleiben.

Osteolytische Tumoren (z.B. Multiples Myelom, maligner Tumor der Plasmazellen, S. 291) führen zu verstärkter Resorption von Knochenmatrix an multiplen umschriebenen Herden, die über das ganze Skelett verteilt sein können. Ähnliche Läsionen werden auch durch die osteolytische Metastasen einiger Karzinome (z.B. Mamma) verursacht. Die osteolytischen Herde entstehen dadurch, dass die Tumorzellen entweder selbst eine lösliche Variante von RANKL sezernieren oder benachbarte Osteoblasten dazu anregen und dadurch die benachbarten Osteoklasten „anfeuern".

Knochen als Calcium-Speicher. Das Knochengewebe enthält fast das gesamte Calcium (99 %) des Körpers. Da Calcium-Ionen bei vielen biologischen Vorgängen eine Schlüsselrolle spielen, wird die Gesamt-Calcium-Konzentration im Extrazellulärmedium (ca. 2,5 mmol/l) in engen Grenzen konstant gehalten. *Ein* Mechanismus, der bei Absinken der Calcium-Konzentration in Kraft tritt, ist der Hormon-induzierte Abbau von Knochenmatrix zwecks Mobilisierung von Calcium. Dieser Mechanismus wird durch das Hormon der Nebenschilddrüse (**Parathormon** = PTH, S. 438) in Gang gesetzt. PTH stimuliert die Osteoblasten, die ihrerseits die Entstehung von Osteoklasten induzieren. Ein Gegenspieler (**Calcitonin**, S. 436) hemmt die Osteoklasten *direkt*; seine *physiologische* Bedeutung beim Erwachsenen mit normaler Calcium-Konzentration im Blut ist aber unklar.

8.4.5 Knochenentwicklung

Die Entstehung eines individuellen Knochens (**Osteogenese**) beginnt mit einer Mesenchymverdichtung. Für die weitere Entwicklung zum Knochen sind zwei Wege möglich:

- **Desmale Osteogenese:** Differenzierung der Mesenchymzellen direkt zu Osteoblasten, die für die Herstellung des Knochengewebes (Ossifikation) verantwortlich sind.
- **Chondrale Osteogenese:** Differenzierung der Mesenchymzellen zu Chondroblasten, die zunächst ein Modell des künftigen Knochens aus hyalinem Knorpel (*Primordialskelett*) erstellen. Das Knorpelmodell wird nach und nach zum Knochen umgebaut. Die Bildung von Knochengewebe (**Ossifikation**) findet an zwei Orten des Modells statt:
  - **Perichondrale Ossifikation:** um das Knorpelmodell herum. Ergebnis: eine perichondrale Knochenmanschette. Die zellulären Vorgänge entsprechen denen bei der desmalen Knochenentstehung.
  - **Endochondrale (enchondrale) Ossifikation:** im Inneren des Knorpelmodells. Dieser Vorgang ist kompliziert, er ist morphologisch gekennzeichnet durch die **knorpelige Wachstumsplatte** (Abb. 8.**28**) und erstreckt sich bei den langen Knochen über einen Zeitraum von fast zwei Jahrzehnten.

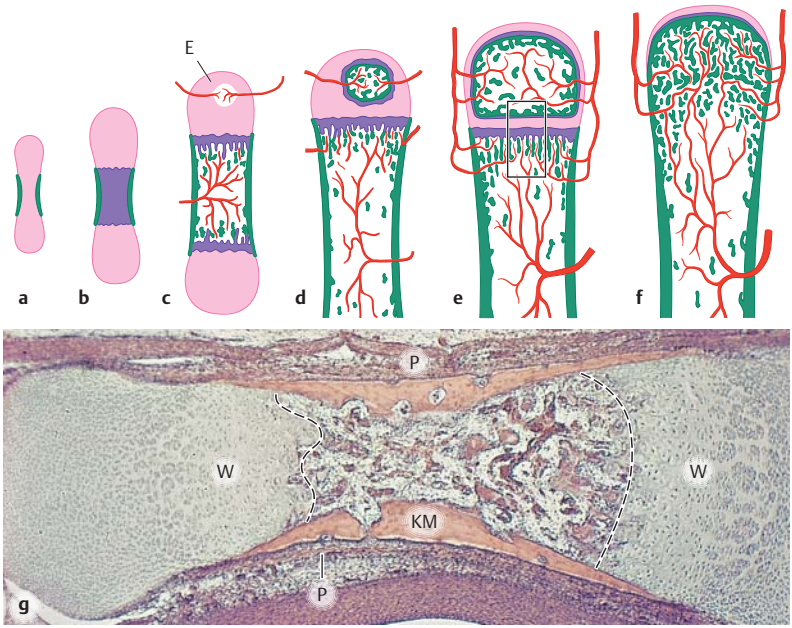


Abb. 8.28 **Chondrale Osteogenese**. a–f Schema: Abfolge der Stadien vom Knorpelmodell bis zum ausgewachsenen Knochen. Knorpel *rosa*. Knochen *grün*. Mineralisierte Knorpelmatrix *violett*. Blutgefäße *rot*. a Knorpelmodell mit perichondraler Knochenmanschette. b Mineralisierung der Knorpelmatrix in der Mitte der Diaphyse. c Gefäße sind in die Diaphyse eingedrungen, die primäre Markhöhle ist entstanden, die endochondrale Ossifikation hat proximal und distal schon zur Bildung von primärer Spongiosa geführt. Die Epiphyse (**E**) ist noch knorpelig, sie besitzt versorgende Blutgefäße. d Die Ossifikation ist in der Diaphyse nach proximal und distal fortgeschritten und hat auch in der proximalen Epiphyse begonnen. Dies entspricht etwa dem Zustand der menschlichen Tibia kurz nach der Geburt. e Zwischen Epi- und Diaphyse liegt eine klar begrenzte **knorpelige Wachstumsplatte**. Dies entspricht der Gliederung der proximalen Tibia für viele Jahre bis zum Abschluss des Wachstums. Markierter Ausschnitt s. Abb. 8.**29**. f Knochen im ausgewachsenen Zustand (knorpelige Wachstumsplatte verschwunden = Wachstumsfuge geschlossen). g **Mittelphalanx** (Finger, menschlicher Fetus), etwa dem Schema **c** entsprechend. **P**, Periost. **KM**, Knochenmanschette. **W**, Wachstumszone. Gestrichelte Linien deuten die Lage der Eröffnungszonen an. H.E. Vergr. 37fach.

Desmale Osteogenese

Die Knochen des Schädeldachs und des Gesichtsschädels sowie das Schlüsselbein sind Beispiele für die desmale Osteogenese. Diese beginnt beispielsweise am Schädeldach um die 8. Embryonalwoche und verläuft folgendermaßen: Das Mesenchym an der künftigen Knochenbaustelle (**Ossifikationszentrum**) weist einen engmaschigen, flächigen Kapillarplexus auf. Mesenchymzellen in den Maschen des Plexus differenzieren sich zu Osteoblasten, die relativ weit auseinander liegen, sich aber mit Ausläufern berühren (Gap junctions). Sie lagern um Zellleib und Fortsätze herum Osteoid ab und werden nach Mineralisation des Osteoids zu Osteozyten. So entsteht ein kleines Knochenteilchen. Seine Peripherie ist mit zahlreichen Osteoblasten besetzt, die weiteres Knochengewebe anlagern (**appositionelles Wachstum**); zugleich kommen schon Osteoklasten vor, die überflüssig gewordenen Knochen wieder abbauen. Mehrere solcher Knochenteilchen fusionieren allmählich zur **primären Spongiosa**. Durch weiteres Wachstum wird daraus **Kompakta**, die zunächst aus Geflechtknochen besteht. Darin werden auch die Kapillaren eingeschlossen. Schon während seiner Entstehung wird der Knochen **umgebaut**. Beispiel Os parietale: Anbau an der konvexen Fläche, gleichzeitig Abbau an der konkaven Fläche, um für das wachsende Hirn Platz zu schaffen.

Chondrale Osteogenese

Die meisten Knochen entstehen chondral (Abb. 8.**28**). Der **Zeitplan** für die einzelnen Knochen und Knochenteile ist sehr unterschiedlich. Bei den langen Knochen bildet sich die *perichondrale* Knochenmanschette schon gegen Ende der 8. Embryonalwoche, bald darauf erscheint mit Beginn der *endochondralen* Ossifikation der **primäre Knochenkern** in der **Diaphyse**. In den **Epiphysen** beginnt die endochondrale Ossifikation erst einige Zeit *nach* der Geburt (**sekundäre Knochenkerne**); Ausnahmen: In der distalen Femur-Epiphyse pränatal, in der proximalen Tibia-Epiphyse perinatal (Nachweis des sekundären Knochenkerns im Femur gilt als **Reifezeichen** des Neugeborenen). Viele kurze Knochen (z.B. die meisten Fußwurzel- und alle Handwurzelknochen) bestehen bei der Geburt noch ganz aus Knorpel und bilden erst Monate bis Jahre später einen Knochenkern aus. Schon lange vor diesem Zeitpunkt besitzen sie jedoch versorgende Gefäße, die in *Knorpelkanälen* verlaufen. Im Folgenden soll die chondrale Osteogenese am Beispiel der langen Knochen beschrieben werden.

Knorpelmodell und perichondrale Knochenmanschette. In den Extremitätenknospen entstehen in der 5.–6. Embryonalwoche Mesenchymverdichtungen, in denen sich Chondroblasten differenzieren. Sie bauen das knorpelige **Modell**, das die Form des künftigen Knochens schon erkennen lässt. An der Peripherie entsteht ein Perichondrium. Die Dickenzunahme des Knorpelmodells erfolgt durch appositionelles Wachstum, die Längenzunahme durch interstitielles Wachstum (S. 137). Auf halber Höhe der künftigen Diaphyse differenzieren sich im Perichondrium Osteoblasten, die *nach Art der desmalen Osteogenese* eine kurze **Knochenmanschette** um die Diaphyse herum herstellen (Abb. 8.**28a**). Die Manschette wird in der Folge-

zeit nach proximal und distal verlängert. Das ehemalige Perichondrium wird zum Periost. Von ihm geht das weitere Dickenwachstum der Manschette aus.

Die **endochondrale Ossifikation der Diaphyse** kündigt sich dadurch an, dass sich die Knorpelzellen im Inneren des Modells auf Höhe der Knochenmanschette zu **hypertrophen Chondrozyten** differenzieren: Die Zellen vergrößern sich und veranlassen die **Mineralisation der interterritorialen Knorpelmatrix** (Abb. 8.**28b**). Nun dringen mit Hilfe von Osteoklasten Blutgefäße vom Periost aus durch die Knochenmanschette in die Knorpelmatrix. Mit ihnen wandert Mesenchym ein; es enthält Osteoprogenitorzellen, aus denen bald Osteoblasten hervorgehen. Die Vorläufer der Osteo- und Chondroklasten stammen aus den fetalen Blutbildungszentren in der Leber.

Die **Chondroklasten**, die in Struktur und Arbeitsweise völlig den Osteoklasten gleichen, räumen einen Teil der mineralisierten Knorpelmatrix ab. Dadurch entsteht – immer im Schutz der stabilisierenden Knochenmanschette – die **primäre Markhöhle**, während die hypertrophen Chondrozyten durch Apoptose verschwinden. Ein Teil der mineralisierten Knorpelmatrix bleibt in Form von kleinen Spornen und Balken stehen und wird von Osteoblasten als Gerüst zur Ablagerung von Knochenmatrix benutzt (Abb. 8.**29**). Dadurch entsteht die **primäre Spongiosa**. Die endochondrale Ossifikation der Diaphyse schreitet nach beiden Enden fort, die primäre Markhöhle wird nun proximal und distal je von einer quer stehenden Ossifikationsfront (= Zone der Ablagerung von Knochenmatrix auf mineralisierter Knorpelmatrix) begrenzt (Abb. 8.**28c**).

Die **Epiphyse** besitzt schon im knorpeligen Zustand versorgende Gefäße. Die endochondrale Ossifikation der Epiphyse beginnt jedoch, je nach Knochen, erst kurz vor oder sogar Monate bis Jahre *nach* der Geburt (s.o.). Sie verläuft grundsätzlich wie im Schaft, jedoch mit unterschiedlicher Geometrie (Abb. 8.**28d**): Die Ossifikation beginnt im Zentrum der Epiphyse und schreitet zentrifugal nach allen Seiten fort, bis der Knorpel fast ganz durch Knochen ersetzt ist. Davon ausgenommen sind nur der **Gelenkknorpel** und die zwischen Epi- und Diaphyse liegende knorpelige **Wachstumsplatte** (Epiphysenplatte, Epiphysenfuge) (Abb. 8.**28e**). Diese ist die wichtigste Voraussetzung für das weitere postnatale Längenwachstum der Knochen.

Epiphysenfuge, Wachstumsfuge sind Begriffe aus der Radiologie, die der mikroskopischen Anatomie dieses Bereiches eigentlich nicht gerecht werden. Da die Wachstumsplatte wegen der überwiegend unmineralisierten Knorpelmatrix nicht strahlendicht ist, erscheint sie im **Röntgenbild** als leere Zone oder Fuge (Abb. 8.**19a**, S. 145).

Wachstumsplatte

Das **Längenwachstum** des Röhrenknochens beruht darauf, dass die Wachstumsplatten sich durch Proliferation der Chondrozyten mit derselben Geschwindigkeit in Richtung Epiphysen ausdehnen, mit der sie von der Markhöhle her abgebaut und durch Knochengewebe ersetzt werden (Abb. 8.**29**). Die Proliferationsfronten des Knorpels fliehen gleichsam vor den Ossifikationsfronten in Richtung Epiphysen; daher bleiben die Wachstumsplatten lange erhalten, werden aber zunehmend „verlagert" (bezogen auf die Diaphysenmitte; vgl. Abb 8.**19a**), während der Knochen sich verlängert. Erst wenn die Chondrozyten die Proliferation einstellen, werden sie von der Ossifikation eingeholt, die knorpeligen Wachstumsplatten werden verbraucht und ganz durch Knochen ersetzt (Abb. 8.**28f**), die „Epiphysenfugen schließen sich", das Längenwachstum kommt zum Stehen.

Gelenknahe Frakturen im Kindesalter sind sehr gefürchtet, weil dabei die Wachstumsplatte verletzt werden kann. Mögliche Folge: vorzeitige Beendigung des Längenwachstums des betroffenen Knochens.

Die **Zonen der Wachstumsplatte**, dargestellt am Beispiel der proximalen Tibia, sind von oben nach unten folgende (Abb. 8.**29**): (1) Reservezone, (2) Zone der proliferierenden Chondrozyten (Proliferationszone), (3) Zone der hypertrophen Chondro-

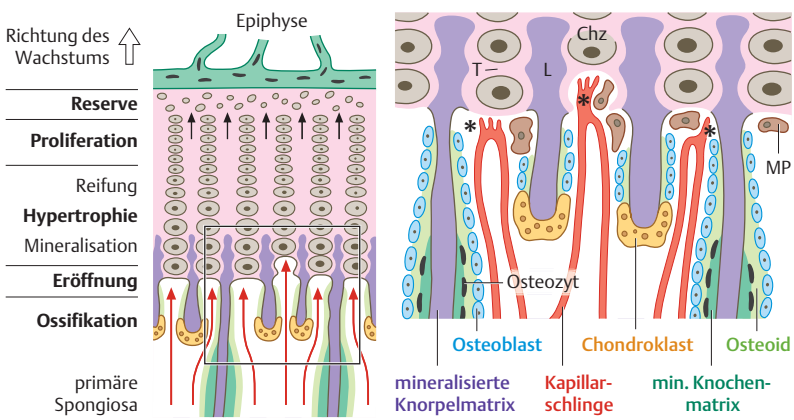


Abb. 8.29 **Wachstumsplatte** (Schema). **a** Übersicht. Knorpel *rosa*. Mineralisierte Knorpelmatrix *violett*. Osteoid *hellgrün*. Mineralisierte Knochenmatrix *dunkelgrün*. Nur jedes dritte Longitudinalseptum wird zu einem Knochenbälkchen, die übrigen werden von Chondroklasten (*gelb*) gekappt. **Rote Pfeile**, Richtung der Invasion der Blutgefäße und Makrophagen. **Schwarze Pfeile**, „Wanderungsrichtung" der Proliferationsfront. **b** Ausschnitt aus **a**. **Chz**, hypertrophe Chondrozyten. **L, T**, Longitudinal- und Transversalsepten. Makrophagen (**MP**) *braun*. Osteoblasten *blau*. Blutgefäßschlingen *rot*, bei * Migrationsfortsätze.

zyten und der provisorischen Mineralisation der Knorpelmatrix (hypertrophe Zone), (4) Zone der Invasion (Eröffnungszone) und der Ossifikation. Die Zonengliederung beruht darauf, dass Zellen, die in derselben Höhe liegen, synchronisiert sind und sich in demselben Entwicklungsstadium befinden.

- In der **Reservezone** liegen undifferenzierte Chondrozytenvorläufer auf Vorrat. Sie teilen sich nur selten und liefern Nachschub für die folgende Zone.
- In der **Proliferationszone** liegen mitotisch aktive Chondrozyten (Abb. 8.**30a**). Isogene Zellen ordnen sich in longitudinal ausgerichteten *Säulen* an, die als jeweils ein Territorium gelten können. Die Chondrozyten reifen, werden allmählich größer und bilden Matrix um sich herum. Jede Zelle liegt in einer eigenen Lakune, von den isogenen Nachbarn durch ein *Transversalseptum* getrennt. Die Interterritorien zwischen den Säulen sind die *Longitudinalsepten*.
- In der **hypertrophen Zone** zeigen die Chondrozyten eine deutliche Volumenvergrößerung, die wesentlich zum Längenwachstum beiträgt. Im herkömmlichen histologischen Präparat sind die hypertrophen Chondrozyten immer zerfallen (früher irrtümlich als Zeichen der Degeneration gewertet). Bei Anwendung spezieller Fixiertechniken sind sie gut erhalten und füllen ihre Lakune völlig aus. Funktionelle Merkmale der hypertrophen Chondrozyten sind (a) die Synthese von Kollagen Typ X und (b) die Fähigkeit, im unteren Bereich dieser Zone die **Mineralisation der Longitudinalsepten** zu veranlassen (Abb. 8.**30b**). Die Transversalsepten bleiben dagegen unmineralisiert.

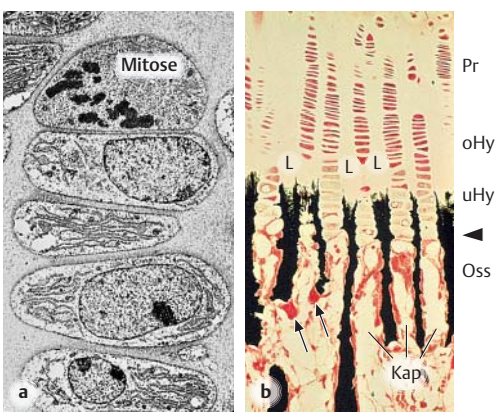


Abb. 8.30 **Wachstumsplatte** (Ratte und Schwein). **a** Proliferationszone. **b** Direkter Übergang der knorpeligen Longitudinalsepten (**L**) in die primären Knochenbälkchen. Nicht-entkalkter Knochen, mineralisierte Matrix **schwarz**. Zonen: Proliferationszone (**Pr**), obere und untere hypertrophe Zone (**o** und **u Hy**) und Ossifikationszone (**Oss**). **Pfeilkopf**: Eröffnungszone. **Kap**, Kapillaren. **Pfeile** weisen auf Osteo- oder Chondroklasten. v. Kossa-Färbung. Aufnahme b: H. Claassen, Anat. Inst. Kiel. Vergr. 1400fach (a), 40fach (b).

- In der **Eröffnungszone** werden die Transversalsepten beseitigt und damit die Knorpellakunen eröffnet. Aktive Teilnehmer dabei sind (a) die Chondrozyten selbst: Sekretion von abbauenden Enzymen (MMP, S. 130) und von VEGF (*vascular endothelial growth factor*) zur Anlockung von Blutgefäßen; (b) einwachsende Blutkapillarschlingen und Makrophagen, die die Transversalsepten von unten arrodieren und abbauen. Chondroklasten sind hier *nicht* nötig, weil es sich um nicht-mineralisierte Knorpelmatrix handelt. Die freigelegten Chondrozyten gehen durch Apoptose unter. **Resultat der Vorgänge in der Eröffnungszone:** Herausgemeißelte mineralisierte Longitudinalsepten als Grundlage für die Errichtung primärer Knochentrabekel.
- **Ossifikationszone**: Die freie Oberfläche der Longitudinalsepten wird alsbald von Osteoblasten besiedelt, die mit der Bildung von Osteoid beginnen.

Umbau unterhalb der Eröffnungszone. Im weiteren Verlauf wird nur jedes dritte Longitudinalseptum erhalten und zu einem primären Knochenbälkchen ausgebaut, die übrigen Septen werden kurz unterhalb der Eröffnungszone durch **Chondroklasten** gekappt. Andernfalls wäre die Markhöhle bald mit primärer Spongiosa überfüllt. **Weiterer Umbau** findet überall an den primären Knochenbälkchen statt, die sukzessive durch Sekundärtrabekel ersetzt werden. Unterscheidungsmerkmale: *Primärtrabekel zeigen immer einen Kern aus Knorpelmatrix* (Abb. 8.**23b**, S. 150) und bestehen im Übrigen aus Geflechtknochen; Sekundärtrabekel bestehen aus Lamellenknochen und sind frei von Knorpelmatrix. Ein anderer Ort mit hoher Umbautätigkeit, an dem regelmäßig viele aktive Osteoklasten zu finden sind, ist die Außenfläche der **Metaphyse**, die im Verlaufe des Längenwachstums relativ „verschoben" wird (vgl. Abb. 8.**19**, S. 145).

Regulierung des Knochenwachstums

Zahlreiche Hormone und Wirkstoffe beeinflussen die Vorgänge beim Knochenwachstum des kindlichen und jugendlichen Organismus; nur einige seien hier genannt: Das **Wachstumshormon** aus dem Hypophysenvorderlappen (S. 424) stimuliert indirekt die Proliferation von Chondrozyten und Osteoblastenvorläufern, indem es die Bildung von Wachstumsfaktoren (IGF = *insulin-like growth factors*) induziert. **Calcitriol** (von Vitamin D abgeleitet, S. 462) stimuliert die Osteoblasten und hat durch Gewährleistung ausreichender intestinaler Calcium-Resorption Bedeutung für die Mineralisation der Knorpelmatrix und des Osteoids (Vitamin-D-Mangel verursacht Rachitis). Ferner beeinflussen **Schilddrüsenhormone**, **Sexualhormone** und **Nebennierenrindenhormone** die Vorgänge. Bemerkenswert ist, dass das weibliche Sexualhormon **Estradiol** bei *beiden* Geschlechtern für den Wachstumsschub während der Pubertät unentbehrlich und auch für das Sistieren des Längenwachstums (Schluss der Wachstumsfugen) verantwortlich ist.

Achondroplasie (früher Chondrodystrophie) ist eine genetisch bedingte Störung der endochondralen Ossifikation und die häufigste Ursache für den **dysproportionierten Minderwuchs**. Aufgrund gestörter Proliferation und Reifung der Chondrozyten in den Wachstumsplatten bleiben alle durch chondrale Osteogenese entstehenden Knochen zu kurz; die desmale Osteogenese verläuft normal (kurze Extremitäten, kurzer Rumpf, und relativ zu großer Schädel).

Natürliche (= sekundäre) Frakturheilung. Wenn die Festigkeit des Knochengewebes einer einwirkenden Belastung nicht standhält, kommt es zum Knochenbruch. Die Frakturheilung führt über den Umweg einer Narbe aus Binde- und Knorpelgewebe innerhalb von Wochen zur Überbrückung des Bruchspalts durch eine tragfähige, knöcherne Narbe (knöcherner **Kallus**). Dieser besteht zunächst aus Bälkchen von **Geflechtknochen** und ist dick und klobig. Im Zuge des anschließenden Umbaus werden im Verlauf von vielen Monaten die ursprünglichen Konturen des Knochens sowie die Lamellen-Architektur wiederhergestellt.

Folgende Schritte werden durchlaufen: (a) Organisation des Blutgerinnsels zu Granulationsgewebe (vgl. Wundheilung, S. 130). (b) Bildung einer Narbe aus straffem Bindegewebe und Knorpelgewebe (**fibrokartilaginärer Kallus**), wodurch die Frakturenden provisorisch verbunden werden. Resorption von totem Knochengewebe an den Frakturenden durch Osteoklasten. (c) Ersatz des Knorpelgewebes durch Geflechtknochen (**endochondrale Ossifikation**). – Einwirkung von Schubkräften stört die Knochenbildung und verhindert die Frakturheilung (Bildung eines Scheingelenks, **Pseudarthrose**).

Primäre Frakturheilung. Wenn durch *operative Osteosynthese* (mittels Platten und Schrauben) optimale Adaptation (Abstand < 1 mm) und stabile Fixation der Frakturenden erreicht werden, entsteht ohne Umwege *Lamellenknochen* im Frakturspalt. Die Lamellen sind zunächst parallel zum Spalt, d.h. quer zur Längsachse des Knochens ausgerichtet (*Spaltheilung*). Im Zuge des Umbaus (vgl. Abb. 8.**26**) durchbohren Osteoklasten die quer stehenden Lamellen, und die Frakturenden werden durch neue Osteone miteinander „verdübelt".

9 Nervengewebe

Nervengewebe besteht aus Nervenzellen (**Neuronen**) und **Gliazellen**. Neurone besitzen Fortsätze, die durch spezifische Zellkontakte (**Synapsen**) mit anderen Neuronen, Rezeptoren (Sensoren) oder Effektoren („Befehlsempfängern", z.B. Muskelfasern) verbunden sind. Ein besonderes Merkmal des Neurons besteht darin, dass seine Plasmamembran durch physikalische oder chemische Reize elektrisch erregt werden kann und dass diese Erregung entlang einem Fortsatz (Neurit = **Axon**) rasch über lange Strecken fortgeleitet und mittels der Synapsen auf andere Neurone oder Effektoren übertragen werden kann. Die verantwortlichen Mechanismen beruhen (a) auf **elektrischen Phänomenen**, die sich an der Plasmamembran abspielen (Änderungen des Membranpotenzials, fortgeleitetes Aktionspotenzial) und (b) auf der Wirkung von **chemischen Überträgersubstanzen** (**Neurotransmittern**), die an den Synapsen freigesetzt werden.

Die **Gliazellen** übertreffen die Nervenzellen zahlenmäßig etwa um das Zehnfache. Es gibt unterschiedliche Typen von Gliazellen (S. 182) mit jeweils spezifischen Aufgaben. Die störungsfreie Tätigkeit der Neurone ist von der regelrechten Funktion der Glia abhängig. Eine Struktur, die unmittelbar mit bestimmten Gliazellen zusammenhängt, ist die **Myelinscheide** (Markscheide). Sie umhüllt Axone und ist Voraussetzung für die besonders rasche elektrische Fortleitung von Impulsen.

Vorbemerkung: In diesem Buch werden nur die **Zytologie** und die **allgemeine Histologie** des Nervengewebes ausführlich behandelt und ausgewählte histologische Aspekte des peripheren und zentralen Nervensystems besprochen. Einige Bemerkungen über die Gliederung und Entwicklung des Nervensystems sowie über die einfachsten elektrophysiologischen Grundlagen der Nervenleitung sind vorangestellt; sie können nur unvollständig und stark vereinfacht sein und dienen einzig dazu, den Rahmen anzudeuten, in den die histologischen Strukturen einzuordnen sind. Dieses Kapitel enthält **keine detaillierte Darstellung von neuroanatomischen Zusammenhängen** (Verschaltungen, Bahnen usw.), da das den Rahmen dieses Taschenbuches sprengen würde. Hierzu wird auf Bücher der Neuroanatomie verwiesen.

9.1 Grundlagen

9.1.1 Übersicht über das Neuron

Ein Neuron besteht aus dem Zellleib (**Soma**, **Perikaryon**) und zwei Typen von Ausläufern, nämlich Dendriten (meist in Mehrzahl vorhanden) und *einem* Axon (Abb. 9.**1**, 9.**2**). **Dendriten** sind die „Empfangsstationen" des Neurons. Sie verzwei-

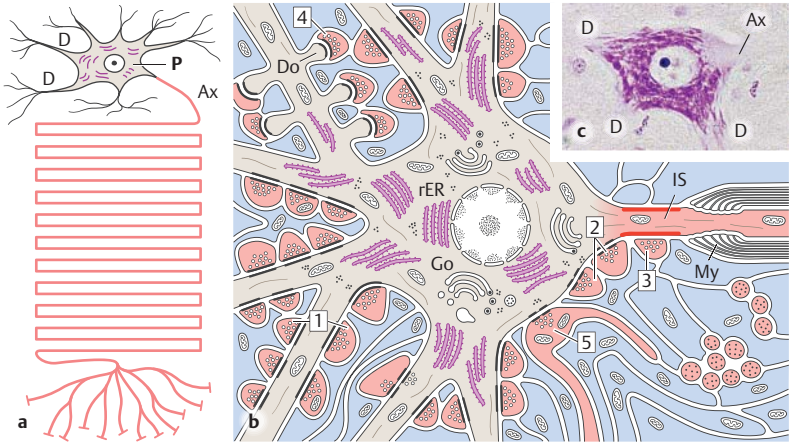


Abb. 9.1 **Multipolare Neurone**. **a Schema**: Perikaryon (**P**), Dendriten (**D**) und Axon (**Ax**, *rosa*). **b EM-Schema**: Perikaryon mit Fortsätzen und Synapsen, umgeben von Neuropil. Perikaryon und Dendriten *grau*, abgehendes Axon, quergeschnittene Axone und alle präsynaptischen Axon-Endknöpfe *rosa*. Astrozytenfortsätze *blau*. Nissl-Schollen (= Felder von rauem ER, **rER**) *violett*. **Do**, Dorn. **Go**, Golgi-Apparat. **IS**, Initialsegment des Axons mit subaxolemmalen Verdichtungen (*rot*), distal davon Beginn der Myelinscheide (**My**). Gezeigte Synapsen (jeweils die präsynaptische Struktur ist bezeichnet): axodendritisch (1), axosomatisch (2), axoaxonal (3). Oben links Dornensynapsen (4), unten rechts eine Synapse *en passant* (5). Beachte die engen Interzellulärspalten im Neuropil. **c** Perikaryon einer motorischen **Vorderhornzelle** (Rückenmark, Katze), Nissl-Färbung. Großer heller Kern mit deutlichem Nukleolus, Nissl-Schollen bis in die Dendriten reichend, im Ursprungskegel des Axons (**Ax**) dagegen fehlend. Vergr. 300fach (c).

gen sich meist in der engeren Nachbarschaft des Perikaryons, ihre Oberfläche ist dicht besetzt mit den Axonenden anderer Neurone. Das **Axon** (auch als Neurit bezeichnet) ist die „Ausgabeschiene" des Neurons, über diesen Ausläufer werden Nervenimpulse vom Perikaryon weggeleitet. Das Axon *samt* seiner Gliahülle wird als **Nervenfaser** bezeichnet (S. 186).

Die Axone können sehr unterschiedlich dick (bis 15 µm) und lang sein (bis 1 m). Dicke Axone, die den Impuls rasch leiten, sind stets von einer **Myelinscheide** umhüllt. Diese besteht aus Lipiden und Proteinen und ist Teil bestimmter Gliazellen. Das Axon gibt in manchen Fällen schon proximal Kollateraläste ab. Präterminal verzweigt sich das Axon stets in viele kleine Äste, die jeweils mit einer kolbenartigen Erweiterung (Endknopf, *Bouton*) enden. Der Endknopf tritt in Kontakt mit einem anderen Neuron oder einem Effektor (z.B. Muskelfaser) und bildet mit diesem eine **Synapse**, an der der Nervenimpuls „in Chemie übersetzt" und übertragen wird.

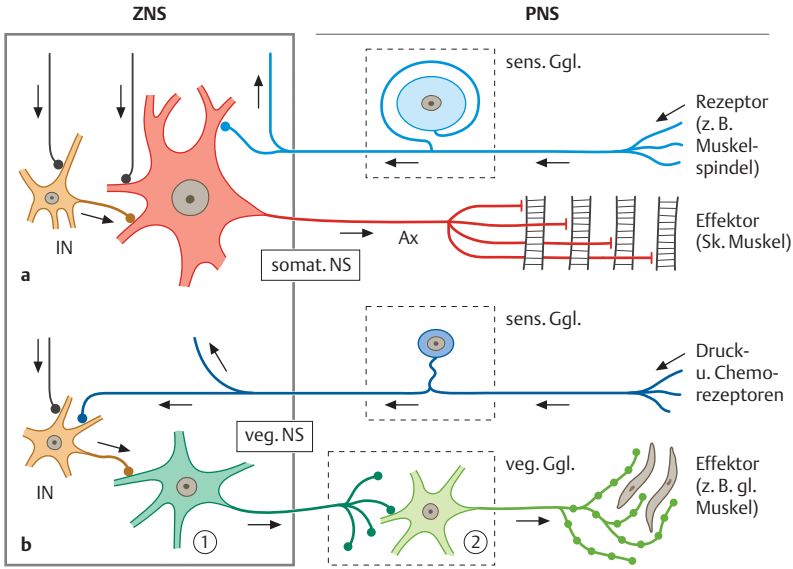


Abb. 9.2 **Verbindung zwischen zentralem und peripherem Nervensystem**, Darstellung unterteilt in somatisches und vegetatives Nervensystem (Schema). Sensorische Neurone *blau*. Motorisches Neuron *rot*, die terminalen Zweige des Axons bilden Synapsen an Skelettmuskelfasern. 1. und 2. efferentes Neuron des vegetativen NS *dunkelgrün* bzw. *hellgrün*. Das Axon des 2. Neurons besitzt präterminale Erweiterungen (Varikositäten, *hellgrüne Punkte*), aus denen Transmitter freigesetzt wird. Interneurone (**IN**) *gelb*. Die **Pfeile** deuten die Richtung der Erregungsleitung an.

Ein Neuron empfängt, je nach Größe seines Dendritenbaumes, Hunderte bis Hunderttausende von Synapsen und steht dadurch unter dem Einfluss zahlreicher vorgeschalteter Neurone. Seinerseits kann es aufgrund der **Aufzweigung seines Axons** zahlreiche nachgeschaltete Neurone beeinflussen. Auf diese Weise entstehen ganze Netzwerke von Neuronen.

9.1.2 Vorbemerkungen zu Gliederung, Entwicklung und Funktion des Nervensystems

Das Nervensystem kann nach verschiedenen anatomischen und funktionellen Kriterien untergliedert werden. Die Gliederungsmöglichkeiten werden hier nur soweit dargestellt wie für das Verständnis der Histologie nötig.

Zentralnervensystem (ZNS) und peripheres Nervensystem (PNS). Zum **ZNS** gehören Gehirn und Rückenmark. Beide zusammen sind von bindegewebigen Hüllen (harte und weiche Hirnhaut) umschlossen und von einem mit Hirnwasser (*Liquor cerebrospinalis*) gefüllten Spalt umgeben (S. 199). Zum **PNS** gehören die Nerven sowie Nervenzellansammlungen (*Ganglien*) außerhalb des ZNS. Nerven sind Bündel aus Nervenfasern, die das ZNS mit den in der Peripherie liegenden Sinnesorganen und Effektoren verbinden.

ZNS und PNS weisen histologische und funktionelle Unterschiede auf, dennoch gehören beide Abteilungen untrennbar zusammen. Dies wird schon dadurch deutlich, dass manche Neurone mit dem Perikaryon im ZNS liegen und mit dem Axon ins PNS ziehen oder dass das Perikaryon im PNS liegt und das Axon im ZNS endet (Abb. 9.**2**).

Weiße und graue Substanz sind primär makroskopische Begriffe, die aber etwas über die Histologie aussagen (Abb. 9.**3**): Die *weiße Substanz* besteht aus einer Ansammlung von *myelinisierten Nervenfasern*, die weiße Farbe beruht auf den optischen Eigenschaften des Myelins. Die *graue Substanz* ist reich an *Nervenzell-*

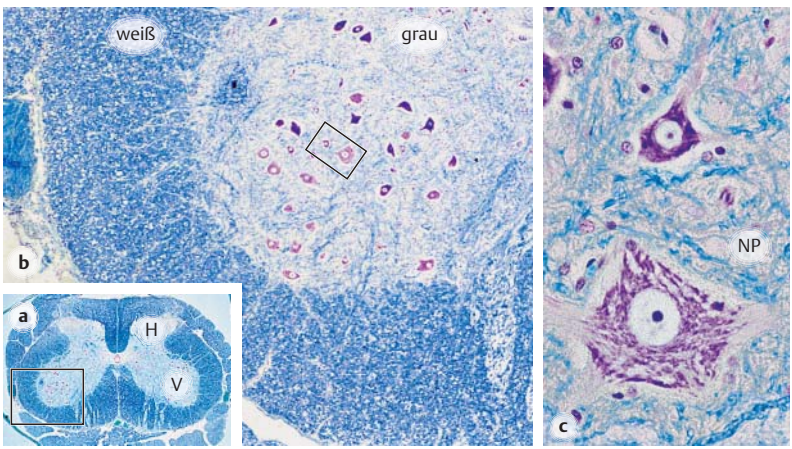


Abb. 9.**3** **Weiße und graue Substanz am Beispiel eines Querschnitts durch das Rückenmark** (Katze). Klüver-Barrera-Färbung. Die weiße Substanz ist hier kräftig blau gefärbt (dicht gepackte myelinisierte Fasern), die graue Substanz erscheint heller und enthält Perikaryen (violett gefärbt). **a** **Übersicht**. **H** und **V**, Hinter- und Vorderhorn. In der Umgebung des Rückenmarks sind Anschnitte von Spinalnervenwurzeln zu sehen. **b** Ausschnitt aus a. **c** Ausschnitt aus b. Zwei unterschiedlich große Perikaryen, dazwischen das Neuropil (**NP**) mit einigen myelinisierten Fasern. Die kleinen Zellkerne gehören großenteils zu Gliazellen. Vergr. 5fach (a), 38fach (b), 300fach (c). Gliederung des Rückenmarks s. auch Abb. 9.**17** auf S. 198.

perikaryen, während die myelinisierten Nervenfasern quantitativ zurücktreten (daher nicht weiß, sondern grau).

Im Hirn liegt die **weiße Substanz** überwiegend im Inneren (**Marklager**), sie enthält Faserbahnen (*Tractus*), d.h. Bündel von Nervenfasern gleicher Funktion. Im Rückenmark liegt die weiße Substanz außen und umgibt die graue Substanz wie ein Mantel. Die **graue Substanz** liegt im Hirn entweder an der Oberfläche (**Cortex**, S. 193) oder im Inneren (Kerngebiet, **Nucleus**). Im Rückenmark stellt die graue Substanz zusammenhängende Säulen dar, sie erscheint in Querschnitten als schmetterlingsförmige Region (Abb. 9.**3a**, 9.**17** auf S. 198). Im **PNS** wird die graue Substanz durch makroskopisch sichtbare Knötchen (**Ganglien**) repräsentiert.

In der grauen Substanz wird der Raum zwischen den Perikaryen vom **Neuropil** eingenommen. Dies ist die Bezeichnung für das scheinbar unüberschaubare Gewirr aus Dendriten, Nervenfasern und Gliazellfortsätzen. Die Analyse des Neuropils gelingt nur mittels spezieller Färbemethoden oder aufwändiger elektronenmikroskopischer Untersuchungen.

9

Richtung der Leitung. Die Richtung eines Impulses *zu* einem bestimmten Neuron, einer bestimmten Region oder schlechthin zum ZNS wird als **afferent** bezeichnet, die umgekehrte Richtung als **efferent**.

Somatisches (= animales) und vegetatives (= autonomes) NS. Das **somatische** NS befähigt den Organismus, sich mit der Umwelt auseinander zu setzen; das **vegetative** NS regelt das Innenleben des Körpers. Beide Abteilungen besitzen periphere und zentrale Anteile (Abb. 9.**2**). Das somatische NS erhält durch seine Afferenzen aus den Sinnesorganen und diversen Rezeptoren Informationen u.a. über die Außenwelt, seine Efferenzen ziehen zu den Skelettmuskeln. Das vegetative NS empfängt über seine Afferenzen Nachrichten aus den inneren Organen, seine Effektoren sind vor allem glatte Muskeln, Herz und Drüsen.

Entwicklung des Nervensystems

Nervengewebe ist seiner Entstehung nach eigentlich ein Epithel. Die Entwicklung des Nervensystems ist viel komplizierter als die aller anderen Organsysteme. Entscheidend ist vor allem, (a) dass die jungen, noch unreifen Neurone durch genau geregelte **Migration** ihren endgültigen Platz finden, (b) dass das erst danach **auswachsende Axon** zu den richtigen Zielzellen gelenkt wird und mit diesen Synapsen bildet. Andernfalls sterben die Neurone ab. Sie sind im Überschuss angelegt, ca. 50 % fallen während der Entwicklung dem programmierten Zelltod (Apoptose) anheim. Neurone sind **postmitotisch**.

Neuralrohr und Neuralleiste. Das Nervengewebe stammt aus dem **Ektoderm** (Einzelheiten s. S. 518 und Bücher der Embryologie). Die Entwicklung beginnt mit der Bildung der Neuralplatte, die sich zur Neuralrinne faltet und dann zum **Neuralrohr** schließt. Aus diesem geht das **ZNS** hervor. Das Lumen des Rohres wird als **Ventrikel** bezeichnet. Bei der Schließung des Neuralrohres siedeln sich Zellen ab, die beidseits dorsolateral vom Neuralrohr die **Neuralleiste** bilden. Aus dieser gehen die meisten Neurone und Gliazellen des **PNS** hervor, darüber

hinaus aber auch verschiedene endokrine Zellen (z.B. Nebennierenmark, S. 431; C-Zellen der Schilddrüse, S. 436) und Melanozyten (S. 531). Im Kopfbereich liefert die Neuralleiste außerdem Mesenchym, aus welchem u.a. Bindegewebe, Knorpel, Knochen und Zahnbein entstehen.

Werdegang der Zellen des ZNS. Die Wand des Neuralrohres besteht zunächst aus einem einfachen, später einem mehrreihigen Epithel (**Neuroepithel**). Es enthält die teilungsaktiven Vorläufer (Abb. 6.**6**, S. 79) der Neurone und der zentralen Glia (außer Mikroglia). Bald entstehen junge Neurone (**Proneurone**), die noch undifferenziert, aber bereits **postmitotisch** sind. Sie wandern nach einem räumlich und zeitlich festgelegten Plan zu ihren endgültigen Plätzen, erst danach lassen sie das Axon auswachsen und bilden den Dendritenapparat.

Teilungsfähigkeit. Gliazellen können zeitlebens unter bestimmten Umständen aus Vorläufern neu entstehen und sich vermehren. Für Nervenzellen gilt dies nicht ohne weiteres, eine Ausnahme bildet das regenerationsfähige 1. Neuron der Riechbahn (S. 556). Nach neuen Befunden gibt es zwar in bestimmten Hirnregionen (z.B. Hippocampus) von Säugern einschließlich des Menschen **neurale Stammzellen**, die sich in vitro auch zu Neuronen entwickeln und sich (zumindest bei der Maus) in vivo in manchen Hirnregionen (z.B. Hippocampus) sogar in das vorhandene Neuronensystem einfügen. Für die medizinische Praxis gilt bisher aber, dass untergegangene Nervenzellen nicht durch neue ersetzt werden.

Ruhemembranpotenzial und Aktionspotenzial

Einige wenige elektrophysiologische Grundkenntnisse sind erforderlich für das Verständnis der Strukturen im Nervengewebe und sollen daher hier kurz und vereinfacht dargestellt werden. Näheres s. Bücher der Physiologie.

Über der Plasmamembran jeder Zelle liegt ein elektrisches Feld, das sich in einer Spannungsdifferenz zwischen Innen- und Außenseite äußert: **Ruhemembranpotenzial** (S. 13). Es ist bei Nervenzellen (und Muskelzellen) besonders hoch (ca. –80 mV innen gegenüber außen). Dieser **polarisierte Zustand** der Membran beruht (a) auf einer Ungleichverteilung von K^+-Ionen (Konzentration innen hoch) und Na^+-Ionen (Konzentration außen hoch), die durch Ionenpumpen aufrechterhalten wird; (b) auf ungleicher Permeabilität der Plasmamembran für diese Ionen (die Leitfähigkeit der K^+-Kanäle in der ruhenden Membran ist viel höher als die der Na^+-Kanäle).

Die Öffnung der Na^+-Kanäle, z.B. induziert durch einen elektrischen Impuls, führt zur Verminderung der Spannungsdifferenz und nach Überschreiten einer Schwelle zum völligen Zusammenbruch des Membranpotenzials. Diese **Depolarisation** pflanzt sich entlang der Membran des Axons fort (**fortgeleitetes Aktionspotenzial**). Auf die Depolarisation folgt sofort (nach ca. 1 Millisekunde) die **Repolarisation**, d.h. die Wiederherstellung des Ausgangszustandes. Danach ist die Membran erneut erregbar (Voraussetzung für ein nächstes Aktionspotenzial). Diese elektrischen Phänomene sind die Grundlage für den raschen Informationsfluss im Nervensystem. Eine **Information** wird von einem Neuron in Form einer **Aktionspotenzial-Serie** (bis > 100 Aktionspotenziale pro Sekunde) über den Neuriten „verschickt“ und an den Synapsen (S. 176) auf andere Neurone übertragen.

Methodische Besonderheiten der Neurohistologie

Die mikroskopische Organisation des ZNS ist so komplex, dass das Bild völlig undurchschaubar wäre, wenn man alle Strukturen gleichzeitig darstellen wollte. Daher sind viele Spezialmethoden entwickelt worden, die jeweils nur eine oder einige wenige Strukturen sichtbar machen. Das Gesamtbild ergibt sich aus der Synthese der einzelnen Befunde.

Die Teile des Neurons sind im Routinepräparat nie alle gleichzeitig zu identifizieren. Die Perikaryen werden vorzugsweise durch die **Nissl-Färbung** sichtbar gemacht (Abb. 9.**1**), bei der sich Kern und Ergastoplasma mittels kationischer Farbstoffe besonders deutlich darstellen lassen. Die Methode nach **Klüver-Barrera** (Kombination von Nissl-Methode und Färbung mit dem Farbstoff Luxol-Fast-Blue) macht Perikaryen und myelinisierte Fasern gleichzeitig sichtbar (Abb. 9.**3**). Auch für die isolierte Darstellung der Myelinscheiden gibt es spezielle Techniken (**„Markscheidenfärbung“**). Durch Anfärbung des Zytoskeletts (**„Neurofibrillen“-Färbung**) können Perikaryon und Ausläufer sichtbar gemacht werden (Abb. 9.**22**, S. 211). Einzelne Neurone samt Perikaryon, Dendritenbaum und Axon-Anfang können durch eine besondere **Silberimprägnation (Golgi-Methode)** als „Schattenriss“ dargestellt werden (Abb. 9.**4**, 9.**5**). Synapsen und einzelne Teile von Neuronen können **immunhistochemisch** angefärbt werden. Die verschiedenen **Glia-Zellen** können durch spezielle Metallimprägnationen sowie durch immunhistochemische Färbungen sichtbar gemacht werden.

9.2 Bauelemente des Nervengewebes

9.2.1 Neurone: Typeneinteilungen nach Bau und Funktion

Bautypen. Das oben skizzierte Bauprinzip des Neurons ist zwar immer gleich, aber bezüglich Form und Größe des Perikaryons (Durchmesser 4–150 µm) sowie Zahl, Länge und Verzweigungsmuster der Fortsätze gibt es sehr viele Variationen (Abb. 9.**4**). Von den zahlreichen Bautypen werden hier nur einige aufgeführt. **Multipolar**: der weitaus häufigste Typ, mit zahlreichen Dendritenabgängen (z.B. motorische Neurone, Pyramidenzellen, Sternzellen). **Bipolar**: mit nur einem Dendriten und einem Axon (z.B. Ganglienzellen des Innenohres, bestimmte Retina-Neurone). **Pseudounipolar**: Dendrit und Axon sind an ihrem Ursprung zu einem gemeinsamen Stamm verschmolzen, der sich in einiger Entfernung vom Perikaryon T-förmig aufzweigt (primäre sensorische Neurone z.B. in den Spinalganglien, S. 208).

Weitere Spezifizierungen (z.B. *Pyramidenzelle*, *Sternzelle*, *Körnerzelle, Korbzelle*) beziehen sich auf die Form oder Größe des Perikaryons oder auf die Geometrie der Ausläufer. Ein bemerkenswerter Neuron-Typ ist die *Purkinje-Zelle* der Kleinhirnrinde: rundes Perikaryon mit 1–4 Dendritenstämmen und einem riesigen zweidimensionalen Dendritenbaum ähnlich einem Spalierbaum (S. 196).

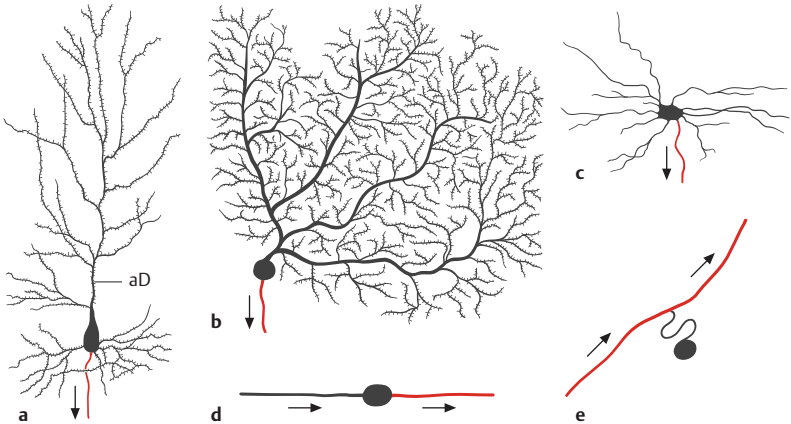


Abb. 9.4 **Verschiedene Typen von Neuronen**. Schematisierte Zeichnungen nach Golgi-Präparaten. Perikaryen und Dendriten *schwarz*, Axone *rot*. **a** **Pyramidenzelle** (Endhirnrinde) mit einem Apikaldendriten (**aD**) und Basaldendriten; alle Dendriten bedornt. **b** **Purkinje-Zelle** (Kleinhirnrinde). **c** **Multipolare Zelle** (Vorderhorn, Rückenmark). **d** **Bipolare Zelle**. **e** **Pseudounipolare Zelle**.

Funktionstypen. Neurone mit großem Perikaryon und langem Axon, das den Impuls von einer Region in eine andere, oftmals weit entfernte Gegend leitet, werden als **Projektionsneurone** (Golgi-Typ-I) bezeichnet. Solche mit kleinem Perikaryon und kurzem Axon, das seine Region nicht verlässt, heißen **Interneurone** (Golgi-Typ-II). Die Mehrzahl der Neurone im ZNS sind Interneurone. Sie verbinden andere Neurone oder Neuronengruppen innerhalb einer Region miteinander und haben große Bedeutung für die Informationsverarbeitung.

9.2.2 Teile des Neurons

Das **Perikaryon** ist das trophische Zentrum des Neurons (Abb. 9.**1**, 9.**3**), das alle Ausläufer mit den erforderlichen Syntheseprodukten versorgt. An zentraler Stelle liegt der *Zellkern*. Er ist meist groß und hell (= arm an Heterochromatin) und besitzt einen deutlichen *Nukleolus*. Das Zytoplasma enthält zahlreiche *Nissl-Schollen* (Ergastoplasma), die je nach Neurontyp grob oder fein sein können. Ultrastrukturell entspricht jede Nissl-Scholle einem Feld von *rauem ER*. Außerdem gibt es viele *freie Ribosomen*, mehrere *Golgi-Felder*, *Mitochondrien* sowie *Lysosomen*. Mit zunehmendem Alter häufen sich in manchen Neuronen Telolysosomen (S. 51) an, die lichtmikroskopisch als braune *Lipofuszingranula* imponieren. Einige Neurone,

die die Neurotransmitter Dopamin oder Noradrenalin synthetisieren, enthalten *Neuromelanin*, das zu einer schon makroskopisch sichtbaren Dunkelfärbung des entsprechenden Kerngebietes führt (Substantia nigra, Nucleus coeruleus). Das Zytoplasma ist vom *Zytoskelett* durchzogen (s.u.). Bis zu 25 % der Oberfläche des Perikaryons können mit Synapsen-Knöpfen besetzt sein, die meisten Synapsen sitzen jedoch an den Dendriten.

Die **Dendriten** entspringen mit breitbasigem Kegel vom Perikaryon und verjüngen sich nach distal. Raues ER, freie Ribosomen und Golgi-Apparat erstrecken sich noch ein Stück weit in die Dendriten (wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem Axon), fehlen aber in den terminalen Abschnitten. Die Dendriten mancher Neurone (z.B. Pyramidenzellen der Endhirnrinde, Purkinje-Zellen der Kleinhirnrinde) sind dicht mit **Dornen** (*dendritic spines*) besetzt. Dies sind stummelförmige Fortsätze, die die Oberfläche der Dendriten im Golgi-Präparat stachelig erscheinen lassen (Abb. 9.**5**) und die mit synaptischen Endknöpfen besetzt sind.

Das **Axon** beginnt mit einem schmalen Ursprungskegel (*Axonhügel*), in dem raues ER und Golgi-Apparat fehlen (LM: keine Nissl-Schollen, Abb. 9.**1c**). Direkt distal vom Axonhügel liegt das **Initialsegment**. In diesem Bereich ist die Plasmamembran besonders reich an Na^+-Kanälen und besonders leicht erregbar, hier werden die

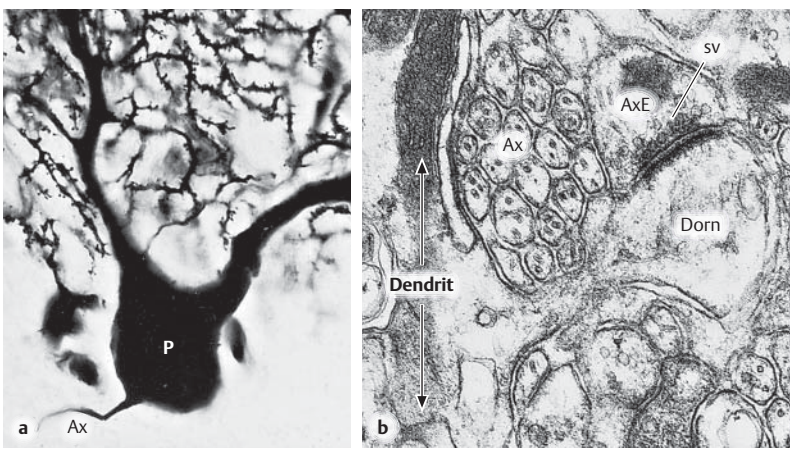


Abb. 9.5 **Dendritische Dornen** an Purkinje-Zellen (Kleinhirn). **a** Golgi-Präparation (Katze). Vom Perikaryon (**P**) gehen zwei Stammdendriten ab. Die kleineren Zweige sind bedornt. **Ax**, Axon. **b** EM (Ratte). Synapse zwischen einem Axonende (**AxE**) und Dorn. **sv**, synaptische Vesikel. **Ax**, ein Bündel vorbeiziehender markloser Axone im Querschnitt. Vergr. 540fach (a), 31 000fach (b).

fortgeleiteten **Aktionspotenziale** initiiert. Falls das Axon eine Myelinscheide (S. 186) besitzt, beginnt diese erst distal vom Initialsegment. Die Plasmamembran des Axons wird auch als **Axolemm**, das Zytoplasma als **Axoplasma** bezeichnet. Es enthält neben den Elementen des Zytoskeletts Mitochondrien sowie einzelne Vesikel und Lysosomen.

Das Axolemm des **Initialsegments** ist auf der Innenseite mit elektronendichtem Material behaftet. Dieses gilt als Äquivalentbild für den Proteinkomplex des Membranskeletts, durch den die Na^+-Kanäle in dieser Region festgehalten werden.

Zytoskelett und axonaler Transport

Das **Zytoskelett** des Neurons (Abb. 9.**6**) besteht aus Mikrotubuli (= *Neurotubuli*), Intermediärfilamenten (= *Neurofilamenten*) sowie Aktinfilamenten. Letztere bilden das unter der Plasmamembran liegende Stützgerüst und sind verbunden mit dem *Membranskelett*, das u.a. Spektrine, Dystrophine und assoziierte Proteine enthält (S. 21). Zu den Aufgaben des neuronalen Zytoskeletts gehören die mechanische **Stabilisierung** der Ausläufer und der **Transport** von Organellen und Proteinen innerhalb der Ausläufer.

Im Axon sind alle Mikrotubuli gleichsinnig mit ihrem Plus-Ende nach distal orientiert, die Dendriten enthalten auch umgekehrt ausgerichtete Mikrotubuli. Durch **Mikrotubulus-assoziierte Proteine (MAPs)** werden die Mikrotubuli stabilisiert, versteift und miteinander sowie mit den Neuro- und Aktinfilamenten zu einem dichten räumlichen Netz verknüpft. Außerdem regeln die MAPs den seitlichen Abstand zwischen den Neurotubuli. Erwähnenswert ist, dass in den Ausläufern unterschiedliche MAPs vorherrschen: In den Dendriten u.a. MAP 2 (geeignet zur immunhistochemischen Identifizierung von Dendriten), in den Axonen u.a. die **τ(tau)-Proteine**, die auch in der Neuropathologie von Bedeutung sind.

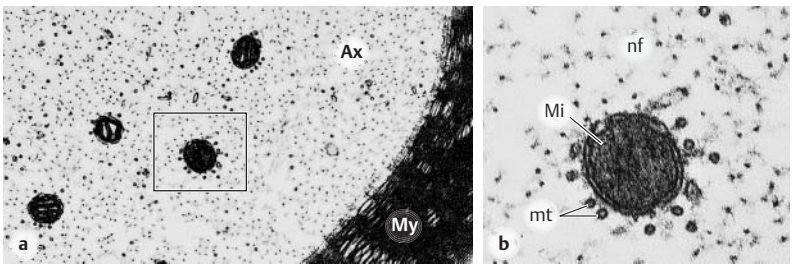


Abb. 9.**6** **Mikrotubuli und Neurofilamente** im Axoplasma (**Ax**) einer peripheren Nervenfaser. **My**, Myelinscheide. Alle hier gezeigten Mitochondrien (**Mi**) sind von Mikrotubuli (**mt**) umgeben (morphologischer Ausdruck für den axonalen Transport entlang den Mikrotubuli). **nf**, Neurofilamente. b zeigt den markierten Ausschnitt aus a. Vergr. 20 000fach (a), 60 000fach (b).

Bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. Alzheimer-Krankheit) häufen sich in den betroffenen Neuronen Aggregate von hyperphosphorylierten τ-Proteinen in Form abnormer fibrillärer Strukturen („*neurofibrillary tangles*“) an.

Axonaler Transport. Da im ausgewachsenen Axon keine nennenswerte Proteinsynthese stattfindet, ist ein ständiger Transport zwischen Perikaryon und Axonende notwendig (Abb. 3.**7**, S. 26). Alle erforderlichen Zellorganellen, Strukturproteine, Enzyme, Membranen (z.B. für die Synthese und Verpackung von Überträgersubstanzen im Axonende) werden im Perikaryon zusammengebaut und durch den **anterograden Transport** nach distal verschickt: Mitochondrien, Vesikel und Membran-verpackte Stoffe über den *schnellen Transport* (bis 40 cm/Tag); im Axoplasma gelöste Proteine über den *langsamen Transport* (bis 0,4 cm/Tag). Im Axonende werden abgenutzte Membranen und Organellen in autophagische Vakuolen verpackt und durch den **retrograden Transport** (bis 20 cm/Tag) zum Perikaryon zurückgeliefert, um dort abgebaut zu werden. Auf diese Weise gelangen auch Stoffe, die am Axonende durch Endozytose aufgenommen wurden, ins Perikaryon. Für den schnellen anterograden sowie den retrograden Transport sind die *Neurotubuli* samt den zugehörigen Motorproteinen *Kinesin* (Richtung Plus-Ende) und *Dynein* (Richtung Minus-Ende) verantwortlich.

9.2.3 Synapse

Interneuronale Synapsen sind spezifische Zellkontakte, an denen die Information von einem Neuron (meist vom Axonende) auf ein anderes Neuron (meist auf einen Dendriten) weitergegeben wird (**Neurotransmission**).

Der phylogenetisch ältere Typ ist die **elektrische Synapse**, die zwei Neurone elektrotonisch koppelt. Im Unterschied dazu ist an der **chemischen Synapse** die Kontinuität der „Leitung“ unterbrochen. Zwischen der Plasmamembran des Axonendes und des Empfängerneurons besteht ein Spalt, der von der elektrischen Erregung nicht übersprungen werden kann. Die Information wird durch Vermittlung eines **chemischen Überträgerstoffes** (**Neurotransmitter**) weitergegeben.

Elektrische Synapse

Die elektrische Synapse entspricht einem Zellkontakt vom Typ der **Gap junction** (S. 39), die Übertragung verläuft ohne Verzögerung und ist in beiden Richtungen möglich. Elektrische Synapsen kommen z.B. in der Retina und in der Kleinhirnrinde vor, sie sind im reifen ZNS von Säugern viel weniger häufig als die chemischen.

Chemische Synapse: Grundsätzliche Struktur und Funktion

Die chemische Synapse ist Angriffspunkt für **therapeutisch** eingesetzte Pharmaka (z.B. Psychopharmaka, Antiepileptika), manche **Rauschgifte** (z.B. Cocain), manche **Kampfgifte** (z.B. Organophosphate) sowie für einige **Neurotoxine**.

Im Folgenden wird nur die typische interneuronale Synapse besprochen. Die Bauweise anderer Synapsen (z.B. an Sinneszellen, an Muskelfasern) wird in anderen Kapiteln dargestellt. Die strukturellen Komponenten (Abb. 9.**1**, 9.**5**, 9.**7**) der interneuronalen Synapse sind

- **präsynaptische Membran**, die im typischen Fall einem **Axonende** gehört,
- **synaptische Vesikel** (Durchmesser meist ca. 50 nm) im Zytoplasma der präsynaptischen Struktur,
- **synaptischer Spalt** (Breite meist 20–30 nm),
- **postsynaptische Membran** des Empfängerneurons.

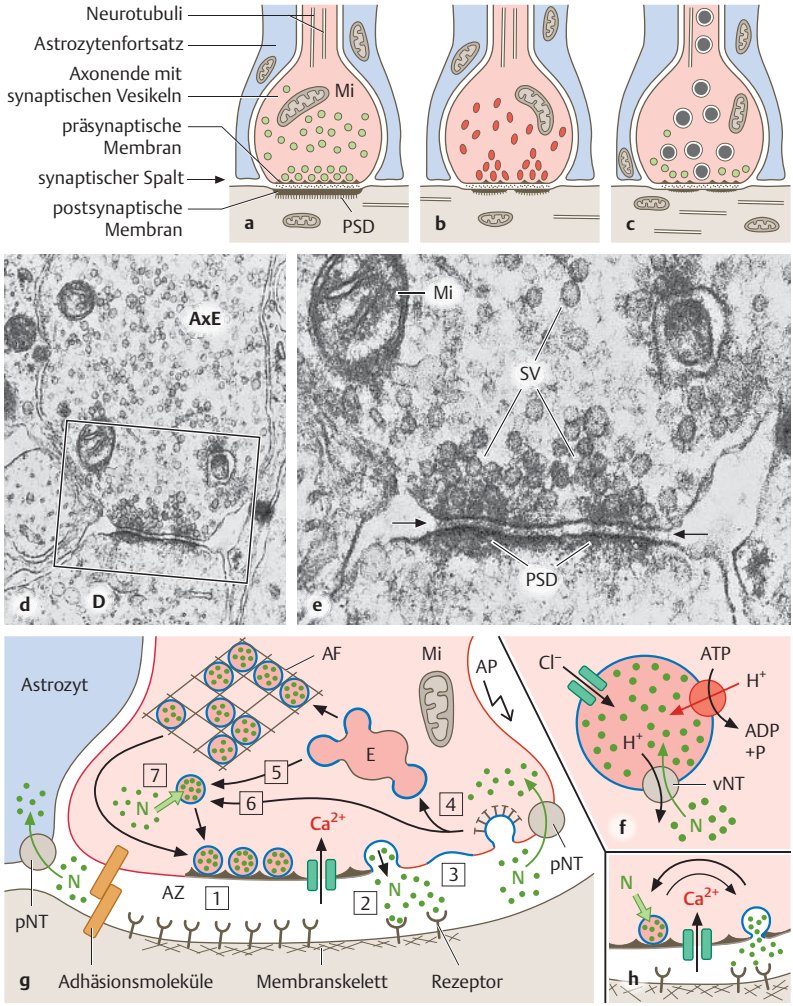
Nach Ankunft eines Aktionspotenzials am Axonende entleert eine gewisse Zahl von synaptischen Vesikeln ihren Inhalt durch **Exozytose** in den synaptischen Spalt. Die Vesikelmembran wird durch **Endozytose** ins Axonende zurückgeholt und mehrfach wiederverwendet (Rezirkulation, S. 181). Der freigesetzte Neurotransmitter diffundiert durch den Spalt und bindet sich an **Rezeptormoleküle** der postsynaptischen Membran. Dies ruft elektrophysiologische Veränderungen der Membran hervor. Unter bestimmten Bedingungen wird das Empfängerneuron hierdurch dazu veranlasst, seinerseits ein Aktionspotenzial zu generieren. Die Übertragung an der chemischen Synapse verläuft mit einer **Verzögerung** (Latenz; ca. 0,5 msec), da die oben skizzierten Ereignisse Zeit brauchen, und sie ist nur in einer Richtung möglich („*Ventilfunktion*"). Schließlich ist die ungestörte Synapsenfunktion abhängig von der raschen **Beseitigung des Transmitters** aus dem synaptischen Spalt, hierfür gibt es verschiedene Mechanismen (S. 181).

Die genauen **Orte der Neurotransmission** sind ultrastrukturell durch umschriebene Verdichtungen an den prä- und postsynaptischen Membranen (Auflagerung von elektronendichtem Material auf der Innenseite) gekennzeichnet. Die präsynaptischen Verdichtungen samt den daran haftenden Vesikeln (insgesamt als **aktive Zonen** bezeichnet) markieren die Orte der Exozytose, die **postsynaptischen Verdichtungen** (*postsynaptic densities*) markieren den Sitz der Rezeptormoleküle. Synapsen im ZNS sind häufig von Astrozytenfortsätzen bedeckt und dadurch gegenüber der Umgebung abgeschirmt. – In manchen Fällen wird der Transmitter nicht nur aus dem Ende des Axons, sondern auch aus präterminalen Axonanschwellungen (**Varikositäten**) freigesetzt (Synapse *en passant*) (Abb. 9.**1**).

Klassifizierung der chemischen Synapsen

Nach der **Position** des Endknopfes am postsynaptischen Neuron sind zahlreiche Typen zu unterscheiden, von denen hier nur einige genannt werden (Abb. 9.**1**):

- *axodendritische* Synapsen (häufigster Typ) zwischen Axonende und einem Dendriten, hier entweder am Schaft oder an einem Dorn (Abb. 9.**5**);
- *axosomatische* Synapsen zwischen Axonende und einem Perikaryon;
- *axoaxonale* Synapse zwischen Axonende und dem Initialsegment oder dem unmittelbar präterminalen Abschnitt eines anderen Axons.



Auf weitere spezifische Synapsentypen (dendrodendritisch, somatosomatisch, synaptische Glomeruli usw.) soll hier nicht eingegangen werden (s. Bücher der Neuroanatomie).

Nach der **Funktion** unterscheidet man
- exzitatorische (= erregende) Synapsen und
- inhibitorische (= hemmende) Synapsen.

Die Funktion einer Synapse ist abhängig vom Typ des Transmitters sowie vom Typ der Rezeptoren in der postsynaptischen Membran. Die **Summe** der Einflüsse, die durch die zahlreichen Synapsen auf ein Neuron einwirken, entscheidet darüber, ob das Neuron vorübergehend „ruhig gestellt" wird oder ob am Initialsegment seines Axons ein neues Aktionspotenzial entsteht.

Die Struktur einer Synapse erlaubt zwar keine sicheren Schlüsse auf ihre spezifische Funktion, hierfür sind besondere Methoden erforderlich (z.B. histochemischer Nachweis des Transmitters oder eines für die Transmittersynthese nötigen Enzyms). Aber folgende Merkmale können als Anhalt dienen (Abb. 9.**7a, b**): **Erregende Synapsen** sind häufig vom axodendritischen Typ; die Vesikel sind rund, die postsynaptische Verdichtung ist breiter als die präsynaptische (Gray-Typ-I, *asymmetrischer Typ*). **Hemmende Synapsen** enthalten neben runden viele ovale Vesikel, die prä- und postsynaptischen Verdichtungen sind etwa gleich breit (Gray-Typ-II, *symmetrischer Typ*).

◀ Abb. 9.**7** **Synapsen-Typen**. **a**–**c** Schemata: **a** Asymmetrischer Typ (erregend). **b** Symmetrischer Typ (hemmend). **c** Peptiderge Synapse. **d**, **e** **Axodendritische Synapse** (asymmetrischer Typ, Hirnstamm, Ratte), Übersicht und Ausschnittsvergrößerung. **AxE**, Axonende. **D**, Dendrit. Der synaptische Spalt (**Pfeile**) enthält filamentöses Material. Eine Fraktion von synaptischen Vesikeln (**sv**) liegt nahe der präsynaptischen Membran (aktive Zonen), die übrigen liegen im Axoplasma verteilt (Reserve-Vorrat). **PSD**, postsynaptische Verdichtungen. **Mi**, Mitochondrium. Vergr. 19 000fach (d), 50 000fach (e). **f** **Anreicherung von Neurotransmitter** (**N**) (*hellgrün*, synthetisiert im Axoplasma) im synaptischen Vesikel durch einen vesikulären Neurotransmitter-Transporter (**vNT**) (Bergauf-Transport im Austausch gegen Protonen). Die treibende Kraft ist die vesikuläre H^+-ATPase. **g** **Entleerung und Rezirkulation der synaptischen Vesikel**. **(1)** Die sofort verfügbaren Vesikel liegen der präsynaptischen Membran an (aktive Zone, **AZ**). **(2)** Das Aktionspotenzial (**AP**) induziert lokalen Einstrom von Ca^{2+}, Exozytose des Neurotransmitters. **(3)** Die Vesikelmembran (*blau*) wird vorübergehend Teil der präsynaptischen Membran. **(4)** Kompensatorische Clathrin-vermittelte Endozytose der Vesikelmembran und vorübergehende Integration in die Membran eines Endosoms (**E**). **(5)** Von dort Abschnürung eines neuen Vesikels; **(6)** dieses kann auch ohne den Umweg über das Endosom entstehen. **(7)** Auffüllung des Vesikels mit Transmitter und Rückkehr zur aktiven Zone. Vesikel des Reserve-Vorrates durch Aktinfilamente (**AF**) festgehalten. Beseitigung des Transmitters aus dem synaptischen Spalt: Rückaufnahme durch verschiedene plasmalemmale Neurotransmitter-Transporter (**pNT**) ins Axonende (und in Astrozytenfortsätze, dies gilt nur für Aminosäuren). **h** **Alternativer Mechanismus** („Kiss-and-run"): Ausschüttung des Transmitters durch eine kleine Fusionspore, sofort darauf Abschnürung des Vesikels zurück ins Axonende, Füllung mit Neurotransmitter und Rückkehr in den Vorrat. Beide Mechanismen (Bild g und h) können an derselben Synapse vorkommen.

Die **Neurotransmitter** lassen sich in verschiedene chemische Gruppen einteilen. Die Synapsen und das zugehörige präsynaptische Neuron werden jeweils nach dem Transmitter benannt, mit dem sie „arbeiten" (z.B. cholinerg, dopaminerg, glutamaterg usw.). Nur einige weit verbreitete Überträgerstoffe seien hier genannt:

- **Acetylcholin:** erregend oder hemmend, je nach Rezeptor.
- **Monoamine:** z.B. *Dopamin*, *Noradrenalin*, *Adrenalin*, *Serotonin*, *Histamin*. Wirkungen abhängig vom Rezeptor.
- **Aminosäuren:** z.B. *Glutamat* (wichtigster erregender Transmitter im ZNS), γ-Aminobuttersäure (= *GABA*, wichtigster hemmender Transmitter im ZNS), *Glycin* (meist hemmend).
- **Peptide** (= Neuropeptide): z.B. Tachykine (Substanz P u.a.), Cholezystokinin (*CCK*), vasoaktives intestinales Peptid (*VIP*), endogene Opioide.

Dabei ist anzumerken, dass viele Peptide nicht als Neurotransmitter, sondern als **Neuromodulatoren** fungieren, d.h. ihre Wirkung ist nicht kurz und rasch wie die der klassischen Transmitter, sondern langsam einsetzend und lang anhaltend. Nicht selten kommen Neuropeptide gemeinsam mit klassischen Transmittern in demselben präsynaptischen Endknopf vor (Co-Lokalisation) und werden zusammen mit ihnen ausgeschüttet. Einige Neuropeptide werden auch von endokrinen Zellen des Verdauungskanals gebildet und fungieren dort als Hormone (S. 440).

NO (Stickstoffmonoxid) ist ein unkonventioneller Neurotransmitter oder Neuromodulator (*nitrerge* Neurone), der auch von verschiedenen nicht-neuronalen Zellen (z.B. Endothel) freigesetzt wird. NO ist ein Gas und daher membrangängig, es wird bei Bedarf akut gebildet (NO-Synthase). Sein Angriffsort liegt im Intrazellulärraum der Erfolgszellen. NO spielt sowohl im ZNS als auch in der Peripherie (z.B. im enterischen NS, S. 370) eine Rolle. Eine wichtige NO-Wirkungen in der Peripherie ist die Erschlaffung der glatten Muskulatur (S. 235, 245, 485).

Neurosekretion bedeutet Abgabe eines biologisch aktiven Stoffes (meist eines Neuropeptids) aus dem Axonende ins Blut. In solchen Fällen liegt das Axonende nicht einem postsynaptischen Neuron an, sondern einer Kapillare. Der ausgeschüttete Stoff erreicht seine Zielzellen auf dem Blutwege und erfüllt damit die klassische Definition eines **Hormons** (in diesem Fall **Neurohormon**). Beispiele: hypothalamische Steuerhormone und Hormone des Hypophysenhinterlappens (Abb. 18.**4**, S. 420). Abgesehen von dieser Besonderheit verhalten neurosekretorische Neurone sich wie echte Mitglieder des Nervensystems.

Weitere Struktur-Funktions-Beziehungen

Die **synaptischen Vesikel** sind meist 50 nm groß und erscheinen meist leer (*clear vesicles,* Durchmesser 30–60 nm). In dopaminergen und noradrenergen Synapsen dagegen zeigen die Vesikel oft ein elektronendichtes Zentrum (*dense core vesicle,* 40–100 nm). Peptidhaltige Vesikel sind relativ groß (ca. 100 nm) und mit elektronendichtem Inhalt gefüllt (Abb. 9.**7c**). Die **Synthese der Transmitter** (außer den Peptiden) findet überwiegend im

Axoplasma des Endknopfes statt. Eine vesikuläre **Protonen-ATPase** sorgt für einen sauren pH in den Vesikeln. Die Transmitter werden mittels eines **Transporters** (im Austausch gegen Protonen) in den Vesikeln angereichert. (Abb. 9.**7f**). Die für die Transmittersynthese nötigen Enzyme werden vom Perikaryon geliefert. Peptide können nur im Perikaryon synthetisiert werden. Sie gelangen durch den schnellen axonalen Transport in Vesikeln zum Axonende.

Entleerung und Rezirkulation der synaptischen Vesikel. (Abb. 9.**7g**). Vorbedingung für die **Exozytose** des Neurotransmitters ist die Fusion der Vesikelmembran mit der präsynaptischen Membran. Die Fusion ist das Ergebnis einer Reaktionskette, an der zahlreiche Proteine beteiligt sind (S. 47, 60). Ein ultrastrukturelles Äquivalentbild für diese **„Proteinmaschinerie“** sind die **präsynaptischen Verdichtungen in den aktiven Zonen**. Ein wichtiger Schritt in der Reaktionskette besteht darin, dass die **SNARE-Proteine** (S. 60) der Vesikelmembran und der Plasmamembran miteinander einen Komplex bilden und die Membranen dadurch so nah zusammenbringen, dass die Fusion zustande kommt. Die Vermittlung zwischen dem auslösenden Aktionspotenzial und dem Exozytose-Ereignis geschieht durch lokale Erhöhung der axoplasmatischen **Ca^{2+}-Ionen-Konzentration** (Ca^{2+}-Einstrom nach Öffnung von spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanälen in der aktiven Zone).

Bei den synaptischen Vesikeln können zwei Fraktionen unterschieden werden: Die Vesikel des **sofort verfügbaren Vorrats** liegen im Bereich der aktiven Zonen und sind bereits lose an der präsynaptischen Membran befestigt. Die Vesikel des **Reserve-Vorrats** werden in einiger Entfernung von der präsynaptischen Membran durch Bindung an das Aktin-Zytoskelett festgehalten. Auf diesen Vorrat wird bei erhöhter Aktivität der Neurotransmission zurückgegriffen.

Nach erfolgter Exozytose werden die Membranen der synaptischen Vesikel durch Clathrin-vermittelte **Endozytose** ins Axonende zurückgeholt, erneut mit Transmitter gefüllt und können zur aktiven Zone zurückkehren (Dauer der Rezirkulation mehrere Sekunden). Bei einer Sonderform der Transmitterfreisetzung (Abb. 9.**7h**) bildet sich nur eine kleine Fusionspore, danach zieht sich das Vesikel sofort zurück, wird erneut gefüllt und steht sofort wieder zur Verfügung (Dauer der Rezirkulation < 1 sec). – Bei den Endozytose-Vorgängen gelangen auch Stoffe aus dem Extrazellulärraum ins Axonende, z.B. neurotrophe Faktoren, einige Neurotoxine und neurotrope Viren (s.u.).

Die **postsynaptischen Verdichtungen** sind ein Äquivalentbild für den Komplex aus Rezeptormolekülen und Membranskelett-Elementen, die dafür sorgen, dass die Rezeptoren in dieser Membranregion konzentriert bleiben. Die Rezeptordichte kann durch Endo- und Exozytose von Rezeptor-haltigen Arealen der postsynaptischen Membran reguliert werden. Aktive Zonen und postsynaptische Verdichtungen liegen sich immer genau gegenüber. Der Zusammenhalt der beiden Membranen wird durch **Zelladhäsionsmoleküle** vermittelt, die den synaptischen Spalt durchspannen (z.B. E- oder N-Cadherin, Puncta adhaerentia außerhalb der aktiven Zone).

Die rasche **Beseitigung des Transmitters** aus dem synaptischen Spalt ist Voraussetzung für die ungestörte Funktion der Synapse. In cholinergen Synapsen wird die Überträgersubstanz (Acetylcholin, ACh) durch die **Acetylcholinesterase** (AChE) gespalten. Cholin wird durch einen Transporter ins Axonende zurückgenommen und zur Neusynthese von ACh wiederverwendet. Das AChE-Protein befindet sich (außer bei der motorischen Endplatte, S. 225) an der Außenseite der postsynapti-

schen Membran, in der es durch kovalente Bindung an ein Transmembranprotein verankert ist. In den anderen Synapsen (Monoamine, Aminosäuren) werden die Überträger durch spezifische **plasmalemmale Transporter** ins Axonende zurückgeholt und wiederverwendet. Glutamat, Glycin und GABA werden zusätzlich auch von den umliegenden **Astrozyten** aufgenommen und verstoffwechselt; die Metaboliten von Glutamat und GABA werden den Axonenden zur Neusynthese zurückgegeben.

Verschiedene bakterielle **Neurotoxine** aus Clostridien (z.B. Tetanustoxin, Botulinumtoxine) gelangen durch Endozytose ins Axonende und zerstören hier bestimmte SNARE-Proteine, sodass die Transmitter-Exozytose unmöglich wird. (Folge: Funktionsausfall der betroffenen Synapsen). – **Neurotrophe Faktoren** (verschiedene Neurotrophine wie z.B. NGF = *nerve growth factor* und andere) sind Proteine, die von postsynaptischen Zielzellen sezerniert, vom präsynaptischen Axonende durch Rezeptor-vermittelte Endozytose aufgenommen und retrograd ins Perikaryon transportiert werden. Bestimmte Populationen von Neuronen benötigen für Entwicklung, Überleben und möglicherweise auch Regeneration spezifische Faktoren. Auch Gliazellen produzieren solche Stoffe, und auch präsynaptische Neurone können neurotrophe Faktoren sezernieren und dadurch postsynaptische Neurone beeinflussen. Abgesehen von der biologischen Bedeutung solcher Faktoren knüpft sich an sie die Hoffnung, dass sie eines Tages zur Behandlung **neurodegenerativer Erkrankungen** eingesetzt werden könnten.

Transneuronaler Transport. Das physiologische Zusammenspiel von **Exozytose**, **Endozytose** und **axonalem Transport** macht es möglich, dass Stoffe von einem Neuron in das nächste weitergegeben werden, sowohl anterograd als auch retrograd. Das erklärt, wie **neurotrope Viren** (z.B. Erreger der Kinderlähmung = Poliomyelitis, der Tollwut = Rabies) und **Neurotoxine** (z.B. Tetanustoxin) Zugang zum ZNS gewinnen und in manchen Fällen sich darin auch von Neuron zu Neuron ausbreiten können. Bemerkenswert ist, dass das Tetanustoxin vor allem inhibitorische Interneurone im Rückenmark und Hirnstamm befällt, die normalerweise die Motoneurone hemmen (Folge: generalisierte Muskelkrämpfe, „Wundstarrkrampf"). – In der experimentellen Neuroanatomie nutzt man diese physiologischen Transportwege aus, um neuronale Verknüpfungen aufzuklären.

9.2.4 Glia

Gliazellen sind zehnmal häufiger als Neurone, sie sind zwar nicht direkt an der Informationsübermittlung beteiligt, aber für die Funktion der Neurone unentbehrlich. Die **zentrale Glia** kann in Makro- und Mikroglia eingeteilt werden (Abb. 9.**8**). Die Makroglia stammt aus dem Neuralrohr, ist also ektodermaler Abkunft, die Mikroglia stammt aus dem Mesenchym. Die wichtigsten Zelltypen der Makroglia sind *Astrozyten* (mechanische und metabolische Aufgaben), *Oligodendrozyten* (Myelinscheidenbildung), und *Ependymzellen* (Auskleidung der inneren Liquor-

räume, S. 201). Die *Mikrogliazellen* dienen der Abwehr. Alle genannten Gliazellen (außer Ependym) besitzen zahlreiche Ausläufer, die man bei üblichen histologischen Färbungen nicht erkennt. Im Gegensatz zu Nervenzellen können Gliazellen proliferieren. Die Mehrzahl der Hirntumoren geht von Gliazellen aus.

Die **periphere Glia** stammt aus der Neuralleiste. Die wichtigsten Zelltypen sind *Schwann-Zellen* (Myelinscheidenbildung) und Mantel- oder *Satellitenzellen* (Umhüllung der peripheren Ganglienzellen). Sie werden auf S. 186ff. und S. 209 besprochen.

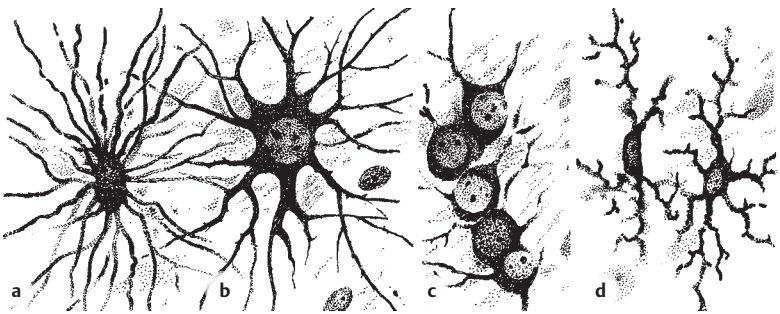


Abb. 9.8 **Gliazellen des ZNS**, halbschematische Zeichnungen nach Versilberungspräparaten (Darstellung des Zellleibes samt den Ausläufern). a, b **Astrozyten**, fibrillärer und protoplasmatischer Typ. c **Oligodendrozyten**. Die Myelin-bildenden Enden der Ausläufer sind nicht dargestellt. d **Mikrogliazellen** im ruhenden Zustand. Aus Kahle [39].

Astroglia

Astrozyten sind die häufigsten Gliazellen im ZNS. Mit Spezialmethoden (Metallimprägnationen, Immunhistochemie) können sie als sternförmige Zellen dargestellt werden, daher ihr Name. Bei der immunhistochemischen Anfärbung wird das Vorkommen eines Astrozyten-spezifischen Proteins ausgenutzt (**GFAP** = *glial fibrillary acidic protein*), aus dem die ultrastrukturell sichtbaren **Intermediärfilamente** bestehen (Abb. 9.**9**). Die Filamente verleihen den Astrozytenausläufern mechanische Stabilität, wodurch sie im ZNS die Stützfunktion übernehmen können, die in anderen Organen vom bindegewebigen Stroma erfüllt wird; dieses fehlt im ZNS. Nach dem Filamentreichtum unterscheidet man **fibrilläre** und **protoplasmatische Astrozyten**. Der fibrilläre Typ herrscht in der weißen Substanz und an der Oberfläche des ZNS vor, der protoplasmatische Typ liegt vorwiegend in der grauen Substanz.

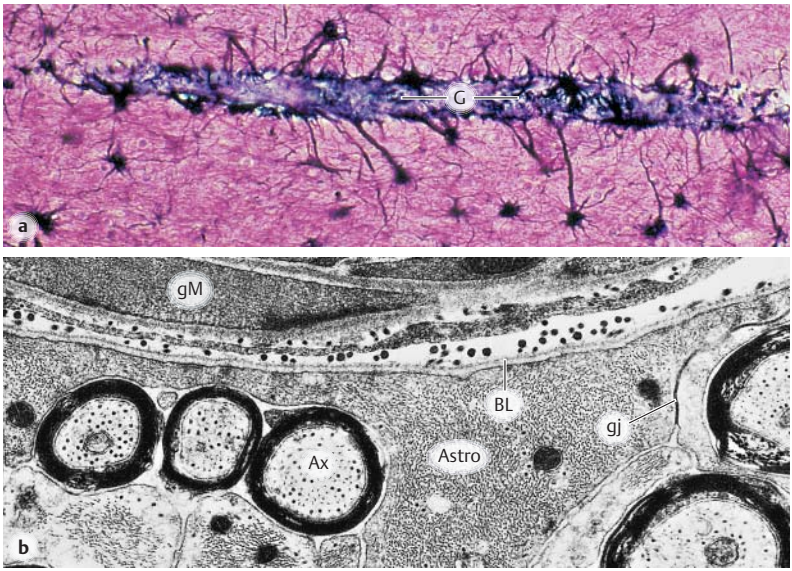


Abb. 9.9 **Gliagrenzmembran am Beispiel der Membrana limitans glialis perivascularis**. a **Astrozyten** (*schwarz* gefärbt durch Goldsublimat-Technik) in der weißen Substanz (Endhirn, Hund). Viele Astrozytenfortsätze enden in enger Nachbarschaft zu einem hier längs verlaufenden Gefäßkanal (**G**). b **Astrozyten-Endfuß** (**Astro**), der an den perivaskulären Raum grenzt (EM-Bild, N. opticus, Maus); im Zytoplasma zahlreiche quergeschnittene Intermediärfilamente. **BL**, Basallamina der Gliazelle. Im perivaskulären Raum quergeschnittene Kollagenfibrillen und Fortsatz eines pialen Fibroblasten. **gM,** glatte Muskelzelle der Arteriole. **Ax**, myelinisierte Axone. **gj**, Gap junction. Vergr. 200fach (a), 11 000fach (b).

Die Astrozyten sind durch **Gap junctions** zu einem funktionellen Netz gekoppelt, welches das ganze ZNS durchzieht. Astrozytenausläufer füllen überall die Lücken zwischen Nervenzellperikaryen, Dendriten, Axonen und Gefäßen. Lamellenförmige Astrozytenfortsätze bedecken Synapsen und umhüllen Bündel von dünnen marklosen Axonen (Abb. 9.**1**). An der Grenze zu nicht-neuronalen Geweben (an der Oberfläche des ZNS und um Blutgefäße herum) bilden Astrozytenausläufer mit flächigen Endfüßen eine durchgehende Grenzschicht. Diese erscheint lichtmikroskopisch wie eine Membran und wird daher als **Gliagrenzmembran** (*Membrana limitans glialis superficialis* bzw. *perivascularis*) bezeichnet. Sie ist auf der Außenseite mit einer durchgehenden **Basallamina** bedeckt, die von den Astrozyten gebildet wird (Abb. 9.**9**, 9.**18** auf S. 200).

Der **Extrazellulärraum des ZNS** nimmt zwar nicht weniger als 20 % des Gesamtvolumens ein, die Spalten zwischen den vielen Zellfortsätzen sind aber außerordentlich eng (oft nur 20 nm) und gewunden, was die freie Diffusion von Stoffen vermutlich behindert. Ein großer Anteil dieses Extrazellulärraum-Labyrinths wird von den Plasmamembranen der Astrozyten gesäumt.

Die **Funktionen der Astrozyten** sind vielfältig. Die **Stützfunktion** wurde schon erwähnt. Mit diversen Transportmechanismen und Ionenkanälen in ihrer riesigen Oberfläche kontrollieren die Astrozyten die **Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit** (z.B. Aufnahme und Metabolismus von Neurotransmitter-Substanzen; Konstanthaltung der extrazellulären K^+-Konzentration, die durch die Aktivität der Neurone anzusteigen droht). Bei Zerstörung von zentralem Nervengewebe (z. B. infolge von Verletzungen, Gefäßverschlüssen oder neurodegenerativen Erkrankungen) proliferieren die Astrozyten, vergrößern sich, exprimieren vermehrt GFAP und umgeben das verletzte Areal mit einer **Glianarbe**. Unter bestimmten Bedingungen können Astrozyten als Antigen-präsentierende Zellen fungieren.

Sonderformen der Astroglia. Eine Frühform der Astroglia sind lange Zellen, die die ganze Wand des Neuralrohres radiär durchspannen (*radiäre Glia*). Sie dienen den jungen Neuronen bei der Wanderung als Leitschienen. Nach Abschluss der Neuronen-Migration ziehen die meisten radiären Gliazellen die Fortsätze ein und werden zu Astrozyten. Postnatal kommt GFAP-positive radiäre Glia noch in Form der *Bergmann-Glia* (Kleinhirn, S. 198) und der *Müller-Zellen* (Retina, S. 588) vor. Eine weitere Sonderform sind die *Pituizyten* des Hypophysenhinterlappens (S. 419).

Oligodendroglia

Oligodendrozyten (Abb. 9.**10e**, 9.**13**) bilden die **Myelinscheiden des ZNS** (S. 191) und sind daher in der weißen Substanz besonders reichlich vertreten. Ihre Zellkörper liegen in Reihen zwischen den Fasern der Hirn- und Rückenmarksbahnen. In Übersichtsfärbungen ist nur ihr dichter Zellkern zu erkennen. Ultrastrukturelle Merkmale sind das relativ elektronendichte Zytoplasma und der Reichtum an Mikrotubuli. Auch in der grauen Substanz kommen Oligodendrozyten vor, die den Nervenzellperikaryen eng angelagert sind. Ihre Funktion an dieser Stelle ist nicht geklärt.

Mikroglia

Mikrogliazellen (ca. 10 % der zentralen Gliazellen) sind die professionellen **Makrophagen** des ZNS. Sie gehen aus denselben Vorläuferzellen hervor wie die Makrophagen außerhalb des ZNS (S. 275), wandern aber schon während der Fetalzeit in das ZNS ein und stellen eine eigene Zellpopulation dar, die sich postnatal durch Mitosen weitgehend selbst unterhält. Zwar wandern auch postnatal noch Monozyten aus den Blutgefäßen ein und werden zu Makrophagen, sie liefern jedoch unter Normalbedingungen einen nur geringen Beitrag zur Erneuerung der Mikroglia.

Die Form der Zellen (nur durch Spezialfärbungen darstellbar) ist abhängig vom Funktionszustand. **Ruhende Mikrogliazellen** sind ramifiziert, d.h. sie tragen reich verzweigte, zarte Ausläufer (Abb. 9.**8**). Sie sind gleichmäßig verteilt und scheinen ein lückenloses Überwachungsnetz im ZNS zu bilden. **Aktivierte Mikrogliazellen** zeigen plumpe Ausläufer. Wenn sie mit der Phagozytose von Zelltrümmern o.ä. beginnen, werden sie zu plumpen **amöboiden Zellen**.

Funktion. Die Mikroglia reagiert bei jeglicher Schädigung von zentralen Neuronen und Gliazellen, indem sie lokal oder generalisiert in den aktivierten Zustand übergeht und proliferiert. Unter bestimmten Bedingungen können aktivierte Mikrogliazellen neurotoxische Wirkstoffe (Zytokine, S. 305) sezernieren. Außerdem können sie als **Antigen-präsentierende Zellen** fungieren (S. 297). Bei vielen **Erkrankungen des ZNS** (z.B. multiple Sklerose, Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit) sind sie vermehrt und phagozytotisch tätig. Über ihre Bedeutung für die Entstehung und den Verlauf dieser Erkrankungen gibt es verschiedene Hypothesen.

9.2.5 Nervenfasern, Myelinscheiden

Eine Nervenfaser besteht aus dem Axon und der zugehörigen Gliahülle. Periphere Nervenfasern sind in **Nerven** gebündelt. Im ZNS wird ein größeres Bündel aus Fasern gleicher Funktion als **Faserbahn** (*Tractus*) bezeichnet.

Dünne Axone sind mit einer sehr einfach gebauten Hülle versehen (marklose = nicht-myelinisierte Faser). Von einem bestimmten Kaliber an ist das Axon von einer Myelinscheide umgeben (markhaltige oder myelinisierte Faser). Die **Myelinscheide** (Markscheide) ist aus zahlreichen konzentrischen Lipid-Protein-Lamellen aufgebaut und entsteht dadurch, dass **Schwann-Zellen** (im PNS) bzw. **Oligodendrozyten** (im ZNS) das Axon mit ihrem Zellleib bzw. einem breitflächigen Ausläufer spiralig umwickeln. Die Markscheide bleibt integraler Teil der genannten Gliazellen.

Entlang einer markhaltigen Nervenfaser besteht die Umscheidung aus einer Kette von Myelin-Segmenten, die in regelmäßigen Abständen durch kurze myelinfreie Zonen unterbrochen sind (**Ranvier-Schnürringe**). Die Axonstrecke zwischen zwei Schnürringen ist das **Internodium**. Das internodale Axolemm ist gegenüber der Umgebung isoliert, im Bereich der Schnürringe fehlt die Isolierung. Die Myelinscheide liefert die physikalische Voraussetzung für die rasche Erregungsleitung entlang einem Axon. Die elektrische Erregung springt gleichsam von einem Schürring zum nächsten (**saltatorische Erregungsleitung**) und pflanzt sich daher auf myelinisierten Axonen mit viel höherer Geschwindigkeit (maximal 120 m/s) fort als auf marklosen Axonen (maximal 2 m/s).

Im PNS ist jede Nervenfaser – egal ob marklos oder myelinisiert – von einer eigenen Basalmembran (Basallamina + retikuläre Fasern) umgeben, im ZNS fehlt den Nervenfasern eine derartige Hülle.

Marklose Nervenfasern

Nicht-myelinisierte Axone sind dünn (im ZNS < 1 µm, im PNS < 2 µm). Im **ZNS** liegen sie entweder ohne spezielle Hülle im Neuropil, oder sie sind bündelweise von Astrozytenfortsätzen zusammengefasst. Im **PNS** besteht eine marklose Nervenfaser aus **mehreren Axonen**, die von einer gemeinsamen Schwann-Zelle begleitet werden (Abb. 9.**10**, 9.**11**). Jedes Axon liegt in einer rinnenförmigen Vertiefung der Schwann-Zelle, das Axolemm ist nicht gegenüber dem allgemeinen Extrazellulärraum isoliert. Die Schwann-Zelle begleitet „ihre" Axone über eine Länge von maximal 500 µm. An den Enden ist sie durch fingerförmige Fortsätze mit den angrenzenden Schwann-Zellen verzahnt. Die periphere marklose Nervenfaser ist auf ihrer ganzen Länge von einer durchgehenden **Basallamina** (gebildet von den Schwann-Zellen) und retikulären Fasern umgeben.

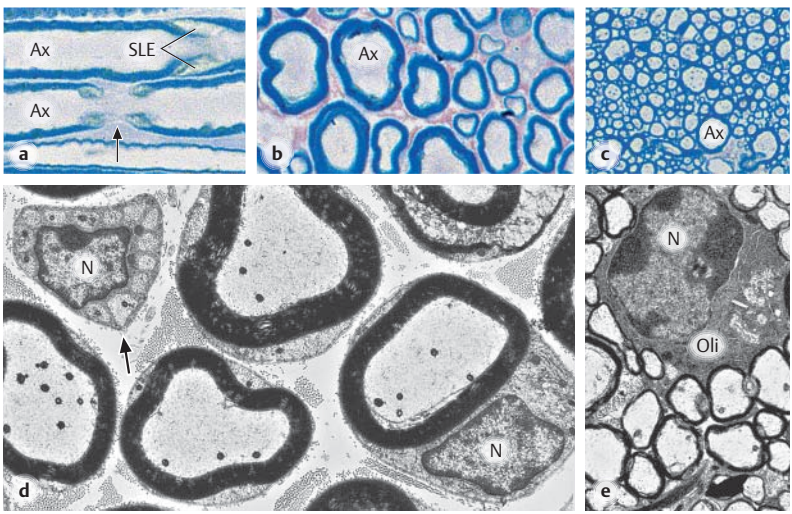


Abb. 9.10 **Periphere und zentrale Nervenfasern**. (a, b, c Semidünnschnitte; d, e, EM). **a**, **b** Periphere Fasern längs und quer geschnitten (Ratte). **Ax**, Axon, von dunkel gefärbter Myelinscheide umgeben. **Pfeil** in a zeigt auf Ranvier-Schnürring. **SLE** , Schmidt-Lanterman-Einkerbung. In b ist zwischen den Nervenfasern rot gefärbtes Bindegewebe (Endoneurium) zu sehen. **c** Zentrale Fasern (weiße Substanz im Hirnstamm, Maus). Beachte die dichte Packung der Fasern im Vergleich zu b. Der Faserdurchmesser ist durchweg kleiner als in b. **d** Periphere Fasern (N. phrenicus, Maus). Man sieht 5 myelinisierte Fasern und oben links eine nicht-myelinisierte (= marklose) Faser (**Pfeil**) mit 13 Axonen. In zwei Fällen ist der Kern (**N**) der Schwann-Zelle angeschnitten. Zwischen den Fasern Kollagenfibrillen. **e** Zentrale Fasern wie in c. **Oli**, Zellleib eines Oligodendrozyten. Färbung Toluidinblau (a, c) oder basisches Fuchsin-Methylenblau (b). Vergr. 800fach (a, b, c), 4500fach (d, e).

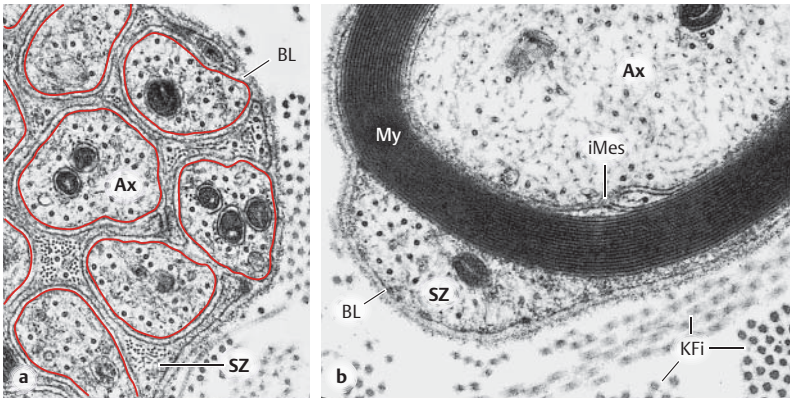


Abb. 9.11 **Marklose** (**a**) **und myelinisierte** (**b**) **periphere Nervenfaser** (N. phrenicus, Maus). **Ax**, Axon. **SZ**, Zytoplasma der Schwann-Zelle. **BL**, Basallamina. **KFi**, Kollagenfibrillen des Endoneuriums. **My**, Myelinscheide. **iMes**, inneres Mesaxon. In **a** sind alle Axonprofile rot markiert, dazwischen liegen dünne Fortsätze der Schwann-Zelle, getrennt von den Axonen durch den periaxonalen Spalt (nicht bezeichnet). Beachte die quer geschnittenen Zytoskelett-Elemente in Axonen und Schwann-Zellen. Vergr. 27 000fach (a), 30 000fach (b).

9

Myelinisierte Nervenfasern

Jedes myelinisierte Axon im ZNS und PNS besitzt eine *individuelle* Gliahülle. Im histologischen Querschnitt erkennt man eine markhaltige Faser, falls sie optimal fixiert ist, an dem hellen Axon, das von einem stark gefärbten Ring, der **Myelinscheide**, umgeben ist (Abb. 9.**10** bis 9.**13**). In einem idealen Längsschnitt (besser noch am Zupfpräparat von Einzelfasern eines peripheren Nerven) zeigen sich in regelmäßigen Abständen taillenförmige Einschnürungen (Abb. 9.**10a**), die den Lücken zwischen den aufeinander folgenden Myelin-Segmenten entsprechen: **Ranvier-Schnürringe** (Ranvier-Knoten, *Nodus*). Die Axonstrecke zwischen zwei Schnürringen (**Internodium**) entspricht dem Zuständigkeitsbereich *einer* Myelin-bildenden Gliazelle. Die Länge des Internodiums (**200–1500 µm**) ist direkt mit der Dicke der Myelinscheide und dem Durchmesser des Axons korreliert (S. 191).

Das **nodale Axolemm** (Abb. 9.**12**) unterscheidet sich vom übrigen Axolemm durch einen dichten Besatz mit **Na^+-Kanälen** (entscheidend für die saltatorische Erregungsleitung). Ultrastrukturelles Korrelat ist ein elektronendichtes Material an der Innenseite des nodalen Axolemm. Dies gilt – wie beim Initialsegment des Axons (S. 175) – als Äquivalentbild des Membranskeletts, durch das die Na^+-Kanäle hier gefesselt werden. Außen ist das nodale Axolemm von Mikrovilli der Schwann-Zelle (PNS) bzw. von einem Astrozytenfortsatz (ZNS) bedeckt.

Zwei wichtige **Unterschiede zwischen PNS und ZNS** bezüglich des Feinbaus der myelinisierten Faser seien schon hier genannt: (a) Im PNS ist eine Schwann-Zelle für ein Myelinsegment *eines* Axons zuständig, im ZNS werden *mehrere* Axone (bis zu 50) von einem Oligodendrozyten jeweils mit einem individuellen Myelinsegment versehen (Abb. 9.**13**). (b) Die periphere Faser ist immer von einer durchgehenden **Basalmembran** umgeben, die zentrale Faser besitzt keine Basalmembran.

Chemische Bestandteile des Myelins. Etwa 70% des Trockengewichts sind Lipide (Phospholipide, Glykolipide, Cholesterin), ca. 30% sind Proteine. In Einzelheiten unterscheidet sich das Lipidmuster von peripherem und zentralem Myelin. Bedeutende Unterschiede bestehen vor allem im Proteinmuster: Einige Myelinproteine kommen ubiquitär vor, andere sind jeweils PNS- oder ZNS-spezifisch. Die Proteine sind, obwohl sie nur einen kleinen Anteil am Myelin ausmachen, unentbehrlich für die Organisation der Myelinlamellen (s.u.).

Das **lichtmikroskopische Aussehen der Myelinscheide** hängt davon ab, ob die Lipide durch geeignete Fixierung erhalten oder bei der Präparation extrahiert wurden. Im letzteren Fall bleiben nur die Proteine des Myelins als netzartige Struktur übrig („Neurokeratin"), dies ist ein regelmäßiges Artefakt in Routinepräparaten. Hinweise zur histologischen Erkennung von Nerven in Routinepräparaten s. S. 211.

Myelinisierte Faser des peripheren Nerven

Der Feinbau der Myelinscheide wird aus der **Entwicklung** verständlich (Abb. 9.**12**). Die Schwann-Zelle umfängt das Axon zunächst wie bei der marklosen Faser mit einer Rinne, deren Lippen sich unter Bildung eines Mesaxons treffen (Begriff *Mesaxon* in Analogie zum makroskopischen *Meso* eines Bauchorgans, vgl. Abb. 16.**1** auf S. 368). Die eine (künftige innere) Lippe wächst nun unter die andere und beginnt, sich um das Axon herumzuwickeln. Im weiteren Verlauf verschwindet ein Großteil des Zytoplasmas aus den Wicklungen, die Plasmamembranen kommen aneinander zu liegen und werden durch verschiedene Myelin-spezifische Proteine miteinander verklebt und vernietet (**Kompaktierung des Myelins**). Peripheres Myelin leitet sich also von der Plasmamembran der Schwann-Zelle ab, unterscheidet sich allerdings in der chemischen Zusammensetzung (s.o.) von üblichen Plasmamembranen.

Das **kompakte Myelin** zeigt ein periodisches Muster aus elektronendichten Linien, die durch helle Banden getrennt sind (Abb. 9.**12c**). Die breite **Hauptlinie** (*major dense line*) und die weniger dichte **Zwischenlinie** (*intermediate line*) entsprechen den Bereichen, in denen sich während der Entwicklung die zytoplasmatischen bzw. die nach extrazellulär orientierten Lipidschichten der benachbarten Plasmamembranen aneinander gelegt haben. Dicke Axone besitzen Myelinscheiden mit mehreren hundert Perioden.

Als **nicht-kompaktes Myelin** werden die Bereiche zusammengefasst, in denen das Zytoplasma der Schwann-Zelle bestehen bleibt (Abb. 9.**12**). Dies sind innere Zytoplasmazone, **paranodale Zungen**, Myelin-Inzisuren (= **Schmidt-Lanterman-Einkerbungen**, SLE) sowie

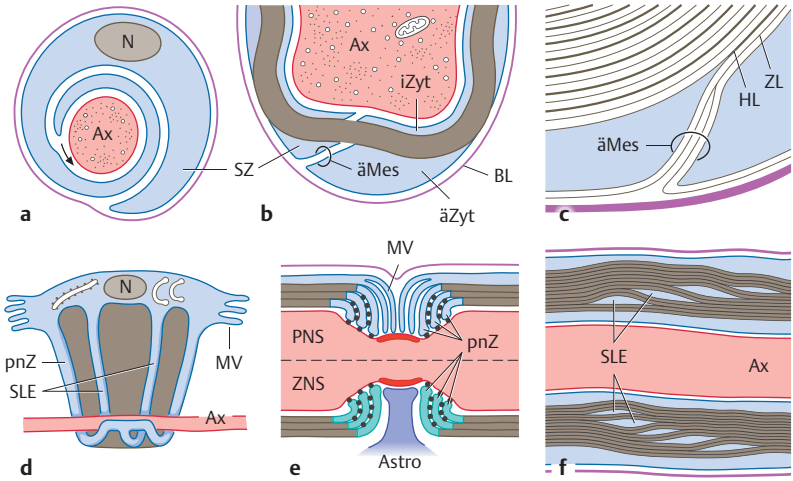


Abb. 9.12 **Myelinscheide** und **Ranvier-Schnürring** (schematisch). **Ax**, Axon (*rosa*). **BL**, Basallamina (*violett*). **My**, kompaktes Myelin (*grau*) **N**, Zellkern. **SZ**, Schwann-Zelle (*hellblau*). Einzelheiten siehe Text. **a** Entstehung der Myelinscheide im PNS. Der Pfeil deutet die Wachstumsrichtung der inneren Lippe an. **b** SZ mit innerer und äußerer Zytoplasmazone (**iZyt**, **äZyt**); Letztere erscheint im Querschnitt stellenweise durch Anlagerung des Myelins an die Plasmamembran unterbrochen, ist aber in Längsrichtung durchgehend. **äMes**, äußeres Mesaxon; darüber inneres Mesaxon, nicht bezeichnet. **c** Substruktur des kompakten Myelins, Entstehung der Hauptlinien (**HL**) und Zwischenlinien (**ZL**). **d** SZ „abgewickelt" gezeichnet, dadurch soll die Kontinuität der SZ durch die ganze Myelinscheide hindurch verdeutlicht werden. Stellenweise sind die SZ-Plasmamembranen nicht zu Myelin kompaktiert, sodass Zytoplasma-haltige Kanäle bestehen bleiben, diese entsprechen im aufgewickelten Zustand (vgl. e und f) den paranodalen Zungen (**pnZ**) und den Schmidt-Lanterman-Einkerbungen (**SLE**). **MV**, Mikrovilli der SZ. **e** **Ranvier-Schnürring**, oben im PNS, unten im ZNS. Die **pnZ** der Schwann-Zellen *hellblau*, die der Oligodendrozyten *blaugrün*. **Schwarze Punkte**, Zellkontakte (s. Text). Dem nodalen Axolemm haftet innen elektronendichtes Material (*rot*) an (Membranskelett und Na^+-Kanäle). Außen ist das nodale Axolemm von MV der SZ bzw. von einem Astrozyten-Ausläufer (**Astro**) bedeckt. **f** Schmidt-Lanterman-Einkerbung.

äußere Zytoplasmazone, in welcher der Kern und die meisten Zellorganellen der Schwann-Zelle lokalisiert sind. Im Querschnitt *erscheint* die äußere Zytoplasmazone unterbrochen dadurch, dass das Myelin stellenweise an die äußere Plasmamembran angelagert ist (Abb. 9.**10d**, 9.**11b**). Bei Betrachtung der Nervenfaser in Längsrichtung erweist sich das äußere Zytoplasma jedoch als Kontinuum: es ist in longitudinalen Bändern angelegt (Cajal-Bänder), die durch zirkuläre Zytoplasmabrücken untereinander verbunden sind. Die paranodalen Zungen und die SLE stellen **intrazelluläre Verkehrswege** zwischen innerer und äußerer Zytoplasmazone dar. Im Bereich der Zungen und der SLE bestehen zwischen den Membranen der Wicklungen **Gap junctions**, sie wirken als Kurzschlüsse zwecks Abkür-

zung der Versorgungswege von mehreren mm auf einige µm. Außerdem ist hier der Zusammenhalt der Plasmamembranen durch **Adhärens-Kontakte** und Tight junctions gesichert. Die Plasmamembranen der paranodalen Zungen sind überdies durch Zelladhäsionsproteine mit dem Axolemm verbunden.

Die **Gap junctions** der peripheren Myelinscheiden enthalten vorwiegend **Connexin 32**. Mutationen des Gens für Connexin 32 führen zur Degeneration der Myelinscheiden (eine Unterform der erblichen **Neuropathie** Charcot-Marie-Tooth).

Beziehungen zwischen Axon und Schwann-Zelle. Die Myelinisierung der Spinalnervenfasern beginnt beim Menschen bereits im 4. Fetalmonat. Schwann-Zellen und auswachsende Axone sind während der Entwicklung miteinander vergesellschaftet und beeinflussen sich wechselseitig: Die **Dicke der Myelinscheide** wird vom Axon diktiert. Umgekehrt wird die Konzentrierung der Na^+-Kanäle auf das nodale Axolemm durch die Myelinisierung induziert. Auch die Erhaltung der Myelinscheide hängt vom Kontakt zwischen Schwann-Zelle und Axon ab. Wenn das Axon untergeht, dedifferenziert die Schwann-Zelle und baut ihr eigenes Myelin ab (S. 208). Bemerkenswert ist, dass die **Zahl der Internodien** entlang einer peripheren Nervenfaser lebenslang konstant bleibt, die Internodien müssen sich also im Rahmen des Körperwachstums verlängern.

Faserkaliber und Leitungsgeschwindigkeit. Das Verhältnis von Axondurchmesser zu Durchmesser der Gesamtfaser ist recht konstant und beträgt ca. 0,7 (**g-Wert**, wichtig in der Neuropathologie bei der Interpretation morphometrischer Befunde an peripheren Nerven). Wegen der saltatorischen Erregungsleitung ist die Länge der Internodien für die Leitungsgeschwindigkeit die wichtigste Größe. Da Internodium-Länge, Axondurchmesser, Myelinscheidendicke und daher auch Faserdurchmesser direkt miteinander korreliert sind, wird letzterer für die Klassifizierung von peripheren Nervenfasern herangezogen. Als Faustregel gilt: *Je dicker die myelinisierte Faser, desto höher die Leitungsgeschwindigkeit*. Grundsätzlich trifft dies auch für die Nervenfasern des ZNS zu.

Nach einer in der Physiologie üblichen **Klassifizierung** werden die peripheren Nervenfasern in folgende Gruppen eingeteilt: **A** (markhaltig, Faserdurchmesser 22–4 µm, Leitungsgeschwindigkeit 120–15 m/s), mit den Untergruppen Aα, Aβ, Aγ, Aδ; **B** (schwach myelinisiert, Durchmesser <4 µm, Leitungsgeschwindigkeit 15–3 m/s), **C** (marklos, Leitungsgeschwindigkeit 2–0,5 m/s). Eine andere Klassifizierung, die für afferente Fasern gebräuchlich ist, teilt die Fasern nach denselben Kriterien in Gruppen von I bis IV ein. Die schnellsten Fasern sind primäre Muskelspindelafferenzen (Ia) (S. 554) und motorische Fasern zu den Skelettmuskeln (Aα). Die Schmerz-vermittelnden Fasern gehören den Gruppen III und IV an.

Zentrale Myelinscheide

Das Bauprinzip des zentralen Myelins gleicht dem in der Peripherie, mit dem Unterschied, dass ein Oligodendrozyt für die Umhüllung mehrerer Axone zuständig ist (Abb. 9.**13**). Er entsendet mehrere Arme (bis zu 50), die jeweils in einen breitflächigen Fortsatz übergehen. Dieser bildet die Myelin-Wicklungen für jeweils ein Internodium. Ein Oligodendrozyt liefert für ein gegebenes Axon jeweils nur *ein* Myelin-

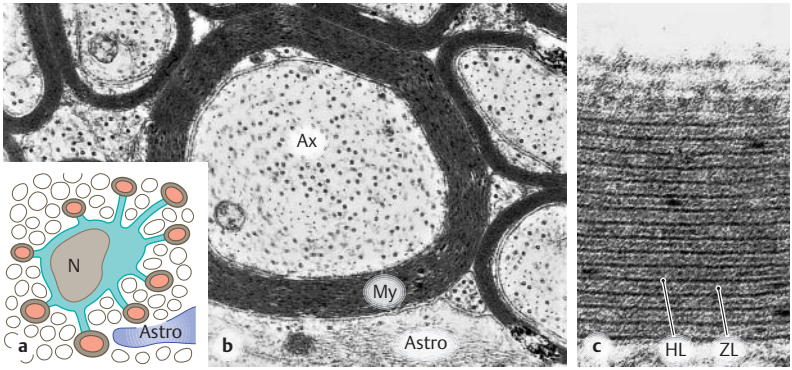


Abb. 9.13 **Zentrale Nervenfasern**. a Oligodendrozyt (Schema) und 9 Axone, die von seinen Ausläufern je ein Myelinsegment gestellt bekommen. Dazwischen Axone, die anderen Oligodendrozyten zugeordnet sind, und ein Astrozytenfortsatz (**Astro**). **N**, Zellkern. b, c EM-Bilder, N. opticus (Maus). **Ax**, Axon. **My**, Myelinscheide. Stellenweise sind die innere Zytoplasmazone der Oligodendrozytenfortsätze und der periaxonale Spalt zu erkennen. Bei hoher Auflösung sind im Myelin die Hauptlinien (**HL**) und Zwischenlinien (**ZL**) erkennbar. Vergr. 20 000fach (b), 170 000fach (c).

Segment. Die Axone und Myelinscheiden im ZNS sind generell dünner als im PNS. Myelin-Inzisuren fehlen.

Zeitplan der Myelogenese im ZNS. Im Gegensatz zu den Verhältnissen im PNS nehmen die Oligodendrozyten die Myelinisierung erst auf, nachdem die Axone zu ihren Zielzellen ausgewachsen sind. Die Myelogenese im ZNS beginnt in der Fetalzeit und hält etwa 2 Jahrzehnte (!) an. Bis zum *Ende des 2. Lebensjahres* verläuft der Zugewinn an Myelin rapide, später zunehmend langsamer. Bei der Geburt sind viele Faserzüge noch unreif oder gar nicht myelinisiert. Die Markscheidenbildung im Hirn beginnt in den kaudalen Regionen und schreitet nach festem Muster rostralwärts fort. Die Markscheiden entlang einem langen Axon sind proximal früher fertig als distal. Die Mechanismen, die Ort und Zeit der Myelinisierung regeln, sind im Einzelnen nicht geklärt.

Die **multiple Sklerose** ist die häufigste **Entmarkungserkrankung** des ZNS. Sie ist gekennzeichnet durch unsystematisch verteilte Herde, in denen die Axone ihre Myelinscheide verloren haben und schließlich selbst untergehen. Dies führt zu einem breiten Spektrum von neurologischen Störungen. Die Ursachen und Entstehungsmechanismen sind nicht völlig geklärt; u.a. werden **Autoimmunprozesse** (S. 303) gegen Myelin-spezifische Proteine verantwortlich gemacht.

9.3 Zentralnervensystem

9.3.1 Graue Substanz: Ausgewählte Beispiele

Die Gliederung des ZNS in graue und weiße Substanz (Definition S. 169) ist makroskopischer Ausdruck der geordneten Verteilung von neuronalen Perikaryen und Fasern. Die mikroskopische Betrachtung insbesondere der grauen Substanz lässt eine noch viel weiter reichende Ordnung erkennen. Dies soll am Beispiel von **End-** und **Kleinhirnrinde** sowie **Rückenmark** kurz erläutert werden, ohne dass auf neuronale Verschaltungen und funktionelle Aspekte ausführlich eingegangen werden kann; hierfür sei nochmals auf **Bücher der Neuroanatomie** verwiesen.

Die graue Substanz von Endhirn und Kleinhirn liegt überwiegend als **Rinde** (*Cortex*) an der Oberfläche, ein kleinerer Teil liegt in Form von **Kerngebieten** (*Nuclei*) in der Tiefe, umgeben von weißer Substanz. Charakteristisch für die Rinden ist die Anordnung der neuronalen Perikaryen in Schichten (*Laminae*). Dies ist das Ergebnis der nach festem Plan ablaufenden Migration der jungen Neurone während der Entwicklung.

Endhirnrinde

Die Endhirnrinde ist wesentlich an den intellektuellen und psychischen Leistungen des Menschen beteiligt, allerdings sind die somatischen Korrelate für viele Leistungen und für das Bewusstsein bis heute nicht aufgeklärt. Die Gesamtfläche der Endhirnrinde ist durch Windungen und Furchen stark vergrößert. Der überwiegende Teil weist histologisch ein einheitliches Schichtenmuster auf und wird daher als **Isokortex** bezeichnet. Er ist der phylogenetisch jüngste Teil der Rinde (daher auch Neokortex). Die phylogenetisch älteren (Archikortex) und ältesten (Palaeokortex) Rindenareale weisen andere Schichtenmuster auf (zusammenfassende Bezeichnung: **Allokortex**).

Der Isokortex hat eine Breite von 2–5 mm. Aufgrund der unterschiedlichen Größe, Form und Packungsdichte der *Perikaryen*, wie das *Nissl-Präparat* sie zeigt (**Zytoarchitektonik**), sind im Isokortex grundsätzlich sechs horizontale Schichten zu unterscheiden (Abb. 9.**14**), allerdings mit regionalen Differenzen. Die Abgrenzung einzelner Rindenfelder aufgrund zytoarchitektonischer Unterschiede ist Grundlage der von Brodmann schon 1909 erstellten Hirnkarte. Jedes Rindenfeld ist in vertikale Säulen (Kolumnen, Durchmesser ca. 300 µm) gegliedert. Jede Säule bildet eine funktionelle Einheit und repräsentiert (in den primär sensorischen Rindenregionen) einen umschriebenen Bereich von Sinneszellen.

Die **Neurone des Isokortex** können bezüglich ihrer Form im **Golgi-Präparat** (Abb. 9.**14**) sowie bezüglich ihrer *Funktion* und der *Länge des Axons* in zwei Gruppen eingeteilt werden: (a) Pyramidenzellen einschließlich der modifizierten Pyramidenzellen; (b) Nicht-Pyramidenzellen. Die **Pyramidenzellen** sind efferente Neurone (**Projektionsneurone**, Golgi-Typ-I-Neurone). Sie können zwar sehr unterschiedlich groß sein, haben aber folgende Merkmale gemeinsam (Abb. 9.**4**, S. 173): Im Schnitt dreieckiger Zellleib mit zur Hirnoberfläche orientierter Spitze; ein Apikaldendrit, der bis in die oberste Schicht aufsteigen kann; Basaldendriten von den basalen Ecken abgehend; alle Dendriten mit tausenden Dornen versehen. Das Axon entspringt

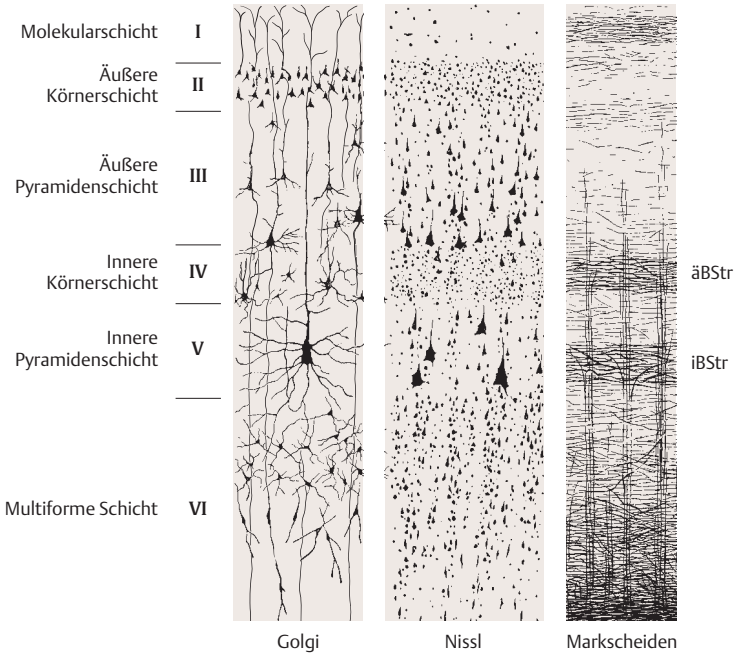


Abb. 9.14 **Schichten des Isokortex. Links**: Darstellung ganzer Neurone (Golgi-Versilberung). **Mitte**: Darstellung nur der Perikaryen (Nissl-Färbung). **Rechts**: Darstellung der myelinisierten Fasern (Markscheidenfärbung). **äBStr**, **iBStr**, äußerer und innerer Baillarger-Streifen.

von der Zellbasis, verlässt nach Abgabe von Kollateralen die heimatliche Rindenregion, tritt in das Marklager ein und endet in anderen Rindenbereichen oder subkortikalen Gebieten. Die modifizierten Pyramidenzellen zeigen zwar eine andere Geometrie, entsprechen aber den Pyramidenzellen, was das Verhalten des Axons sowie die dendritischen Dornen angeht. Die Gruppe der **Nicht-Pyramidenzellen** ist vielgestaltig, stets handelt es sich um **Interneurone** (Golgi-Typ-II-Neurone), deren Axone die Region nicht verlassen. Nur einige seien hier genannt: Korbzellen, Kandelaber-Zellen, Doppelbusch-Zellen, Martinotti-Zellen. Die Interneurone dienen der intrakortikalen Informationsverarbeitung, die meisten wirken inhibierend.

Schichten des Isokortex. Die Benennung der unten aufgeführten Schichten (Pyramiden- und Körnerschichten), die sich auf das Aussehen der Perikaryen im **Nissl-Präparat** bezieht, ist historisch bedingt: Nur die größeren Pyramidenzellen werden als solche bezeichnet, „Körnerzellen" dagegen ist ein Sammelbegriff für alle kleinen Perikaryen, egal ob es sich um Pyramidenzellen oder Nicht-Pyramidenzellen im Sinne der oben angegebenen Definition handelt. Schichten von der pialen Oberfläche nach unten:

I. **Molekularschicht** (*Lamina molecularis*): zellarm, faserreich.
II. **Äußere Körnerschicht** (*Lam. granularis ext.*): dicht gepackte, kleine Pyramidenzellen und Nicht-Pyramidenzellen.

III. **Äußere Pyramidenschicht** (*Lam. pyramidalis ext.*): locker angeordnete, kleine bis mittelgroße Pyramidenzellen und Nicht-Pyramidenzellen.
IV. **Innere Körnerschicht** (*Lam. granularis int.*): dicht gepackte, kleine modifizierte Pyramidenzellen (in der primären Sehrinde als bedornte Sternzellen bezeichnet).
V. **Innere Pyramidenschicht** (*Lam. pyramidalis int.*): locker gepackte Pyramidenzellen aller Größen und wenige Nicht-Pyramidenzellen.
VI. **Multiforme Schicht** (*Lam. multiformis*): Diverse modifizierte Pyramidenzellen und Nicht-Pyramidenzellen. Übergang zum Marklager oft unscharf.

Bei **Markscheidenfärbung** zeigt sich ebenfalls eine Schichtung des Isokortex (Abb. 9.**14**). Am auffälligsten sind zwei Schichten mit tangential verlaufenden myelinisierten Fasern in den Laminae IV und V: äußerer und innerer **Baillarger-Streifen** (**BStr.**). Äußerer BStr. (vor allem in sensorischen Rindenarealen): Aufzweigung thalamo-kortikaler Afferenzen. Innerer BStr.: Axonkollateralen der Pyramidenzellen.

Typen des Isokortex (Abb. 9.**15**). Wenn das beschriebene Schichtenmuster klar erkennbar ist, handelt es sich um *homotypischen* Isokortex; *heterotypische* Areale zeigen Abweichungen. So sind in den **motorischen Rindenarealen** (z.B. Brodmann-Area 4) die Pyramidenzel-

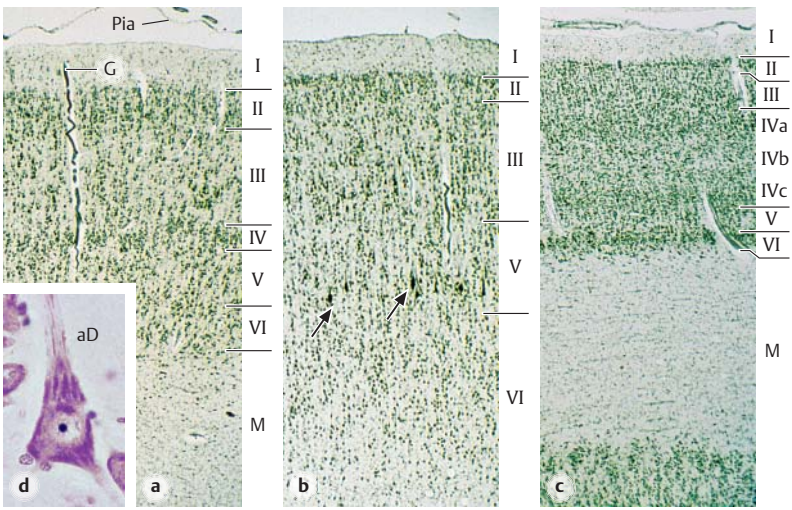


Abb. 9.**15** **Schichten in verschiedenen Arealen des menschlichen Isokortex**, Anfärbung nur der Perikaryen (entsprechend der Nissl-Methode, modifizierte Färbung nach Gallyas). Nummerierung der Schichten wie in Abb. 9.**14**. **M**, Marklager. **a** **Homotypischer Isokortex.** **G**, Blutgefäß. An der Oberfläche Reste der Pia mater. **b** **Primäre motorische Rinde** (Brodmann-Area 4). Lamina IV nicht ausgebildet. *Pfeile* weisen auf einige Betz-Riesenpyramiden. **c** **Primäre Sehrinde** (Brodmann-Area 17). Lamina IV in drei Unterschichten gegliedert. In IVb wäre bei Markscheidenfärbung der Gennari-Streifen zu sehen. **d** Eine große Pyramidenzelle (Hund) in der klassischen Nissl-Färbung. **aD**, Abgang des Apikaldendriten. Präparate a–c: K. Zilles, Hirnforsch.-Inst., Düsseldorf. Vergr. 19fach (a, b, c), 300fach (d).

len vorherrschend, eine deutlich erkennbare Lamina IV ist während der Entwicklung verloren gegangen (*agranulärer Kortex*). Die Schicht V der Area 4 enthält die *Betz-Riesenpyramidenzellen*, deren Axone zusammen mit den Axonen zahlreicher weiterer Pyramidenzellen des motorischen Gebietes einen wichtigen Teil der Pyramidenbahn bilden. Das andere Extrem der Abweichung vom Grundmuster ist an den **Endstationen der aufsteigenden Sinnesbahnen** (primäre Seh- und Hörrinde sowie somatosensorische Rinde) zu finden: Die Lamina IV ist besonders breit (*granulärer Rindentyp*), hier enden die Fasern aus den Projektionskernen des Thalamus. In der **primären Sehrinde** (Brodmann-Area 17) ist die Lamina IV sogar in drei Unterschichten gegliedert (Abb. 9.**15c**). In der zellarmen Unterschicht IVb liegt ein schon **makroskopisch** sichtbarer weißer Streifen (**Gennari-Streifen**), nach dem die Area 17 auch **Area striata** heißt. Er entsteht durch ein Geflecht stark myelinisierter, aufsteigender Axonkollateralen von bedornten Sternzellen, die im äußeren Teil der Unterschicht IVc (IVcα) ansässig sind und zum schnell reagierenden *magnozellulären System* (S. 593) der Sehbahn gehören (u.a. Bewegungsdetektion).

9

Kleinhirnrinde

Das Kleinhirn dient u.a. der Koordination und Feinabstimmung der Körpermotorik. Die Hauptquelle der Efferenzen aus dem Kleinhirn sind die im Marklager lokalisierten **Kleinhirnkerne**, die auch über alle Kleinhirn-Afferenzen informiert werden. Die Reaktion der Kleinhirnkerne auf eingehende erregende Afferenzen wird allerdings durch den hemmenden Einfluss der **Kleinhirnrinde** moduliert. Hierfür sind die **Purkinje-Zellen** verantwortlich. Sie sind die einzigen Projektionsneurone der Rinde, alle übrigen Nervenzellen sind intrinsische Neurone der Kleinhirnrinde.

Die Oberfläche des Kleinhirns ist durch Windungen (*Folien*), die alle in der Frontalebene ausgerichtet sind, stark vergrößert. Die Kleinhirnrinde (Dicke ca. 1 mm) ist überall einheitlich in **drei Schichten** gegliedert (Abb. 9.**16**):

- **Molekularschicht** (*Stratum moleculare*) enthält die sämtlich in der Sagittalebene ausgerichteten, flächigen Dendritenbäume („Spalierbäume") der Purkinje-Zellen sowie die Stern- und Korbzellen.
- **Purkinje-Zellschicht** (*Str. purkinjense*) enthält die Perikaryen der Purkinje-Zellen und der Kleinhirn-spezifischen Gliazellen (Bergman-Glia).
- **Körnerzellschicht** (*Str. granulosum*) enthält die riesige Zahl der sehr kleinen Körnerzellen sowie die Golgi-Zellen.

Übersicht über die Organisation (Abb. 9.**16 e,f**). Die Purkinje-Zellen werden direkt oder indirekt von zwei **afferenten Fasersystemen** erregt, die vorher schon Kollateralen zu den Kleinhirnkernen abgegeben haben: (**a**) die **Kletterfasern** (Herkunft: untere Olive) enden an den proximalen Abschnitten der Purkinje-Dendriten; (**b**) die **Moosfasern** (Herkunft: u.a. Rückenmark, Pons, Vestibulariskerne) bilden im Stratum granulosum mit den Dendriten der **Körnerzellen** komplex gebaute, exzitatorische Synapsen (Bautyp: Glomerulus-Synapse; *Glomeruli cerebellares*). Die Körnerzellen geben die Erregung an die Purkinje-Zellen weiter: Die Körnerzell-Axone steigen in die Molekularschicht auf, verzweigen sich T-förmig und verlaufen als **Parallelfasern** (parallel zur Längsachse der Kleinhirnwindung) quer durch das Geäst der Purkinje-Bäume. Jede Parallelfaser bildet mit ca. 350 Purkinje-Bäumen Dornensynapsen (Abb. 9.**5**, S. 174). Die Purkinje-Zellen ihrerseits innervieren inhi-

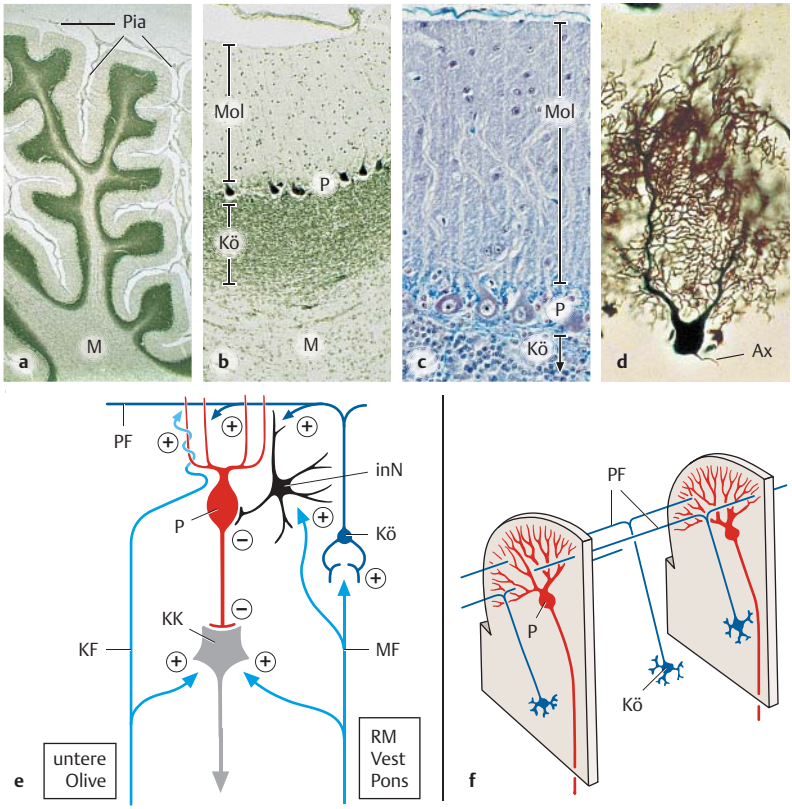


Abb. 9.16 **Kleinhirnrinde**. a, b Menschliches Kleinhirn, dasselbe Präparat wie in Abb. 9.**15c**. Nur die Perikaryen sind angefärbt. Übersicht über Rinde und Marklager (**M**). **Mol**, Molekularschicht. **P**, Purkinje-Zellschicht. **Kö**, Körnerzellschicht. Die **Pia** folgt genau den Konturen der Oberfläche. c, d Katze. Färbung Goldner-Luxol Fast Blue bzw. Golgi-Versilberung. In **c** sind die Perikaryen und größeren Dendritenäste der Purkinje-Zellen sowie Zellkerne der Körnerzellen zu identifizieren. In **d** ist eine Purkinje-Zelle mit Dendritenbaum und Axon-Anfang (**Ax**) gezeigt. e **Verschaltung der Kleinhirnneurone** (vereinfachtes Schema, Einzelheiten s. Text). **KF** und **MF**, Kletter- und Moosfasern. Die Herkunft der Fasern ist angegeben. **RM**, Rückenmark. **Vest**, Fasern aus Vestibularapparat und Vestibularis-Kernen. **KK**, Neurone der Kleinhirnkerne. **P**, Purkinje-Zelle. **Kö**, Körnerzelle. **PF**, Parallelfasern. **inN**, inhibierende Neurone (Korb-, Stern- und Golgi-Zellen zusammengefasst). (+) und (-), erregende und inhibitorische Innervation. f **Parallelfasern** durch die Purkinje-Dendritenbäume ziehend. Vergr. 5fach (a), 38fach (b), 150fach (c, d). Abb. e aus Kahle u. Frotscher [40], f aus Leonhardt [49].

bitorisch die Neurone der Kleinhirnkerne, ein geringer Teil der Purkinje-Efferenzen zieht direkt zum Nucl. vestibularis lateralis. Die Golgi-, Stern- und Korbzellen sind **inhibitorische Interneurone**, die von eingehenden Afferenzen direkt oder indirekt miterregt werden. Sie wirken hemmend auf Purkinje-Zellen in der Nachbarschaft einer erregten Purkinje-Zelle. Dies dient der räumlichen Kontrastverstärkung.

Glia. Neben den ubiquitären Glia-Zelltypen besitzt die Kleinhirnrinde einen Sondertyp der Astroglia, die *Bergmann-Stützzellen* (Golgi-Epithelzellen). Ihre Zellkörper liegen zwischen den Purkinje-Perikaryen, mit mehreren langen Ausläufern durchspannen sie die Molekularschicht und bilden mit Endfüßen die Gliagrenzmembran.

Rückenmark (Medulla spinalis)

Die graue Substanz durchzieht das ganze Rückenmark in Längsrichtung und ist vollständig von einem Mantel aus weißer Substanz umgeben (Abb. 9.**17**, 9.**3** auf S. 169). Letztere enthält die **Rückenmarksbahnen**, die in Längsrichtung (meist zu oder von supraspinalen Regionen) auf- oder absteigen, z.B. aufsteigende sensorische Vorderseitenstrang- und Hinterstrangbahnen, absteigende motorische Bah-

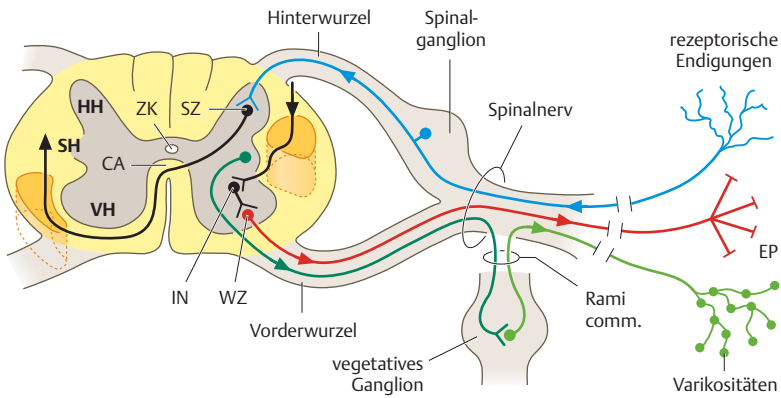


Abb. 9.**17** **Rückenmark und Spinalnerv**. Weiße Substanz *gelb*, je eine aufsteigende und absteigende Bahn ist (*dunkelgelb*; stellvertretend für zahlreiche Bahnen) angedeutet. Graue Substanz gegliedert in Vorder-, Hinter- und Seitenhorn (**VH**, **HH**, **SH**). Neurontypen: Wurzelzellen (**WZ**, motorische Vorderhornzelle *rot* und präganglionäres sympathisches Neuron *grün*); Interneuron (**IN**), hier gezeigt als Vermittler zwischen einer absteigenden motorischen Bahn und Motoneuron; Strangzellen (**SZ**), hier gezeigt am Beispiel eines 2. Neurons der „Schmerzleitung", dessen Axon durch die Commissura alba anterior (**CA**) zur Gegenseite und dann im Seitenstrang (Tractus spinothalamicus lat.) aufwärts zieht. **ZK**, Zentralkanal. Der **Spinalnerv** samt seinen Wurzeln gehört zum PNS (*hellgrau*). Er enthält alle Faserqualitäten, Leitungsrichtung durch *Pfeile* angedeutet. Seine Aufzweigungen sind nicht gezeigt. Verbindung zum sympathischen Ganglion durch Rami communicantes. **EP**, motorische Endplatten.

nen. Die graue Substanz stellt sich im Querschnitt als schmetterlingsförmige Figur mit beidseits zwei Hörnern dar (**Vorder-** und **Hinterhorn**), in bestimmten Abschnitten (Segmente C8 bis L3) gibt es außerdem ein **Seitenhorn**. In der Längsausdehnung entsprechen den Hörnern **Säulen** (Vorder- und Hintersäule). Das Grau ist vom **Zentralkanal** (Auskleidung mit Ependym) durchzogen, dies ist die mit Liquor gefüllte Fortsetzung des Hirn-Ventrikelsystems (S. 201).

Neurontypen. Die graue Substanz des Rückenmarks besitzt prinzipiell folgende Typen von Nervenzellen:

- **Wurzelzellen**, efferente (motorische) Neurone im **Vorder- und Seitenhorn**, deren Axone das Rückenmark mit der Vorderwurzel verlassen.
- **Interneurone**, überall vorkommend, die mit kurzen Axonen andere Rückenmarksneurone untereinander oder mit Axonen absteigender Bahnen verbinden.
- **Strangzellen**, vor allem im **Hinterhorn**, deren Axone ins Weiß ziehen, sich dort zu Bahnen zusammentun und im Grau anderer Rückenmarksegmente oder supraspinaler Zentren enden.

Rückenmarksegment. Aus dem Rückenmark treten in regelmäßigen Abständen beidseits auf der Vorderseite Bündel von efferenten (motorischen) Nervenfasern aus (**Vorderwurzel**, *Radix anterior*) und auf der Rückseite afferente (sensorische) Fasern ein (**Hinterwurzel**, *Radix posterior*). Nach peripher vereinen sich Vorder- und Hinterwurzel beidseits zum **Spinalnerven** (Näheres S. 205), davon gibt es 31 Paare. Das Rückenmark wird (unter funktionellen Gesichtspunkten) in 31 Segmente eingeteilt. Ein **Segment** ist derjenige Bereich, der mit einem bestimmten Spinalnervenpaar verbunden ist.

9.3.2 Hüllen und Liquorräume des ZNS

Hirn und Rückenmark sind gemeinsam von den Hirnhäuten (*Meninges*) umgeben. Diese gliedern sich – von außen nach innen – in

- **Pachymeninx** = *Dura mater* (harte Hirnhaut) und
- **Leptomeninx** (weiche Hirnhaut).

Die Leptomeninx besteht aus zwei Blättern: *Arachnoidea mater* und *Pia mater*. Dazwischen liegt ein Spalt (**Subarachnoidalraum**), der mit **Liquor cerebrospinalis** (Hirnwasser) gefüllt ist (äußerer Liquorraum). Das Hirn ist entsprechend seiner Entstehung aus dem Neuralrohr auch im ausdifferenzierten Zustand ein „Hohlorgan“. Die Räume heißen **Ventrikel** und enthalten ebenfalls Liquor (innere Liquorräume, Einzelheiten s. Bücher der Makroskopischen Anatomie). Der Liquor wird kontinuierlich vom **Plexus choroideus** in den Ventrikeln gebildet, gelangt vom 4. Ventrikel aus in den Subarachnoidalraum und wird von hier ständig ins Blut abgeführt.

Hirnhäute

Die Hirnhäute bestehen aus Bindegewebe (Abb. 9.**18**). Stellenweise kommen lamellenförmige epitheloide Zellverbände (auch als **Neurothel** bezeichnet) aus modifizierten Fibroblasten vor. Für die Fibroblasten der Leptomeninx sind mehrere Bezeichnungen gebräuchlich: **Meningealzellen**, Arachnoidalzellen, Meningothelzellen (aus ihnen kann ein meist gutartiger aber raumfordernder Tumor, das Meningeom, hervorgehen). Die Hirnhäute besitzen eigene Blutgefäße und sind innerviert, u.a. mit Nervenfasern, die Schmerzempfindungen vermitteln („Kopfschmerzen").

Die **Dura mater** ist eine derbe Platte aus straffem geflechtartigem Bindegewebe. Zur Arachnoidea hin ist eine Grenzschicht (Dura-Neurothel) aus mehreren Lagen flacher Fibroblasten ausgebildet (**Duragrenzschicht**, *Lamina neurothelialis* der Dura). Die Dura im Schädel (*Dura mater cranialis*) ist fest mit dem Periost der Schädelknochen verwachsen. Dagegen ist die Haftung zwischen Dura/Periost und Knochen nicht sehr fest (s.u. Epiduralblutung). Die **Sinus durae matris** sind venöse Blutleiter, die das Blut aus den Hirnvenen aufnehmen, ihre Wand besteht nur aus Endothel und Dura-Bindegewebe. Im Wirbelkanal (*Dura mater spinalis*) liegt zwischen Dura und Periost ein breiter *Epiduralraum*, der mit Fettgewebe und einem Venengeflecht gefüllt ist.

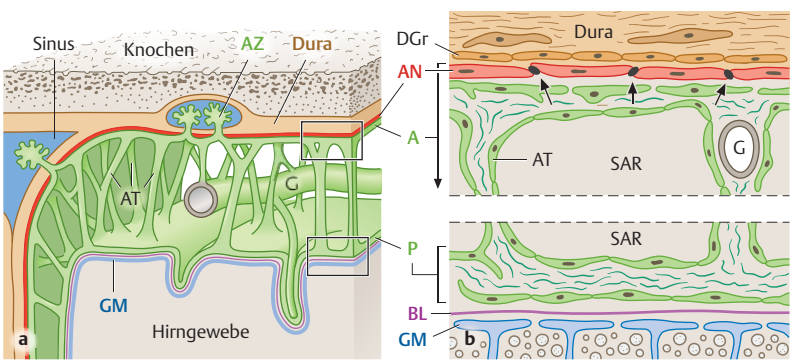


Abb. 9.18 **Hirnhäute und äußerer Liquorraum** (Schema). Übersicht und Ausschnitte. **SAR**, Subarachnoidalraum. **Dura** *braun*. **A** und **P**, Arachnoidea und Pia (bestehend aus Kollagenfibrillen und Meningealzellen, *grün*). **AN**, Arachnoidea-Neurothel (*rot*) mit Tight junctions (**Pfeile**), Neurothel stark vereinfacht gezeichnet. **AT**, Arachnoidaltrabekel. **AZ**, Arachnoidalzotten, in venöse Blutleiter (Sinus) hineinragend. **DGr**, Duragrenzschicht. **G**, Blutgefäß. **BL**, Basallamina. **GM**, Gliagrenzmembran aus Astrozyten-Endfüßen (*hellblau*). Im SAR und allen Interzellularspalten unterhalb des Neurothels herrscht Liquormilieu (**grau** in b).

Die **Leptomeninx** stellt ein kompliziertes System aus Meningealzellen und zarten Kollagenfasern dar. Im Laufe der Entwicklung bildet sich in der Leptomeninx ein Spaltraum. Dadurch kommt es zur Untergliederung der Leptomeninx in zwei Blätter, die aber weiterhin durch Trabekel miteinander in Verbindung stehen.

Das innere Blatt ist die **Pia mater**, das äußere die **Arachnoidea mater**, der Spalt dazwischen ist der mit Liquor gefüllte **Subarachnoidalraum**. Er wird von **Arachnoidaltrabekeln** durchzogen. Die Pia liegt dem Hirngewebe an und folgt allen Furchen und Buchten der Hirnoberfläche. Die Arachnoidea haftet an der Dura und zieht über alle Furchen und sonstigen Unebenheiten gerade hinweg. An der Grenze zur Dura weist die Arachnoidea mehrere Lamellen von flachen Zellen auf, die im Gegensatz zu den übrigen Menigealzellen einen geschlossenen Verband darstellen und durch Tight junctions verbunden sind. Dieses Gewebe wird als **Arachnoida-Neurothel** (*Lamina neurothelialis* der Arachnoidea) bezeichnet. Sie hat die Funktion einer **Diffusionsbarriere** zwischen dem Blut-bestimmten Milieu der Dura und dem Liquor (S. 204), daher auch **„Arachnoidea-Barriereschicht“**.

Der Subarachnoidalraum wird überall von Meningealzellen ausgekleidet. Auch die Trabekel und alle **Blutgefäße**, die auf ihrem Weg in die Hirnsubstanz eine Strecke weit durch den äußeren Liquorraum ziehen, tragen eine Bedeckung aus Meningealzellen. Das piale Bindegewebe begleitet die Gefäße bei Eintritt in die Hirnsubstanz noch bis in den präkapillären Bereich; der sich dabei allmählich trichterförmig verengende perivaskuläre Raum wird als **Virchow-Robin-Raum** bezeichnet.

Die **Räume im Bereich der Hirnhäute** haben wegen der Lokalisation von **intrakraniellen Blutungen** klinische Bedeutung. Nach Zerreißung einer im Subarachnoidalraum verlaufenden Hirnarterie (meist Ruptur eines Aneurysmas an der Hirnbasis) ergießt sich das Blut in den äußeren Liquorraum (**Subarachnoidalblutung**). Subdural- und Epiduralraum sind zwar keine anatomisch existierenden Räume, können aber wegen der relativ schwachen Haftung zwischen den Grenzflächen leicht durch eine raumfordernde Blutung geschaffen werden: **Subdurales Hämatom**, Blutansammlung innerhalb der Duragrenzschicht, also unmittelbar oberhalb des Arachnoidea-Neurothels, verursacht durch Blutung aus einer Hirnvene, die unmittelbar vor ihrer Einmündung (*Brückenvene*) in einen Sinus (meist Sinus sagittalis) abgerissen ist. **Epidurales Hämatom** zwischen Dura/Periost und Schädelknochen, verursacht durch Blutung aus einer im Periost verlaufenden Arterie (meist A. meningea media), die durch Schädelfraktur zerrissen wurde.

Ventrikel, Liquorbildung und Liquorabfluss

Im Endhirn befinden sich zwei Seitenventrikel, im Zwischen- und Rautenhirn der III. bzw. IV. Ventrikel, im Rückenmark der Zentralkanal. Alle stehen miteinander in Verbindung. Drei Aperturen in den Wänden des IV. Ventrikels führen in den Subarachnoidalraum.

Alle inneren Liquorräume werden von **Ependym** ausgekleidet, einem speziellen Typ der Makroglia (Abb. 9.**19**). Das übliche Ependym besteht aus einer einfachen Schicht kubischer bis zylindrischer Zellen mit Mikrovilli und reichem *Kinozilien-*

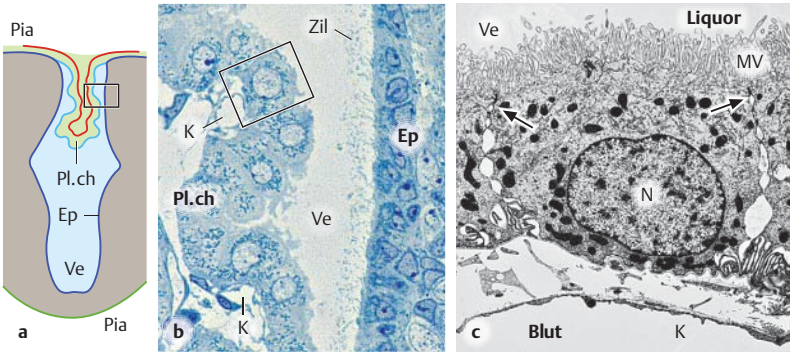


Abb. 9.19 **Ependym und Plexus choroideus** (Maus, 3. Ventrikel). a, b Schema und Semidünnschnitt. Der Ventrikel (**Ve**) ist von Ependym (**Ep,** *dunkelblau*) ausgekleidet, das Kinozilien (**Zil**) trägt. Der Plexus choroideus (**Pl. ch**) besteht aus Stroma (Fortsetzung der Pia, *grün*) mit Kapillaren (**K**) und Plexusepithel (*hellblau*). c Plexusepithel (EM-Bild) als Barriere zwischen Blut und Liquor. **K**, gefensterte Kapillare. **MV**, Mikrovilli. **N**, Zellkern. Das Blut-bestimmte Milieu reicht bis zu den Tight junctions (**Pfeile**). Semidünnschnitt, Toluidinblau (b). Vergr. 480fach (b), 2400fach (c).

Besatz. Die Zellen sind durch Gap junctions und mechanische Haftkontakte, nicht jedoch durch Tight junctions verbunden. An umschriebenen Stellen gibt es speziell differenzierte Ependymzellen (Plexusepithel, Tanyzyten s.u.).

Die **Plexus choroidei** (Abb. 9.**19**) sind zarte, zottenreiche Gebilde, die in jeden der vier Ventrikel hineinhängen und den Liquor bilden. Die Plexus entwickeln sich dadurch, dass die mediale Wand der Endhirnbläschen bzw. das Dach des 3. und 4. Ventrikels sich bis auf das Ependym zurückbilden und von einwachsenden Blutgefäßschlingen zottenartig in die Ventrikel vorgestülpt werden. Ein Plexus choroideus besteht aus kapillarreichem Bindegewebe (Fortsetzung des Pia-Bindegewebes) und einem speziellen Epithel (Fortsetzung des Ependyms). Funktionell wichtige Strukturmerkmale des Plexus sind

- **Plexusepithel** (einschichtig, kubisch) mit reichem *Mikrovilli*-Besatz und *Tight junctions* (Blut-Liquor-Schranke, S. 204),
- **Kapillaren** mit gefenstertem Endothel.

Der **Liquor cerebrospinalis** ist eine nahezu zellfreie, klare Flüssigkeit, die die Ventrikel und den Subarachnoidalraum ausfüllt. Das Gesamtvolumen beträgt beim Erwachsenen ca. **135 ml** (davon ca. 25 ml in den Ventrikeln). Die Tagesproduktion beläuft sich auf ca. 500 ml, d.h. der Liquor wird **drei- bis viermal täglich erneuert**.

Verantwortlich für die **Liquorproduktion** ist das Plexusepithel. Die *apikale* Plasmamembran ist reich an Na^+/K^+-ATPase. Durch diese wird ein osmotischer Gradient in Richtung Ventrikellumen aufrecht erhalten, dem Wasser folgt (wahrscheinlich transzellulär durch Aquaporin-1-Poren). An der **Zusammensetzung des Liquors** ist vor allem die *niedrige Protein-Konzentration* bemerkenswert: Sie liegt mit ca. 35 mg/dl um den Faktor 200 unter der des Blutplasmas (ca. 7000 mg/dl); dies ist Folge der Diffusionsschranken zwischen Blut und Liquor (s.u.). Die *Glucose*-Konzentration beträgt ca. zwei Drittel derjenigen im Blut (ca. 65 mg/dl gegenüber mindestens ca. 100 mg/dl).

Der **Liquorabfluss** erfolgt nach allgemeiner Ansicht hauptsächlich über die *Arachnoidalzotten* in die venösen Sinus der Dura (Abb. 9.**18**). Ein gewisser Anteil fließt vielleicht auch über die Endoneuralräume der Hirn- und Spinalnerven (S. 207) in die Lymphbahnen ab. Die Einzelheiten sind nicht endgültig geklärt. Gesichert ist aber, dass der Liquorabfluss nur von den äußeren Räumen aus möglich ist, da die Verlegung der Ausgänge aus dem Ventrikelsystem einen Liquorstau verursacht (Folge: erhöhter Hirndruck; bei noch offenen Schädelnähten Wasserkopf).

Arachnoidalzotten (*Pacchioni-Granulationen*) sind Ausläufer der Arachnoidea, die sich durch die Dura hindurch in den Sinus sagittalis und andere Sinus vorstülpen und hier vom Sinusendothel überkleidet sind. Der Bindegewebskern der Arachnoidalzotten ist von Kanälen durchzogen, die mit dem Subarachnoidalraum kommunizieren. Man nimmt an, dass der Liquor von den Arachnoidalzotten aus mittels Transzytose durch das Sinusendothel in die Blutbahn verbracht wird.

9.3.3 Diffusionsschranken und Verteilungsräume im ZNS

Der Extrazellulärraum des ZNS ist durch die **Blut-Hirn-Schranke** und die **Blut-Liquor-Schranke** vom Blut-bestimmten Milieu des Organismus getrennt. Die wichtigsten strukturellen Korrelate hierfür sind die Kapillarendothelien und das Epithel der Plexus choroidei, die aufgrund von Tight junctions „dicht" sind.

Die Schranken verwehren nur **hydrophilen Substanzen** das Eindringen ins ZNS. Es sei daran erinnert, dass Moleküle mit ausschließlich hydrophilem Charakter Plasmamembranen nicht passiv durchdringen können. Die Barrieren gelten *nicht* für Gase und andere Moleküle, die aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften „membrangängig" sind.

Die **biologische Bedeutung** der Schranken besteht u.a. darin, dass sie das unkontrollierte Eindringen solcher Wirkstoffe verhindern, die im ZNS als streng lokal wirkende Neurotransmitter fungieren, z.B. die „banalen" Aminosäuren Glycin und Glutamat oder die Hormone Adrenalin und Noradrenalin. Eine Überflutung des ZNS mit solchen Stoffen, die ja physiologisch im Blut zirkulieren, würde in dem fein abgestimmten System der synaptischen Übertragung ein Chaos auslösen. In der

praktischen Medizin haben diese Schranken auch für die Frage der Verteilung von Arzneistoffen eine Bedeutung.

Der **Extrazellulärraum (EZR) des ZNS und die Liquorräume** sind *nicht* durch Diffusionsbarrieren voneinander getrennt, sie stellen **einen gemeinsamen Verteilungsraum** dar. Hydrophile Moleküle, die in den Liquor gelangen (z.B. durch Injektion), erreichen auch die Interzellulärspalten des ZNS und somit die zentralen Neurone.

Blut-Hirn-Schranke. Die anatomischen Trennschichten zwischen dem Blutraum und dem EZR des ZNS sind das Kapillarendothel, die Basallaminae von Kapillare und Gliagrenzmembran (meist zu einer gemeinsamen Basallamina verschmolzen) sowie die Gliagrenzmembran aus Astrozyten-Endfüßen. Die eigentliche **Diffusionsbarriere** ist das **Kapillarendothel**, seine Permeabilität ist 100fach niedriger als die von Kapillarendothelien in nicht-neuronalen Geweben. Die Endothelzellen sind durch „dichte" Tight junctions verbunden und betreiben kaum Transzytose. Daher ist im ZNS weder der parazelluläre noch der transzelluläre Durchtritt von hydrophilen Stoffen möglich. Die Gliagrenzmembran ist zwar nicht Bestandteil der Diffusionsschranke; aber die **Astrozyten**, die mit ihren Endfüßen die Kapillaren umgeben, sind dennoch von entscheidender Bedeutung, weil sie die Ausbildung und Erhaltung der spezifischen Barriere-Eigenschaften des Kapillarendothels induzieren.

Die **Blut-Liquor-Schranke** ist erforderlich, weil Liquor und zentralnervöser EZR miteinander kommunizieren (s.o.). Im Bereich der *Ventrikel* bildet das **Epithel des Plexus choroideus** diese Schranke. Im Bereich der *äußeren Liquorräume* wird die Schranke durch das **Arachnoidea-Neurothel** (s.o.) verkörpert, das Tight junctions besitzt. Es schirmt den Liquor gegen das Blut-bestimmte Milieu der Dura ab.

Transportmechanismen im Endothel und Plexusepithel. Lebenswichtige hydrophile Stoffe werden mittels spezifischer Mechanismen durch die Schranken geschleust (z.B. Glucose mittels des Insulin-unabhängigen Transporters GLUT1). Als zusätzliche Sicherung der Barriere verfügen Endothel und Plexusepithel über Enzyme, die Neurotransmitter und diverse Arzneistoffe abbauen. Außerdem besitzen sie ATP-verbrauchende membranständige Pumpen (z.B. den ABC-Transporter *MDR-1*, S. 13, 385), die manche *hydrophoben Moleküle*, welche das ZNS ja ungehindert erreichen, aktiv wieder heraustransportieren. Das erklärt, warum manche Arzneistoffe sich wider Erwarten nicht im ZNS anreichern, obgleich sie die Diffusionsschranken durchdringen können.

Neurohämale Regionen sind eng umschriebene Hirnbezirke, in denen Blut-bestimmtes Milieu herrscht, da hier keine Blut-Hirn-Schranke existiert. Die Kapillaren besitzen **fenestriertes Endothel** und sind von weiten perivaskulären Räumen umgeben. Die Diffusion hydrophiler Moleküle vom Blut zum EZR des Hirns und

umgekehrt ist nicht behindert. Zu den neurohämalen Regionen gehören die *Eminentia mediana* am Boden des III. Ventrikels (S. 425), der *Hypophysenhinterlappen* (S. 419), die *Area postrema* in der Wand des IV. Ventrikels und einige andere Bezirke. Die funktionelle Bedeutung dieser Konstruktion ist in einigen Fällen bekannt: Übertritt von Neurohormonen, die aus Axonenden freigesetzt werden, ins Blut (Eminentia mediana, Neurohypophyse); Zugang für hydrophile Stoffe, die im Blut zirkulieren, zu den Neuronen (Area postrema: „Triggerzone" für den Brechreflex).

Das Fehlen der Blut-Hirn-Schranke macht eine Barriere zwischen dem EZR der neurohämalen Regionen und dem Liquor erforderlich. Diese Barriere wird durch ein spezielles kinozilienarmes Ependym, das Tight junctions besitzt, gebildet. In einigen Regionen (z.B. Eminentia mediana, s.o.) sind dies schlanke, lang gestreckte Zellen, die als **Tanyzyten** bezeichnet werden. Die neurohämalen Regionen werden wegen ihrer topographischen Lage auch als **zirkumventrikuläre Organe** zusammengefasst.

9.4 Peripheres Nervensystem

Die Hauptbestandteile des PNS sind die Nerven, die sensorischen und motorischen Nervenendigungen und die Ganglien. **Ein Nerv ist ein Bündel von Nervenfasern in einer Bindegewebshülle.** Die Leitungsrichtung ist den Fasern nicht anzusehen. **Ganglien** sind Anhäufungen von Nervenzellperikaryen. Die Ganglien sind gleichfalls in bindegewebigen Hüllen verpackt. Die Nervenendigungen werden in anderen Kapiteln besprochen.

Zum PNS gehören die Spinalnerven samt ihren Wurzeln (Abb. 9.**17**) und die Hirnnerven III–XII. Alle **Spinalnerven** enthalten (a) *afferente* Fasern, deren Perikaryen in den sensorischen Ganglien (Spinalganglien), also im PNS, liegen; (b) *efferente* Fasern, deren Perikaryen in der grauen Substanz des Rückenmarks oder in vegetativen Ganglien (PNS) lokalisiert sind (Abb. 9.**2**, S. 168). Unter den Ganglien gibt es zwei grundsätzlich verschiedene Arten: **Sensorische Ganglien** enthalten pseudounipolare Nervenzellen, Synapsen kommen hier nicht vor; **vegetative Ganglien** bestehen aus multipolaren Nervenzellen, hier findet synaptische Umschaltung statt.

9.4.1 Peripherer Nerv

Bindegewebshüllen des Nerven

Größere Nerven sind von bindegewebigem **Epineurium** umgeben, die Nervenfasern sind zu *Faszikeln* zusammengefasst (Abb. 9.**20**). Jeder Faszikel steckt in einer eigenen Hülle, dem **Perineurium**. Innerhalb des Faszikels liegt zwischen den Nervenfasern zartes Bindegewebe, das **Endoneurium**. Die Bindegewebshüllen dienen u.a.

dem mechanischen Schutz der Nervenfasern (Polsterung durch Fettzellen, Aufnahme von Zugkräften durch Kollagenfibrillen).

Das **Epineurium** ist die Fortsetzung der Dura. Es besteht aus kollagenem Bindegewebe und enthält Fettzellen, es führt die größeren Blutgefäße zur Versorgung des Nerven und integriert ihn in die Umgebung. Bei kleineren Nerven verschwindet das Epineurium allmählich.

Das **Perineurium** setzt sich aus einer äußeren *Pars fibrosa* (mit mechanischer Funktion) und einer inneren *Pars epitheloidea* zusammen. Letztere hat die Funktion

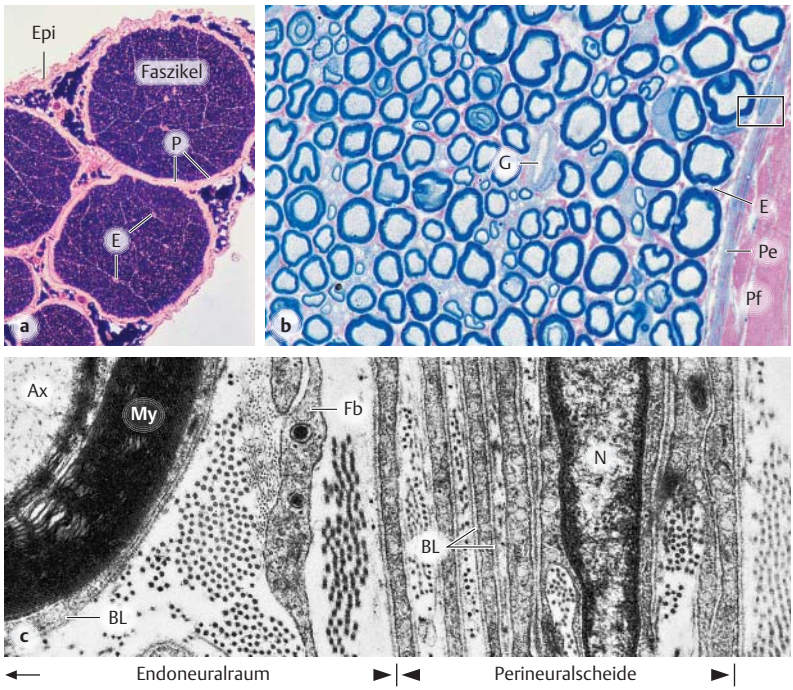


Abb. 9.20 **Peripherer Nerv**. **a** Lipidfärbung mit Sudanschwarz (Gegenfärbung Kernechtrot), daher alle Myelinscheiden und Fettzellen *schwarz*. Epinerium (**Epi**) mit Fettzellen. Die einzelnen Faszikel sind von Perineurium (**P**) umgeben. Innerhalb der Faszikel Endoneurium (**E**). **b** Semidünnschnitt, basisches Fuchsin-Methylenblau: Kollagenfibrillen von Peri- und Endoneurium *rot*. **Pe**, **Pf**, Perineurium, epitheloider bzw. fibröser Teil. **G**, Blutgefäß. Beachte die unterschiedlichen Nervenfaserkaliber. **c** EM-Bild entsprechend der in b markierten Region. Mehrere Lamellen aus epitheloiden Perineuralzellen, alternierend mit Schichten aus Kollagenfibrillen. **Ax**, Axon. **BL**, Basallamina. **Fb**, Fibroblastenausläufer. **My**, Myelinscheide. **N**, Zellkern. Vergr. 75fach (a), 530fach (b), 21 000fach (c).

einer Diffusionsbarriere (**Perineuralscheide**). Sie besteht aus mehreren (bis zu 20) Lamellen flacher epitheloider Zellen, die sich mit Lagen von Kollagenfibrillen abwechseln. Diese **Perineuralzellen** gelten als modifizierte Fibroblasten. Jede Lamelle ist außen und innen von einer Basallamina bedeckt. Die Zellen sind durch ausgedehnte **Tight junctions** verbunden. Die Pars fibrosa verschwindet bei kleineren Nerven allmählich. Die Perineuralscheide dagegen begleitet die Nerven bis in die letzten Aufteilungen. Selbst ein Nerv, der nur noch aus einer einzelnen Faser besteht, ist fast bis zu seinem Ende von einer Schicht aus Perineuralzellen umgeben.

Der vom Perineurium umschlossene Raum wird als **Endoneuralraum**, das Bindegewebe darin als **Endoneurium** bezeichnet. Es besteht aus einzelnen Fibroblasten und Kollagenfibrillen, die meist parallel zu den Nervenfasern verlaufen. Jede Nervenfaser steckt in einem eigenen Basalmembranschlauch. Der Endoneuralraum enthält außerdem Kapillaren sowie einzelne Makrophagen und Mastzellen.

Diffusionsbarrieren des peripheren Nerven. Der Endoneuralraum ist ähnlich wie das ZNS durch Diffusionsbarrieren gegenüber dem allgemeinen Extrazellulärmilieu abgeschirmt: Die epitheloiden **Perineuralzellen** trennen aufgrund ihrer Tight junctions den Endoneuralraum vom Interstitium. Das **Endothel** der endoneuralen Kapillaren fungiert durch seine Tight junctions als Blut-Nerven-Schranke.

Übergangszone zwischen ZNS und PNS. Beim Austritt der Nervenwurzeln aus dem ZNS setzt sich das Arachnoidea-Neurothel in die Perineuralscheide fort. Das zentrale Myelin wird abrupt, jeweils an einem Schnürring, durch peripheres Myelin abgelöst. Dies geschieht häufig ein Stück distal von der makroskopischen Grenze des ZNS (zentrales Segment: bei den Spinalnervenwurzeln kurz, bei den Wurzeln einiger Hirnnerven bis zu mehreren mm lang). Bis dahin erstreckt sich auch die Gliagrenzmembran. Die Basallamina der Gliagrenzmembran geht kontinuierlich in die Basallamina der einzelnen peripheren Nervenfasern über.

Axonregeneration

Wenn das Axon von seinem Perikaryon abgetrennt wird, zerfällt es *distal* von der Läsion. Im **ZNS** ist es nicht möglich, dass der proximale Axonstumpf (trotz einiger Aussprossungsversuche) *erfolgreich* wieder auswächst und sein Zielgebiet reinnerviert. Die intensive Forschung über die Mechanismen, die dieses verhindern, hat viele Hypothesen, aber bisher kein praktisch anwendbares Behandlungskonzept hervorgebracht. Anders im **PNS**, hier gibt es natürliche Mechanismen, die unter günstigen Bedingungen innerhalb von Wochen bis Monaten zur Reinnervation des Zielgebietes führen. Die Bedingungen sind am günstigsten, wenn die Kontinuität der **Bindegewebshüllen**, insbesondere des Perineuriums, erhalten ist oder mikrochirurgisch wiederhergestellt wird („Nervennaht"). Voraussetzung ist natürlich, dass das Perikaryon die Amputation seines Axons überlebt.

Degeneration und Regeneration peripherer Nervenfasern. Nach Verletzung eines Nerven degenerieren die Fasern **distal** der Läsion (**Waller-Degeneration**). Folgende Ereignisse laufen ab: *Zerfall der Axone* und Axonenden innerhalb von Stunden. 1–2 Tage darauf *Degeneration des Myelins*, obgleich die Schwann-Zellen vital bleiben. Abbau einiger Myelinfragmente innerhalb der Schwann-Zellen sowie Abräumung der meisten Myelintrümmer durch in den Endoneuralraum eingewanderte *Makrophagen*. Dann beginnen die Vorbereitungen für die **Regeneration**: *Proliferation der Schwann-Zellen* (unter Einfluss von mitogenen Zytokinen aus den Makrophagen) im ganzen distalen Stumpf und an der Spitze des proximalen Nervenstumpfes, Zusammenlagerung der Schwann-Zellen zu langen Ketten (*Büngner-Bänder*), die sich mit neuer *Basallamina* umgeben. Zahlreiche *Axon-Aussprossungen* aus dem **proximalen Stumpf**. Die Sprosse wachsen zwar zunächst nach allen Seiten, verlängern sich aber bevorzugt in Richtung auf den distalen Nervenstumpf (angezogen durch neurotrophe Faktoren aus den Schwann-Zellen), dringen in die Büngner-Bänder ein und benutzen sie als Leitschienen, um an ihnen entlang nach distal zu wachsen (ca. 1–4 mm/Tag). Von den vielen Sprossen eines Axons „gewinnt" jeweils derjenige, der als erster synaptischen Anschluss in der Peripherie gewinnt, die anderen gehen ein. Danach erfolgt die Myelinisierung von proximal nach distal, Markscheidendicke und Länge der Internodien erreichen allerdings nie wieder ihre früheren Maße.

Auch für das **Perikaryon** hat die Axonläsion Folgen. Ist die Entfernung zum Perikaryon gering, kann das ganze Neuron absterben. Andernfalls zeigt das Perikaryon charakteristische lichtmikroskopische Veränderungen („Chromatolyse"), die insgesamt Ausdruck einer *Hypertrophie* sind, entsprechend der erhöhten Syntheseleistung für die auswachsenden Axonsprosse.

9.4.2 Sensorische Ganglien

Die Spinalganglien und die sensorischen Hirnnerven-Ganglien sind makroskopisch sichtbare Auftreibungen. Sie beherbergen die Perikaryen der primären afferenten Neurone (beim Menschen einige Zehntausend pro Ganglion). Die Nervenzellen sind in der Regel **pseudounipolar** (Abb. 9.**2**, 9.**4**, 9.**17**, 9.**21**). Das Perikaryon entsendet einen stark geschlängelten Stammfortsatz, der sich bald T-förmig aufzweigt: Der eine Zweig läuft im Spinal- oder Hirnnerven nach *peripher* und endet meist mit einer **rezeptorischen Endigung** (S. 552), seltener an einer Sinneszelle (z.B. Geschmacksorgan, S. 557). Der *zentralwärts* gerichtete Zweig endet im ZNS, im Falle des Spinalnerven tritt er durch die Hinterwurzel ins Hinterhorn des Rückenmarks ein.

Das Aktionspotenzial wird nahe der rezeptorischen Endigung initiiert, auf dem peripheren Zweig fortgeleitet und geht direkt auf den zentralen Zweig über. Das primäre sensorische Neuron unterscheidet sich von anderen Neuronen dadurch, dass das Perikaryon keine Synapsen empfängt und nicht direkt am Zustandekommen des Aktionspotenzials beteiligt ist. Es hat überwiegend trophische Funktion für die Fortsätze. Nach der Leitungsrichtung ist der distale Zweig ein **Dendrit**. Er hat aber sonst viele Eigenschaften mit Axonen gemeinsam und wird daher ebenfalls als **Axon** bezeichnet (**„dendritisches Axon"**).

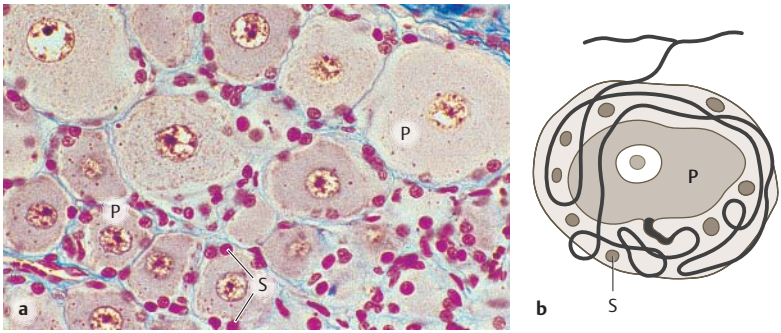


Abb. 9.21 **Sensorisches Ganglion** a Spinalganglion, Katze. Unterschiedlich große Perikaryen (**P**). Die runden Kerne zwischen den Perikaryen gehören hauptsächlich zu Satellitenzellen (**S**), andere dürften zu Fibroblasten, Endothelzellen und Schwann-Zellen gehören. Azan. b Große sensorische Ganglienzelle mit stark gewundenem Stammfortsatz, der sich nach Verlassen des Gliamantels T-förmig verzweigt. Zeichnung nach Originalabbildung (Silberimprägnation) von Ramon y Cajal (1906). Vergr. 300fach (a).

Bei zwei Hirnnerven gibt es Abweichungen vom beschriebenen Muster: (a) Die für die Propriozeption des Kauapparates zuständigen pseudounipolaren Neurone des N. trigeminus sind ins ZNS verlagert (Nucl. mesencephalicus n. trigemini). (b) Die sensorischen Ganglienzellen des N. vestibulocochlearis sind bipolar gebaut (S. 567).

Histologie der sensorischen Ganglien. Das sensorische Ganglion ist von einer Bindegewebshülle umgeben, die sich nach zentral in die Dura fortsetzt, und enthält endoneurales Bindegewebe. Die Mehrzahl der Perikaryen ist rund (Abb. 9.**21**) mit Durchmessern (beim Menschen) zwischen 15 und 110 µm. Sehr charakteristisch für die Ganglienzellen ist der große Kern und der deutliche Nukleolus. Jedes Perikaryon ist mit einer Gliahülle aus **Satellitenzellen** umgeben, die ihrerseits von einer Basallamina bedeckt sind. Die oben beschriebene Organisation der Fortsätze (Stamm und T-Verzweigung) ist nur mit Spezialmethoden darstellbar.

Die größeren, hellen Perikaryen (**A-Zellen**) besitzen dick *myelinisierte* Fortsätze (I- und II-Fasern), sie stehen im Dienste der *Proprio-* und *Mechanorezeption*. Die Myelinscheide beginnt nach Austritt des Stammfortsatzes aus dem Gliamantel. Die Fortsätze der kleinen, dunkleren Perikaryen (**B-Zellen**) sind entweder dünn myelinisiert (III-Fasern) oder marklos (IV-Fasern). Funktion: Die meisten B-Zellen gehören zur *Nozizeption* (Vermittlung von Schmerzempfindungen), eine kleinere Fraktion zur *Viszerosensorik* (Informationen aus den Eingeweiden). Von den nozizeptiven Neuronen ist bekannt, dass sie bei Reizung verschiedene **Neuropeptide** (u.a. Substanz P) freisetzen; und zwar nicht nur als Transmitter am Ende des zentralen Fortsatzes, sondern auch am Ende des dendritischen Axons in der Peripherie, wo die Neuropeptide dann verschiedene Folgereaktionen (z.B. Stimulation von Mastzellen, S. 301) im Gewebe auslösen (**neurogene Entzündung**, s. Physiologie-Bücher).

9.4.3 Periphere Anteile des vegetativen Nervensystems

Die Afferenzen des vegetativen NS (Viszerosensorik) sind anatomisch wie die des somatischen NS organisiert (Abb. 9.**2**). Der **efferente Schenkel** jedoch unterscheidet sich vom somatischen System grundsätzlich dadurch, dass die Verbindung zwischen ZNS und Effektor nicht durch *ein* Neuron, sondern durch eine **zweigliedrige Neuronenkette** hergestellt wird (Abb. 9.**2**, 9.**17**).

Das Perikaryon des 1. Neurons dieser Kette liegt im Rückenmark oder Hirnstamm, sein Axon erreicht *nicht* den Effektor, sondern endet in einem **vegetativen Ganglion** und bildet dort Synapsen mit dem 2. Neuron. Dessen Axon erreicht die Effektoren (z.B. glatte Muskeln, Drüsen, braune Fettzellen). Entsprechend seiner Lage relativ zur ganglionären Umschaltstelle wird das 1. Neuron auch als **präganglionär**, das 2. Neuron als **postganglionär** bezeichnet.

Eine weitere Besonderheit des vegetativen NS ist die Gliederung seines efferenten Schenkels in zwei antagonistische Abteilungen (**Sympathikus** und **Parasympathikus**). Die Perikaryen der präganglionären Neurone des Sympathikus liegen im Rückenmark (Seitenhorn der Segmente C8–L3), die der postganglionären Neurone in makroskopisch sichtbaren Ganglien neben und vor der Wirbelsäule. Die Perikaryen der präganglionären Neurone des Parasympathikus sind im Hirnstamm und im Sakralmark (S2–S4) lokalisiert, die postganglionären Neurone liegen in oder nahe den Erfolgsorganen. – Die dritte Abteilung des vegetativen NS, das **intramurale** und speziell das **enterische Nervensystem**, wird im Zusammenhang mit dem Magen-Darm-Trakt besprochen (S. 369).

Nervenfasern und Ganglien des vegetativen Nervensystems

Die **Axone** der präganglionären Neurone sind *dünn myelinisiert* (B-Fasern), die der postganglionären Neurone sind *marklos* (C-Fasern). Die Endstrecke des postganglionären Neurons und seine Beziehung zu den Effektoren wird im Kapitel „glatte Muskulatur“ (S. 235) besprochen. Hier sei nur erwähnt, dass die Transmitterfreisetzung nicht auf das Axonende geschränkt ist, sondern auch schon präterminal aus zahlreichen Axonerweiterungen (Varikositäten) erfolgt (Abb. 9.**2**, 9.**17**).

Die Perikaryen der **vegetativen Ganglien** sind von Satellitenzellen umhüllt und ähneln, abgesehen von ihrem geringeren Durchmesser, im histologischen Routinepräparat *scheinbar* denen der sensorischen Ganglien. Die Organisation ist jedoch grundsätzlich anders. Spezialfärbungen zeigen, dass es sich um **multipolare Nervenzellen** handelt, zwischen denen ein regelrechtes Neuropil liegt. (Abb. 9.**22**).

Der **Neurotransmitter** ist sowohl in sympathischen als auch parasympathischen Ganglien *Acetylcholin*. Der funktionelle Unterschied zwischen den beiden Antagonisten manifestiert sich erst durch die Transmitter der postganglionären Neurone: **Noradrenalin (Sympathikus)** und **Acetylcholin (Parasympathikus)**.

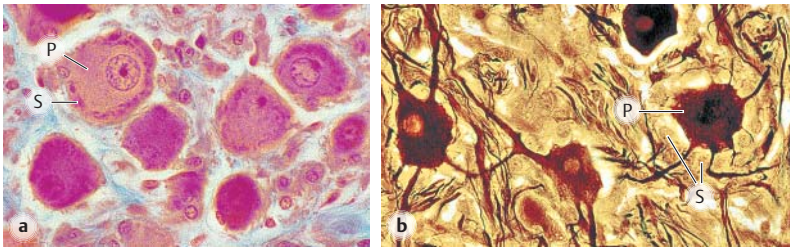


Abb. 9.22 **Vegetative Ganglien**. a Sympathisches Ganglion, Katze. Perikaryen (**P**) mit Satellitenzellen (**S**). Die Nervenzellfortsätze sind nicht zu identifizieren. Azan. b Sympathisches Ganglion, Mensch. Versilberung („Neurofibrillenfärbung" nach Bielschowsky) zur Darstellung der Ganglienzellfortsätze: multipolare Neurone. Zwischen den Perikaryen liegt das Neuropil. Vergr. 300fach.

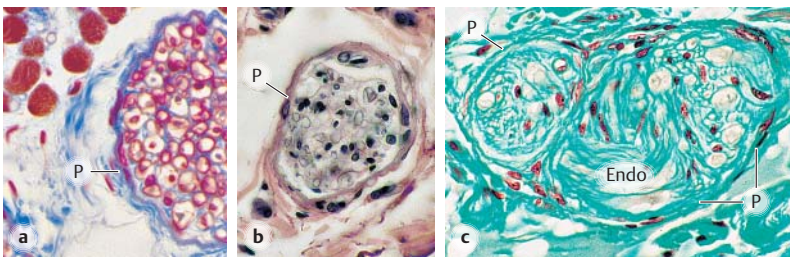


Abb. 9.23 **Periphere Nerven in Routinepräparaten**. a Nerv mit myelinisierten Fasern (Azan). Die Myelinscheiden sind herausgelöst. Axone und Zellkerne rot gefärbt. Endoneurium und Perineurium (**P**) blau. b Nerv mit marklosen Fasern (H.E.). Die Zellkerne gehören zu Schwann-Zellen und Fibroblasten. c Nerv mit überwiegend marklosen Fasern (Goldner). Das Endoneurium (**Endo**) zeigt indirekt die Verlaufsrichtung der Nervenfasern an. Vergr. 300fach.

Mikroskopierhilfe Nervengewebe

(1) Das Erkennen von **kleinen peripheren Nerven** (insbesondere wenn marklos) in Routinepräparaten macht erfahrungsgemäß Schwierigkeiten (Abb. 9.**23**). Zuverlässigste Merkmale sind das *Perineurium* und das *Endoneurium*. Die Nervenfasern selbst sind wegen der schlechten Erhaltung der Myelinscheiden (S. 189) oder wegen des geringen Kalibers markloser Fasern oft nur schwer zu identifizieren.
(2) Bei gut erhaltenen Nervenfasern im Längsschnitt dürfen die **Schmidt-Lanterman-Einkerbungen** (schräg verlaufende *scheinbare* Unterbrechungen der Myelinscheide, jeweils mehrere pro Myelin-Segment) nicht mit den **Ranvier-Schnürringen** verwechselt werden, die viel seltener sind (vgl. Abb. 9.**10a** und 9.**12** auf S. 187, 190).

10 Muskelgewebe

Muskelgewebe ist zu aktiver Verkürzung (**Kontraktion**) fähig. Die hierfür verantwortlichen Strukturen sind **Myofilamente** aus Aktin und dem Motorprotein Myosin II. Auf molekularer Ebene liegt der Kontraktion eine zyklisch wiederholte Interaktion zwischen Aktin und Myosin zugrunde, die nur bei erhöhter zytosolischer Ca^{2+}-Ionen-Konzentration zustande kommt.

Es gibt drei Arten von Muskelgeweben: Skelett- und Herzmuskulatur sowie glatte Muskulatur. **Skelett-** und **Herzmuskulatur** zeigen eine lichtmikroskopisch sichtbare Querstreifung und werden, obwohl sie sich sonst in vielen Eigenschaften unterscheiden, als **quergestreifte Muskulatur** zusammengefasst und der nichtquergestreiften, daher **glatten Muskulatur**, gegenübergestellt. Die Querstreifung beruht auf der regelmäßigen Anordnung der Aktin- und Myosinfilamente zu **Sarkomeren**.

10.1 Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskulatur besteht aus langen, vielkernigen Zellelementen (**Muskelfasern**), die durch Fusion einkerniger Zellen (Myoblasten) entstanden sind. Es ist die Muskulatur des Bewegungsapparates, sie kommt außerdem z.B. in Zunge, Schlund, Speiseröhre und Kehlkopf vor. Die für die Kontraktion erforderliche Erhöhung der zytosolischen **Ca^{2+}-Konzentration** wird durch ein **Aktionspotenzial** induziert. Dieses wird an einer neuromuskulären Synapse (**motorische Endplatte**) generiert. Für die Innervation ist das somatische Nervensystem zuständig.

Folgende Elemente aus drei verschiedenen Dimensionsbereichen sind wichtig für die mikroskopische Organisation der Skelettmuskulatur:

- **Muskelfaser** (Lupe): Zellindividuum der Skelettmuskulatur;
- **Myofibrille** (Lichtmikroskop): Bau- und Funktionseinheit der Muskelfaser, zusammengesetzt aus Myofilamenten;
- **Myofilamente** (Elektronenmikroskop): Filamente aus Aktin- bzw. Myosinmolekülen.

10.1.1 Bindegewebe der Skelettmuskulatur

Ein Muskel ist meist von einer *Faszie* aus straffem Bindegewebe und dem darunter gelegenem **Epimysium** aus lockerem Bindegewebe umgeben. Vom Epimysium strahlen Bindegewebssepten in den Muskel ein, die insgesamt als **Perimysium** bezeichnet werden. Das Perimysium unterteilt den Muskel in gröbere Sekundärbündel und

weiter in feinere Primärbündel (Durchmesser ca. 1 mm; ca. 200 Muskelfasern). In den Bindegewebsstraßen verlaufen die **Leitungsbahnen** (Gefäße, Nervenfasern) des Muskels. Das Perimysium steht in Längsrichtung mit den Sehnen des Muskels in Verbindung und dient daher auch der **Übertragung von Zugkräften** (S. 221). Das Bindegewebe innerhalb eines Primärbündels ist das **Endomysium**. Es umgibt jede einzelne Muskelfaser mit retikulären Fasern und ist u.a. wichtig für die **Reißfestigkeit** des Muskels. Das Endomysium beherbergt die Gefäße der Mikrozirkulation: Jede Muskelfaser wird von stark geschlängelten Kapillaren begleitet.

10.1.2 Skelettmuskelfaser

Das Zellindividuum der Skelettmuskulatur ist die Muskelfaser (Abb. 10.**1**), ein lang gestrecktes, zylindrisches Gebilde mit vielen Zellkernen (ca. 50 Kerne/mm Muskelfaserstrecke). Die Kerne liegen longitudinal ausgerichtet dicht unter der Plasma-

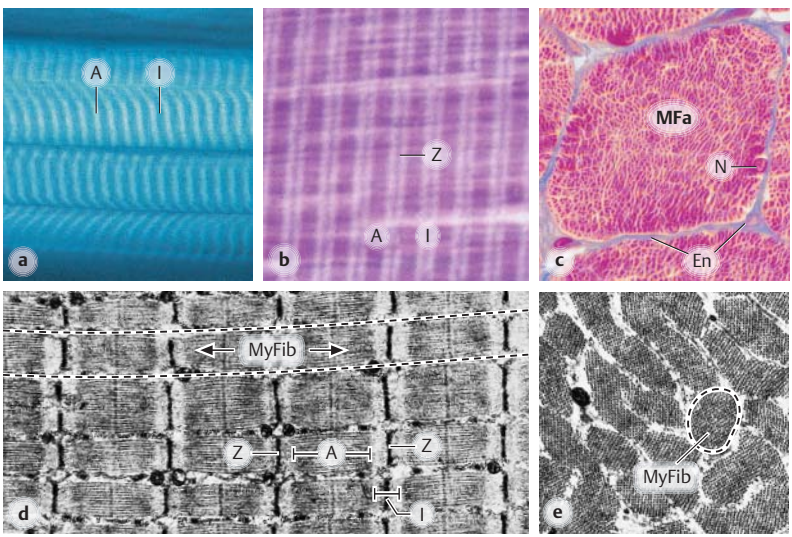


Abb. 10.**1** **Skelettmuskulatur**. **a** **Polarisationsmikroskopisches Bild**. Muskelfasern (Zupfpräparat). Hell aufleuchtende Banden (**A**) und nicht leuchtende Banden (**I**). **b**, **c** **Histologische Schnitte**, Azan-Färbung. In der längs geschnittenen Muskelfaser (b) sind dunkle **A**- und helle **I**-Banden sowie **Z**-Linien zu erkennen. Die Myofibrillen verursachen eine undeutliche Längsstreifung. Im Bild der quer geschnittenen Muskelfaser (c, **Mfa**) erscheinen die Myofibrillen als Pünktchen. **En**, Endomysium. **N**, Zellkern. **d**, **e** **Niedrige EM-Vergrößerung**, Längs- und Querschnitt durch mitochondrienarme Fasern. Eine Myofibrille (**MyFib**) ist markiert. Vergr. 500fach (a), 1400fach (b), 500fach (c), 6600fach (d), 9000fach (e).

membran (= **Sarkolemm**). Die einzelne Muskelfaser kann mehrere *Zentimeter* lang sein, der Durchmesser liegt meist zwischen 40 µm und 80 µm. Die Enden der Muskelfaser sind an Kollagenfibrillen befestigt (Muskel-Sehnen-Übergang, S. 221). Die beherrschenden Strukturen im Zytoplasma (= **Sarkoplasma**) der Muskelfaser sind *Myofibrillen*, Mitochondrien und ein Hohlraumsystem (*Sarkoplasmatisches Retikulum*). Jede Muskelfaser ist von einer **Basalmembran** (Basallamina plus Kollagenfibrillen des Endomysiums) umgeben.

Die Zellkerne der Muskelfaser sind nicht mehr teilungsfähig. Zusätzliche Kerne werden der Muskelfaser bei Bedarf (z.B. im Rahmen des Wachstums) von teilungsfähigen **Satellitenzellen** (S. 226) geliefert, die mit der Muskelfaser fusionieren.

Querstreifung

10

Die einzelne Muskelfaser zeigt im *Polarisationsmikroskop* (S. 604) ein periodisches Muster aus aufleuchtenden (= anisotropen) **A-Banden** und nicht-aufleuchtenden (= isotropen) **I-Banden**. Im *gefärbten Schnitt* stellt sich die A-Bande dunkel, die I-Bande hell dar. Weitere Einzelheiten sind bei mäßiger Vergrößerung in Routinepräparaten meist nicht zu erkennen, da die Muskelfasern sehr oft in verkürztem Zustand vorliegen. Wurden die Muskelfasern dagegen unter Dehnung fixiert, so ist bei hoher Vergrößerung eine zusätzliche Zwischenlinie (**Z-Linie**) sichtbar, welche die I-Bande halbiert.

Die Strecke zwischen zwei Z-Linien wird als **Sarkomer** bezeichnet. Ein Sarkomer umfasst also die Banden $^{1}/_{2}$ **I–A–**$^{1}/_{2}$ **I**. Ultrastrukturell sind auch in der A-Bande Unterteilungen sichtbar: eine deutliche mittelständige M-Linie (Abb. 10.**1**, 10.**2**, 10.**3**) und eine nur in der gedehnten Muskelfaser eindeutig erkennbare H-Zone. Die Länge eines Sarkomers in der ruhenden Muskelfaser beträgt ca. 2,2 µm. Während der Kontraktion verkürzen sich alle Sarkomere der Muskelfaser gleichzeitig.

Myofibrillen

Der kontraktile Apparat der Muskelfaser ist in Hunderte von **Myofibrillen** gegliedert (Abb. 10.**1**, 10.**2**). Dies sind lange Säulen (Durchmesser ca. 1 µm) mit polygonalem Umriss, die als **Ketten von Sarkomeren** und als die eigentlichen Träger des Querstreifungsmusters betrachtet werden können. Sie durchziehen die ganze Länge der Muskelfaser und sind mit beiden Enden am Sarkolemm verankert. Dadurch wird die Verkürzung der Myofibrillen auf das Sarkolemm und von dort auf die außen ansetzenden Kollagenfibrillen der Sehne übertragen. Zwischen den Myofibrillen liegen die Zellorganellen der Muskelfaser, insbesondere die Mitochondrien und das Sarkoplasmatische Retikulum (S. 220).

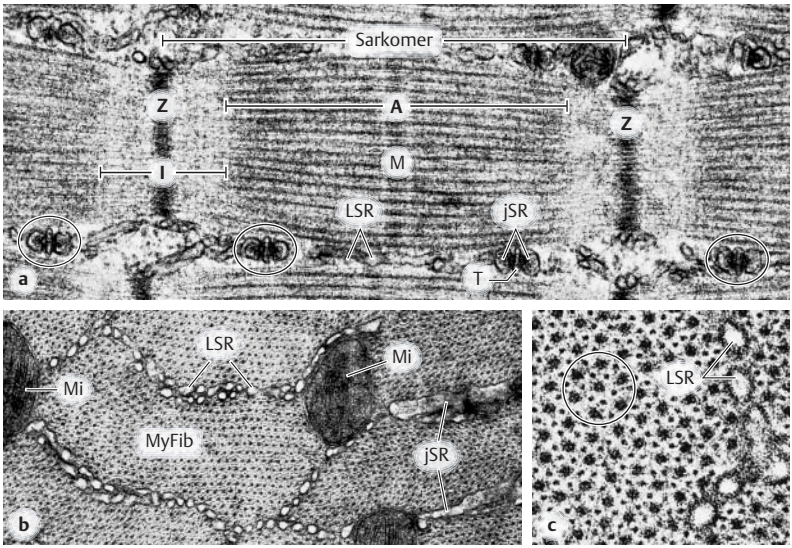


Abb. 10.2 **Skelettmuskulatur**. Längs- (a) und Querschnitte (b, c). **a** **Sarkomer** in einer Myofibrille, Bezeichnung der Banden wie in Abb. 10.**1**. **M**, M-Linie. Zwischen den benachbarten Myofibrillen liegen u.a. Längsschläuche des Sarkoplasmatischen Retikulum (**LSR**) und Triaden (**Kreise**) aus junktionalem SR und T-Tubulus (**jSR**, **T**). **b** **Myofibrillen** (**MyFib**), umgeben von LSR bzw. jSR. **Mi**, Mitochondrium. **c** **Dicke Myosin-** und **dünne Aktinfilamente** in hexagonaler Anordnung; Querschnitt durch die Überlappungszone der A-Bande. Vergr. 38 000fach (a), 29 000fach (b), 88 000fach (c).

Obgleich das Querstreifungsmuster auf der Bauweise der einzelnen Myofibrillen beruht, scheint es sich doch über die gesamte Breite der Muskelfaser zu erstrecken. Dieser Eindruck kommt dadurch zustande, dass die Sarkomere aller Myofibrillen nahezu ohne Versetzung „in Linie" liegen (Abb. 10.**1d**). Hierfür sind die **Intermediärfilamente** (**Desmin**) des Zytoskeletts verantwortlich. Sie umspinnen jede Myofibrille jeweils in Höhe der Z-Scheiben und sind selbst (mittels **Plektin**) am Sarkolemm verankert. Die Myofibrillen sind also untereinander fixiert (vergleichbar mit den Balken eines Floßes) und können sich kaum gegeneinander verschieben. Außerdem sind sie mittels der Desminfilamente über ihre gesamte Länge in regelmäßigen Abständen am Sarkolemm befestigt. Letzteres hat Bedeutung für die Zugübertragung (S. 221). Die Befestigungsstellen am Sarkolemm heißen **Costamere** (S. 222).

Die Wichtigkeit des Desmin/Plektin-Systems wird bei genetisch bedingten Funktionsverlusten deutlich: Patienten mit defektem **Desmin** entwickeln eine **Myopathie** und **Kardiomyopathie** (langsam fortschreitende Schwäche von Skelett- und Herzmuskel, begleitet von histologischen Veränderungen). Bei Patienten mit defektem **Plektin** kommt es zur **Muskeldystrophie** (S. 222), verbunden mit Epidermis-Ablösung (S. 533), da Plektin auch an den Hemidesmosomen beteiligt ist.

Bei optimaler Strukturerhaltung sind die einzelnen **Myofibrillen** lichtmikroskopisch kaum zu erkennen, weil die Abstände zwischen ihnen zu eng sind. In Routinepräparaten, in denen die Strukturerhaltung der Muskelfasern meist zweitklassig ist, werden die Fibrillen aufgrund artifizieller Erweiterung der Abstände sichtbar (Abb. 10.**1c, e**). Im *Längsschnitt* zeigt sich dann, zusätzlich zur Querstreifung, ein mehr oder weniger deutliches Längsstreifungsmuster. Im *Querschnitt* ergeben die Fibrillen Muster aus kleinen Punkten oder gröberen Feldern. Dieses Bild der **Cohnheim-Felderung** ist zwar ein Artefakt, hat aber eine biologische Grundlage, eben die Existenz von Myofibrillen.

10

Anordnung der Myofilamente im Sarkomer

Die Myofibrillen bestehen aus längs orientierten **Myofilamenten**: dünne Aktinfilamente (7 nm) und dicke Myosinfilamente (15 nm) sind so regelmäßig alternierend angeordnet, dass sich daraus ein Querstreifungsmuster ergibt (Abb. 10.**2**, 10.**3**). In der **I-Bande** sind die **Aktinfilamente**, in der **A-Bande** die **Myosinfilamente** lokalisiert. Die freien Enden der Aktinfilamente reichen jedoch in die A-Bande hinein (**Überlappung von Aktin- und Myosinfilamenten**), und zwar bis zum Beginn der H-Zone.

Die strenge Ordnung im Sarkomer kommt dadurch zustande, dass beide Filament-Typen durch molekulare Verankerungen in Position gehalten werden: Die (+)-Enden der Aktinfilamente von zwei benachbarten Sarkomeren sind im Bereich der Z-Linie (**Z-Scheibe**) miteinander verknüpft (u.a. durch das Protein **α-Actinin**); durch die molekularen Bestandteile dieser Befestigungszone kommt die Z-Scheibe überhaupt zustande. Die Myosinfilamente sind in der **M-Linie** durch verschiedene Proteine (u.a. **Myomesin**) miteinander vernetzt und werden außerdem durch **Titin** (s.u.) in Position gehalten.

In *Querschnitten* durch das Sarkomer wird deutlich, dass die Myosinfilamente (aufgrund ihrer Vernetzung in der M-Zone) in regelmäßigem, hexagonalem Muster angeordnet sind. Im Überlappungsbereich sind sie von jeweils sechs Aktinfilamenten umgeben (Abb. 10.**2c**).

Myofilamente und weitere Filamente des Sarkomers

Das Bauprinzip der Aktin- und Myosinmoleküle sowie ihre Fähigkeit, sich zu Filamenten zu aggregieren, wurde im Kapitel „Zytoskelett“ (S. 20, 23) besprochen. Einige Eigenschaften seien hier wiederholt und um Muskel-spezifische Merkmale ergänzt.

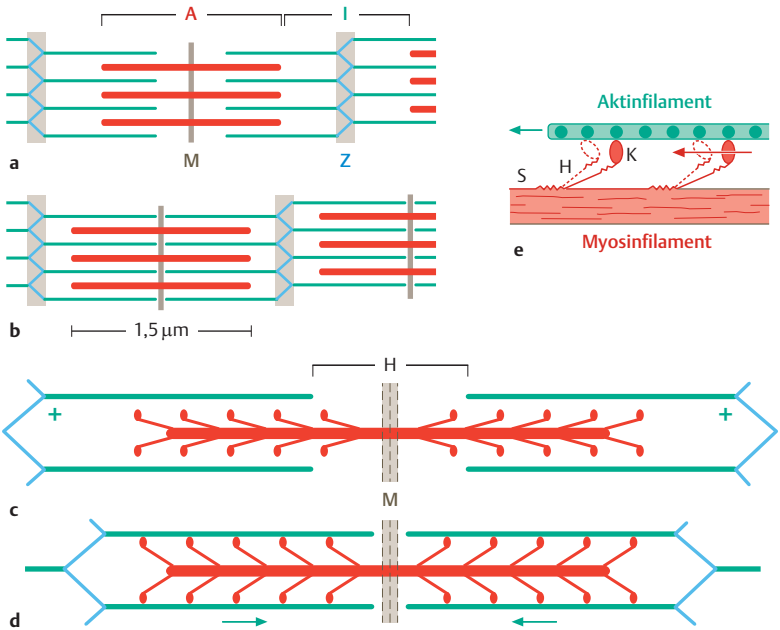


Abb. 10.3 **Anordnung der Myofilamente** (Schema). **a**, **b** **Ruhe- und Kontraktionszustand**. Aktinfilamente *grün*, Myosinfilamente *rot*, α-Actinin in der Z-Scheibe *blau*. **c**, **d** **Myosinköpfe** in Ruhe und Kontraktion (vereinfachtes Schema). Wichtig ist der bipolare Bau des Myosinfilaments. **H**, H-Bande. **M**, M-Linie. **e** Interaktion zwischen Myosinköpfen und Aktin. Der *rote Pfeil* deutet die Richtung des Kraftschlages der Myosinköpfe an, der *grüne Pfeil* zeigt die Richtung, in der das Aktinfilament bewegt wird. **K**, **H**, **S**, Kopf, Hals, Schwanz eines Myosinmoleküls.

Die **Aktinfilamente** (aus α-Aktin) des Sarkomers sind 7 nm dick und 1 µm lang. Sie sind mit ihrem (+)-Ende in der Z-Scheibe verankert. Als Begleitproteine enthalten die Aktinfilamente der quergestreiften Muskulatur u.a. **Tropomyosin** und den **Troponin-Komplex**, der aus drei Untereinheiten (C, I, T) besteht. Diese Begleitproteine dienen teils der Stabilisierung des Aktinfilaments, teils der Regulierung des Kontraktionsvorganges.

Die Herz-spezifischen Isoformen des Troponin-Komplexes erscheinen beim Absterben von Herzmuskelzellen im Blut des Patienten. Der Nachweis von kardialen **Troponinen** im Blut gilt heute als eines der sichersten Kriterien bei der Früherkennung eines **Herzinfarktes**.

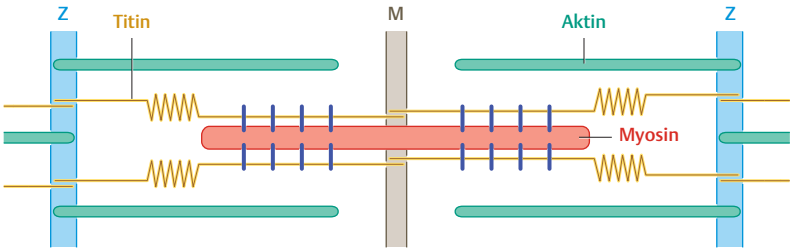


Abb. 10.4 **Titin als elastische Feder**, die das Sarkomer vor Überdehnung schützt. Die in der A-Bande gelegenen Domänen sind durch das Myosin-bindende Protein C (MyBP-C *violett*) mit dem Myosinfilament verbunden und nicht dehnbar. Seitlich davon liegt eine als Feder fungierende Domäne. Verankerung der Titin-Moleküle in der Z-Scheibe und M-Linie.

Das **Myosinfilament** (aus Myosin II) des Sarkomers ist 15 nm dick und 1,5 µm lang (= Breite der A-Bande). Es entsteht durch Aggregation der **Schwanzdomänen** der Myosinmoleküle, während die Köpfe und ein Teil der Halsabschnitte seitlich aus dem Filament herausragen. Das Myosinfilament der quergestreiften Muskulatur ist bipolar gebaut, d.h. innerhalb einer Filamenthälfte sind alle Köpfe gleichsinnig angeordnet und gegensinnig zur anderen Hälfte ausgerichtet. In der M-Linie und direkt seitlich davon fehlen die Köpfe, hier überlagern sich die Schwanzdomänen von Myosinmolekülen beider Filamenthälften. Die **Köpfe** sind für die **Interaktion mit dem Aktinfilament** und für die **ATPase-Aktivität des Myosins** verantwortlich. Zwei „Gelenke" ermöglichen das Kippen des Kopfes bei der Kontraktion.

Nebulin und Titin. Mindestens zwei weitere Filamenttypen wirken bei der Organisation und dem Zusammenhalt des Sarkomers mit. **Nebulinfilamente** begleiten die Aktinfilamente und wachen wahrscheinlich über deren definierte Länge. **Titin** ist ein langes, riesiges Proteinmolekül von 4 200 kDa, das als sehr dünnes Filament das halbe Sarkomer durchzieht und durch das Myosin-bindende Protein-C (MyBP-C) am Myosinfilament fixiert ist. Seine Enden sind in der Z-Scheibe und in der M-Linie verankert. Eine in der I-Bande gelegene Domäne des Titin-Moleküls hat Eigenschaften einer **elastischen Feder**. Titin verhindert die Überdehnung des Sarkomers, nach Wegfall der Dehnungskraft stellt es die alte Ordnung wieder her.

Genetisch bedingter Funktionsverlust von **Titin** verursacht eine **Myopathie** (S. 216) und (wenn auch die kardiale Isoform von Titin fehlt) eine **Kardiomyopatie**, bei der die Wände der Herzkammern zunehmend „ausgeleiert" werden.

Kontraktionsvorgang

Bei der Kontraktion bleibt die Länge der Aktin- und Myosinfilamente unverändert (Abb. 10.**3**). Das Sarkomer verkürzt sich (maximal *auf ca. 70 %* seiner optimalen Ruhelänge von 2,2 µm) dadurch, dass die Aktinfilamente beider Sarkomerhälften tiefer zwischen die Myosinfilamente gleiten. Die I-Bande wird schmäler und kann bei maximaler Kontraktion ganz verschwinden; die H-Bande ist schon vorher aufgehoben. Bei passiver Dehnung werden I- und H-Bande breiter. Die A-Bande (1,5 µm) bleibt konstant.

Beim **Gleiten der Filamente** ist Myosin als Motorprotein der aktive Teil: Die Myosinköpfe beider Filamenthälften „wandern" an den Aktinfilamenten entlang in Richtung auf deren (+)-Ende, d.h. in Richtung Z-Scheiben. Da die Myosinköpfe aber „auf der Stelle treten", ergibt sich daraus ein passives Gleiten der Aktinfilamente in Richtung Sarkomer-Mitte.

Auf **molekularer Ebene** liegt dem Gleitmechanismus eine *rasche Folge von Reaktionszyklen* zugrunde, bei denen zwischen Myosinköpfen und Aktinfilamenten Querbrücken geknüpft und wieder gelöst werden; dies ist verbunden (a) mit dem zyklischen Wechsel des Myosinkopf-Winkels (dadurch „Weiterschieben" des Aktinfilaments um jeweils ca. 10 nm und „Nachfassen" an einer neuen Bindungsstelle), (b) mit der Spaltung von ATP (Energiequelle; Enzym: Myosinkopf-ATPase) (Näheres s. Bücher der Physiologie).

Vorbedingung für die Aktin-Myosin-Interaktion ist eine **Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration**. In der ruhenden Muskelfaser ist die freie Ca^{2+}-Konzentration im Zytosol niedrig ($< 3 \times 10^{-7}$ mol/l). Die Aktin-Myosin-Interaktion ist nicht möglich, weil die Bindungsstellen am Aktinfilament durch Aktin-Begleitproteine (S. 217) verdeckt sind. Erhöhte Ca^{2+}-Konzentrationen (ab 10^{-6} mol/l) führen eine Konformationsänderung der Begleitproteine herbei, wodurch die Bindungsstellen freigelegt und für die Myosinköpfe zugängig gemacht werden. Direkter Angriffsort der Ca^{2+}-Ionen ist **Troponin C**.

Strukturelle Korrelate der elektromechanischen Kopplung

Die ruhende Muskelfaser hält ein Ruhemembranpotenzial von ca. –80 mV aufrecht. Der Kontraktion geht ein **Aktionspotenzial** (S. 171) voraus, das an der neuromuskulären Synapse (S. 224) generiert und auf dem Sarkolemm über die ganze Muskelfaser fortgeleitet wird (ca. 2 m/sec). Intrazelluläre Ca^{2+}-Speicher (*Sarkoplasmatisches Retikulum*) und Einstülpungen des Sarkolemm (*Transversal-Tubuli*), die in die Tiefe der Muskelfaser vordringen, sind die strukturelle Voraussetzung dafür, dass das am Sarkolemm ablaufende Aktionspotenzial innerhalb von Millisekunden in eine simultane Verkürzung sämtlicher Sarkomere umgesetzt wird. Dies wird als **elektromechanische Kopplung** bezeichnet. Über molekulare Details informieren die Physiologie-Bücher.

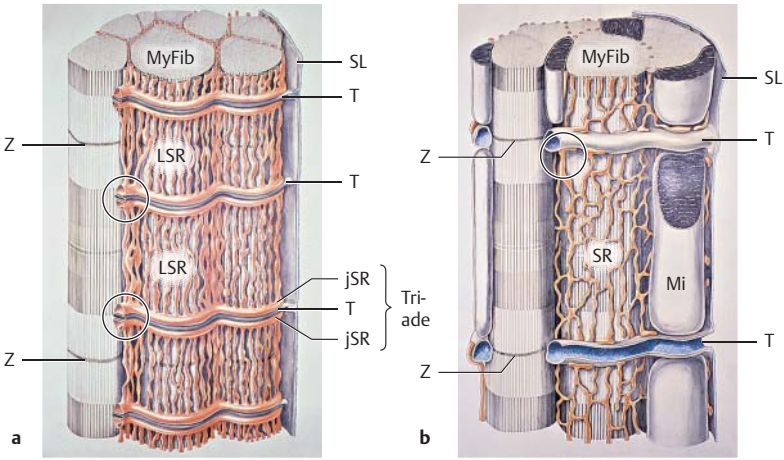


Abb. 10.5 **Sarkoplasmatisches Retikulum** (SR, *rot*) und **Transversal-Tubuli** (T, *blau*). **a Skelettmuskel**. Jede Myofibrille (**MyFib**) ist von SR und T umgeben. Das SR besteht aus longitudinal verlaufenden Schläuchen (**LSR**) und zirkulär verlaufenden terminalen Zisternen (= junktionales SR, **jSR**). Ein T-Tubulus und die ihn flankierenden jSR-Zisternen bilden jeweils eine Triade (**Kreis**). Die Triaden liegen an den A/I-Übergängen. **SL**, Sarkolemm **b Herzmuskel**. Das SR ist spärlich, die T-Tubuli sind weit und liegen in Höhe der Z-Scheiben. Der **Kreis** markiert eine Diade. **Mi**, Mitochondrium.

Sarkoplasmatisches Retikulum (SR). Die **Zisternen des SR** sind Membran-begrenzte **intrazelluläre Hohlräume**, die jede einzelne Myofibrille manschettenartig umgeben. Das SR entlang einer Myofibrille ist in Segmente gegliedert, jedes Segment besteht aus longitudinal orientierten Schläuchen („*L-System*“) und zirkulär um die Myofibrille herumlaufenden Zisternen (*terminale Zisternen = junktionales SR*) (Abb. 10.**2**, 10.**5**). Die Hohlräume eines SR-Segments kommunizieren miteinander, stellen aber gegenüber dem Zytosol ein geschlossenes System dar.

Transversal-Tubuli (T-Tubuli). Die **T-Tubuli** sind Einstülpungen des Sarkolemm, die als anastomosierendes Kanälchensystem die Muskelfaser durchsetzen und alle Myofibrillen in regelmäßigen Abständen umrunden. Die T-Tubuli dienen dazu, die intrazellulären Membranen des SR über das am Sarkolemm ablaufende Aktionspotenzial zu „benachrichtigen“ und sie zur Freisetzung von Ca^{2+} aus den Speichern zu veranlassen. Die T-Tubuli verlaufen quer (transversal, **„T-System“**) zur Längsachse der Myofibrillen, und zwar jeweils zwischen zwei SR-Segmenten. Der T-Tubulus und die ihn flankierenden terminalen SR-Zisternen bilden jeweils eine

Triade. Auf jedes Sarkomer einer Myofibrille kommen zwei Triaden, sie liegen regelmäßig am Beginn der Aktin-Myosin-Überlappungszone. Zwischen den T- und SR-Räumen gibt es keine Anastomosen (Verbindungen), jedoch stehen die Membranen beider Systeme durch Proteinbrücken (**Triadenfüßchen**) miteinander in Kontakt.

Bei Ablauf eines Aktionspotenzials werden auch die Membranen der T-Tubuli depolarisiert. Dies führt zur Öffnung eines **Ca^{2+}-Kanals** (Synonym „Ryanodinrezeptor") in den Membranen der terminalen SR-Zisternen. Ca-Ionen strömen ins Zytosol, es kommt zur Kontraktion. Eine **Ca^{2+}-ATPase** in den Membranen der longitudinalen SR-Schläuche transportiert die Ca-Ionen ins SR zurück. Dadurch wird die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration gesenkt, sobald der Ausstrom aus den terminalen Zisternen aufhört; die Muskelfaser erschlafft.

Hier sei erwähnt, dass die übliche Verkürzung eines Muskels nicht auf einer Einzelzuckung beruht. Vielmehr folgen die Nervenreize so schnell aufeinander (je nach Fasertyp 20–100 Hz), dass den Muskelfasern gar keine Zeit bleibt, die Ca^{2+}-Konzentration zu senken und zu erschlaffen; es kommt durch Summation der Zuckungen zum **Tetanus**, einer Kontraktion, die kraftvoller ist als die Einzelzuckung (s. Physiologie-Bücher).

10.1.3 Zugübertragung

Der Zug eines Muskels wird durch Sehnen auf das Skelett übertragen (S. 131, 152). Die Zugübertragung findet nicht nur an den **Enden** der Muskelfaser (Muskel-Sehnen-Übergang), sondern auch an ihren **Seiten** statt, von wo der Zug über das Endomysium und Perimysium (S. 213) schließlich auch auf die Sehne geleitet wird.

Muskel-Sehnen-Übergang

An den **myotendinösen Verbindungen** ist die Oberfläche des Sarkolemm (samt Basallamina) durch Einfaltungen stark vergrößert. Kollagenfibrillen ragen in die Einfaltungen hinein und enden an der Basallamina. Auf der Innenseite des Sarkolemm sind die Aktinfilamente der endständigen Sarkomere befestigt. Die molekulare Brücke zwischen Aktinfilamenten und Kollagenfibrillen ist wie bei einem **Fokalkontakt** organisiert (S. 33, 36): **Integrine** durchspannen das Sarkolemm; die intrazelluläre Domäne der Integrine dient (über Adaptoren) der Verankerung der Aktinfilamente, die extrazelluläre Domäne bindet sich an Bestandteile der Extrazellulärmatrix (EZM; z.B. Basallamina-Bestandteile und Mikrofibrillen aus Kollagen Typ VI). Außerdem sind **Dystrophin**-Glykoprotein-Komplexe (s.u.) beteiligt.

Laterale Verankerung

An der seitlichen Befestigung ist das **Zytoskelett** der Muskelfaser beteiligt. Dieses besteht vor allem aus nicht-sarkomerischen **Aktinfilamenten** und **Desminfilamenten** (S. 215). Durch beide Filamentsysteme ist der kontraktile Apparat über Adaptoren und Transmembranproteine mit dem Sarkolemm und der EZM verbunden. Zwei molekulare Verbundsysteme sind hier zu nennen: Das eine benutzt **Integrine** wie für die myotendinöse Verbindung beschrieben. Das andere beruht auf dem **Dys-**

trophin-Glykoprotein-Komplex, der auch klinische Bedeutung hat (Muskeldystrophien, s.u.). Das Sarkolemm ist außerdem durch ein **Membranskelett** (u.a. Spektrin, S. 21) stabilisiert.

Dystrophin-Glykoprotein-Komplex (DGC) (Abb. 10.**6**). **Dystrophin** ist ein langes Proteinmolekül, das als Adaptor zwischen dem Aktinzytoskelett und dem Transmembranprotein **β-Dystroglycan** vermittelt. Dieses ist durch das extrazelluläre **α-Dystroglycan** und **Laminin-2** an die Lamina densa und diese wiederum durch **Mikrofibrillen aus Kollagen VI** an das Endomysium gekoppelt. Der DGC enthält noch etliche weitere Proteine, deren Funktion bisher nicht im Einzelnen geklärt ist. Die beschriebene molekulare Kette ist für die Stabilität des Sarkolemm von entscheidender Bedeutung; ist die Kette defekt, so verursachen schon physiologische Scherkräfte bei der Zugübertragung Sarkolemm-Zerreißungen.

Costamer. Die Integrin- und DGC-vermittelten Zell-Matrix-Kontakte sind nicht gleichmäßig über das laterale Sarkolemm verteilt, sondern in Verdichtungen konzentriert, die in regelmäßigen Abständen (in Höhe der Z-Scheiben) reifenförmig um die ganze Muskelfaser herumziehen und als **Costamere** („Rippen") bezeichnet werden. An ihnen inserieren auch die Desminfilamente (S. 215). Die optische Darstellung der Costamere gelingt nur durch den immunhistochemischen Nachweis der beteiligten Proteine, die hier stark angereichert sind.

Physiologische Reparatur des Sarkolemm. Unter bestimmten Trainingsbedingungen (Dehnung kontrahierter Muskeln) kommt es durch starke Scherkräfte beim Gesunden zu kleinen Zerreißungen des Sarkolemm. Diese Defekte bleiben ohne nachhaltige Folgen, weil sie rasch „geflickt" werden: Die Membranen von zytoplasmatischen Vesikeln, die unter dem Sarkolemm bereitliegen, werden nach Art der Exozytose in das Sarkolemm eingefügt und versiegeln das Loch. Für die dabei ablaufenden Membranfusionen ist u.a. ein membranständiges Protein, **Dysferlin**, nötig. Ein defekter Reparaturmechanismus infolge genetisch bedingten Fehlens von Dysferlin führt zur **Muskeldystrophie**.

Muskeldystrophien gehören zu den häufigsten Erbkrankheiten. Sie sind durch *fortschreitenden Untergang* von Muskelfasern gekennzeichnet und können ganz verschiedene molekulare Ursachen haben. An dieser Stelle sollen nur einige summarisch erwähnt werden, die durch abnorme Sarkolemm-Zerreißungen gekennzeichnet sind. Für jedes der in Abb. 10.**6** markierten Proteine sind genetisch bedingte Defekte bekannt, die jeweils bestimmte Muskeldystrophie-Typen verursachen. Besonders schwer ist die **Duchenne-Muskeldystrophie** (Erbgang X-chromosomal rezessiv; 1 von 3500

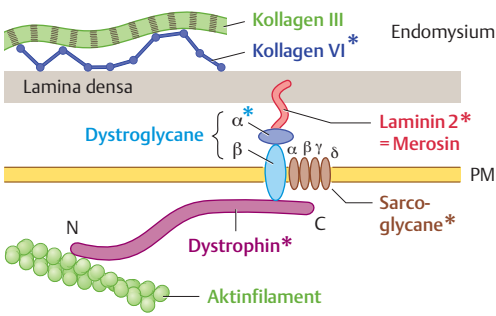


Abb. 10.**6** **Dystrophin-Glykoprotein-Komplex** (vereinfacht). Verbindung zwischen Aktin-Zytoskelett und Extrazellulärmatrix (Lamina densa → Kollagenfibrillen des Endomysiums). Komponenten nicht maßstabsgerecht gezeichnet. Erblich bedingte Fehler in den markierten Proteinen* verursachen Muskeldystrophien.

männlichen Neugeborenen; letaler Ausgang meist in der 2. Lebensdekade). Sie beruht auf dem Fehlen von **Dystrophin**. Dieser und andere molekulare Fehler im Verbundsystem zwischen kontraktilem Apparat und EZM führen immer wieder zu lokalen Rissen im Sarkolemm und dadurch zu rezidivierenden segmentalen Nekrosen der Muskelfasern. Diese gehen trotz vieler Regenerationsversuche (S. 227) schließlich unter.

10.1.4 Fasertypen

Zuckungsfasern und Tonusfasern

Die meisten Muskelfasern des Warmblüters sind **Zuckungsfasern** (*twitch fibres*). Sie reagieren auf einen einzelnen Reiz des innervierenden Axons mit einer kurzen Einzelzuckung, deren Ausmaß immer gleich ist (Alles-oder-Nichts-Regel). Diese Fasern besitzen *eine* neuromuskuläre Synapse (*fokale Innervation*, s.u.). Die Plasmamembran ist fähig, ein Aktionspotenzial fortzuleiten.

An wenigen, speziellen Stellen kommen dünne (ca. 5–20 µm) **Tonusfasern** vor. Jede Tonusfaser besitzt mehrere, primitiv gebaute neuromuskuläre Synapsen (*multiple Innervation*). Die Plasmamembran trägt überall Acetylcholin-Rezeptoren. Sie kann kein Aktionspotenzial fortleiten, vielmehr führen Nervenreize zu lokalen, abgestuften Depolarisationen und zu entsprechend abgestuften Verkürzungen oder Spannungsentwicklungen. Tonusfasern gibt es in den *Muskelspindeln* (S. 554), außerdem stellen sie einen kleinen Anteil der Fasern in den äußeren Augenmuskeln.

Verschiedene Typen von Zuckungsfasern. Unter den Zuckungsfasern gibt es **langsame Fasern** (**Typ I**, rot, myoglobinreich, oxydativ arbeitend, ermüdungsresistent) und **schnelle Fasern** (**Typ IIB**, weiß, myoglobinarm, glykolytisch arbeitend, rasch ermüdend) sowie einen schnellen Zwischentyp (Typ IIA).

Typ-I-Fasern sind für Dauerleistungen angelegt. Sie enthalten Lipidtröpfchen und viele Mitochondrien, die in Reihen zwischen den Myofibrillen und in dicken Paketen unter dem Sarkolemm liegen. Das SR ist sparsam ausgebildet.

Typ-IIB-Fasern sind für schnelle, kurze Aktionen geeignet. Sie sind relativ reich an Glykogen aber arm an Mitochondrien, diese sind reduziert auf die Lokalisation nahe den Z-Scheiben. Das SR ist reich ausgebildet.

Grundsätzlich kommen in allen Muskeln des Menschen alle drei Typen vor. Der relative Anteil ist vom Muskel abhängig und zeigt auch interindividuelle Unterschiede. Der Fasertyp wird vom **innervierenden Neuron** bestimmt. Daher gehören alle Fasern einer motorischen Einheit (s.u.) zu demselben Typ. Die Fasertypen können aufgrund histochemischer (z.B. Myosintypen oder Mitochondriengehalt, Abb. 10.**7**) und ultrastruktureller Merkmale unterschieden werden. Die histochemische Differenzierung hat praktische Bedeutung in der *Neuro-* und *Muskelpathologie*. Die Faserdurchmesser zeigen bei menschlichen Muskeln keine signifikanten typenspezifischen Unterschiede.

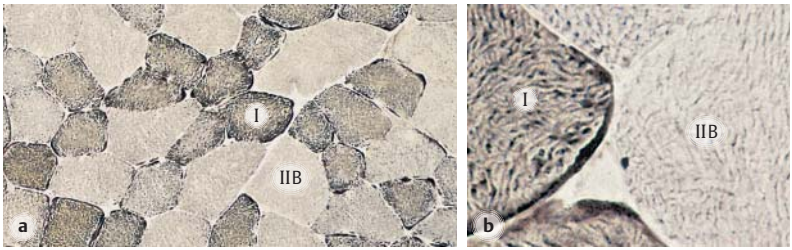


Abb. 10.7 **Muskelfasertypen**. Histochemischer Nachweis (*schwarz*) des mitochondrialen Enzyms Succinat-Dehydrogenase (M. tibialis ant., Ratte). **I**, eine Typ-I-Faser; zahlreiche Mitochondrien liegen zwischen den Myofibrillen und unter dem Sarkolemm. **IIB**, eine Typ-IIB-Faser, mitochondrienarm. Vergr. 150fach (a), 800fach (b).

10.1.5 Innervation der Muskelfaser

Die **motorische Einheit** besteht aus dem motorischen Neuron (S. 168, 198) und den von ihm innervierten Muskelfasern. Die Kraft, mit der ein Muskel sich kontrahiert, kann über die Rekrutierung unterschiedlich vieler motorischer Einheiten abgestuft werden. Je nachdem ob ein Muskel Präzisionsaufgaben oder groben Bewegungsabläufen dient, kann eine motorische Einheit < 100 (z.B. mimische Muskulatur, Handmuskeln) oder > 1000 Fasern (z.B. Oberschenkel-, Rückenmuskulatur) umfassen. Die Fasern einer motorischen Einheit liegen nicht gruppenweise zusammen, sondern sind über eine größere Querschnittsfläche des Muskels verstreut und mit Fasern anderer motorischer Einheiten vermischt, hierauf beruht die „schachbrettartige" Verteilung der Fasertypen (Abb. 10.**7**).

Neuromuskuläre Synapse (motorische Endplatte)

Die Funktionsweise der neuromuskulären Synapse entspricht grundsätzlich der von anderen chemischen Synapsen (S. 177), sie zeigt aber gegenüber interneuronalen Synapsen einige Besonderheiten (s.u.). Das Axon teilt sich präterminal in Äste auf (ein Ast pro Muskelfaser). Jeder Ast geht in ein System von verzweigten Endfüßen über, das in komplementäre, muldenartige Vertiefungen der Muskelfaser eingebettet ist und sich über eine Strecke von 10–20 Sarkomeren hinzieht (Abb. 10.**8**). Die Myelinscheide des Axonzweigs endet unmittelbar vor dem Endfüßchen-System und wird von nicht-myelinisierenden Schwann-Zellen abgelöst. Das Axoplasma der Endfüßchen enthält synaptische Vesikel (Neurotransmitter: **Acetylcholin**, ACh) und Mitochondrien. Der synaptische Spalt ist knapp 100 nm breit.

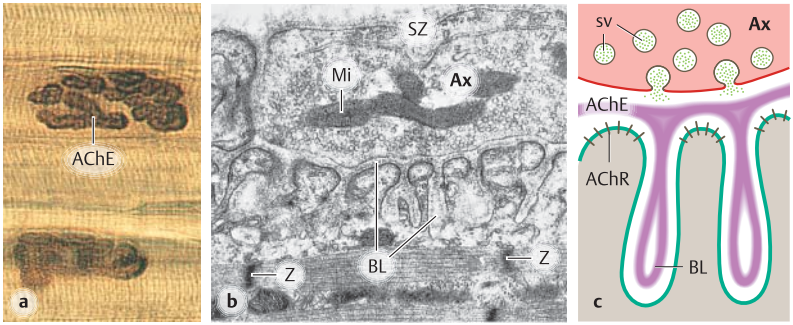


Abb. 10.8 **Motorische Endplatte**. **a** **Acetylcholinesterase** (**AChE**). LM-Bild, histochemischer Enzymnachweis (*braun*). Aufsicht auf Totalpräparat vom Zwechfellmuskel (Ratte). **b**, **c** **EM-Bild und Schema**, Schnitt durch synaptischen Kontakt. **Ax**, Axonende mit synaptischen Vesikeln (**sv**) und Mitochondrien (**Mi**). **SZ**, Schwann-Zelle. **Z**, Z-Scheibe. **BL**, Basallamina (*violett*) im synaptischen Spalt als Sitz der AChE. *Rot* und *grün*, prä- bzw. postsynaptische Membran. **AChR**, Orte der dichtesten Aggregation von ACh-Rezeptoren. Vergr. 500fach (a), 19 000fach (b).

Besonderheiten der motorischen Endplatte gegenüber den interneuronalen Synapsen: (1) Die Oberfläche der postsynaptischen Membran ist durch Einfaltungen stark vergrößert (**subneuraler Faltenapparat**). (2) Im gesamten synaptischen Spaltensystem liegt eine **Basallamina**, die sich außerhalb der Synapsenregion in die Basallamina der Muskelfaser bzw. der Schwann-Zellen fortsetzt. An der Basallamina des synaptischen Spaltes ist die **Acetylcholinesterase** verankert, die für die rasche Spaltung des ACh verantwortlich ist.

Der **Funktionsablauf** an der motorischen Endplatte gleicht grundsätzlich dem an anderen Synapsen. Bei der normalen Zuckungsfaser sind die **ACh-Rezeptoren** auf das Sarkolemm des subneuralen Faltenapparates beschränkt, am dichtesten liegen sie auf den Kämmen zwischen den Einfaltungen.

Einige funktionell wichtige Bestandteile der motorischen Endplatte

- **Präsynaptisch:** Cholin-Acetyltransferase (ACh-Synthese) im Axoplasma. Synaptische Vesikel mit H^+-ATPase und Membrantransporter für ACh-Anreicherung (vgl. Abb. 9.**7f**). „Proteinmaschinerie" für die Exozytose (S. 181). Transportmechanismus für die Aufnahme von Cholin aus dem synaptischen Spalt.
- **Im synaptischen Spalt:** Basallamina, hieran sind zwei wichtige Proteine befestigt. (1) **ACh-Esterase** (**AChE**): Das Enzym wird von der Muskelfaser synthetisiert, intrazellulär mit einem kollagenartigen Schwanz (ColQ) kovalent verbunden und so sezerniert. Mittels des ColQ wird die AChE in der Lamina densa fixiert. AChE spaltet ACh in Acetat und Cholin. Letzteres wird zwecks Wiederverwendung in das Axonende zürücktransportiert. Durch histochemische Darstellung der AChE kann der postsynaptische Teil der Endplatte

lichtmikroskopisch sichtbar gemacht werden (Abb. 10.**8a**). (2) **Agrin** (ein Proteoglykan) wird vom Axonende sezerniert und lagert sich in der Basallamina ab. Es induziert die Aggregation der ACh-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran.

- **Postsynaptisch:** ACh-Rezeptoren (vom Nikotin-Typ). Membranzytoskelett plus Adaptoren: Fesselung der ACh-Rezeptoren in dieser Region (durch Utrophin, einen Verwandten des Dystrophin) und Aufrechterhaltung des Faltenapparates (durch Dystrophin).

trophische Bedeutung der Innervation wird nach Denervation deutlich. Denervierte Muskelfasern sind nicht nur gelähmt, sondern verändern sich auch grundlegend: Auf der gesamten Faseroberfläche erscheinen ACh-Rezeptoren, die Faser wird dünn (**atrophisch**), die Querstreifung gerät in Unordnung und geht später ganz verloren, schließlich (nach Monaten) degeneriert die Faser völlig. Die Veränderungen sind reversibel, sofern die Fasern vor ihrem Untergang reinnerviert werden.

Die motorische Endplatte als Angriffsort zahlreicher Wirkstoffe, die die synaptische Übertragung stören (Folge: **Lähmung der Muskulatur**): **Muskel-relaxierende Arzneistoffe** in der Anästhesiologie (postsynaptisch); manche **Bakterientoxine** (Botulinumtoxine: präsynaptische Exozytose-Maschine); manche **Schlangengifte** (z.B. α-Bungarotoxin: postsynaptisch; β-Bungarotoxin: präsynaptisch); Insektenvertilgungsmittel und **Kampfgifte** (Organophosphate: ACh-Esterase). Zirkulierende **Autoantikörper** gegen ACh-Rezeptoren verursachen die **Myasthenia gravis** (abnorme Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur, insbesondere der äußeren Augenmuskeln sowie der Muskulatur von Gesicht, Schluckapparat und Schultergürtel).

10.1.6 Entwicklung, Wachstum, Regeneration

Entwicklung. Aus mesenchymalen Muskelprogenitorzellen gehen unreife, mitotisch aktive **Myoblasten** hervor. Durch Fusion reifer Myoblasten entstehen lange, dünne **Myotuben** mit zentral gelegenen Kernketten. Die Myotuben bilden die ersten quergestreiften Myofibrillen und eine Basalmembran, in die auch einige potenziell teilungsfähige Myoblasten mit eingeschlossen werden. Diese liefern dem Myotubus später durch Fusion weitere Zellkerne. Die Myotuben reifen zu **Muskelfasern**.

Satellitenzellen (Abb. 10.**9**) sind ruhende Myoblasten und Stammzellen, die der reifen Muskelfaser innerhalb des Basalmembran-Schlauches eng anliegen. Sie stellen in ihrer Gesamtheit einen Zellvorrat dar, aus dem die reifen Muskelfasern (deren Kerne sich nicht mehr teilen) bei Bedarf zusätzliche Kerne erhalten. Die Satellitenzellen werden durch diverse Wachstumsfaktoren (z.B. IGF-1, S. 424) zur Proliferation angeregt, einige Tochterzellen fusionieren mit der Muskelfaser, einige kehren in den ruhenden Zustand zurück. Dieser Zugewinn an Kernen ist erforderlich, wenn die Muskelfaser sich vergrößert, sowohl beim normalen **Wachstum** als auch bei der durch Training bedingten Zunahme der Faserdicke (**Hypertrophie**). Wird ein

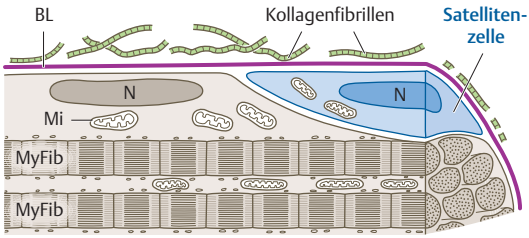


Abb. 10.9 **Satellitenzelle** (schematische Darstellung eines Anschnitts). Satellitenzelle und Skelettmuskelfaser sind von einer gemeinsamen Basallamina (**BL**) bedeckt, außen davon liegen Kollagenfibrillen des Endomysiums. **Mi**, Mitochondrium. **MyFib**, Myofibrille. **N**, Nukleus.

Muskel nicht benutzt, so nimmt die Faserdicke aufgrund beschleunigten Proteinabbaus ab (**Inaktivitätsatrophie**), die Zahl der Satellitenzellen sinkt.

Für die **Regeneration** sind die Satellitenzellen ebenfalls erforderlich. Eine Wunde, durch die die Kontinuität der Basalmembran-Schläuche zerstört wird, heilt mit einer **bindegewebigen Narbe**, an der die durchtrennten Muskelfasern nach Regeneration neue myotendinöse Anheftungen bilden.

Wenn die Muskelfaser in einem umschriebenen Bereich geschädigt wird (**segmentale Nekrose**), ohne dass dabei die Basalmembran unterbrochen wurde (z.B. Mikrotraumen, Quetschung, Arzneimittel-induzierte Läsionen, Muskeldystrophien), kommt es *innerhalb des Basalmembran-Schlauches* zur Regeneration. Eingewanderte **Makrophagen** räumen die Trümmer ab und regen durch Sekretion diverser Zytokine die Satellitenzellen zur Proliferation an. Es bilden sich mehrere Myotuben, die Anschluss an die intakten Partien der Muskelfaser gewinnen und sich später seitlich miteinander vereinigen können. Die Zellkerne gerade reparierter Muskelfasern liegen zunächst *zentral*. Im Falle der **Muskeldystrophien** sind die Regenerationsversuche auf die Dauer frustran, da der Satellitenzellvorrat sich schließlich erschöpft.

10.2 Herzmuskulatur

Die Organisation des kontraktilen Apparates und der Kontraktionsmechanismus sind grundsätzlich gleich wie in der Skelettmuskulatur. Folgende Unterschiede, die für die Morphologie von Bedeutung sind, seien hervorgehoben: (1) Herzmuskulatur besteht aus verzweigten, meist **einkernigen Herzmuskelzellen** (*Kardiomyozyten*) von ca. 100 µm Länge. (2) Sie sind an ihren Enden durch **mechanische Haftkontakte** und **Gap junctions** miteinander verbunden (**Glanzstreifen**). (3) Das Sarkoplasmatische Retikulum ist spärlich, die T-Tubuli sind weitlumig.

(4) Das Aktionspotenzial, das die Kontraktion induziert, wird nicht durch Nervenimpulse ausgelöst, sondern in einem **herzeigenen Erregungsbildungszentrum** generiert und über **Erregungsleitungsbahnen** fortgeleitet. Dieses gesamte System besteht aus **modifizierten Herzmuskelzellen** und wird im Kapitel „Kreislauforgane“ (S. 241) besprochen.

10.2.1 Herzmuskelzelle

Die Muskelzellen der Herzkammern sind zylindrische Gebilde von ca. 100 µm Länge und einem Durchmesser von ca. 15 µm. Der Kern (gelegentlich zwei Kerne) liegt im Zentrum der Zelle (Abb. 10.**10**). Das Zytoplasma nahe den Kernpolen ist frei von Myofibrillen und beherbergt Zellorganellen wie z.B. Golgi-Apparat, Lysosomen, Lipofuszingranula. Die **Mitochondrien** sind zahlreich, sie liegen in Reihen zwischen den Myofibrillen. Die Muskelzellen bilden durch End-zu-End-Kontakte lange Ketten („Fasern“), die jeweils von einer gemeinsamen **Basalmembran** umgeben sind. Aufgrund spitzwinkliger Verzweigungen kann eine Zelle mit mehreren Nachbarzellen Kontakte unterhalten.

Glanzstreifen

Am Glanzstreifen (*Discus intercalaris*) stoßen zwei Herzmuskelzellen mit ihren Enden zusammen und bilden **Haft**- und **Kommunikationskontakte** aus. Lichtmikroskopisch fallen Glanzstreifen als stark färbbare Linien auf, die quer, meist treppenförmig, durch eine Kette von Herzmuskelzellen hindurchziehen (Abb. 10.**10**, 10.**11**).

Die mechanischen Kontakte dienen der Übertragung von Zugkräften. Sie liegen überwiegend in denjenigen Abschnitten des Glanzstreifens, die transversal zur Längsachse der Zelle orientiert sind. Es handelt sich um **Adhärens-Kontakte** (S. 34), an denen auf den Innenseiten Aktinfilamente inserieren (*Fascia adhaerens*), zum kleineren Teil um **Desmosomen** (S. 33), an denen Intermediärfilamente (aus *Desmin*) ansetzen.

Die **Gap junctions** (S. 39) liegen in den longitudinal orientierten Abschnitten der Glanzstreifen; durch die Gap junctions werden die Kardiomyozyten elektrophysiologisch zu einem „Kabel“ vereint, sodass ein Aktionspotenzial über den gesamten Zellverband fortgeleitet werden kann.

Die **Proteinausstattung der Haftkontakte** im Glanzstreifen ist bemerkenswert: Adhärens-Kontakt-Proteine und desmosomale Proteine (Abb. 4.**1a, b**, S. 32) kommen überlappend in beiden morphologisch distinkten Kontakt-Typen vor. Genetisch bedingte Defekte verschiedener desmosomaler Proteine (z.B. Plakophilin-2) verursachen schwere **Herzrhythmusstörungen** und **Kardiomyopathien** (Folge: erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod schon in jungen Jahren).

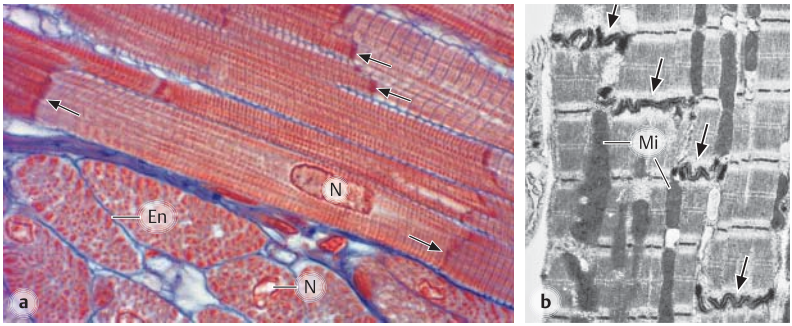


Abb. 10.10 **Herzmuskulatur**. **a** **Kardiomyozyten** (Ventrikel, Rind) im Längs- und Querschnitt, Azan. **Pfeile** weisen auf einige Glanzstreifen. Im Querschnitt (unten) ist das Myofibrillenmuster zu erkennen. **En**, Endomysium. **N**, Zellkern, zentral gelegen. **b** **Glanzstreifen** (*Pfeile*), niedrige EM-Vergrößerung (Ventrikel, Meerschweinchen). **Mi**, Mitochondrien. Aufnahme a: K.H. Andres in [8]. Vergr. 780fach (a), 5900fach (b).

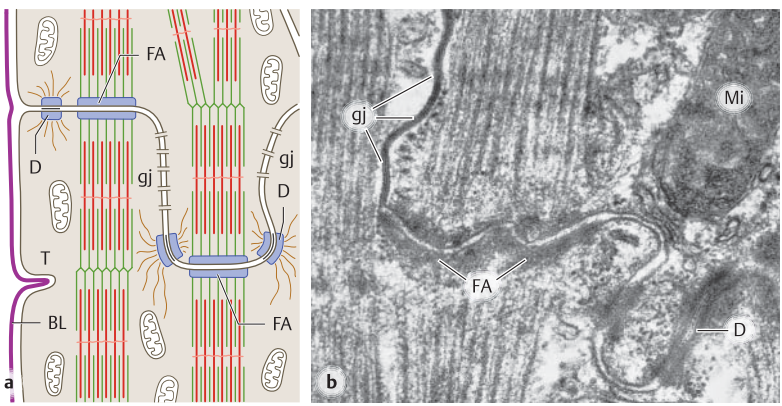


Abb. 10.11 **Glanzstreifen.** **a** **EM-Schema**. **D**, Desmosom. Insertion der Desminfilamente (*braun*). **FA**, Fascia adhaerens. Insertion der Aktinfilamente (*grün*) der endständigen Sarkomere. **gj**, Gap junctions. **BL**, Basallamina. **T**, Mündung eines T-Tubulus. **b** **EM-Bild** (Meerschweinchen). Sarkomere stark kontrahiert, daher sind die I-Banden verstrichen und die in der FA verankerten Aktinfilamente kaum zu erkennen. **Mi**, Mitochondrium. Vergr. 41 000fach.

Strukturelle Korrelate der elektromechanischen Kopplung

Die für die Kopplung nötigen **Ca^{2+}-Ionen** kommen teils aus dem **Sarkoplasmatischen Retikulum (SR)**, teils strömen sie während des langgezogenen Aktionspotenzials (ca. 200 msec) durch Calcium-Kanäle aus dem Extrazellulärraum ins Zytosol ein. In den menschlichen Kardiomyozyten ist das SR spärlich ausgebildet, die **T-Tubuli** sind wesentlich weiter als beim Skelettmuskel (Abb. 10.**5b**, S. 220); so weit, dass sie sogar von Basallamina ausgekleidet sind. Anders als in der Skelettmuskelfaser umgeben die T-Tubuli die Myofibrillen jeweils in Höhe der Z-Scheibe, stellenweise sind sie hier in doppelter Ausführung vorhanden, einige T-Tubuli verlaufen für eine kurze Strecke auch longitudinal. Die Kontakte zwischen SR und T-Tubuli sind reduziert auf kurze **Diaden** (Abb. 10.**5b**, *ein* SR-Schlauch + T-Tubulus).

Es gibt erhebliche **Spezies-Unterschiede**: Bei Ratte und Maus besitzen die Kardiomyozyten überwiegend enge T-Tubuli und ein relativ gut ausgebildetes SR, also eher dem Skelettmuskel entsprechend. Unter den kleinen Labortieren zeigt z.B. das Meerschweinchen eine ähnliche Bauweise der Herzmuskelzelle wie der Mensch.

Hypertrophie. Bei andauernder Mehrbelastung des Herzmuskels (z.B. der linken Kammer bei Klappenfehlern oder Bluthochdruck) nimmt die Muskelmasse der betroffenen Kammer zu. Dies beruht nach allgemeiner Ansicht nur auf Vergrößerung (**Hypertrophie**) der vorhandenen Kardiomyozyten durch gesteigerte Proteinsynthese, nicht auf Vermehrung der Zellzahl (Hyperplasie). Die Kardiomyozyten sind terminal differenzierte, postmitotische Zellen, sodass ihre Vermehrung allgemein für unmöglich gehalten wird; ebenso die Regeneration, zumal es in der Herzmuskulatur im Gegensatz zur Skelettmuskulatur keine Satellitenzellen gibt. Die Erfahrung lehrt, dass abgestorbene Herzmuskulatur (z.B. nach Herzinfarkt) immer durch eine bindegewebige Narbe ersetzt wird.

Hyperplasie. Unlängst wurden **Stammzellen** im menschlichen Herzmuskelgewebe gefunden, aus denen (bei Vergrößerung der linken Kammer wegen Klappenfehlers) junge Kardiomyozyten hervorgehen. Es ist also wahrscheinlich, dass – entgegen der bisherigen Lehrmeinung – auch die Entstehung und Vermehrung neuer Herzmuskelzellen (**Hyperplasie**) zur Massenzunahme des Herzmuskels beiträgt. Auch in der Umgebung frischer Infarktherde wurden mitotisch aktive Zellen beobachtet, aus denen Kardiomyozyten, glatte Muskelzellen und Endothel hervorgehen können (Hinweis auf eine Population oligopotenter kardialer Stammzellen). Aber offenbar ist der Beitrag solcher Stammzellen nicht ausreichend für eine effiziente **Regeneration**.

Die **Vorhof-Myozyten** sind dünner (ca. 8 µm) als die der Kammern und besitzen nur wenige T-Tubuli. Das SR besteht aus spärlichen Zisternen, die direkt unter dem seitlichen Sarkolemm liegen. Sarkomer-Architektur und Zellkontakte sind wie in der Kammermuskulatur organisiert. Eine Besonderheit mancher Vorhofzellen ist, dass sie einen Wirkstoff (*atriales natriuretisches Peptid, ANP*) sezernieren (S. 263).

10.3 Glatte Muskulatur

Glatte Muskulatur besteht aus **dünnen Muskelzellen**, in denen die Aktin- und Myosinfilamente *nicht* zu Sarkomeren angeordnet sind. Glatte Muskulatur kommt in den Wänden aller Hohlorgane (außer Herz) vor, die ihre lichte Weite aktiv verändern können (z.B. Blutgefäße, Verdauungskanal, Urogenitaltrakt, Atemwege) sowie an verschiedenen anderen Stellen. Glatte Muskulatur verkürzt sich **langsamer** als die quergestreifte Muskulatur und viel ausgiebiger (maximal **bis auf ca. ein Drittel** ihrer Ausgangslänge). Viele glatte Muskeln können ohne großen Energieaufwand **lange** im kontrahierten Zustand verharren (**Tonus**). Für die Innervation ist das **vegetative Nervensystem** verantwortlich. Die glatte Muskulatur der einzelnen Organe und Organsysteme zeigt eine enorme Vielfalt bezüglich struktureller und funktioneller Eigenschaften.

Die glatte Muskulatur ist diejenige Muskelart, mit der man in der **praktischen Medizin** am häufigsten zu tun hat. Viele Krankheiten oder krankhaften Zustände kommen durch Fehlfunktionen der glatten Muskulatur zustande (z.B. Bluthochdruck, Asthma bronchiale, Koliken im Verdauungs- und Harntrakt, Wehenschwäche des Uterus).

10.3.1 Glatte Muskelzelle

Die einzelne glatte Muskelzelle (Abb. 10.**12**) ist spindelförmig, an der dicksten Stelle hat sie einen Durchmesser von nur 5–8 µm, die Länge variiert zwischen ca. 20 µm (in Arterienwänden) und 800 µm (im graviden Uterus). Der längliche Zellkern liegt zentral, in Querschnitten ist er häufig nicht getroffen.

Wo glatte Muskelzellen in großer Zahl vorkommen, liegen sie dicht gepackt und bilden (je nach Organ) Schichten, Stränge oder scherengitterartige Systeme. Jede glatte Muskelzelle ist von einer **Basalmembran** umgeben. Die Befestigung aller Zellen an der Extrazellulärmatrix gewährleistet die Übertragung von Zugkräften durch den ganzen Zellverband hindurch. Manche glatten Muskeln inserieren über mikroskopisch kleine Sehnen aus elastischen oder kollagenen Fasern an Bindegewebsstrukturen.

Ultrastrukturell sind folgende Strukturen auffällig (Abb. 10.**13**): Annähernd längs orientierte **Filamente**; zahlreiche kleine **Verdichtungszonen** im Zytoplasma und an der Plasmamembran; zahlreiche Ω-förmige Grübchen (**Caveolae**) der Plasmamembran (Funktion der Caveolae: möglicherweise Beteiligung an der Stimulus-Kontraktions-Kopplung). Die meisten Zellorganellen sind in Nähe der Kernpole versammelt. Manche Muskeln besitzen ein System glatter Schläuche (Äquivalent des **Sarkoplasmatischen Retikulum**), die in enger Nachbarschaft zu den Caveolae liegen.

In anderen Muskeln ist ein solches Schlauchsystem nur spärlich ausgeprägt. In vielen Organen sind die glatten Muskelzellen durch **Gap junctions** funktionell gekoppelt.

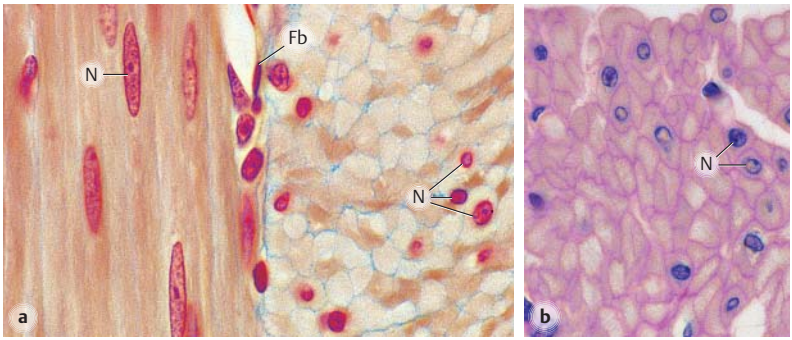


Abb. 10.12 **Glatte Muskulatur**, längs- und quergeschnitten. **a** Dünndarm (Katze); Azan-Färbung. Jede Muskelzelle ist von Extrazellulärmatrix (*blau*) umrahmt. **N**, Zellkerne der Muskelzellen. **Fb**, Zellkern eines Fibroblasten. **b** Harnblase (Maus). Durch die PAS-Färbung (*purpur*) wird die Extrazellulärmatrix deutlich sichtbar. In den meisten Zellen ist der Kern nicht angeschnitten. PAS-Hämatoxylin. Vergr. 640fach.

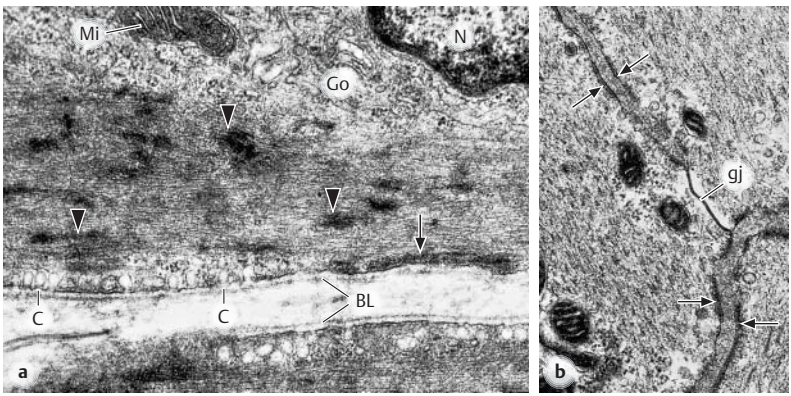


Abb. 10.13 **Glatte Muskelzellen** (Ausschnitte, EM). **a** Längsschnitt. Longitudinal ausgerichtete Filamente. **Pfeilköpfe** weisen auf einige zytoplasmatische Verdichtungen, **Pfeil** auf eine Anheftungsplaque. **BL**, Basallamina. **C**, Caveolae. **Go**, Golgi-Apparat. **Mi**, Mitochondrium. **N**, Zellkern. **b** Schrägschnitt. Dicke und dünne Filamente. **Pfeile** bezeichnen Anheftungsplaques der benachbarten Muskelzellen, dazwischen die BL. **gj,** Gap junction (hier fehlt die BL). Vergr. 31 000fach (a), 20 000fach (b).

Glatte Muskelzellen sind zur **Mitose** fähig. Unter bestimmten Bedingungen kann die Muskelmasse sich vergrößern (z.B. im graviden Uterus durch Hormoneinfluss; in der Harnblase bei Verengung der Harnröhre infolge Prostatavergrößerung, *Balkenblase*). Dies beruht auf Hyperplasie *und* Hypertrophie.

Kontraktiler Apparat

Auch in der glatten Muskelzelle kommt die Kontraktion durch das **Gleiten der Aktinfilamente** zustande. Die Organisation des kontraktilen Apparates (Abb. 10.**14**) ist allerdings weniger klar ersichtlich als in der quergestreiften Muskulatur. Die glatte Muskelzelle besitzt zwei Filamentsysteme, die miteinander in Verbindung stehen: das Netz des Zytoskeletts und die Myofilamente aus Aktin und Myosin.

Zytoskelett. Ein Netz aus **Intermediärfilamenten** (*Desmin*, in der Gefäßmuskulatur auch *Vimentin*) und nicht-muskulärem Aktin durchzieht die Zelle. Es ist in **Verdichtungszonen** verankert, die im Zytoplasma (*cytoplasmic dense bodies*) und an der Innenseite der Plasmamembran (**Anheftungsplaques**, *attachment plaques* oder *dense plaques*) liegen und auch dem kontraktilen Apparat als Ansatz dienen.

Der **kontraktile Apparat** besteht aus glattmuskulären α-Aktin- und Myosin-Isotypen. Die Myofilamente sind wahrscheinlich in schräg verlaufenden Bündeln angeordnet (Abb. 10.**14**). Die Aktinfilamente sind in den zytoplasmatischen Verdich-

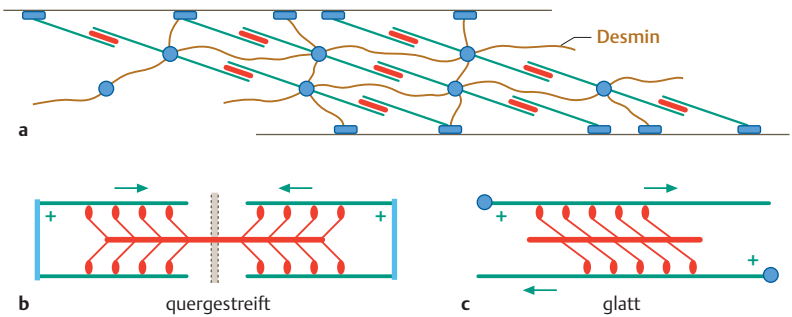


Abb. 10.**14** **Mögliche Organisation des kontraktilen Apparates der glatten Muskelzelle** (Schema). **a** **Aktin- und Myosinfilamente** (*grün* bzw. *rot*) sind in schräg verlaufenden Bündeln angeordnet (nur *eine* Richtung ist gezeigt). Die Aktinfilamente sind mit ihrem Plus-Ende in den zytoplasmatischen Verdichtungen (*blaue Punkte*) und membranständigen Anheftungsplaques (*blaue Kästen*) verankert. An denselben Stellen sind auch die Intermediärfilamente aus Desmin (*braun*) befestigt. **b**, **c** **Ausrichtung der Myosinköpfe**: Im quergestreiften Muskel *bipolar* (in den beiden Filamenthälften gegensinnig); im glatten Muskel sind ganze *Reihen* von Myosinköpfen gegensinnig orientiert. *Pfeile*: Gleitrichtung der Aktinfilamente.

tungen (**Äquivalente der Z-Scheiben**) und den plasmalemmalen Anheftungsplaques verankert und wesentlich länger als im Sarkomer des quergestreiften Muskels. Auch die Organisation der Myosinfilamente unterscheidet sich von der im Sarkomer. Die in Abb. 10.**14** dargestellte Konstruktion des kontraktilen Apparates erlaubt der glatten Muskulatur eine im Vergleich zur quergestreiften Muskulatur viel ausgiebigere Verkürzung, die allerdings viel langsamer verläuft.

Ein **Anstieg der zytosolischen Ca^{++}-Ionen-Konzentration** (durch Einstrom von außen und/oder Freisetzung aus intrazellulären Speichern) ist auch in der glatten Muskulatur Vorbedingung für die **Kontraktion**. Die Wirkung der Ca^{++}-Ionen ist jedoch (anders als bei quergestreifter Muskulatur, S. 219) überwiegend auf das Myosinfilament gerichtet: Durch eine Signalkette werden (vermittelt durch das Ca-bindende Protein **Calmodulin**) bestimmte **Myosin-Leichtketten** (S. 22) phosphoryliert und aktivieren ihrerseits die Myosinkopf-ATPase (s. Physiologie-Bücher). Die $[Ca^{++}]$-Erhöhung kann durch Depolarisation induziert werden oder durch diverse Wirkstoffe (Neurotransmitter, Hormone usw.), ohne dass dies in jedem Fall mit einer Depolarisation verbunden sein muss.

Die **mechanische Verbindung zwischen den Muskelzellen** wird durch die Extrazellulärmatrix (EZM) hergestellt. Die Aktinfilamente sind im Bereich der Anheftungsplaques durch Vermittlung von Adaptorproteinen an **Integrine** (S. 36) gekoppelt, die die Plasmamembran durchspannen. Außen binden die Integrine sich an verschiedene EZM-Komponenten. Mittels dieser Molekülkette wird die erzeugte Spannung über das Sarkolemm und die EZM auf benachbarte Muskelzellen übertragen. Die Anheftungsplaques benachbarter glatter Muskelzellen liegen sich oft gegenüber, die Plasmamembranen sind aber (anders als bei echten Zellkontakten) durch die Basallamina getrennt.

Für die **funktionelle Koppelung** eines größeren, nur spärlich innervierten Zellverbandes sind **Gap junctions** verantwortlich. Die Häufigkeit der Gap junctions ist in den glatten Muskeln der einzelnen Organe sehr unterschiedlich und kann sich innerhalb eines Organs noch verändern (z.B. durch hormonelle Einflüsse: deutliche Zunahme in der Muskulatur des graviden Uterus, Vorbereitung auf die Wehentätigkeit).

10.3.2 Regulation der glatten Muskulatur

Die glatte Muskulatur der meisten Organe befindet sich, anders als die quergestreifte Muskulatur, ständig in einem gewissen Kontraktionszustand (**Tonus**), der erhöht oder gesenkt werden kann. Gerade die Fähigkeit zur Tonusminderung ist für manche Organfunktionen besonders wichtig, ein dauerhaft zu hoher Tonus trägt wesentlich zur Entstehung einiger häufiger Krankheiten (z.B. Bluthochdruck) bei. Die Steuerungsmechanismen sind vielfältig und von Organ zu Organ unterschiedlich, was den Umgang mit der glatten Muskulatur so kompliziert macht und Pauschalaussagen gar nicht zulässt. Grundsätzlich kann die **Tonusregulierung** durch muskeleigene Mechanismen (**myogen**), Innervation (**neurogen**) oder **Hor-**

mone und lokale Gewebsfaktoren erfolgen. In den meisten Organen wird die glatte Muskulatur durch eine Kombination *mehrerer* Mechanismen gesteuert.

Die **myogene Regulation** spielt in den meisten Hohlorganen (z.B. Verdauungskanal, Harntrakt) eine bedeutende Rolle. Hier gibt es glatte Muskelzellen oder auch spezielle fibroblastenähnliche Zellen (S. 370), die elektrisch spontanaktiv sind (**Schrittmacherzellen**). Sie erzeugen langsame Depolarisationswellen, auf die sich Aktionspotenziale aufpflanzen können (Folge: Kontraktionswellen). Dies kann durch **Dehnung** gefördert werden. Solche glatten Muskeln sind reich an **Gap junctions**, mittels derer jeweils eine größere Zahl von Muskelzellen gleichgeschaltet wird. Die Innervation hat hier einen **modulierenden** Einfluss.

Die vorwiegend **neurogene Regulation** setzt eine dichte Innervation voraus, nahezu jede Zelle ist innerviert (Struktur s.u.). Gap junctions sind rar, da kaum erforderlich. Beispiele: innere Augenmuskeln (S. 583f.), Mm. arrectores pilorum (S. 539), Ductus deferens (S. 480).

Hormone und lokale Gewebsfaktoren. Für manche glatten Muskeln sind Hormone die wichtigsten Stimulatoren (z.B. Oxytocin für die Uterus-Muskulatur am Geburtstermin, S. 505). In vielen anderen Organsystemen sind Hormone und lokale Faktoren *zusätzlich* zu den myogenen Mechanismen und neuronalen Einflüssen von Bedeutung. **Hormone** mit Wirkung auf glatte Muskelzellen (je nach Organ Tonus-steigernd oder -senkend) sind z.B. Adrenalin (S. 431), Histamin (S. 302), Darmhormone (S. 370). Zu den **lokalen Gewebsfaktoren** gehören z.B. Adenosin, Arachidonsäurederivate (S. 303) und Stickstoffmonoxid (**NO**). Letzteres wirkt inhibitorisch (Tonus-senkend) auf glatte Muskulatur (S. 245, 485).

Neuromuskuläre Verbindungen in der glatten Muskulatur

Für die Innervation ist das **vegetative Nervensystem** (S. 210) zuständig. Der Neurotransmitter des Sympathikus ist *Noradrenalin*, der des Parasympathikus *Acetylcholin*. Das Axon des postganglionären vegetativen Neurons verzweigt sich präterminal (Abb. 9.**2**, S. 168). Die Freisetzung des Neurotransmitters findet nicht nur am Axonende, sondern schon weit präterminal statt: Die Axonäste, die sich zwischen den glatten Muskelzellen hindurchschlängeln, weisen zahlreiche **Varikositäten** (umschriebene Erweiterungen) auf, in denen synaptische Vesikel lokalisiert sind (Abb. 10.**15**). Zwischen den Varikositäten liegen Axonstrecken, die nach Art der marklosen Nervenfaser von einer Schwann-Zelle umgeben sind. Man schätzt einige Zehntausend Varikositäten pro Axon, also ebenso viele Orte der Transmitterfreisetzung. Dadurch kann ein postganglionäres Neuron sehr viele glatte Muskelzellen innervieren.

Die **neuromuskuläre Verbindung** ist sehr einfach gebaut. Die Membran der glatten Muskelzellen ist nicht durch besondere Strukturmerkmale als postsynaptische Membran gekennzeichnet. Der Abstand zwischen Varikosität und der nächsten glatten Muskelzelle ist bei glatten Muskeln mit neurogener Regulation eng (20–30 nm, z.B. Ductus deferens), in Muskeln mit überwiegend myogener Regulation kann der Abstand bis zu mehreren 100 nm betragen.

Die glatte Muskulatur des Verdauungskanals ist in erster Instanz dem **enterischen Nervensystem** (S. 369) unterstellt, dessen Neurone diverse andere Überträ-

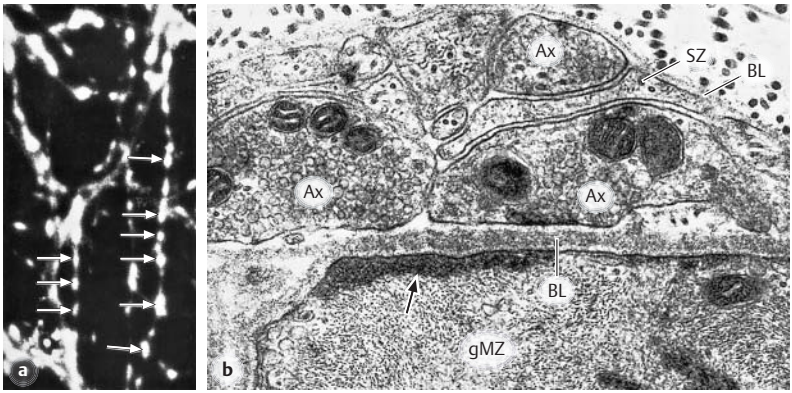


Abb. 10.15 **Innervation der glatten Muskulatur**. **a** **Noradrenerge Axone** (LM) in der Iris (Ratte). Aufgrund des fluoreszenzmikroskopischen Nachweises von Noradrenalin (Glyoxylsäure-Methode) leuchten die Axone, insbesondere die Axonvarikositäten (**Pfeile**) auf. **b** **Axonvarikositäten** (**Ax**) mit synaptischen Vesikeln und Mitochondrien (EM-Bild) nahe der äußersten glatten Muskelzelle (**gMZ**) in einer Arterienwand (Ratte). **Pfeil** weist auf Anheftungsplaque. **BL**, Basallamina. **SZ**, Ausläufer einer Schwann-Zelle. Vergr. 1000fach (a), 32 000fach (b).

gerstoffe benutzen. Das enterische Nervensystem seinerseits wird durch Sympathikus und Parasympathikus moduliert.

10.3.3 Glatte Muskelzelle als Produzentin von Extrazellulärmatrix (EZM)

In manchen Organen wird die gesamte EZM der glatten Muskulatur von den glatten Muskelzellen selbst hergestellt. Je nachdem ob die kontraktile oder synthetische Aktivität einer Muskelzelle überwiegt, sind die Myofilamente oder raues ER und Golgi-Apparat stärker ausgeprägt. Die Erkenntnisse über die EZM-Produktion durch glatte Muskelzellen sind u.a. für die Pathohistologie der Blutgefäßwände wichtig (S. 248). Umgekehrt können Fibroblasten Eigenschaften von glatten Muskelzellen annehmen. Solche Zellen werden als **Myofibroblasten** bezeichnet (S. 116). Sie können – je nach Ort und Situation ihres Auftretens – physiologische oder pathologische Bedeutung haben (S. 131).

Mikroskopierhilfe Muskelgewebe

Skelettmuskulatur ist mit nichts zu verwechseln, wenn man die enormen Kaliber von Länge und Durchmesser der Muskelfasern beachtet (Abb. 10.**16**). Querstreifung (Längsschnitt) und Fibrillenarchitektur (Querschnitt) sind unzuverlässige Merkmale, da sie nicht immer zu erkennen sind. Achtung: In frisch regenerierten Muskelfasern können die Zellkerne zentral liegen.

Für **Herzmuskulatur** gilt ebenfalls, dass die Querstreifung und auch die Glanzstreifen häufig nicht zu erkennen sind. Konstante histologische Merkmale sind das Kaliber, die zentralständigen Zellkerne und die *Histoarchitektur* des Myokards (s. Kapitel Kreislauforgane, S. 258). Das *Vorkommen* von Herzmuskulatur ist auf das Myokard und die herznahen Abschnitte der Vv. pulmonales und Vv. cavae beschränkt.

Glatte Muskulatur (gl. M.) ist gut von den anderen Muskelarten zu unterscheiden (geringer Zelldurchmesser, Vorkommen), kann jedoch im H.E.-Präparat leicht mit **kollagenem Bindegewebe** verwechselt werden. *Anfärbung*: gl. M. meist stärker eosinophil als Kollagenfasern. *Zellkerne* der gl. M.: lockeres Chromatin, Enden oft abgerundet. Kerne der Fibroblasten: meist dichtes Chromatin, Enden oft spitz.

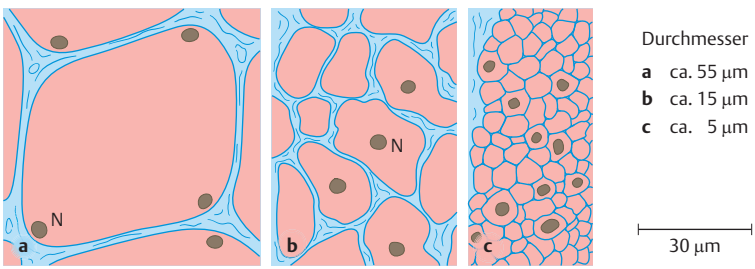
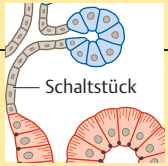
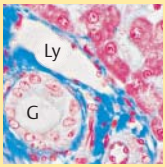
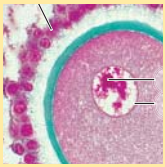


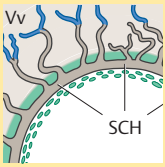
Abb. 10.**16** **Vergleich der drei Muskelarten** in Querschnitten *bei gleicher Vergrößerung* (Zeichnung nach histologischen Präparaten). **a** Skelettmuskelfaser. **b** Herzmuskelzellen. **c** Glatte Muskelzellen. Extrazellulärmatrix *blau*. Vergr. 500fach.

Mikroskopische Anatomie









Kreislauforgane 11
Blut und Blutbildung 12
Lymphatische Organe 13
Atmungsorgane 14
Mundhöhle 15
Speiseröhre und Magen-Darm-Kanal 16
Anhangsdrüsen des Verdauungssystems 17
Endokrine Organe 18
Harnorgane 19
Männliche Geschlechtsorgane 20
Weibliche Geschlechtsorgane 21
Haut und Hautanhangsgebilde 22
Organe der somatoviszeralen Sensibilität 23
Geruchs- und Geschmacksorgane 24
Ohr 25
Auge 26

11 Kreislauforgane

Blut ist das wichtigste Transportmittel, mit dem Wärme, Gase, Nährstoffe, Stoffwechselprodukte, Hormone usw. sowie Zellen der Abwehr rasch im Körper verteilt werden können. Dabei fungieren die **Blutgefäße** als Transportröhren, das **Herz** als Umlaufpumpe, und zwar der linke Ventrikel für den **Körperkreislauf** (Versorgung der einzelnen Organe), der rechte für den **Lungenkreislauf** (Abgabe von CO_2, Aufnahme von O_2). Abb. 11.**1** zeigt ein stark vereinfachtes Schema der Kreisläufe; für Einzelheiten sei auf Bücher der Makroskopischen Anatomie und Physiologie verwiesen.

Das Blut verlässt die Ventrikel durch je eine **Arterie** (Aorta bzw. Truncus pulmonalis). Durch fortgesetzte Verzweigung entsteht eine zunehmende Zahl von immer kleineren Arterien, kleinsten Arterien und schließlich **Arteriolen**. Von hier erreicht das Blut das **Kapillarnetz**, wo der Stoff- und Gasaustausch zwischen Blut und Geweben stattfindet. Der Rückweg zum Herzen beginnt mit den **Venolen**, die zu immer größeren **Venen** konvergieren. Aus dem großen Kreislauf gelangt das Blut schließlich über die untere und obere V. cava in das rechte Atrium, aus dem Lungenkreislauf über die Vv. pulmonales in das linke Atrium. Arteriolen, Kapillaren und Venolen werden als **Endstrombahn** oder Gebiet der **Mikrozirkulation** zusammengefasst. Diese Gefäße haben aufgrund ihrer ungeheuren Anzahl den größten Anteil an der Gesamtquerschnittsfläche des Gefäßsystems.

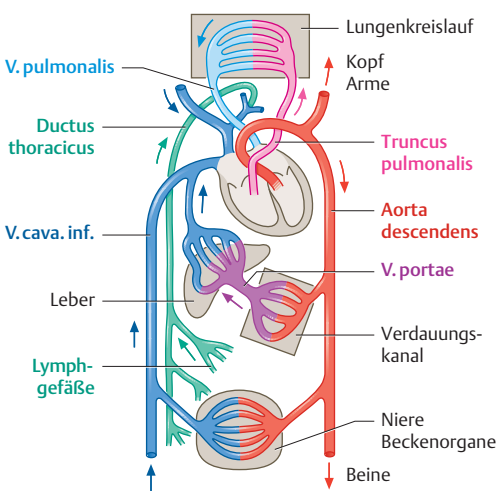


Abb. 11.**1** **Blutkreislauf** (Schema). **Körperkreislauf**: Arterien *rot*, Venen *blau*, mit Ausnahme der V. portae. **Lungenkreislauf**: Arterie *rosa*, Vene *hellblau*. Das System der **Lymphgefäße** (*grün*) liegt im Nebenschluss zum Körperkreislauf und mündet am Venenwinkel in die Blutbahn.

Im Nebenschluss zum Körperkreislauf liegt das blind beginnende System der **Lymphgefäße**. Es nimmt überschüssige Flüssigkeit auf, die aus den Kapillaren ins Interstitium ausgetreten ist, und führt sie dem venösen Schenkel des Körperkreislaufs wieder zu.

11.1 Blutgefäße

Die wichtigsten histologischen Komponenten der Gefäßwände sind:
- **Endothel** (einzelne Lage aus platten Zellen), das alle Gefäße auskleidet und die entscheidende Barriere zwischen Intra- und Extravasalraum darstellt;
- **glatte Muskulatur**, die für die Einstellung der Wandspannung und der Gefäßweite verantwortlich ist und Extrazellulärmatrix produziert;
- **Extrazellulärmatrix** (kollagene und elastische Fasern, Proteoglykane), die die mechanischen Eigenschaften der Gefäßwand mitbestimmen.

Die Wände der meisten Gefäße (außer einigen Segmenten der Endstrombahn) lassen **drei Schichten** erkennen (Abb. 11.**2**):
- **Intima** (*Tunica intima*): Endothel und subendotheliale Schicht,
- **Media** (*Tunica media*): glatte Muskulatur,
- **Adventitia** (*Tunica adventitia* oder *externa*): Bindegewebe.

An der Grenze zwischen Intima und Media bzw. Media und Adventitia kann je eine elastische Lamelle (*Membrana elastica interna* bzw. *externa*) liegen.
Kapillaren (Ort des Stoff- und Gasaustauschs) bestehen nur aus Endothel plus Basallamina und einigen Perizyten.

Variationen des Bauprinzips. Je nach den physiologischen Bedingungen in den einzelnen Gefäßsegmenten ist der Schichtenbau der Wände regional unterschiedlich klar ausgebildet. Je höher der mittlere Druck in einem Gefäß, desto dicker und muskelreicher die Media. In den Arterien des Körperkreislaufs beträgt der *mittlere Blutdruck* ca. 100 mmHg, in den Arteriolen fällt er steil ab und beträgt in den Kapillaren im Mittel 25 mmHg. In den peripheren Venen herrscht im Liegen ein Druck von ca. 5 mmHg, in der V. cava inf. oberhalb des Zwerchfells ca. 3 mmHg. Im Stand ist außerdem der *hydrostatische Druck der Blutsäule* zu berücksichtigen. Dies bedeutet z.B. für die Unterschenkelgefäße bei ruhigem Stehen einen Zuwachs von ca. 90 mmHg, d.h. für die Arterien eine Druckerhöhung um knapp das Doppelte, für die Venen um mehr als das 10fache. In den Venen oberhalb des Herzens dagegen erhöht sich der Druck im Stehen nicht oder wird sogar negativ. Diese Zusammenhänge machen verständlich, warum (a) Arterienwände in der Regel recht einheitlich gebaut sind und eine dicke Media besitzen, (b) Venenwände regional sehr unterschiedlich organisiert sind und in der Regel eine dünnere Media besitzen als die entsprechende Arterie.

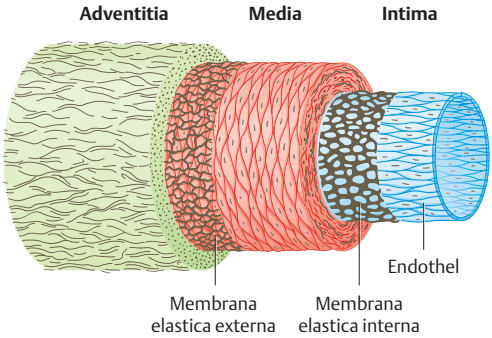


Abb. 11.**2** **Wandschichten der Arterien vom muskulären Typ** (Schema). Intima *blau*. Media *rot*. Adventitia *grün*. Elastische Membranen und Fasern *schwarz*.

11.1.1 Arterien

Nach dem in der Media vorherrschenden Baumaterial werden zwei Typen von Arterien unterschieden:

- Arterien vom **elastischen Typ**,
- Arterien vom **muskulären Typ**.

Zum elastischen Typ gehören die großen herznahen Arterien (Aorta und Truncus pulmonalis samt ihren großen Abgängen). Die daran anschließenden Arteriensegmente sind vom muskulären Typ. Da ihre Wand den oben erwähnten Schichtenbau am deutlichsten erkennen lässt, sollen sie zuerst besprochen werden.

Arterien vom muskulären Typ

In diese Gruppe gehören die allermeisten Arterien, also die mittelgroßen, die zu den einzelnen Regionen und Organen ziehen (z.B. Aa. brachialis, femoralis, facialis) sowie die namenlosen kleinen und kleinsten Arterien (Abb. 11.**3**). Arterielle Gefäße mit nur 1-2 Muskelschichten und einem inneren Durchmesser von < 100 µm sind **Arteriolen**. Es sei darauf hingewiesen, dass – abweichend von dem Schema in Abb. 11.**2** – in menschlichem Untersuchungsgut die Intima und Membrana elastica interna meist stark gewellt sind. Dieses **Artefakt** kommt durch postmortale Verkürzung der Mediamuskulatur zustande und entspricht *nicht* dem lebenden Zustand.

Intima

Die Intima besteht aus dem **Endothel** und einer **subendothelialen Schicht**, die vorwiegend Extrazellulärmatrix (EZM) und kaum Zellen enthält. Die Membrana elastica interna zählt formal auch zur Intima, wird aber zusammen mit der Media besprochen (S. 246).

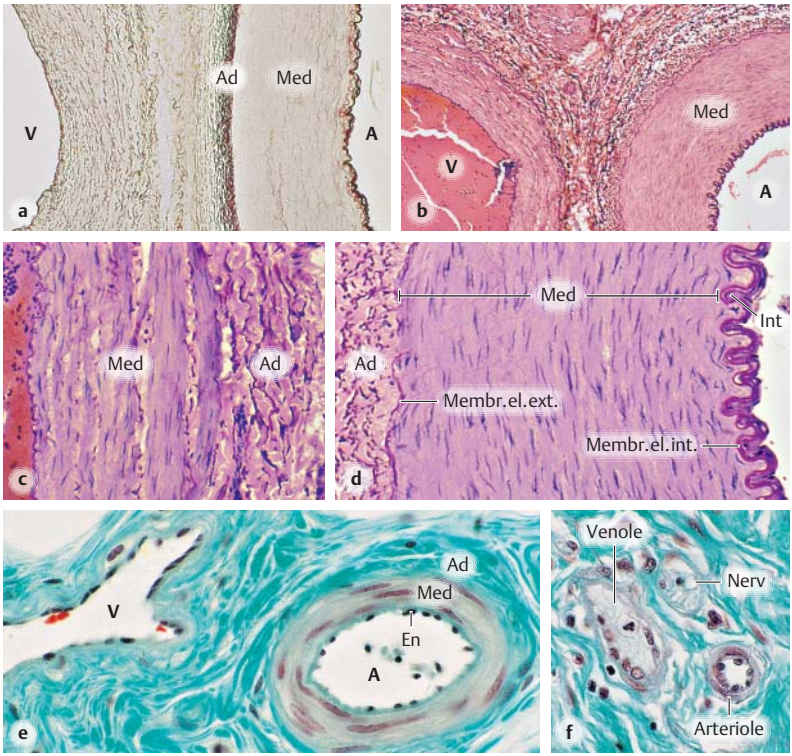


Abb. 11.3 **Arterien und Venen**. a A. und V. femoralis, Resorcin-Fuchsin. **Ad**, Adventitia der Arterie. **Med**, Media. b, c, d A. und V. tibialis posterior von einem 13-Jährigen. In der Vene geronnenes Blut. Die Media der Arterie ist dicker und kompakter als die der Vene. Die Intima (**Int**) ist wegen ihrer geringen Dicke kaum zu erkennen. **Membr. el. int.** bzw. **ext.**, Membrana elastica interna bzw. externa. H.E.-Resorcin-Fuchsin. e Kleine Arterie und Vene (Mundschleimhaut). **En**, Endothelzellkerne. Goldner. f Arteriole und Venole (Wange). Goldner. Vergr. 30fach (a, b), 100fach (c, d), 300fach (e, f).

Das **Endothel** ist ein einschichtiger, lückenloser Belag aus platten, polygonalen Zellen, die mit ihrer Längsachse parallel zum Blutstrom ausgerichtet sind und auf einer **Basallamina** sitzen. Das Endothel ist mit **Adhärenskontakten** (VE-Cadherin), **Tight junctions** und **Gap junctions** ausgestattet. Es trennt den Intravasalraum von tieferen Wandschichten, kontrolliert den Durchtritt von Plasmabestandteilen und verhindert den Kontakt zwischen Blutzellen und EZM. Die apikale Oberfläche ist mit

einer bis zu 500 nm dicken **Glykokalyx** versehen. Diese verleiht dem Endothel reichlich Negativladungen, was für die selektive Permeabilität des Endothels Bedeutung hat (z.B. glomeruläre Kapillaren, S. 455). Die Glykokalyx dient außerdem der Bindung und lokalen Konzentrierung diverser Moleküle (z.B. antithrombotische Stoffe, Wachstumsfaktoren, Zytokine, Chemokine, Enzyme), die insgesamt das intravaskuläre Geschehen beeinflussen.

Luminale und basale Plasmamembran der Endothelzellen weisen zahlreiche **Caveolae** auf (S. 57, 252). Die Endothelzellen der Arterien bilden an der basalen Fläche *Fokalkontakte* mit der EZM; auf der Innenseite der Kontaktstellen inserieren kontraktile Bündel von Aktinfilamenten, die parallel zur Blutstromrichtung orientiert sind (**Stressfasern**, S. 20, 36). Durch diese Konstruktion können die Zellen den hier herrschenden starken Scherkräften standhalten.

Die ***Funktionen des Endothels*** sind vielfältig und im Einzelnen je nach Gefäßsegment unterschiedlich. Nur einige werden hier aufgeführt (ohne Beschränkung auf Arterien): (1) **Diffusionsbarriere**: In vielen Gefäßsegmenten behindern Tight junctions den passiven Durchtritt von makromolekularen Plasmabestandteilen in die subendotheliale Schicht (Näheres s. „Kapillaren"). (2) **Adhäsion**: Die lumenwärtige Oberfläche des normalen Endothels verhindert durch die Glykokalyx die Anheftung von Blutzellen. Nach entsprechender Stimulation jedoch wird das Endothel (der postkapillären Venolen) durch Oberflächenexpression von *Selektinen* und anderen *Adhäsionsmolekülen* zu einem wichtigen Regulator der **Leukozytenemigration** (Abb. 12.**6**, S. 276). (3) **Blutgerinnung**: Aufgrund der Oberflächenexpression und Sekretion diverser Proteine, Proteoglykane und Gerinnungsfaktoren hat das Endothel Anteil an den Mechanismen, die die Bildung von Blutgerinnseln normalerweise *verhindern* und nach Gefäßverletzung *fördern* (S. 270). Dazu gehört u.a. die Sekretion von *Prostacyclin* (Hemmung der Thrombozytenaggregation) sowie des *von Willebrand-Faktors* (*vWF*, Förderung der Thrombozytenadhäsion), der in Endothel-spezifischen Organellen (*Weibel-Palade-Granula*) gespeichert liegt. In den Membranen dieser Granula sitzen außerdem die *P-Selektin-Moleküle*, die bei der Exozytose des Granulum-Inhalts an der Zelloberfläche exponiert werden (Abb. 12.**6**, S. 276). (4) **Gefäßweite**: Die Endothelzellen sind mit den innersten Media-Muskelzellen durch *myoendotheliale Kontakte* verbunden; diese haben den Charakter von Gap junctions und vermitteln vermutlich einen Gefäß-erweiternden Einfluss auf die Muskulatur. Außerdem sezerniert das Endothel Gefäß-erweiternde (z.B. *Stickstoff-Monoxid* = NO, *Prostacyclin*) und Gefäß-verengende Stoffe (z.B. das Peptid *Endothelin*). (5) Synthese von **EZM-Bestandteilen** der subendothelialen Schicht und konstitutive, nach basal gerichtete Sekretion des vWF als Vermittler der Adhäsion zwischen Endothel und der subendothelialen EZM.

Die **subendotheliale Schicht** weist altersabhängige Unterschiede auf. Bei Kindern ist sie so schmal, dass das Endothel im lichtmikroskopischen Bild fast der Membrana elastica interna anzuliegen scheint (Abb. 11.**3**). Die Schicht enthält kaum Zellen und nur wenig **Extrazellulärmatrix**. Später (schon im Laufe der 3. Lebensdekade) können hier stellenweise **glatte Muskelzellen** auftauchen, die wahrscheinlich aus der Media einwandern. Sie sind weniger auf Kontraktion als auf Proliferation und Produktion von EZM ausgerichtet, was langfristig zu individuell und regional sehr unterschiedlich starken Intimaverdickungen führt. Die subendotheliale Schicht ist auch der

Schauplatz von **atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen** (S. 248). Die Grenze zwischen altersbedingter „normaler“ und krankhafter Intimaverdickung ist fließend.

Zur **Extrazellulärmatrix** der normalen subendothelialen Schicht gehören Hyaluronan, verschiedene Proteoglykane, kollagene und elastische Fasern sowie Mikrofibrillen aus Fibrillin und aus Kollagen Typ VI. Die Mikrofibrillen sind Bindungspartner für den von Willebrand-Faktor (s.o.), der nach Endothelverletzung die feste Adhäsion der Thrombozyten an der EZM vermittelt (Abb. 12.**4**, S. 270).

Media

Die Media ist die breiteste Schicht der Arterienwand. Sie besteht aus **glatten Muskelzellen** und **Extrazellulärmatrix** (elastische und kollagene Fasern, Proteoglykane), die von den glatten Muskelzellen hergestellt wird (Fibroblasten kommen hier nicht vor). Die Muskelzellen sind zirkulär oder in flachen Spiralen angeordnet und durch zahlreiche *Gap junctions* funktionell gekoppelt. Die **Membrana elastica interna** ist ein zweidimensionales Flechtwerk aus elastischen Fasern (synthetisiert von den Media-Muskelzellen). Die Membran ist von Öffnungen durchsetzt, was die Diffusion von Stoffen durch die Gefäßwand begünstigt. Hier und da reichen Endothelzellfortsätze durch die Öffnungen und bilden mit der Mediamuskulatur myoendotheliale Kontakte (s.o.). Eine **Membrana elastica externa** ist nur bei den größeren Arterien deutlich zu erkennen.

Adventitia

Die Adventitia ist eine **Bindegewebsschicht**, die das Gefäß in der Umgebung verankert. Sie enthält Fibroblasten, Proteoglykane, elastische Fasern (vorwiegend längs orientiert) und Kollagenfasern (scherengitterartig angeordnet). Außerdem beherbergt die Adventitia die Versorgungseinrichtungen (Blut- und Lymphgefäße, Nerven) der Gefäßwand.

Vasa vasorum (Blutgefäße der Gefäße) versorgen die äußeren Mediaschichten, während die inneren Schichten vom Lumen der Arterie aus ernährt werden. Die Vasa vasorum bilden an der Grenze zwischen Media und Adventitia ein Geflecht von Arteriolen, Kapillaren und Venolen, sie dringen bei größeren Gefäßen auch in die Media ein. Außerdem kommen Lymphgefäße in der Adventitia vor.

Für die **efferente Innervation** sind vor allem postganglionäre Axone des Sympathikus (S. 210) zuständig. Ein dichtes Netz von Nervenfasern rankt sich um die Arterien, ohne jedoch in die Media einzudringen. Daher liegen nur die äußersten Muskelzellen den Axonvarikositäten benachbart (Abb. 10.**15b**, S. 236), die übrigen werden indirekt über Gap junctions oder durch Diffusion des Transmitters erreicht. Die dichteste Innervation ist an den kleinsten Arterien zu finden.

Arterien mit atypischer Muskelarchitektur sind z.B. die Aa. coronariae sowie die Arterien von Uterus, Ovar und Corpus cavernosum penis. Die Muskelzellen der inneren Media erscheinen longitudinal, die weiter außen liegenden zirkulär orientiert. Dieses Bild kommt dadurch zustande, dass die Muskelzellen in einer *Spirale* mit wechselnd steilem Steigungswinkel verlaufen.

Arterien vom elastischen Typ

Die großen herznahen Arterien (S. 243) erfüllen **Windkesselfunktion** (Umwandlung des vom Herzen *stoßweise* betriebenen Blutauswurfes in eine *kontinuierliche* Strömung, s. Physiologiebücher). Dazu ist eine reversibel dehnbare Wand erforderlich. Weiter peripher geht der Wandaufbau allmählich in den muskulären Typ über.

Die **Intima** besitzt eine deutliche subendotheliale Schicht (Abb. 11.**4**), diese enthält longitudinal ausgerichtete glatte Muskelzellen und Extrazellulärmatrix (u.a. das Chondroitinsulfat-Proteoglykan *Versican*, S. 125). Die gesamte **Media** besteht aus konzentrischen elastischen Lamellen und jeweils dazwischengelagerten Schichten von glatten Muskelzellen (z.B. in der Aorta thoracica des Erwachsenen ca. 50 Schichten). Die glatten Muskelzellen inserieren über Fibrillin-Mikrofibrillen an den Lamellen und verbinden diese in schrägem Verlauf miteinander. Je nach Kontraktionszustand verleihen die Muskelzellen dem elastischen Lamellensystem eine bestimmte Vorspannung. Das Ganze wird durch Kollagenfibrillen stabilisiert und ist in eine Proteoglykan-reiche Grundsubstanz eingebettet. Membrana elastica

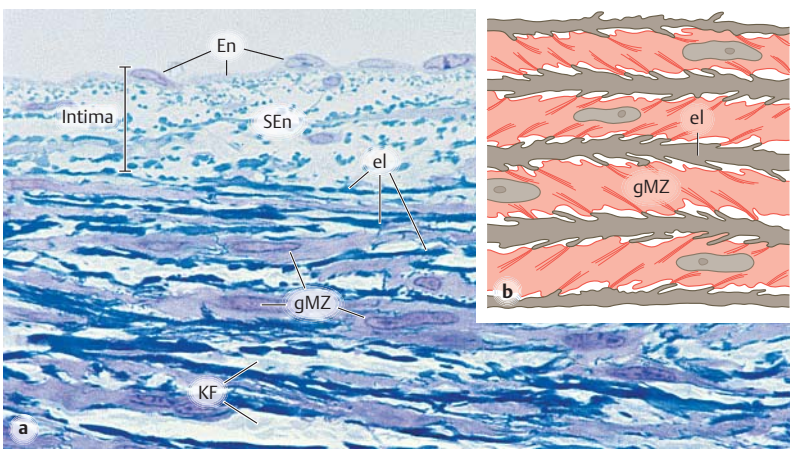


Abb. 11.4 **Aorta** (Katze) a **En**, Endothel. **SEn**, Subendotheliale Schicht. **el**, elastische Lamellen (dunkelblau gefärbt). **KF**, Kollagenfasern. **gMZ**, glatte Muskelzellen. Semidünnschnitt, Toluidinblau. b Schema. Die Muskelzellen der Media inserieren an zahlreichen Vorsprüngen der elastischen Membranen. Vergr. 800fach (a).

interna und externa sind nicht klar von den übrigen elastischen Lamellen zu unterscheiden. Die **Adventitia** ist reich an Vasa vasorum, die auch in die äußere Hälfte der Media eindringen.

Unter dem Begriff **Arteriosklerose** werden krankhafte Wandveränderungen zusammengefasst, die zur Versteifung und Einengung von Arterien führen. Die häufigste Form ist die **Atherosklerose** (im deutschen Sprachgebrauch oft mit Arteriosklerose gleichgesetzt). Sie betrifft vor allem die elastischen und die größeren und mittelgroßen muskulären Arterien und spielt sich in der **Intima** ab. Wahrscheinlich als Folge eines Endothelschadens bilden sich in der subendothelialen Schicht **atheromatöse Plaques**: zunehmende Anhäufung von aus dem Blut eingedrungenen Lipiden (LDL), Cholesterin und Makrophagen sowie von glatten Muskelzellen, die aus der Media einwandern, proliferieren und Extrazellulärmatrix produzieren. Folge: Einengung des Lumens (**Stenose**) und Minderdurchblutung (**Ischämie**) des abhängigen Gewebes. Wenn sich aufgrund einer Endothelläsion über der Plaque zusätzlich noch ein Thrombus bildet (S. 270), der das Gefäß verschließt, kommt es zur Nekrose des abhängigen Gewebes (**Infarkt**). Erste Anfänge von atheromatösen Gefäßveränderungen sind schon bei jungen Menschen (meist an den Teilungsstellen von Arterien) histologisch nachweisbar. Durch diverse Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, genetische Disposition) wird das Fortschreiten der Atherosklerose beschleunigt.

11

11.1.2 Venen

Die Venenwände zeigen eine weniger deutliche Schichtengliederung und sind in der Regel dünner als die Wände der entsprechenden Arterien (Abb. 11.**3**). Die **Intima** ist grundsätzlich ähnlich gebaut wie in den Arterien. Eine *Membrana elastica interna* kann ausgebildet sein, ist aber oft diskontinuierlich. Die **Media** weist große regionale Unterschiede auf. Sie kann sehr dünn und muskelschwach sein (z.B. bei den Venen des Bauchraumes und des Halses), in den Bein- und Armvenen ist sie dicker als in den Rumpfvenen. Die Muskelarchitektur ist sehr variabel. Manche Venen besitzen mehr longitudinale als zirkuläre Muskelzellen. Die zirkuläre Muskulatur ist nie so dicht gepackt wie in Arterienwänden, sondern mit reichlich elastischen und kollagenen Fasern durchsetzt. Die **Adventitia** kann longitudinale glatte Muskulatur enthalten. Dies gilt besonders für die Venen des Bauchraumes (z.B. V. cava inf., V. portae), bei denen die Adventitia die dickste Schicht überhaupt ist. Die Venen sind reichlicher als die Arterien mit **Vasa vasorum** versorgt, diese können bis weit in die Media vordringen. Die **Innervation** ist weniger dicht als die der Arterien.

Viele Venen, besonders die der Extremitäten, besitzen in regelmäßigen Abständen Ventile (**Venenklappen**). Dies sind *Intimaduplikaturen* nach Art der Taschenklappen (S. 260), meist bilden zwei Taschen ein Ventil. Die Taschen sind so gestellt, dass sie den Blutstrom zum Herzen freigeben, sich aber bei Strömungsumkehr ent-

falten (Ventil geschlossen). Direkt proximal vom Ansatz einer jeden Tasche zeigt die Vene eine Ausbuchtung (*Sinus*), die auch im *Phlebogramm* (radiologische Venendarstellung) deutlich sichtbar ist.

Besonderheiten. Einige intrakranielle Venen (z.B. die venösen Sinus der harten Hirnhaut, S. 200) besitzen *gar keine Muskulatur*. In den Wänden der größeren Nebennierenmark-Venen (*Drosselvenen*) kommen dicke subintimale, longitudinale Muskelpolster vor, die als Drosseleinrichtungen gelten. Die herznahen Segmente der Vv. pulmonales und Vv. cavae besitzen in der Adventitia **Herzmuskelzellen**. Diese können, wenn sie elektrisch spontanaktiv sind, zur Quelle von *Herzrhythmusstörungen* werden.

11.1.3 Endstrombahn (Mikrozirkulation)

Die *wichtigsten* Gefäßsegmente der Endstrombahn sind Arteriolen, Kapillaren und postkapilläre Venolen.

- **Arteriolen** sind morphologisch definiert als arterielle Gefäße mit 1-2 geschlossenen Schichten glatter Muskulatur (Abb. 11.**3f**, 11.**5**) und einem Durchmesser von < 100 µm. Eine Membrana elastica interna fehlt meist. Die Weite der Arteriolen, zusammen mit derjenigen der kleinsten Arterien (Durchmesser 100 – 500 µm), ist bestimmend für den peripheren Widerstand im Gefäßsystem („Widerstandsgefäße").
- **Kapillaren** (mittlere lichte Weite 7 µm) sind Endothelrohre, die nur von der Basallamina und einzelnen Perizyten (s.u.) bedeckt sind. Kapillaren mit größerem Durchmesser (> 10 µm) werden als **Sinusoide** bezeichnet (S. 253). Das Kapillarnetz ist in vielen Geweben so dicht, dass die meisten Zellen höchstens 10-20 µm, in manchen Geweben noch weniger (Abb. 11.**6a**) von der nächsten Kapillare entfernt liegen.

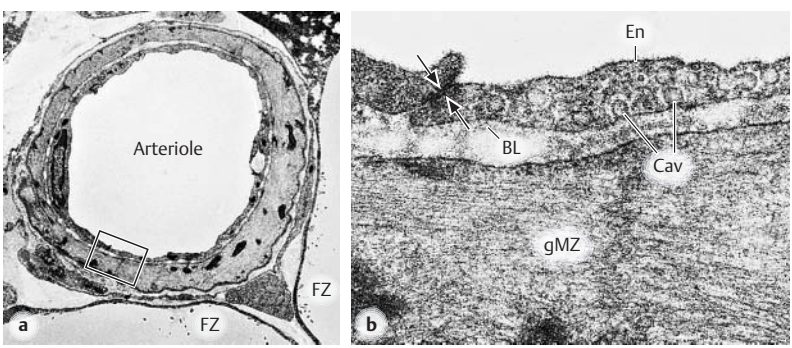


Abb. 11.**5** **Arteriole** im Fettgewebe (Maus). Die Wand besteht aus Endothel (**En**) und einer Schicht von glatten Muskelzellen (**gMZ**). **BL**, Basallamina. **Cav**, Caveolae. Die **Pfeile** weisen auf einen Zellkontakt. **FZ**, Fettzellen. Vergr. 3000fach (a), 36 000fach (b).

- **Postkapilläre Venolen** (Durchmesser ca. 30 µm). Die Wand besteht aus Endothel, Basallamina und Perizyten.
- **Sammelvenolen** (Durchmesser ca. 50 µm) besitzen Perizyten und einzelne glatte Muskelzellen. Sie konvergieren zu muskulären Venolen und kleinsten Venen.

Die **Organisation der Endstrombahn** in den einzelnen Organen weist je nach den Erfordernissen erhebliche Unterschiede auf. In manchen Organen (z.B. Skelettmuskeln, Haut) wird das Kapillarbett unter bestimmten Bedingungen nur zu einem kleinen Teil durchflossen, kann aber je nach Bedarf abgestuft geöffnet werden; in anderen Organen (z.B. Herz) ist ein größerer Teil des Kapillarbettes ständig durchströmt. Auf den ganzen Körper bezogen, sollen in Ruhe nur ca. 25 % des Kapillarbettes offen sein. In vielen Regionen entspringen die Kapillaren in großer Zahl aus den **Metarteriolen** (Fortsetzungen der Arteriolen, mit lückenhaftem Muskelmantel). Die Abgangsstellen der Kapillaren sollen jeweils mit einer glattmuskulären Schlinge, einem **präkapillären Sphinkter**, versehen sein, der den Zugang zu der Kapillare reguliert.

Arteriovenöse Anastomosen sind regulierbare Kurzschlüsse zwischen einer kleinsten Arterie und Vene zwecks Umgehung des Kapillargebietes. Sie können als eine einfache, gerade Gefäßstrecke (z.B. in der Haut von Nase, Lippen, Ohrmuscheln) oder als **Glomusanastomosen** ausgebildet sein. Diese bestehen aus verzweigten, aufgeknäuelten Gefäßen, sind von einer eigenen Bindegewebskapsel umgeben und reich innerviert. Die Media der Anastomosenstrecke enthält glatte Muskelzellen, die hell und geschwollen erscheinen und wahrscheinlich für den regulierten Verschluss der Anastomose verantwortlich sind. Glomusanastomosen kommen z.B. in der Haut der Finger und Zehen vor, wo sie im Dienste der Thermoregulation stehen.

Kapillaren

Eine typische Kapillare (Abb. 11.**6**, 11.**7**) ist meist gerade so weit, dass ein Erythrozyt, manchmal unter vorübergehender Verformung, hindurchpasst (Abb. 12.**2**, S. 267). Die Bestandteile der Wand sind **Endothel**, **Basallamina** und **Perizyten**. Das Endothel kann (außer in der Kernregion) 0,2 µm dünn sein. Die Zellen sind durch *Adhärens-Kontakte, Tight junctions* und *Gap junctions* verbunden. Außen sitzen den Kapillaren Perizyten auf. Dies sind Zellen mit eigener Basallamina, die mit zahlreichen Ausläufern das Gefäßrohr teilweise umfassen.

Die **Perizyten** haben in Abhängigkeit vom Gefäßsegment, dem Organ und der Körperregion unterschiedliche Eigenschaften und Funktionen. Am Beginn und Ende der Kapillarstrecke sind sie **kontraktil** und können die Gefäßweite regulieren. Außerdem stabilisieren die Perizyten die Kapillarwand, fördern die Differenzierung des Endothels und verhindern die überschießende Neubildung von Kapillaren (Angiogenese, S. 254).

Endothel und transendothelialer Stoffaustausch

Die Kapillaren sind der Ort für den **Gas- und Stoffaustausch**. Dieser wird durch die geringe Schichtdicke und die riesige Gesamtoberfläche des Kapillarendothels (für den Gesamtorganismus auf 700 m^2 geschätzt) sowie die langsame Strömung (ca. 0,5 mm/sec) begünstigt. Gase und Stoffe mit ausschließlich hydrophoben Eigen-

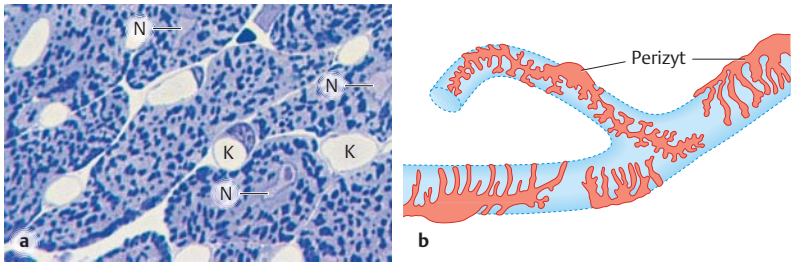


Abb. 11.6 **Kapillaren**. **a** Herzmuskulatur (Maus). Die Kapillaren (**K**) sind in diesem Präparat gut sichtbar, weil sie leer und nicht kollabiert sind (Durchspülung mit der Fixierlösung). Die dunklen Punkte in den Kardiomyozyten sind *Mitochondrien*. **N**, Zellkern. Semidünnschnitt, Toluidinblau. **b** **Perizyten** (*rot*) auf Kapillaren sitzend (halbschematisch). Vergr. 600fach (a), ca. 800fach (b).

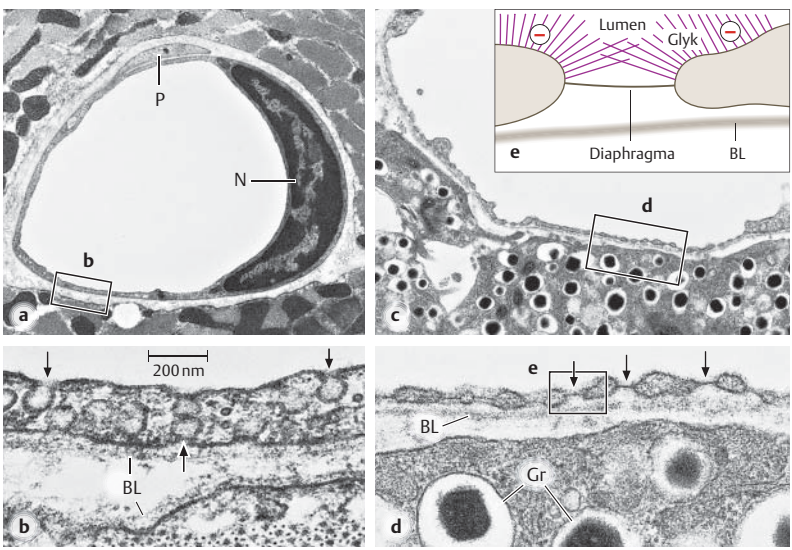


Abb. 11.7 **Kapillaren**, Ultrastruktur. **a**, **b** **Geschlossener Bautyp** (in Skelettmuskulatur). **N**, Endothelzellkern. **P**, Perizytenfortsatz. Eine dem Kasten entsprechende Region ist in **b** gezeigt. Das Endothel zeigt Caveolae (**Pfeile**) und Vesikel. **BL**, Basallamina. **c**–**e** **Fenestrierter Typ** (in Pankreas-Insel, Ratte). Der in **c** markierte Ausschnitt ist in **d** gezeigt. Die **Pfeile** weisen auf Fenster mit Diaphragma. **Gr**, Insulin-Speichergranulum. **e** **Fenster** (Ausschnitt aus d, Schema). Die chemische Beschaffenheit des Diaphragmas ist nicht geklärt. Das Endothel trägt – wie alle Endothelien – eine dicke Glykokalyx (**Glyk**), die mit ihren langen Molekülen auch das Fenster überdeckt. (−) soll auf die vielen negativ geladenen Bestandteile der Glykokalyx hinweisen. Vergr. 7000fach (a, c), 36 000fach (b, d).

schaften können, dem Konzentrationsgefälle folgend, ohne Hindernis durch das Endothel diffundieren.

Die folgenden Ausführungen betreffen daher den Austausch von **Wasser** und **hydrophilen Stoffen**, die bekanntlich nicht passiv durch Membranen dringen können. Grundsätzlich sind zwei Routen für den Durchtritt denkbar: (a) **transzellulärer** Weg (durch die Endothelzellen hindurch, wobei diese über spezielle Durchtrittsstellen oder Transportmechanismen verfügen müssen), (b) **parazellulärer** Weg (zwischen den Endothelzellen hindurch, wobei die Beschaffenheit der Tight junctions entscheidend ist). Der Grad der **Kapillarpermeabilität** ist in den einzelnen Organen so unterschiedlich, dass eine pauschale Beschreibung nicht möglich ist. Diese enormen Unterschiede sind wenigstens zum Teil durch die unterschiedliche Bauweise der Endothelien bedingt. Es gibt drei ultrastrukturell verschiedene Grundtypen von Kapillarendothelien (Abb. 11.**7**); dabei ist bemerkenswert, dass das umliegende Gewebe Einfluss hat auf den Endotheltyp und den Grad der Kapillarpermeabilität.

11

- **Kontinuierliches (geschlossenes) Endothel** (Permeabilität je nach Organ sehr unterschiedlich)
- **Fenestriertes Endothel** (hohe Permeabilität für Wasser und kleine hydrophile Moleküle)
- **Diskontinuierliches Endothel** (völlige Permeabilität für alle Plasmabestandteile).

Kontinuierliches Endothel ist am weitesten verbreitet (z.B. in Muskel-, Binde- und Nervengewebe, Lunge, Haut). Die Endothelzellen sind meist charakterisiert durch zahlreiche zytoplasmatische Vesikel sowie adluminale und basale **Caveolae**, die allgemein mit dem **transzellulären** Durchtritt von großen Molekülen in Verbindung gebracht werden. Dies könnte entweder nach Art der **Transzytose** (S. 58) geschehen, oder Caveolae und Vesikel könnten vorübergehend zu einem **transzellulären Kanal** fusionieren, der Makromolekülen die Passage erlaubt. Die Caveolae haben aber möglicherweise noch andere Funktionen, z.B. Oberflächenvergrößerung zwecks Unterbringung von Kanalproteinen (z.B. Aquaporin-1), Pumpen, Transportern und Rezeptoren. Die **Tight junctions** bestehen meist aus wenigen Verschlussleisten (S. 37), die unregelmäßige **Lücken** (4–8 nm) aufweisen. Daher steht für Wasser und kleinere hydrophile Moleküle, in beschränktem Maße auch für Albumin (Molekülradius 3,6 nm) aus dem Blutplasma der **parazelluläre** Weg offen. Der relative Beitrag der einzelnen Durchtrittsmechanismen ist nicht endgültig geklärt und außerdem je nach den aktuellen lokalen Bedingungen und je nach Organ unterschiedlich.

Ein Sonderfall ist das kontinuierliche Endothel der **Hirnkapillaren**, deren Permeabilität ca. 100fach niedriger ist als die anderer Kapillaren. Der parazelluläre Weg ist durch **wirklich dichte Tight junctions** verschlossen. Transzytose findet nur geringfügig statt. Der transzelluläre Weg steht nur wenigen ausgewählten Stof-

fen (z.B. Glucose, Aminosäuren) zur Verfügung, die mittels selektiver Transporter durchgeschleust werden. Diese Eigenschaften des Endothels tragen wesentlich zur **Blut-Hirn-Schranke** bei (S. 204).

Fenestriertes Endothel kommt z.B. in allen endokrinen Drüsen, Darm-Mukosa, peritubulären Kapillaren der Niere, neurohämalen Regionen des ZNS vor. Es ist mit den gleichen Zellkontakten, Vesikeln und Caveolae ausgestattet wie das kontinuierliche Endothel. Zusätzlich weist es siebplattenartige Ansammlungen von **Fenstern** auf (Durchmesser ca. 70 nm). Jedes Fenster (Ausnahme: Fenster der glomerulären Kapillaren, S. 455) ist mit einem **Diaphragma** versehen, dessen chemische Beschaffenheit bis heute nicht endgültig geklärt ist. Sicher ist nur, dass die Fenster mit vielen Negativladungen versehen sind (wahrscheinlich weil die langen Moleküle der Glykokalyx die Fenster überdecken). Die Fenster sind Stellen, an denen **Wasser** und **kleine hydrophile Moleküle rasch durchtreten** können, Plasmaproteine wegen ihrer negativen Ladung (und Größe) jedoch kaum.

Diskontinuierliches Endothel kommt nur in wenigen Organen vor, z.B. in den Sinusoiden der **Leber** (Abb. 17.**6**, S. 400). Die Endothelzellen sind hier von **großen transzellulären Poren** (Durchmesser ca. 100 nm) *ohne Diaphragma* durchsetzt, eine Basallamina fehlt. Dieses Endothel ist für nahezu alle Plasmabestandteile frei durchgängig. Das Endothel der **Knochenmark-Sinusoide** (S. 279) weist ebenfalls Poren auf, so groß, dass sogar Blutzellen in Richtung Intravasalraum hindurchsteigen können. Ob diese Poren aber dauerhaft sind oder nur vorübergehend durch die Transmigration der Blutzellen entstehen, ist nicht völlig geklärt.

Ein diskontinuierliches Endothel ganz anderer Art ist in den venösen **Milz-Sinusoiden** zu finden (Abb. 13.**19**, S. 318): Hier bestehen **echte interzelluläre Lücken**, durch welche die Blutzellen, aus dem Extravasalraum kommend, wieder in das Gefäßsystem gelangen.

Postkapilläre Venolen

Die Kapillaren münden in postkapilläre Venolen. Dies ist derjenige Gefäßabschnitt, in dem die **Permeabilität** des Endothels aufgrund **undichter Zellkontakte** besonders hoch ist und bei akut-entzündlichen Vorgängen noch enorm gesteigert werden kann, sodass Flüssigkeit und Plasmaproteine leicht austreten. Außerdem ist hier der Ort der **Leukozytenemigration** (S. 276).

Die **akute Entzündung** ist eine lokal und zeitlich (Stunden bis Tage) begrenzte Schutzreaktion, die sich im Bereich der **Endstrombahn**, insbesondere an den postkapillären Venolen abspielt. Sie zielt darauf ab, eine Noxe (Schädlichkeit) zu beseitigen (z.B. Krankheitserreger an einem Infektionsherd, nekrotische Zellen als Folge einer physikalischen oder ischämischen Läsion). Zu diesem Zweck werden zelluläre und chemische Abwehrkräfte am Ort der Schädigung konzentriert: Bakterienbestandteile, Stoffe aus nekrotischen Zellen usw. induzieren die lokale Entstehung und Freisetzung diverser Wirkstoffe (**Entzündungsmediatoren, Zytokine**, S. 305), die die folgenden Teilschritte der Entzündungsreaktion in Gang setzen: **(a)** Gefäßerweiterung, dadurch **Hyperämie** (regional vermehrte Blutfülle); **(b)** Erhöhung der Endothelpermeabilität, dadurch vermehrter Austritt (**Exsudation**) von Flüssigkeit und Plasmaproteinen ins

Interstitium (Folge: entzündliches Ödem); **(c) Auswanderung von Leukozyten** aufgrund einer Kooperation zwischen Endothel und Leukozyten (S. 276), dadurch Infiltration des Interstitiums mit Leukozyten.

Die **Permeabilitätssteigerung** des Endothels betrifft vor allem die **postkapillären Venolen** und kommt durch vorübergehende Lösung der Zellkontakte zustande. Verschiedene Entzündungsmediatoren (z.B. Histamin, Bradykinin) verursachen durch Störung der VE-Cadherin-vermittelten Haftung die Öffnung der Adhärens-Kontakte (molekulare Mechanismen nicht endgültig geklärt). Danach halten auch die Tight junctions nicht mehr, zwischen den Endothelzellen entstehen weite Lücken, durch die Wasser und Plasmaproteine aller Art austreten.

11.1.4 Bildung neuer Kapillaren und Kollateralarterien

Unter **Angiogenese** versteht man die Bildung neuer Kapillaren von einem vorhandenen Kapillarnetz aus: Vom Endothel sprosst ein solider Gewebszapfen seitwärts aus und fusioniert mit anderen Sprossen zu einer Schlinge. Durch Ausbildung eines durchgehenden Lumens und einer Basallamina sowie Besetzung mit Perizyten entsteht eine neue Kapillarschlinge. Angiogenese geht immer mit dem lokalen Umbau der EZM einher (z.B. durch Matrixmetalloproteinasen, MMPs, S. 130). Die Angiogenese wird durch Faktoren stimuliert, die von minderversorgten und von schnell wachsenden Geweben abgegeben werden, der wichtigste proangiogenetische Faktor ist **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*). Die Angiogenese ist für viele **physiologische Vorgänge** unerlässlich, z.B. Wachstum, endochondrale Ossifikation (S. 164), Wundheilung (S. 130), aber auch **maligne Tumoren** beschaffen sich durch Sekretion von VEGF und anderen Faktoren ihre Gefäßversorgung. Kapillaren in malignen Tumoren haben eine stark erhöhte Permeabilität.

Die Bildung von **Kollateralarterien** (Arteriogenese) ist wichtig für die Umgehung von Verschlüssen einer größeren Arterie. Kollateralarterien entstehen durch Ausbau von bereits vorhandenen kollateralen Arteriolen, Auslöser ist die verstärkte Strömung in den kleinen Kollateralen. Sie induziert die Freisetzung diverser Wachstums- und Differenzierungsfaktoren sowie MMPs, wodurch die Proliferation von Endothel und Media-Muskulatur sowie der notwendige Umbau der Gefäßwand gesteuert werden. In der Praxis gelingt dies nur, wenn der Arterienverschluss langsam entsteht, sodass für die Entwicklung effizienter Kollateralen genug Zeit zur Verfügung steht.

11.1.5 Chemorezeptoren (Glomusorgane) im Kreislaufsystem

Glomusorgane sind bis 5 mm große Gebilde mit *Chemorezeptor*-Funktion, die in den Kreislauf eingebaut sind. Die Rezeptoren (Sensoren) sprechen auf Abfall des

pO_2 sowie Anstieg des pCO_2 und der Protonenkonzentration im Blut an, die Afferenzen beeinflussen Kreislauf- und Atemzentrum (Steigerung von Blutdruck, Pulsfrequenz und Atmung). Die Glomusorgane werden zu den *Paraganglien* (S. 432) gezählt.

Regelmäßig vorkommende Organe sind z.B. das **Glomus caroticum** nahe der Teilungsstelle der A. carotis communis und die **Glomera aortica** am Aortenbogen. Die wichtigsten histologischen Bestandteile sind: viele fenestrierte Kapillaren; *Hauptzellen* mit chromaffinen Granula (Inhalt u.a. Dopamin, Serotonin und Neuropeptide); gliale Hüllzellen, die die Hauptzellen partiell umgeben; sensorische Axonenden (mit synaptischen Vesikeln, Inhalt wahrscheinlich Dopamin), die mit den Hauptzellen reziproke Synapsen bilden. Es wird angenommen, dass die Hauptzellen die eigentlichen Rezeptoren sind, die den chemischen Reiz in eine elektrische Erregung übersetzen.

11.2 Lymphgefäße

Lymphe ist eine Flüssigkeit, die u.a. Plasmaproteine und Zellen der Abwehr (vor allem Lymphozyten) enthält. Die meisten Bestandteile der Lymphe stammen aus dem Blut. Sie sind aus der Endstrombahn ins Interstitium ausgetreten und werden über die Lymphgefäße in den Blutkreislauf zurücktransportiert (Abb. 11.**1**). Das System beginnt mit **Lymphkapillaren**, in die die interstitielle Flüssigkeit hineinsickert. Über etwas größere Zwischensegmente (Präkollektoren) gelangt die Lymphe in **Sammelgefäße** (Kollektoren), die die Lymphe einem regionalen Lymphknoten zuführen (S. 311). Nach Passage mehrerer hintereinander geschalteter Lymphknoten gelangt die Lymphe über Lymphstämme und **Lymphgänge** (*Ductus lymphatici*) schließlich in große Venen des Körperkreislaufes. Der Lymphfluss kommt durch **rhythmische Kontraktionen** der glatten Muskulatur in den Lymphgefäßwänden sowie durch Bewegungen in der Umgebung zustande. Die Lymphgefäße besitzen **Klappen**, die dem Lymphstrom die Richtung vorgeben.

Bildung der Lymphe. Aus den Kapillaren werden, bezogen auf den gesamten Organismus, täglich mehrere Liter Flüssigkeit abfiltriert. Davon wird der größere Teil bereits im Bereich der Mikrozirkulation wieder ins Blut aufgenommen, der Rest wird über das Lymphgefäßsystem abgeführt. Für diesen stetigen Flüssigkeitsstrom sind Druckgradienten maßgebend, die sich aus den *hydrostatischen Drücken* in den Kapillaren und im Interstitium sowie den *kolloidosmotischen Drücken* (Wasserbindungsvermögen der gelösten Proteine in Kapillaren bzw. Interstitium) ergeben (Näheres s. Bücher der Physiologie).

Die **Zusammensetzung** der Lymphe ähnelt zunächst derjenigen der interstitiellen Flüssigkeit in der Umgebung, bei Passage durch die Lymphknoten ändert sie sich. Über den Zellgehalt s. S. 307. Der Proteingehalt der Lymphe hängt von der Herkunftsregion ab (durchschnittlich etwa halb so hoch wie im Blutplasma), die aus der Leber kommende Lymphe ist besonders proteinreich. Die Lymphe aus der Darm-Mukosa wird als **Chylus** bezeichnet, sie enthält **Chylomikronen**, die bei der Fettresorption entstehen (S. 383).

Die **initialen Lymphgefäße** sind die **Lymphkapillaren.** Sie beginnen blind und bilden ein dichtes Netz im interstitiellen Bindegewebe der Organe und in der Dermis der Haut. Sie besitzen ein größeres Lumen (ca. 50 µm) und unregelmäßigere Konturen als Blutkapillaren sowie ein extrem dünnes Endothel. Die Endothelzellen sind zwar stellenweise durch Haftkontakte verbunden, dazwischen liegen aber ventilartig gestaltete Lücken, durch die Flüssigkeit, Proteine, Chylomikronen, sonstige Partikel und Zellen ungehindert in das Lumen eintreten können (Abb. 11.**8**). Eine klassische Basallamina ist nicht ausgebildet, Perizyten fehlen. Außen an den Lymphkapillaren inserieren Mikrofibrillen („**Ankerfilamente**") aus Fibrillin, die an elastischen Fasern des interstitiellen Bindegewebes befestigt sind. Durch diese Verspannung werden die Lymphkapillaren offen gehalten.

Die **Sammelgefäße und größeren Lymphgefäße** zeigen einen Wandaufbau, der denen von kleinen Venen ähnelt: Endothel mit Basallamina, dünne Muskelschicht, Adventitia. Die glatte Muskulatur wirkt durch **rhythmische Kontraktionen** als Pumpe, **Klappen** sorgen für die Ausrichtung der Strömung. Die **Ductus lymphatici** (darunter der *Ductus thoracicus* als der größte) ähneln histologisch mittelgroßen Venen.

11

Ein **Ödem** ist eine Schwellung aufgrund krankhafter Vermehrung der interstitiellen Flüssigkeit. Dem Ödem liegt ein Missverhältnis zwischen dem aus den Blutkapillaren austretenden Flüssigkeitsvolumen (relativ zu groß) und dem Lymphabfluss (relativ zu klein) zugrunde. Hierfür können verschiedene Pathomechanismen verantwortlich sein: z.B. erhöhter Druck in den Blutkapillaren bei venösem Rückstau (z.B. kardiale Ödeme), verminderter kolloidosmotischer Druck durch verminderte Plasmaproteinkonzentration (z.B. Hungerödem, renale Ödeme), erhöhte Kapillarpermeabilität

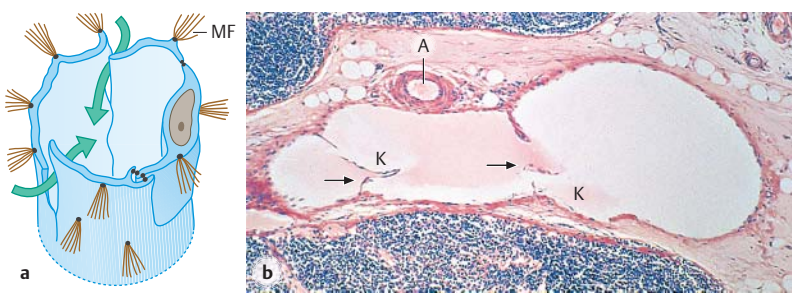


Abb. 11.**8** **Lymphgefäße.** **a** **Lymphkapillare** (Schema). Das Endothel (*blau*) ist durch Mikrofibrillen (**MF**) ausgespannt. Es weist Lücken auf, durch die interstitielle Flüssigkeit (**Pfeile**) eintreten kann. **b** **Kleines Sammellymphgefäß** (Vas efferens eines Lymphknotens). **K**, Klappen. Die **Pfeile** deuten die Stromrichtung der Lymphe an. **A**, kleine Arterie. Giemsa. Vergr. 65fach.

(z.B. entzündliches Ödem), gestörter Lymphabfluss (Lymphödem). – **Lymphogene Metastasen** entstehen dadurch, dass Zellen sich aus dem malignen Primärtumor lösen, in Lymphgefäße einwandern, mit dem Lymphstrom verschleppt werden und an anderem Ort (meist in den regionären Lymphknoten) Tochtertumoren bilden. Die lymphogene Aussaat der Tumorzellen wird dadurch begünstigt, dass der Tumor durch Sekretion von VEGF (S. 254) ein reges Einwachsen von Lymphkapillaren (**Lymphangiogenese**) herbeiführt.

Mikroskopierhilfe Blut- und Lymphgefäße

In menschlichem, postmortal gewonnenem Untersuchungsgut ist die Lichtung von Blutgefäßen, insbesondere von Venen, oft mit Erythrozyten ausgefüllt (Abb. 11.**3b**).

Große Arterien und Venen sind leicht zu unterscheiden, wenn man die Wandschichtung beachtet. Bei **kleinen Gefäßen** ist der *Vergleich* hilfreich: Meist besteht Gelegenheit, in *einem* Gesichtsfeld kleine Arterien direkt mit kleinen Venen zu vergleichen (Abb. 11.**3e**, 11.**3f**). Blut- und Lymphkapillaren sind in Routineschnitten meist nicht zu erkennen, weil sie kollabiert sind. Etwas größere **Lymphgefäße** sind an folgenden Merkmalen zu erkennen: Weites Lumen, dünne Wand (Endothel wichtig zur Unterscheidung gegenüber artifiziellen oder pathologischen Spalträumen), überwiegend homogen gefärbter Inhalt mit wenigen weißen Blutzellen; Klappen.

11.3 Herz

Das Herz ist die muskuläre Pumpe, des Blutkreislaufs (Abb. 11.**1**). Für die Darstellung der makroskopischen Anatomie und Funktion des Herzens sei auf die einschlägigen Bücher der Anatomie und Physiologie verwiesen. Die Wand des Herzens setzt sich wie die der Gefäße im Wesentlichen aus drei Schichten zusammen:

- **Endokard:** Endothel und Bindegewebe;
- **Myokard:** Herzmuskulatur (Kap. 10.**2**, S. 228);
- **Epikard:** Bindegewebe und Mesothel.

Die *Ostien* (Öffnungen) sind mit **Klappen** (*Valvae*) versehen, die als Ventile wirken. Das Herz besitzt ein System aus spezialisierten Herzmuskelzellen, das für die Bildung und Fortleitung elektrischer Erregungen verantwortlich ist (**Erregungsbildungszentren**, **Erregungsleitungsbahnen**). Die elektrische Erregung des Myokards ist Voraussetzung für die Kontraktion.

Wandschichten des Herzens

Größe und Gewicht des normalen Herzens sind abhängig von der Größe des Menschen (durchschnittliches Gewicht beim Erwachsenen etwa 300 g). Die freien Wände der Atrien sind sehr dünn, die des rechten Ventrikels sind bis 4 mm, die des linken Ventrikels bis 14 mm dick.

Das **Endokard** kleidet die Herzhöhlen aus, überzieht alle Strukturen, die ins Lumen vorspringen (Papillarmuskeln, Sehnenfäden usw.) und bildet die Segel und Taschen der Herzklappen (Abb. 11.**9**). Das Endokard besteht aus kontinuierlichem **Endothel** und einer **subendothelialen Schicht**, die kollagene und elastische Fasern sowie einige glatte Muskelzellen enthält. Diese beiden Lagen setzen sich in die Intima der Gefäße fort, die ins Herz münden oder aus ihm entspringen. Darunter liegt eine regional unterschiedlich dicke Schicht von lockerem **subendokardialem Bindegewebe**; es steht direkt mit dem interstitiellen Bindegewebe (Endomysium) des Myokards in Verbindung. Die subendokardiale Schicht enthält Nerven und kleine Blutgefäße sowie Fasern des Erregungsleitungssystems (s.u.); sie fehlt an den Papillarmuskeln und Sehnenfäden.

Das **Myokard** ist die stärkste Wandschicht. Der Hauptbestandteil ist Herzmuskulatur (*Arbeitsmyokard*), die in Kapitel 10.**2** besprochen wurde. Es sei daran erinnert, dass die **Kardiomyozyten** durch Vermittlung von Zellkontakten (im Bereich der **Glanzsteifen**) lange, verzweigte Ketten bilden. Diese werden häufig als „Fasern" bezeichnet, wobei nicht vergessen werden darf, dass es sich – im Gegensatz zu Skelettmuskelfasern – um *multizelluläre* Gebilde handelt. Zartes **Bindegewebe**, das mit dem Bindegewebe von Endo- und Epikard in Verbindung steht, gliedert das Myokard in Bündel. Es beherbergt die Mikrogefäße des Myokards und begleitet als *Endomysium* jede Kardiomyozytenkette. Der Herzmuskel besitzt ein dichtes System von **Kapillaren**, die parallel zu den Myozyten verlaufen (Abb. 11.**6a**). Auf Querschnitten beträgt des Zahlenverhältnis von Myozyten zu Kapillaren etwa 1 : 1.

Vorhof- und Kammermyokard sind vollständig durch eine Platte aus straffem Bindegewebe (**Herzskelett**) getrennt (Abb. 11.**9**, 11.**10**, 11.**11**). Das Skelett hat verschiedene Funktionen: Es dient einem Teil der Vorhof- und Kammermuskulatur als Ursprung; es bildet um jedes Ostium einen Faserring (**Anulus fibrosus**), an dem die Klappen befestigt sind; es bewirkt eine elektrische Isolierung zwischen Vorhof- und Kammermuskulatur.

Innerhalb eines Präparates vom Ventrikelmyokard sieht man Kardiomyozyten in unterschiedlichen Schnittrichtungen. Dieses Bild beruht auf einer komplizierten räumlichen Anordnung der „Fasern" in steilen und weniger steilen Schraubentouren. Von der inneren Schicht des Myokards aus ragen zahlreiche Muskelbalken und Vorsprünge in das Lumen vor (*Mm. pectinati* in den Herzohren der Atrien, *Trabeculae carneae* sowie **Papillarmuskeln** in den Ventrikeln).

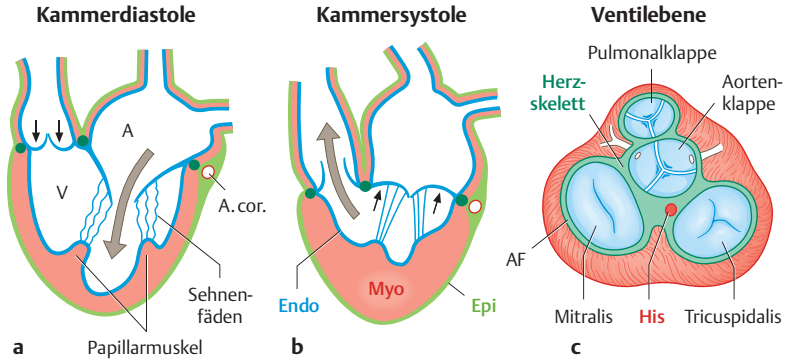


Abb. 11.9 **Herzwand und Herzklappen**. **a**, **b** Stellung der Segel- und Taschenklappen in Abhängigkeit von der Herzphase (schematisch). **A**, Atrium. **V**, Ventrikel. **Endo**, Endokard (*blau*). **Myo**, Myokard (*rot*). **Epi**, Epikard (*hellgrün*). Herzskelett (*dunkelgrün*). Die Schichten setzen sich in die Intima, Media und Adventitia der angeschlossenen Gefäße fort. **A. cor.**, großer Ast einer A. coronaria. Die Segel der AV-Klappe sind mittels Sehnenfäden an Papillarmuskeln befestigt. **Große Pfeile**, Richtung des Blutstroms. Die **kleinen Pfeile** deuten die Krafteinwirkung an, durch die die Klappen im geschlossenen Zustand auf Zug beansprucht werden. **c** *Aufsicht* auf Ventilebene. Alle Klappen im geschlossenen Zustand dargestellt. Das Herzskelett wird vom His-Bündel durchzogen. **AF**, Anulus fibrosus. Orientierung: *ventral* am oberen, *dorsal* am unteren Bildrand.

Das **Epikard** bedeckt als *Serosaüberzug* die Außenfläche des Herzens. Es besteht aus *Mesothel* (einschichtiges Plattenepithel) und einer dünnen Bindegewebsschicht. Darunter liegt – entsprechend der Subserosa – eine *subepikardiale Bindegewebsschicht*, die stellenweise (besonders in den Furchen und Sulci) reich an *Fettgewebe* ist. Eingebettet in das subepikardiale Fettgewebe liegen Nerven sowie die Koronargefäße und ihre großen Äste.

Perikard (Herzbeutel). Das Herz liegt, wie die Lungen (S. 335, 346) und die Bauchorgane (S. 368), in einer eigenen *serösen Höhle*, deren parietales Blatt vom Herzbeutel, deren viszerales Blatt vom Epikard gebildet wird. Die innere Perikardschicht besteht aus Mesothel, die äußere aus derbem, straffem Bindegewebe, welches das Herz vor akuter Überdehnung schützt. Der kapilläre Spalt (**Perikardhöhle**) zwischen den beiden Blättern enthält einen Flüssigkeitsfilm, der die Verschieblichkeit der beiden Mesothelflächen gegeneinander gewährleistet.

Herzklappen

Makroskopische Anatomie (Abb. 11.**9**). An den Ostien zwischen Vorhöfen und Kammern liegen die Atrioventrikularklappen, nach ihrer Bauweise **Segelklappen**: links die Mitralklappe mit zwei Segeln, rechts die Trikuspidalklappe mit drei Segeln. Am Beginn der Ausflussbahnen liegen die **Taschenklappen** mit je drei Taschen: links die Aorten-, rechts die Pulmonalklappe. Alle vier Ostien befinden sich in einer gemeinsamen Ebene (**Ventilebene**), in der auch das Herzskelett liegt.

Die *Öffnung* der Klappen wird durch Druckgradienten bewirkt. Für die *Schließung* müssen sich die freien Ränder der Segel bzw. Taschen flächig aneinander legen können. Die Segelklappen besitzen als besonderes Merkmal einen **Halteapparat** (Papillarmuskeln und Sehnenfäden), der verhindert, dass die Segel während der Kammersystole in den Vorhof durchschlagen. Die **Papillarmuskeln** sind kegelförmig in die Kammern hineinragende Ausläufer des Myokards, an deren Spitzen **Sehnenfäden** befestigt sind. Diese inserieren an den freien Rändern und an der Unterseite der Segel. Die Sehnen und myotendinösen Verbindungen zeigen dasselbe Bauprinzip wie im Skelettmuskel (S. 221).

11

Der **mikroskopische Bau** (Abb. 11.**10**) der Segel und Taschen ist grundsätzlich gleich; alle sind Teile des **Endokards**. Sie sind vollständig von **Endothel** überzogen. Der **bindegewebige Grundstock** besteht im Wesentlichen aus zwei Schichten: (a) Eine derbe Matte aus straffem kollagenem Bindegewebe (**Fibrosa**), die mit dem Anulus fibrosus in Verbindung steht; (b) eine locker strukturierte Schicht (**Spongiosa**). Diese enthält neben Fibroblasten auch Makrophagen und zeichnet sich durch einen hohem Gehalt an *Hyaluronan* und *Proteoglykanen* aus. Die Segel und

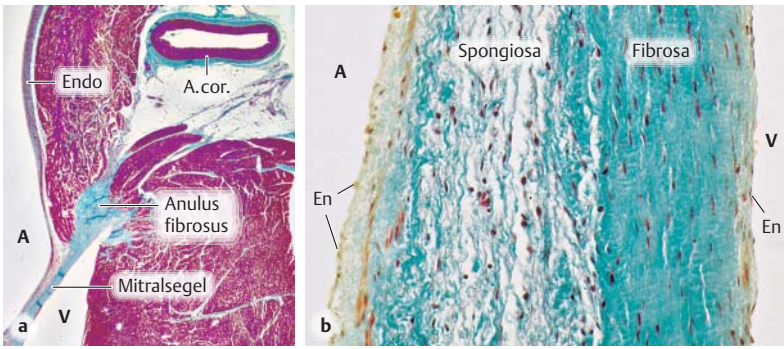


Abb. 11.**10** **Mitralklappe**, hinteres Segel (Schwein). **a** **Übersicht**. **A**, Atrium. **V**, Ventrikel. **Endo**, Endokard (im Atrium viel dicker als im Ventrikel). Am Anulus fibrosus inserieren das Segel und Myozyten von Atrium und Ventrikel. **A. cor**, A. coronaria sinistra (R. circumflexus) in dem mit subepikardialem Fettgewebe ausgefüllten Sulcus coronarius. **b** **Schichten des Mitralsegels**. Spongiosa auf der atrialen Seite (dem Blutstrom zugewandt), Fibrosa auf der ventrikulären Seite (bei geschlossener Klappe auf Zug beansprucht, s. Abb. 11.**9**). **En**, Endothel. Goldner. Vergr. 5,5fach (a), 150fach (b).

Taschen sind (außer an der Basis) gefäßfrei. Die Segel können einige glatte Muskelzellen enthalten.

Die **Fibrosa** liegt jeweils auf derjenigen Seite, die bei geschlossener Klappe auf Zug beansprucht wird, d.h. bei den Segelklappen auf der Ventrikelseite, bei den Taschenklappen auf der zum Gefäß (Aorta, Truncus pulmonalis) weisenden Seite. Die **Spongiosa** liegt auf der Seite, die bei geöffneter Klappe den Scherkräften des Blutstroms ausgesetzt ist.

Erworbene **Herzklappenfehler** betreffen meist das linke Herz. Sie bestehen entweder in einer Verengung des Durchgangs (**Stenose**; Folge: Behinderung des Blutstroms) oder einer Unvollständigkeit des Ventilschlusses (**Insuffizienz**; Folge: Rückfluss von Blut) oder einer Kombination aus beidem. Die Fehler entstehen z.B. durch Schrumpfung oder Verklebung der Klappenränder im Rahmen einer Entzündung des Endokards (**Endokarditis**), von der die Klappen als Teil des Endokards mitbetroffen sein können.

System der Erregungsbildung und Erregungsleitung

Es sei daran erinnert, dass Kardiomyozyten an den Glanzstreifen durch **Gap junctions** verbunden sind (S. 228). Dies sind aus **Connexinen** aufgebaute Kanäle zwischen benachbarten Zellen. Funktion: elektrische Kopplung der Kardiomyozyten zwecks Fortleitung von Aktionspotenzialen (S. 39). Der häufigste Connexin-Isotyp im Herzen ist das Connexin 43.

Außer dem Arbeitsmyokard besitzt das Herz ein System von Myozyten, die für die Entstehung sowie die zeitlich und räumlich geordnete Verteilung von elektrischen Impulsen verantwortlich sind (Voraussetzung für die normale Kontraktion des Herzmuskels). Das System besteht aus folgenden Teilen (Abb. 11.**11**):

- **Sinusknoten**, primärer Schrittmacher, an der Einmündung der V. cava superior in das rechte Atrium gelegen.
- **Atrioventrikularknoten** (AV-Knoten), sekundärer Schrittmacher, in der septalen Wand des rechten Atriums gelegen.
- **Atrioventrikularbündel** (AV-Bündel, *His-Bündel*), es durchbricht das Herzskelett und ist die *einzige muskuläre Verbindung zwischen Vorhof und Kammer*. In der Pars membranacea (dem bindegewebigen Teil) des Ventrikelseptums teilt es sich in die beiden
- **Kammerschenkel**, die im Septum abwärts ziehen, sich aufspalten und in die terminalen Verzweigungen übergehen:
- **Purkinje-Fasern**. Diese laufen subendokardial zu den Papillarmuskeln (frühzeitige Kontraktion zwecks Zügelung der Segel, s.o.) und zum Wandmyokard. Die Purkinje-Fasern sind bei manchen Tierarten (beim Menschen weniger deutlich) schon lichtmikroskopisch auffällig: Sie bestehen aus relativ dicken, kurzen Zellen mit hellem Zytoplasma (hell wegen des hohen Gehaltes an *Glykogen*, das nicht angefärbt ist), der Gehalt an Myofibrillen ist gering. Die letzten Zellen der Purkinje-Fasern sind über Gap junctions an Arbeitsmyozyten gekoppelt.

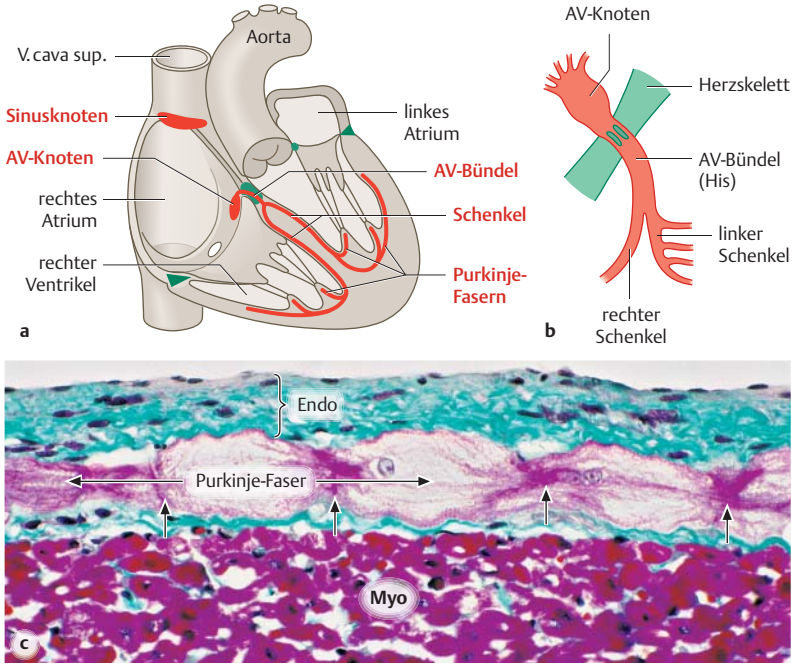


Abb. 11.11 **Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem.** a, b Übersicht und vergrößerte Darstellung (Schemata). Das AV-Bündel (His-Bündel) durchbricht das Herzskelett und teilt sich in die Schenkel auf. Beachte die individuelle Leitung zu jedem Papillarmuskel. c **Purkinje-Faser** (Längsschnitt) in der subendokardialen Schicht des linken Ventrikels (Schwein), die Zellen unterscheiden sich in Größe und Aussehen wesentlich von denen des Arbeitsmyokards (**Myo**). **Kleine Pfeile** weisen auf Zellgrenzen, die stärkere Anfärbung kommt durch die wenigen Myofibrillen zustande, die zu den Glanzstreifen konvergieren. **Endo**, Endokard. Goldner. Verg. 300fach.

Funktion und Struktur. Zellen des **Sinusknotens** generieren ca. 70-mal pro Minute ein Aktionspotenzial, das mit mäßiger Geschwindigkeit (ca. 0,5 m/sec) über das Vorhofmyokard zum AV-Knoten geleitet wird. Nach elektrophysiologischen Befunden gibt es in der Vorhofwand bevorzugte Bahnen für die Erregungsleitung, die jedoch bisher histologisch nicht eindeutig identifiziert worden sind. Im **AV-Knoten** verlangsamt sich die Fortleitung erheblich (ca. 0,05 m/sec; Verzögerung zwecks Zeitgewinn für die Füllung der Kammern), im **His-Bündel** und im Anfangsteil der **Schenkel** verläuft sie schneller (1 m/sec), in den **Purkinje-Fasern** am schnellsten (3 m/sec), im Arbeitsmyokard wieder etwas langsamer (1 m/sec). Die Erregungsausbreitung in den Ventrikelwänden erfolgt von inneren zu äußeren Schichten und von der Herzspitze zur Herzbasis. Die Schrittmacherfrequenz und die Fortleitungs-

geschwindigkeit können durch Einfluss des vegetativen Nervensystems erhöht (Sympathikus) oder vermindert (Parasympathikus) werden.

Das **unterschiedliche Leitungsverhalten** der einzelnen Teile des Herzmuskels beruht vor allem auf den spezifischen elektrophysiologischen Eigenschaften der Plasmamembran. Für die unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten gibt es außerdem einige morphologisch oder immunhistochemisch fassbare Korrelate: das **Kaliber der Zellen** (dicke Kabel leiten schneller als dünne) sowie die Flächenausdehnung und das **Connexin-Muster der Gap junctions**. Im AV-Knoten sind die Gap junctions kleinflächig und reich an Connexin 45 (niedrige Leitfähigkeit). Die Purkinje-Fasern dagegen besitzen ausgedehnte Gap junctions, die reich an Connexin 40 (hohe Leitfähigkeit) sind. Für die Leitfähigkeit der Gap junctions im Arbeitsmyokard ist Connexin 43 am wichtigsten.

Hormone des Herzens

Manche Vorhof-Myozyten sezernieren ein Peptidhormon, das neben einer Vasodilatation eine Natriurese (vermehrte Ausscheidung von Na^+-Ionen und folglich von Wasser) in der Niere bewirkt und daher als **atriales natriuretisches Peptid** (**ANP**) bezeichnet wird. Es liegt in elektronendichten Granula gespeichert und wird bei Stimulation (z.B. krankhafte Dehnung der Vorhöfe) durch Exozytose freigesetzt (Wirkung: Entlastung des Herzens durch Senkung des Blutvolumens und des Gefäßwiderstandes). Ein chemisch verwandtes Peptid mit ähnlicher Wirkung (**BNP**, *brain natriuretic peptide*) kann vom Ventrikelmyokard sezerniert werden. Seine Plasmakonzentration ist bei Herzmuskelinsuffizienz erhöht, es hat daher gewisse diagnostische Bedeutung.

12 Blut und Blutbildung

Blut (gr.: *haima*, daher „Hämatologie“) ist eine Suspension von Zellen in einer proteinhaltigen Elektrolytlösung (**Blutplasma**) und dient als Transportmittel für Gase, Wirkstoffe, Nähr- und Abfallstoffe sowie Wärme. Das Blutvolumen des Erwachsenen beträgt ca. 4,5 Liter, knapp die Hälfte (44 %) wird von den Zellen eingenommen. Die **Erythrozyten** (roten Blutzellen) dienen dem O_2-Transport. Ihr Aufenthaltsort ist der Intravasalraum. Die **Thrombozyten** (Blutplättchen) sind an der Blutgerinnung beteiligt, auch sie halten sich normalerweise nur im Intravasalraum auf. Als **Leukozyten** (weiße Blutzellen) werden alle kernhaltigen Zellen des strömenden Blutes zusammengefasst. Dahinter verbergen sich fünf verschiedene Zelltypen (drei Arten von *Granulozyten* sowie *Monozyten* und *Lymphozyten*). Sie dienen alle der **Abwehr** und benutzen das Blut nur als Transportmittel, um an ihren **Einsatzort im Extravasalraum** (**Interstitium**) zu gelangen. Alle Leukozyten können sich amöbenartig fortbewegen.

Die Blutzellen haben eine begrenzte Lebensdauer (je nach Zelltyp zwischen 120 und ca. 3 Tagen). Für die Aufrechterhaltung des normalen Bestandes ist die kontinuierliche Neubildung nötig, die im **Knochenmark** stattfindet. Nur die Lymphozyten machen eine gewisse Ausnahme: Ihre Lebensdauer ist sehr variabel (Tage bis Jahre), und ihre Vervielfältigung findet vor allem in den lymphatischen Organen statt (S. 287). Sämtliche Blutzellen leiten sich aus einer Population von **multipotenten hämatopoietischen Stammzellen** ab, die im Knochenmark ansässig sind. Die Neubildung der Blutzellen wird durch zahlreiche Wirkstoffe (**Zytokine***) reguliert und kann dem Bedarf in der Peripherie angepasst werden.

Begriffe, die bei der ersten Nennung mit * markiert sind, werden im Glossarium auf S. 303ff. erklärt. **Abkürzungen** für Zytokine und Wachstumsfaktoren S. 305 unter „Zytokine“.

12.1 Blut

„Makroskopische“ Zusammensetzung des Blutes

Eine zentrifugierte Probe ungerinnbar gemachten Blutes gibt einen groben Überblick über die Bestandteile: Das Sediment (ca. **44 %** des Gesamtvolumens = **Hämatokrit-Wert**) enthält die Blutzellen; der Überstand, eine durchsichtige, leicht gelbliche Flüssigkeit, ist das **Blutplasma** (**Plasma**). Das Sediment besteht überwiegend aus Erythrozyten; ihm liegt eine hauchdünne, weiße Schicht auf, die die Leukozyten (gr.: *leukos*, weiß) und Thrombozyten enthält. Diese ungleiche Verteilung der Zellvolumina spiegelt die Zahlenverhältnisse im strömenden Blut wider: Auf 1000 Erythrozyten kommt 1 Leukozyt. Die Zellzahlen pro Volumeneinheit Blut

Tab. 12.1 **Blut: Zellzahlen und einige laborchemische Werte**

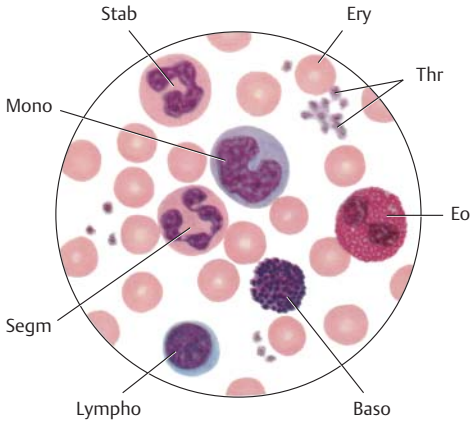
Zellart	*Zahl/µl Blut**	*Bereich***
Erythrozyten	5 Millionen	4,5 – 6 Mio. (0,5 – 2 % Retikulozyten)
Leukozyten	5 Tsd.	4 – 10 Tsd.
Thrombozyten	250 Tsd.	150 – 400 Tsd.
	Aufteilung der Leukozyten %	
Neutrophile Granulozyten	60 (55 Segment-, 5 Stabkernige)	
Eosinophile Granulozyten	3	• Hämoglobin 12 – 16 g/dl Blut • Gesamtproteine 6 – 8 g/dl Plasma, (davon ca. 65% Albumin) • Bilirubin < 1,2 mg/dl Plasma
Basophile Granulozyten	< 1	
Monozyten	6	
Lymphozyten	30	

* abgerundete Werte
** Angaben über geschlechts- und altersabhängige Unterschiede s. Bücher der (Patho)physiologie.

sind in Tabelle 12.**1** zusammengestellt. Das **Plasma** ist eine wässrige Elektrolytlösung mit einem Proteingehalt von ca. 7 g/dl. Davon sind ca. 65 % Albumin (hauptverantwortlich für den kolloidosmotischen Druck des Plasmas, S. 255), der Rest sind Globuline, eine sehr heterogene Kollektion von Proteinen, zu denen z.B. Fibrinogen und andere Gerinnungsfaktoren sowie die Immunglobuline (S. 290) gehören. **Serum** ist die Flüssigkeit, die nach Gerinnung einer Blutprobe als Überstand verbleibt. Im Vergleich zum Plasma fehlen dem Serum diejenigen Stoffe, die bei der Gerinnung verbraucht worden sind, vor allem das Fibrinogen (S. 270).

Morphologische Untersuchung der Blutzellen

Zu den hämatologischen Standarduntersuchungen gehören die Bestimmung der **Zellzahlen** pro Volumeneinheit Blut (Tabelle 12.**1**; Technik s. Bücher der Physiologie) sowie die lichtmikroskopische Betrachtung der Zellen im **Blutausstrich** (Abb. 12.**1**). Dieser dient vor allem der morphologischen Beurteilung und quantitativen Bestimmung der einzelnen Leukozytentypen („Differenzialblutbild“) und in manchen Fällen der Beurteilung von Form, Größe und Färbeverhalten der Erythrozyten und Thrombozyten.



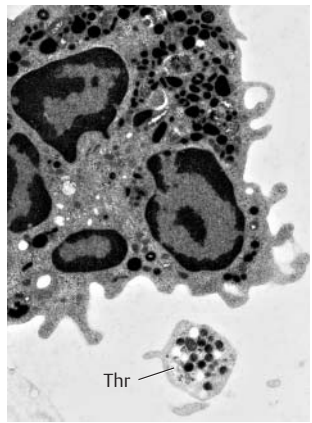


Abb. 12.**1** **a** **Blutausstrich** (Mensch, Pappenheim-Färbung). Zur Beachtung: Auf dieser Zeichnung sind alle Blutzellen versammelt, im Originalausstrich wären niemals alle Leukozytentypen in *einem* Gesichtsfeld anzutreffen! Beschriftung im Uhrzeigersinn: Erythrozyt, Thrombozyt, Eosinophiler Granulozyt, Basophiler Granulozyt, Lymphozyt, segmentkerniger und stabkerniger Neutrophiler Granulozyt, Monozyt **b** **Neutrophiler und Thrombozyt** (Mensch) im EM-Bild. In beiden Zellen sind Granula zu erkennen. Der Kern des Neutrophilen ist mehrfach angeschnitten. Vergr. ca. 650fach (a), 4500fach (b). a aus Rohr [71].

Dazu wird ein Tropfen Blut auf einem Objektträger zu einem dünnen Film ausgestrichen, der aus *einer* Lage von Zellen besteht. Die Färbung erfolgt standardmäßig nach **Pappenheim** (Kombination aus zwei sequenziellen Färbungen: 1. *May-Grünwald*, 2. *Giemsa*). Die Farbgemische bestehen aus dem roten **anionischen** (**„sauren“**) **Farbstoff Eosin** und **kationischen** (**„basischen“**) **Farbstoffen** (Azur, Methylenblau). Der Färbemechanismus beruht auf elektrostatischer Interaktion zwischen den Farbstoffmolekülen und gegensinnig geladenen Zellbestandteilen. Demnach haben Zellstrukturen, die mit Eosin gut anfärbbar sind (**„eosinophil“** = „azidophil“), einen hohen Gehalt an kationischen Verbindungen; mit Azur und Methylenblau gut färbbare (**„basophile“**) Zellstrukturen sind reich an anionischen Inhaltsstoffen.

12.1.1 Erythrozyten

Erythrozyten (ca. 5 Millionen/µl Blut) sind Zellen ohne Kern oder sonstige Organellen, die aus kernhaltigen Vorstufen hervorgehen. Es sind bikonkave Scheiben mit einem Durchmesser von ca. **7,5 µm** (Abb. 12.**1**,12.**2**). Das Zytoplasma enthält den roten Blutfarbstoff, das Hämoglobin (Hb), das sich gut mit Eosin (rot) anfärbt. Hb macht über 95 % des Gesamtproteins im Erythrozyten aus. Es befähigt die Erythrozyten zum höchst effizienten O_2-Transport. Die *Protein*komponente des Hb ist

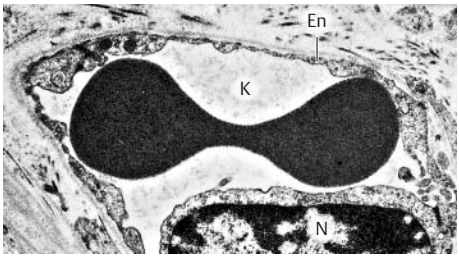


Abb. 12.2 **Erythrozyt** in einer Kapillare (Maus). **En**, Endothel. **K**, Kapillarlumen. **N**, Kern der Endothelzelle. Vergr. 6000fach.

ein Tetramer aus zwei α- und zwei β-Untereinheiten, von denen jede eine *Eisen(II)*-haltige *Häm*gruppe (Farbstoffkomponente) trägt. Eisen(II) ist für die O_2-Bindung verantwortlich. Außerdem befähigt der Erythrozyt das Blut, CO_2 zu transportieren (s. Bücher der Physiologie). — Die Neubildung eines Erythrozyten im Knochenmark (S. 282) dauert etwa 8 Tage. Seine Lebensdauer beträgt ca. 120 Tage (Tabelle 12.**2**). Alte Erythrozyten werden durch die Makrophagen von Knochenmark, Leber und Milz (S. 319) erkannt und gezielt aussortiert.

Die bemerkenswerte **Scheibenform** verdankt der Erythrozyt seinem **Membranskelett** (Abb. 12.**3**). Dieses besteht aus einem flächigen Netz aus Spektrin-Filamenten, die durch kurze Aktin-Filamente zusammengehalten werden. Durch Vermittlung von Adaptorproteinen ist das Netz an integralen Proteinen der Plasmamembran verankert. Erythrozyten können sich nicht aktiv bewegen, sind aber *passiv verformbar* (junge Zellen besser als alte) und kehren, sobald die verformende Kraft entfällt, in den Originalzustand zurück. Diese **reversible Verformbarkeit**, die wiederum auf dem Membranskelett beruht, ist wichtig für die Passage durch enge Kapillaren (Durchmesser stellenweise < 7 µm) sowie durch Endothelspalten in

Tab. 12.2 **Lebensdaten einiger Blutzellen**

Zellart	*Verweildauer im Blut*	*Lebensdauer im Interstitium*	*Neubildung im Knochenmark*
Erythrozyt	120 Tage	–	ca. 8 Tage*
Thrombozyt	10 Tage, wenn nicht vorher verbraucht	–	ca. 8 Tage
Neutrophiler Granulozyt	< 1 Tag	1—2 Tage	ca. 8 Tage*
Monozyt	ca. 1—3 Tage	Monate (als Makrophage)	ca. 6 Tage

* Zeitangaben ausgehend von dem ersten morphologisch erkennbaren Entwicklungsstadium (Kolumne 5 in Abb. 12.9). Im Notfall wird die Neubildung beschleunigt, und die Ausreifung der postmitotischen Stufen wird nicht abgewartet; dann erscheinen vermehrt unreife Zellen im Blut.

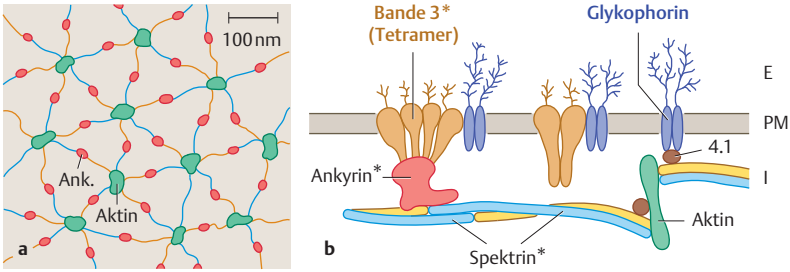


Abb. 12.3 **Membranskelett des Erythrozyten** (vereinfachtes Schema). a Aufsicht von innen, b im Schnitt. Spektrin-Filamente (*blau*/*gelb*, Tetramer aus zwei Spektrin-Typen) sind durch Aktinfilamente (*grün*) speichenförmig zu einem Netz verbunden. Dieses ist durch Ankyrin (*rot*) bzw. Protein 4.1 an Transmembranproteinen (Bande 3-Protein, Glykophorin) befestigt. Weitere beteiligte Proteine sind nicht gezeigt. Beachte die Glykokonjugat-Ketten auf der Außenseite, die die Glykokalyx ausmachen. **E** und **I**, Extra- und Intrazellulärraum. **PM**, Plasmamembran. *Proteine, deren genetisch bedingter Funktionsverlust zur Kugelzellanämie führt.

12

der Milz (S. 319). Die Oligosaccharide der Glykoproteine und Glykolipide in der Plasmamembran des Erythrozyten bilden eine dicke Glykokalyx; hierin befinden sich auch die Oligosaccharidketten, die Grundlage des *ABO-Blutgruppensystems* sind.

Die **Anämie** ist eine häufige, die Erythrozyten betreffende Veränderung des Blutes. Man versteht darunter eine **Verminderung des Hb-Gehalts** im Blut, die Pathogenese (Entstehungsmechanismus) ist vielfältig: Verminderung der Erythrozytenzahl (z.B. gestörte Bildung, verkürzte Lebensdauer, Blutverlust), Verminderung des Hb im einzelnen Erythrozyten (z.B. gestörte Hb-Synthese, Eisenmangel). Typische **Symptome**: u.a. Kurzatmigkeit, verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, Blässe. Bei bestimmten genetisch bedingten Defekten des Membranskeletts nehmen die Erythrozyten Kugelform an, ihre mechanische und osmotische Resistenz ist vermindert, ihre Lebensdauer verkürzt (z.B. *Kugelzellanämie*, S. 320). Eine andere zur Anämie führende Formabweichung beruht auf einer erblich bedingten Hb-Anomalie (*Sichelzellanämie*).

12.1.2 Thrombozyten

Die Thrombozyten (TZ) (ca. 250 Tsd./µl) spielen eine zentrale Rolle bei der **Hämostase** (Beendigung einer Blutung nach Gefäßverletzung). Es sind kernlose Fragmente (Abb. 12.**1**, 12.**4**) der Megakaryozyten (S. 284). Die in ein Hämostase-Geschehen verwickelten TZ werden dabei verbraucht. Andernfalls zirkulieren sie etwa 10 Tage im Blut, werden dann von Makrophagen der Milz und Leber beseitigt und durch neue ersetzt.

Solange die TZ im Blut frei flottieren, haben sie die Form einer bikonvexen Scheibe mit einem Durchmesser von ca. 2,5 µm. Die Scheibenform wird durch ein Bündel von Mikrotubuli gestützt, das als Ring im organellenfreien peripheren Zytoplasma (*Hyalomer*) ausgespannt ist. Das zentral gelegene Zytoplasma (*Granulomer*) enthält einzelne Mitochondrien, Lysosomen, Glykogenpartikel und verschiedene Typen von **Speichergranula**, deren Inhaltsstoffe bei der Hämostase sezerniert werden (Tabelle 12.**3**). In der Plasmamembran befinden sich verschiedene Rezeptoren (Integrine und Glykoproteine), die für die Anheftung und Vernetzung der TZ bei der Hämostase verantwortlich sind (s.u.). Die Plasmamembran ist an vielen Stellen schlauchartig in den Zellleib eingestülpt: „*offenes Kanälchensystem*". Der TZ verfügt über ein dreidimensionales Aktinnetz, das in Kombination mit Myosin dem aktivierten TZ (s.u.) **Kontraktilität** verleiht.

Funktion. Nach Verletzung eines nicht zu großen Blutgefäßes bildet sich in 2–4 Minuten ein **Plättchenpropf** (primäre Hämostase) aus aggregierten TZ und anschließend ein mechanisch stabiles **Blutgerinnsel** (sekundäre Hämostase) aus einem Gespinnst von unlöslichen **Fibrinfäden**. Diese entstehen aus dem im Blut-

Tab. 12.**3** **Größe einiger Blutzellen und Inhaltsstoffe der Granula**

Zellart	***Durchmesser der Zelle im Ausstrich***	***Einige Inhaltsstoffe der Granula*** und einige Funktionen (ohne Zuordnung zu Granula-Subtypen)
Neutrophiler Granulozyt	10—12 µm	Myeloperoxidase, Elastase, Kollagenasen, diverse lysosomale Enzyme, Lactoferrin, Lysozym, Defensine, Cathelicidin (Abtötung von Bakterien, Abbau von Zelltrümmern und Extrazellulärmatrix). PDGF (S. 84, 130, 270) → Wundheilung
Eosinophiler Granulozyt	12 µm	Peroxidase, MBP = major basic protein, ECP = eosinophil cationic protein, EDN = eosinophil-derived neurotoxin: (bakterizide und antivirale Wirkungen, Abtötung von Wurmparasiten; zytotoxisch für den Wirtsorganismus)
Basophiler Granulozyt	10 µm	Heparin, Chondroitinsulfat, Histamin, verschiedene Enzyme: *physiologische* Funktionen nicht ausreichend geklärt
Thrombozyten	2—3 µm	von Willebrand-Faktor, Fibrinogen, Fibronektin: Adhäsion und Aggregation → primäre Hämostase. ADP: Aktivierung des Fibrinogen-Rezeptors → Aggregation. Serotonin → Gefäßverengung. PDGF (s.u.) → Wundheilung

plasma zirkulierenden löslichen Vorläufer-Protein Fibrinogen und sind das Endergebnis einer lawinenartigen Reaktionskette (**Gerinnungskaskade**), deren Einzelschritte zum Teil an der Phospholipid-Oberfläche aktivierter TZ stattfinden. Im Folgenden sollen nur die den TZ betreffenden Aspekte kurz dargestellt werden.

Die Konfrontation eines TZ mit Extrazellulärmatrix (vor allem Kollagen), die durch Verletzung der Gefäßwand freigelegt wird, löst seine **Adhäsion** aus (Abb. 12.**4**): Der TZ heftet sich mittels seiner Rezeptoren direkt oder durch Vermittlung eines Zwischenproteins (*von Willebrand-Faktor*, sezerniert vom Endothel und aktivierten TZ) an Kollagen. Die Anheftung führt zur **Aktivierung** dieses Plättchens, es bildet Pseudopodien aus und **sezerniert** die Inhaltstoffe seiner Granula sowie weitere, akut synthetisierte Wirkstoffe (z.B. Arachidonsäurederivate*). Dies aktiviert an dem adhärenten sowie an vorbeiflottierenden TZ einen weiteren Rezeptor (für Fibrinogen), wodurch die Vernetzung vieler TZ herbeigeführt wird (**Aggregation**). Der lawinenartig entstehende **Plättchenpfropf** (weißer oder Plättchen-Thrombus) stillt die Blutung vorläufig. Währenddessen kommt durch **Gerinnungsfaktoren**, die bei der Läsion von Zellen aktiviert werden, die Gerinnungskaskade in Gang. Sie führt schließlich zur Bildung des stabilen **Blutgerinnsels**, in dem Thrombozyten sowie rote und weiße Blutzellen eingefangen sind (roter oder Fibrin-Thrombus). Durch **Zug** der kontraktilen Thrombozyten an den Fibrinfäden wird der Thrombus weiter verfestigt. Damit ist die Blutung endgültig zum Stehen gebracht. – Aktivierte Thrombozyten sezernieren außerdem verschiedene Wachstumsfaktoren (z.B. PDGF = *platelet-derived growth factor*), die die Wundheilung (S. 84, 130) fördern.

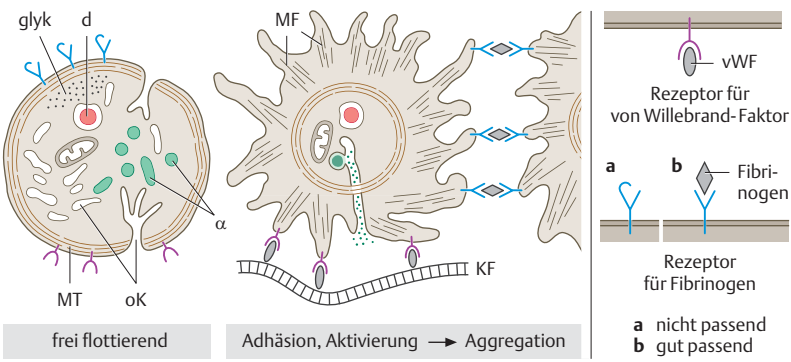


Abb. 12.**4** **Thrombozyt** im Flachschnitt (Schema) in verschiedenen Zuständen. **α**, α-Granula. **d**, dichtes Granulum. **glyk**, Glykogen. **MT**, Mikrotubuli. **oK**, offene Kanälchen, Mündung nicht überall angeschnitten. **KF**, Kollagen-Fibrille. **MF**, Myofilamente. Nach Adhäsion werden Pseudopodien ausgebildet, die Organellen und der MT-Ring zentralisiert und die Granula entleert, z.T. durch Exozytose in die offenen Kanälchen. Näheres s. Text.

Die Verminderung der Thrombozytenzahl wird als **Thrombozytopenie** bezeichnet (kritischer Wert 50 000/µl Blut). Dann besteht eine erhöhte Blutungsneigung, die sich u.a. durch Schleimhautblutungen (z.B. Nase, Zahnfleisch) sowie kleine flohstichartige Blutungspünktchen (*Purpura*) an der Haut der abhängigen Körperregionen bemerkbar macht.

12.1.3 Leukozyten

Die Leukozyten (ca. 5000/µl Blut) sind in drei Typen von *Granulozyten* sowie *Monozyten* und *Lymphozyten* zu unterteilen (Abb. 12.**1**, Tabelle 12.**1**). Alle dienen der **Abwehr** (z.B. gegen pathogene Mikroorganismen, gegen abgestorbene körpereigene Zellen, artfremde Proteine, Virus-infizierte, entartete und fremde Zellen). Diese Funktion üben sie nicht im Blut, sondern im **Interstitium** aus. Daher verlassen die Leukozyten das Blut nach kurzer Zirkulationszeit (meist < 1 Tag), indem sie die Wand von postkapillären Venolen **aktiv durchwandern** (S. 276), um ihren Wirkort zu erreichen. Die meisten Leukozyten (Ausnahme: Lymphozyten) bleiben endgültig im Extravasalraum, bis ihre Lebenszeit abgelaufen ist. Diese ist für alle Granulozyten kurz (Tage), für Mono- und Lymphozyten länger. Orte mit stets relativ hohem Leukozytengehalt sind die Laminae propriae der Schleimhäute von Verdauungs- und Atemtrakt und die lymphatischen Organe (hier vorwiegend Lymphozyten).

Ausgereifte **Granulozyten** besitzen folgende lichtmikroskopischen Merkmale: (a) Sie enthalten zahlreiche zytoplasmatische *Granula* (daher der Name; Einzahl: *Granulum*). Je nach Affinität der Granula für die Farbstoffe der Pappenheim-Färbung unterscheidet man *neutrophile, eosinophile* und *basophile* Granulozyten. (b) Der Kern besteht aus mehreren *Segmenten*, die durch schmale Chromatinbrücken verbunden sind (*segmentkernige* Granulozyten). Bei nicht ganz ausgereiften Granulozyten ist der Kern C-förmig und noch nicht segmentiert (*stabkernige* Granulozyten). **Lymphozyten** besitzen meist einen runden und **Monozyten** meist einen nierenförmigen Kern (nie segmentiert); ihr Zytoplasma weist keine spezifische Granulation auf, die mit derjenigen von Granulozyten vergleichbar wäre. Der **relative Anteil** jedes Zelltyps an der Gesamtzahl ist in Tabelle 12.**1** angegeben. Darüber hinaus ist es für die richtige Beurteilung krankhafter Zustände oft wichtig, für jeden Zelltyp auch die **absolute Zahl** pro Volumeneinheit Blut zu errechnen.

Die Erhöhung der Leukozytenzahl im Blut als Reaktion auf erhöhten Bedarf (z.B. Infektion) wird als **Leukozytose** bezeichnet und ist nach Wegfall der auslösenden Ursache reversibel. Beruht die Erhöhung auf einer bösartigen Proliferation von Blutzellvorstufen, liegt eine **Leukämie** vor.

Neutrophile Granulozyten

Der Kern des reifen Neutrophilen besteht meist aus 3–4 Segmenten, daher auch die Bezeichnung „polymorphkernig" im Gegensatz zu dem nie segmentierten Kern der Monozyten („mononukleär"). Die Granula sind klein (< 1 µm, im Blutausstrich nur bei ca. 1000facher Vergrößerung erkennbar) und erscheinen in der Pappenheim-Färbung blass rosa bis fliederfarben. Die Neutrophilen kreisen weniger als einen Tag im Blut, dann wandern sie ins Interstitium aus und haben dort eine **höchstens 1- bis 2-tägige Lebensdauer**. Sie gehören zu den Hauptvertretern der **natürlichen Abwehr** (Abb. 13.**1**, S. 288) und bilden, da sie am schnellsten und in großer Zahl verfügbar sind, die vorderste Verteidigungslinie gegen **pathogene Bakterien**: Abtötung durch die in den Granula gespeicherten Stoffe, entweder intrazellulär nach Phagozytose, oder extrazellulär nach exozytotischer Entleerung der Granula. Außerdem räumen sie Trümmer körpereigener Zellen ab (z.B. nach physikalischer Schädigung oder Ischämie). Sie gehen durch Apoptose zugrunde und müssen laufend durch neue ersetzt werden.

12

Funktion. Die Neutrophilen stellen die „schnelle Eingreiftruppe" der natürlichen Abwehr dar. Sie werden durch verschiedene Reize (z.B. Bakterienbestandteile, Zytokine* wie TNF und IL-1 aus Makrophagen) aktiviert, wodurch ihre Fähigkeit zur Phagozytose und Migration gesteigert wird. Es dauert nur Minuten, bis die ersten Neutrophilen gezielt die Blutbahn verlassen (Mechanismen der Auswanderung Abb. 12.6, S. 276). Im Interstitium wandern sie, durch Chemokine* gesteuert, mit einer Geschwindigkeit von ca. 20 µm/min gezielt zum Tatort, z.B. einem Infektions- oder Nekroseherd, und versammeln sich dort innerhalb von Stunden in großer Zahl; später folgen die neu rekrutierten Monozyten/Makrophagen (S. 274) und erst nach etlichen Tagen werden die Maßnahmen der adaptiven Abwehr (S. 290) wirksam.

Zur **Vernichtung von Bakterien** besitzen die Neutrophilen **zwei Typen von Granula**, nämlich „azurophile" (mit Lysosomen verwandt) und „spezifische" Granula, beide enthalten eine Fülle von Enzymen und bakteriziden Stoffen (Tabelle 12.**3**). Die Vernichtung von Bakterien verläuft folgendermaßen: Phagozytose des Bakteriums (meist Rezeptor-vermittelt); Fusion des Phagosoms mit den Granula; Abtötung des Bakteriums durch Inhaltsstoffe der Granula sowie reaktive Sauerstoffspezies („*oxidative burst*") und Stickstoffmonoxid (NO), die akut gebildet werden; enzymatischer Abbau. Nach Phagozytose mehrerer Bakterien stirbt der Neutrophile durch Apoptose und wird von Makrophagen beseitigt. Wenn Neutrophile an einem Entzündungsherd in großer Zahl absterben, entsteht **Eiter** (Suspension von toten Neutrophilen und Gewebstrümmern in Gewebsflüssigkeit). – Die Inhaltsstoffe der Neutrophilen können auch sezerniert werden oder während der Phagozytose herauslecken und dann **Zerstörungen im Gewebe** anrichten (z.B. Zersetzung der elastischen Fasern in der Lunge durch Elastase, S. 341).

Außer den im Blut zirkulierenden Neutrophilen gibt es zwei **Reserveeinheiten** von Neutrophilen, die auf Abruf bereit liegen: (a) „**Marginaler Pool**", das sind Neutrophile, die sich nicht im Hauptblutstrom befinden, sondern dem Endothel großer Venen lose anliegen; (b) **Knochenmarkreserve** von fast reifen (Stabkernigen) und reifen Neutrophilen, die noch unter dem lebenserhaltenden Einfluss der Zytokine des Knochenmarks (S. 277) stehen. Durch Mobilisierung dieser Reserve, die auf das 10fache der zirkulierenden Fraktion geschätzt wird, kann die Neutrophilenzahl im strömenden Blut notfalls rasch ansteigen

(*Granulozytose*), ohne dass dafür Mitosen nötig sind. Sowohl das Zurückhalten der Neutrophilen im Speicher als auch das Ausschwemmen wird durch Chemokine der Knochenmark-Stromazellen reguliert. Bei anhaltend erhöhtem Bedarf muss die Neubildung gesteigert werden. Diese dauert normalerweise ca. **8 Tage** (S. 285), kann aber im Notfall erheblich beschleunigt werden.

Ein Mangel an Neutrophilen (**Neutropenie, Agranulozytose**) birgt die eventuell tödliche Gefahr, dass der Körper den Bakterien, die z.B. über die Schleimhäute eindringen, wehrlos ausgesetzt ist. Solche Zustände beruhen entweder auf verkürzter Lebensdauer der Neutrophilen oder auf Störung der Zellneubildung.

Eosinophile Granulozyten

Der Kern der Eosinophilen besteht meist aus zwei Segmenten. Im Zytoplasma liegen relativ große Granula (bis 1,5 µm), die sich mit *Eosin* ziegelrot anfärben und ultrastrukturell ein kristalloides Zentrum aufweisen. Die Granula sind modifizierte Lysosomen, deren Inhalt durch Exozytose ausgeschüttet wird. Die Affinität zu dem anionischen Farbstoff Eosin beruht auf dem Gehalt an **kationischen Proteinen** (Tabelle 12.**3**). Beim Gesunden sind Eosinophile besonders in der Schleimhaut des Verdauungskanals und der Atemwege reichlich vertreten. Eine Schutzfunktion erfüllen die Eosinophilen (a) als Spezialisten für die Vernichtung von **Wurmparasiten-Larven**, (b) durch Freisetzung bakterizider und antiviraler Stoffe aus den Granula. Im Übrigen spielen sie für den Verlauf verschiedener **allergischer*** **Erkrankungen** (z.B. allergisches Bronchialasthma, S. 340) eine wichtige Rolle.

Funktion. Die **Eosinophilen-Granula** enthalten neben einigen lysosomalen Enzymen zytotoxische Proteine. Sobald Eosinophile die mit IgE-Antikörpern (Tab. 13.**1**, S. 291) opsonierte Oberfläche einer Wurmlarve erkannt und sich zu mehreren daran gebunden haben, entleeren sie ihre Granula und können den Parasiten dadurch abtöten. Die Proteine der Eosinophilen-Granula schädigen aber leider auch die Zellen des Wirtsorganismus (z.B. das Bronchialepithel, S. 340).

Der Eosinophile wird durch Chemokine (u.a. **Eotaxin**) an den Ort von allergischen Reaktionen gelockt (z.B. beim allergischen Bronchialasthma). Hier trägt er durch Sekretion von Arachidonsäurederivaten* und Ausschüttung seiner toxischen Proteine zur Verschlimmerung und zum Fortbestand der Krankheit bei.

Basophile Granulozyten

Die Basophilen besitzen einen bizarr geformten Zellkern (seltener segmentiert) und grobe Granula (bis 1 µm), die im Blutausstrich dunkelblau-violett erscheinen und oftmals den Kern überdecken. Die Affinität der Granula zu den kationischen Farbstoffen der Pappenheim-Färbung beruht auf dem Gehalt an **Heparin**, einem polyanionischen sulfatierten Glykosaminoglykan, das in Form des Proteoglykans Serglycin (S. 125) zusammen mit **Histamin** gespeichert wird. Da Heparin wasserlöslich und schwer fixierbar ist, kann es beim Herstellen des Präparates verloren gehen, sodass die Zellen gelegentlich artifizielle Vakuolen zeigen.

Über die physiologische **Funktion** des Basophilen ist weniger bekannt als über seine pathophysiologische Bedeutung im Rahmen allergischen Erkrankungen (S. 303). Er hält sich überwiegend im Blut auf, kann aber wie der Eosinophile durch Eotaxin zum Ort einer allergischen Reaktion gelockt werden. Hier schüttet er Histamin aus und sezerniert Arachidonsäurederivate sowie Zytokine* (z.B. IL-4), die die Differenzierung von T_H2-Lymphozyten (Abb. 13.**8**, S. 300) fördern. Dies alles trägt zur Ausbildung bzw. zum Fortbestand der allergischen Erkrankung bei. Der Basophile hat funktionell Ähnlichkeit mit der Gewebsmastzelle (S. 301), stellt aber einen eigenen Zelltyp dar.

Monozyten

Die Monozyten (Abb. 12.**5a**) sind die größten Leukozyten (bis 20 µm), ihr Zytoplasma ist blass blaugrau gefärbt, der Kern ist meist nierenförmig eingebuchtet (Abb. 12.**1**). Das Zytoplasma enthält u.a. Lysosomen; lichtmikroskopisches Äquivalent im Ausstrich: einige kleine Azurgranula, meist nahe der Kernbucht gelegen. Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Leukozyten sind Monozyten keine Endzellen. Sie verlassen nach kurzer Zirkulationszeit (ca.1 Tag) das Gefäßsystem und reifen zu **Makrophagen** (auch als **mononukleäre Phagozyten** oder Histiozyten bezeichnet), die viel lysosomenreicher sind und ganz anders aussehen können als Monozyten (Abb. 12.**5b**, 5.**10** auf S. 55). Makrophagen können monatelang leben und sich nach entsprechender Stimulierung auch noch teilen.

Makrophagen sind hervorragend befähigt zur **Phagozytose** (S. 54) von Partikeln aller Art und gelten – neben den Neutrophilen – als die wichtigsten professionellen Fresszellen des Körpers. Sie sind normale Bewohner sämtlicher Organe und werden in den einschlägigen Kapiteln genauer besprochen. Alle Makrophagen zusammen werden einem übergreifenden System, dem **mononukleären Phagozytensystem**

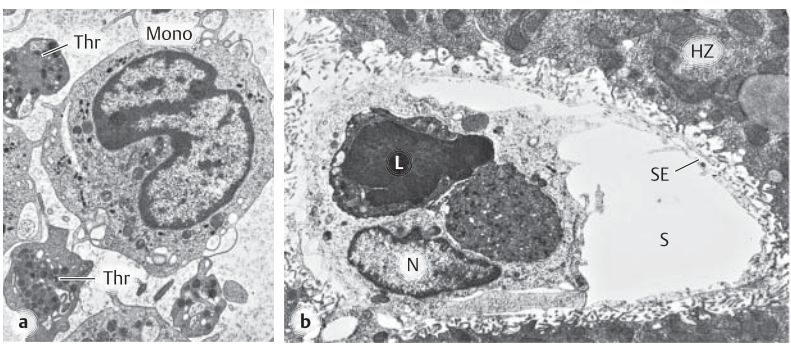


Abb. 12.**5** **Monozyt und Makrophage**. **a** **Monozyt** aus dem menschlichen Blut. **Thr**, Thrombozyten. **b** **Kupffer-Zelle** (Leber-spezifischer Makrophage; Ratte), in deren Zellleib ein mumifizierter Leukozyt (**L**) und ein nicht identifizierbares Objekt liegen. **N**, Zellkern der Kupffer-Zelle. **HZ**, Hepatozyt. **S**, Sinusoid. **SE**, Sinusoid-Endothel.Vergr. 4000fach (a), 4500fach (b).

(MPS), zugerechnet (veralteter und nicht ganz deckungsgleicher Begriff: Retikuloendotheliales System, RES). Zum MPS im weiteren Sinne zählen auch andere professionell phagozytierende Zellen, sofern sie aus denselben Vorläuferzellen wie die Monozyten hervorgehen, z.B. Osteoklasten (S. 150), Mikrogliazellen (S. 185), dendritische Zellen (S. 296).

Funktion der Makrophagen. Überall im Interstitium und in den serösen Höhlen patrouillieren residente Makrophagen als Wächter. Wenn sie beispielsweise auf pathogene Mikroorganismen oder tote Körperzellen treffen, werden sie **aktiviert** und sind in der Lage, sowohl Abwehrmaßnahmen als auch Heilungsprozesse einzuleiten und zu koordinieren: (a) Durch **Freisetzung von Zytokinen** rufen sie Neutrophile und weitere Monozyten/Makrophagen herbei; (b) sie kooperieren mit Neutrophilen (**Phagozytose** von Zelltrümmern und Vernichtung von Bakterien) sowie mit Lymphozyten (z.B. **Antigen-Präsentation**, S. 296) und sind daher für die **natürliche und die adaptive Abwehr** (S. 288) unentbehrlich; (c) sie stimulieren die Zelltypen, die für die **Wundheilung** (S. 130) verantwortlich sind.

Makrophagen werden durch zahlreiche Stoffe (z.B. Bakterienbestandteile, Zytokine wie IFN-γ) aktiviert und setzen dann ihrerseits eine Fülle von Zytokinen frei (z.B. TFN, IL-1, verschiedene Chemokine), mit denen sie wiederum andere Abwehrzellen aktivieren. Die **Wundheilung** wird von Makrophagen gefördert, indem sie durch Sekretion verschiedener Wachstumsfaktoren (z.B. EGF, bFGF, PDGF) Fibroblasten und andere zuständige Zellen stimulieren; Fibroblasten können dadurch allerdings auch zu übermäßiger Faserbildung verleitet werden (Ergebnis: **Fibrose**, z.B. bei der Staublunge, S. 346). – Wenn Makrophagen auf ein Objekt (z.B. Fremdkörper) stoßen, das sie wegen Übergröße nicht phagozytieren können, fusionieren sie zu vielkernigen Riesenzellen (**Fremdkörperriesenzellen**).

Lymphozyten

Die Lymphozyten werden im Zusammenhang mit den lymphatischen Organen ausführlich besprochen (S. 287ff.). Im Blutausstrich zeichnen sie sich durch einen meist runden, recht chromatindichten Kern aus (Abb. 12.**1**), der von einem hellblau gefärbten, sehr schmalen oder etwas breiteren Zytoplasmasaum umgeben ist, je nachdem ob es sich um *kleine Lymphozyten* (4–7 µm, die meisten), *mittelgroße* oder *große Lymphozyten* (bis 15 µm) handelt. Funktionell lassen sich drei grundsätzlich verschiedene Populationen unterscheiden: **B-Lymphozyten** (ca. 15 % der zirkulierenden Lymphozyten), **T-Lymphozyten** (ca. 75 %) und **Natürliche Killerzellen** (NK-Zellen, ca. 10 %; S. 289). Im üblichen Blutausstrich lassen sich die einzelnen Typen *nicht* sicher identifizieren. Die B- und T-Lymphozyten sind die Repräsentanten der **adaptiven Abwehr**. Nur ein ganz kleiner Anteil der Lymphozyten (ca. 2 %) befindet sich jeweils für kurze Zeit (ca. 1 Stunde) im Blut, die übrigen halten sich in den lymphatischen Organen und im Interstitium auf. Die Lymphozyten **rezirkulieren** ständig vom Blut in die lymphatischen Organe oder ins Interstitium und über die Lymphe wieder zurück ins Blut (S. 310).

Emigration der Leukozyten

Die Auswanderung der Leukozyten aus dem Blutstrom findet bevorzugt in den **postkapillären Venolen** statt. Bei Bedarf kann die Emigration lokal enorm gesteigert werden, dies ist eines der zentralen Ereignisse bei der **Entzündung** (S. 249). Die gezielte Auswanderung beruht auf einer **Kooperation zwischen Leukozyten und Endothel** (Abb. 12.**6**) und wird durch Zytokine (z.B. TNF, IL-1) und Chemokine gesteuert.

Zum Herd einer akuten Entzündung werden zunächst vor allem Neutrophile und Monozyten/Makrophagen hingezogen. Im Folgenden werden die Schritte der Emigration (grundsätzlich auch für Lymphozyten gültig) kurz beschrieben: **(1) „Rollen"** der Leukozyten auf dem Endothel: Durch Reize aus dem Interstitium (z.B. Zytokine) wird das Endothel aktiviert und exponiert an der luminalen Oberfläche bestimmte Zelladhäsionsmoleküle (*Selektine*), die teils schon vorrätig sind und nur an die Plasmamembran verbracht werden müssen, teils neu synthetisiert werden. Passende Selektin-Liganden auf der Leukozytenoberfläche vermitteln eine vorübergehende, lose Haftung, die durch die Scherkräfte des Blutstroms mehrfach wieder aufgerissen wird. (**2**) **Adhäsion** der Leukozyten am Endothel: Unter dem Einfluss von Zytokinen erscheinen nun auf der Endotheloberfläche weitere Adhäsionsmoleküle (z.B. ICAM-1 = *intercellular adhesion molecule-1*) und unter Einfluss von Chemokinen (z.B. aus dem Endothel, von Makrophagen im Interstitium) werden an der Leukozytenoberfläche *Integrine* (S. 36) aktiviert, die sich an die endothelialen Adhäsionsmoleküle binden.

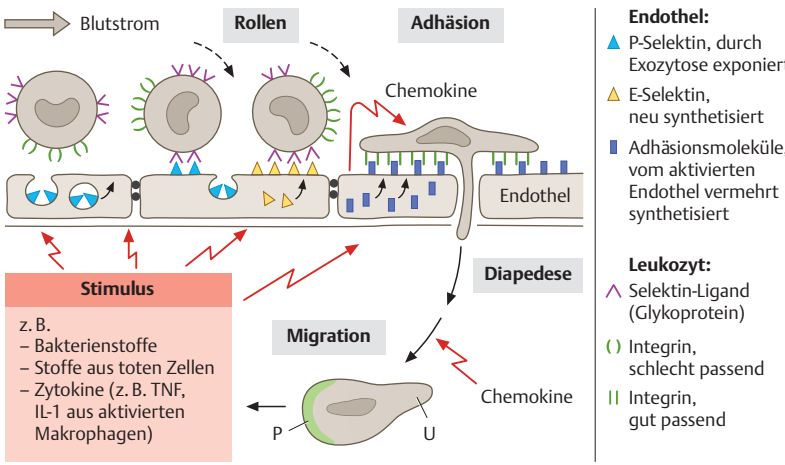


Abb. 12.**6** **Emigration der Leukozyten** (vereinfachtes Schema). Nicht nur P-Selektin, sondern alle an der Zellinteraktion beteiligten Adhäsionsmoleküle gelangen durch Exozytose an die Plasmamembran (nicht für alle gezeigt). Näheres s. Text. **P**, Pseudopodium: Leitfortsatz des wandernden Leukozyten; Vorschieben der Plasmamembran durch ständigen Umbau von F-Aktin (*hellgrün*) (s. S. 24). **U**, Uropodium: das Heck der Zelle, das nachgezogen wird.

(**3**) **Diapedese** (Transmigration): Nun schieben sich die Leukozyten entweder unter Vermittlung eines weiteren Adhäsionsmoleküls (PECAM = *platelet-endothelial cell adhesion molecule*) zwischen den Endothelzellen hindurch oder sie werden, ähnlich wie bei der Transzytose, durch den Zellleib der Endothelzellen hindurch geschleust. Nach Überwindung der Basallamina wandern sie, angelockt von Chemokinen, durch das Interstitium zum Ort der Schädigung. Unterschiedliche Chemokine (je nach Typ der Schädigung oder der auslösenden Krankheitserreger) ziehen unterschiedliche Leukozytentypen an den Tatort und bestimmen dadurch den Typ und Verlauf der Entzündung mit.

12.2 Blutbildung

Die Neubildung von Blutzellen (**Hämatopoiese**; gr.: *poiesis* = Herstellung) geschieht nach der Geburt im Knochenmark (*Medulla*; gr.: *myelon* = Mark). Dieses ist ein weiches Gewebe innerhalb der Knochen, das von weiten Blutsinusoiden durchzogen wird. Die Hämatopoiese findet im **Extravasalraum des Markes** statt, und zwar in den Maschen eines dreidimensionalen Netzwerkes aus Retikulumzellen. Sämtliche Blutzellen gehen aus *einer* einheitlichen Population von **multipotenten hämatopoietischen Stammzellen** hervor. Die wesentlichen zellulären Vorgänge bei der Hämatopoiese sind **Proliferation** (Vermehrung, Mitosen) und **Differenzierung** (Erwerb von spezifischen Fähigkeiten). Viele Einzelschritte der Hämatopoiese werden durch **Zytokine** reguliert, die großenteils von Zellen des Knochenmark-Stromas, einige aber auch in Niere und Leber, gebildet werden.

Die **pränatale Hämatopoiese** findet nacheinander an verschiedenen Orten statt, die Phasen überlappen sich: (**1**) *Mesoblastische Phase* (im 3. Monat beendet): In der 3. Embryonalwoche tauchen im Mesenchym des **Dottersackes** Blutinseln auf, deren Zellen sich teils zu Gefäßendothelien und teils zu primitiven Erythrozyten (mit Kern und und größerem Durchmesser als die späteren Generationen) entwickeln. (**2**) *Hepatische Phase*: In der 6. Woche beginnt die Blutzellbildung im Extravasalraum der **Leber**, in geringerem Maße auch in der **Milz**. Die Erythrozyten sind kernlos und nur unwesentlich größer als die definitiven Zellen. Über die Eigenschaften des fetalen Hb s. Bücher der Biochemie. Die hepatische Phase ist bis zur Geburt abgeschlossen. (**3**) *Medulläre Phase*: Im 5. Fetalmonat setzt die Blutbildung im **Knochenmark** aller Knochen ein.

12.2.1 Knochenmark

Knochenmark (KM) ist das weiche Gewebe, das alle inneren Hohlräume der Knochen ausfüllt. Das Grundgerüst besteht aus retikulärem Bindegewebe (S. 132f). Nach der Farbe unterscheidet man rotes und gelbes KM. Nur das **rote Mark** ist hämatopoietisch aktiv, die rote Farbe beruht auf dem hohen Gehalt an Erythrozyten und deren Vorstufen. Im **gelben Mark** dominieren die Fettzellen; das histologische

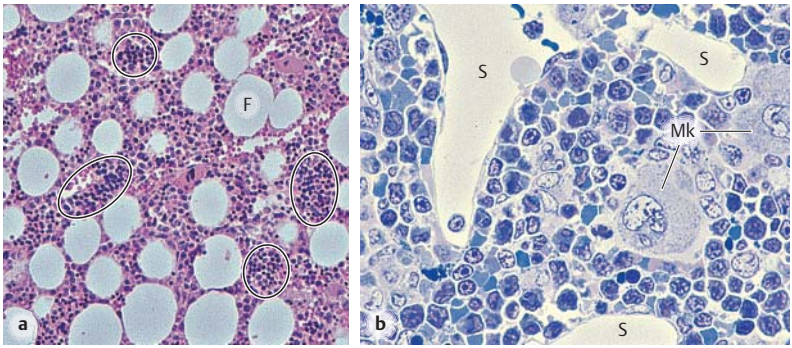


Abb. 12.7 **Knochenmark**. a Paraffinschnitt, H.E. (Wirbelkörper, Mensch). **F**, Fettzellen. Einige erythropoietische Inseln sind markiert. b Semidünnschnitt, Toluidinblau (Tibia, junge Ratte). **S**, Sinusoid. **MK**, Megakaryozyt. Der Extravasalraum ist mit Zellelementen der Hämatopoiese gefüllt, die Gerüst-bildenden Retikulumzellen sind nicht sicher auszumachen. Aufnahme a: K. Lennert, Inst. f. Pathol., Kiel. Vergr. 120fach (a), 540fach (b).

Bild ähnelt dem von Fettgewebe. Während das rote Mark beim Kind alle Knochen füllt, ist es beim gesunden Erwachsenen weitgehend auf folgende Orte beschränkt: Sternum (Brustbein), Wirbelkörper, Rippen, Scapula, Beckenkamm, Schädelknochen, proximale Enden von Humerus und Femur. Das übrige Skelett enthält überwiegend gelbes Mark. Die **Gefäßversorgung** des KM geht von Ästen der A. nutricia des jeweiligen Knochens aus. Die Gefäßarchitektur ist durch weitlumige **Sinusoide** gekennzeichnet (Abb. 12.**7**).

Zellen des roten Knochenmarks

Die überwältigende Mehrheit der Zellen im roten Mark sind unreife und reife Stadien der verschiedenen Blutzellreihen, außerdem kommen Plasmazellen (S. 291) vor. Vor Besprechung der Blutzellbildung sollen die Zellen des **KM-Stromas** genannt werden, die das geeignete Mikromilieu für die Hämatopoiese schaffen:

- **Fibroblastische Retikulumzellen** und retikuläre Fasern (S. 132) bilden das Gerüst, in dessen Maschen die Blutzellvorstufen liegen. Die Gerüstzellen stehen in engem Kontakt mit den unreifen Blutzellen und beeinflussen durch Zytokine und andere Faktoren die Hämatopoiese.
- **Fettzellen.** Ihr Anteil an der Schnittfläche ist für das rote Mark jedes Knochens charakteristisch (z.B. im Wirbelkörper des Erwachsenen ca. 30 %). Die Fettzellen fungieren u.a. als **Platzhalter**. Bei erhöhtem Platzbedarf (gesteigerter Hämatopoiese) können sie ihr Fett rasch freisetzen. Jede „verschlankte“ Fettzelle gibt dann Platz für beispielsweise eine neue erythropoietische Insel (S. 283) frei.

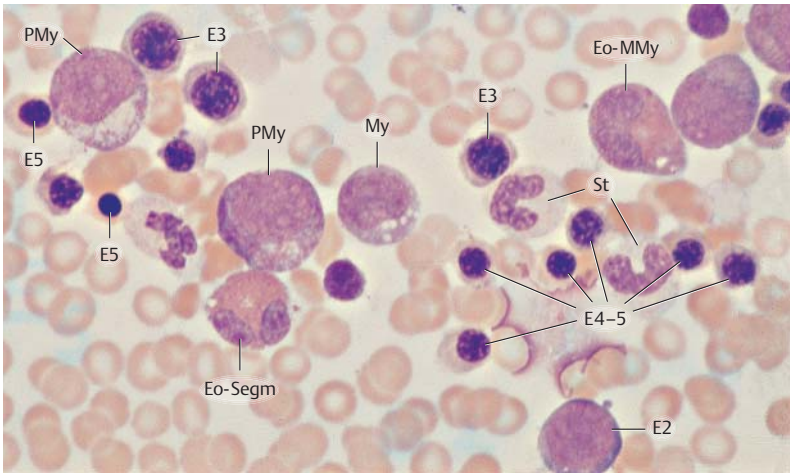


Abb. 12.8 **Knochenmark-Ausstrich** (Mensch), Pappenheim-Färbung. **E2—5**, verschiedene Reifestufen der Erythropoiese (s. Text). **PMy**, Promyelozyt. **My**, neutrophiler Myelozyt. **Eo-MMy** und **Eo-Segm**, eosinophiler Metamyelozyt und Segmentkerniger. **St**, stabkerniger Neutrophiler. Zur Beachtung: Im KM-Ausstrich sind stets auch alle ausgereiften Stadien der Blutzellen zu finden. Vergr. 750fach.

Der Gehalt an Fettzellen ist also umgekehrt proportional zur hämatopoietischen Aktivität und ein wichtiges Merkmal bei der morphologischen Begutachtung des KM. Bei kompensatorischer Steigerung der Erythropoiese (z.B. wegen verkürzter Lebensdauer der Erythrozyten) kann das ganze gelbe Mark wieder zu rotem Mark werden.

- **Makrophagen** sind zahlreich im KM. Sie phagozytieren apoptotisch abgestorbene unreife Blutzellen; mit langen Fortsätzen können sie durch Endothelporen hindurch in das Lumen der Sinusoide reichen und alte Erythrozyten aus der Zirkulation abfangen und ausmustern; das dabei anfallende Eisen übermitteln sie den jungen roten Vorstufen zur Wiederverwendung. Makrophagen bilden auch die Zentren der erythropoietischen Inseln und phagozytieren dort die ausgestoßenen Kerne der Normoblasten. Durch Sekretion verschiedener Zytokine sind sie an der Steuerung der Hämatopoiese beteiligt.
- Die **Wand der Sinusoide** trennt das Hämatopoiese-Kompartiment vom zirkulierenden Blut. Sie besteht aus flachem **Endothel**, einer *diskontinuierlichen* Basallamina und einer lückenhaften Schicht von Retikulumzellausläufern. Die Endothelzellen weisen große Fenster auf (bis 3 µm), durch die die reifen Blutzellen in das Blut übertreten. Unreife Blutzellvorstufen gelangen normalerweise nicht

in die Zirkulation; die hierüber wachenden Mechanismen sind nicht ausreichend geklärt.

Zur **mikroskopischen Begutachtung der Hämatopoiese** eines Patienten wird Knockenmark meist aus dem Beckenkamm (Spina iliaca post. sup.) gewonnen. Für die **zytologische** Untersuchung dient der **KM-Ausstrich**. Hierzu wird (nach lokaler Betäubung von Haut und Periost) mit einer dicken Kanüle eine Probe aus dem Mark aspiriert (schmerzhaft), ausgestrichen und gefärbt wie ein Blutausstrich (S. 266). Besondere Fragestellungen machen zusätzlich die **histologische** Begutachtung anhand einer **KM-Biopsie** erforderlich. Dazu wird mit dicker Kanüle ein Gewebszylinder aus dem Beckenkamm herausgestanzt.

Herkunft der Blutzellen

Sämtliche Blutzellen leiten sich von einer Population **multipotenter hämatopoietischer Stammzellen** (**HSZ**) im Knochenmark ab (Abb. 12.**9**). Diese sind undifferenziert und wenig teilungsaktiv, aber lebenslang zur **Selbsterneuerung** fähig (S. 82). Die Nachkommen werden in verschiedene Differenzierungsbahnen eingespeist, die sich mehrfach verzweigen und schließlich zu den reifen Blutzellen führen. Auf dem Weg dorthin werden die Zellen vorübergehend sehr teilungsfreudig (wichtig für die Massenproduktion), verlieren aber die Fähigkeit zur Selbsterneuerung (**Progenitorzellen**, Vorläuferzellen) und ihre Differenzierungsmöglichkeiten werden zunehmend eingeengt (**festgelegte Progenitorzellen**, **CFUs**). Im herkömmlichen KM-Ausstrich kann man nur die relativ weit entwickelten Stufen (ab Kolumne 5 in Abb. 12.**9**) erkennen. Die Stamm- und Progenitorzellen, die so ähnlich wie Lymphozyten aussehen sollen, lassen sich nur durch den Nachweis einer Stadien-spezifischen Kombination von Oberflächenmolekülen identifizieren.

Alle Experten sind sich einig über die **hierarchische Organisation des hämatopoietischen Systems**, das primär an der Maus erforscht wurde, aber im Prinzip auch für den Menschen gilt (s.u. KM-Transplantation). In manchen Punkten gibt es jedoch unterschiedliche Auffassungen: (a) Selbsterneuerungsfähigkeit der frühen Stufen; (b) Benennung einiger Stadien (z.B. Kolumnen 2–4 der Abb. 12.**9**); (c) einige Verwandtschaftsverhältnisse (z.B. zwischen Megakaryozyten und Erythrozyten); (d) Linienzugehörigkeit einiger Zelltypen (z.B. der Eosino- und Basophilen). Die festgelegten Progenitorzellen (Kolumne 4) werden in der Literatur oft als **CFU** (*colony-forming units*) bezeichnet, weil aus ihnen Kolonien gleichartiger oder eng verwandter Zellen entstehen können. – Der Leser wird in jedem einschlägigen Lehrbuch Variationen zum Thema Hämatopoiese finden. Die Abb. 12.**9** folgt weitgehend dem Konzept von Weissman [13, 75, 84].

Steuerung der Hämatopoiese. Für das Gleichgewicht zwischen bedarfsgerechter Neubildung der einzelnen Zelltypen und der Verhinderung einer Überproduktion sind zahlreiche Regulationsmechanismen verantwortlich. Sie nehmen Einfluss auf die Entscheidung über den einzuschlagenden Differenzierungsweg einer frühen Progenitorzelle, auf die Zellvermehrung, die Induktion oder Verhinderung der physiologischen Apoptose, die Zellreifung usw. Am besten bekannt sind einige

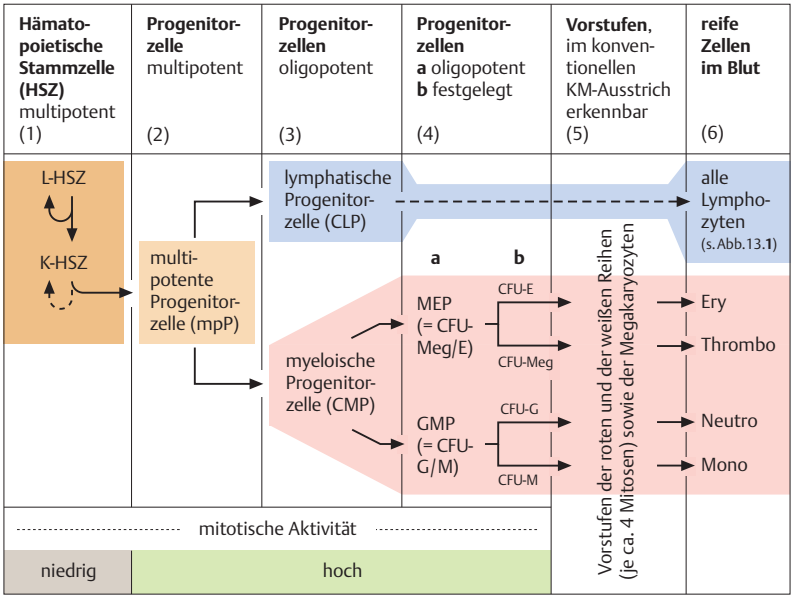


Abb. 12.9 **Stammbaum der Blutzellen** (nach Weissman [13, 75, 84, vereinfacht]). **HSZ**, multipotente hämatopoietische Stammzelle. **L-HSZ**, Langzeit-HSZ (lebenslanger Vorrat). **K-HSZ**, Kurzzeit-HSZ (Fähigkeit zur Selbsterneuerung erlischt nach wenigen Wochen). **mpP**, multipotente Progenitorzelle (alle Differenzierungswege offen, aber kaum noch nennenswerte Fähigkeit zur Selbsterneuerung). **CLP**, **CMP** (*common lymphoid progenitor*, *common myeloid progenitor*); Fähigkeit zur Selbsterneuerung erloschen. **MEP**, Megakaryozyten/Erythrozyten-Progenitor; auch als **CFU**(*colony-forming unit*)-**Meg/E** bezeichnet. **GMP**, Granulozyten/Monozyten-Progenitor; auch als **CFU-G/M** bezeichnet. Mit G ist hier der Neutrophile Granulozyt gemeint. Die Linienzugehörigkeit der Eosino- und Basophilen ist nicht ausreichend geklärt, auf jeden Fall gehören sie auch in die myeloische Abteilung. Entwicklung der Lymphozyten s. Abb. 13.**4**.

Zytokine, die im Sinne der Aufrechterhaltung bzw. Erhöhung der Blutzellbildung wirken. Die meisten stammen aus KM-Stromazellen, zwei aus der Niere (**Erythropoietin**) bzw. aus der Leber (**Thrombopoietin**). Entsprechend ihrer Wirkung auf bestimmte CFU werden einige als *Colony-stimulating factors* (**CSF**) bezeichnet, G-CSF und GM-CSF beispielsweise werden gentechnisch hergestellt und als Medikamente eingesetzt (z.B. bei Agranulozytose). Das KM-Stroma stellt den HSZ auch die erforderlichen **Stammzell-Nischen** (S. 83) zur Verfügung: HSZ liegen entweder dem Endothel der Sinusoide oder dem Endost (S. 151) dicht an. Möglicherweise empfangen sie u.a. von *Osteoblasten* über direkten Zell-Zell-Kontakt und durch sezernierte

Faktoren Signale, durch sie im Ruhezustand konserviert oder zur Migration und Proliferation angeregt werden können.

Das Prinzip der **KM-Transplantation** besteht darin, einem Patienten (z.B. mit Leukämie, S. 271) nach Ausmerzung seines maligne entarteten Hämatopoiese-Systems gesunde multipotente **Langzeit-HSZ eines Spenders** zuzuführen. Diese siedeln sich im KM-Stroma des Empfängers an und erstellen ein vollständiges, neues Hämatopoiese-System. Da die HSZ in geringer Zahl auch im strömenden Blut vorkommen, gewinnt man sie heute meist **aus dem Blut** des Spenders. Durch Vorbehandlung des Spenders mit bestimmten Zytokinen (z.B. G-CSF) können HSZ vermehrt aus ihren Nischen mobilisiert werden, sodass sie in erhöhter Zahl im Blut erscheinen. Sie werden anhand des HSZ-typischen Musters von Oberflächenmolekülen aus der bunten Kollektion von Blutzellen gezielt aussortiert und dem Empfänger übertragen. – Auch aus dem **Nabelschnurblut** lassen sich HSZ gewinnen.

Erythropoiese

Der Begriff „-blast" bezeichnet in der Hämatologie eine unreife Zelle; ein „-zyt" ist jeweils reifer als ein „-blast" derselben Reihe. Die Nomenklatur der Erythropoiese ist in der Literatur uneinheitlich (s.u.). Daher werden die roten Vorstufen im Text zunächst mit dem Kürzel E (E1–E5) bezeichnet.

Die sich an die CFU-E anschließende Erythropoiese (Abb. 12.**10**) umfasst fünf kernhaltige Reifestufen, **E1–E5** (Namen S. 283). Dieser Weg beinhaltet vier **Mitosen**, gleichzeitig durchlaufen die Zellen eine **Differenzierung**. Diese ist erkennbar an der stetigen Zunahme des Hämoglobin- und Abnahme des Ribosomengehaltes, der Verkleinerung der Zelle und der Kondensierung des Zellkerns. Auf der Stufe

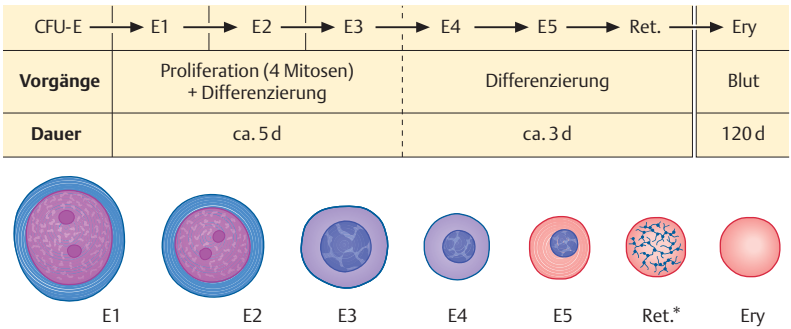


Abb. 12.**10** **Erythropoiese**. Aus dem Kompartiment der festgelegten Progenitorzelle CFU-E geht E1, die jüngste der erkennbaren roten Vorstufen, hervor. Unten die roten Vorstufen im KM-Ausstrich (Schema). Namen für E1–E5 s. Text. **Ret***, Retikulozyt. Achtung: Die Netzstruktur ist in üblichen Blutausstrichen *nicht* sichtbar, dafür ist eine Spezialfärbung erforderlich (Supravitalfärbung mit Brillantkresylblau).

E5 wird der Kern samt einem schmalen Zytoplasmasaum und umgebender Plasmamembran abgeschnürt und verworfen. Ergebnis: der **Retikulozyt** (nicht zu verwechseln mit Retikulumzelle, S. 278), eine kernlose Zelle mit Resten von Zellorganellen (s.u.). Diese Zelle muss noch drei Tage **reifen**, ehe sie als „Normozyt" (=reifer Erythrozyt) ins strömende Blut entlassen wird.

Die Erythropoiese dauert ab E1 normalerweise ca. **8 Tage** und kann in zwei Abschnitte gegliedert werden: (**1**) 5 Tage Proliferation plus Differenzierung; (**2**) 3 Tage Differenzierung ohne weitere Mitosen (E4 → E5 → Retikulozyt → Normozyt). Die frühen Schritte des ersten Abschnitts, wie übrigens auch diejenigen oberhalb der CFU-E-Ebene, werden durch das Zytokin **Erythropoietin** gefördert. Der postmitotische, zweite Abschnitt kann im Notfall abgekürzt werden, sodass vermehrt Retikulozyten im Blut erscheinen (Normbereich 0,5–2 % der peripheren roten Blutzellen).

Erythropoietin (heute gentechnisch hergestellt auch als Medikament verfügbar) ist ein Glykoprotein, das in der **Niere** (S. 462) gebildet wird; der Reiz zur vermehrten Sekretion ist die **Hypoxie**. Erythropoietin stellt die Weichen in Richtung Erythropoiese und vermindert die physiologisch vorkommende Apoptose der roten Vorstufen. Wenn es fehlt, ist die Erythropoiese unzureichend (Folge: Anämie, z.B. bei chronischen Nierenkrankheiten). Für die normale Erythropoiese ist außerdem die ausreichende Zufuhr von **Cobalamin** (Vitamin B_{12}), **Folsäure** und **Eisen** notwendig. Für die enterale Resorption von Cobalamin ist der **Intrinsische Faktor** aus den Parietalzellen der Magenschleimhaut erforderlich (S. 375, 387).

Erythropoietische Inseln sind histologisch sichtbare Gruppen von roten Vorstufen, die sich eng um einen Makrophagen scharen. Dieser scheint ein für sie günstiges Mikromilieu zu schaffen und ist auch für die Abräumung der ausgestoßenen Zellkerne zuständig. Die erythropoietischen Inseln fallen im KM-Schnitt durch die chromatindichten Kerne der fortgeschrittenen roten Vorstufen auf (Abb. 12.**7a**).

Erkennung der roten Vorstufen im KM-Ausstrich. Drei Kriterien müssen herangezogen werden (Abb. 12.**8,** 12.**10**): (1) **Zellgröße**: Zwischen E3 und E4 (*Normoblast*) wird die Zellgröße auf das Maß des Erythrozyten („Normozyten") reduziert. (2) Größe und Struktur des **Zellkerns**: Dieser wird von E1 bis E5 stetig kleiner und chromatindichter (pyknotisch). (3) **Färbeverhalten des Zytoplasmas**: Dieses wird bestimmt vom Gehalt an Polyribosomen (basophil), an denen die Proteinkomponente des Hb synthetisiert wird, sowie vom Hb-Gehalt (azidophil) des Zytoplasmas. Mit zunehmender Reife verlieren die Zellen an Basophilie und werden nach Durchlaufen blau-roter Mischfarben (= Polychromasie) schließlich azidophil (= oxyphil = orthochromatisch). Der **Retikulozyt** unterscheidet sich vom reifen Erythrozyten durch seinen Restgehalt an Polyribosomen, die sich durch einen kationischen Farbstoff präzipitieren und als Netzstruktur (daher der Name) darstellen lassen.

- **E1** (*Proerythroblast*): Ovale Zelle, größer als Erythrozyt, mit basophilem Zytoplasma (tiefblau). Kern: lockeres Chromatin und groß im Verhältnis zum Plasma (Kern-Plasma-Relation weit zugunsten des Kerns verschoben), beides typische Merkmale sehr unreifer Zellen.
- **E2** (*basophiler Erythroblast*): Zelle meist rund, sonst ähnlich wie E1.
- **E3** (*polychromatischer Erythroblast*): Kern kleiner und chromatindichter als zuvor, aber gesamte Zelle noch deutlich größer als Erythrozyt. Zytoplasma polychromatisch.

- **E4** (*polychromatischer Normoblast*): Diese Zelle ist postmitotisch. Zellgröße deutlich reduziert. Kern noch kleiner und dichter als zuvor. Zytoplasma polychromatisch.
- **E5** (*orthochromatischer = oxyphiler Normoblast*): Kern noch dichter als zuvor, Zytoplasma rot gefärbt.

Die Stufen E4 und E5 werden von manchen Autoren unter der Bezeichnung orthochromatischer, später oder pyknotischer Erythroblast zusammengefasst.

Thrombozytopoiese

Aus der CFU-Meg geht über unreife Zwischenstufen der **Megakaryozyt** (Durchmesser bis 100 µm) hervor (Abb. 12.**11**). Die ungewöhnliche Größe des Kerns kommt durch wiederholte DNA-Verdopplung ohne Kernteilung zustande, der Kern kann bis zu 64 Chromosomensätze (64 n) enthalten. Im Zytoplasma des Megakaryozyten bilden sich Granula (die späteren Thrombozytengranula) sowie ein System von verzweigten Kanälchen, die das Zytoplasma in Bezirke von Thrombozytengröße unterteilen. Wenn der Megakaryozyt ausgereift ist, kommt es durch Fusion der Kanälchen zur Demarkation von Fragmenten, den Thrombozyten. Reife Megakaryozyten liegen der Wand der KM-Sinusoide außen an und strecken Fortsätze durch die Endothelfenster in das Lumen. Hier werden die Thrombozyten direkt in das Blut freigesetzt, wahrscheinlich durch die Scherkräfte des Blutstroms. Der Kern des Megakaryozyten bleibt mit einem schmalen Zytoplasmasaum zurück und wird von Makrophagen abgeräumt. Für die ausreichende Thrombozytopoiese ist das von den Hepatozyten (Leber) gebildete **Thrombopoietin** notwendig.

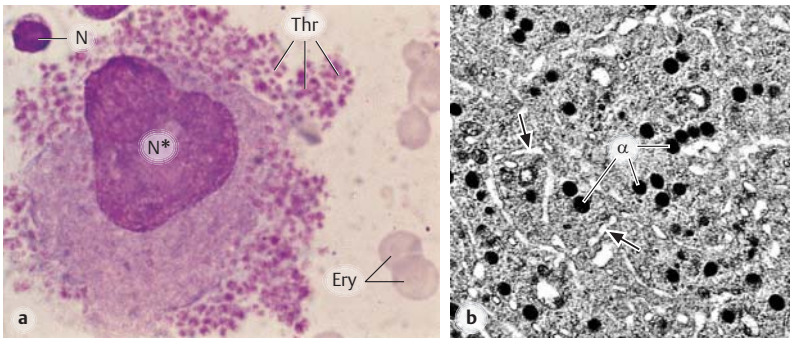


Abb. 12.**11** **a** **Megakaryozyt**, dessen Zellleib gerade in Thrombozyten (**Thr**) zerfällt (KM-Ausstrich, Mensch, Pappenheim-Färbung). **N***, Zellkern des Megakaryozyten. Zum Größenvergleich Erythrozyten (**Ery**) und der Zellkern eines Lymphozyten (**N**). **b** Teil des Zytoplasmas eines Megakaryozyten. Man erkennt α-Granula (**α**) sowie Kanälchen (**Pfeile**), deren Fusion zur Demarkation der Thrombozyten führt. Aufnahme a: K. Lennert, Inst. f. Pathol., Kiel. b aus Leonhardt [49]. Vergr. 840fach (a), 9000fach (b).

Granulozytopoiese und Monozytopoiese

Neutrophile Granulozyten und **Monozyten** leiten sich von einer gemeinsamen Progenitorzelle (**CFU-G/M**) ab. **Eosinophile** und **Basophile** gehen möglicherweise aus eigenen Progenitorzellen hervor, dies ist aber nicht endgültig geklärt.

Granulozytopoiese. Die Zellelemente der Granulozytopoiese sind im Knochenmark **zahlreicher** als die der Erythropoiese, obgleich die Granulozytenzahl im strömenden Blut um drei Zehnerpotenzen niedriger liegt. Die Verhältnisse im Knochenmark beruhen auf der kurzen Lebensdauer der Granulozyten (Tabelle 12.**2**), die eine ständig hohe Nachproduktion erforderlich macht. Die Entwicklung läuft für alle Granulozyten nach demselben Muster ab und besteht aus zwei Abschnitten (Abb. 12.**12**): (**1**) Proliferation plus Differenzierung; (**2**) Differenzierung der postmitotischen Stufen. Die Differenzierung drückt sich strukturell durch allmähliche Änderung der **Kernform** (von rund über oval und C-förmig in segmentiert) und durch Erscheinen der **spezifischen Granula** aus. Folgende Entwicklungsstufen können im KM-Ausstrich identifiziert werden (Abb. 12.**8,** 12.**12**):

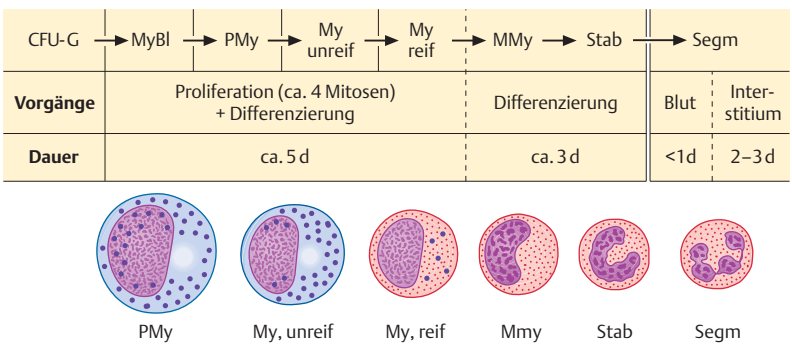


Abb. 12.**12** **Granulozytopoiese**. Aus dem Kompartiment der festgelegten Progenitorzelle CFU-G geht der Myeloblast (MyBl), die jüngste erkennbare Stufe der Granulozytopoiese, hervor (MyBl nicht gezeichnet, da im Ausstrich von gesundem KM sehr selten anzutreffen). Weitere Stufen: Promyelozyt (PMy), Myelozyt (My), Metamyelozyt (MMy), Stab- und Segmentkerniger. Unten die Stufen im KM-Ausstrich (Schema). Der Myeloblast ist nicht gezeigt; er ist im gesunden Knochenmark sehr selten zu finden (kurzes Durchgangsstadium). Näheres s. Text.

- Der **Myeloblast** ist die unreifste Stufe und ähnelt im Aussehen dem Proerythroblasten. Er ist jedoch, da er ein kurzes Durchgangsstadium darstellt, im *normalen* KM-Ausstrich sehr selten anzutreffen. Er teilt sich, die Tochterzellen werden zu
- **Promyelozyten**. Diese sind — abgesehen vom Megakaryozyten – die größten Zellen im normalen KM-Ausstrich. Sonstige Merkmale: Kern meist etwas exzentrisch gelegen und auf einer Seite abgeflacht. Zytoplasma hellblau, nahe der Kernabflachung oft ein heller Hof (EM: Golgi-Feld, Abpackung der Granula). Grobe fliederfarbene *Azurgranula* (= *Promyelozytengranula*, funktionell den Lysosomen entsprechend). Spezifische Granula können in diesem Stadium nur mit Spezialmethoden entdeckt werden. Der Promyelozyt teilt sich, es folgt der
- **Myelozyt**; zunächst der unreife Myelozyt, dessen Nachkommen sich zu reifen Myelozyten entwickeln (mindestens 2 Mitosen auf der Stufe der Myelozyten). Kennzeichen: Kern ähnlich geformt wie beim Promyelozyten, aber Zellen kleiner. *Spezifische Granula* stetig zunehmend, Azurgranula abnehmend. Auf den Myelozyten folgt der
- **Metamyelozyt** („Jugendlicher"). Diese Zelle ist **postmitotisch**. Sie ist leicht erkennbar durch den deutlich eingebuchteten Zellkern und zahlreiche spezifische Granula. Der Metamyelozyt differenziert sich weiter zum
- **Stabkernigen**, dessen Kern C-förmig gebogen ist. Dieser reift zum
- **Segmentkernigen**.

12

Im Falle der **Neutrophilen** gehen aus *einem* Promyelozyten mindestens 8 Metamyelozyten hervor; dieser erste Abschnitt dauert normalerweise ca. **5 Tage**, kann aber durch Zytokine beschleunigt werden. Der zweite Abschnitt benötigt ca. **3 Tage**, wird aber im Notfall abgekürzt.

Vermehrtes Erscheinen der Stabkernigen im Blut ist meist ein Zeichen für überstürzte Ausschüttung aus dem KM als Reaktion auf erhöhten Bedarf in der Peripherie (reaktive **„Linksverschiebung"**). Dabei können sogar einige Metamyelozyten im Blut auftauchen; noch jüngere Vorstufen werden vom gesunden KM in der Regel nicht ins Blut entlassen.

Monozytopoiese. Die Vorstufen des Monozyten sind im üblichen KM-Ausstrich nicht sicher zu identifizieren.

Lymphozytopoiese

Aus der lymphatischen Progenitorzelle gehen Lymphozyten-Vorläufer hervor, die erst nach Durchlaufen eines Reifungsprozesses funktionstüchtig werden. Dieser findet im Knochenmark (**b**one marrow) (**B-Lymphozyten**) oder im **T**hymus (**T-Lymphozyten**) statt. Näheres s. S. 292f.

13 Lymphatische Organe

Die Immunabwehr umfasst angeborene Mechanismen (angeborene Abwehr) und erworbene Fähigkeiten (adaptive Abwehr). Das **lymphatische System** ist das Zentrum der **adaptiven Abwehr**. Die Hauptakteure sind die Lymphozyten. Nur 2% der Lymphozyten befinden sich im Blut, die übrigen halten sich in den lymphatischen Geweben auf. Es gibt drei Fraktionen von Lymphozyten: **B- und T-Lymphozyten** sowie **NK(Natural Killer)-Zellen**. Letztere gehören allerdings funktionell zur angeborenen Abwehr. Alle drei Fraktionen gehen aus einer einheitlichen Population von lymphatischen Progenitorzellen des Knochenmarks hervor (Abb. 12.**9**).

B- und T-Lymphozyten durchlaufen, ehe sie ihre Funktion aufnehmen, in unterschiedlichen **primären lymphatischen Organen** einen Reifungsprozess: B-Lymphozyten im Knochenmark (**b**one marrow), T-Lymphozyten im **T**hymus. Erst danach werden sie zu Bewohnern der **sekundären lymphatischen Organe** (Lymphknoten, Milz, Mukosa-assoziierte lymphatische Organe). Hier bevölkern sie bevorzugt bestimmte Regionen (B-Zone, T-Zone). Die **B-Lymphozyten** sind als Vorläufer der Plasmazellen für die **Antikörperbildung** verantwortlich (**humorale** Immunabwehr). Die **T-Zellen**, Repräsentanten der **zellvermittelten** Immunabwehr, verteilen sich auf zwei Hauptgruppen mit grundsätzlich unterschiedlicher Funktion: (1) **T-Helfer-Lymphozyten (T_H-Zellen)**, die die Maßnahmen anderer Abwehrzellen unterstützen und regulieren; (2) **zytotoxische Lymphozyten (CTL)**, die Virus-infizierte und entartete Zellen des Körpers sowie fremde Zellen abtöten.

Da die Histologie der lymphatischen Organe ohne einige Grundkenntnisse über das Immunsystem unverständlich bleibt, werden im folgenden (1) einige funktionelle Prinzipien der Immunabwehr *stark vereinfacht* vorangestellt; (2) danach werden die histologischen Korrelate der besprochenen Funktionen beschrieben; (3) erst dann folgt die Mikroanatomie der sekundären lymphatischen Organe. Der Thymus wird zum Schluss besprochen (S. 325). **Begriffe***, die bei der ersten Erwähnung mit * markiert sind, sowie einige **Abkürzungen** werden im **Glossar** (S. 303ff.) kurz erklärt.

Abkürzungen für Zytokine und Wachstumsfaktoren S. 305

13.1 Das Immunsystem

Das Immunsystem verteidigt den Körper gegen die schädigende Wirkung von pathogenen Mikroorganismen, zerfallenden, entarteten und fremden Zellen, fremden Proteinen usw. Das Immunsystem besteht aus zwei großen Abteilungen (Abb. 13.**1**), die eng zusammenarbeiten: **angeborene (natürliche) Abwehr und adaptive (erworbene) Abwehr**. Früher gebräuchliche Bezeichnungen sind „unspe-

zifische“ bzw. „spezifische“ Abwehr. Die natürliche Abwehr reagiert unverzüglich mit relativ unspezifischen aber sehr effizienten Maßnahmen zur Beseitigung der Schädlichkeit. Zugleich kommt es zur Freisetzung von Signalstoffen (Zytokinen*), durch die auch die adaptive Abwehr (mit Verzögerung von Tagen bis Wochen) wirksam wird. Diese reagiert mit hoher Präzision und Spezifität, zugleich steigert sie durch ihre Maßnahmen wiederum die Schlagkraft der angeborenen Abwehr. Beide Abwehrsysteme bedienen sich **humoraler Faktoren** (d.h. in den Körperflüssigkeiten gelöster Wirkstoffe) und **zellulärer Mechanismen**.

13.1.1 Angeborene (natürliche) Immunabwehr

Die natürliche Abwehr ist von Geburt an funktionstüchtig. Sie hat die Aufgabe, beispielsweise pathogene Mikroorganismen möglichst sofort nach ihrem Eindringen unschädlich zu machen, ehe sie sich vermehren und den ganzen Körper überschwemmen. Wichtige Zellen sind (neben den Oberflächenepithelien, die die Bar-

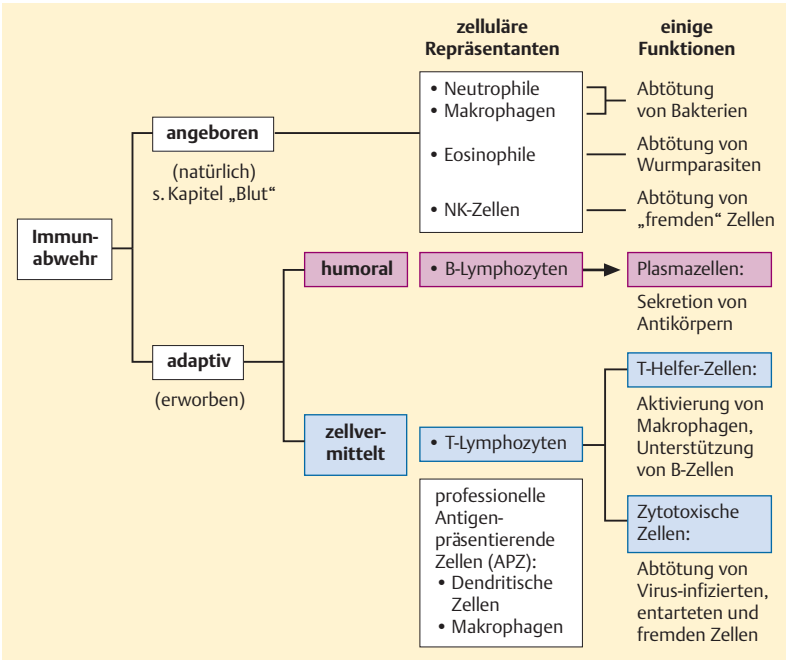


Abb. 13.1 **Stellung der Lymphozyten im System der Immunabwehr.** Die humoralen Faktoren der angeborenen Abwehr sind nicht aufgeführt.

rieren gegenüber der Außenwelt bilden, z.B. Verdauungs- und Respirationstrakt, Haut) die Granulozyten, insbesondere die **Neutrophilen** sowie **Makrophagen**. Die Zellen spüren pathogene Keime mithilfe bestimmter „Sensoren" auf, z.B. **Toll-like-Rezeptoren (TLR)** in der Plasma- und Endosomenmembran für extrazelluläre Keime, **NOD-like-Rezeptoren (NLR)** für ins Zytosol gelangte Keime. Diese Rezeptoren (*pattern recognition receptors, PRR*) erkennen allgemeine für pathogene Keime charakteristische Merkmale (*pathogen-associated molecular patterns, PAMPs*), die bei Zellen des Wirtsorganismus nicht vorkommen, wie z.B. Bestandteile der Zellwand von Bakterien und Pilzen, typische DNA- und RNA-Sequenzen von Bakterien und Viren. Durch Aktivierung dieser Rezeptoren werden die Zellen der angeborenen Abwehr in Alarm versetzt. Folge: Erhöhte Fähigkeit zur Migration und Phagozytose, Sekretion von antimikrobiellen Peptiden* und Zytokinen, mit denen auch Zellen der adaptiven Abwehr beeinflusst werden.

Humorale Faktoren. Hierzu gehören u.a. antimikrobielle Peptide, die von Oberflächenepithelien und Leukozyten sezerniert werden; außerdem Komplementfaktoren, die u.a. die Lyse oder Opsonierung* von Bakterien bewirken.

Zelluläre Mechanismen. Die Abwehrtaktik der **Neutrophilen** und **Makrophagen** besteht vor allem in der Phagozytose, durch die die pathogenen Keime eliminiert werden, wie im Kapitel „Blut" (S. 272) beschrieben. Aktivierte Makrophagen sezernieren außerdem diverse Zytokine (z.B. TNF, IL-1, IL-12) und Chemokine*. Dadurch werden weitere Neutrophile und Monozyten/Makrophagen herbeigelockt, Entzündungsvorgänge (S. 253, 276) gefördert, NK-Zellen aktiviert und Antivirusprogramme initiiert. Ferner gehören zur angeborenen Abwehr die **NK(Natural Killer)-Zellen**: Sie erkennen Virus-infizierte und entartete Zellen und treiben sie mit den sezernierten Inhaltsstoffen ihrer zytolytischen Granula oder durch Aktivierung von Todesrezeptoren in die Apoptose (S. 299). Die Auswahl der Opfer beruht u.a. darauf, dass diese zu wenig MHC-I-Moleküle* auf ihrer Oberfläche tragen, während gesunde Zellen mit normaler MHC-I-Ausstattung von den NK-Zellen nicht angegriffen werden. Außerdem sezernieren stimulierte NK-Zellen Zytokine (z.B. IFN-γ), durch die wiederum Makrophagen und dendritische Zellen aktiviert werden.

Ein wichtiges Bindeglied zwischen angeborener und adaptiver Abwehr sind die **dendritischen Zellen*** (S. 296), die ebenfalls PRR besitzen. Aufgabe der dendritischen Zellen ist es, durch Antigen-Präsentation naive T-Lymphozyten zu aktivieren. Die Bindung von mikrobiellen Bestandteilen an die PRR aktiviert die dendritischen Zellen zu höchst effektiver Antigen-Präsentation. Eine ähnliche Brückenfunktion zwischen beiden Abwehr-Abteilungen erfüllen auch die **Makrophagen** (S. 297).

13.1.2 Adaptive (erworbene) Immunabwehr

Die adaptive Abwehr kommt nach der Geburt erst langsam in Gang, nimmt aber im Laufe des Lebens an Effektivität enorm zu. Hauptakteure sind die Lymphozyten, außerdem sind bestimmte akzessorische Zellen (z.B. dendritische Zellen*) und Makrophagen beteiligt. Die adaptive Abwehr verfügt über zwei Abteilungen, die unterschiedliche Strategien benutzen, aber eng miteinander kooperieren: humo-

rale Immunabwehr (B-Lymphozyten) und zellvermittelte Immunabwehr (T-Lymphozyten).

Humorale Immunabwehr

Sie wird von den **B-Lymphozyten** (B-Zellen) getragen. Ihre Waffen sind lösliche **Antikörper*** (**Immunglobuline**, **Ig**) (Abb. 13.**2** und Tabelle 13.**1**), die ein **Antigen*** spezifisch binden und dadurch unschädlich machen können: entweder direkt durch die Bindung (z.B. Neutralisation eines Toxins) oder dadurch, dass nachfolgende Mechanismen die Schädlichkeit eliminieren (z.B. Komplementaktivierung, Opsonierung* von Bakterien zwecks effektiver Phagozytose durch Leukozyten). Die **Effektorzellen** – also die Zellen, die die „Waffen" herstellen, indem sie Antikörper sezernieren, heißen **Plasmazellen**; sie entstehen aus Antigen-stimulierten B-Lymphozyten (humorale Immunantwort, s. Abb. 13.**5a**). Plasmazellen haben eine charakteristische („Spiegelei"-artige) Form und typisches Aussehen, das sich

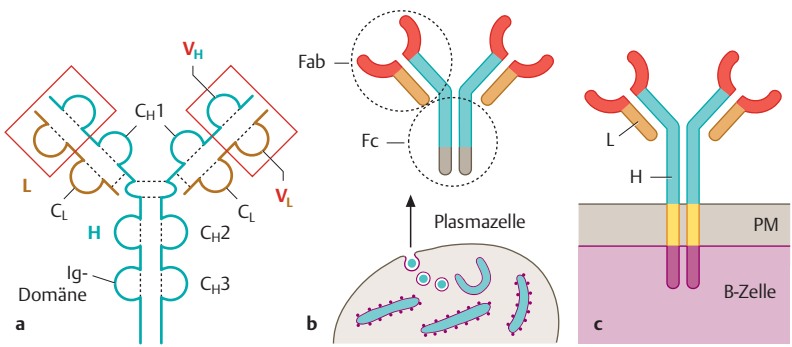


Abb. 13.**2** **Immunglobuline** sind Glykoproteine; als *lösliche Antikörper* werden sie von den Effektorzellen des B-Systems (Plasmazellen) sezerniert, als *membranständige Rezeptoren* dienen sie den B-Lymphozyten zur Antigenerkennung und -bindung. **a** **Molekülstruktur** am Beispiel von IgG. Zwei schwere (**H** = heavy, *blau*) und zwei leichte Peptidketten (**L** = light, *ocker*) sind durch Disulfidbrücken (gestrichelt) zu einem Ig-Molekül verbunden. Disulfidbrücken kommen auch innerhalb jeder Kette im Bereich der Ig-Domänen vor. $\mathbf{V}_L$ und $\mathbf{V}_H$, variable (für die Antigen-Spezifität verantwortliche) Region der leichten bzw. schweren Ketten. $\mathbf{C}_L$ und $\mathbf{C}_H$, konstante Regionen. **b**, **c** **Lösliche und membranständige Form eines Immunglobulins** (schematisch). *Rot* = Antigen-spezifische Region. Die Antigen-bindenden Eigenschaften der Moleküle in **b** und **c** sind identisch, der Unterschied betrifft nur das „Bein", als **Fc**-Fragment (= fragment crystallizable) bezeichnet. **Fab**-Fragment = Antigen-bindendes Fragment. Das Molekül in **b** besitzt ein für lösliches IgG typisches Schwanzende (*grau*), das in **c** besitzt eine Transmembrandomäne (*gelb*) und eine zytoplasmatische Domäne (*violett*). Bindung des Antigens an das membranständige Ig bewirkt die Stimulierung der B-Zelle. Die Bindung des Antigens an das lösliche Ig macht das Antigen unschädlich (siehe Text). **PM**, Plasmamembran.

Tab. 13.1 **Einige Isotypen (Klassen) von Immunglobulinen**

Isotypen *	*Einige Funktionen*
IgM	Antigenrezeptor auf naiven B-Zellen; wird sezerniert bei der T_H-unabhängigen B-Zell-Antwort (S. 297, 317) sowie zu Beginn der T_H-abhängigen primären B-Zell-Antwort; ist durch ein Bindungsprotein zu Pentameren (5 IgM) gekoppelt; wirksamstes Ig für die Agglutination (Verklumpung) von Bakterien und Partikeln
IgG	im Blutplasma die weitaus größte Ig-Fraktion; u.a. Komplementbindung und -aktivierung, Opsonierung von pathogenen Keimen, Neutralisation von Toxinen; wird mittels Transzytose durch die Plazenta-Schranke (S. 524) transportiert und dient der passiven Immunität des Neugeborenen.
IgA	sezerniert von subepithelialen Plasmazellen, als Dimer mittels Transzytose durch Epithelien transportiert (S. 58, 324): Schutz von Schleimhäuten und exokrinen Drüsen; auch in der Muttermilch enthalten: Schutz für die Intestinalschleimhaut des Säuglings
IgE	Opsonierung von Wurmlarven (→ Erkennung durch Eosinophile); mittels Fc-Rezeptor auf der Oberfläche von Mastzellen und Basophilen gebunden, bei Antigenbindung Auslösung der allergischen Sofort-Reaktion (S. 302)

* Jedes Ig kann in verschiedenen Isotypen auftreten. Der Unterschied zwischen den Isotypen betrifft nicht die Antigen-Spezifität (die Antigen-bindende Region der Isotypen bleibt unverändert), sondern nur die C-Regionen der schweren Ketten (s. Abb. 13.**2**); diese sind verantwortlich für die speziellen biologischen Funktionen der einzelnen Ig-Isotypen im Gesamtzusammenhang der Abwehr (z.B. Bindung an bestimmte Zelloberflächen). Die Entscheidung, welche Isotypen gebildet werden, ist von Zytokinen (z.B. aus T_H-Zellen, s. Abb. 13.**8**) abhängig.

völlig von dem der Lymphozyten unterscheidet (Abb. 13.**3**): breiter Zellleib; stark basophiles Zytoplasma, LM-Korrelat für ein stark entwickeltes raues ER als Zeichen der hochaktiven Antikörper-, d.h. Proteinsynthese; oft exzentrisch gelegener Kern mit „Radspeichenstruktur“ (keilförmiges, radiär angeordnetes Heterochromatin an der Kernmembran haftend).

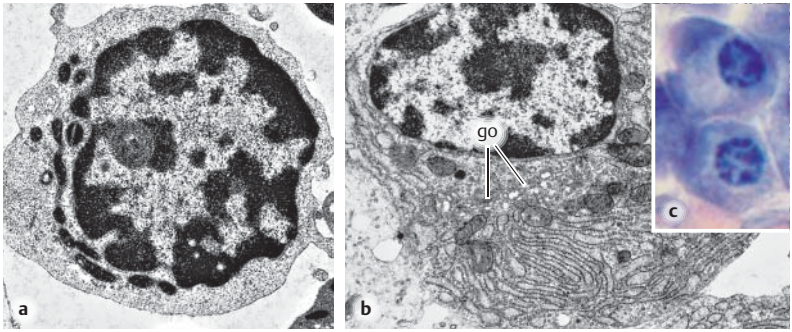


Abb. 13.3 **Lymphozyt und Plasmazelle**. **a** **Lymphozyt**. **b**, **c** **Plasmazellen** (Abkömmlinge von Antigen-stimulierten B-Lymphozyten). Die Plasmazelle besitzt viel raues ER (Antikörpersynthese) und einen deutlichen Golgi-Apparat (**go**). Lichtmikroskopisch sind Plasmazellen durch stark basophiles Zytoplasma und „Radspeichenstruktur" des Kerns charakterisiert (Färbung c: Giemsa). Vergr. 6500fach (a, b), 1000fach (c). Aufnahme c: K. Lennert, Inst. f. Pathol., Kiel.

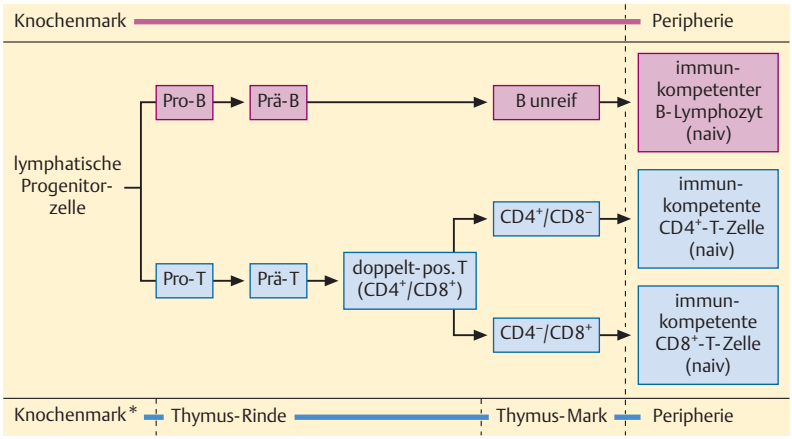
13

Zellvermittelte Immunabwehr

Sie wird von **T-Lymphozyten** (T-Zellen) bewerkstelligt (s. Abb. 13.**5**). Diese sind in zwei große Fraktionen unterteilt: (1) Die **T-Helfer-Lymphozyten** (= **T_H-Zellen**) sezernieren Zytokine, mit denen sie in viele Vorgänge der adaptiven und angeborenen Abwehr eingreifen. (2) Die **zytotoxischen (zytolytischen) Lymphozyten** (= **CTL**) töten durch spezielle Mechanismen andere Zellen ab, wenn sie an deren Oberfläche ein Antigen erkannt haben, das diese Zellen als Virus-infiziert oder abartig ausweist. T_H-Zellen und CTL können anhand von Oberflächenmolekülen des CD-Systems* voneinander unterschieden werden. Kennzeichnend für T_H-Zellen ist u.a. das **CD4**-Molekül, für CTL das **CD8**-Molekül. Oft verwendete Kürzel für die beiden Zellfraktionen sind daher $CD4^+$-T-Zellen und $CD8^+$-T-Zellen. (3) Außerdem gibt es eine kleine Fraktion von natürlichen **regulatorischen T-Lymphozyten (nT_{reg}-Zellen)**, die die Aktivität anderer Abwehrzellen dämpfen oder unterdrücken (S. 301).

Entwickung der B- und T-Zellen

Die Abkömmlinge der lymphatischen Progenitorzellen des Knochenmarks (Abb. 12.**9**, S. 281) halten sich zunächst in den **primären lymphatischen Organen** auf (Abb. 13.**4**): künftige T-Zellen im Thymus (S. 325); künftige B-Zellen in besonderen, morphologisch nicht näher charakterisierten Kompartimenten des Knochenmarks (bei Vögeln in der **B**ursa Fabricii, einem lymphoepithelialen Organ in der Kloake, ursprünglich deswegen „**B**"). In den primären Organen vermehren sich die Zellen stark und durchlaufen einen Reifungsprozess. Die einzelnen Reifungsstadien können durch Nachweis von Oberflächenmarkern (z.B. CD-Molekülen) identifiziert werden, die in Abb. 13.**4** nicht alle aufgeführt sind. Danach



* In der Fetalzeit kommen die Progenitorzellen aus den extramedullären Blutbildungsstätten (z.B. Leber)

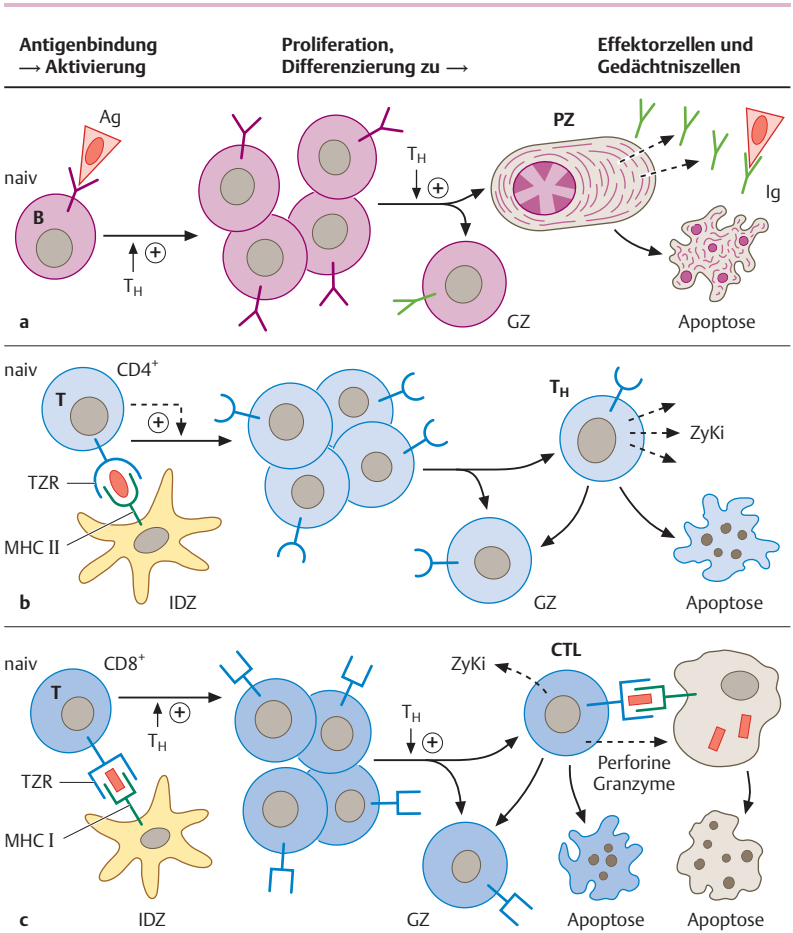
Abb. 13.4 **Reifung der B- und T-Lymphozyten in den primären lymphatischen Organen.**

werden sie als **immunkompetente**, aber noch **naive Lymphozyten** in die Peripherie entlassen. Dieses Ziel erreichen allerdings die wenigsten. Die meisten Zellen (ca. 95%) werden als untauglich aussortiert und durch Apoptose eliminiert (Abb. 6.**1b**, S. 71, und 6.**8b**, S. 86). Vorbedingungen für das Überleben sind u.a.: (1) Die Zellen müssen auf ihrer Oberfläche **Rezeptoren für Fremdantigene** ausgebildet haben, ohne dass diese Rezeptoren Affinität zu körpereigenen Antigenen besitzen (**Selbst-Toleranz**, S. 328). (2) Die Rezeptoren der **T-Zellen** müssen von den zugehörigen **Co-Rezeptoren*** CD4 bzw. CD8 begleitet sein und die **körpereigenen MHC-Moleküle*** erkennen. Dies sind Plasmamembran-Proteine, mit denen andere Körperzellen später den T-Zellen Antigene darbieten werden (S. 296)

Durch **Rekombination** (*somatic rearrangement*) der ererbten Gene, die für die Antigen-Erkennungsdomäne (V-Region, Abb. 13.**2**) kodieren und primär nur in beschränkter Anzahl vorhanden sind, entsteht während der Reifung der Lymphozyten im Knochenmark bzw. Thymus ein riesiges Repertoire von Rezeptoren mit Spezifitäten für verschiedenste Antigene. Lymphozyten, die aus *einer* unreifen Zelle hervorgegangen sind, tragen alle denselben Rezeptor und erkennen dasselbe Antigen; sie bilden eine Familie (**Klon***). Es gibt so viele Klone wie Varianten des Rezeptors. Im Laufe des Lebens erhöht sich die Zahl der Klone noch erheblich. – Im Thymus entstehen außer den T_H-Zellen und zytotoxischen T-Zellen die **natürlichen T_{reg}-Zellen**, die auf S. 301 besprochen werden.

Ablauf der Immunantwort

Die Immunantwort der B- und T-Zellen läuft – von naiven Zellen ausgehend und vereinfacht dargestellt – in folgenden Schritten ab (Abb. 13.**5**):



- **Erkennung** und **Bindung eines Antigens** an den Rezeptor des Lymphozyten. Die T-Zellen benötigen hierbei die Mitwirkung einer Antigen-präsentierenden Zelle (S. 296). Die Antikörperbindung führt zur **Aktivierung** des betreffenden Lymphozyten.
- **Proliferation** des aktivierten Lymphozyten und **Differenzierung** der Nachkommen zu
- **Effektorzellen**, die die Abwehrmaßnahme durchführen, sowie Entstehung von **Gedächtniszellen**.
- **Beendigung** der Immunantwort durch Apoptose vieler Effektorzellen.

◀ Abb. 13.5 **Vorgänge bei der Immunantwort**, ausgehend von *naiven* Lymphozyten (vereinfachtes Schema). **a** **B-Lymphozyt**. Meist ist die Unterstützung durch T-Helfer-Lymphozyten (T_H) erforderlich (vgl. Abb. 13.**7**). **Ag**, Antigen. **PZ**, Plasmazelle, Sekretion von Immunglobulinen (**Ig**). Im Vergleich zu dem membranständigen Ig (*rot*) des naiven Lymphozyten hat das Ig der PZ und der Gedächtniszelle (GZ) höhere Affinität (*grün*) zu dem Ag. **b** **$CD4^+$-T-Lymphozyt**. **TZR**, T-Zell-Rezeptor. Dieser bindet ein Ag-Fragment (*rot*), das die interdigitierende dendritische Zelle (**IDZ**) aus einem endozytierten Protein herausgeschnitten hat und mittels des MHC-II-Moleküls präsentiert (weitere Interaktionen sowie Zytokine der IDZ nicht gezeigt, vgl. Abb. 13.**6**). Die aktivierte $CD4^+$-T-Zelle fördert durch Zytokine (z.B. IL-2) ihre eigene Proliferation. Die enstandenen Effektorzellen (**T_H-Zellen**) sezernieren Zytokine (**ZyKi**) zur Unterstützung vieler Abwehrvorgänge. **c** **$CD8^+$-T-Lymphozyt**. Eine IDZ präsentiert mittels des MHC-I-Moleküls ein Ag-Fragment (z.B. aus einer phagozytierten Virus-infizierten Zelle; Kreuzpräsentation, S. 297). Eine andere infizierte Zelle (*grau*, rechts im Bild) exponiert mittels MHC-I dasselbe Fragment. Sobald die entstandenen Effektorzellen (**CTL** = zytotoxische Zellen) es auf der Oberfläche der infizierten Zelle erkennen, sezernieren sie Perforine und Granzyme, mit denen sie die infizierte Zelle in die Apoptose treiben. Außerdem Zytokin-Sekretion zur Makrophagen-Aktivierung. – Bei einer Immunantwort entstehen immer zahlreiche Effektorzellen, hier ist nur jeweils eine gezeigt. Beendigung der Immunantwort durch Apoptose der meisten Effektorzellen; Plasmazellen können allerdings sehr lang leben (viele Monate, vielleicht Jahre). ⇢ = Sekretion von löslichen Stoffen

In den meisten Fällen kommt die Immunantwort nur mit Unterstützung durch T_H-Zellen zustande. Bezüglich des Zeitganges sind die Verhältnisse im B-System aus klinischen Beobachtungen besonders gut bekannt: Beim ersten Kontakt mit einem proteinartigen Antigen können 1–2 Wochen vergehen, bis die Immunantwort sich durch wirksame Antikörpersekretion bemerkbar macht (Primärantwort), bei erneutem Kontakt dauert es nur wenige Tage (Sekundärantwort). Was die Apoptose der Plasmazellen angeht, so gibt es kurzlebige und andere, die Monate bis Jahre im Knochenmark leben und dort Ig sezernieren. Die Gedächtniszellen aller drei Abteilungen (B, T_H, CTL) können lange Zeit überleben (möglicherweise Jahre) und bei erneutem Kontakt mit demselben Antigen eine raschere und kräftigere Immunantwort herbeiführen.

Erkennung und Bindung des Antigens

Wie in Abb. 13.**5** gezeigt, gibt es bezüglich der Antigenerkennung und -bindung einen wesentlichen Unterschied zwischen B- und T-Zellen: B-Zellen können das Antigen-Molekül als ganzes binden, T-Zellen dagegen nur ein kleines Fragment.

Der **Antigenrezeptor der B-Zelle** ist ein in der Plasmamembran verankertes Immunglobulin mit denselben Antigen-bindenden Eigenschaften wie das entsprechende lösliche Immunglobulin (Abb. 13.**2c**). Sofern irgendeine Stelle (**Epitop**) des Antigen-Moleküls von dem Rezeptor erkannt wird, kommt es zur Bindung.

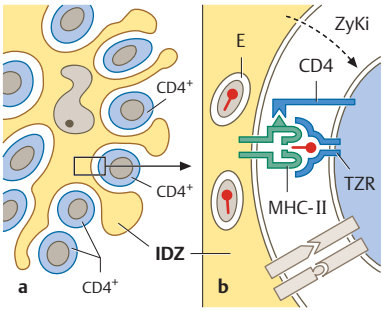


Abb. 13.6 **Funktion der interdigitierenden dendritischen Zelle (IDZ)** (vereinfachtes Schema). a Die naiven $CD4^+$-T-Zellen liegen der IDZ dicht an. In b sind die Interaktionen zwischen den beiden Zellen dargestellt. Das von der IDZ endozytierte Antigen (*graues Oval*) wird in den Endosomen (**E**) zerschnitten, ein Fragment (*rot*) wird an ein **MCH-II-Molekül** gebunden und an die Zelloberfläche verbracht. Der T-Zell-Rezeptor (**TZR**) und das **CD4**-Molekül als Co-Rezeptor interagieren mit dem MHC-II-Molekül/Antigen-Komplex. Wenn dabei das Fragment als Fremdantigen erkannt wird („1. Signal"), kommt es zur Aktivierung der T-Zelle, sofern noch ein „2. Signal" erfolgt. Dieses besteht in weiteren molekularen Interaktionen (in *grau* nur angedeutet). Außerdem wirken Zytokine (**ZyKi**) der IDZ auf die T-Zelle.

13

Der **T-Zell-Rezeptor (TZR)** bindet nur ein kurzes Peptid, das von einer anderen Zelle aus dem Protein-Antigen herausgeschnitten wurde und auf der Oberfläche dieser Zelle mittels eines MHC-Moleküls dargeboten („präsentiert") wird. Dabei ist der TZR der **$CD8^+$-T-Zelle** auf das **MHC-Klasse-I**-Molekül angewiesen, weil das CD8-Molekül als Co-Rezeptor nur auf ein MHC-I-Molekül passt (in Abb. 13.**6** für CD4 gezeigt). Das MHC-I-Molekül kommt auf allen kernhaltigen Zellen vor und bietet Peptide dar, die aus zytosolischen Proteinen der betreffenden (z.B. Virus-infizierten oder entarteten) Zelle selbst stammen. Der TZR der **$CD4^+$-T-Zelle** akzeptiert ein Antigen-Fragment nur, wenn es mittels des **MHC-Klasse-II**-Moleküls dargeboten wird, denn das CD4-Molekül als Co-Rezeptor passt nur auf das MHC-II-Molekül (Abb. 13.**6**). Die mittels des MHC-II-Moleküls präsentierten Peptide stammen aus endozytierten Proteinen. Das Vorkommen des MHC-II-Moleküls ist weitgehend auf folgende Zellen beschränkt: Dendritische Zellen, Makrophagen, B-Lymphozyten.

Antigen-präsentierende Zellen (APZ). Mit diesem Begriff sind vor allem die drei eben genannten MHC-II-positiven Zellarten gemeint, sie werden auch als professionelle APZ bezeichnet. APZ „im Hauptberuf" sind die **dendritischen Zellen (DZ)**. Sie besiedeln, aus der Hämatopoiese-Abteilung des Knochenmarks kommend, überall als unreife DZ das Interstitium (interstitielle DZ) und die Epithelien (in der Epidermis als Langerhans-Zellen bezeichnet, S. 532). Die unreife DZ ist besonders tüchtig im Endozytieren von Antigenen. Sie wandert dann mit ihrer Beute unter Zytokin-gesteuerter Reifung in das nächste lymphatische Gewebe, wird durch Chemokine in die T-Zone gelenkt und lässt sich dort als reife **interdigitierende dendritische Zelle (IDZ)** nieder. Die IDZ ist die wirksamste APZ überhaupt. Sie ist unerlässlich

für die Aktivierung **naiver CD4$^+$-T-Zellen** (und naiver CD8$^+$-T-Zellen, s.u.), ein Vorgang, der stets in der T-Zone eines lymphatischen Gewebes stattfindet. APZ „im Nebenberuf" sind **Makrophagen** und **B-Lymphozyten**. Ihre APZ-Tätigkeit bezieht sich auf CD4$^+$-T-Zellen, die durch eine frühere Immunreaktion bereits zu T_H-Effektor- oder T_H-Gedächtniszellen differenziert sind. Für die Aktivierung naiver T-Zellen reicht ihr Einfluss nicht aus. Durch Zytokine können auch Endothelzellen und verschiedene andere Zellarten vorübergehend zu APZ werden.

Das endozytierte Antigen-Molekül wird von den APZ „prozessiert", d.h. im Endosom/Lysosom proteolytisch zerschnitten. Die Fragmente werden auf MHC-II-Moleküle geladen, an die Zelloberfläche verbracht und den CD4$^+$-T-Zellen dargeboten. Diese können daher von demselben Antigen aktiviert werden wie die B-Zellen (Voraussetzung für den Synergismus zwischen B- und T_H-Zellen). Zusätzlich zur Interaktion zwischen dem TZR und dem MHC-II-Molekül/Antigen-Komplex („1. Signal") ist vor allem für die **Aktivierung naiver T-Zellen** ein „2. Signal" notwendig. Dieses entsteht durch Bindung von Co-Stimulatoren der APZ (z.B. Protein B-7) an entsprechende Co-Rezeptoren auf der T-Zelle (z.B. CD28). Die Expression von Co-Stimulatoren ist in den IDZ besonders hoch.

Kreuzpräsentation bedeutet Präsentation eines Fragments aus einem **endozytierten** Antigen-Molekül (das z.B. aus Virus-infizierten Zellen oder Tumorzellen stammt) mittels **MHC-I**-Molekülen (Abb. 13.**5c**). Die reifen DZ besitzen die Fähigkeit zur Kreuzpräsentation, was wichtig ist für die **Aktivierung naiver CD8$^+$-T-Zellen**. Auch hierbei ist ein „2.Signal" in Form von Zell-Zell-Interaktionen und Zytokinen erforderlich.

Die **follikuläre dendritische Zelle (FDZ)** der B-Zonen ist eine Antigen-präsentierende Zelle mit völlig anderer Arbeitsweise als die MHC-II-positive DZ der T-Zonen. Sie liegt in den Lymphfollikeln und ist MHC-II-negativ. Mittels eines Fc-Rezeptors kann sie auf ihrer Oberfläche Antikörper-Antigen-Komplexe binden und so den B-Zellen das *intakte* Antigen zur Schau stellen (Näheres S. 298, 307, 308). Die Herkunft der FDZ ist nicht genau bekannt.

B-Zell-Antwort

Die Reaktion auf ein nicht proteinartiges Antigen (z.B. Polysaccharide von Bakterienzellwänden) gelingt sehr rasch und ohne Mithilfe der T_H-Zellen (**T_H-unabhängige humorale Antwort**). B-Zellen (besonders in den Marginalzonen der Milz, S. 317), deren Rezeptoren einigermaßen zu dem Antigen passen, binden dieses und werden zur Proliferation stimuliert; die entstehenden Zellen differenzieren sich zu kurzlebigen Plasmazellen, die einigermaßen passende lösliche Antikörper (d.h. mit niedriger Affinität zum Antigen), überwiegend der Klasse IgM, sezernieren (Tab. 13.**1**, S. 291).

Die Reaktion auf ein **Protein-Antigen** erfordert die Mitwirkung von T_H-Zellen (**T_H-abhängige Antwort**, Abb. 13.**5a**). Der erste Kontakt mit dem Antigen löst die

Primärantwort aus. Dabei entstehen aus „lahmen" naiven B-Zellen durch eine lange Kette von Ereignissen schließlich (1) Plasmazellen, welche lösliche Antikörper mit hoher Antigen-Affinität sezernieren; (2) B-Gedächtnis-Zellen, deren Rezeptor dieselbe hohe Antigen-Affinität besitzt, und die beim Zweitkontakt mit dem Antigen sehr viel rascher und effektiver reagieren können (**Sekundärantwort;** ein Zweck der *aktiven Impfung*). Das wichtigste histologische Korrelat für die Vorgänge bei der T-abhängigen B-Zell-Antwort ist der **Lymphfollikel** und sein **Keimzentrum** (S. 307).

Schritte bei der B-Zell-Antwort (Abb. 13.**7**). **(a)** Nur B-Zell-Klone mit einigermaßen passenden Rezeptoren binden das Antigen (**klonale Selektion**) und werden aktiviert; gleichzeitig werden in der T-Zone $CD4^+$-T-Zellen mit passendem Rezeptor durch die IDZ aktiviert und differenzieren zu T_H-Effektorzellen. Diese B- und T-Zellen treffen sich im lymphatischen Gewebe *außerhalb* des Follikels; die T-Zellen bekommen das Antigen erneut von den B-Zellen dargeboten, die Zell-Zell-Interaktion führt zur weiteren *Stimulierung* der Partner. Folge: Die T-Zellen sezernieren Zytokine, die B-Zellen proliferieren, die ersten kurzlebigen Plasmazellen entstehen und sezernieren Antikörper. Diese bilden mit dem Antigen Komplexe, welche mittels eines Fc-Rezeptors auf der Oberfläche der FDZ (Abb. 13.**12**, S. 308) gebunden werden (*Antigen-Präsentation* für die aktivierten B-Zellen).

13

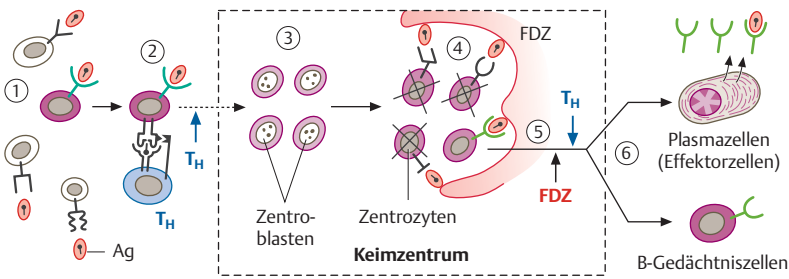


Abb. 13.**7** **Humorale T_H-abhängige Immunantwort** (vereinfachtes Schema). (**1**) **Klonale Selektion**: Nur der B-Zell-Klon mit einigermaßen passendem Rezeptor (*grün*) bindet das Antigen (**Ag**) und wird aktiviert. (**2**) **B- und T-Zell-Interaktion**: Nachdem die $CD4^+$-T-Zellen durch die IDZ (Abb. 13.**6**) ebenfalls aktiviert und zu T_H-Effektorzellen differenziert sind, erfolgt Ag-Präsentation durch die B-Zellen; dadurch wechselseitige weitere Aktivierung beider Partner. Nach einigen außerhalb des Lymphfollikels ablaufenden Schritten (nicht gezeigt) Einwanderung der B-Zellen in den Follikel, (**3**) **Umwandlung** zu Zentroblasten, **Proliferation**, **Mutation** der Gene für die V-Region der Ig. (**4**) Umwandlung zu Zentrozyten, **Prüfung** des Rezeptors auf seine Affinität für das Ag, das an der Oberfläche der FDZ zur Schau gestellt wird (Näheres Abb. 13.**12**, S. 308); Untergang aller Zellen mit unpassendem Rezeptor (Apoptose). (**5**) **Überlebenssignale** von den FDZ und T_H-Zellen an die Zentrozyten mit dem höchst-affinen Rezeptor. **Differenzierung** zu Plasmazellvorstufen und B-Gedächtniszellen. (**6**) **Auswanderung** aus dem Follikel, **Antikörpersekretion** durch die reifen Plasmazellen; Rezirkulation der **Gedächtniszellen**.

(b) Die nächsten Schritte geschehen im Follikel, wobei sich ein **Keimzentrum** entwickelt. Hier kommt es zu einer *explosionsartigen Vermehrung* der B-Zellen (**Zentroblasten**). Dabei erfolgen *Mutationen* der DNA (*somatic hypermutation*), die für die V-Region des Antigen-Rezeptors kodieren. Zwischenergebnis: Zellen (**Zentrozyten**) mit besser und andere mit schlechter passenden Rezeptoren. *Überprüfung* der Passform anhand der auf den FDZ gebundenen Antigene: Die Zentrozyten mit der besten Passung (= höchsten Affinität zum Antigen) erhalten *Überlebenssignale* von den FDZ und den im Keimzentrum anwesenden T_H-Zellen; alle anderen – das sind die meisten – werden zur *Apoptose* veranlasst und von Makrophagen abgeräumt.

(c) Differenzierung der überlebenden Zentrozyten zu (1) **Effektorzellen**, die nach Verlassen des Follikels andernorts (z.B. im Knochenmark) als langlebige **Plasmazellen** das optimal angepasste Ig in Form von löslichen Antikörpern sezernieren und (2) **B-Gedächtniszellen**.

Bei späteren Kontakten wird die Affinität der Ig noch weiter verbessert. Auf diese Weise kommen im Laufe des Lebens immer mehr B-Zell-Klone (beim Erwachsenen auf > 10^9 geschätzt) zustande, die jeweils auf *ein* Epitop gerichtet sind und deren Effektorzellen jeweils einen Antikörper mit derselben Spezifität sezernieren (daher „**monoklonale Antikörper**", experimentell gewonnen und verwendet z.B. für die Immunhistochemie, S. 603).

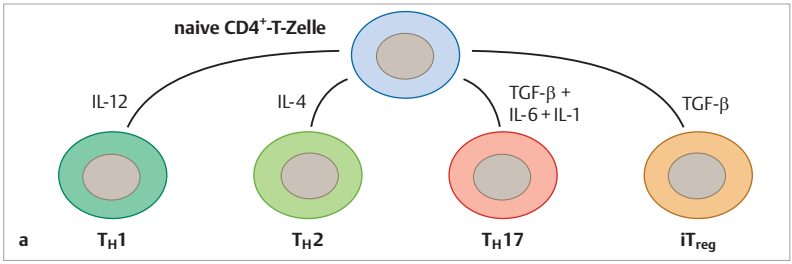
Die T_H-Zellen können durch Zytokine eine Änderung der **Klassenzugehörigkeit der Ig** bewirken, die bei der B-Zell-Antwort synthetisiert werden. Dies beruht auf Änderung des Syntheseprogramms für die C_H-Regionen der Ig: Umschaltung auf andere Ig-Isotypen durch Rekombination der Gene, die für die C-Regionen der schweren Ketten kodieren (*switch recombination*). Im Verlaufe einer Immunantwort werden anfangs vorwiegend IgM und später IgG, IgE, IgA gebildet (s. auch Tabelle 13.**1**, S. 291).

T-Zell-Antworten

Wie in Abb. 13.**5** zusammengefasst, besteht die Antwort der CTL-Zellen vor allem in der Abtötung der Zielzellen, auf denen sie ein Antigen (dargeboten mittels eines MHC-Klasse-I-Moleküls) erkannt haben. Die Antwort der T_H-Effektorzellen besteht immer in der Sekretion von Zytokinen, zusätzlich spielen Zell-Zell-Interaktionen eine Rolle, z.B. über CD40 auf der Erfolgszelle (z.B. B-Zelle) und CD40-Liganden auf der T_H-Zelle.

Cytotoxische T-Lymphozyten (CTL) führen die **Apoptose der Zielzelle** herbei. Mechanismen: (a) CTL besitzen lysosomenartige Granula (zytolytische Granula), deren Inhalt (Perforin, Granzyme) sie unter engem Kontakt mit der Zielzelle lokalisiert ausschütten. **Perforin** macht die Plasmamembran der Zielzelle durchlässig, **Granzyme** dringen ein und setzen die Apoptose in Gang. (b) Auslösung der Apoptose durch Interaktion zwischen dem Todesrezeptor **Fas** (= CD 95) auf der Zielzelle und dem Fas-Liganden auf der CTL. Außerdem sezernieren die CTL **Zytokine** (z.B. INF-γ), mit denen sie Makrophagen aktivieren.

Mögliche Differenzierungswege der $CD4^+$-T-Lymphozyten. Mindestens vier Möglichkeiten der Differenzierung zur **Effektorzelle** stehen dem naiven $CD4^+$-Lymphozyten offen (T_H1-, T_H2-, T_H17- und T_{reg}-Zelle) (Abb. 13.**8**). Die Laufbahn wird wesentlich von dem lokalen Zytokinmuster bestimmt, das während der initialen Aktivierung auf ihn einwirkt. Die von den entstehenden Effektorzelltypen produzierten Zytokine und die immunologischen Folgereaktionen sind sehr unterschiedlich und werden hier und in Abb. 13.**8b** stark vereinfacht wiedergegeben: **T_H1-Zellen** fördern Abwehrmaßnahmen gegen intrazelluläre Keime, die von Makrophagen, NK-Zellen und CTL durchgeführt werden. Entgleisungen führen zu über-



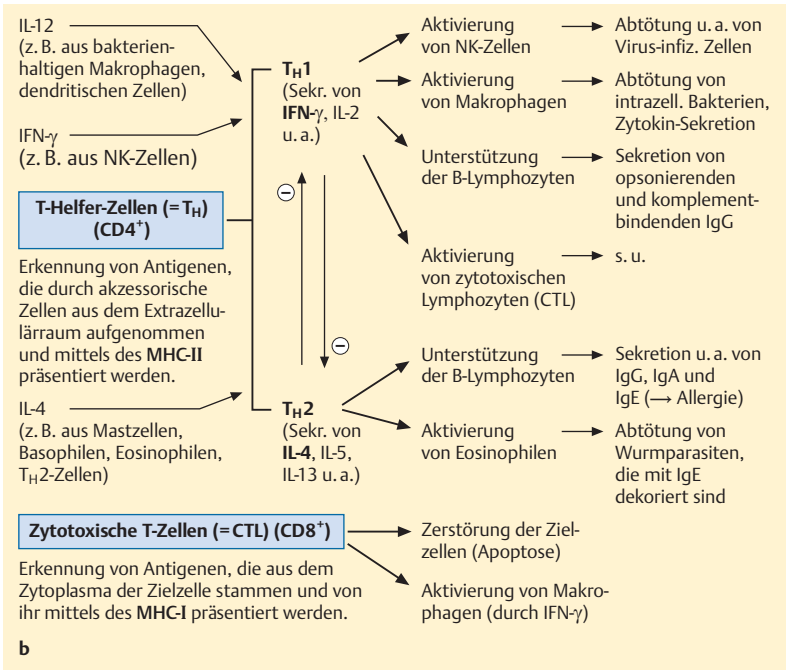


Abb. 13.8 **T-Lymphozyten**. a Mögliche Differenzierungswege eines durch Antigenbindung aktivierten naiven $CD4^+$-T-Lymphozyten zur Effektorzelle. Näheres s. Text. Von den Zytokinen, die über die einzuschlagende Laufbahn entscheiden, sind nur die wichtigsten genannt. b T_H1- und T_H2-Zellen sowie CTL-Zellen: Auflistung von *einigen* Funktionen und funktionellen Beziehungen zu anderen Abwehrzellen. Abkürzungen: iT_{reg}, induzierte regulatorische T-Zelle. IFN-γ, Interferon-γ. IL, Interleukin. (—) T_H1- und T_H2-Zellen antagonisieren sich durch Zytokine gegenseitig.

schießenden Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen*. **T_H2-Zellen** fördern humorale Antworten gegen extrazelluläre Keime. Bei Entgleisungen kann es zu allergischen Reaktionen kommen, an denen Eosinophile, Basophile und Mastzellen (s.u.) beteiligt sind. Neuerdings ist das T_H1/T_H2-Konzept um mindestens zwei Subtypen erweitert worden: die T_H17-Zelle und die induzierte regulatorische T-Zelle (iT_{reg}, s.u.). Die Differenzierung der **T_H17-Zelle** (so genannt, weil sie besonders IL-17 sezerniert) erfolgt unter dem kombinierten Einfluss bestimmter Zytokine (IL-1 + IL-6 + TGF-β sowie möglicherweise IL-23). Die physiologische Rolle der T_H17-Zelle ist nicht ganz geklärt. Sie hat stark entzündungsfördernde Wirkung; außerdem ist sie am Zustandekommen von Autoimmunerkrankungen* beteiligt.

T-Gedächtniszellen verfügen im Vergleich zu naiven T-Zellen aufgrund eines anderen Musters an Rezeptoren für Zytokine und Chemokine über erweiterte Fähigkeiten: (1) Sie werden durch ein passendes Antigen viel leichter aktiviert, dies kann auch außerhalb eines lymphatischen Organs geschehen. T_H-Gedächtniszellen benötigen dafür nicht einmal IDZ, sondern andere professionelle APZ (z.B. Makrophagen, B-Zellen) sind ausreichend. (2) Sie lassen sich im Rahmen der Rezirkulation (S. 305) leichter in periphere Gewebe (z.B. Schleimhäute) locken, wo ihre Abwehrmaßnahmen unmittelbar erforderlich sind. (3) Wahrscheinlich teilen sie sich ab und zu auch ohne Antigen-Kontakt, wodurch der Zellvorrat lange erhalten bleibt.

Regulatorische T-Zellen (T_{reg}). Die natürlichen T_{reg}-Zellen (**nT_{reg}**) stellen eine eigene kleine Population von $CD4^+$-T-Lymphozyten dar, die wie die übrigen T-Zellen im Thymus geprägt werden. Unter bestimmten Bedingungen (u.a. TGF-β-Einfluss) können sich naive $CD4^+$-Lymphozyten auch in der Peripherie zu T_{reg}-Zellen differenzieren: induzierte T_{reg}-Zellen (**iT_{reg}**). T_{reg}-Zellen beiderlei Genese unterdrücken direkt oder indirekt zahlreiche Zellen und Vorgänge der angeborenen und adaptiven Immunabwehr. Dies hat den Zweck, überschießende Immunantworten zu verhindern, die Balance zwischen **Toleranz** und **Abwehr** zu halten sowie die immunologische **Selbst-Toleranz** zu wahren und somit Autoimmunerkrankungen zu verhindern. Die molekularen Wirkungsmechanismen der T_{reg}-Zellen sind vielfältig und noch nicht alle befriedigend geklärt. Für die Differenzierung von T_{reg}-Zellen ist u.a. der Transkriptionsfaktor Foxp3 unerlässlich. Die Bedeutung der T_{reg}-Zellen für den Menschen wird deutlich, wenn sie fehlen: Bei Funktionsverlust des Foxp3-Gens kommt es zu einer schon im Kleinkindalter tödlichen allgemeinen Autoimmunerkrankung (IPEX-Syndrom).

Mastzelle

Die Gewebsmastzelle (Abb. 13.**9**) ist eine freie Zelle, die überall im interstitiellen Bindegewebe vorkommt. Sie wird erst hier besprochen, weil sie die wichtigste Effektorzelle bei einem **allergischen Geschehen** ist. Es sei aber betont, dass es noch zahlreiche **andere Stimuli** für Mastzellen gibt, u.a. physikalische Traumen (Hitze, Kälte), Komplement-Faktoren, bestimmte Zytokine, Neuropeptide (S. 209).

Mastzellen stammen von hämatopoietischen Vorläufern aus dem Knochenmark ab (Verwandschaftsverhältnisse noch nicht genau geklärt). Sie sind besonders reichlich in der Nähe von Gefäßen und Nerven sowie in allen Schleimhäuten und unter der Epidermis zu finden. Sie zeichnen sich durch große Granula aus, die wegen des hohen Gehalts an polyanionischem **Heparin** (Hemmung der Blutgerin-

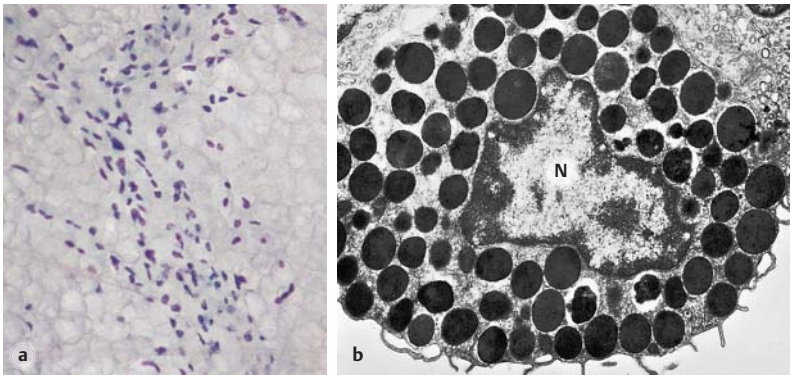


Abb. 13.9 **Mastzellen** (Ratte). **a** Mastzellen in der Subkutis, Häutchenpräparat, Toluidinblau-Färbung (bei pH 2). Beachte die große Zahl der Mastzellen, hier entlang einer Nerven-Gefäß-Straße. Sie sind überall im interstitiellen Bindegewebe so zahlreich, nur erkennt man sie bei Routine-Färbungen vor dem stark gefärbten Hintergrund nicht. Die hier verwandte Färbemethode (Toluidinblau bei pH 2, Anhang S. 602) ermöglicht ihre selektive Darstellung. **b** Im EM-Bild sind die großen Speichergranula zu sehen. **N**, Nukleus. Vergr. 75fach (a), 3000fach (b).

nung) und Chondroitinsulfat sehr stark basophil sind. Die Granula enthalten außerdem das biogene Amin **Histamin** sowie verschiedene Proteasen und Hydrolasen. Stimulierte Mastzellen entleeren ihre Granula per Exozytose und synthetisieren obendrein akut **Arachidonsäure-Derivate*** sowie diverse Zytokine und Wachstumsfaktoren. Viele Wirkstoffe der Mastzellen sind am Ablauf akuter Entzündungen beteiligt (S. 253).

Allergiker neigen zur vermehrten Bildung von **IgE-Antikörpern** (s. Tabelle 13.**1**, S. 291). Diese werden (mittels des Fc-Rezeptors für IgE) auf der Oberfläche von **Mastzellen** und **Basophilen** Granulozyten gebunden. Die Vernetzung der Antikörper durch erneut angebotenes Antigen ist ein starker Stimulus zur Freisetzung der oben genannten Stoffklassen. Dadurch wird innerhalb von Minuten eine **allergische Reaktion** (lokal oder systemisch) ausgelöst: u.a. Gefäßerweiterung (Rötung oder Schock); Erhöhung der Gefäßpermeabilität (Ödem, Schwellung); Tonuserhöhung der Bronchialmuskulatur (Asthma-Anfall); gesteigerte Drüsensekretion (z.B. Bronchial-, Tränen- und Nasendrüsen). Später: Anlockung anderer Abwehrzellen, z.B. Baso- und Eosinophiler, die den Zustand durch ihre eigenen Stoffe verschlimmern und unterhalten.

Immundefizienz. Ein angeborener oder erworbener Defekt im Netzwerk der Abwehr kann das ganze System nachhaltig schwächen. Am bekanntesten ist **AIDS** (*acquired immunodeficiency syndrom*), verursacht durch das **HIV 1** (*human immunodeficiency virus 1*), das vor allem **CD4$^+$-T-Zellen** befällt und zerstört. Das Virus benutzt zum Anheften an die Zielzellen das CD4-Molekül und zum Eindringen bestimmte Che-

mokinrezeptoren, die auf $CD4^+$-T-Zellen vorkommen. Die schließlich entstehende Immundefizienz zeigt, welche zentrale Bedeutung die T_H-Zellen für die gesamte Abwehr haben.

Glossar

Abkürzungen: APZ = Antigen-präsentierende Zelle. **CTL** = zytotoxische T-Zelle. **DZ** = Dendritische Zelle. **FDZ** = Follikuläre dendritische Zelle. **HEV** = Hoch-endotheliale Venole. **IDZ** = Interdigitierende dendritische Zelle. **Ig** = Immunglobulin (s.u.) **MHC**, s.u. **PALS** = periarterielle Lymphscheide. **T_H** = T-Helfer-Zelle. T_{reg} = regulatorische T-Zelle, **TZR** = T-Zell-Rezeptor. Weitere Abkürzungen s. „Zytokine" (S. 305).

Allergische Reaktion. Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp (Typ I), die durch an Mastzellen gebundene IgE-Antikörper vermittelt wird und *sofort* nach erneuter Exposition gegenüber dem Antigen (Allergen) auftritt. Die klinischen Zeichen werden durch Stoffe hervorgerufen, die u.a. aus Mastzellen, Basophilen und Eosinophilen freigesetzt werden. Näheres s. Mastzelle S. 302.

Antigen. Substanz, die als ganzes Molekül an B-Zell-Rezeptoren bzw. als Fragment an T-Zell-Rezeptoren gebunden wird und eine spezifische Immunantwort auslöst.

Antikörper. Synonym: Immunglobulin, s. dort.

Antimikrobielle Peptide. Oberflächen- und Drüsenepithelien sowie Leukozyten sezernieren – teils konstitutiv, teils nach Stimulierung – Peptide und Proteine, die Bakterien und Pilze abtöten oder im Wachstum hemmen. Beispiele: Defensine, Dermcidin, Cathelicidin, Psoriasin, Lactoferrin, Lysozym. Mechanismen: u.a. Bildung von Membranporen, Entzug von lebenswichtigen Faktoren, Zersetzung von Bakterien-Zellwänden.

Arachidonsäure-Derivate. Stark wirksame, kurzlebige Lokalhormone, die durch Enzymvermittlung aus Arachidonsäure, einer ungesättigten Fettsäure, gebildet werden: z.B. Prostaglandine (Schmerzauslösung), Prostacycline (Gefäßerweiterung), Leukotriene (Bronchokonstriktion), Thromboxane (Thrombozytenaggregation).

Autoimmunkrankheiten beruhen auf Versagen der Selbst-Toleranz, sodass Teile des adaptiven Immunsystems auf Selbst-Antigene reagieren, was Funktionsstörungen oder Zerstörung der Zielzellen nach sich zieht. Beispiele: *B-Zellen* (Autoantikörper): Pemphigus vulgaris (S. 34), Myasthenia gravis (S. 226), Basedow-Krankheit (S. 435). *T-Zellen:* Zellzerstörung durch CTL oder durch T_H-Zell-aktivierte Makrophagen; z.B. Multiple Sklerose (S. 192), Diabetes mellitus Typ I (S. 413).

CD-Moleküle. Eine internationale Nomenklatur für Oberflächenmoleküle („**c**luster of **d**ifferentiation") der Plasmamembran; der Nachweis von CD-Molekülen wird u.a. zur Charakterisierung von Zelltypen und ihren Entwicklungsstadien benutzt. Die CD-Liste umfasst zur Zeit > 300 verschiedene Moleküle.

Chemokine. *Chemo*taktisch wirksame Zyto*kine*, die u.a. von Abwehrzellen, Endothelzellen, Fibroblasten sezerniert werden und Abwehrzellen anlocken.

Co-Rezeptor, Co-Stimulator s. Rezeptor.

Dendritische Zellen (DZ). Ursprünglich ein deskriptiver Name: Zellen mit baumartigen langen Ausläufern. Es muss streng unterschieden werden zwischen (a) den Knochenmark-abhängigen, MHC-II-positiven DZ, die professionelle APZ für die T-Zellen sind und sich als IDZ in den T-Zonen niederlassen, wo sie vor allem naive T-Zellen aktivieren; (b) den follikulären dendritischen Zellen (FDZ) der B-Zonen, die den B-Zellen intaktes Antigen darbieten. Die Herkunft der FDZ ist nicht ausreichend geklärt. Unter „DZ" ohne weiteren Zusatz wird heute allgemein die Knochenmark-abhängige, MHC-II-positive DZ verstanden.

Immunglobulin (Ig) (Abb. 13.**2**). Ig sind Glykoproteine, die ein Antigen spezifisch binden. *Lösliche Ig* werden von Plasmazellen, den Abkömmlingen Antigen-stimulierter B-Zellen, als **Antikörper** sezerniert. *Ig als integrales Protein* der Plasmamembran: Antigen-Rezeptor der B-Zelle (Abb. 13.**2**). Ein Immunglobulin kann – bei identischer Antigen-Spezifität – in mehreren **Isotypen** (Klassen) auftreten, die für ganz unterschiedliche Funktionen spezialisiert sind (Tabelle 13.**1**).

Klon. Eine Familie von Zellen gemeinsamer Abstammung; Lymphozyten eines Klons sind im Rahmen der Reifung aus *einer* unreifen Zelle entstanden und tragen alle denselben Antigenrezeptor.

13

MHC-Moleküle. Integrale Plasmamembran-Proteine, mit deren Hilfe den T-Zellen kurze Antigenfragmente präsentiert werden (z.B. MHC-Klasse-II, Abb. 13.6). **M**ajor **h**istocompatibility **c**omplex = Genkomplex, dessen Genprodukte auch bestimmend für die Verträglichkeit transplantierter Gewebe sind.

Opsonierung. Dekoration der Oberfläche von Bakterien oder Wurmlarven mit Antikörpern. Diese werden mittels eines Fc-Rezeptors an der Oberfläche von Neutrophilen, Makrophagen oder Eosinophilen gebunden, was die Phagozytose erleichtert bzw. bei Eosinophilen die Entleerung der Granula auslöst. Es gibt auch **Antikörper-unabhängige Opsonine**, die denselben Effekt haben (z.B. bestimmte Komplementfaktoren und Surfactant-assoziierte Proteine, S. 346).

Rezeptor. Spezifische Bindungsstelle (im vorliegenden Zusammenhang meist ein Transmembranprotein an der Zelloberfläche) für die Anlagerung eines bestimmten Moleküls (Ligand, z.B. ein Antigen). Die Bindung an den Rezeptor löst eine Funktionsänderung der Zelle aus. **Co-Rezeptor:** Zusätzliche Bindungsstelle an einem Lymphozyten, die nicht mit dem Antigen sondern mit einem anderen Oberflächenmolekül der Partnerzelle reagiert, was dazu beiträgt, dass die Antigenbindung zur Aktivierung des Lymphozyten führt. Beispiel: CD4 (Abb. 13.**6**). **Co-Stimulator:** Molekül (z.B. Protein B-7) an der professionellen APZ, das (gleichzeitig mit der Antigen-Bindung) mit einem Co-Rezeptor (z.B. CD28) auf der Oberfläche der T-Zelle interagiert. Diese *akzessorischen* Interaktionen („2. Signal") unterstützen den Effekt der spezifischen Antigen-Bindung S. 297.

Zytokine im engeren Sinne: Lösliche Proteine, die der Kommunikation zwischen den Abwehrzellen dienen, werden nach entsprechender Stimulierung von T_H-Zellen, T_{reg}-Zellen, CTL, dendritischen Zellen, Makrophagen und anderen Abwehrzellen sowie von Mastzellen, Fibroblasten, Endothelzellen u.a. sezerniert. Die Wirkungen eines Zytokins sind meist auf mehrere Zelltypen gerichtet (pleiotrop) und überlappen sich mit den Wirkungen anderer Zytokine. In niedriger Konzentration dienen sie der physiologischen Regulierung von Abwehrmaßnahmen. Wenn sie sich in hoher Konzentration systemisch (über den ganzen Körper) verteilen, können sie tödliche Wirkungen haben (z.B. septischer Schock, S. 317). Zu den Zytokinen im weiteren Sinne zählen auch diverse **Wachstumsfaktoren**.

Abkürzungen für einige Zytokine und Wachstumsfaktoren

bFGF	= basic fibroblast growth factor (= FGF-2) (S. 275)
EGF	= epidermal growth factor (S. 84, 275)
GM-CSF	= colony-stimulating factor für Granulozyten/ Monozyten-Bildung (S. 281)
IFN-γ	= Interferon-γ
IGF	= insulin-like growth factor (S. 84, 424)
IL	= Interleukin
PDGF	= platelet-derived growth factor (S. 84, 270, 275)
TGF-β	= transforming growth factor-β
TNF	= Tumornekrosefaktor (S. 275)
VEGF	= vascular endothelial growth factor (S. 254)

13.2 Grundsätzliche histologische Organisation der sekundären lymphatischen Organe

Zu den sekundären lymphatischen Organen gehören die **Lymphknoten**, die **Milz** und die **Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe** (= **MALT**; z.B. Tonsillen, Peyer-Plaques). Sie alle besitzen ein Grundgerüst aus retikulärem Bindegewebe. Ihr auffälligstes histologisches Merkmal sind die **Lymphfollikel** (**B-Zone**). Die **T-Zone** ist zunächst weniger augenfällig, kann aber aufgrund ihrer Lokalisation und der hier liegenden **hoch-endothelialen Venolen** (Ausnahme: Milz) auch im konventionellen Präparat sicher identifiziert werden.

Aufgabe aller sekundären lymphatischen Organe ist die Bereitstellung eines geeigneten Mikromilieus, in dem wesentliche Vorgänge der adaptiven Abwehr ablaufen (Kap. 13.1). Die **histologischen Unterschiede** zwischen den sekundären lymphatischen Organen spiegeln die unterschiedlichen **Routen der Antigen-Zufuhr** wider: Die *Lymphknoten* erhalten die Antigene über die Lymphe, die *Milz* über den Blutweg, die Mitglieder des *MALT-Systems* durch das Oberflächenepithel hindurch.

Einige *Abkürzungen* s. Glossar S. 303

Das **Grundgerüst** der sekundären lymphatischen Organe besteht aus **retikulärem Bindegewebe** (S. 132), d.h. aus fibroblastischen Retikulumzellen (fRZ) und retikulären Fasern, die von den fRZ röhrenartig umscheidet sind (Abb. 8.**12** auf S. 133; Abb. 13.**15**). Die fRZ, die ständig mit den freien Zellen in Berührung stehen, erfüllen nicht nur mechanische Funktion, sondern sind auch mitbestimmend für die Zonengliederung des lymphatischen Organs: durch Chemokine dirigieren sie ankommende dendritische Zellen sowie T- und B-Zellen in bestimmte Regionen, die eben dadurch zur T- bzw. B-Zone werden.

13.2.1 B-Zone

Die B-Zone ist durch **Lymphfollikel** gekennzeichnet (Abb. 13.**10**); dies sind kugelförmige Anhäufungen von Lymphozyten. Die Follikel sind in üblichen Präparaten entweder homogen dunkel gefärbt und bestehen aus kleinen Lymphozyten mit dem typischen chromatindichten Kern (**Primärfollikel**). Oder sie besitzen ein auffallendes, helleres Zentrum (*Keimzentrum*), das von einem dunklen Lymphozytenmantel umgeben ist (**Sekundärfollikel**). Der Mantel ist oft asymmetrisch (an dem

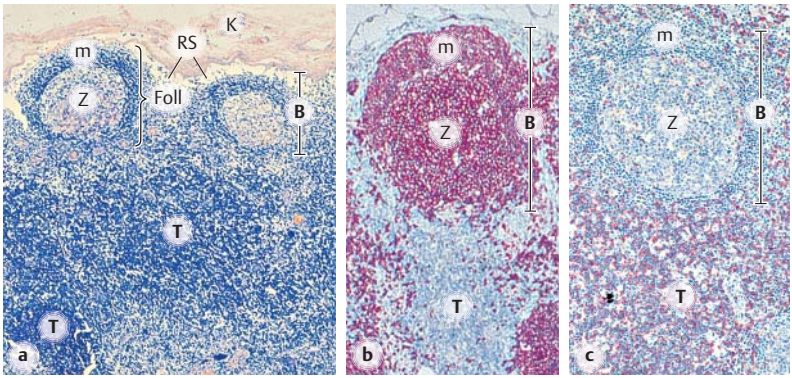


Abb. 13.**10** **B- und T-Zone** am Beispiel des Lymphknotens (Mensch). **a** Giemsa-Färbung. Die B-Zone wird durch die Follikel (**Foll**) repräsentiert, in diesem Bild zwei *Sekundärfollikel*, die aus Keimzentrum (**Z**) und Lymphozytenmantel (**m**) bestehen. Die T-Zone (**T**) liegt der B-Zone dicht benachbart und erscheint wegen der gleichmäßigen Verteilung der Lymphozyten homogen gefärbt. **K**, Kapsel. **RS**, Randsinus. **b** Die **B-Zellen** (*rot*) sind immunhistochemisch mittels eines Antikörpers gegen ein B-Zell-typisches Protein (CD 20) angefärbt. Sie liegen überwiegend im Lymphfollikel. **c** Die **T-Zellen** (*rot*) sind immunhistochemisch mittels eines Antikörpers gegen ein T-Zell-typisches Protein (CD 5) angefärbt. Einzelne T-Zellen kommen im Keimzentrum vor, die meisten liegen in der T-Zone. Präparate: H.H. Wacker und M.R. Parwaresch, Inst. f. Hämatopathol., Kiel. Vergr. 40fach (a), 50fach (b), 70fach (c).

der T-Zone zugewandten Follikelpol schmäler als gegenüber). Maßgebend für die Versammlung von B-Zellen zu Follikeln sind die **follikulären dendritischen Zellen** (**FDZ**, S. 297 und Abb. 13.**12**). Mittels eines speziellen Chemokins locken sie die B-Zellen in ihre Nähe.

Sekundärfollikel und Keimzentrum

Aus einem Primärfollikel entwickelt sich einige Tage nach Applikation eines T_H-abhängigen Antigens ein Sekundärfollikel dadurch, dass sich ein **Keimzentrum** bildet. Dieses ist das histologische Korrelat für wichtige Vorgänge bei der **T_H-abhängigen B-Zell-Antwort** (Abb. 13.**7**). Es kann nach Wochen bis Monaten wieder verschwinden. Auf dem Höhepunkt seiner Funktion zeigt das Keimzentrum (besonders bei Giemsa-Färbung) eine Gliederung in eine dunkle (zur T-Zone hin orientierte) und eine helle Region (Abb. 13.**11**). In der *dunklen Region* ereignen sich die **Mitosen** der Antigen-stimulierten B-Zellen (jetzt als Zentroblasten

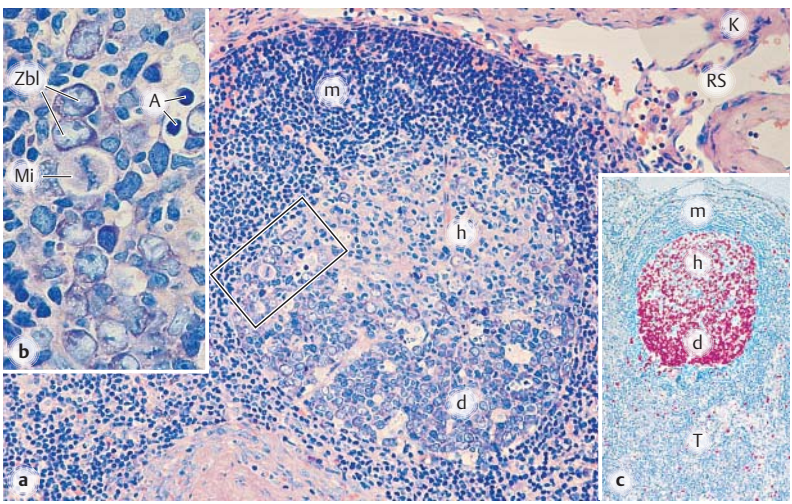


Abb. 13.**11** **Sekundärfollikel** im Lymphknoten (Mensch). **a** Giemsa-Färbung. Das Keimzentrum ist in dunkle (**d**) und helle (**h**) Region gegliedert. **m**, Lymphozytenmantel. **K** und **RS**, Kapsel und Randsinus des Lymphknotens. **b** Markierter Ausschnitt aus der dunklen Region bei höherer Vergrößerung. **A**, apoptotische Kerntrümmer in einem Makrophagen. **Mi**, Mitose-Figur. **Zbl**, Zentroblasten. **c** Darstellung der im Zellzyklus befindlichen Zellen (*rot*) mittels eines Antikörpers (S 5), der ein Proliferationsprotein im Zellkern erkennt. Die meisten proliferierenden Zellen liegen im Keimzentrum, am dichtesten in der dunklen Region. **T**, T-Zone. Herkunft der Präparate wie in Abb. 13.**10**. Vergr. 150fach, 500fach (links), 50fach (rechts).

bezeichnet) und die damit verbundenen somatischen Hypermutationen (S. 299) der Gene für die V-Region der Ig. In der *hellen Region* erfolgt die negative **Selektion** der Zellen mit nicht-passenden Ig sowie die **Differenzierung** der überlebenden Zellen zu Plasmazellvorstufen und B-Gedächtniszellen.

Im **Keimzentrum** ist mit folgenden Zellen zu rechnen, auch wenn man sie im konventionellen H.E.-Präparat nicht alle identifizieren kann.

- **Zentroblasten**, Nachkommen der Antigen-stimulierten B-Zellen, in der **dunklen** Region. Sie vermehren sich explosionsartig. Die Zellen zeigen einen mäßig basophilen Kern und stark basophiles Zytoplasma (Polyribosomen). Die Basophilie bedingt die starke Anfärbung der dunklen Region. Auf der Stufe der Zentroblasten geschehen die Mutationen zwecks Adaptation an das Antigen (S. 299). Die Zentroblasten werden zu
- **Zentrozyten.** Auf dieser Stufe erfolgt die Selektion. Die Zentrozyten steigen in die **helle** Region auf; ihr blasses Zytoplasma ist für die schwächere Anfärbung dieses Bereichs verantwortlich.
- Die **follikulären dendritischen Zellen** sind im konventionellen Präparat nur an ihrem hellen ovalen Kern zu erkennen. Sie bilden mit verzweigten Ausläufern (nur durch Spezialfärbungen oder ultrastrukturell darstellbar) in der **hellen** Region ein Gerüst für die freien Zellen (Abb. 13.**12**). An der Oberfläche der FDZ ist das native Antigen gebunden, das die B-Zell-Antwort ausgelöst hat und nun als „Mustervorlage" zur Selektion der Zentrozyten benutzt wird. Die Antigen-Bindung erfolgt mittels der Antikörper, die bei den initialen

13

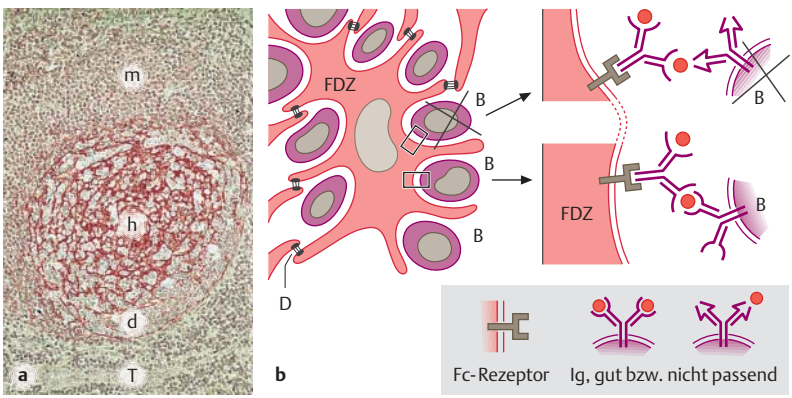


Abb. 13.**12** **Follikuläre dendritische Zellen** (**FDZ**). **a** **Sekundärfollikel** im Lymphknoten (Mensch). FDZ dargestellt (*rot*) mittels eines monoklonalen Antikörpers (KiM4). Die FDZ bilden mit ihren Ausläufern ein Netz, welches das Keimzentrum durchzieht, am dichtesten in der hellen (**h**), weniger dicht in der dunklen Region (**d**). **m**, Lymphozytenmantel. **T**, T-Zone. **b** **Antigen-Präsentation im Follikel** (Schema). Das Antigen wird im Komplex mit dem Antikörper, der an den Fc-Rezeptor der FDZ gebunden ist, zur Schau gestellt. Zentrozyten (bei der B-Zell-Antwort entstanden) mit nicht-passendem Antigenrezeptor gehen durch Apoptose unter, nur diejenigen mit dem höchst-affinen Rezeptor überleben. **D**, Desmosomen zwischen den FDZ-Fortsätzen. Aufnahme: K. Lennert, Inst. f. Pathol., Kiel. Vergr. 95fach.

Schritten der B-Zell-Antwort (S. 298) gebildet wurden. Langfristige Aufbewahrung von Antigen an der FDZ-Oberfläche dient auch der späteren, erneuten Aktivierung von B-Zellen. Die FDZ sind von zentraler Bedeutung für die Organisation des Lymphfollikels. Wenn die FDZ fehlen (z.B. nach Zerstörung im Verlaufe von AIDS), bricht die ganze Follikel-Architektur der B-Zone zusammen.

- Die **Makrophagen** können überall im Keimzentrum vorkommen. Sie räumen alle durch Apoptose untergegangenen Zellen ab. Man erkennt sie an den phagozytierten, stark angefärbten („tingiblen") *Kerntrümmern*, die sich vom hellen Zytoplasma abheben (Kerntrümmer-Makrophagen, „Sternhimmel-Makrophagen").
- **T-Helfer-Zellen** in geringer Zahl sind mittels immunhistochemischer Sonderfärbungen in der **hellen** Region nachzuweisen (Abb. 13.**10c**). Sie geben den positiv selektierten B-Zellen wichtige Überlebenssignale.
- Reife **Plasmazellen** sind im Keimzentrum nur **spärlich** vertreten, weil sie meist schon als Vorstufen **auswandern** und sich an anderen Orten niederlassen (z.B. Mark des Lymphknotens, rote Pulpa der Milz, Lamina propria der Schleimhäute). Langlebige Plasmazellen lassen sich vor allem im **Knochenmark** nieder und können hier über Monate und vielleicht Jahre Antikörper sezernieren.

Im **Lymphozytenmantel** liegen u.a. auswandernde Lymphozyten und durchreisende, nichtaktivierte Lymphozyten.

13.2.2 T-Zone

Die T-Zone liegt in enger Nachbarschaft zur B-Zone. Aufgrund der gleichmäßigen Verteilung der Lymphozyten erscheint sie recht homogen und fällt dem unerfahrenen Untersucher nicht sofort ins Auge. In üblichen Präparaten ist die T-Zone aufgrund folgender Merkmale zu identifizieren: (a) sehr typische Lokalisation innerhalb eines gegebenen lymphatischen Organs (s. Kap.13.**3**–13.**5**); (b) **hoch-endothheliale Venolen** (Abb. 13.**13**), die lediglich in der Milz fehlen. Funktionell sind außerdem die **interdigitierenden dendritischen Zellen** (**IDZ**) von großer Bedeutung für die T-Zone.

Interdigitierende dendritische Zellen (IDZ)

Die IDZ sind im histologischen Schnitt für das geübte Auge an ihrem hellen, häufig gewundenen Kern zu erkennen. Mit ihren verzweigten Ausläufern (nur durch Spezialverfahren darstellbar) bieten sie eine große Oberfläche für die Interaktion mit naiven T-Lymphozyten. Die IDZ sind die wirksamsten aller **professionellen Antigen-präsentierenden Zellen** nicht nur für $CD4^+$-Lymphozyten (Abb. 13.**6**, S. 296) sondern auch $CD8^+$-Lymphozyten (Kreuzpräsentation, S. 297). Besonders die *naiven* T-Zellen werden zwecks möglicher Antigenerkennung und Aktivierung für eine Weile durch Zelladhäsionsmoleküle an den IDZ festgehalten.

Hoch-endotheliale Venolen und Rezirkulation der Lymphozyten

Die hoch-endothelialen Venolen (**HEV**) (Abb. 13.**13**) entsprechen der **postkapillären Gefäßsstrecke**. Das Endothel bietet hier aufgrund von spezifischen Erkennungsmolekülen *ganz selektiv* den Lymphozyten die Möglichkeit zur Emigration vom Blut ins lymphatische Gewebe (über grundsätzliche Mechanismen der Emigration s. S. 276). Die HEV tragen ihren Namen wegen der für Blutgefäße sonst ganz unüblichen pflastersteinartigen Endothelzellen. Diese besitzen helle, runde Kerne, das Gefäßlumen ist oft kaum zu erkennen. In der Gefäßwand sind immer Lymphozyten (dichte Kerne) zu finden, die gerade bei der **Diapedese** (Durchwanderung) sind (stets in Richtung Extravasalraum). Die HEV sind ein histologisches Korrelat für die **Rezirkulation** der Lymphozyten.

Rezirkulation. Lymphozyten (T-Zellen in höherem Maße als B-Zellen) wechseln im Laufe ihres Lebens viele Male zwischen Intra- und Extravasalraum hin und her. Im Blut halten sie sich nur jeweils ca. eine Stunde auf. Nach Ausstieg aus dem Blut können die Lymphozyten – im Unterschied zu allen anderen Leukozyten – auf Umwegen wieder dorthin gelangen. **Reiseroute:** Verlassen des Blutes durch die Wand von postkapillären Venolen (HEV → lymphatische Gewebe; übliche postkapilläre Venole → Interstitium von nicht-lymphatischen Geweben); Aufenthalt im lymphatischen Gewebe oder Interstitium; per Lymphstrom von einem regionären Lymphknoten durch die Kette der nachgeschalteten Lymphknoten, schließlich über ein

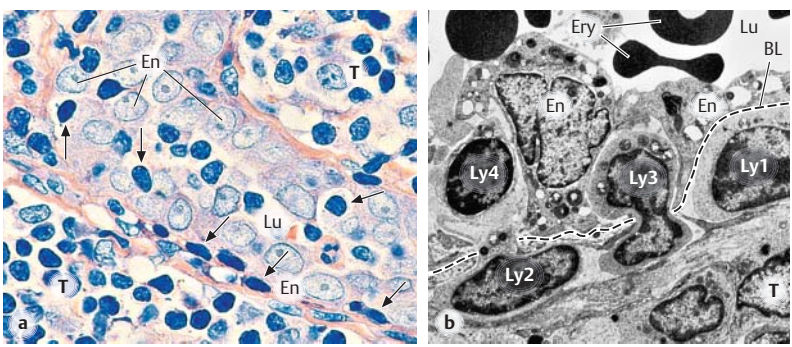


Abb. 13.13 **Hoch-endotheliale Venole in der T-Zone** des Lymphknotens (a, Mensch; b, Ratte). a Giemsa-Färbung. **En**, hohe Endothelzellen mit hellen Kernen, darunter (rot) die Basalmembran. Das Lumen (**Lu**) ist kaum zu erkennen. **Pfeile** weisen auf einige Lymphozyten, die die Gefäßwand durchwandern. **T**, Extravasalraum der T-Zone. b EM-Bild. Die Basallamina (**BL**) des Endothels ist nachgezeichnet. Vier Lymphozyten sind bei der Diapedese: 1 ist am weitesten und liegt zwischen BL und einem Perizytenausläufer, 2 hat noch einen Fuß in der BL, 3 ist halb durch die BL, 4 liegt noch oberhalb der BL. Vergr. 640fach (a), 2000fach (b).

Hauptlymphgefäß (z.B. *Ductus thoracicus*, Abb. 11.**1** auf S. 241) wieder in den großen Blutkreislauf; erneuter Ausstieg aus dem Blut usw.

Die **naiven T-Lymphozyten** kehren aus dem Blut vorzugsweise in die T-Zone eines sekundären lymphatischen Organs zurück. Dies erhöht die Chance, dass sie dort von einer IDZ ein passendes Antigen präsentiert bekommen und aktiviert werden. **T-Effektor-** und **T-Gedächtniszellen** (S. 299) streben ins Interstitium nicht-lymphatischer Gewebe. Dies erhöht die Chance, dass sie auf ein ihnen bekanntes Antigen stoßen und an Ort und Stelle eine Abwehrmaßnahme einleiten. Dabei können sie aufgrund von Chemokinen sogar die Art des Gewebes auswählen: z.B. aus der Schleimhaut *eines* Darmabschnitts in die Schleimhaut des gesamten Darmes, aus *einer* Hautregion in die gesamte Hautdecke.

Die Rückkehr der Lymphozyten in eine bestimmte Art von Lokalität wird als „Heimfinden" (**„Homing"**) bezeichnet und beruht auf der Adhäsion zwischen Lymphozyt und Gefäßendothel: **Homing-Rezeptoren** auf den Lymphozyten, entsprechende Liganden (**„Adressine"**) auf dem Gefäßendothel. Die Ortsselektivität kommt dadurch zustande, dass die Lymphozyten je nach Funktionszustand unterschiedliche Homing-Rezeptoren tragen und die Endothelien je nach Region und in Abhängigkeit von Vorgängen im „Hinterland" (z.B. Stimulus durch pathogene Keime) unterschiedliche Adressine zur Schau stellen.

13.3 Lymphknoten

Lymphknoten sind als eine Kette von **Filterstationen** in das **Lymphgefäßsystem** eingeschaltet. Die Lymphe wird über zahlreiche zuführende Lymphgefäße (**Vasa afferentia**) in einen Lymphknoten eingeleitet, fließt langsam durch die **Lymphsinus** des Lymphknotens und verlässt ihn über wenige **Vasa efferentia**; eine Umgehungsstraße gibt es nicht. *Regionäre* Lymphknoten erhalten die Lymphe und die darin transportierten Antigene und Zytokine als erste direkt aus einem Organ oder umschriebenen Gebiet; *Sammellymphknoten* sind nachgeschaltete Stationen, die von bereits vorgereinigter Lymphe erreicht werden. Von praktischer Bedeutung sind die Lymphknoten nicht zuletzt deswegen, weil sie häufig Sitz von lymphogenen Tumormetastasen sind. **Histologisch** ist der Lymphknoten in **Rinde** (Cortex, B-Zone), **Parakortikalzone** (T-Zone) und **Mark** gegliedert.

Lymphe. Interstitielle Gewebsflüssigkeit (aus dem Blut stammend, s. S. 253) sammelt sich als Lymphe in blind beginnenden Lymphkapillaren, wird in größere Lymphgefäße weitergeleitet und gelangt nach Passage zahlreicher hintereinander geschalteter Lymphknotenstationen über ein Hauptlymphgefäß (z.B. *Ductus thoracicus*) wieder ins Blut. Bezüglich der **Zusammensetzung** ähnelt die Lymphe zunächst der interstitiellen Flüssigkeit in der Umgebung und enthält wenige Zellen. Bei Passage eines Lymphknotens werden Immunglobuline hinzugefügt. Die Zellkonzentration ist in der efferenten Lymphe jeweils höher als in der afferenten. Die Zelltypen in der Lymphe sind (mit absteigender Häufigkeit): T-Lymphozyten >> Langerhans-Zellen und sonstige dendritische Zellen > Makrophagen > B-Lymphozyten.

13.3.1 Histologische Organisation

Lymphknoten sind etwa nierenförmig, ihre Größe liegt meist im Millimeterbereich. Der Lymphknoten wird von einer *Kapsel* aus kollagenem Bindegewebe umgeben, Ausläufer der Kapsel ragen als *Trabekel* radiär in das Organ hinein (Abb. 13.**14**). An der konvexen Seite des Organs durchbrechen zahlreiche zuführende Lymphgefäße (*Vasa afferentia*) die Kapsel. Am *Hilum* („Pforte" des Organs) auf der konkaven Seite treten einige abführende Lymphgefäße (*Vasa efferentia*) aus, hier ist auch die Ein-und Austrittspforte für die Blutgefäße.

Der **Weg der Lymphe** durch den Lymphknoten verläuft durch **Lymphsinus**. Diese „Hauptverkehrsstraßen" sind folgendermaßen angeordnet: Die Vasa afferentia münden in einen großen flachen Raum, den **Randsinus** (Marginalsinus), der sich unter der Kapsel ausdehnt (Abb. 13.**10**, 13.**15**). Von ihm aus ziehen **Intermediärsinus** radiär durch die Rinde und setzen sich in das Labyrinth der weitlumigen **Marksinus** fort. Diese vereinigen sich am Hilum und entlassen die Lymphe in das Vas efferens. Im Sinuslumen kommen vor allem Lymphozyten und Makrophagen vor. Flache **Sinusendothelzellen** (wahrscheinlich verwandt mit Lymphgefäßendothelien, S. 256) bilden die Auskleidung. Solche Zellen erstrecken sich auch kreuz und quer durch das Lumen, sodass eine große Oberfläche zustandekommt, an der die Lymphe langsam vorbeifließt. Freie Zellen durchwandern die Sinuswände in beiden Richtungen. Die das Sinuslumen durchspannenden Endothelzellen und ebenso die fibroblastischen Retikulumzellen im Parenchym des Lymphknotens werden gestützt durch retikuläre Fasern, die sie mit Zellfortsätzen umhüllen (Abb. 8.**12c** auf S. 133; Abb.**13.15c**). Dadurch entstehen röhrenartige Räume, die ein gesondertes Kompartiment des Extrazelluärraumes darstellen. Dieses Netz von **„Rohrleitungen"** (engl. *conduits*) dient wahrscheinlich als Verteilersystem, durch das lösliche Stoffe (Antigene, Zytokine) aus der afferenten Lymphe den dendritischen Zellen der T-Zone und den Endothelzellen der HEV sehr rasch zugeführt werden können.

Im **Parenchym** (auch als Pulpa bezeichnet) können **Rinde** (*Cortex*), **Parakortikalzone** und **Markstränge** unterschieden werden. Die Rinde enthält die Follikel und entspricht der **B-Zone**. Die Parakortikalzone, unmittelbar markwärts von den Follikeln gelegen, entspricht der **T-Zone**. Hier sind auch die HEV zu finden. In den Marksträngen siedeln sich vorzugsweise kurzlebige Plasmazellen sowie Makrophagen an (Abb. 13.**16**). Ansammlungen von Makrophagen in den Marksträngen sind besonders deutlich in **anthrakotischen Lymphknoten** zu sehen, welche Lymphe aus der Lunge empfangen und aufgrund der Speicherung von Kohlepartikeln in den Makrophagen schon makroskopisch schwarz erscheinen (S. 346).

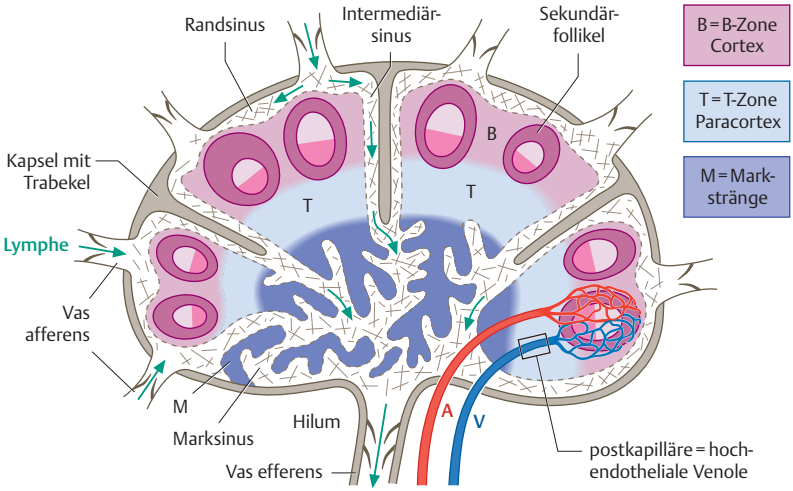


Abb. 13.14 **Lymphknoten** (Schema). Die Lymphfollikel sind relativ viel zu groß dargestellt.

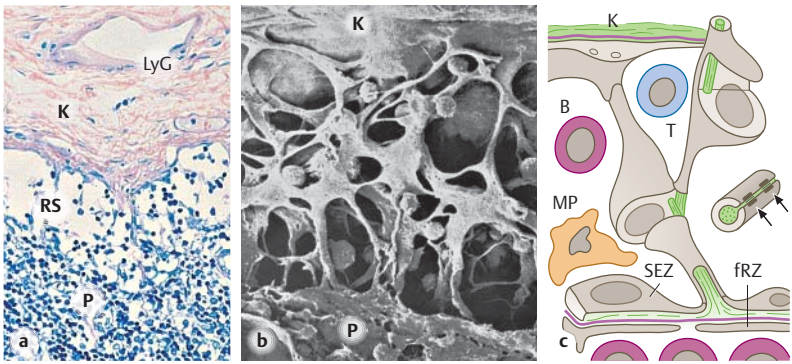


Abb. 13.15 **Randsinus des Lymphknotens**. Der Randsinus (**RS**) wird (genau wie die übrigen Sinus) von Sinusendothelzellen (**SEZ**) ausgekleidet und durchzogen; im Lumen B- und T-Zellen sowie Makrophagen (**MP**). **K**, Kapsel. **LyG**, Anschnitt eines Lymphgefäßes in der Kapsel. **P**, Pulpa. **a** Giemsa-Färbung. **b** Raster-EM-Bild. **c** Vergr. 150fach (a), 600fach (b). b aus Fujita et al. [25] **c** Schema. Die den Sinus durchspannenden Endothelzellen halten sich an retikulären Fasern (*grün*) fest und umhüllen diese völlig, (Absicherung der Hüllen durch Haftkontakte, *Pfeile*). Die SEZ sind von einer Basallamina (*violett*) unterlagert. Zur Pulpa hin folgt eine lückenhafte Abdeckung aus Fortsätzen fibroblastischer Retikulumzellen (**fRZ**).

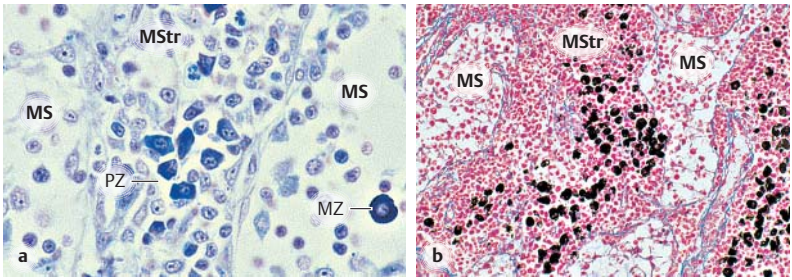


Abb. 13.16 **Markstränge** (MStr) **und Marksinus** (MS) **des Lymphknotens**. **a** **PZ**, ein Nest von sechs Plasmazellen. **MZ**, Mastzelle im Sinus. Giemsa-Färbung; Meerschweinchen. **b** **Anthrakotischer Lymphknoten** vom Lungen-Hilum (Mensch). In den MStr liegen zahlreiche Kohle-beladene Makrophagen, die aus der Lunge stammen. Azan. Vergr. 480fach (a), 100fach (b).

13.4 Milz

Die Milz ist eine in das Blutgefäßsystem eingeschaltete Filterstation. Sie besteht aus zwei makroskopisch erkennbaren Kompartimenten, der weißen und roten Pulpa. Die **weiße Pulpa** ist das lymphatische Gewebe. Hier lösen Antigene, die im *Blut* zirkulieren, Immunreaktionen aus. Die **rote Pulpa** wird von einem Labyrinth weitlumiger venöser Sinusoide durchzogen und dient u.a. der Aussonderung alter und veränderter Blutzellen („Blutzellmauserung"). Eine Besonderheit der Milz besteht darin, dass ein beträchtlicher Teil des durchfließenden Blutes eine Strecke im *Extravasalraum* zurücklegen muss, ehe es Anschluss an die venösen Sinusoide bekommt.

Einige *Abkürzungen* s. Glossar S. 303

Makroskopie. Die Milz (Gewicht ca. 150 g) liegt intraperitoneal im linken Oberbauch. Sie besteht aus weichem Gewebe (**Pulpa**), das von einer dünnen Organkapsel umgeben wird. Ausläufer der Kapsel (**Trabekel**, Balken) ziehen in das Organ hinein, unterteilen es unvollständig in Segmente und dienen den großen Blutgefäßen als Lager (Trabekelgefäße, s.u.). Auf der Schnittfläche von frischem Milzgewebe erkennt man hellgraue, ca. 1 mm große Pünktchen (in ihrer Gesamtheit die **weiße Pulpa)**, die gleichmäßig verteilt in dunkelrotes Gewebe (**rote Pulpa**) eingebettet sind. Die rote Pulpa macht etwa 75 % des Organvolumens aus.

13.4.1 Histologische Organisation

Das Grundgerüst der Milz ist wie bei anderen lymphatischen Organen aus fibroblastischen Retikulumzellen aufgebaut und durch retikuläre Fasern stabilisiert. Die Fasern sind überall von den Ausläufern der Retikulumzellen abgedeckt (Abb. 8.**12**, S. 133). Dies ist wichtig, da bloß-liegende Kollagenfibrillen die Thrombozyten bei Passage der extravasalen Transitstrecke zur Adhäsion veranlassen und die Blutgerinnung auslösen würden.

Gefäße

Am Hilum treten die großen Äste der **A. splenica** in das Organ ein. Von ihnen entspringen Zweige, die in den bindegewebigen Balken verlaufen: **Trabekelarterien** (Abb. 13.**17**). Diese unterscheiden sich von den dort ebenfalls liegenden **Trabekelvenen** durch den Wandbau: Die Arterien besitzen im Gegensatz zu den Venen eine erkennbare muskuläre Media. Seitenäste der Trabekelarterien verlassen die Bindegewebsstraßen und betreten die weiße Pulpa: Sie werden nun von einer Manschette aus lymphatischem Gewebe (periarterielle Lymphscheide, **PALS** s.u.) umgeben und heißen **Zentralarterien**, obwohl sie, bezogen auf die *Lymphfollikel* (s.u.), oft exzentrisch liegen. Die Zentralarterie gibt radiäre Zweige ab, die durch das lymphatische Gewebe hindurch zur roten Pulpa ziehen und hier möglicherweise offen enden. Nach Erreichen der **venösen Sinusoide** – der Weg dorthin wird unten besprochen – gelangt das Blut direkt oder über kurze **Pulpavenen** in die Trabekelve-

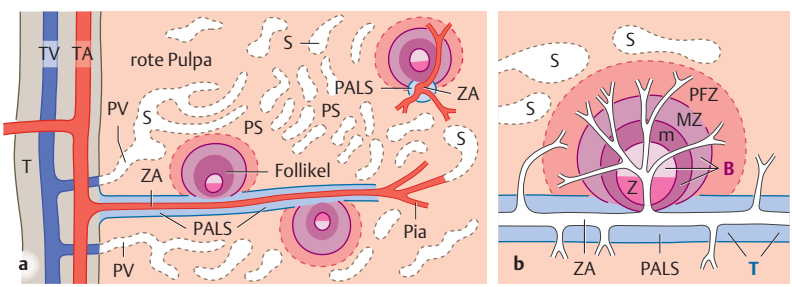


Abb. 13.**17** **Histologische Organisation der menschlichen Milz** (Schema). **a** Übersicht. **b** Vergrößerung. **T**, Trabekel. **Gefäße**: **TA**, **TV**, Trabekelarterie und -vene. **ZA**, Zentralarterie; in a sind die radiären Äste der längsgeschnittenen ZA (unten) weggelassen, die Äste der quergeschnittenen ZA (oben) sind gezeigt. **Pia**, Pinselarterie. **S**, Sinusoid. **PV**, Pulpavene. **Weiße Pulpa**: **PALS** (periarterielle Lymphscheide, *blau* = T-Zone) sowie Follikel und Marginalzone (**MZ**) (*purpur* = B-Zone). **Z**, Keimzentrum. **m**, Lymphozytenmantel. **Rote Pulpa**: Perifollikuläre Zone (**PFZ**), Sinusoide und Pulpastränge (**PS**, überall zwischen den Sinusoiden). Näheres s. Text.

nen, von dort in die **V. splenica** und über die **Pfortader** schließlich in die Leber (S. 393).

Die Zentralarterien werden nach Verlassen der PALS durch kurze Arterien der roten Pulpa fortgesetzt, die sich nicht immer dichotom (d.h. in zwei Äste) sondern gelegentlich auch in zahlreiche kleine Äste (*Pinselarterien*) aufspalten. Die Arterien und Arteriolen der roten Pulpa münden schließlich in Kapillaren (in Abb. 13.**17** nicht gezeigt), die in den Pulpasträngen (S. 318) verlaufen und wahrscheinlich überwiegend offen enden. In der perifollikulären Zone (s.u.) kommen Kapillaren vor, die mit einer Makrophagen-Manschette (Schweigger-Seidel-Hülse) umgeben sind (*Hülsenkapillaren*). Ihre Funktion ist nicht ausreichend geklärt. – *Efferente Lymphgefäße* beginnen blind in der weißen Pulpa, laufen entlang den Zentralarterien in Richtung Trabekel und münden hier in größere Lymphwege. Empfänger der Lymphe sind die am Milzhilum gelegenen Lymphknoten. Afferente Lymphbahnen hat die Milz nicht.

Weiße Pulpa und perifollikuläre Zone

Die Organisation der weißen Milzpulpa beim Menschen unterscheidet sich in einigen Einzelheiten von der bei anderen Säugern, insbesondere bei den sehr gut untersuchten kleinen Nagern. Die folgende Darstellung basiert auf Befunden an der **menschlichen Milz**.

13

Die weiße Pulpa besteht aus drei Anteilen:

- **Periarterielle Lymphscheide** (PALS) (überwiegend T-Lymphozyten),
- **Lymphfollikel** (überwiegend B-Lymphozyten),
- **Marginalzone** (überwiegend B-Lymphozyten).

Die **PALS** ist in der menschlichen Milz eine recht dünne Manschette entlang der Zentralarterie. Sie ist gekennzeichnet durch ein konzentrisches Gerüst aus fibroblastischen Retikulumzellen (mit Myofibroblasten-Eigenschaft), in dem T-Lymphozyten liegen; sie entspricht der **T-Zone** und besitzt IDZ.

Angelagert an die PALS findet man **Lymphfollikel**, die in der menschlichen Milz die Hauptmasse der weißen Pulpa ausmachen (Abb. 13.**18**). Sie besitzen FDZ und sind Teil der **B-Zone**. Ihre Beschaffenheit zeigt starke interindividuelle Unterschiede je nach Antigenexposition der Milz. So können die Follikel entweder ein blühendes Keimzentrum aufweisen (eher bei jüngeren Menschen zu finden), Reste von verdämmernden Zentren zeigen oder (oft bei älteren Erwachsenen) ganz ohne Keimzentrum sein.

Die **Marginalzone** ist in der menschlichen Milz vor allem um die Follikel herum ausgebildet. Im H.E.-gefärbten Präparat hebt sie sich als etwas hellere Lymphozyten-reiche Zone vom dunklen Mantel des Follikels ab; sie enthält vorwiegend B- aber auch T-Lymphozyten (Funktionen s.u.). Die Grenze zwischen Lymphozytenmantel und Marginalzone ist beim Menschen (im Gegensatz zur Ratte) *nicht* durch einen Sinusoid markiert.

Die **perifollikuläre Zone** gehört bereits zur *roten Pulpa*, ist aber funktionell eng mit der weißen Pulpa verbunden. Der Extravasalraum kann mit Erythrozyten vollgestopft sein, was sich dadurch erklären lässt, dass hier Arteriolen offen enden. Die

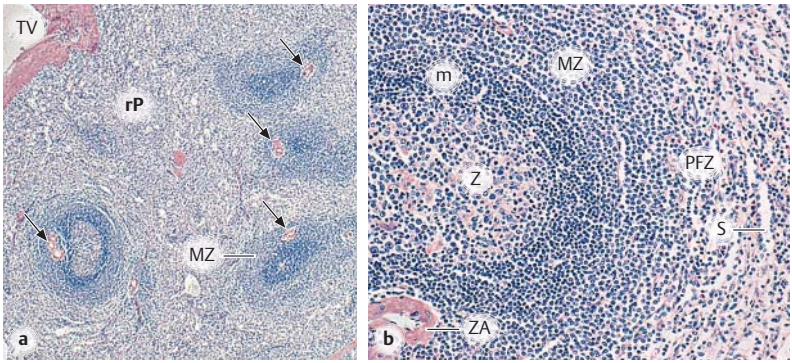


Abb. 13.18 **Weiße und rote Milzpulpa**. a Links ein Sekundärfollikel, rechts drei vermutlich tangential angeschnittene Follikel (Keimzentrum nicht zu sehen, möglicherweise gar nicht vorhanden); jeder Follikel ist von einer helleren Marginalzone (**MZ**) umgeben. **Pfeile** weisen auf quer geschnittene Zentralarterien. Die rote Pulpa (**rP**) ist von unzähligen Sinusoiden (**S**) durchsetzt, die wie kleine „Risse" aussehen. **TV**, Trabekelvene. b Sekundärfollikel. **Z**, Keimzentrum. **m**, Lymphozytenmantel. **PFZ**, Perifollikulärzone. **ZA**, Zentralarterie. H.E. Vergr. 19fach (a), 100fach (b).

Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten gelangen wahrscheinlich von hier weiter in die Pulpastränge (s.u.). Die T-Zellen wandern, geleitet von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen auf den fibroblastischen Retikulumzellen, in die PALS; die B-Zellen streben in die Follikel. Außerdem ermöglicht die offene Zirkulation den Zellen der weißen Pulpa den raschen Zugriff auf im Blut zirkulierende Antigene.

In der Milz kommen keine HEV vor, sie sind wegen der offen endenden Arteriolen für die Lymphozyten-Rezirkulation auch nicht nötig. Nach Aufenthalt in der weißen Pulpa kehren die ausgestiegenen Lymphozyten über die rote Pulpa ins Blut zurück; Lymphbahnen der Milz sind für die Rezirkulation von geringer Bedeutung.

Funktion der weißen Milzpulpa. Neben den Funktionen, die allen sekundären lymphatischen Geweben gemeinsam sind, kommt der weißen Pulpa eine Sonderaufgabe zu: In der **Marginalzone** halten sich spezielle B-Zellen auf, die die Gefahr einer schweren **Sepsis** vermindern helfen: Sie können – unabhängig von der Mithilfe durch T_H-Zellen – sehr rasch IgM-Antikörper gegen **Polysaccharide aus Bakterienzellwänden** (z.B. Meningokokken, Pneumokokken) bilden. Die oft tödliche Sepsis wird u.a. durch im Blut zirkulierende Bakterienbestandteile ausgelöst. Durch sie werden Makrophagen und andere Zellen zur Sekretion bestimmter Zytokine angeregt (z.B. TNF), welche lokal zwar hilfreich für die Abwehr sind, bei hoher Konzentration und systemischer Verteilung jedoch verheerende Wirkung haben. Für Menschen ohne Milz (S. 320) besteht ein erhöhtes Risiko, einem septischen Schock zu erliegen (**OPSI**, *overwhelming post-splenectomy infection*)

Rote Pulpa

Die rote Pulpa besteht aus **Pulpasträngen** und dazwischen liegenden **venösen Sinusoiden** (Abb. 13.**19**). Der lange wissenschaftliche Streit über die Blutzirkulation in der menschlichen Milz ist heute folgendermaßen entschieden: Es gibt sowohl die „geschlossene" als auch die „offene" Zirkulation. Im ersten Fall besteht eine kontinuierliche Verbindung zwischen dem Ende des arteriellen Schenkels und den venösen Sinusoiden; im anderen Fall münden Arteriolen und Kapillaren offen in das Retikulum der Pulpastränge, und die Blutzellen müssen durch Endothelschlitze Eingang in die Sinusoiden finden. Wie groß die relativen Anteile der beiden Wege sind, ist nicht ausreichend geklärt.

Pulpastränge und venöse Sinusoide. Die Pulpastränge bestehen aus einem weitmaschigen Netz von **Retikulumzellen**, in dem sich Plasmazellen und zahlreiche **Makrophagen** niedergelassen haben (Abb. 13.**20**). Die Maschen des Netzes sind voll von freien Blutzellen, die „hoffen", aus dem Extravasalraum in die Sinusoide zu gelangen. Dies sind weitlumige Blutgefäße, ausgekleidet von längs orientierten **Endothelzellen**, zwischen denen echte Schlitze bestehen. Die Basalmembran ist auf schmale Streifen reduziert, welche die Sinusoide reifenartig umgeben (**Ringfasern**, aus Basallamina, Adhäsionsproteinen und Kollagenfibrillen bestehend). Die Ringfasern sind von Ausläufern der Retikulumzellen bedeckt und an den retikulären Fasern der Pulpastränge verankert, was der Offenhaltung der Sinusoide dient.

Druckgradienten verursachen einen stetigen Flüssigkeitsstrom durch die Endothelschlitze in die Sinusoide hinein, von dem die Blutzellen, vor allem die nicht eigenbeweglichen Erythro- und Thrombozyten, mitgenommen werden. Die Passage

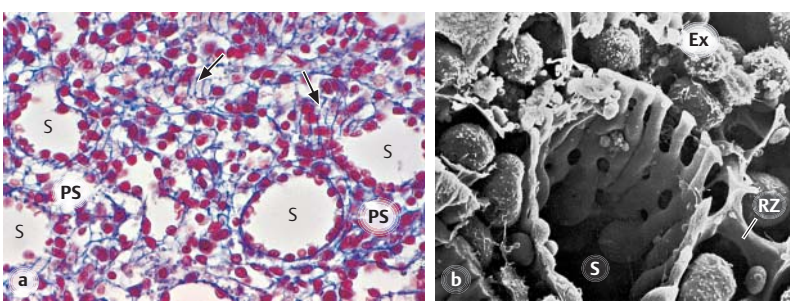


Abb. 13.19 **Rote Milzpulpa**. a Azanfärbung. **S**, Sinusoid. **PS**, Pulpastränge. Die Ringfasern aus Basalmembran-Material sind bei Tangentialschnitten als blaues Gitterwerk zu erkennen (**Pfeile**). b Raster-EM-Bild. Die Schlitze zwischen den Endothelzellen sind zu erkennen. Im Extravasalraum (**Ex**) der roten Pulpa freie Zellen und der Ausläufer einer Retikulumzelle (**RZ**). Vergr. 400fach (a), 1200fach (b). b aus Bargmann [7].

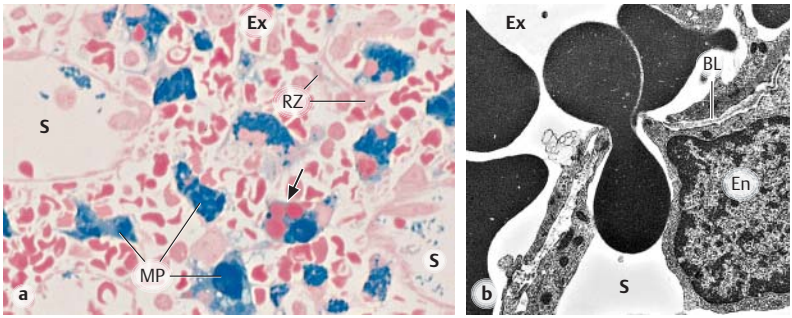


Abb. 13.20 **Rote Milzpulpa** (Ratte). **a Eisenspeicherung** in den Makrophagen (**MP**). Berlinerblau-Reaktion am Semidünnschnitt (Nachweis von Eisen, Gegenfärbung mit Safranin). [Die *blauen* (= eisenhaltigen) Einschlüsse in den MP rühren allerdings im Fall dieses Tieres nicht nur vom Erythrozytenabbau her, sondern auch von einer intravenösen Injektion von Eisen-Dextran, das von den Makrophagen endozytiert und gespeichert wird]. Im Extravasalraum (**Ex**) außerdem viele Erythrozyten sowie Retikulumzellen (**RZ**). **S**, Sinusoid. Der **Pfeil** weist auf einen MP, in dem drei kurz zuvor phagozytierte Erythrozyten (*rot*) erkennbar sind. **b Passage eines Erythrozyten** durch die Wand eines Sinusoids (EM). **En**, Kern einer Endothelzelle. **BL**, Basallamina (Ringfaser), nach außen abgedeckt durch einen Retikulumzell-Ausläufer. Vergr. 560fach (a), 7000fach (b).

durch die engen **Endothelschlitze** gelingt allerdings nur, wenn die Erythrozyten ausreichend verformbar sind. Die verlängerte Verweildauer unflexibler (alter) sowie abnorm geformter Erythrozyten in den Pulpasträngen erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass sie von einem Makrophagen erfasst und phagozytiert werden. Diese gezielte **Aussortierung alter Erythrozyten** wird weiter gefördert durch altersabhängige biochemische Änderungen der Zelloberfläche (bessere Erkennung durch die Makrophagen).

Die **Makrophagen** zerlegen die phagozytierten Erythrozyten; die meisten chemischen Bausteine werden im allgemeinen Stoffwechsel wiederverwendet. Das **Eisen** wird von den Makrophagen gespeichert (gebunden an das zytosolische Protein **Ferritin**) und auf dem Blutweg (mittels des Eisentransport-Proteins **Transferrin**) den erythropoietischen Zellen des Knochenmarks zurückgereicht. Das toxische Abbauprodukt des Porphyringerüsts (**Bilirubin**) aus dem Hämoglobin wird auf kürzestem Wege der Leber zugeführt (S. 404), wo es wasserlöslich gemacht und als grüner **Gallenfarbstoff** mit der Galle ausgeschieden wird.

Hämolytische Anämien: Verminderung der Erythrozytenzahl aufgrund verkürzter Lebensdauer. Jede Veränderung der Erythrozyten, die entweder den Eintritt in die Sinusoide behindert (Formabweichungen, z.B. Kugelzellen, S. 268) oder die Phagozytose durch Makrophagen begünstigt (z.B. Autoantikörper oder Immunkomplexe auf der Plasmamembran der Erythrozyten), verkürzt die Lebensdauer der Zellen und führt zur hämolytischen Anämie. Bei erblich bedingten Formabweichungen hilft nur die chirurgische Entfernung der Milz (Splenektomie); dadurch entfällt der für Kugelzellen nachteilige Reusenmechanismus der roten Milzpulpa. Die Aussortierung alter Erythrozyten wird dann von den Kupffer-Zellen der Leber und den Makrophagen des Knochenmarks übernommen, die auch schon normalerweise zu >50 % hieran beteiligt sind. Die hämolytische Anämie ist oft von einem **hämolytischen Ikterus** begleitet: Gelbsucht infolge des erhöhten Anfalls von Bilirubin (s.o.), dem die metabolische Kapazität der Leberzellen nicht gewachsen ist (S. 404).

13.5 Mukosa-assoziierte lymphatische Gewebe (MALT)

In der **Lamina propria** verschiedener Schleimhäute (z.B. Verdauungs- und Respirationtrrakt) gibt es Herde von organisiertem lymphatischem Gewebe (*mucosa-associated lymphoid tissues*, **MALT**), das grundsätzlich nach dem üblichen Muster aufgebaut ist: Gerüst aus retikulärem Bindegewebe, **B-Zone** (Follikel), **T-Zone** zwischen den Follikeln. Spezifische Merkmale des MALT-Systems sind (a) die enge räumliche und funktionelle Beziehung zum Epithel (**Follikel-assoziiertes Epithel, FAE**); (b) die Ausstattung des Epithels (zumindest in der Darmschleimhaut) mit besonderen Zellen (**M-Zellen**), die die Antigene durch das Epithel schleusen und dem lymphatischen Gewebe zugängig machen; (c) Produktion von vorzugsweise **IgA-Antikörpern**, die auf die Epitheloberfläche transportiert werden und hier als „Schutzanstrich" gegen mikrobielle Krankheitserreger wirken.

Einige MALT-Mitglieder sind eigenständige Organe oder organartige Formationen: **Tonsillen** (Mandeln), **Peyer-Plaques** der Darmschleimhaut. In allen Schleimhäuten können außerdem **solitäre Lymphfollikel** vorkommen, am zahlreichsten im Kolon und Rektum. Unabhängig vom MALT sind in der Lamina propria aller Schleimhäute überall Zellen der angeborenen und adaptiven Abwehr diffus verteilt, die sich stellenweise sogar bis ins Epithel vorwagen.

Einige Teile des MALT werden manchmal nach ihrer Lokalisation mit eigenen Namen versehen, z.B. GALT (gut-associated), BALT (bronchus-associated), NALT (nasal-associated), CALT (conjunctiva-associated) usw.

Vorbemerkung zu einer spezifischen Funktion des MALT-Systems. Im Gegensatz zu den übrigen sekundären lymphatischen Geweben wird das MALT, insbesondere das des Darmes, nicht nur mit pathogenen Erregern konfrontiert; vielmehr stammen die meisten Antigene, mit denen die Mukosa zu tun hat, aus der normalen Bakterienflora und der Nahrung und lösen normalerweise *keine* Immunantwort aus. Eine wichtige Aufgabe der Mukosa besteht

darin, die Aktivität des MALT so zu beeinflussen, d.h. gegebenenfalls zu bremsen, dass das **Gleichgewicht zwischen Toleranz und Verteidigung** gewahrt bleibt. Über mögliche Mechanismen s. S. 389.

13.5.1 Tonsillen

Die Eingänge in den Epi- und Mesopharynx sind vom **lymphatischen Rachenring** (Waldeyer-Ring) umgeben. Seine wichtigsten Anteile sind die Tonsillen: die paarige *Tonsilla palatina* (Gaumenmandel), die jeweils unpaarige *Tonsilla lingualis* (Zungenmandel, am Zungengrund) und *Tonsilla pharyngealis* (Rachenmandel, am Rachendach) sowie die paarige *Tonsilla tubaria* (Tubenmandel, an der Mündung der Tube), die sich nach kaudal in die *„Seitenstränge“* fortsetzt. Zur Topographie s. Bücher der Makroskopischen Anatomie.

Tonsilla palatina. Die Gaumenmandel liegt beidseits in einer von den Gaumenbögen begrenzten Nische und ist in der Tiefe durch eine Bindegewebskapsel gegen die Rachenwand abgegrenzt (Abb. 13.**21**). Von der Kapsel ziehen feine Septen in das Organ. Die zerklüftete freie Oberfläche ist von unverhorntem mehrschichtigem Plattenepithel überzogen, das sich in ca. 20 tiefe Einstülpungen (**Krypten**) fortsetzt. Im Lumen der Krypten liegen meist Reste von toten Zellen (abgeschilferte Epithelzellen, Abwehrzellen), solches Material wird unter dem Begriff **Detritus** („Abrieb“) zusammengefasst. Dicht unter dem **Kryptenepithel** sind **Sekundärfollikel** (*B-Zone*) aufgereiht, die meist ein großes Keimzentrum besitzen (Abb. 13.**22**). Der Lymphozytenmantel ist zum Epithel hin kappenartig verbreitert. Die Region zwischen den Follikeln (**interfollikuläre Zone**) entspricht der *T-Zone*.

Bemerkenswert ist das Epithel, das über die Kuppen der Follikel hinwegzieht (**FAE**): Die Architektur des Plattenepithels erscheint hier aufgelöst, der Zellverband ist zu einem weitmaschigen Netz umgewandelt und mit freien Zellen (Lymphozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen sowie Granulozyten) durchsetzt, die Basallamina ist vielfach unterbrochen. Die Abdeckung gegen das Kryptenlumen besteht aus wenigen Schichten platter Epithelzellen. Ob M-Zellen, wie sie im Darm (s.u.) eindeutig nachgewiesen sind, auch in den menschlichen Tonsillen vorkommen, ist umstritten. Die Mechanismen der transepithelialen Antigenzufuhr sind nicht ausreichend geklärt.

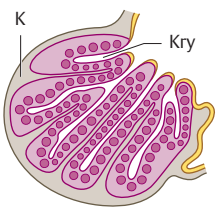


Abb. 13.**21** **Tonsilla palatina** (Frontalschnitt, Schema). **K**, bindegewebige Kapsel. **Kry**, Krypten. In den Kryptenwänden sitzen zahlreiche Lymphfollikel. Die freie Oberfläche (*gelb*) ist mit mehrschichtigem unverhorntem Plattenepithel bedeckt.

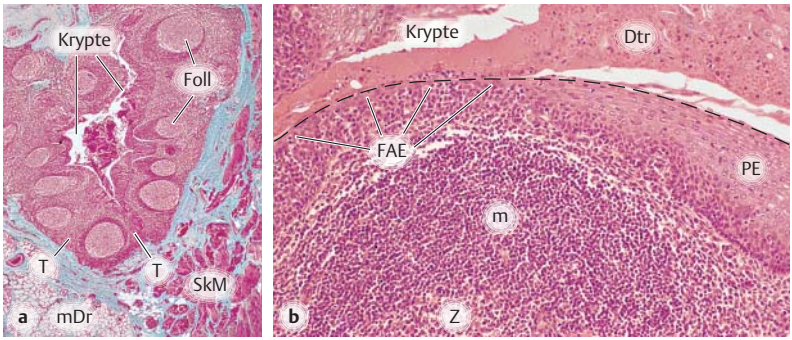


Abb. 13.22 **Tonsilla palatina** (Mensch). a Krypte im Schrägschnitt. **Foll**, Follikel (B-Zone), interfollikulär die T-Zone (**T**). **mDr**, muköse Drüsen. **SkM**, Skelettmuskulatur. b **Follikel-assoziiertes Epithel** (**FAE**) und Übergang zum originären mehrschichtigen Plattenepithel (**PE**). Die gestrichelte Linie deutet die Epitheloberfläche an, die zufällig stellenweise von Detritus (**Dtr**) überlagert ist. Die Auflockerung und Verschmälerung des FAE im Vergleich zum originären PE ist zu erkennen. **Z**, Keimzentrum. **m**, Lymphozytenmantel. Azan (a), H.E. (b). Vergr. 9fach (a), 100fach (b).

13

Als **Tonsilla lingualis** wird die Gesamtheit des am Zungengrund liegenden lymphatischen Gewebes bezeichnet. Sie ist grundsätzlich wie die Gaumenmandel gebaut, nur sind die Krypten weniger tief.

Die **Tonsilla pharyngealis** liegt im Rachendach am Beginn des Epipharynx. Ihre Oberfläche weist unregelmäßige Falten auf und ist mit **respiratorischem Epithel** bedeckt. Auch hier ist das FAE mit freien Zellen durchsetzt. Möglicherweise kommen hier M-Zellen vor. Diese Mandel ist bis zum Schulkind-Alter sehr aktiv, bei Erwachsenen ist sie meist atrophisch.

Die Tonsillen sind wegen ihrer exponierten Lage häufig Sitz von viralen und bakteriellen Entzündungen (**Tonsillitis**): Schmerzen, Schwellung, Rötung, Austritt von Eiter aus den Kryptenmündungen (klinisch sichtbar als gelbe „Stippchen"). – Die Rachenmandel kann bei Kindern so stark hypertrophieren (**Adenoide**), dass die Nasenatmung dauerhaft beeinträchtig ist. Behandlung: chirurgische Entfernung.

13.5.2 Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (GALT)

Die **Lamina propria** des gesamten Verdauungstraktes ist reich besiedelt mit diffus verteilten Abwehrzellen aller Art, ferner kann sie überall solitäre Lymphfollikel (überzogen von FAE) enthalten. Schließlich gibt es ganze Aggregate von Lymph-

follikeln, die ihre breiteste Ausdehnung in der Wand von **Ileum** und **Appendix vermiformis** erreichen (*Noduli lymphoidei aggregati*, **Peyer-Plaques**). Auch diese sind primär in der Lamina propria lokalisiert, können sich aber bis in die Submukosa ausdehnen (Abb. 16.**12b** und 16.**14** auf S. 386, 390). Die B-Zone ist wiederum durch die Follikel repräsentiert, die T-Zone liegt in den interfollikulären Regionen.

Der Gipfel jedes Follikels ist kuppelartig (*„Dom“*) von Propriagewebe bedeckt, das viele freie Zellen enthält und vom **Domepithel** überzogen wird (Abb. 13.**23**). Dieses weist als **FAE** mehrere Besonderheiten auf: Es fehlen Zotten, Krypten, Becherzellen; der Muzin-Überzug fehlt oder ist sehr dünn. Zwischen den Enterozyten sitzen **M-Zellen**, die allerdings im Routinepräparat nicht sicher zu identifizieren sind. Die M-Zellen tragen im Gegensatz zu den Enterozyten keine Mikrovilli sondern nur kurze Mikroplicae.

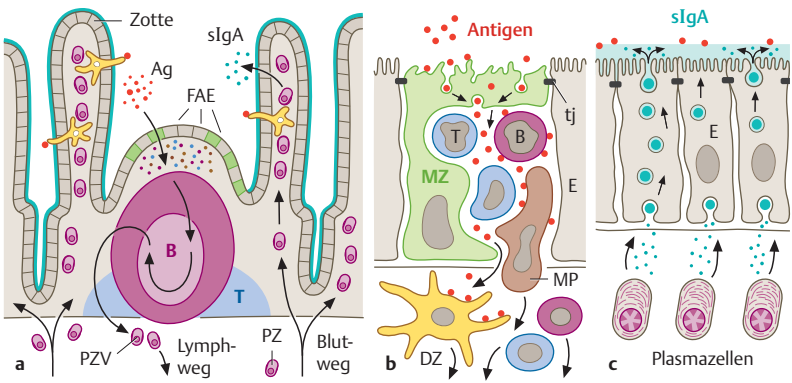


Abb. 13.**23** **Anfangs- und Endstrecke der GALT-Funktion** am Beispiel der Ileum-Schleimhaut. **a** Übersicht. **b** Antigenzufuhr durch die M-Zelle. **c** Sekretion von IgA. — Follikel (**B**-Zone), darüber der „Dom“ mit freien Zellen und dem Domepithel (**FAE**, Follikel-assoziiertes Epithel), darin die M-Zellen (**MZ**, *grün*). Zufuhr des Antigens (**Ag**, *rot*) mittels Transzytose durch die M-Zellen; außerdem durch dendritische Zellen (*gelb*), die lange Fortsätze in das Darmlumen vorschieben und Antigene einfangen. Wanderung der Immunzellen ins lymphatische Gewebe. Die humorale Immunantwort (nicht gezeigt) führt zur Bildung von Plasmazell-Vorläufern (**PZV**), Auswanderung über den Lymphweg, systemische Verteilung über den Blutweg; Niederlassung der reifen Plasmazellen (**PZ**) in der Lamina propria und Produktion von IgA; Transzytose von IgA durch die Enterozyten (**E**); sIgA-Schutzanstrich auf der Mukosa-Oberfläche. **T**, T-Zone neben dem Follikel. **DZ**, Dendritische Zelle. **MP**, Makrophage. **tj**, Tight junction. **sIgA**, sekretorisches IgA. Vgl. Abb. 5.**12a**, S. 58.

13.5.3 Abwehrfunktion des MALT

Ein wesentliches Endresultat der MALT-Aktivitäten (Abb. 13.**23**) ist gut bekannt: Es besteht darin, dass sämtliche von der Außenwelt erreichbaren Epithelien (Schleimhäute, exokrine Drüsen) mit einem „Schutzanstrich" aus IgA-Antikörpern (z.B. gegen Mikroorganismen) versehen werden. Die IgA, gebildet von subepithelialen Plasmazellen, werden von den Epithelzellen per Transzytose auf die apikale Oberfläche befördert (Abb. 5.**12a**, S. 58). Hier werden die Antigene und Mikroorganismen innerhalb der aufliegenden Schleimschicht bzw. in den Drüsensekreten durch IgA vernetzt, noch ehe sie sich an die Epithelzellen anheften können. Auch in der Muttermilch sind IgA enthalten; sie dienen dem Schutz des kindlichen Verdauungs- und Atemtraktes.

Weniger klar sind die Mechanismen des Antigen-Transfers durch die intakte Epithelbarriere. Lediglich für die Darmmukosa sind die Mechanismen weitgehend geklärt: Die **M-Zellen** transferieren die nativen Antigene (zwecks Information des Immunsystems der Mukosa) per **Transzytose** durch die Epithelschranke. Außerdem fangen **intraepitheliale dendritische Zellen** Antigene ein.

13

Der **„afferente Schenkel"** der adaptiven Mukosa-Abwehr im Darm wird also vor allem durch die M-Zellen repräsentiert; sie schleusen die apikal endozytierten Antigene – vorbei an den Lysosomen – durch den flach ausgezogenen Zellleib hindurch. In den geräumigen Buchten am basalen Pol der M-Zellen liegen Lymphozyten, Makrophagen und dendritische Zellen (DZ). Sie nehmen die Antigene in Empfang und wandern damit ins lymphatische Gewebe, wo die Immunantwort in Gang gesetzt wird. Außerdem arbeiten DZ bei der Antigen-Gewinnung mitarbeiten: Zu diesem Zeck schieben sie – außerhalb der FAE-Regionen – lange Fortsätze zwischen den Enterozyten hindurch bis in das Darmlumen vor. Möglicherweise sind es gerade diese DZ, die – wenn sie „nützliche" Darmbakterien oder andere nichtpathogene Antigene eingefangen haben – dafür sorgen, dass die lymphatische Abwehrmaschine sich **tolerant** verhält anstatt potentiell gewebsschädigende Maßnahmen zu ergreifen.

„Efferenter" Schenkel: Die entstandenen Plasmazellvorstufen verteilen sich über den Lymph- und Blutweg (s. Rezirkulation S. 310) auf die Lamina propria der *gesamten Darmmukosa*. Hier sezernieren sie nach Reifung zu **Plasmazellen** IgA (durch ein Verbindungsprotein zu IgA-Dimeren gekoppelt). Die **Enterozyten** transportieren die Antikörper mit Hilfe eines Poly-Ig-Rezeptors per Transzytose von basal nach apikal und entlassen es unter Mitgabe eines Stücks vom Rezeptorprotein (Sekret-Komponente) als **sekretorische IgA** auf die Oberfläche (Abb. 5.**12a**, S. 58). Die anhängende Sekret-Komponente verlängert die Lebensdauer der IgA (Verhinderung der raschen proteolytischen Spaltung). Nach demselben Prinzip werden auch die Schleimhäute der anderen Organsysteme sowie die exokrinen Drüsen geschützt. Die Immunantwort und der IgA-Schutz gegen ein bestimmtes Antigen sind oft in demjenigen Organsystem am stärksten, in dem die Antigen-Exposition stattfand.

Die M-Zellen der Darmschleimhaut sind das Tor für die Aufnahme von oral applizierten Impfstoffen (**Schluckimpfung**), aber leider auch für einige pathogene Bakterien (z.B. *Salmonella typhi*, Erreger des **Typhus**) und Viren (z.B. *Poliovirus*, Erreger der Poliomyelitis = **Kinderlähmung**), die im Körper Unheil anrichten, ehe sie von der Abwehr gebändigt werden können. Über die Bedeutung von intraepithelialen DZ für das Eindringen des AIDS-Virus s. S. 511.

13.6 Thymus

Der Thymus (Bries) liegt im oberen Mediastinum vor dem Herzbeutel. Er erreicht sein höchstes absolutes Gewicht (ca. 20–30 g) bei Kindern. Nach Abschluss der Pubertät bildet er sich rasch bis auf kleine Reste zurück (*Involution*) und wird weitgehend durch Fettgewebe ersetzt (*Thymusrestkörper*).

Der Thymus, das **primäre lymphatische Organ des T-Zell-Systems**, besteht im Gegensatz zu den sekundären lymphatischen Organen aus einem **epithelialen Grundgerüst**, das schon in der frühen Fetalzeit von Lymphozytenvorstufen der T-Linie besiedelt wird (**Thymozyten**). Die Reifung der Thymozyten zu T-Lymphozyten, die einerseits **immunkompetent** gegen Fremdantigene reagieren, aber sich zugleich **tolerant** gegenüber „Selbst"-Antigenen verhalten, verläuft unter der Regie der Thymusepithelzellen. Dafür ist ein enger Kontakt zwischen beiden Zellarten erforderlich. Ohne regelrechten Thymus kommt es nicht zur Ausbildung eines funktionierenden Immunsystems, da es keine immunkompetenten T-Zellen gibt.

Entwicklung. Die paarigen Organanlagen entwickeln sich zu den beiden *Lappen* des Thymus, die später in der Mediane bindegewebig verwachsen. Das Thymusepithel stammt aus dem ventralen **Endoderm** der 3. Schlundtasche. Ob auch das Ektoderm der 3. Schlundfurche einen Beitrag zum Thymusepithel leistet, ist umstritten. In die anfangs rein epitheliale Thymusanlage wandern von der 9. Woche an lymphatische Vorläuferzellen aus den fetalen Blutbildungsstätten (Dottersack, Leber, Milz) und später aus dem Knochenmark ein und verteilen sich (dann als **Thymozyten** bezeichnet) zunächst gleichmäßig zwischen den Epithelzellen; von der 17. Woche an liegen die Thymozyten in der Peripherie des Organs (Rinde) sehr viel dichter als im Zentrum (Mark). Von dieser Zeit an ist der Thymus voll differenziert.

13.6.1 Histologische Organisation des kindlichen Thymus

Das Thymusparenchym ist in Rinde und Mark gegliedert (Abb. 13.**24**). In der **Rinde** liegen die **Thymozyten**, die wie kleine Lymphozyten aussehen, dicht gepackt; daher färbt sich die Rinde stark an. Das **Mark** erscheint blasser, da hier die Epithelzellen vorherrschen. Der Thymus wird von einer dünnen bindegewebigen Kapsel überzogen, von der gefäßführende *Septen* bis zur Rinden-Mark-Grenze in die Tiefe ziehen und das Parenchym unvollständig in *Pseudoläppchen* unterteilen. Diese erscheinen im Schnitt oft isoliert; tatsächlich aber bildet das Mark einen durchgehenden Kern, lediglich die Rinde wird durch die bindegewebigen Septen eingekerbt.

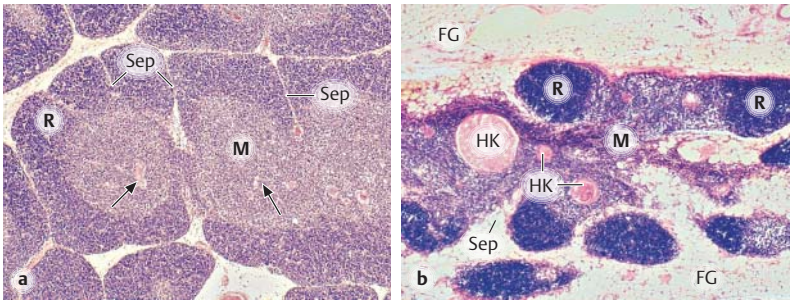


Abb. 13.**24** **Thymus** eines Kindes **a** und eines Erwachsenen **b**. **R**, Rinde. **M**, Mark. **Sep**, gefäßführende Bindegewebssepten. In **b** sind die Septen verbreitert, die Rinde stark reduziert, das Thymusgewebe von Fettgewebe (**FG**) umgeben, die Hassall-Körper (**HK**) größer als in **a** (**Pfeile**). H.E. Vergr. 42fach.

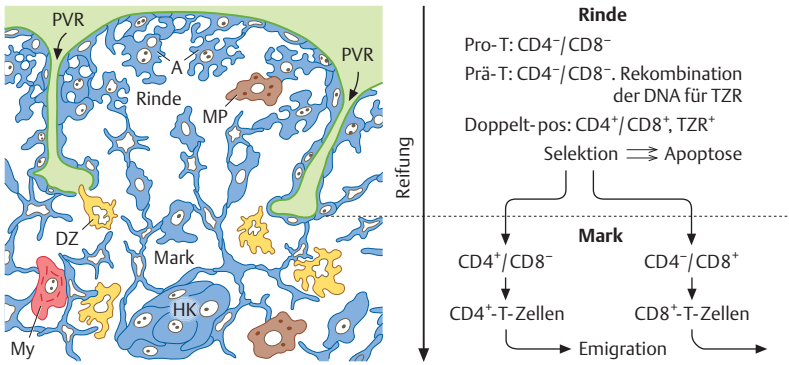


Abb. 13.**25** **Epitheliales Grundgerüst des Thymus** (Schema; Thymozyten weggelassen). *Blau:* alle Epithelzellen einschließlich der subkapsulären Zellen, „Ammenzellen" (**A**) und Hassall-Körperchen (**HK**). Makrophagen (**MP**) *braun*, dendritische Zellen (**DZ**) *gelb*, Myoidzelle (**My**) *rot*, extrathymisches Bindegewebe *grün*. **PVR**, Perivaskuläre Räume in den Bindegewebssepten. Während der Reifung wandern die Thymozyten von der Rinde ins Mark. Rechts kurze Angabe der Reifestufen und Ereignisse (s. auch Abb. 13.**4**, S. 293). **TZR**, T-Zell-Rezeptor.

Die **Thymusepithelzellen** (Abb. 13.**25**) besitzen *Zytokeratinfilamente* (S. 30) und sind durch *Desmosomen* untereinander verbunden. Eine geschlossene subkapsuläre Schicht von Epithelzellen mit nach außen weisender Basallamina grenzt überall den intrathymischen Raum gegen den extrathymischen Bindegewebsraum ab.

Die übrigen Epithelzellen bilden in Rinde und Mark mit langen Ausläufern ein **dreidimensionales Netz**, in dem die Thymozyten liegen. Im Routinepräparat sind die kortikalen Epithelzellen wegen der gewaltigen Überzahl der Thymozyten schwer zu erkennen (Epithelzellen: helle Kerne; Thymozyten: dunkle Kerne). Mit Spezialmethoden wurde gezeigt, dass die Epithelzellen der äußeren Rinde („*Ammenzellen*") die Thymozyten regelrecht umhüllen.

Im Mark können die Epithelzellen eosinophile Aggregate bilden (**Hassall-Körperchen**), indem sie sich zwiebelschalenartig umeinander legen. Bei größeren Hassall-Körperchen sind die zuinnerst gelegenen Zellen oft zu homogenem Material degeneriert. Die Hassall-Körperchen entstehen schon während der Fetalzeit und nehmen später an Größe zu. Ihre Funktion ist nicht endgültig geklärt. Möglicherweise haben sie eine Bedeutung für die Bildung von natürlichen regulatorischen T-Zellen (nT_{reg}) (S. 301)

Andere Zellen des Thymus sind zwar im herkömmlichen Paraffinschnitt nicht eindeutig zu erkennen, aber erwähnenswert: (a) *Makrophagen* (Abräumung misslungener Thymozyten, s.u.); (b) *dendritische Zellen* im Mark (Antigen-Präsentation); (c) *myoide Zellen* mit Myofilamenten (Funktion unbekannt, aber wahrscheinlich von Bedeutung bei Entstehung der Myasthenia gravis, S. 226).

Die **Blutgefäße** treten an der *Rinden-Mark-Grenze* von den Bindegewebssepten in das Thymusparenchym ein. Die von dort entspringenden kortikalen Kapillaren werden von Epithel umscheidet (Fortsetzung der subkapsulären Epithelschicht). Diese Epithelscheide zusammen mit dem geschlossenen Kapillarendothel wird als histologisches Korrelat der *Blut-Thymus-Schranke* angesehen (Abschirmung der Rinde gegenüber im Blut zirkulierenden Fremdantigenen). Die Wirksamkeit einer solchen Schranke wird inzwischen angezweifelt. Die Gefäße des Markes sind nicht eingescheidet (hier Einstieg der reifen T-Zellen ins Blut zwecks Abtransport, s.u.).

13.6.2 Funktion des Thymus

Der Thymus liefert das geeignete Mikromilieu für die Proliferation und Reifung der Thymozyten zu **immunkompetenten** aber **selbst-toleranten T-Lymphozyten**. Die Reifungsschritte sowie die Wanderung der reifenden Zellen sind in Abb. 13.**4** (S. 293) und Abb. 13.**25** summarisch aufgeführt. Diese Vorgänge werden von den **Thymusepithelzellen** durch Zyto- und Chemokine gesteuert. In der **Rinde** wird überprüft, ob die Thymozyten funktionierende T-Zell-Rezeptoren (TZR) ausgebildet haben, die die körpereigenen MHC-Moleküle erkennen; nur diese Thymozyten überleben (*positive Selektion*). Im **Mark** werden den Thymozyten von den Epithelzellen zahlreiche körpereigene Antigene (s.u.) dargeboten. Alle Thymozyten, deren TZR hohe Affinität zu diesen Selbst-Antigenen besitzen, werden aussortiert: *negative Selektion*, Tod durch Apoptose (Abb. 6.**1b**, S.71), Beseitigung durch Makrophagen (Abb. 5.**10** und 6.**8c** auf S.55 bzw. 86). Nur 3–5 % der Thymozyten überleben schließlich und werden als reife T-Zellen in die Blutzirkulation entlassen.

Ein wichtiger Mechanismus bei der negativen Selektion zwecks **Erwerb der Selbst-Toleranz** besteht darin, dass die medullären Thymusepithelzellen eine riesige Anzahl von Genen exprimieren, die sonst ausschließlich und jeweils spezifisch in den einzelnen *nicht*-thymischen Geweben exprimiert werden (*promiscuous gene expression*). Dadurch werden den künftigen T-Zellen sehr viele Selbst-Antigene vorgeführt, die sie später in der Peripherie antreffen werden aber nicht binden dürfen.

Die fortschreitende Reifung der T-Zellen lässt sich nicht morphologisch, sondern nur durch den Nachweis der TZR und der Oberflächenmarker des CD-Systems verfolgen. Die unreifsten Stufen liegen in der äußeren Rinde. Mit zunehmender Reifung steigen die Zellen ins Mark ab, wandern durch die Venolenwände in den Blutstrom und siedeln sich in sekundären lymphatischen Organen an.

Altersinvolution des Thymus

Die Rückbildung des Thymus beginnt mit Ende der Pubertät und schreitet bis zur 5. Lebensdekade fort. Kleine Reste von echtem Thymusgewebe bleiben aber bis ins höchste Alter bestehen, d.h. Reifung von undifferenzierten T-Zell-Progenitoren findet, wenn auch in abnehmendem Maße, zeitlebens im Thymus statt.

Bei der Involution verliert das ganze Organ an Masse; am stärksten ist die Rinde betroffen, während das Mark als dünner, zusammenhängender Strang erhalten bleibt (Abb. 13.**24b**). Dort, wo Thymusgewebe verschwindet, übernimmt Fettgewebe den Platz. Dieses dehnt sich im extrathymischen Raum aus, die Zellen des intrathymischen Kompartiments, begrenzt durch das subkapsuläre Epithel, bleiben weiterhin unter sich.

Mikroskopierhilfe: Histologische Erkennung der lymphatischen Organe

Sekundäre Organe: Lymphfollikel.
Organspezifische Merkmale:

- **Lymphknoten:** Gliederung in Rinde und Mark, System der Lymphsinus (insbesondere Rand- und Marksinus). Keine sofort auffallende Beziehung der Blutgefäße zum lymphatischen Gewebe.
- **Milz:** Bindegewebige Trabekel mit größeren Blutgefäßen. Weiße Pulpa ziemlich gleichmäßig verteilt. Räumliche Beziehung zwischen Zentralarterien und lymphatischem Gewebe sofort auffallend. Blut-Sinusoide. Keine Lymphsinus.
- **Tonsillen:** Krypten (Achtung: Mündung der Krypten oftmals nicht in der Schnittebene); in den Kryptenwänden viele Sekundärfollikel; Struktur mit strategischer Bedeutung: Follikel-assoziiertes Epithel (FEA). Umgebung: Skelettmuskulatur und muköse oder gemischte Drüsen.
- **Peyer-Plaques:** s. Kapitel Darm

Unterscheidung der einzelnen Tonsillen: Größe, Tiefe der Krypten, Epitheltyp.
- *T. palatina*: die größte Tonsille mit den tiefsten Krypten; mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel.
- *T. lingualis*: kurze Krypten; Plattenepithel s.o.
- *T. pharyngealis*: keine Krypten, nur unregelmäßige Falten; mehrreihiges Zylinderepithel mit Kinozilien.

Primäres Organ: Thymus
- *infantil*: Gliederung in Pseudoläppchen; Rinde, Mark, Hassall-Körperchen (HK); Achtung: *Scheinbar* isoliert liegende quer geschnittene Pseudoläppchen nicht mit sekundären Lymphfollikeln verwechseln!
- *adult*: Parenchym stark reduziert, besonders die Rinde; große HK; viel Fettgewebe in der Umgebung des Thymusgewebes.

14 Atmungsorgane

Die **Lunge** (*Pulmo*) dient dem *Gasaustausch zwischen Blut und Luft.* Bei der Passage durch den kleinen Kreislauf (Abb. 11.**1**, S. 241) nimmt das Blut O_2 aus der Luft der **Alveolen** (Lungenbläschen) auf und gibt CO_2 ab. Der Gasaustausch geschieht rein passiv durch *Diffusion* und verläuft um so effektiver, je größer die Austauschflächen, je kürzer die Diffusionsstrecken und je höher die Konzentrationsgradienten zwischen den Kompartimenten Luft und Blut sind. Im Bereich der Alveolen liegen die beiden Kompartimente auf einer Gesamtfläche von über 100 m^2 eng benachbart, nur getrennt durch die **Blut-Luft-Schranke**. Die Gradienten für O_2 und CO_2 werden durch ständig wiederholte Auffrischung der Alveolarluft aufrecht erhalten: *Ventilation* (Belüftung) der Alveolen durch Ein- und Ausatmung.

Den Alveolen sind die **Atemwege** als *konduktive (Luft-leitende) Einrichtungen* vorgeschaltet. Sie liegen teils extrapulmonal (Nasenhöhle, Rachen, Kehlkopf, Luftröhre, Hauptbronchien), teils intrapulmonal (**Bronchialbaum** mit Bronchien und Bronchiolen). Bei der Passage durch die Atemwege wird die Luft durch den Geruchssinn kontrolliert und durch die Schleimhäute erwärmt, angefeuchtet und weitgehend gereinigt.

14.1 Atemwege

14.1.1 Allgemeine Bauprinzipien

Die Atemwege sind von einer charakteristischen Schleimhaut ausgekleidet und werden durch Versteifungen in der Wand offen gehalten. Nasenhöhle und Rachen sind von Knochen umgeben, die Wand der tieferen Atemwege (mit Ausnahme der distalen Abschnitte) enthält ein Stützgerüst aus Knorpel. Die Schleimhaut ist an vielen Stellen fest mit der Unterlage verwachsen, was ebenfalls die Offenhaltung der Atemwege begünstigt.

Die **Schleimhaut** *(Tunica mucosa*) besteht aus *Lamina epithelialis* und bindegewebiger *Lamina propria* und trägt (bis auf wenige lokale Ausnahmen, s.u.) mehrreihiges hochprismatisches **Flimmerepithel mit Becherzellen**, so genanntes **respiratorisches Epithel** (Abb. 7.**3d** auf S. 99, 14.**2b**). Näheres über die verschiedenen Zelltypen S. 339. In der Lamina propria oder in tieferen Wandschichten liegen **seromuköse Drüsen** (Endstücke tubuloazinös; mit Myoepithelzellen versehen), die im Gegensatz zu den Becherzellen *innerviert* sind (Parasympathikus: Steigerung der Drüsenaktivität). Die Becherzellen und Drüsen sezernieren **Muzine**, die das Epithel bedecken, vor Austrocknung schützen und die vorbeistreichende Luft anfeuchten.

Im Verbund mit den Kinozilien sind die Muzine wichtig für die Reinhaltung der Atemwege (**mukoziliäre Reinigung**, S. 345). Stellenweise enthält die Lamina propria dichte Blutgefäßnetze (Anwärmung der Atemluft), und stets kommen hier freie **Zellen der Abwehr**, gelegentlich auch Lymphfollikel, vor (BALT, S. 320).

14.1.2 Extrapulmonale Atemwege

In diesem Kapitel werden histologische Besonderheiten der Atemwege, insbesondere ihrer Mukosa, besprochen. Zur Makroskopie s. einschlägige Lehrbücher.

Nasenhöhle

Nach der Epithelausstattung der Nasenhöhle können drei Gebiete unterschieden werden:

- **Regio cutanea** mit einer Auskleidung durch *Epidermis*. Sie ist reich an Haaren (*Vibrissen*) und Talgdrüsen und kann apokrine Schweißdrüsen enthalten. Diese Zone entspricht weitgehend dem Nasenvorhof.
- **Regio olfactoria** mit Riechepithel. Diese insgesamt etwa 6 cm^2 große Zone liegt in der obersten Etage der Nasenhöhle (S. 556).
- **Regio respiratoria** umfasst den größten Teil der Nasenhöhle (Septum, Seitenwände und Muscheln). Sie besitzt respiratorisches Epithel (mit größeren Nestern von Becherzellen) und seromuköse Drüsen (*Glandulae nasales*). Bemerkenswert ist die Gefäßarchitektur: Unter dem Epithel liegt ein Kapillarnetz, aus dem das Blut in weitlumige Venengeflechte der Mukosa abfließt. Diese sind insbesondere an der mittleren und unteren Nasenmuschel zu **Schwellkörpern** (*Corpora cavernosa nasi*) ausgebildet. Die Blutfüllung der Schwellkörper und damit die Dicke der Schleimhaut können durch Vasokonstriktion bzw. -dilatation rasch reguliert werden. Dies hat Einfluss auf die Durchgängigkeit der Nasenhöhle für den Luftstrom. Für die Steuerung ist das vegetative Nervensystem verantwortlich. Parasympathikus: Anschwellung der Schleimhaut. Sympathikus: Abschwellung.

Nasennebenhöhlen. Die Nebenhöhlen (*Sinus paranasales*) werden von respiratorischem Epithel ausgekleidet, das aber weniger hoch und weniger reich an Becherzellen ist als in der Nasenschleimhaut. Auch die hier vorwiegend mukösen Drüsen sind spärlich, die Lamina propria ist dünn.

Tränennasengang. Das Lumen des *Ductus nasolacrimalis* ist von mehrreihigem, zilienfreiem Zylinderepithel (mit Becherzellen) ausgekleidet. Die Lamina propria enthält einen Schwellkörper, der den Gang als dicke Manschette umgibt und mit den Schwellkörpern der Nasenschleimhaut in Verbindung steht.

Rhinitis: Bei Entzündungsreaktionen (ausgelöst z.B. durch Allergien oder Krankheitskeime) führen starke Füllung der Schwellkörper und Einlagerung von Flüssigkeit (Ödem) in die Lamina propria zur „verstopften Nase"; gleichzeitig meist Überproduktion von dünnflüssigem Drüsensekret („Schnupfen"). – **Polypen** sind gutartige Schleimhautwucherungen in Nase und/oder Nebenhöhlen (meist eine Folge chronischer Entzündung) und können das Lumen völlig verlegen.

Rachen

Die drei Stockwerke des Rachens (**Pharynx**) haben entsprechend ihrer Zugehörigkeit zum Atem- oder/und Speisetrakt unterschiedliche Epithelausstattungen. Der **Epipharynx** (Pars nasalis pharyngis) ist als reiner Luftweg mit *respiratorischem Epithel* ausgekleidet. Die Schleimhaut besitzt seromuköse Drüsen und enthält am Rachendach lymphatisches Gewebe (Rachenmandel, *Tonsilla pharyngealis*, S. 322). Das Gaumensegel ist auf seiner nasalen Fläche zunächst von respiratorischem Epithel, in Nähe seines freien Randes von unverhorntem Plattenepithel überzogen. Der **Mesopharynx** (Pars oralis pharyngis) und der **Hypopharynx** (Pars laryngea pharyngis) gehören gleichzeitig zum Luft- und Speiseweg und sind von unverhorntem mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet. In der Lamina propria liegen muköse Drüsen (*Glandulae pharyngeales*), die Gleitspeichel sezernieren.

Die **Tuba auditiva** verbindet den Epipharynx mit dem Mittelohr. Die Tubenschleimhaut trägt respiratorisches Epithel (Flimmerschlag in Richtung Pharynx). In Pharynxnähe ist die Wand mit zahlreichen seromukösen Drüsen sowie Lymphfollikeln ausgestattet. Entzündungen der Nasenschleimhaut erfassen häufig auch die Tubenschleimhaut (Tubenkatarrh). Folge: Verschluss des Lumens durch Schleimhautschwellung, ungenügende Belüftung der Paukenhöhle (S. 560).

Kehlkopf

Der Kehlkopf (**Larynx**) besitzt ein **Skelett** (Schild-, Ring-, Stellknorpel) aus *hyalinem Knorpel*, der vom Ende der 2. Lebensdekade an langsam in Knochen umgewandelt wird (bei Männern ganz, bei Frauen teilweise). Der Knorpel des Kehldeckels (*Epiglottis*), die Cartilagines corniculatae et cuneiformes in der Plica aryepiglottica sowie die äußerste Spitze des Processus vocalis (Befestigung des Lig. vocale) bestehen aus *elastischem Knorpel*, der nicht verknöchert. Die **Epiglottis** ist auf der lingualen und zum Teil auch auf der laryngealen Fläche von unverhorntem mehrschichtigem Plattenepithel, im übrigen von respiratorischem Epithel überzogen. Die Lamina propria ist mit seromukösen Drüsen (*Glandulae epiglotticae*) und lymphatischem Gewebe ausgestattet.

Der Innenraum des Kehlkopfes (**Cavitas laryngis**) wird durch zwei Paare von sagittalen Falten (Taschenfalten, *Plicae vestibulares*, und Stimmfalten, *Plicae vocales*) anatomisch in drei Stockwerke (Abb. 14.**1**) unterteilt. Die Kehlkopfschleimhaut

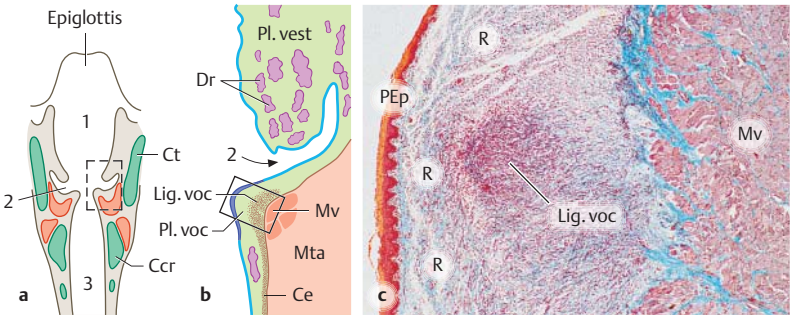


Abb. 14.1 **Kehlkopf.** a Makroskopie (Frontalschnitt von dorsal gesehen, schematisch). **1**, Vestibulum. **2**, Ventriculus. **3**, Cavitas infraglottica. **Ct**, Cartilago thyroidea. **Ccr**, Cartilago cricoidea. b Ausschnitt aus a. **Pl. vest**, Plica vestibularis. **Pl. voc**, Plica vocalis. **Dr**, Drüsen. **Lig. voc**, Lig. vocale (Oberrand des Conus elasticus, **Ce**). **M. voc**, M. vocalis. **Mta**, M. thyroarytenoideus. *Hellblau*, respiratorisches Epithel; *dunkelblau*, unverhorntes Plattenepithel. c Ausschnitt aus b. **PEp**, unverhorntes mehrschichtiges Plattenepithel. **R**, Reinke-Raum (lockeres subepitheliales Bindegewebe der Plica vocalis). Beachte die Papillen-Verzahnung zwischen Epithel und Lamina propria sowie den Reichtum an elastischen Fasern (rot-braun gefärbt) im Lig. vocale. Goldner-Resorcin-Fuchsin. Vergr. 25fach.

trägt mit Ausnahme der Stimmfalten überwiegend *respiratorisches Epithel*, das allerdings im Vestibulum laryngis von Ausläufern und Inseln unverhornten Plattenepithels durchsetzt sein kann. In der Lamina propria liegen (außer an der Plica vocalis) seromuköse Drüsen. In der Schleimhaut der Taschenfalten und des Ventrikels kommt lymphatisches Gewebe vor („Tonsilla laryngealis"), die Taschenfalten enthalten außerdem quergestreifte Muskelfasern. Die Kehlkopfschleimhaut besitzt eine dichte sensible Innervation (Hustenreflex).

Glottis. Die Glottis ist der stimmbildende Teil des Kehlkopfes und zugleich der Verschlussapparat für die unteren Atemwege. Die Stimmritze (*Rima glottidis*) wird durch die beiden Stimmfalten (**Plicae vocales**) begrenzt. Die bindegewebige Grundlage der Plica vocalis ist das Stimmband (**Lig. vocale**, verdickter Oberrand des Conus elasticus). Es besteht aus überwiegend sagittal verlaufenden kollagenen und elastischen Fasern. Lateral davon liegt der quergestreifte **M. vocalis** (innerster Teil des M. thyroarytenoideus), der bei der Phonation durch seine isometrische Kontraktion für die Feineinstellung der Stimmfaltenschwingung und damit für die Tonhöhe verantwortlich ist. Die zur Stimmritze weisende freie Kante der Stimmfalte trägt, entsprechend der hier herrschenden hohen mechanischen Beanspruchung, **unverhorntes mehrschichtiges Plattenepithel**. Das lockere subepitheliale Bindegewebe (*Reinke-Raum* der Kliniker, s.u.) ermöglicht eine Verschieblichkeit gegenüber

dem Lig. vocale, was bei der Phonation von Bedeutung ist. Die Stimmfalten sind *drüsenfrei*. Ihre Oberfläche wird durch die Drüsensekrete aus den darüber liegenden Kehlkopf-Stockwerken feucht gehalten.

„Glottis-Ödem“: Die Lamina propria der Schleimhaut im supraglottischen Raum ist recht locker gebaut und lässt größere Flüssigkeitseinlagerungen (Ödem) zu (z.B. bei allergischen Reaktionen). Folge: Verlegung der Stimmritze durch Schleimhautschwellung, Erstickungsgefahr („Glottis-Ödem“, obgleich das Ödem oberhalb der Glottis sitzt). – **Reinke-Ödem**: Flüssigkeitsansammlungen in den Bindegewebsspalten des Reinke-Raumes (s.o.) rufen an der Stimmfalte eine Schwellung hervor, die in die Stimmritze hineinragt und die Phonation beeinträchtigt.

Trachea und Hauptbronchien

Unterhalb der Glottis (s.o.) beginnen die **unteren Luftwege**. Trachea (Luftröhre) und Hauptbronchien besitzen ein Stützgerüst aus C-förmigen, nach dorsal offenen **Knorpelspangen** (hyalin). Diese sind in Längsrichtung durch Bandstrukturen (*Ligg. anularia*) verbunden. Eine Wand (**Paries membranaceus**) aus Bindegewebe und transversal verlaufender glatter Muskulatur (*M. trachealis* bzw. *bronchialis*) bildet den dorsalen Abschluss (Abb. 14.**2**). Der gesamte Stützapparat wird als *Tunica fibro-musculo-cartilaginea* bezeichnet. Eine **Adventitia** aus lockerem Bindegewebe vermittelt den Anschluss an die Umgebung.

Die **Mukosa** trägt respiratorisches Epithel (Einzelheiten S. 339), mit Ausnahme der Bifurkationen (hier unverhorntes mehrschichtiges Plattenepithel). In der Lamina propria liegen seromuköse Drüsen (*Glandulae tracheales* bzw. *bronchiales*), und zwar vorwiegend auf Höhe der Ligg. anularia und im Paries membranaceus (hier auch dorsal von der Muskelschicht). Die Mukosa von Trachea und Bronchialbaum ist reichlich mit afferenten Nervenfasern versehen (Hustenreflex; Dehnungsrezeptoren).

Basalmembran, Lamina propria und Ligg. anularia sind sehr reich an **längs orientierten elastischen Fasern**. Dadurch sind Trachea und Hauptbronchien längs-elastische Rohre, die sich den Bewegungen der Umgebung anpassen können. Die glatten Muskeln im Paries membranaceus sind am Perichondrium der Knorpelspangen befestigt und ermöglichen eine Kaliberveränderung der Luftwege.

Mikroskopierhilfe extrapulmonale Luftwege

Verwechslungen zwischen den extrapulmonalen Luftwegen und anderen Hohlorganen sind kaum möglich, wenn folgende Punkte beachtet werden: (a) Makroskopie des Präparates; (b) fast überall *respiratorisches Epithel* und *seromuköse Drüsen*; diese Kombination gibt es in anderen Hohlorganen nicht.

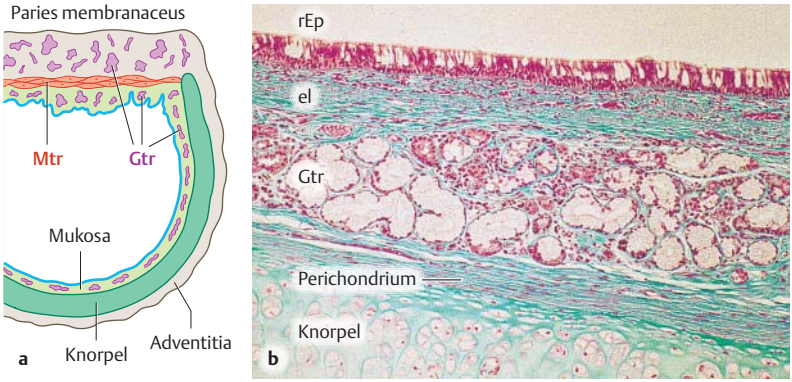


Abb. 14.2 **Trachea.** **a** **Querschnitt** (Schema). **Gtr**, Glandulae tracheales. **Mtr**, M. trachealis. *Hellblau*, respiratorisches Epithel. **b** Ausschnitt aus der Wand der menschlichen Trachea (Querschnitt). **rEp**, respiratorisches Epithel (mehrreihig mit Kinozilien und zahlreichen hell erscheinenden Becherzellen). **el**, Schicht der Lamina propria mit vielen längs verlaufenden elastischen Fasern (nicht angefärbt). **Gtr**, Glandulae tracheales, seromukös. Goldner. Vergr. 75fach. Höhere Vergrößerung des Epithels s. Abb. 7.**3d**, S. 99.

14.2 Lunge

Allgemeine Vorbemerkungen. Über die Lage der Lungen in den **Pleurahöhlen** sowie über die Atemmechanik siehe Bücher der Makroskopischen Anatomie. Die Lungen setzen sich vor allem aus den **Alveolen**, den Verzweigungen des **Bronchialbaumes** und den Ästen der Lungenarterien und -venen zusammen. Die Lunge ist außerordentlich reich an **elastischen Fasern.** Diese stehen ständig unter Zug und würden die Lunge zu einem gut faustgroßen Gebilde zusammenschnurren lassen, wenn die Haftung zwischen Lungenoberfläche und Thoraxwänden entfiele (Pneumothorax). Die physiologische Haftung beruht darauf, dass zwischen den serösen Häuten **Pleura pulmonalis** und **Pleura parietalis** ein Flüssigkeitsfilm liegt (S. 346). Dieser hält die beiden Pleurablätter durch kapilläre Adhäsion zusammen. So kann die Lungenoberfläche sich zwar gegen die Thoraxwände verschieben, sich aber nicht von ihnen trennen. Sie muss allen Exkursionen passiv folgen. Das elastische Fasernetz des Lungengewebes ist hauptverantwortlich für die passiven Rückstellkräfte bei der Ausatmung.

14.2.1 Bronchialbaum

Aufzweigung des Bronchialbaumes

Die **Entwicklung** der Lunge nimmt ihren Ausgang von der Wand des Vorderdarms und ähnelt der Entstehung eines Drüsenbaumes. Das macht die Läppchengliederung des Lungenparenchyms und das **dichotome Verzweigungsmuster** (d.h. jeweils *zwei* Tochterzweige) des Bronchialbaumes verständlich (Abb. 14.**3**). Von der Trachea bis zu den Alveolen der menschlichen Lunge werden **21–23 Verzweigungen** geschätzt, davon entfallen ca. 15 auf den rein konduktiven Teil, die restlichen auf die Bronchioli respiratorii und Ductus alveolares.

Die *Hauptbronchien* teilen sich nach Eintritt in die Lunge in *Lappenbronchien* (rechts 3, links 2) und diese in *Segmentbronchien* (10 in jeder Lunge) auf. Die weiteren Verzweigungen erfolgen oftmals *irregulär dichotom*: Aus einem Ast entstehen *zwei ungleiche* Äste, von denen der eine (stärkere) eher die alte Richtung beibehält, während der andere mehr abbiegt und seine weiteren Zweige auch im Bogen zurückwenden kann (dadurch Unterbringung von terminalen Verzweigungen und Alveolen auch in zentralen Bereichen der Lunge).

Alle Zweige des Bronchialbaumes, deren Wände Knorpelgewebe und seromuköse Drüsen enthalten, sind **Bronchien**. Sobald Knorpel und Drüsen *fehlen*, handelt es sich um **Bronchiolen.** Es folgt eine Aufzählung der Luftwege, die in histologischen Präparaten der Lunge zu erwarten sind.

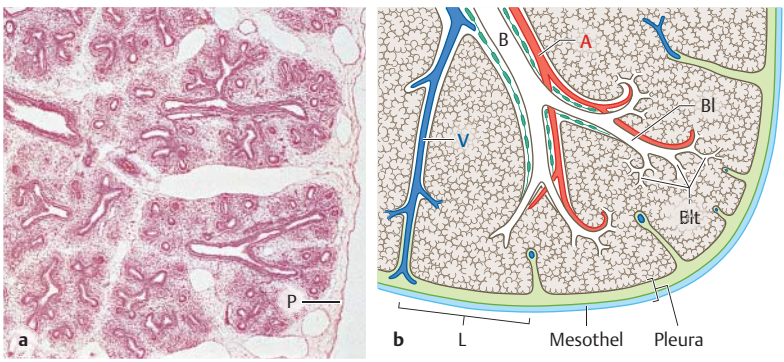


Abb. 14.**3** **Verzweigungen des Bronchialbaumes**. **a** Lunge eines menschlichen Feten (4. Monat). Die dichotome Verzweigung der künftigen Luftwege und die Läppchengliederung des Parenchyms sind zu erkennen. **P**, Pleura pulmonalis. **b** Reife Lunge (Schema). Luftwege *weiß*. Alveolen *grau*. Die peripheren Äste der A. pulmonalis (**A**, *rot*) und der Vv. pulmonales (**V**, *blau*) verlaufen unabhängig voneinander. **B**, Bronchus, mit Knorpel (*dunkelgrün*) in der Wand. **Bl**, Bronchiolus (ohne Knorpel). **Blt**, Bronchiolus terminalis. Beachte die von der Pleura in das Parenchym hineinziehenden Interlobulärsepten. **L**, Lobulus Vergr. 25fach (a).

- **Segmentbronchien** (lichte Weite ca. 8 mm) werden durch
- **Bronchien** fortgesetzt (ca. 7 Generationen: mittlere, kleine und kleinste; Weite bis 1 mm abwärt). Darauf folgen die
- **Bronchiolen** (< 1mm) mit jeweils ca. 4 Teilungen. Die letzten Zweige sind die
- **Bronchioli terminales** (ca. 0,4 mm). Diese stellen die *Endstrecke der rein konduktiven Luftwege* dar. Es folgen die
- **Bronchioli respiratorii** (ca. 0,4 mm) mit ca. 3 Generationen. Sie gehen über in die
- **Ductus alveolares**, die nach ca. 5 Teilungen in den
- **Sacculi alveolares** enden.

Gliederung des Lungenparenchyms. Alle Lufträume, die von einem *Bronchiolus terminalis* abhängig sind, werden als **Azinus** (Durchmesser ca. 0,5 cm) zusammengefasst. Er besteht aus Bronchioli respiratorii, Ductus alveolares und mehreren Tausend Alveolen. Diese Gliederung hat in der Pathologie Bedeutung (z.B. für die morphologische Klassifizierung des Lungenemphysems, S. 341). Mehrere Azini bilden einen **Lobulus** (Durchmesser ca. 2 cm). Dieser wird von einem *präterminalen Bronchiolus* versorgt. Lobuli sind (unvollständig) durch Bindegewebssepten begrenzt und vor allem in der Lungenperipherie erkennbar (vgl. Abb. 14.**3**). An der Lungenoberfläche werden ihre Grenzen durch ein schwarzes Netzmuster makroskopisch sichtbar. Dieses entspricht den interlobulären Septen, welche durch darin liegende Staub-beladene Makrophagen markiert werden (S. 346).

Wandaufbau der intrapulmonalen Luftwege

Die Wand der **Bronchien** besteht aus folgenden **Hauptschichten** (Abb. 14.**4**):

1. Schleimhaut,
2. Muskelschicht,
3. Stützgerüst aus Knorpel (hyalin, weiter distal elastisch) und Fasern,
4. peribronchiales Bindegewebe.

Die **Schleimhaut** trägt respiratorisches Epithel (S. 339). Die Lamina propria ist reich an längs verlaufenden **elastischen Fasern** und enthält freie Zellen der Abwehr (u.a. Lymphozyten, Mastzellen). Außen davon liegt ein *kontinuierlicher* Mantel aus **glatter Muskulatur** (Anordnung der Muskelzellen scherengitterartig, daher im Schnitt nicht immer als geschlossene Schicht erscheinend). Das **Stützgerüst** wird durch unregelmäßige *Knorpelplatten* gebildet, die mit Bindegewebe zu einer Knorpel-Faser-Schicht verwoben sind. Diese ist wiederum reich an longitudinalen *elastischen Fasern.* Das lockere **peribronchiale Bindegewebe** stellt ein Kontinuum dar, welches die Zweige des Bronchialbaumes vom Hilum bis zu den Bronchioli begleitet. Hier verlaufen die Vasa privata (s.u.) des Bronchialbaumes, Nerven und Lymphgefäße; gelegentlich kommen Lymphfollikel vor. Die seromukösen **Bronchialdrüsen** liegen meist in einer Bindegewebsschicht zwischen Muskulatur und Stützgerüst, können aber auch bis ins peribronchiale Bindegewebe reichen. Sie synthetisieren Muzine (MUC5B, vgl. S. 370) für den Schleimteppich, der über dem Epithel liegt (S. 345). Außerdem sezernieren sie antibakterielle Stoffe, IgA (aus Plasmazellen)

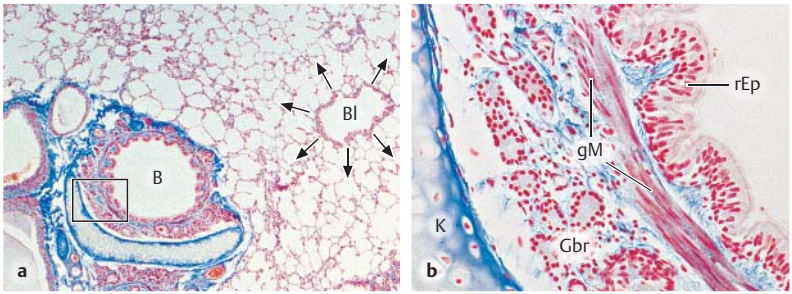


Abb. 14.4 **Lunge** (Katze). a Übersicht. **B**, kleiner Bronchus. **Bl**, Bronchiolus. Die Pfeile in **a** symbolisieren den radiären Zug, der durch das elastische Lungengewebe auf den Bronchiolus einwirkt und ihn offen hält. b Ausschnitt aus a. **rEp**, respiratorisches Epithel. **gM**, glatte Muskulatur. **Gbr**, Glandulae bronchiales. **K**, hyaliner Knorpel. Azan. Vergr. 20fach (a) und 150fach (b).

sowie Proteasehemmer zur Inaktivierung gewebsschädigender Proteasen, die von Abwehrzellen freigesetzt werden (S. 341).

14

In der Wand der **Bronchiolen** fehlen Knorpel und Drüsen. Die Muskelschicht ist relativ stark. Das peribronchiale Bindegewebe ist allseits mit den elastischen Strukturen der umliegenden Alveolarwände und dadurch indirekt mit der Lungenoberfläche sowie den interlobulären und intersegmentalen Bindegewebssepten verbunden. Auf diese Weise wird ein **radiärer Zug** auf die Bronchiolen ausgeübt (Abb. 14.**4a**), durch den sie *offen gehalten* werden.

Die **Bronchioli respiratorii** zeichnen sich dadurch aus, dass ihre Wände von den Öffnungen einzelner Alveolen durchsetzt sind. Die **Ductus alveolares** und **Sacculi alveolares** sind die Vorräume zu den Alveolen. Die Begrenzung dieser Wege besteht praktisch nur noch aus den „Türrahmen" der dicht aufeinander folgenden Alveoleneingängen (Abb. 14.**5**). Die Eingänge sind durch einen Ring aus glatten Muskelzellen, kollagenen und elastischen Fasern verstärkt.

Regulierung der Lumen-Weite. Durch die glatte Muskulatur kann die lichte Weite der unteren Luftwege verstellt werden. Dies dient der Regulierung des Totraumvolumens (desjenigen Teils vom Atemzugvolumen, der nicht bis in die Alveolen gelangt). Der **Parasympathikus** (cholinerge Nervenfasern) verursacht (z.B. bei Ruheatmung) eine Erhöhung des Muskeltonus und damit eine **Bronchokonstriktion** (Verkleinerung des Totraumes). Der **Sympathikus** (noradrenerge Nervenfasern) führt (z.B. bei forcierter Atmung) durch Tonusminderung eine **Bronchodilatation** herbei. Ebenso wirken Adrenalin und sympathomimetische Arzneistoffe.

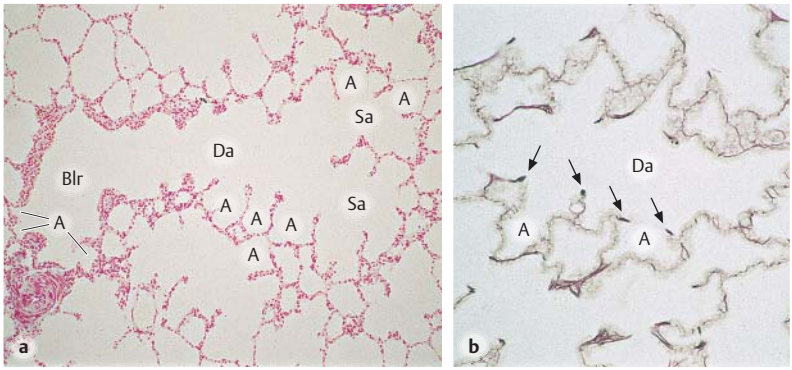


Abb. 14.5 **Bereich des Gasaustausches** (Katze). a Kontinuität zwischen Bronchiolus respiratorius (**Blr**), Ductus alveolaris (**Da**) und zwei Sacculi alveolares (**Sa**). **A**, Alveole. Azan. b Darstellung der elastischen Fasern (Resorcin-Fuchsin). **Pfeile** weisen auf Anschnitte der elastischen Ringe um die Alveoleneingänge. Vergr. 50fach (a) und 100fach (b).

Bronchi und Bronchioli zeigen im histologischen Schnitt meist ein **sternförmiges Lumen**. Dieses Bild entspricht **nicht** dem Zustand in vivo. Vielmehr ist es Folge der postmortal eintretenden Verkürzung der Bronchialmuskulatur, wodurch das Lumen verengt und die Mukosa in Längsfalten aufgeworfen wird.

Epithel der Luftwege. Wesentliche Teile der **oberen Luftwege** sowie von **Trachea** und Bronchialbaum bis zu den mittelgroßen **Bronchien** sind mit typischem respiratorischem Epithel ausgekleidet, das mehrreihig ist. Die häufigsten Zelltypen sind Flimmerzellen, Basalzellen und Becherzellen. Die **Flimmerzellen** sind sehr hohe Zellen mit Kinozilien und Mikrovilli und zuständig für den Transport des Schleimteppichs (S. 345). Sie sind durch Desmosomen an den Basalzellen befestigt. Die **Basalzellen** verankern das Epithel mit echten Hemidesmosomen (Typ I) an der Basallamina. Eine Subpopulation der Basalzellen hat wahrscheinlich Stammzelleigenschaften und ist für den Zellersatz verantwortlich. Die **Becherzellen** sezernieren Muzine (MUC5AC). Außerdem kommen **neuroendokrine Zellen** (s.u.) und **Bürstenzellen** vor; Letztere ähneln den Sinneszellen in den Geschmacksknospen (S. 557), ihre Funktion in den Luftwegen ist nicht ausreichend geklärt.

In den kleinen Bronchien wird das Epithel allmählich einreihig. Die **Bronchioli** besitzen ein einschichtiges Flimmerepithel, die Becherzellen werden gegen Ende der konduktiven Wege zunehmend seltener, in den Bronchioli terminales fehlen sie weitgehend und weiter distal völlig. Stattdessen tauchen **Clara-Zellen** auf. In den **Bronchioli respiratorii** und auf den „Türpfosten" der **Ductus alveolares** sind kubische, überwiegend zilienlose Zellen sowie Clara-Zellen zu finden, außerdem kommen hier schon Typ-II-Pneumozyten vor.

Clara-Zellen sind sekretorische Zellen der distalen Luftwege. Sie wölben sich keulenförmig in das Lumen vor, das apikale Zytoplasma enthält Sekretgranula. Die Clara-Zellen sezernieren einige Proteine, die im Dienste der natürlichen Abwehr stehen: die **Surfactant-Proteine SP-A** und **SP-D** (S. 344) sowie das **Clara-Zell-Protein CC10** (*Clara cell 10 kDa protein*). Alle drei dämpfen übermäßige Entzündungsreaktionen, die zu Gewebsschädigungen führen würden. SP-A und SP-D besitzen außerdem antimikrobielle Wirkung und fungieren als Opsonine (S. 304, 346), wodurch den Abwehrzellen die Phagozytose von Krankheitserregern erleichtert wird. Die Clara-Zellen gelten auch als Reserve für den Zellersatz in den distalen Luftwegen.

Neuroendokrine Zellen (NEZ). Überall im Epithel der Luftwege kommen solitäre Hormon-bildende Zellen vor, die allerdings in Routinepräparaten nicht erkennbar sind. Sie enthalten im basalen Zytoplasma Hormonspeichergranula, in denen Serotonin sowie verschiedene Peptid-Hormone nachgewiesen worden sind. Die NEZ ähneln den endokrinen Zellen des Magen-Darm-Traktes und gehören wie diese zum Diffusen Neuroendokrinen System (S. 438). In den distalen Luftwegen kommen außerdem, besonders an den Verzweigungen, **Neuroepitheliale Körperchen (NEK)** vor, die jeweils aus einer Gruppe von NEZ bestehen. Die funktionelle Bedeutung der NEZ und NEK sowie die Stimuli, die zur Freisetzung ihrer Hormone führen, sind nicht ausreichend geklärt. Die NEK sind reich innerviert (u.a. von afferenten Vagus-Fasern). Daher wird vermutet, dass es sich entweder um **Chemorezeptoren** (ansprechend auf Verminderung des O_2-Gehaltes in der Atemluft) oder – wahrscheinlicher – um **Mechanorezeptoren** handelt.

14

Von den NEZ leiten sich zwei Arten von Tumoren ab: (1) der **Karzinoidtumor** (S. 441); (2) das **kleinzellige Bronchialkarzinom**, ein hoch-maligner Tumor (etwa 25 % aller Bronchialkarzinome). Sowohl dieses als auch das **Plattenepithelkarzinom** (ca. 40 %) sind eng mit chronischem **Zigarettenrauchen** korreliert. Das Plattenepithelkarzinom nimmt seinen Ausgang von Stellen, wo sich das rauchgeschädigte respiratorische Epithel in Plattenepithel umgewandelt hat (Metaplasie).

Das **Asthma bronchiale** ist eine chronische Atemwegserkrankung, gekennzeichnet durch *anfallsweise* wiederkehrende, *reversible* exspiratorische Dyspnoe (Atemnot), ausgelöst meist durch äußere Reize (z.B. Allergene), die auf einen überreagierenden Atemtrakt treffen: Einengung der Bronchien durch *Bronchospasmus* und Überproduktion von *hoch-viskösem Schleim*, Schädigung des Bronchialepithels durch Stoffe aus Eosinophilen (S. 273). Vermittler dieser Entgleisungen sind u.a. Wirkstoffe aus Mastzellen (S. 302). Langfristig histologischer Umbau der Bronchialwände: Hyperplasie von Becherzellen, mukösen Drüsen und Bronchialmuskulatur, Verbreiterung der Basalmembran, Ansammlung von Eosinophilen und anderen Abwehrzellen in der verdickten Lamina propria.

Die **chronische obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)** (*chronic obstructive pulmonary disease*) zeichnet sich durch exspiratorische Dyspnoe aus, die auf einer langsam fortschreitenden, *nicht* reversiblen Erhöhung des Strömungswiderstandes in den kleinen Luftwegen beruht und am häufigsten durch **chronisches Zigarettenrauchen** verursacht wird. Zu dem Krankheitsbild gehören unter anderem (a) **chronische Bronchitis** mit dauerhafter Verengung der kleinen (< 2 mm) Luftwege durch Schleimpfröpfe und Abwehrzellen in den Lichtungen, Umbau der Wand mit Hyperplasie der Becherzellen und mukösen Drüsen, Fibrosierung der Bronchiolenwände,

Anreicherung von Abwehrzellen im Interstitium; (b) **Emphysem**: Vergrößerung der Lufträume distal von den Bronchioli terminales durch Untergang von Interalveolarsepten (enzymatischer Abbau der kollagenen und elastischen Fasern durch übermäßig aktive Proteasen, die von Neutrophilen und Makrophagen freigesetzt werden); dadurch Verminderung des Gefäßbettes und der Austauschfläche sowie der elastischen Rückstellkräfte der Lunge und des radiären Zugs (S. 338) auf die Bronchiolen (→ exspiratorisches Kollabieren des Lumens). Mögliche Spätfolgen: z.B. letale Ateminsuffizienz, Rechtsherzversagen, Pneumothorax nach Platzen von Emphysemblasen. Das komplexe Geschehen der COPD wird wahrscheinlich durch Chemokine und Zytokine ins Rollen gebracht, die von den rauchgeschädigten Atemwegsepithelien und stimulierten Alveolarmakrophagen freigesetzt werden.

Blutgefäße

Die Lunge ist an *beide Kreisläufe* angeschlossen. Die meisten intrapulmonalen Blutgefäße sind *Vasa publica* des kleinen Kreislaufs (Äste der A. pulmonalis und der Vv. pulmonales). Außerdem besitzt die Lunge *Vasa privata* (Rr. bronchiales und Vv. bronchiales), die zum großen Kreislauf gehören und der Versorgung des Bronchial- und Gefäßbaumes sowie der Pleura dienen. Zwischen beiden Zirkulationen gibt es Anastomosen.

Die Äste der A. pulmonalis folgen bis in die Peripherie den Aufteilungen des Bronchialbaumes (Abb. 14.**3b**). Die peripheren Zweige der Vv. pulmonales verlaufen zunächst *unabhängig* von den Arterien in den interlobulären und intersegmentalen Bindegewebsstraßen und treten erst weiter proximal in das peribronchiale Bindegewebe ein.

Mikroskopierhilfe intrapulmonale Luftwege

Es empfiehlt sich, primär bei *niedriger* Vergrößerung nach den einzelnen Abschnitten zu suchen.

Verwechslungen können vermieden werden durch Beachtung folgender Kriterien: Relatives Kaliber? Knorpel und Drüsen in der Wand? Epithel Zilien-tragend? Alveolaröffnungen in der Wand?

14.2.2 Alveolen

Hier endlich ist der Ort des Gasaustausches. Die Alveolen (Gesamtzahl aus beiden Lungen ca. 300 Millionen) sind mit Luft gefüllte polygonale Räume (Durchmesser ca. 250 µm), die durch dünne Wände (*Interalveolarsepten*) voneinander getrennt sind. Die gesamte alveoläre Oberfläche in der Lunge eines Erwachsenen beträgt ca. 140 m^2, die Oberfläche der Kapillaren in den Septen misst ca. 120 m^2.

Interalveolarsepten

Die Alveolarwände (Dicke nur 5—8 µm) dienen als stabile Träger für das außerordentlich dichtmaschige **Kapillarnetz** des kleinen Kreislaufs, das hier in möglichst enger Nachbarschaft zum Luftkompartiment untergebracht werden muss. Jede Alveolarwand gehört den benachbarten Alveolen *gemeinsam*, d.h. das Kapillarnetz unterhält engste Nachbarschaft zu *beiden* Alveolen (Abb. 14.**6**). Die Oberflächen sind von **Alveolarepithel** bedeckt, das aus zwei Zelltypen besteht: Die **Pneumozyten Typ I** (Alveolarepithelzellen Typ I; kurz: Typ-I-Zellen) haben einen großflächigen, dünnen Zellleib, mit dem sie die Kapillaren überziehen (Blut-Luft-Schranke, s.u.) und den größten Teil (ca. 95%) der Alveole austapezieren. Die **Pneumozyten Typ II** (Typ-II-Zellen) sind kubisch, sie sitzen meist in den Nischen, wo sie die Gasaustauschfläche nicht „stören". Die Typ-II-Zellen produzieren den **Surfactant** (Abb. 14.**7**); außerdem geht aus ihnen wahrscheinlich der Ersatz von Typ-I-Zellen hervor. Alle Zellen des Alveolarepithels sind durch *Tight junctions* untereinander verbunden.

Das bindegewebige Grundgerüst der Alveolarwand besteht aus Kollagenfibrillen und vor allem aus **elastischen Fasern** (Abb. 14.**5b**), die die Alveole korbartig umgeben. Die Bindegewebszellen sind spärlich; sie sollen Myofibroblasten-Eigenschaften haben. Der alveoläre Faserapparat insgesamt bildet ein kontinuierliches **elastisches Netz**, das die gesamte Lunge **von den großen Bronchien bis zur Lungenoberfläche** durchzieht.

Die Interalveolarsepten weisen lichtmikroskopisch sichtbare **Poren** auf, die eine Verbindung zu Nachbaralveolen herstellen (**Kohn-Poren**). Dadurch können Alveolen auch noch dann belüftet werden, wenn der sie versorgende terminale Luftweg verlegt ist (Pathologie: transalveolärer Ausbreitungsweg für Krankheitskeime).

Durch die **Blut-Luft-Schranke** hindurch geht der Gasaustausch vonstatten. Sie besteht an den dünnsten Stellen aus folgenden Strukturen (Abb. 14.**6c**): *Kapillarendothel* (vom geschlossenen Bautyp), Zellleib des *Pneumozyten Typ I* und dazwischen eine *gemeinsame Basallamina*. Im Mittel hat die anatomische Blut-Luft-Schranke in der menschlichen Lunge eine Dicke von 0,6 µm. Die tatsächliche Diffusionstrecke zwischen Alveolarluft und Erythrozyt ist etwas länger, weil außer den anatomischen Strukturen noch ein Flüssigkeitsfilm auf dem Alveolarepithel sowie die Flüssigphase des Blutes berücksichtigt werden müssen.

Das Maß von 0,6 µm für die Blut-Luft-Schranke ergibt sich, wenn sie dort bestimmt wird, wo es funktionell sinnvoll ist (d.h. keine Typ-II-Zellen, keine Zellkerne, kein interstitielles Bindegewebe zwischen Blut- und Luft-Kompartiment). Wenn überall im Interalveolarseptum gemessen wird, ergibt sich eine mittlere Dicke von 2 µm.

Der **Antiatelektasefaktor (Surfactant)** (*surface-active agent*) besteht zu 90% aus **Phospholipiden** (überwiegend Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin = Lecithin) und zu 10% aus **Surfactant-Proteinen**. Die Phospholipide vermindern die

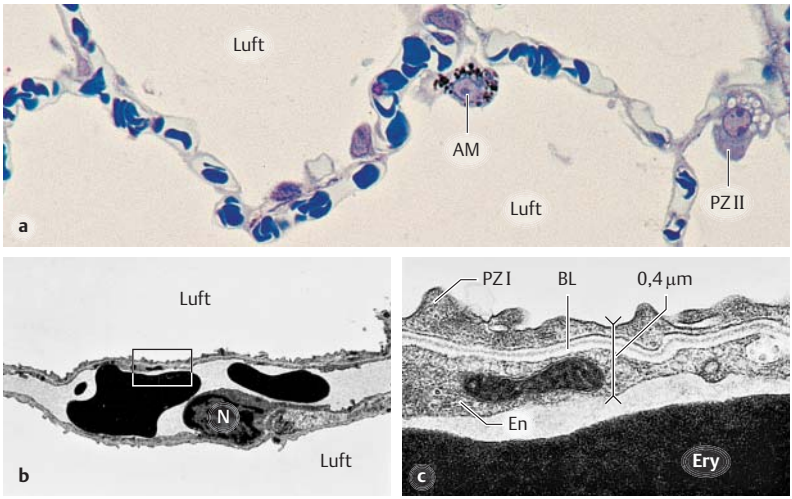


Abb. 14.6 **Interalveolarsepten, Blut-Luft-Schranke** (Ratte). **a** In den Alveolarwänden sind zahlreiche Anschnitte von Kapillaren (mit Erythrozyten darin) zu sehen. **AM**, Alveolarmakrophage (mit Kohlepartikeln beladen). **PZ II**, Pneumozyt Typ II; die Vakuolen kommen durch artifizielle Herauslösung der Phospholipid-haltigen Lamellenkörper (Surfactant) zustande. Semidünnschnitt, Methylenblau. **b** Ultrastruktur der Alveolarwand an einer dünnen Stelle. Eine Kapillare ist längs geschnitten. **N**, Zellkern der Endothelzelle. **c** Blut-Luft-Schranke (Ausschnitt aus b). **PZ I**, Zellleib des Pneumozyten Typ I. **BL**, Basallamina. **En**, Endothel (mit einem Mitochondrium). **Ery**, Erythrozyt. Vergr. 640fach (a), 3350fach (b), 27 000fach (c).

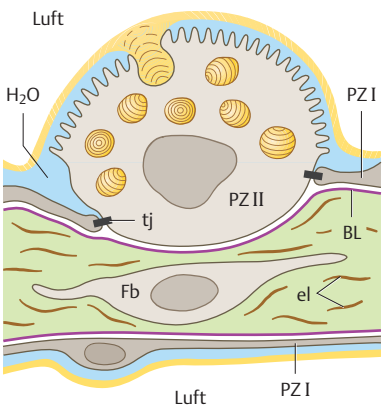


Abb. 14.7 **Pneumozyt Typ II** (EM-Schema). Die Zelle trägt Mikrovilli und enthält Zellorganellen mit lamellärer Binnenstruktur, in denen Phospholipide (Surfactant) gespeichert sind. Freisetzung durch Exozytose. Die gesamte Oberfläche des Alveolarepithels ist von einem wässrigen Flüssigkeitsfilm (blau) überzogen. An der Luft-Wasser-Grenze liegt eine monomolekulare Schicht aus Phospholipiden (gelb). **PZ I**, Pneumozyt Typ I. **BL**, Basallamina. **Fb**, Fibroblast im Innern der Alveolarwand. **el**, elastische Fasern. Vergr. ca. 5000fach.

Oberflächenspannung des Flüssigkeitsfilms, der dem Alveolarepithel aufliegt (wässrige Hypophase des Surfactant). Ohne diesen Faktor wäre die Oberflächenspannung an der Wasser/Luft-Grenze so hoch, dass die Alveolen bei Exspiration kollabieren würden und sich nicht wieder entfalten ließen (Atelektase = nicht entfaltete Alveolen). Surfactant wird von den Typ-II-Zellen synthetisiert und in Speicherorganellen (Lamellenkörpern) auf Vorrat gelagert (Abb. 14.**7**). Nach der Exozytose verteilen sich die Phospholipide aufgrund ihres **amphiphilen** Charakters (d.h. Moleküle aus einer hydrophilen und einer hydrophoben Domäne bestehend) als monomolekulare Schicht an der **Wasser/Luft-Grenze**. Ein beträchtlicher Teil des Surfactant wird mehrfach verwendet (Rezirkulation: Aufnahme und erneute Ausschüttung durch die Pneumozyten II), ein Teil wird von den Alveolarmakrophagen beseitigt.

Surfactant-Proteine (SP). Zwei hydrophobe SP (SP-B und SP-C) sind wichtig für die *Stabilisierung* des Phospholipidfilms an der Wasser/Luft-Interphase. Genetisch bedingter Mangel an SP-B verursacht schwerste Atemnot bei Neugeborenen. Zwei hydrophile SP (SP-A und SP-D), die auch von den Clara-Zellen gebildet werden, sind an der Regulierung der Surfactant-Rezirkulation beteiligt; außerdem haben sie Bedeutung für die *Abwehrmechanismen* der Lunge (S. 340, 346).

Das **Atemnotsyndrom der Neugeborenen** (*respiratory distress syndrome, RDS*), das auf Surfactant-Mangel infolge Unreife der Typ-II-Zellen beruht, macht die lebenswichtige Funktion des Surfactant deutlich: Beim RDS wird die Einatmung kurze Zeit nach der Geburt (d.h. nach der ersten Belüftung der Lunge) zunehmend schwieriger, weil die Alveolen sich immer schlechter und schließlich gar nicht mehr entfalten lassen. Da die Typ-II-Zellen erst nach der 35. Schwangerschaftswoche voll funktionsfähig sind, muss vor allem bei Frühgeborenen mit dem Auftreten des RDS gerechnet werden. Behandlung: u.a. Instillation von Surfactant in die unteren Atemwege. Prophylaxe bei zu erwartender Frühgeburt: Behandlung der Schwangeren mit Glucocorticoiden (S. 430), die die Reifung der Typ-II-Zellen beschleunigen.

14.2.3 Abwehrmechanismen im Atemtrakt

Die Atmungsorgane verfügen über vielfältige Abwehrmechanismen, mit denen die Gesamtoberfläche von ca. 140 m^2 in der Regel sauber gehalten wird, trotz der täglich inhalierten Luftmenge von ca. 10 000 Litern und der darin enthaltenen schädlichen Partikel (Stäube, Krankheitserreger). Nur einige Mechanismen seien hier genannt. In den rein **konduktiven Luftwegen**: mukoziliäre Reinigung; intraepitheliale dendritische Zellen (S. 296); Abwehrzellen der Mukosa; IgA (S. 291) und antimikrobielle Stoffe (z.B. Lysozym, Defensine, SP-D) im Schleimteppich. In den **distalen Luftwegen und Alveolen**: Alveolarmakrophagen, Surfactant-Proteine SP-A und SP-D (S. 340, 346).

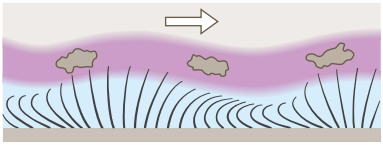


Abb. 14.8 **Mukoziliäre Reinigung des respiratorischen Epithels.** Die Kinozilien bewegen sich in einer wässrigen Phase niedriger Viskosität (periziliäre Flüssigkeitsschicht, **PZF**) und transportieren den darüber liegenden Schleimteppich (**MUC**) samt den darin steckenden Schmutzpartikeln (*grau*) in Pfeilrichtung. Während des Förderschlages ragen die Spitzen der Zilien geringfügig in den Schleimteppich hinein. Beachte die *metachrone* Koordination des Zilienschlages.

Mukoziliäre Reinigung. Auf dem respiratorischen Epithel liegt ein von den Becherzellen und Drüsen produzierter visköser **Schleimteppich** aus gequollenen Muzinen (in Routinepräparaten meist nicht erhalten), an dem Mikroorganismen und Schmutzpartikel kleben bleiben. Darunter folgt eine wässrige, weniger visköse **periziliäre Flüssigkeitsschicht** (Höhe ca. 5µm, geringfügig niedriger als die Länge der Zilien), die vom gesamten Epithel produziert und reguliert wird. Die periziliäre Schicht gewährleistet einen Freiraum für die Zilienbewegungen (Abb. 14.**8**). Zilienschlag (Frequenz ca. 15 Hz) und Schleimteppich wirken wie ein Förderband, das unablässig alles, was am Schleim festklebt, zum Rachen transportiert. Hier wird der Schleim verschluckt oder ausgeworfen. Fördergeschwindigkeit in der Trachea ca. 5 mm/min, weiter distal langsamer. Große eingeatmete Partikel (> 10 µm) werden schon in den oberen Luftwegen abgefangen; kleinere (5–8 µm) bleiben in Trachea und Bronchien hängen; kleinste (< 5 µm) gelangen bis in die Alveolen, hier müssen Alveolarmakrophagen die Reinigung übernehmen.

Was die **mukoziliären Reinigungsmechanismen** normalerweise leisten, wird deutlich, wenn sie infolge genetisch bedingter Fehler dauerhaft gestört sind: (a) **Kartagener-Syndrom**: fehlender Zilienschlag wegen molekularer Defekte im Bewegungsapparat der Zilien (S. 28). Folge: chronische bakterielle Entzündung der Schleimhäute von Nase und Nasennebenhöhlen (*eitrige Rhinitis* und *Sinusitis*) sowie *Bronchiektasen* (irreversible Erweiterung der kleinen Bronchien als Folge von chronischer Sekretstauung und Keimbesiedlung); (b) **Zystische Fibrose** (Mukoviszidose) (S. 411): Mangelnde Hydratation des Schleimteppichs (→ erhöhte Viskosität) und Reduktion der periziliären Flüssigkeitsschicht (→ fehlender Freiraum für die Zilien). Der Schleimteppich klebt direkt auf dem Epithel und wird nicht transportiert. Folge: Verlegung der Bronchien durch Schleim mit nachfolgender Keimbesiedlung, Bronchiektasen, schließlich letale Ateminsuffizienz.

Die **Alveolarmakrophagen** gehören zum Monozyten-Phagozyten-System (MPS, S. 274). Sie patrouillieren in den Alveolen und zilienfreien terminalen Luftwegen und räumen Staubpartikel, Keime, tote Zellen usw. ab. Dann wandern sie entweder

bis in die mit Flimmerepithel ausgestatteten Luftwege und werden mit dem Schleimteppich hinaustransportiert; oder sie migrieren in die Bindegewebsstraßen des Lungenparenchyms, wo sie entweder liegen bleiben (S. 337, Lobulusmuster), oder von wo sie über die Lymphbahnen in die regionären Lymphknoten gelangen (dadurch Entstehung von anthrakotischen Lymphknoten, Abb. 13.**16b**, S. 314).

Die Alveolarmakrophagen werden durch die **Surfactant-Proteine SP-A und SP-D** unterstützt, die direkt antimikrobiell wirken und als „Breitband-Opsonine" fungieren: Sie binden sich an Zuckermoleküle auf der Oberfläche verschiedener Erreger, wodurch diese von den Makrophagen leichter phagozytiert werden können. SP-D ist übrigens nicht auf die Lunge beschränkt, sondern wird vom Epithel des gesamten Atemtrakts sowie von den Epithelien vieler anderer Schleimhäute und exokriner Drüsen (z.B. Tränendrüse) sezerniert.

Lymphgefäße. Die Lymphgefäße der Lunge beginnen (a) im peribronchiolären Bindegewebe und folgen den Ästen der A. pulmonalis; (b) in der Subserosa der Pleura pulmonalis (s.u.) und folgen den Ästen der Vv. pulmonales. Die ersten Lymphknoten liegen am Übergang Segment-/Lappenbronchien (Noduli lymphatici intrapulmonales).

Staublunge. Chronische Einatmung von Silizium-haltigen Stäuben (Quarzkristalle, Asbest) führt zum Krankheitsbild der Staublunge. Die Kristalle schädigen die Membranen der Alveolarmakrophagen, die die Mineralien zu beseitigen versuchen. Die Zellen sezernieren, ehe sie absterben, Zytokine, die (a) weitere Makrophagen anlocken, (b) die Lungenfibroblasten zur Proliferation und Faserproduktion anregen. Folge: fortschreitende **Lungenfibrose** (**Silikose**, **Asbestose**). – Bestimmte Asbesttypen begünstigen außerdem die maligne Entartung des Bronchialepithels (Bronchialkarzinom) und des Pleura-Mesothels (**Mesotheliom**).

14.2.4 Pleura

Die Lunge wird von der **Pleura pulmonalis** (Lungenfell) überzogen. Die makroskopisch spiegelglatte Oberfläche der Pleura trägt ein einschichtiges Serosaepithel (**Mesothel**). Die Serosa sitzt einer elastischen Bindegewebsschicht (Subserosa) auf, die mit dem Lungenparenchym und den Interlobulärsepten verwachsen ist (Abb. 14.**3**). Die Pleura pulmonalis schlägt am Lungenhilum in die **Pleura parietalis** (Brust- oder Rippenfell) um. Diese kleidet den Thorax aus und ist an der freien Oberfläche ebenfalls von Mesothel bedeckt. Zwischen beiden Mesothel-Oberflächen liegt der kapilläre **Pleuraspalt**. Er enthält einen Film aus Hyaluronan-reicher Flüssigkeit, welcher für die Haftung beider Pleuraoberflächen aneinander und zugleich für ihre Verschieblichkeit gegeneinander verantwortlich ist.

Rippenfellentzündung (Pleuritis). Die *Pleura parietalis* ist sensibel innerviert, entzündungsbedingte Rauigkeiten auf dem Mesothel erzeugen starke atemabhängige Schmerzen. Die primäre Ursache liegt dabei meist in der **Lunge** (Entzündungsherd nahe der Oberfläche, Übergreifen auf die Pleura pulmonalis und über den Pleuraspalt hinweg auf die Pleura parietalis).

15 Mundhöhle

Die Mundhöhle samt ihren Anhangsdrüsen bildet zusammen mit dem mittleren und unteren Stockwerk des Rachens den Kopfteil des Verdauungsapparates. Die Mundhöhle enthält Einrichtungen, die die Nahrung auf ihre mechanischen, thermischen und chemischen Eigenschaften überprüfen (Rezeptoren in der *Schleimhaut* einschließlich der *Zunge*), sie zerkleinern (*Zähne* und *Zahnhalteapparat*) und sie gleitfähig machen (Sekrete der *Speicheldrüsen*). Die Zahnreihen unterteilen den Raum in das Vestibulum (vorn und lateral durch *Lippen* und *Wangen* begrenzt) und die Mundhöhle im engeren Sinne (oben durch harten und weichen *Gaumen*, unten durch den *Mundboden* begrenzt). Der Eingang in den Rachen ist von Tonsillen umgeben (S. 321).

15.1 Mundschleimhaut

Die Schleimhaut der Mundhöhle besteht überall aus **mehrschichtigem Plattenepithel** (je nach Region unverhornt oder verhornt, s.u.) und einer bindegewebigen **Lamina propria**. Diese enthält stets Abwehrzellen (vor allem Lymphozyten und Makrophagen). In manchen Regionen folgt darunter noch eine bindegewebige *Submukosa*, in die kleine Speicheldrüsen (seromukös oder mukös) eingelagert sind. Das Plattenepithel enthält regelmäßig nicht-epitheliale Zellen, nämlich Melanozyten, dendritische Zellen (Langerhans-Zellen, S. 532) und Merkel-Zellen (S. 552). Die Mundschleimhaut ist reich mit zum Teil komplex gebauten, sensorischen Nervenendigungen ausgestattet (S. 552).

Aufgrund struktureller Merkmale, die mit unterschiedlichen Funktionen korreliert sind, können drei Schleimhauttypen unterschieden werden:

1. **Mastikatorische Schleimhaut** (beim Kauen mechanisch beanspruchte Schleimhaut) am Zahnfleisch und harten Gaumen: Epithel **verhornt** (para- oder orthokeratinisiert, S. 104); meist hohe, dicht stehende Bindegewebspapillen; Schleimhaut unverschieblich an der Unterlage (Periost, Zahn) befestigt.
2. **Auskleidende Schleimhaut** (Lippen, Wangen, Vestibulum, Mundboden, Zungenunterseite, weicher Gaumen): Epithel **unverhornt**; meist Submukosa mit Drüsen.
3. **Spezialisierte Schleimhaut** auf dem Zungenrücken (s.u.); spezielle **Zungenpapillen** mit Einrichtungen für Geschmacks-, Tast- und Temperaturwahrnehmung.

15.1.1 Wangen, Lippen, Gaumen

Grundstock der Wangen und Lippen sind die Muskelplatten des M. buccinator bzw. des M. orbicularis oris (Abb. 15.**1**). Letzterer ist an seinem freien Rand nach ventral umgekrempelt (Grundlage des Lippenwulstes). Unter der Schleimhaut liegt eine Submukosa mit kleinen Speicheldrüsen (**Glandulae buccales** bzw. **labiales**). Die Schleimhaut der Lippen setzt sich nach außen in die Haut des Gesichtes fort (verhorntes Plattenepithel); die Übergangszone entspricht dem Lippenrot. Hier ist das Plattenepithel zunächst parakeratinisiert und weiter außen orthokeratinisiert (Hornschicht dünn). Die Färbung dieser Region spiegelt die Farbe des Blutes wider, die hier aufgrund der hohen, reich vaskularisierten Bindegewebspapillen und der geringen Dicke des Epithels durchschimmert. Das Lippenrot ist, abgesehen von einzelnen freien Talgdrüsen, drüsenfrei.

Der **weiche Gaumen** enthält als Grundgerüst eine sehnig-muskuläre Platte (Muskeln des Gaumensegels und der Gaumenbögen), median-sagittal verlaufende Fasern (*M. uvulae*) ziehen in das Zäpfchen (**Uvula**) hinein. Die Schleimhaut entspricht jener der Wange, das Plattenepithel ist unverhornt. Die Oberseite des Gaumensegels gehört bereits zum Atemtrakt (respiratorisches Epithel). Die Schleimhaut des **harten Gaumens** ist fest mit dem Periost der knöchernen Gaumenplatte verbunden und trägt meist *orthokeratinisiertes* Plattenepithel. In der Submukosa von Gaumen und Uvula liegen muköse Speicheldrüsen (**Glandulae palatinae)**. – Das Zahnfleisch (**Gingiva**) wird im Zusammenhang mit dem Zahnhalteapparat besprochen (S. 364).

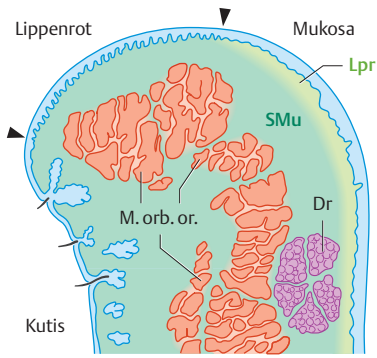


Abb. 15.**1** **Lippe**. Sagittalschnitt (halbschematisch). Im Bereich des Lippenrot (Grenzen durch Pfeilköpfe markiert) ist das Epithel nur schwach verhornt und von hohen, gefäßreichen Bindegewebspapillen unterlagert. Mukosa: unverhorntes mehrschichtiges Plattenepithel und Lamina propria (**Lpr**). Kutis-Seite: Epidermis mit Hautanhangsgebilden. **Dr**, seromuköse Drüsen in der Submukosa (**SMu**). **M. orb. or.**, M. orbicularis oris. Vergr. etwa 6fach.

15.1.2 Zunge

Die Hauptmasse der Zunge besteht aus der inneren und äußeren Zungenmuskulatur. An der *Zungenunterfläche* (und ebenso am *Mundboden*) ist die Schleimhaut dünn und verschieblich und trägt unverhorntes Plattenepithel (Ort der Resorption von Arzneistoffen bei *sublingualer Applikation*).

Am *Zungenrücken* ist die Schleimhaut durch Vermittlung einer Aponeurose unverschieblich mit der Zungenmuskulatur verbunden. Die Fläche ist durch den

V-förmigen *Sulcus terminalis* unterteilt. Hinter dem Sulkus liegen die Zungenbälge, die in ihrer Gesamtheit die *Tonsilla lingualis* darstellen (S. 322). Vor dem Sulkus liegen verschiedene Typen von **Zungenpapillen** (Abb. 15.**2**). Dies sind makroskopisch sichtbare Erhebungen der Schleimhaut, die das Feinrelief des Zungenrückens hervorrufen. Sie bestehen aus einem zur Lamina propria gehörigen, prominenten Bindegewebssockel und einem Epithelüberzug. Nach Form und Funktion sind vier Typen zu unterscheiden.

- **Papillae filiformes** (fadenförmig) kommen überall auf dem präsulkalen Teil des Zungenrückens vor und sind für die raue Erscheinung der Oberfläche verantwortlich. Sie dienen dem **Tastsinn**. Das Epithel, das sich über einem kompliziert gebauten Bindegewebsstock erhebt, endet in mehreren verhornten Spitzen, die rachenwärts ausgerichtet sind. Im Bindegewebssockel liegen zahlreiche sensible Nervenendigungen, auf die jede Richtungsänderung der Hornspitzen durch Hebelwirkung übertragen wird (hohes stereognostisches Auflösungsvermögen).
- **Papillae fungiformes** (pilzförmig) sind weniger zahlreich als die vorigen und kommen an Zungenspitze und Zungenrücken vor. In dem meist verhornten Epithel auf der Papillenkuppe liegen **Geschmacksknospen** (S. 557). Der Bindegewebssockel enthält *Thermo- und Mechanorezeptoren*.
- **Papillae foliatae** (blattförmig) liegen vorwiegend am hinteren Seitenrand der Zunge und enthalten **Geschmacksknospen**.
- **Papillae vallatae** (Wallpapillen) sind warzenförmige Gebilde (Durchmesser ca. 2 mm). Insgesamt ca. 10 dieser Papillen liegen parallel zum Sulcus terminalis aufgereiht. Sie sind ringförmig von Wall und Graben umgeben. Zahlreiche **Geschmacksknospen** liegen vorwiegend im seitlichen Papillenpithel. In den Graben münden die Ausführungsgänge kleiner seröser Drüsen (**von Ebner-Spüldrüsen**), durch deren Sekret der Graben und die Geschmacksknospen ständig freigespült werden (S. 558).

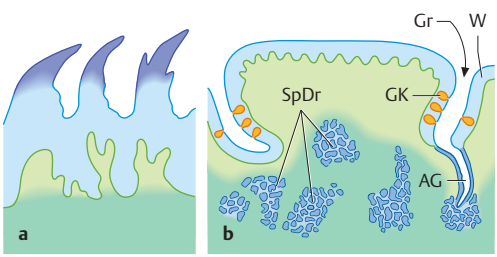


Abb. 15.**2** **Zungenpapillen** (halbschematisch). **a** **Papillae filiformes.** Das Epithel läuft in verhornte Spitzen aus, die rachenwärts ausgerichtet sind. **b** **Papilla vallata**. **Gr**, Graben. **W**, Wall. **GK**, Geschmacksknospen. **SpDr**, seröse Spüldrüsen (*v. Ebner-Drüsen*). **AG**, Ausführungsgang. Vergr. etwa 15fach.

15.2 Speicheldrüsen

Die täglich produzierte Speichelmenge beträgt 1000–1500 ml und stammt (in der Reihenfolge abnehmender quantitativer Beiträge) aus der Unterkieferdrüse (**Glandula submandibularis**), Ohrspeicheldrüse (*Gl. parotidea*, **Parotis**), Unterzungendrüse (**Gl. sublingualis**) und den kleinen Speicheldrüsen der Mund- und Rachenschleimhaut. Speichel besteht vor allem aus Wasser und enthält neben anderen Proteinen das Stärke-spaltende Enzym α-Amylase (dünnflüssiger, seröser Speichel), Muzine (zähflüssiger „muköser" Gleitspeichel) und antibakterielle Stoffe.

15.2.1 Allgemeiner Aufbau der großen Speicheldrüsen

Die großen Speicheldrüsen sind zusammengesetzte Drüsen mit einem baumartig verzweigten Ausführungsgangsystem (zur Systematik der exokrinen Drüsen s. S. 109ff.). Das Drüsenparenchym ist durch Bindegewebssepten in Lappen und Läppchen (**Lobuli**) gegliedert (Abb. 15.**4a**). In den Bindegewebssepten verlaufen größere Ausführungsgänge, Blutgefäße und Nerven.

15

Endstücke. Die Zellen **seröser** (**azinöser**) Endstücke enthalten (bei guter Fixierung erkennbare) Sekretgranula im apikalen Zytoplasma. Das Endstück-Lumen ist lichtmikroskopisch nur schwer auszumachen. Die Zellen **muköser** (**tubulärer**) Endstücke sind bei üblichen histologischen Färbungen blass, das Zytoplasma erscheint wabig, der Zellkern liegt basal und kann platt sein. **Seromuköse** (**tubuloazinöse**) Endstücke bestehen aus einem mukösen Schlauch, an dessen blindem Ende eine Gruppe von serösen Zellen kappenartig aufsitzt (**seröser Halbmond**, von Ebner-Halbmond, Abb. 7.**11**, S. 112). Diese serösen Zellen haben nur durch schmale *interzelluläre Kanälchen* Anschluss an das Lumen. Endstücke und Schaltstücke (s.u.) sind von **Myoepithelzellen** (S. 113) umgeben, deren Kontraktilität für den Sekretfluss sorgt.

Ausführungsgangsystem. Seröse Endstücke werden über eine bestimmte Abfolge von Gangsegmenten drainiert (Abb. 15.**3**, 15.**4b**):

- Schaltstücke: nur **intra**lobulär
- Streifenstücke: ganz überwiegend **intra**lobulär
- interlobuläre Ausführungsgänge, von **inter**lobulärem Bindegewebe umgeben
- Hauptausführungsgang (selten in Routineschnitten enthalten)

Schaltstücke sind die dünnsten Zweige des Drüsenbaums. Sie bestehen aus einschichtigem flachem Epithel, ihr Lumen ist deutlich erkennbar. Die Anschnitte der **Streifenstücke** sind die größten Elemente innerhalb des Lobulus. Ihr Lumen

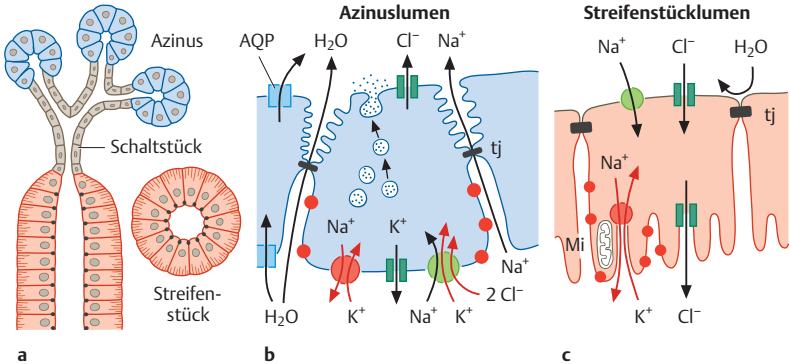


Abb. 15.3 **Seröse Speicheldrüse, Bau und Funktion.** **a** Schema der *intra*lobulären Elemente. **b** Azinus-Zelle, Wasser-Sekretion (vereinfachtes Schema). Die Na^+/K^+-ATPase (*rote Kreise*) schafft einen Gradienten für Na^+. Dieser wird ausgenutzt, um durch einen Cotransporter (*grüner Kreis*) mit Na^+ zugleich K^+ und 2 Cl^- (gegen ein Gefälle, rote Pfeile) in die Zelle zu befördern. Cl^--Ionen treten passiv durch einen apikalen Kanal in das Azinuslumen aus. Na^+-Ionen folgen durch Na^+-permeable Tight junctions (**tj**), Wasser wird osmotisch nachgezogen, transzellulär durch Aquaporin-Poren (**AQP**, *blaue Quadrate*) oder parazellulär durch „lecke" Tight junctions. Der Primärspeichel ist isoton. **c** Streifenstück-Epithel, Rücknahme von NaCl und Entstehung des hypotonen Endspeichels (stark vereinfacht). Am apikalen Zellpol treten Na^+ und Cl^- passiv ein, treibende Kraft dafür ist der Na^+-Gradient, der von der Na^+/K^+-ATPase (*rote Kreise*) der basolateralen Membran (stark vergrößert durch basale Falten) geschaffen wird. Die „dichten" Tight junctions verhindern, dass Wasser folgt; der Speichel wird hypoton. **Mi**, ein Mitochondrium, stellvertretend für die große Zahl von Mitochondrien am basalen Zellpol.

ist gut erkennbar; sie besitzen ein einschichtiges prismatisches Epithel, das aufgrund des hohen Mitochondriengehaltes *azidophil* ist und eine basale Streifung (S. 15) aufweist (Funktion s.u.). Die **interlobulären Gänge** sind in Bindegewebsstraßen eingebettet, haben ein weites Lumen und sind, je nach Kaliber, mit ein- bis mehrreihigem prismatischem Epithel ausgekleidet. Die **Hauptausführungsgänge** besitzen nahe ihrer Mündung oft zweischichtiges prismatisches Epithel. In rein mukösen Drüsenbereichen können die oben beschriebenen Schalt- und Streifenstücke sehr kurz sein oder ganz fehlen.

Inhaltsstoffe. Der Speichel enthält Muzine (MUC5B und MUC7, Näheres S. 108, 370) und diverse Proteine, darunter das Stärke-spaltende Enzym α-Amylase. Über die morphologischen Korrelate der Synthese, Verpackung und Exozytose dieser Bestandteile s. S. 44. Zum Schutz gegen die stets hohe Keimbesiedlung der Mundhöhle ist der Speichel reich an Wirkstoffen der natürlichen Immunität (antimikrobielle Proteine und Peptide wie z.B.

Lysozym, β-Defensine, Letztere geliefert vom Schleimhautepithel) und der adaptiven Immunität (IgA-Antikörper, aus subepithelialen Plasmazellen, S. 291). Wachstumsfaktoren (z.B. EGF, S. 305) im Speichel sorgen dafür, dass Wunden in der Mundhöhle meist rasch heilen.

Wassersekretion: Struktur-Funktions-Beziehungen. Speichel besteht zu über 99% aus Wasser, für dessen Sekretion die Endstückepithelien verantwortlich sind. Der eigentliche Motor hierfür ist die Na^+/K^+-ATPase an der basolateralen Membran (Abb. 15.**3b**). Der in das Endstück sezernierte **Primärspeichel** ist **isoton** (Ionenkonzentration wie im Blut). Bei der Passage des Speichels durch das **Streifenstück** wird der größte Teil der Na^+- und Cl^--Ionen wieder zurückgeholt (Abb. 15.**3c**), Treibende Kraft ist auch hier die Na^+/K^+-ATPase in der basolateralen Membran. Ultrastrukturelles Korrelat für die hohe Pumpleistung des Streifenstück-Epithels sind die **basalen Falten** (vgl. Abb. 2.**5b**, S. 17) und die zahlreichen *Mitochondrien* (Grundlage für die lichtmikroskopisch sichtbare **basale Streifung**). Da das Streifenstück-Epithel wasserundurchlässig ist, kann Wasser den Ionen nicht folgen, der **Sekundärspeichel** ist **hypoton**.

Innervation. Die Speicheldrüsen sind durch parasympathische und sympathische Fasern innerviert. Bei Stimulierung durch den **Parasympathikus** wird viel dünnflüssiger Speichel sezerniert („das Wasser läuft im Munde zusammen"), **Sympathikus**-Reizung verursacht die Sekretion von geringen Mengen eines zähflüssigen Speichels („trockener Mund" bei Lampenfieber).

15

Kennzeichen der großen Speicheldrüsen

- **Parotis:** Rein seröse Drüse; intralobulär relativ viele Anschnitte von Schalt- und Streifenstücken; Drüsenparenchym häufig mit Fettzellen durchsetzt (Abb. 15.**4a,b**).
- **Glandula submandibularis:** gemischt seromuköse Drüse, seröse und muköse Elemente regional unterschiedlich stark vertreten: überwiegend seröse Regionen mit vielen Anschnitten von Streifenstücken (Abb. 15.**4c**), daneben überwiegend muköse Regionen mit gemischten Endstücken (viele seröse Halbmonde) und relativ wenig Streifenstücken).
- **Glandula sublingualis:** überwiegend muköse Drüse; Anschnitte von serösen Endstücken, serösen Halbmonden und Streifenstücken selten anzutreffen (Abb. 15.**4d**).

Unter Ruhebedingungen sezerniert die Gl. submandibularis den Hauptteil des Speichels, bei Stimulation liefert die Parotis den größten Teil. Die **kleinen Speicheldrüsen** (S. 348) sind überwiegend mukös.

Das **Sjögren-Syndrom** ist eine Autoimmunkrankheit, bei der die Speichelrüsen (und Tränendrüsen) langsam zerstört werden. Folge: Chronische Xerostomie (Mundtrockenheit), Behinderung beim Schlucken fester Nahrung, Schädigung der Mundschleimhaut (und „trockenes Auge").

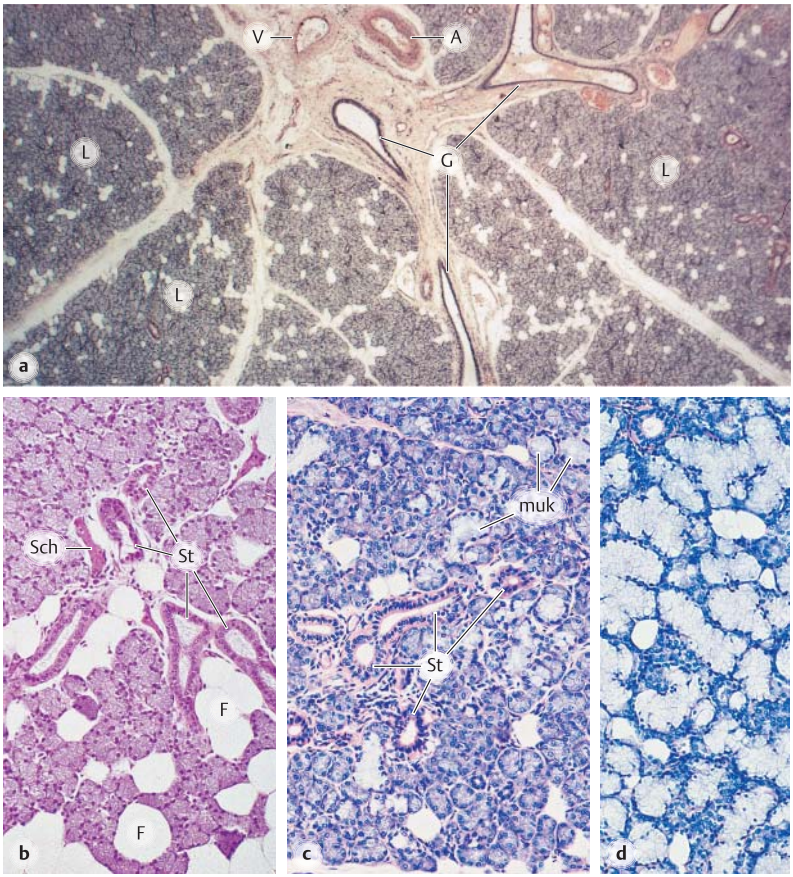


Abb. 15.4 **Die großen Speicheldrüsen**. **a Parotis**, Übersicht. Gliederung in Lobuli (**L**). Im interlobulären Bindegewebe mehrere Anschnitte von Ausführungsgängen (**G**) sowie Blutgefäße (**A**, Arterie; **V**, Vene). **b–d** Intralobuläre Strukturen: Endstücke, Schaltstücke (**Sch**) und Streifenstücke (**St**). **b Parotis**. Nur seröse Endstücke. **F**, Fettzellen. **c Glandula submandibularis**. Region mit überwiegend serösen und nur einigen mukösen (**muk**) Endstücken. **d Glandula sublingualis**. Region mit nur mukösen Endstücken. H.E. Vergr. 30fach (a); 90fach (b–d).

Mikroskopierhilfe Speicheldrüsen

Das Aufsuchen von Schalt- und Streifenstücken macht erfahrungsgemäß Schwierigkeiten. Hier ist es hilfreich, sich zu vergewissern, dass **intralobulär** danach gesucht wird; dazu sollte man sich zunächst bei Übersichtsvergrößerung Klarheit über die Läppchenarchitektur der Drüse verschaffen (Abb. 15.**4a**).

Verwechslungen sind zwischen der **Parotis** und anderen rein serösen Drüsen möglich:

Das **Pankreas** (S. 409) besitzt *keine* Streifenstücke, es enthält zentroazinäre Zellen und Inseln.

Die **Tränendrüse** (S. 597) besitzt tubuloalveoläre Endstücke mit deutlich sichtbarem Lumen, sie hat *keine* Streifenstücke.

15.3 Zähne

Das Milchgebiss umfasst 4 × 5, das bleibende Gebiss 4 × 8 Zähne. An jedem Zahn sind **Krone** (*Corona*), **Hals** (*Cervix*) und **Wurzel** (*Radix*, an den Molaren 2–3 Wurzeln) zu unterscheiden (Abb. 15.**5**). Die Krone überragt das Zahnfleisch; die Wurzel steckt im knöchernen Alveolarfach des Kiefers; der Zahnhals überragt den Rand des Alveolarfaches, ist aber von Zahnfleisch bedeckt. Die Hauptmasse des Zahns besteht aus Dentin (Zahnbein). An der Krone ist das Dentin von Schmelz (*Enamelum*), an der Wurzel von Zement (*Cementum*) überzogen. Im Bereich des Zahnhalses grenzen Schmelz und Zement aneinander. **Schmelz** ist die härteste Substanz des Körpers und besteht zu 95 % seines Feuchtgewichts aus Mineralien. **Dentin** und **Zement** enthalten 70 % bzw. 60 % Mineralien und außerdem **Kollagenfibrillen**. **Hydroxyapatit-Kristalle** stellen den Hauptanteil der Mineralien in allen Hartgeweben des Zahns. Die **Pulpahöhle** ist von einem weichen Gewebe, der **Zahnpulpa**, ausgefüllt. Durch das *Foramen apicis dentis* und den *Wurzelkanal* ziehen Gefäße und Nerven in das Kronenkavum. Der **Zahnhalteapparat** verankert den Zahn in der Umgebung. Die Organisation von Zahn und Zahnhalteapparat ist ohne Kenntnis der **Entwicklungsgeschichte** kaum zu verstehen.

Zur **Lagebeschreibung** dienen folgende Begriffe: *koronal/zervikal/apikal* → zur Zahnkrone/zum Hals/zur Wurzel hin; *mesial/distal* → zur Mitte /zum hinteren Ende des Zahnbogens hin; *lingual/ palatinal* → zur Zunge/zum Gaumen hin; *bukkal/labial* → zur Wange/Lippe hin.

Methodischer Hinweis: Zur Herstellung von *histologischen Präparaten* reifer Zähne wird das Gewebe vor der Einbettung üblicherweise *entmineralisiert*, damit es schneidbar ist. Daher fehlt hier stets der Schmelz. *Hartsubstanzen* können an Zahn*schliffen* untersucht werden.

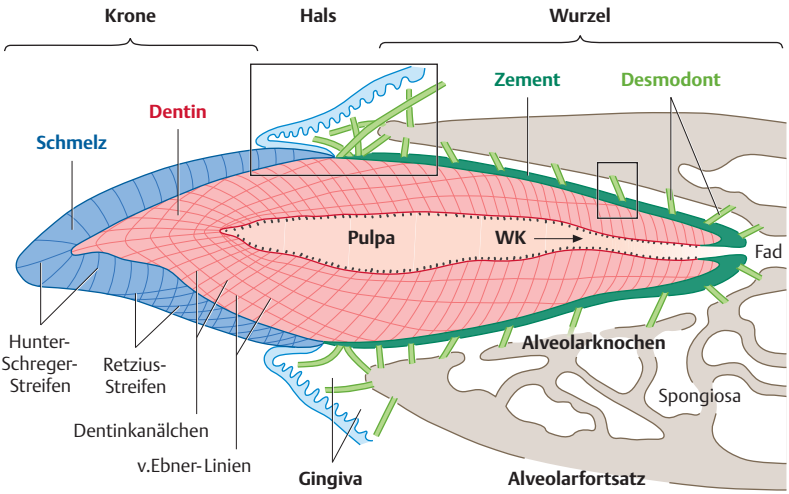


Abb. 15.5 **Schneidezahn und Zahnhalteapparat** des (liegenden) Menschen (halbschematische Darstellung, Sagittalschnitt). Orientierung: *Labial* zum oberen, *lingual* zum unteren Bildrand. Die markierten Regionen der Wurzel und des Zahnhalses sind in Abb. 15.**10** bzw. 15.**11** dargestellt. **Fad**, Foramen apicis dentis. **WK**, Wurzelkanal. Vergr. etwa 6fach.

15.3.1 Zahnentwicklung

Die Entwicklung der **Milchzähne** beginnt im 2. Embryonalmonat und dauert (bis zur völligen Fertigstellung der Wurzel) etwa 2–4 Jahre. Die **Ersatzzähne** werden ebenfalls in der Embryonalzeit angelegt, ihre Fertigstellung dauert bis zu 12 Jahren. In der 6. Embryonalwoche haben sich, induziert durch das *determinierte Zahnmesenchym*, in der ektodermalen Auskleidung der primitiven Mundhöhle zwei bogenförmige Bereiche mit *odontogenem Epithel* herausgebildet, entsprechend den künftigen Zahnbögen von Ober- und Unterkiefer. Von diesem Epithel nimmt die Bildung der Milchzähne und der bleibenden Zähne ihren Ausgang. Vor Beginn der Bildung von Hartsubstanzen besteht der Zahnkeim (Abb. 15.**6**) aus dem **ektodermalen Schmelzorgan** (Schmelzbildung) und den vom determinierten Zahnmesenchym gelieferten Komponenten **Zahnpapille** (Dentinbildung, Pulpa) und **Zahnsäckchen** (Bildung des Zahnhalteapparates). Es sei daran erinnert, dass das determinierte Zahnmesenchym aus dem Kopfmesenchym (S. 520) und somit ursprünglich ebenfalls aus dem Ektoderm (Neuralleiste) stammt.

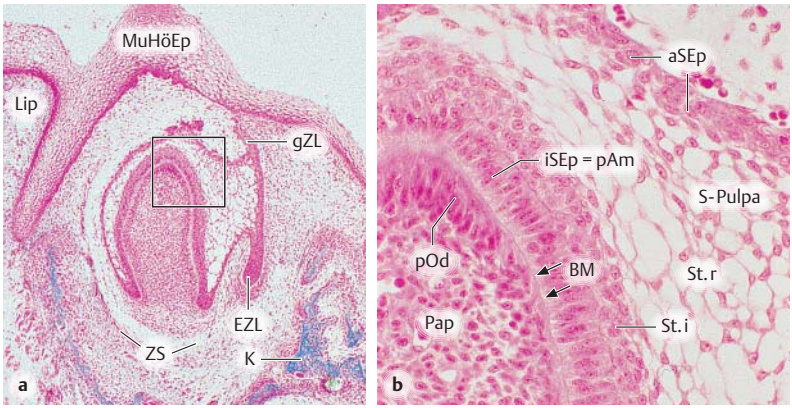


Abb. 15.6 **Frühentwicklung des Zahns**. **a** **Schmelzglocke** (Unterkiefer, Katzenfetus), Übersicht. **EZL**, Ersatzzahnleiste (stets an der *lingualen* Seite der Milchzahnanlage lokalisiert). **gZL**, generelle Zahnleiste, noch in Verbindung mit dem Mundhöhlenepithel (**MuHöEp**). **K**, Knochengewebe. **Lip**, Lippe in Entwicklung. **ZS**, Zahnsäckchen. **b** **Ausschnitt aus a.** Das Schmelzorgan wird durch das äußere und innere Schmelzepithel (**aSEp, iSEp**) begrenzt, letzteres ist schon zu Präameloblasten (**pAm**) entwickelt. Im Innern des Schmelzorgans liegt die Schmelzpulpa, bestehend aus Stratum reticulare (**St. r**) und Stratum intermedium (**St.i**). Im Gipfel der Papille (**Pap**) liegen Präodontoblasten (**pOd**) den Präameloblasten direkt gegenüber, nur getrennt durch die verdickte Basalmembran (**BM**). Hier die künftige Schmelz-Dentin-Grenze. Azan. Vergr. 38fach (a) und 240fach (b).

15

Zahnkeim

Schmelzorgan. Vom odontogenen Epithel wächst eine Leiste (generelle **Zahnleiste**) in das darunter liegende Mesenchym. An der labialen Seite jeder Leiste entstehen 10 Epithelknospen (entsprechend den künftigen 10 Milchzähnen in jedem Kiefer) als Anlagen der Schmelzorgane. Jede Epithelknospe (*Schmelzknospe*) wächst zu einem kappenförmigen (*Schmelzkappe*) und dann zu einem glockenförmigen Gebilde, der **Schmelzglocke**, heran (Abb. 15.**6**). Diese wird durch das innere und äußere Schmelzepithel begrenzt. Das Gewebe zwischen den beiden Blättern ist die **Schmelzpulpa**, die in *Stratum reticulare* und *Stratum intermedium* unterteilt wird. Das Schmelzorgan ist frei von Blutgefäßen. Für seine Ernährung sorgen anfangs Blutgefäße der Papille (s.u.), nach Beginn der Hartsubstanzbildung Gefäße, die sich dem äußeren Schmelzepithel anlegen. Die Grenze zum Mesenchym ist durch eine Basalmembran markiert. Die Zellen des **inneren Schmelzepithels** entwickeln sich (induziert durch die Mesenchymzellen der Papille) zu künftigen

Schmelzbildnern (**Präameloblasten**). Die von ihnen ausgekleidete Höhlung der Schmelzglocke stellt die *Gussform* der späteren Zahnkrone dar.

Mit fortschreitender Entwicklung entfernt sich das Schmelzorgan von der generellen Zahnleiste und ist nur noch über einen seitlichen Ausläufer (*laterale* Zahnleiste) mit ihr verbunden, der später ganz verschwindet. Der lingual/palatinal von der Glocke liegende freie Rand der generellen Zahnleiste stellt die **Ersatzzahnleiste** dar, von der später die Bildung der bleibenden Zähne ausgeht. Die Anlagen für die „Zuwachszähne" (die distal vom Milchgebiss gelegenen, zusätzlichen drei bleibenden Molaren) entstehen dadurch, dass die generelle Zahnleiste unter dem Mundhöhlenepithel weiter nach distal verlängert wird.

Zahnpapille und Zahnsäckchen. Parallel zur Entwicklung des Schmelzorgans verdichtet sich das determinierte Zahnmesenchym innerhalb der Glockenhöhlung zur *Zahnpapille*, in die Blutgefäße und Nervenfasern einwachsen. Unter dem Einfluss des inneren Schmelzepithels ordnen sich die unmittelbar benachbarten Mesenchymzellen zu einem epithelartigen Verband an; dies sind die künftigen Dentinbildner, **Präodontoblasten** (Abb. 15.**6b**). Glocke und Papille werden von einer mesenchymalen Zell- und Faserverdichtung umgeben, dem *Zahnsäckchen*, aus dem später der Zahnhalteapparat entsteht.

Bildung der Zahnkrone. Die Bildung der Hartsubstanzen beginnt stets an den höchsten Punkten der Krone und schreitet nach zervikal fort (Abb. 15.**7a, b**). Diesem Prozess, wie überhaupt der Frühentwicklung des Zahns, liegt eine Kette von *Induktionsvorgängen* zugrunde, bei denen sich ektodermales Schmelzorgan und mesenchymale Papille wechselweise beeinflussen. Kurz vor Beginn der Dentinbildung verdickt sich die **Basalmembran** zwischen innerem Schmelzepithel (hier auch als *Membrana praeformativa* bezeichnet) und Präodontoblasten. Dies induziert die Differenzierung der **Odontoblasten**, die nun organische Dentinmatrix (vor allem *Kollagenfibrillen*) in Richtung auf die Basalmembran ablagern: **Prädentin**. Die erste Prädentinlage induziert die endgültige Differenzierung der **sekretorischen Ameloblasten**. Die Basalmembran zerfällt in diesem Bereich. Sobald durch *Mineralisation* das erste harte **Dentin** entstanden ist, beginnen die Ameloblasten mit der Ausschüttung von *organischer Schmelzmatrix*, die in kürzester Zeit mineralisiert wird. Somit liegen nun Dentin und Schmelz direkt aneinander (Abb.15.**8**). Über den Feinbau von Dentin, Schmelz und zuständigen Zellen s.u.

Während am Gipfel der Krone bereits Hartsubstanzbildung im Gange ist, wächst die Schmelzglocke in zervikaler Richtung weiter (Proliferation am zirkulären Glockenrand), bis die determinierte Größe der künftigen Krone erreicht ist. Der Glockenrand markiert dann als *zervikale Schlinge* den prospektiven Zahnhals.

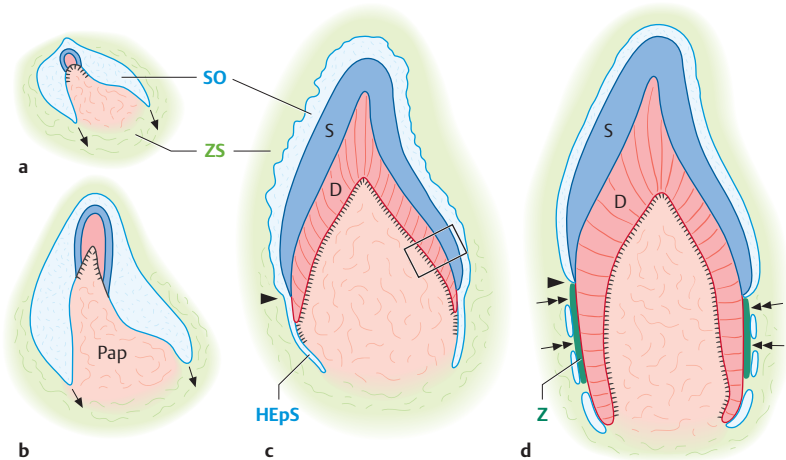


Abb. 15.7 **Bildung von Krone und Wurzel** (Schneidezahn, Schema). Die Bilder a und b entsprechen Stadien in der 2. Hälfte der menschlichen Fetalentwicklung, die Bilder c und d postnatalen Stadien *vor* dem Zahndurchbruch. a, b, Die Bildung von Dentin (**D**, *rot*) und Schmelz (**S**, *dunkelblau*) beginnt stets koronal und schreitet nach zervikal fort. Das Schmelzorgan (**SO**) vergrößert sich durch Proliferation am Glockenrand (**Pfeile**). **ZS**, Zahnsäckchen (*hellgrün*). **Pap**, Papille. c, d Sobald die Schmelzbildung den prospektiven Zahnhals (**Pfeilkopf**) erreicht hat, wachsen äußeres und inneres Schmelzepithel als Gussform für die künftige Wurzel nach apikal weiter (Hertwig-Epithelscheide, **HEpS**), wodurch die Bildung des Wurzeldentins induziert wird. Später wird die Hertwig-Scheide von zervikal her zunehmend lückenhaft (d), sodass Mesenchymzellen des Zahnsäckchens Zugang (**Doppelpfeile**) zum Dentin haben und Zement (**Z**, *dunkelgrün*) bilden. Die in c markierte Stelle entspricht etwa der in Abb. 15.**8** dargestellten Region.

15

Bildung der Wurzel. Wie das Kronendentin so wird auch das Wurzeldentin in einer epithelialen Gussform gebildet. Von der zervikalen Schlinge aus wächst ein *zweischichtiges Epithel* (ohne Schmelzpulpa dazwischen) als **epitheliale Wurzelscheide** (**Hertwig-Epithelscheide**) (Abb. 15.**7c**) über den prospektiven Zahnhals hinaus (bei mehrwurzeligen Zähnen Aufzweigung der Epithelscheide in mehrere Röhren). Die Wurzelscheide induziert in der Papille die Differenzierung von Odontoblasten, die **Wurzeldentin** bilden. Zervikal von der Proliferationszone wird der Epithelverband der Wurzelscheide bald lückenhaft (Abb. 15.**7d**) und löst sich auf (Reste davon später in Form der *Malassez-Epithelkörper* im Desmodont). Dadurch kommen die Mesenchymzellen des Zahnsäckchens mit dem Wurzeldentin in Kontakt und beginnen mit der Bildung von **Zement** und Wurzelhaut (**Desmodont**). Die Wurzelbildung beginnt also zervikal und schreitet nach apikal fort. Es muss betont

werden, dass dieser Prozess erst 2–3 Jahre nach dem Durchbruch des Zahns abgeschlossen ist.

15.3.2 Feinbau der Zähne

Ameloblasten und Odontoblasten liegen sich vor Beginn der Hartsubstanzbildung direkt gegenüber und sind nur durch die Basalmembran getrennt, die sich aber mit Beginn der Hartsubstanzbildung auflösen wird. Hier liegt die künftige *Schmelz-Dentin-Grenze*. Unter fortschreitender Bildung von Schmelz bzw. Dentin entfernen die beiden Zellarten sich in entgegengesetzter Richtung voneinander (Abb. 15.**8**). Die Ameloblasten weichen stetig vor der Mineralisationsfront des Schmelzes zurück und gehen später beim Durchbruch des Zahnes unter (s.u.). Daher ist der **Schmelz zellfrei** (und nicht reparabel). Die Odontoblasten ziehen sich ebenfalls vor der Dentinfront zurück, belassen jedoch an der Schmelz-Dentin- bzw. Zement-Dentin-Grenze einen Fortsatz, der mit zunehmender Dicke des Dentins verlängert wird; die Perikaryen der Odontoblasten seilen sich gleichsam an ihrem Fortsatz ab, welcher zeitlebens die ganze Dentinschicht durchzieht. Daher ist **Dentin ein lebendes Gewebe**, in dem die Odontoblastenfortsätze samt ihren Seitenzweigen nicht weniger als 30 % des Volumens einnehmen.

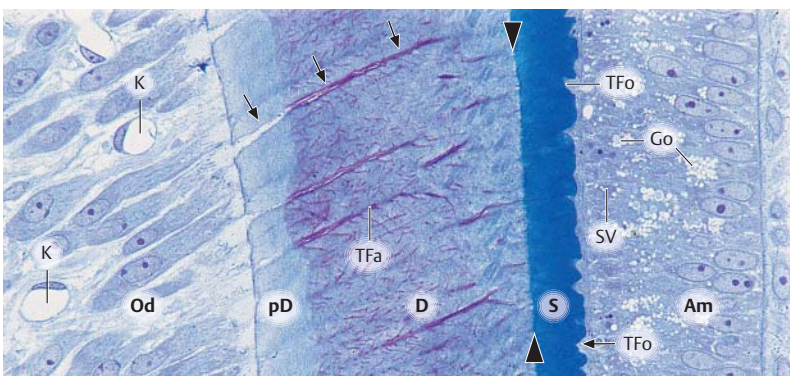


Abb. 15.8 **Dentin- und Schmelzbildung**, 1-wöchige Katze. **Od**, Odontoblasten. **pD**, Prädentin. **D**, Dentin. **S**, Schmelz. **Am**, Ameloblasten. **Pfeilköpfe** markieren die Dentin-Schmelz-Grenze. Das Dentin ist von Odontoblastenfortsätzen (Tomes-Fasern, **TFa**) und deren feinen Seitenzweigen durchsetzt. Die **Pfeile** weisen auf ein Dentinkanälchen, das von der Dentin-Pulpa- bis zur Dentin-Schmelz-Grenze zu verfolgen ist. Die sekretorischen Ameloblasten tragen an der Schmelzfront einen keilförmigen Fortsatz (Tomes-Fortsatz, **TFo**). In ihrem Zytoplasma fallen Vakuolen (Golgi-Apparat, **Go**) und Sekretvesikel (**SV**) auf. **K**, Kapillare. Semidünnschnitt, Toluidinblau. Vergr. 480fach.

Odontoblasten und Dentin

Die Perikaryen der Odontoblasten liegen an der Pulpa-Dentin-Grenzfläche (Abb. 15.**8**, 15.**9b**). Von jeder Zelle erstreckt sich ein **Odontoblastenfortsatz** („*Tomes-Faser*") in einem **Dentinkanälchen** bis zur peripheren Dentingrenze. Die organische Extrazellulärmatrix des Dentins besteht vor allem aus **Kollagenfibrillen** (Typ I), die vorwiegend quer zu den Odontoblastenfortsätzen ausgerichtet sind. Der Mineralgehalt (überwiegend **Hydroxyapatit-Kristalle**) von reifem Dentin macht **70 % des Feuchtgewichtes** aus (Abb. 15.**9a**). Zwischen den Odontoblasten-Perikaryen und dem Dentin verbleibt stets eine nicht-mineralisierte Zone (**Prädentin**). Die Odontoblasten behalten lebenslang die Fähigkeit, an der Pulpahöhlenwand neues Dentin anzubauen, sowohl physiologisch (*Sekundärdentin*, allmähliche Verkleinerung der Kronenhöhle und Verengung der Wurzelkanäle) als auch reaktiv in Folge von Verletzungen (z.B. durch Karies): *Tertiärdentin* als Reparaturversuch der Pulpa-Dentin-Einheit.

Dentintypen. Am Dentin werden *Manteldentin* (älteste Schicht an der Grenze zum Schmelz, Odontoblastenfortsätze hier gegabelt) und *zirkumpulpales Dentin* (Hauptmasse des Dentins) unterschieden. Bezogen auf die Dentinkanälchen ist *intertubuläres* und *peritubuläres Dentin* zu unterscheiden. Anfangs gibt es nur intertubuläres Dentin. Das peritubuläre Dentin entsteht erst nach dem Zahndurchbruch; es kleidet die Kanälchen aus, enthält keine Kollagenfibrillen und hat einen höheren Mineralgehalt. Seine Bildung führt zur allmählichen Verengung (bis hin zur Obliteration) der Dentinkanälchen.

15

Die **Mineralisation** des Prädentins während der Dentinogenese verläuft schubweise. Dadurch entstehen – Jahresringen eines Baumstammes vergleichbar – Zonen höheren und geringeren Mineralgehaltes, die sich im Zahn*schliff* als senkrecht zu den Kanälchen verlaufende **Wachstumslinien** (*von Ebner-Linien*) darstellen (Abb. 15.**5**). Die Mineralisation beginnt stets mit der Bildung von *Kalkglobuli*, die später durch weitere Mineralisation mit-

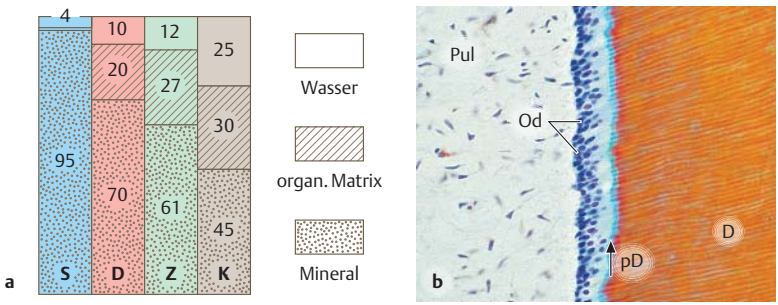


Abb. 15.**9** **a** **Chemische Zusammensetzung** der Hartsubstanzen (in Gewichts-%). **S**, Schmelz. **D**, Dentin. **Z**, Zement. **K**, Knochen. (Angaben aus Schroeder [73]) **b** **Pulpa-Dentin-Grenze** (Kronenbereich). **Pul**, mesenchymartiges Gewebe der Pulpa. **Od**, Odontoblasten. **pD,** Prädentin (grün gefärbt). **D**, Dentin mit Dentinkanälchen. Schweinezahn, Glycolmethacrylatschnitt. Goldner. Vergr. 150fach.

einander konfluieren. Geschieht dies unvollständig, so verbleiben stark hypomineralisierte Zwickel (**Interglobulardentin**). Gelegentlich kann eine ganze Wachstumszone von diesem Strukturfehler betroffen sein (als Folge einer zeitlich begrenzten metabolischen Störung): *Owen-Linie;* die entsprechende Erscheinung im Wurzeldentin wird als *Tomes-Körnerschicht* bezeichnet.

Ameloblasten und Schmelz

Reifer Schmelz (Schichtdicke je nach Region 1–2,3 mm) besteht fast ausschließlich aus Hydroxyapatit (95 Gewichts-%, Matrixproteine 1 %, Wasser 4 %). Seine Bauelemente sind die **Schmelzprismen** (Schmelzstäbe); das sind 5 µm dicke Säulen, die aus je etwa 1000 extrem langen, parallel angeordneten **Hydroxyapatit-Kristallen** zusammengesetzt sind. Die Prismen sind rahmenartig von *interprismatischem Schmelz* eingefaßt, in dem die Kristalle eine andere Anordnung zeigen. Die Schmelzprismen erstrecken sich ohne Unterbrechung von der Schmelz-Dentin-Grenze bis dicht unter die Schmelzoberfläche. Jedes Schmelzprisma samt seiner Umrahmung ist das Produkt *eines* Ameloblasten, das dieser gleichsam als versteinerte Spur seiner Rückwärtsbewegung hinterlassen hat.

Die grundsätzlich radiär angeordneten Schmelzprismen durchspannen den Schmelzmantel nicht gradlinig, sondern verlaufen in Wellen, wobei die Wellen der Prismenstäbe Phasenverschiebungen gegeneinander aufweisen. Dies führt in Zahnschliffen zu dem optischen Phänomen der **Hunter-Schreger-Streifung** (Abb. 15.**5**). Das Längenwachstum der Schmelzprismen findet während der Amelogenese nicht gleichmäßig, sondern rhythmisch statt; das morphologische Korrelat sind in Zahnschliffen sichtbare Wachstumslinien (*Retzius-Streifen*). Die *Schmelzoberfläche* (die zuletzt gebildete Schmelzschicht) frisch durchgebrochener (und noch nicht abgenutzter) Zähne ist prismenfrei.

Ameloblasten. Sekretorisch aktive Ameloblasten sind an *beiden* Polen durch junktionale Komplexe miteinander verbunden. In Richtung auf die Basalmembran, die noch vor Beginn der Schmelzsekretion aufgelöst wird, bilden die Ameloblasten einen Fortsatz (**Tomes-Fortsatz**) in Form eines stumpfen Keils aus (Abb. 15.**8**). An diesem Pol werden in zeitlich und geometrisch streng geordneter Weise die Zutaten zunächst für den interprismatischen Schmelz (als Führungsrahmen) und gleich darauf für das Schmelzprisma sezerniert. Die **Ablagerung von Hydroxyapatit-Kristallen** erfolgt unmittelbar danach.

Die **sekretorischen Ameloblasten** schaffen durch Bereitstellung von ausreichend Ca^{++}- und Phosphat-Ionen (u.a. mittels einer Ca^{++}-Pumpe) und Sekretion von **Schmelzmatrix-Proteinen** (z.B. Amelogenin, Enamelin) Bedingungen, unter denen sich sehr rasch Hydroxyapatit-Kristalle bilden. Die Proteine katalysieren die Kristallbildung und regulieren wahrscheinlich auch die Ausrichtung der Kristalle. In der Sekretionsphase wachsen die Schmelzprismen vorwiegend in die Länge, erreichen aber noch nicht ihren endgültigen Umfang, da überall noch Lücken durch Matrixproteine besetzt sind. Nach Erreichen der prädeterminierten Schmelzschicht-Dicke folgt die **Schmelzreifung**. Die Ameloblasten ziehen ihre Tomes-Fortsätze ein, bilden wieder eine Basalmembran und sezernieren **Proteasen**, durch die die Schmelzmatrix-Proteine gespalten und beseitigt werden. Die Schmelzpris-

men nehmen nun durch Anlagerung weiterer Hydroxyapatit-Kristalle an Umfang zu, bis alle Lücken ausgefüllt sind. Erst dadurch erhält der Schmelz seine typische Härte. Diese Reifungsphase dauert bei den menschlichen Ersatzzähnen 3–6 Jahre. Die Zahnkrone ist schließlich nur noch von Resten des Schmelzorgans, dem **reduzierten Schmelzepithel**, überzogen, das beim Zahndurchbruch größtenteils untergeht. Aus seinem zervikalem Teil geht das **Saumepithel** hervor (S. 365).

Bei genetisch bedingter fehlerhafter Schmelzbildung (**Amelogenesis imperfecta**) entsteht gar keine oder eine viel zu dünne Schmelzschicht (gestörte Sekretionsphase durch Fehlen eines Matrixproteins), oder der Schmelz ist viel zu weich und nutzt sich sofort ab (gestörte Schmelzreifung durch Fehlen einer Protease). – **Dentinogenesis imperfecta** s.S. 147.

Zement

Das Wurzeldentin ist von Zement (Schichtdicke 100–500 µm, von zervikal nach apikal zunehmend) bedeckt, seine Extrazellulärmatrix ähnelt derjenigen von Knochen. In das Zement sind Kollagenfibrillen (*Sharpey-Fasern*) eingemauert (**fibrilläres Zement**), die sich in die Fasern des Desmodonts (s.u.) fortsetzen und die Wurzel am Alveolarknochen befestigen. Zement entsteht durch *desmale Ossifikation.* Es wird zunächst von Mesenchymzellen des Zahnsäckchens gebildet (S. 358, Wurzelbildung), später setzen die desmodontalen Fibroblasten die Zementbildung fort. An der zervikalen Hälfte der Wurzel ist das Zement zellfrei (**azellulär-fibrilläres Zement**); hier haben sich die Zement-bildenden Zellen nicht eingemauert, sondern liegen der Hartsubstanz außen auf. An der apikalen Wurzelhälfte enthält das

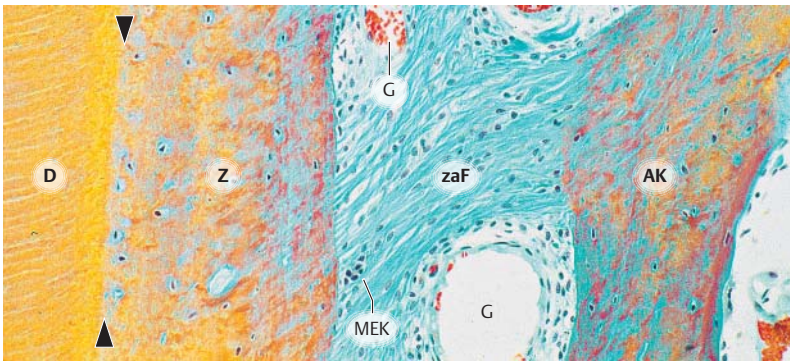


Abb. 15.10 **Wurzel und Desmodont** (Schweinezahn, Unterkiefer; apikal zum unteren Bildrand). **D**, Dentin mit Dentinkanälchen. **Z**, Zement (zellulär). **Pfeilköpfe** markieren die Dentin-Zement-Grenze. **zaF**, zemento-alveoläre Fasern des Desmodonts (schräg verlaufend). **AK**, Alveolarknochen. **G**, Blutgefäß. **MEK**, Malassez-Epithelkörper (Reste der Hertwig-Epithelscheide). Präp. wie Abb. 15.**9**. Vergr. 150fach.

Zement *Zementozyten* (Abb. 15.**10**), die aus *Zementoblasten* hervorgegangen und den Osteozyten vergleichbar sind (**zelluläres Zement**).

An 50 % aller bleibenden Zähne kommen auf dem zervikalen Schmelz *Zementzungen* oder *-inseln* vor, die weder Zellen noch Kollagenfibrillen enthalten (**azellulär-afibrilläres Zement**). Entstehung: Wahrscheinlich kommen aufgrund von Lücken im reduzierten Schmelzepithel Mesenchymzellen mit dem Schmelz in Berührung und produzieren deswegen dort eine organische (aber fibrillenlose) Matrix, die mineralisiert wird.

Pulpahöhle

Die Pulpahöhle (Kronenkavum und Wurzelkanäle) wird von Pulpagewebe (Abb. 15.**9b**) eingenommen. Dieses besteht aus einem mesenchymartigen Gewebe mit wasserreicher gallertiger Grundsubstanz und retikulären Fasern. Außer Odontoblasten, die die Höhle auskleiden (s.o.), und Fibroblasten kommen freie Zellen der Abwehr vor. Die Pulpa ist reichlich mit Blut- und Lymphgefäßen ausgestattet. Unter den Odontoblasten liegt ein Geflecht markloser und dünn myelinisierter **Nervenfasern** (*Raschkow-Plexus*). Von hier ziehen Axone mindestens 200 µm weit in die Dentinkanälchen hinein und endigen frei (Vermittlung von Schmerzempfindung). Im Wurzelkanal endet die Odontoblasten-Tapete meist schon vor Erreichen des Apikalforamen, das Zement erstreckt sich oft bis 1 mm weit in den Wurzelkanal hinein.

15.3.3 Zahnhalteapparat

Der Zahnhalteapparat (**Parodontium**) besteht aus vier Komponenten: 1) Zement (s.o.); 2) Wurzelhaut (*Desmodontium*); 3) Alveolarknochen; 4) Zahnfleisch (*Gingiva*).

Desmodont und Alveolarknochen

Das **Desmodont** durchspannt den etwa 200 µm breiten Spalt zwischen Zahnwurzel und Alveolarknochen (Abb. 15.**10**). Es entsteht gleichzeitig mit der Zahnwurzel und enthält ein kompliziertes System von **Kollagenfasern**, durch die der Zahn federnd in der Alveole **aufgehängt** ist. Die Kollagenfasern sind als *Sharpey-Fasern* im Zement und im Alveolarknochen verankert (*zemento-alveoläre Faserbündel*). Sie verlaufen in den einzelnen Abschnitten des Desmodonts in unterschiedlichen Richtungen (Abb. 15.**5**) und können so allen passiven Bewegungen des Zahnes (axial durch Druck, horizontal durch Kippung, Torsion um die Längsachse) entgegenwirken. Der Knochen wird dabei stets **auf Zug beansprucht**. Der **Alveolarknochen** ist Teil des Alveolarfortsatzes und gleicht einem Becher mit stellenweise durchlöcherter Wand (*Lamina cribriformis*). Durch die Löcher dringen Blut- und Lymphgefäße in den desmodontalen Raum und bilden ein dichtes Korbgeflecht um die Zahnwurzel.

Desmodontale Nervenfasern und ihre sensiblen Endigungen vermitteln die Perzeption von Schmerzen und Druck (Mechanorezeptoren, Kontrolle des Kaudrucks).

Die Kollagenfasern des Desmodonts werden durch hoch-aktive Fibroblasten sehr viel schneller umgesetzt (auf- und abgebaut) als die Fasern in irgendeinem anderen Bindegewebe. Dies ermöglicht die Stellungsänderung von Zähnen durch **kieferorthopädische Maßnahmen**. – Die Bedeutung der mechanischen Beanspruchung für eine ausgeglichene Bilanz des Knochenumbaus wird daraus ersichtlich, dass der **Alveolarfortsatz** des zahnlosen Kiefers nach und nach völlig schwindet.

Gingiva

Die Gingiva überzieht den koronalen Teil des Alveolarfortsatzes und den Zahnhals und ist unverschieblich mit diesen Unterlagen verbunden (Abb. 15.**11**). Sie reicht vom freien **Gingiva-Rand** (*Margo gingivalis*) bis zur klinisch sichtbaren **mukogingivalen Grenzlinie** und ist vom *oralen Gingivaepithel* überzogen, welches stets *verhornt* (meist parakeratinisiert, selten orthokeratinisiert) ist. Jenseits der genannten

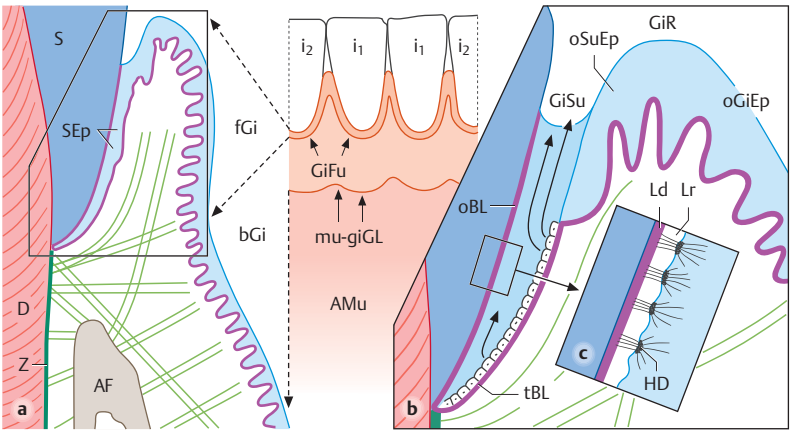


Abb. 15.**11** **Gingiva** (Ausschnitt aus Abb. 15.**5**). **a** Freie und befestigte Gingiva (**fGi**, **bGi**) im Sagittalschnitt und in der klinischen Ansicht. **i_1, i_2**, Incisivus 1 und 2. **GiFu**, Gingiva-Furche. **mu-gi GL**, muko-gingivale Grenzlinie. **AMu**, Alveolarmukosa. **SEp**, Saumepithel. **S**, Schmelz. **D**, Dentin. **Z**, Zement. **AF**, Alveolarfortsatz. Die *hellgrünen* Linien deuten den Verlauf der zemento-alveolären, zemento-gingivalen und periostal-gingivalen Fasern an. **b** Ausschnitt aus a. **oBL** und **tBL**, oberflächliche und tiefe Basallamina des SEp. Nur die Basalzellen sind gezeichnet. Die Pfeile deuten die Wanderungsrichtung der Epithelzellen zum Gingiva-Sulkus (**GiSu**) an, wo sie abgeworfen werden. **GiR**, Gingiva-Rand. **oSuEp** und **oGiEp**, orales Sulkus-Epithel und orales Gingiva-Epithel (para- oder orthokeratinisiert). **c** Ausschnitt aus b. Epithelansatz am Schmelz. **Ld** und **Lr**, Lamina densa und L. rara der Basallamina. **HD**, Hemidesmosom.

Grenzlinie setzt sich die Gingiva in die verschiebliche Alveolarschleimhaut bzw. Mundbodenschleimhaut (Epithel *unverhornt*) fort. Zahnwärts vom Gingiva-Rand liegt eine ca. 0,5 mm tiefe Rinne, der **Gingiva-Sulkus** (*Sulcus gingivalis*); seine Wand wird vom *oralen Sulkusepithel* bedeckt, das häufig leicht parakeratinisiert ist. Der Sulkusboden ist zugleich der oberflächliche Teil des *Saumepithels* (s.u.).

Befestigte und „freie" Gingiva. Das **Bindegewebe** der Gingiva enthält ein kompliziertes System von Faserzügen, die teils vom supraalveolären Wurzelzement des Zahns, teils vom Periost des Alveolarfortsatzes entspringen und in alle Teile des subepithelialen Bindegewebes ausstrahlen. Hierauf beruht die Unverschieblichkeit der Gingiva. In der klinischen Praxis werden zwei Teile der Gingiva unterschieden: Die **befestigte (angewachsene) Gingiva** (*Pars fixa*) ist jener Teil, der mittels Kollagenfasern am Zement oder Periost verankert ist. Unmittelbar koronal davon liegt die 1–2 mm breite **„freie" Gingiva** (*Pars libera*), die am Schmelz haftet. Die bei manchen Menschen klinisch sichtbare Grenze zwischen beiden ist die **Gingiva-Furche**.

Saumepithel. Die „freie" Gingiva ist keineswegs frei, sondern über das **Saumepithel** (Haftepithel, *Epithelium junctionale*) am zervikalen Schmelz befestigt. Die freie Gingiva umgibt den Zahnhals wie eine Manschette, die für den lückenlosen Anschluss der Mundschleimhaut an die Zahnoberfläche sorgt (Verschluss des desmodontalen Spaltes). Das Saumepithel geht aus dem zervikalen Rand des *reduzierten Schmelzepithels* (S. 362) hervor, indem dieses beim Zahndurchbruch mit dem Mundhöhlenepithel fusioniert. Entsprechend seiner Entstehung hat das Saumepithel **zwei Basallaminae**: die oberflächliche, zum Schmelz hin weisende Basallamina, welche am apikalen Ende des Saumepithels in die tiefe (zum gingivalen Bindegewebe hin weisende) Basallamina umschlägt (Abb. 15.**11b,c**). Durch Vermittlung der *oberflächlichen Basallamina* ist das Saumepithel über *Hemidesmosomen* am Schmelz befestigt (**Epithelansatz**). Apikal ist das Saumepithel schmal (wenige Zellschichten), nach koronal wird es breiter und bildet mit seiner freien Oberfläche den Boden des Gingiva-Sulkus.

Das **Saumepithel** ist unverhornt und besteht nur aus Stratum basale und suprabasale; seine Basis ist glatt (keine Bindegewebspapillen im Gegensatz zum oralen Sulkus- und Gingivaepithel). Der Zellumsatz ist doppelt so hoch (Erneuerung alle 4–6 Tage) wie in anderen Regionen der Mundschleimhaut. Das Stratum basale (der tiefen Basallamina anliegend) ist für den Zellnachschub zuständig. Die Tochterzellen wandern nach koronal, gleichzeitig müssen sie die Einrichtungen des Epithelansatzes (s.o.) unterhalten. Sie werden am Sulkus-Boden abgeworfen.

Die Unversehrtheit des Saumepithels ist Voraussetzung für die Gesundheit des ganzen Zahnhalteapparates. Durch Entzündungsreaktionen infolge bakterieller Besiedlung (Plaquebildung am Zahn infolge schlechter Mundpflege) wird das Saumepithel aufgelockert und verliert seine Anheftung am Zahn (Vertiefung des Gingiva-Sulkus zur Gingiva-Tasche). Damit ist die Versiegelung des desmodontalen Spaltes nicht mehr garantiert; schließlich kann der ganze Halteapparat insuffizient werden (**Parodontose**).

Zahndurchbruch, Ersatzzähne und Zahnwechsel. Im Verlauf des Zahndurchbruchs (*Eruption*, ab 6. Lebensmonat) wird der Zahn aus seiner verdeckten Lage in die Kauebene befördert. Ehe die Krone in der Mundhöhle sichtbar wird, muss bedeckender Knochen durch Osteoklasten beseitigt werden. Zu dieser Zeit sind Wurzel und Desmodont nur im Zervixnahen Bereich voll ausgebildet, bis zur Fertigstellung der Wurzelspitze wird es noch 2–3 Jahre dauern. Über die Kräfte, die den Zahn innerhalb von Monaten in die Kauebene heben, herrscht noch Unklarheit. Wahrscheinlich sind es die Fibroblasten des schon vorhandenen Desmodonts, die nach Art der Myofibroblasten den Zahn regelrecht hochziehen.

Die **Bildung der Ersatzzähne beginnt schon in der Fetalzeit** und verläuft grundsätzlich wie die der Milchzähne, nur langsamer. Vor dem Durchbruch eines Ersatzzahns (ab 7. Lebensjahr) werden Alveolarknochen und Wurzel des Milchzahns durch Osteoklasten (hier auch als **Odontoklasten** bezeichnet) völlig beseitigt. Dieser Prozess beginnt schon einige Jahre vor dem Zahnwechsel.

16 Speiseröhre und Magen-Darm-Kanal

16.1 Grundsätzlicher Wandaufbau

Der Rumpfteil des Verdauungskanals umfasst den Ösophagus (Speiseröhre) und den Magen-Darm-Trakt. Der Darm gliedert sich in Dünndarm (Duodenum, Jejunum, Ileum) und Dickdarm (Zäkum, Kolon, Rektum). Die Wand ist in allen Abschnitten grundsätzlich gleich aufgebaut. Sie besteht von innen nach außen aus folgenden Schichten (Abb. 16.**1**):

- **Mukosa** (Schleimhaut, *Tunica mucosa*), mit den Unterabteilungen
  Epithel (*Lamina epithelialis*),
  Lamina propria (*Lamina propria*),
  Muscularis mucosae (*Lamina muscularis mucosae*);
- **Submukosa** (*Tela submucosa*);
- **Muskularis** (*Tunica muscularis*), mit den Unterabteilungen
  Ringmuskelschicht (*Stratum circulare*) und
  Längsmuskelschicht (*Stratum longitudinale*);
- **Serosa** (*Tunica serosa*) mit Subserosa (*Tela subserosa*),
  oder **Adventitia** (*Tunica adventitia*), wenn der Peritonealüberzug (Serosa) fehlt.

Die **Mukosa** weist die größten regionalen Unterschiede auf. Dies betrifft besonders das **Epithel** und die räumliche Gestalt der Mukosa. Außer am Anfang (Ösophagus) und am Ende (Analkanal) trägt die Mukosa überall *einschichtiges Zylinderepithel*. Es erfüllt, abgesehen von seinen regional spezifischen Aufgaben, überall die Funktion einer Diffusionsbarriere junktionale Komplexe mit Tight junctions). Die **Lamina propria** besteht meist aus *zellreichem Bindegewebe mit retikulären Fasern*. Sie beherbergt terminale Verzweigungen von Blutgefäßen und Nerven sowie Lymphkapillaren und zahlreiche freie Zellen der Abwehr. Die **Muscularis mucosae** ist eine *Besonderheit* von Ösophagus und Magen-Darm-Trakt und kommt in keinem anderen Hohlorgan vor (wichtig für die histologische Unterscheidung von Hohlorganen). Sie besteht aus *glatten Muskelzellen* und verleiht der Mukosa eine eigene Motilität.

Die **Submukosa** besteht aus *lockerem Bindegewebe*. Sie führt die größeren Blut- und Lymphgefäße für die Mukosa und enthält ein Nervengeflecht (Plexus submucosus, s.u.). Als *Verschiebeschicht* erlaubt sie der Mukosa eine gewisse Eigenbeweglichkeit gegenüber der Muskularis.

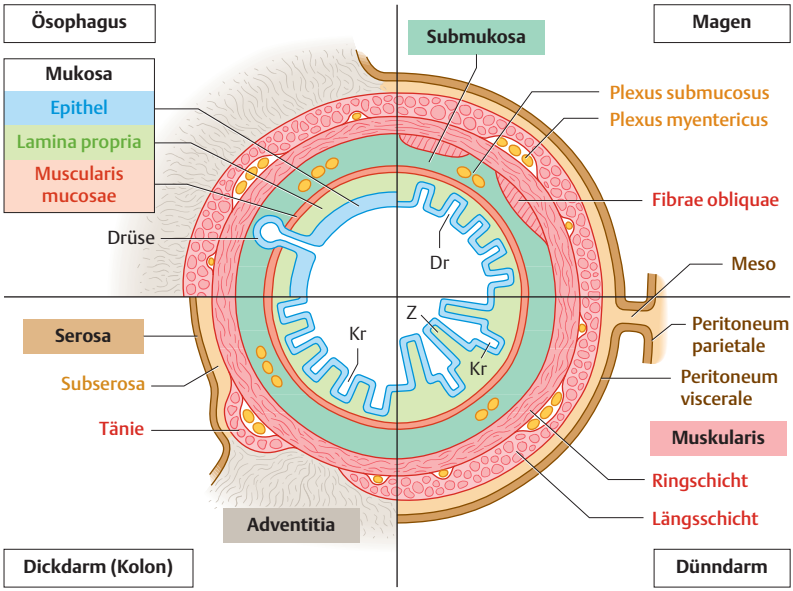


Abb. 16.1 **Wandschichten des Verdauungskanals** (Querschnitte durch die Hauptteile, Schema). Ösophagus, Dünn- und Dickdarm sind regional unterschiedlich entweder von Serosa oder Adventitia umgeben. **Dr**, Drüse. **Kr**, Krypte. **Z**, Zotte. Entwurf: B. Kurz, Anat. Inst., Kiel.

16

Die **Muskularis** besteht aus *glatter Muskulatur* (Ausnahme: die oberen zwei Drittel des Ösophagus) und ist in eine innere Ring- und eine äußere Längsmuskelschicht gegliedert. Zwischen den beiden Schichten liegt ein Nervengeflecht (Plexus myentericus, s.u.). Die Muskularis ist für Pendel- und Segmentierungsbewegungen (Durchmischung des Nahrungsbreis) sowie Peristaltik (Weiterbeförderung des Inhalts) verantwortlich.

Die **Serosa** ist das **Peritoneum viscerale** (Bauchfell), von dem die meisten Abschnitte des Magen-Darm-Traktes überzogen sind. Die Serosa trägt an der freien Oberfläche zur Bauchhöhle hin ein einschichtiges Plattenepithel (*Mesothel*), das auf einer dünnen Bindegewebsschicht (*Lamina propria serosae*) sitzt. Mancherorts ist die Serosa durch eine etwas breitere bindegewebige Verschiebeschicht, die **Subserosa** (*Tela subserosa*), von der Muskularis getrennt. Abschnitte, die extraperitoneal (Teile von Ösophagus und Rektum) oder retroperitoneal liegen (Duodenum, Teile des Kolon) und daher keinen Serosaüberzug haben, sind durch Vermittlung einer **Adventitia** aus lockerem Bindegewebe in der Umgebung verankert.

Das **Peritoneum parietale** kleidet die Bauchhöhle (Peritonealhöhle) aus und geht am Mesenterium in das Peritoneum viscerale über. Es ist histologisch wie das Peritoneum viscerale aufgebaut: *Mesothel* und *Lamina propria*, darunter *Subserosa*; diese führt somatosensible Nervenfasern und kann viele Fettzellen enthalten. Das Peritoneum parietale ist außerordentlich schmerzempfindlich (heftigste Bauchschmerzen bei Bauchfellentzündung, *Peritonitis*).

Enterisches Nervensystem (ENS). Ösophagus und Magen-Darm-Trakt besitzen in der Wand ein eigenes Nervensystem (ENS oder intramurales Nervensystem). Seine wichtigsten Bestandteile sind zwei ganglienzellhaltige Nervenfasergeflechte (Abb. 16.**2**): (1) Der **Plexus submucosus** ist in zwei unterschiedlicher Teile gegliedert: (a) Innerer submuköser Plexus *(Meissner-Plexus*), direkt unter der Muscularis mucosae lokalisiert und für die Mukosa zuständig; (b) äußerer submuköser Plexus, der Ringmuskelschicht anliegend und an deren Innervation beteiligt. (2) Der **Plexus myentericus** (*Auerbach-Plexus*) liegt zwischen den beiden Schichten der Muskularis und innerviert diese. Für die Motorik des Verdauungskanals sind außerdem die **interstitiellen Zellen von Cajal** (**ICC**) als Schrittmacher und als Vermittler zwischen ENS und Muskulatur wichtig.

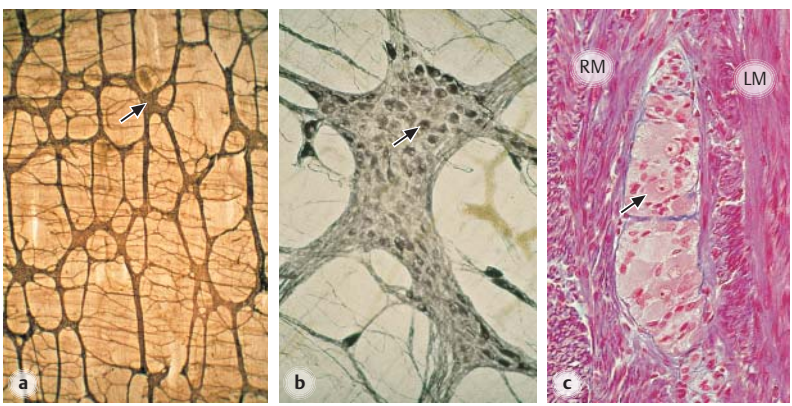


Abb. 16.**2** **Enterisches Nervensystem**. **a** Aufsicht auf den Plexus myentericus. Häutchenpräparat, Anfärbung der Gliazellen durch immunhistochemische Darstellung von GFAP (S. 30). Der Plexus ist ein Netz aus Nervenfasen, an dessen Knotenpunkten (**Pfeil**) jeweils ein Ganglion (Ansammlung von Ganglienzellen) liegt. **b** Ganglion bei höherer Vergrößerung. Der **Pfeil** weist auf eine Ganglienzelle. Färbung: immunhistochemische Darstellung eines für enterische Neurone typischen Antigens (protein-gene peptide 9.5). **c** Ganglion im Schnittpräparat; Plexus myentericus (zwischen Ring- und Längsmuskulatur, **RM**, **LM**) im menschlichen Kolon. Ganglienzellen (**Pfeil**) und Zellkerne von Gliazellen sind zu sehen. Azan. Abb. a und b: H. J. Krammer, Med. Klinik, Mannheim. Abb. c: B. Kurz, Anat. Inst., Kiel. Vergr. 20fach (a), 200fach (b), 300fach.

Das **ENS** ist ein kompliziertes System aus erregenden und hemmenden motorischen Neuronen, sensorischen Neuronen und Interneuronen, die alle Abkömmlinge der Neuralleiste sind. Als Überträgersubstanzen und Modulatoren dienen u.a. Acetylcholin, Noradrenalin, diverse Peptide, ATP und Stickstoffmonoxid (= NO, wichtigster inhibitorischer Transmitter im ENS; „nitrerge" Übertragung). Das ENS kann als „*Gehirn des Verdauungskanals*" angesehen werden und verleiht diesem weitgehende **funktionelle Autonomie**, z.B. bei der Sekretionstätigkeit der Drüsen und der sehr komplexen Koordination der Motorik. Allerdings untersteht das ENS dem Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus.

Interstitielle Zellen von Cajal (ICC) sind fibroblastenähnliche Zellen, die in der Tunica muscularis Netzwerke bilden und über Gap junctions mit glatten Muskelzellen verbunden sind. Sie sind elektrisch spontanaktiv und generieren **langsame Depolarisationswellen**, auf die sich Aktionspotenziale aufpflanzen können (Ergebnis: **Kontraktionswellen**). Die ICC werden von cholinergen und nitrergen Axonen des ENS innerviert, wahrscheinlich leiten sie die erregenden bzw. inhibitorischen Impulse an die glatte Muskulatur weiter. Zur mikroskopischen Darstellung der ICC werden immunhistochemische Färbungen benutzt.

Funktionelle Transportstörungen können die Symptome eines Darmverschlusses verursachen (Pseudoobstruktion). **Angeborenes Megakolon** (Hirschsprung-Krankheit): Aufgrund gestörter Migration der Neurone während der Ontogenese des ENS können die Ganglienzellen im Rektum oder einem Rektum-Segment völlig fehlen, Agangliose. Folge: Dauerkonstriktion der aganglionären Strecke (wegen fehlender inhibitorischer Einflüsse auf die glatte Muskluatur); Passage behindert oder unmöglich; monströse Erweiterung des proximal davon gelegenen Kolon. – Auch die verzögerte Reifung der ICC bei Neugeborenen oder eine Reduktion der ICC-Zahl oder der enterischen Neurone (Hypogangliose) kann mit schweren Störungen der Darmmotilität einhergehen.

16

Enteroendokrine Zellen bilden **Darmhormone** (Enterohormone), die für die Koordination der komplizierten Funktionsabläufe im Gastrointestinaltrakt und seinen Anhangsdrüsen genauso wichtig sind wie die neuronalen Mechanismen. Die enteroendokrinen Zellen sitzen einzeln verstreut zwischen den Epithelzellen des gesamten Magen-Darm-Traktes. Ihre Hormone sind Monoamine und Peptide, die entweder über die Blutbahn (**endokrin**) ihre Zielzellen erreichen oder auf benachbarte Zellen (**parakrin**) wirken. Einige enteroendokrine Zellen werden im Zusammenhang mit dem jeweiligen Abschnitt des Verdauungskanals besprochen. Alle gehören zum übergreifenden **Diffusen Neuroendokrinen System (DNES)**, das auf S. 438f genauer erklärt wird (Tabelle 18.**2**, S. 440).

Muzine bilden den Hauptbestandteil des Schleimteppichs, mit dem die Epitheloberfläche des gesamten Verdauungskanals bedeckt ist. Die grundsätzlichen Eigenschaften von Muzinen sind auf S. 108 kurz zusammengefasst. Bisher sind – nicht beschränkt auf den Verdauungskanal – mindestens 14 Muzin-Gene beschrieben, sie bzw. ihre Genprodukte werden in der Reihenfolge der Entdeckung als MUC1, MUC2 usw. bezeichnet. Einige Muzine werden sezerniert und sind Gel-bildend (z.B. MUC2, 5AC, 5B, 6) oder gut löslich (MUC7), einige andere (z.B. MUC1, 3, 4) sind Transmembranproteine und tragen mit ihrer extrazellulären Domäne zur Glykokalyx bei. Die einzelnen Abschnitte des Verdauungskanals weisen

ein jeweils typisches Muster der MUC-Gen-Expression auf (Einzelheiten an entsprechender Stelle).

Die **Kenntnis des MUC-Musters** im Verdauungskanal und seinen Anhangsdrüsen hat praktische Bedeutung für die pathohistologische **Tumordiagnostik.** Muzine sind Marker für bestimmte Zellen und Gewebe; Abweichungen vom normalen MUC-Expressionsmuster, die sich im Laufe der Tumorentwicklung herausbilden, sind von diagnostischer und prognostischer Bedeutung.

Mikroskopierhilfe Verdauungskanal allgemein

Durch Beachtung der **Muscularis mucosae** lassen sich alle Verwechslungen zwischen den Abschnitten des Verdauungskanals und anderen Hohlorganen vermeiden. Einzelheiten S. 379, 392.

16.2 Ösophagus (Speiseröhre)

Die Wand des Ösophagus lässt den Schichtenbau des Verdauungskanals besonders klar erkennen (Abb. 16.**3**). Die **Mukosa** ist von *mehrschichtigem unverhorntem Plattenepithel* bedeckt (Abb. 7.**5**, S. 103), das durch Bindegewebspapillen mit der Lamina propria eng verzahnt ist. Die *Lamina propria* ist reicher an Kollagenfasern

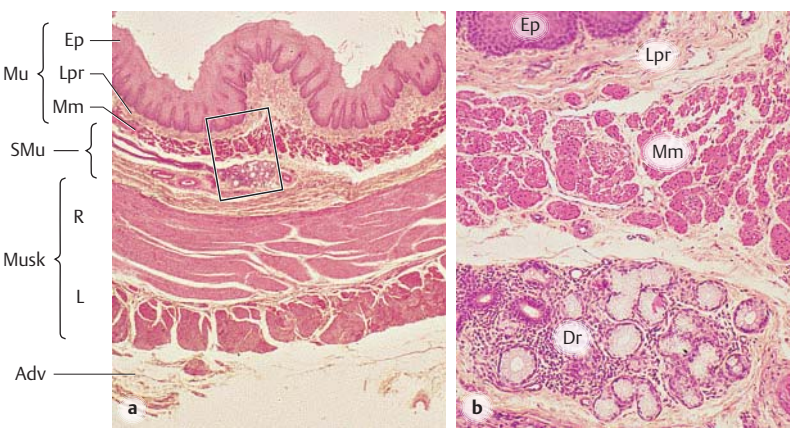


Abb. 16.**3** **Ösophagus** (Querschnitt) des Menschen. **a** Übersichtsbild, das die Wandschichten zeigt: **Mu**, Mukosa mit Epithel (**Ep**, unverhorntes Plattenepithel), Lamina propria (**Lpr**) und Muscularis mucosae (**Mm**). **SMu**, Submukosa. **Musk**, Muskularis mit Ring- und Längsschicht (**R, L**). **Adv**, Adventitia, teilweise abgerissen. **b** Der Ausschnitt aus (a) zeigt muköse Drüsen (**Dr**) in der Submukosa. H.E. Vergr. 12fach (a) und 75fach (b).

und die *Muscularis mucosae* breiter als in den anschließenden Abschnitten des Magen-Darm-Traktes. Die Bauweise der Mukosa entspricht ihrer hohen mechanischen Beanspruchung durch vorbeigleitende Speisebrocken. Die Mukosa liegt längsverlaufenden Falten der Submukosa auf (daher meist sternförmiges Lumen bei Querschnitten durch den Ösophagus); sie dienen als Reservefalten, die die Erweiterung des Lumens erlauben. In der **Submukosa** liegen *muköse* Drüsen (*Glandulae oesophageae*), die Gleitschleim (MUC5B) für die Epitheloberfläche sezernieren. Die **Muskularis** besteht lediglich im unteren Drittel des Ösophagus vollständig aus glatter Muskulatur, im oberen Drittel dagegen ganz aus *Skelettmuskulatur* (Ausläufer der Pharynxmuskulatur). Im mittleren Drittel kommen beide Muskelarten nebeneinander vor. Der thorakale Teil des Ösophagus ist von **Adventitia** umgeben; der kurze abdominale Teil besitzt einen Serosaüberzug. Am Mageneingang wird die Ösophagusschleimhaut abrupt von der des Magens abgelöst.

Ösophagusvarizen. Bei Pfortaderhochdruck (z.B. infolge Leberzirrhose) wird viel Blut aus den unpaaren Bauchorganen über Venen der Ösophaguswand in die V. cava superior umgeleitet (*portokavale Anastomosen).* Die Venen der Lamina propria und Submukosa sind dünnwandig und massiv erweitert. Bei Ruptur (Zerreißung) dieser Venen kommt es zu lebensbedrohlicher Blutung.

Refluxösophagitis. Insuffizienz des Verschlussmechanismus am Übergang Ösophagus/Magen führt zum Rückfluss (Reflux) von aggressivem Magensaft in den Ösophagus („*Sodbrennen*") und zur Schädigung und Entzündung der Mukosa (*Ösophagitis*). Bei chronischer Refluxkrankheit kann sich das Plattenepithel des distalen Ösophagus in Schleim-bildendes Zylinderepithel vom Magen- oder Darmtyp umwandeln (**Barrett-Ösophagus**) mit stark erhöhtem Risiko der malignen Entartung: **Barrett-Karzinom**) (ein Adenokarzinom). Das häufigere **Plattenepithelkarzinom** des Ösophagus entsteht weiter oral.

Mikroskopierhilfe: Verwechslungsmöglichkeiten Ösophagus

Harnblase und **Ureter** (S. 104, 464) besitzen Urothel (*kein* Plattenepithel), *keine* Muscularis mucosae, *keine* Drüsen, andere Schichtung der Muskulatur. Der Ureter hat außerdem einen *wesentlich kleineren Durchmesser* als der Ösophagus.

16.3 Magen

Der Magen (*Gaster*) dient der Speicherung, mechanischen und chemischen Aufbereitung sowie Portionierung des Nahrungsbreis (*Chymus*). Die Magenschleimhaut ist mit einem einheitlichen **Schleim-bildenden Oberflächenepithel** sowie **tubulösen Magendrüsen** ausgestattet, die regionale Unterschiede aufweisen. Der **Magensaft** (bis zu 3000 ml pro Tag) ist eine Gemeinschaftsproduktion des Oberflächenepithels und der Magendrüsen und enthält u.a. Muzine, Salzsäure (maximal pH 1,5) und Pepsine (proteolytische Enzyme). Außerdem werden in der Schleimhaut *Hormone* und der *Intrinsische Faktor* (zur Resorption von Vitamin B_{12} im Ileum) gebildet. Die Magendrüsen unterscheiden sich histologisch und funktionell in den einzelnen Magenregionen: *Pars cardiaca, Corpus/Fundus, Pars pylorica.*

16.3.1 Wandschichten

Die **Mukosa** und **Submukosa** sind in Längsfalten aufgeworfen, die bei starker Magenfüllung verstreichen. Die **Muskularis** weist im Korpusbereich außer der Ring- und Längsmuskelschicht stellenweise eine zusätzliche Schicht schräg verlaufender Muskelzellen (*Fibrae obliquae)* auf. Am Magenausgang (*Pylorus*) ist die Ringmuskelschicht zu einem Schließmuskel verdickt (*M. sphincter pyloricus*). Der Magen ist von **Serosa** überzogen.

16.3.2 Magenschleimhaut

Die Mukosa ist etwa 1 mm hoch und mit einem 100–200 µm dicken **Schleimteppich** bedeckt, der in Routine-Präparaten meist nicht erhalten ist. Er besteht aus zwei Muzin-Typen (MUC5AC, MUC6), die in alternierenden Lagen geschichtet sind. Der Schleimteppich schützt das Oberflächenepithel vor den aggressiven Komponenten des Magensaftes (S. 378).

Bei Lupenvergrößerung weist die Mukosa ein Oberflächenrelief in Form der Magenfelder (*Areae gastricae*) auf. Diese sind von mikroskopisch kleinen trichterförmigen Vertiefungen, den Magengrübchen (**Foveolae gastricae**), durchsetzt. Die Bedeckung der Mukosa einschließlich der Foveolae besteht in allen Magenregionen einheitlich aus einem einschichtigen zylindrischen **Oberflächenepithel** (Abb. 16.**4**). Dieses bildet das **Muzin** MUC5AC des Schleimteppichs.

Von den Foveolae aus ziehen tubulöse **Magendrüsen** in die Lamina propria und nehmen die restliche Höhe der Schleimhaut bis zur Muscularis mucosae ein. Der Übergang von der Foveola zum Drüsenschlauch wird als **Isthmus** bezeichnet. Die Drüsen im **Corpus und Fundus** weisen mehrere Typen von exokrinen Zellen auf,

diejenigen von **Pars cardiaca** und **Pars pylorica** besitzen jeweils einen einheitlichen mukösen Zelltyp. Außerdem kommen in den Magendrüsen **enteroendokrine Zellen** (s.u. und S. 370, 439) vor.

Drüsen von Corpus und Fundus

Die Drüsen in den Regionen von Corpus und Fundus (*Glandulae gastricae propriae*) besitzen *Nebenzellen*, *Parietalzellen* (Belegzellen) und *Hauptzellen* sowie *enteroendokrine Zellen.* Die exokrinen Zelltypen sind nicht ganz gleichmäßig über den Drüsenschlauch verteilt (Abb. 16.**4**): Die obere Hälfte (**Drüsenhals**) enthält vor

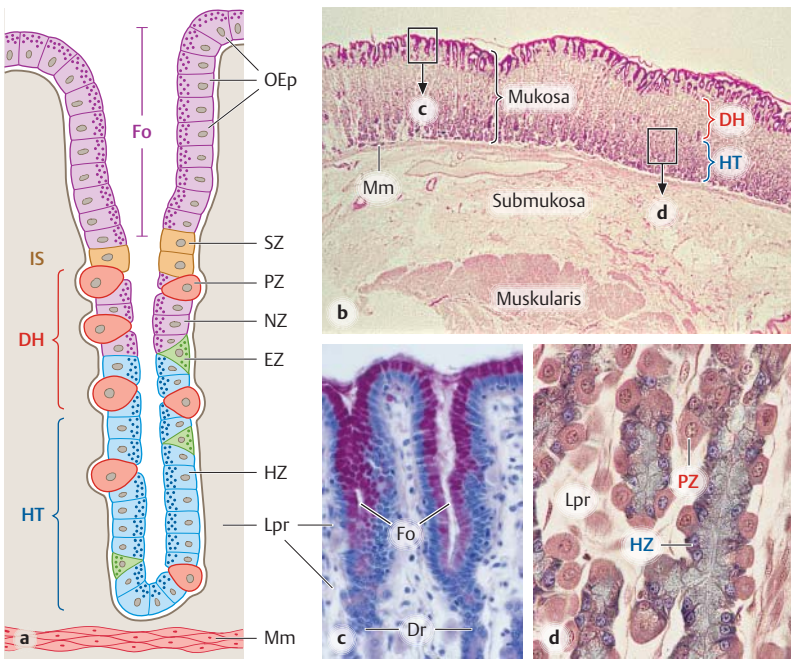


Abb. 16.4 **Magenschleimhaut** (Corpus/Fundus). a Aufbau der Foveola (**Fo**) und Magendrüse (Schema; die Drüse ist im Verhältnis zur Foveola tatsächlich viel länger). **IS**, Isthmus. **DH** und **HT**, Drüsenhals und Hauptteil der Drüse. **OEp**, Oberflächenepithel. **SZ**, Stammzelle. **PZ**, Parietalzelle. **NZ**, Nebenzelle. **EZ**, endokrine Zelle. **HZ**, Hauptzelle. **Lpr**, Lamina propria. **Mm**; Muscularis mucosae. b Histologisches Übersichtsbild (menschlicher Magen, Färbung H.E. und PAS zur Darstellung der Muzine). Die Foveolae nehmen höchstens 1/5 der Schleimhauthöhe ein. Die Region der Drüsenhälse ist wegen der zahlreichen Parietalzellen azidophil, der Hauptteil wegen der vielen Hauptzellen basophil. c und d Ausschnitte aus (b). **Dr**, Drüse. Entwurf: B. Kurz, Anat. Inst., Kiel. Vergr. 13fach (b), 150fach (c), 300fach (d).

allem Nebenzellen und Parietalzellen. In der unteren, gewundenen Hälfte (**Hauptteil**) herrschen die Hauptzellen vor.

Die **Nebenzellen** (engl.: *mucous neck cells*) tragen durch Sekretion von **Muzinen** (MUC6) zum oberflächlichen Schleimteppich bei. In üblichen Präparaten (z.B. H.E.-Färbung) sind die Nebenzellen leicht zu übersehen: Sie sitzen als schmale, blass gefärbte Elemente zwischen den dicken Parietalzellen.

Die **Parietalzellen (Belegzellen)** sezernieren Protonen und Chlorid-Ionen (→ **Salzsäure**) sowie den **Intrinsischen Faktor**, ein Glykoprotein, das für die Resorption von Vitamin B_{12} im Ileum erforderlich ist. Die Salzsäure wirkt bakterizid, denaturiert die Nahrungsproteine und ist Voraussetzung für die Aktivität der Pepsine (s.u.). Die Parietalzellen sind wegen ihres Reichtums an Mitochondrien *azidophil.* Ihre Basis buckelt sich in die Lamina propria vor, die Zellen wirken wie basal aufgelagert (daher „Belegzellen"). Die apikale Plasmamembran ist unter Bildung von „*intrazellulären Canaliculi*" eingestülpt (Abb. 16.**5**). Diese Membran ist Sitz einer **Protonenpumpe** (**H^+/K^+-ATPase**), die (im Austausch gegen K^+-Ionen) Protonen gegen ein riesiges Konzentrationsgefälle aus der Zelle (pH 7) in den Magensaft (maximal pH 1,5) transportiert (Abb. 16.**6**). Bei sekretorisch aktiven Parietalzellen ist die apikale Plasmamembran im Bereich der Canaliculi durch Mikrovilli enorm vergrößert. Beim Übergang in den ruhenden Zustand wird ein Großteil des Membranmaterials in den Intrazellulärraum zurückgenommen, hier in Form von Tubuli und Vesikeln gelagert und bei erneuter Aktivierung wiederum nach Art der Exozytose in die Plasmamembran eingefügt (S. 59).

Für die sehr komplexe **Regulierung der Säuresekretion** sind das vegetative Nervensystem, das intramurale ENS und Enterohormone verantwortlich. **Stimuliert** werden die Parietalzellen u.a. durch **Acetylcholin** (Parasympathikus), **Histamin** aus benachbarten ECL-Zellen (*enterochromaffin-like cells,* S. 440) und **Gastrin** aus den G-Zellen der Pylorusdrüsen und des Duodenum. Gastrin und Acetylcholin bewirken durch Aktivierung der ECL-Zellen zusätzlich indirekt eine Stimulierung der Parietalzellen. Genau so wichtig sind **inhibitorische** Faktoren: z.B. **Somatostatin** (aus den D-Zellen der Magenmukosa) senkt die Säureproduktion direkt durch Hemmung der Parietalzellen und indirekt durch Hemmung der G- und ECL-Zellen. Auch **Prostaglandin E_2** (aus Stromazellen der Mukosa) und ein Peptidhormon (**GIP**, s. Tabelle 18.**2**, S. 440) aus der Duodenalschleimhaut wirken inhibierend. Näheres s. Physiologie-Bücher.

Zur **Drosselung der Säuresekretion** werden Arzneistoffe verwendet, die entweder die Histaminrezeptoren der Parietalzellen blockieren oder selektiv die Protonenpumpe hemmen (z.B. Omeprazol). – **Verlust der Parietalzellen** (z.B. durch Autoantikörper gegen die H^+/K^+-ATPase) führt (a) zum Mangel an Magensäure (*Anazidität*) und (b) wegen des Fehlens von Intrinsischem Faktor zu einer speziellen Störung der Blut-

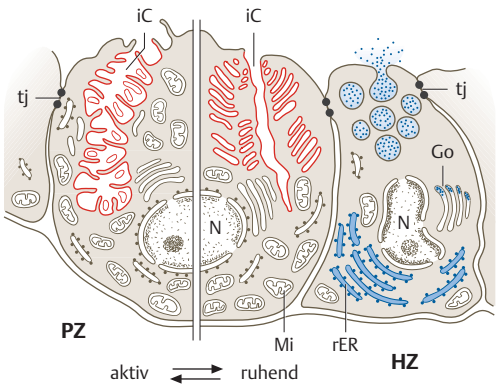


Abb. 16.5 **Ultrastruktur von Parietalzelle (PZ) und Hauptzelle (HZ)** (Schema). Bei der aktivierten Parietalzelle sind die intrazellulären Canaliculi (**iC**) von Mikrovilli gesäumt, in deren Membran die H^+/K^+-ATPase sitzt (**rot**). Bei der ruhenden Zelle ist ein Großteil dieser Membranen in den Intrazellulärraum verlagert (**rote Tubuli**). Die Hauptzelle zeigt die Merkmale einer Protein-sezernierenden Zelle. **Go**, Golgi-Apparat. **Mi**, Mitochondrium. **N**, Nukleus. **rER**, raues endoplasmatisches Retikulum. **tj**, Tight junction. Entwurf: B. Kurz, Anat. Inst., Kiel.

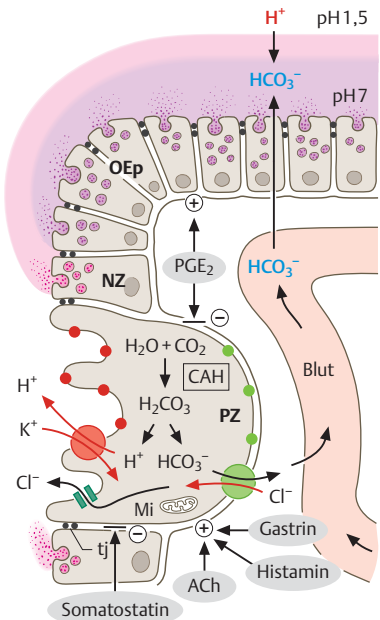


Abb. 16.6 **HCl-Produktion und Schutzmechanismen** (vereinfachtes Schema). Die Parietalzelle (**PZ**) pumpt Protonen entgegen einem starken Gefälle (pH 7 gegen pH 1,5) ins Drüsenlumen (H^+/K^+-ATPase, *rote Kreise*, in der apikalen Membran). Cl^--Ionen folgen durch Vermittlung eines Anionenaustauschers in der basalen Membran *(grüne Kreise)* und eines Cl^--Kanals in der apikalen Membran. K^+ strömt durch einen Kanal in der apikalen Membran wieder aus (nicht gezeigt). Für die Bereitstellung von H^+ und HCO_3^- ist das Enzym *Carboanhydrase* (**CAH**) verantwortlich. Stimulierung der HCl-Sekretion durch Acetylcholin, Histamin, Gastrin; Hemmung durch Somatostatin und Prostaglandin E_2 (PGE_2). Nebenzellen (**NZ**) und Oberflächenepithel (**OEp**) bilden einen Schleimteppich. Die Muzinsekretion wird u.a. durch PGE_2 stimuliert. HCO_3^- wird mit dem Blutstrom dem OEp zugeführt und von diesem in die aufliegende Schleimschicht sezerniert (Abpufferung der Protonen innerhalb der Schleimschicht). **Mi**, Mi-

zellbildung (*Perniziöse Anämie*); diese ist Folge der mangelhaften Resorption von Vitamin B_{12} (S. 387), das für die Blutzellbildung unentbehrlich ist.

Die **Hauptzellen** sezernieren **Pepsinogene**. Dies sind inaktive Vorstufen („Zymogene") von verschiedenen proteolytischen Enzymen des Magensaftes, die als Pepsine zusammengefasst werden. Die Hauptzellen sind reich an rauem ER (LM-Äquivalent: *basophiles* Zytoplasma). Bis zur Exozytose werden die Pepsinogene in Sekretgranula (*Zymogengranula*) gelagert, nach der Ausschüttung werden sie im sauren Milieu des Magensaftes durch Abspaltung einer Peptidkette aktiviert. Die Hauptzellen werden vor allem durch den **Parasympathikus** sowie durch **Gastrin** stimuliert.

Zellerneuerung. Die Zellen des *Oberflächenepithels* haben eine Lebensdauer von nur 3–6 Tagen. Der kontinuierliche Nachschub von Ersatzzellen geht von undifferenzierten **Stammzellen** aus, die im *Isthmus* und im obersten Teil des *Drüsenhalses* sitzen. Auch die Drüsenzellen müssen ersetzt werden, allerdings leben sie länger (Wochen) als die Oberflächenzellen.

Drüsen der Pars cardiaca und Pars pylorica

Am Mageneingang liegt eine 1–3 cm schmale Zone (Pars cardiaca), deren Schleimhaut spezielle Drüsen besitzt: **Kardiadrüsen.** Sie enthalten nur *einen* Typ von **mukösen Zellen**, die für eine Schleimbarriere zwischen dem sauren Magenmilieu und dem Ösophagus sorgen.

Dem Magenausgang ist eine breitere Zone (Pars pylorica) mit ebenfalls rein mukösen Drüsen vorgelagert: **Pylorusdrüsen** (Abb. 16.**7**). Die Schleimhaut der Pars pylorica ist durch folgende Merkmale von derjenigen in Corpus/Fundus zu unterscheiden: (a) Die Foveolae sind wesentlich tiefer, sie können fast die halbe Höhe der Mukosa einnehmen; (b) die Drüsen sind stark gewunden (viele Querschnitte von Drüsenschläuchen) und enthalten nur *einen* Typ von **mukösen Zellen** (Produktion von MUC6); (c) in der Lamina propria liegen häufig einzelne Lymphfollikel. Mit geeigneten Methoden lassen sich in den Drüsen außerdem *endokrine Zellen* (**G-Zellen**, S. 440) darstellen. Sie sezernieren **Gastrin**, ein Peptidhormon, das über den Blutweg die ECL-, Parietal- und Hauptzellen erreicht und stimuliert. Die G-Zellen ihrerseits werden durch das ENS (S. 369) und chemische Reize aus dem Magenlumen (Proteinbruchstücke) stimuliert.

Lymphfollikel sind zwar häufig in der Pylorus-Mukosa zu beobachten. Nach heutiger Kenntnis enthält die Mukosa des gesunden Magens jedoch keine Lymphfollikel. Ihr Vorkommen ist vielmehr Folge einer Infektion mit *Helicobacter pylori*, einem Bakterium, das zwischen Schleimteppich und Oberflächenepithel lebt und sich an die im Magen herrschenden Extrembedingungen angepasst hat (s.u.).

tochondrium. **tj**, Tight junction.

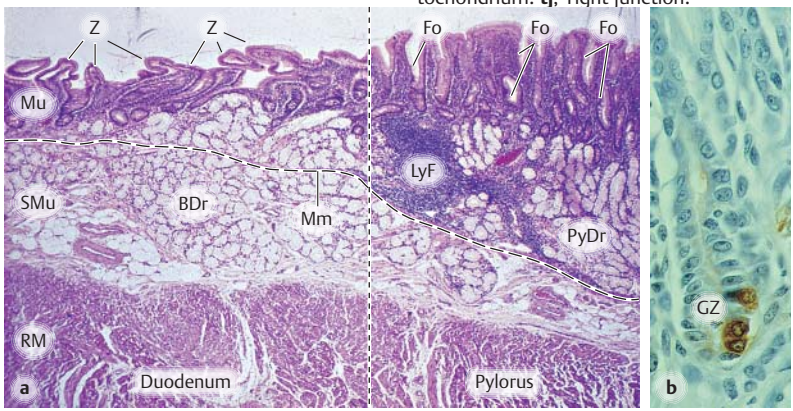


Abb. 16.7 **Pars pylorica.** a **Übergang Pylorus/Duodenum** (Mensch). Grenze durch senkrechte gestrichelte Linie markiert. Der Verlauf der Muscularis mucosae (**Mm**, gestrichelt) zeigt die Grenze zwischen Mukosa (**Mu**) und Submukosa (**SMu**) an. In der Pylorus-Schleimhaut nehmen die Foveolae (**Fo**) fast die halbe Schichthöhe ein, die Pylorus-Drüsen (**PyDr**) sind geknäuelt und bestehen aus mukösen (hellen) Zellen (alles Unterscheidungsmerkmale gegenüber der Fundus/Corpus-Schleimhaut). Die Brunner-Drüsen (**BDr**) des Duodenum liegen überwiegend in der Submukosa. **LyF**, Lymphfollikel. **RM**, Ringmuskelschicht. **Z**, Zotten (verbogen). H.E. b **Gastrin-Zellen** (**GZ**, braun gefärbt) in Pylorus-Drüse (Ratte). Immunhistochemische Darstellung von Gastrin, Hämalaun. Vergr. etwa 15fach (a), 320fach (b).

16

Schutzmechanismen der Magenschleimhaut

Für den Schutz der Mukosa vor den aggressiven Komponenten (Säure, Pepsine) des Magensaftes sind mehrere Faktoren verantwortlich: (a) **Intakte Regulierung** der Drüsenaktivitäten durch neuronale Einflüsse und Enterohormone; (b) lokale Faktoren wie der bedeckende **Schleimteppich**, der **Blutfluss** in den Propria-Gefäßen, die Sekretion von **Bikarbonat** und die kontinuierliche **Zellerneuerung**.

Der **Schleimteppich** wird oben „abgenutzt" und von unten durch Oberflächenepithel und Drüsenzellen kontinuierlich nachgeliefert . Er stellt eine „ruhige Zone" dar, in der die Protonen durch **Bikarbonat** (Abb. 16. **6**) abgepuffert werden, ehe sie das Oberflächenepithel erreichen. Außerdem wirkt das molekulare Netz der Muzine als Diffusionshindernis für Pepsine, sodass diese nicht bis zum Oberflächenepithel vordringen. Die Schleimproduktion wird u.a. durch das Darmhormon **Sekretin** sowie **Prostaglandin PGE_2** stimuliert (daher die Möglichkeit von Magenschleimhaut-Läsionen bei Einnahme von Prostaglandinsynthese-Hemmern, z.B. Acetylsalizylsäure, ASS).

Ulkus. Eine Läsion, die über die Muscularis mucosae hinaus bis in die Submukosa reicht, ist ein Ulkus (Geschwür); im Gegensatz zu einer **Erosion**, die auf die Mukosa beschränkt ist. **Ulzera** bilden sich nicht nur im **Magen** sondern fünfmal häufiger im

Duodenum (S. 386). Die Ulkusentstehung beruht stets auf einem Ungleichgewicht zwischen den aggressiven und den protektiven Kräften. Ein Faktor, der besonders zum Ulcus duodeni beiträgt, ist die Infektion der Magenmukosa mit **Helicobacter pylori**. Das Bakterium induziert Entzündungsvorgänge, die z.B. verstärkte Säurebildung nach sich ziehen (u.a. wegen fehlender Inhibition durch Somatostatin nach Untergang von D-Zellen). Folge: Überflutung des Duodenum mit Magensäure. Therapie: Drosselung der Säureproduktion (z.B. mit Hemmstoffen der Protonenpumpe) und Ausrottung („Eradikation") der Infektion mittels Antibiotika.

Mikroskopierhilfe: Zuverlässige histologische Merkmale zur Unterscheidung der Magenregionen

Corpus/Fundus: Drüsen mit verschiedenen Zelltypen: Nebenzellen blass, Parietalzellen azidophil und nach basal vorgebuckelt, Hauptzellen basophil.
Kardia: Drüsen mit nur *einem* Typ von mukösen (blassen) Zellen.
Pylorus: Foveolae tiefer als in den anderen Magenregionen, Drüsen geknäuelt und mit nur *einem* Typ von mukösen (blassen) Zellen versehen. Dicke Ringmuskelschicht.

Verwechslungsmöglichkeiten

Pylorus (Py)/**Duodenum** (Duod) (Pars superior): Tiefe Foveolae (Py) und Zwischenräume zwischen den Zotten (Duod) nicht verwechseln! Lage der Drüsen beachten! Py: Drüsen oberhalb der Muscularis mucosae, d.h. in der Schleimhaut. Duod: Brunner-Drüsen überwiegend unterhalb der Muscularis mucosae, d.h. in der Submukosa. Besonders bei Präparaten, die Pylorus *und* Duodenum enthalten (vgl. Abb. 16.**7**), ist die Identifizierung der Muscularis mucosae wichtig für die histologische Analyse. Derartige Präparate kommen in der Pathohistologie öfters vor, da dieser Bereich der häufigste Sitz von Magen- bzw. Duodenalulzera ist.

16.4 Dünndarm

Der Dünndarm (Länge ca. 3 m) dient der Verdauung und Resorption der Nahrungsstoffe. Er beginnt jenseits des Pylorus, gliedert sich in *Duodenum* (Zwölffingerdarm), *Jejunum* und *Ileum*. Die **Verdauung**, also die *enzymatische Spaltung* der in der Nahrung enthaltenen Makromoleküle zu kleineren Bruchstücken, spielt sich zunächst im Lumen des Dünndarms ab. Die letzten Spaltungsschritte zur Freisetzung der Einzelbausteine sowie deren **Resorption** (*selektive Durchschleusung* durch die Epithelbarriere) laufen an der Oberfläche der **Schleimhaut** ab. Diese ist durch **Falten, Zotten** und **Mikrovilli** enorm vergrößert und wird auf 100–200 m^2 geschätzt. Der Dünndarm ist von einschichtigem Zylinderepithel mit Bürstensaum (**Enterozyten**) und **Becherzellen** ausgekleidet.

16.4.1 Wandaufbau

Der Schichtenbau der Wand ist in den drei Dünndarmabschnitten grundsätzlich gleich (Abb. 16.**1**). Eine Besonderheit des Dünndarmes sind die **Ringfalten** (*Plicae circulares,* Kerckring-Falten), an deren Bildung die **Mukosa** und **Submukosa**, *nicht* jedoch die Muskularis, beteiligt sind (Abb. 16.**8**). Die Ringfalten springen als halbkreisförmige Kulissen bis zu 1 cm hoch in das Lumen vor, verlaufen quer zur Längsachse des Darmrohres und sind nur in Längsschnitten gut erkennbar. Die Falten sind konstant, sie verstreichen (im Gegensatz zu denen des Magens) auch bei Dehnung der Wand nicht. Das Bindegewebe der **Submukosa** enthält scherengitterartig angeordnete Kollagenfaserzüge und elastische Fasern. Dadurch wird eine gewisse Dehnbarkeit des Darmrohres in Längs- und Querrichtung ermöglicht. Die **Muskularis** ist für die Bewegung des Chymus verantwortlich: *Pendel- und Segmentierungsbewegungen* zur Durchmischung, anterograde *Peristaltik* zum Transport in aboraler Richtung. Mit Ausnahme des Duodenum, das bis auf die Pars superior sekundär retroperitoneal liegt, ist der gesamte Dünndarm von Serosa überzogen und am Mesenterium aufgehängt.

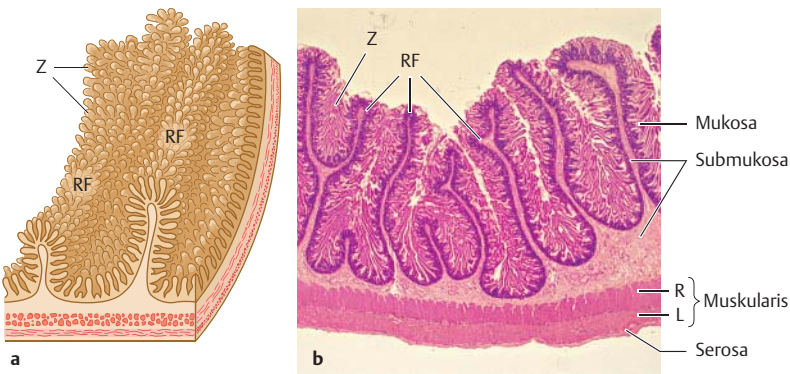


Abb. 16.**8** **Aufbau der Dünndarmwand.** **a** Räumliche Darstellung der Ringfalten (**RF**) und der Zotten (**Z**). **b** Längsschnitt durch das Jejunum (Mensch). Die Ringfalten werden von Submukosa und Mukosa gebildet, die Muskularis ist nicht daran beteiligt. **R**, **L**, Ring- und Längsmuskelschicht. H.E.; Vergr. 6fach.

16.4.2 Dünndarmschleimhaut

Zotten und Krypten

Die Kombination von Zotten und Krypten ist ein typisches Merkmal der Dünndarm-Mukosa (Abb. 16.**9**). **Zotten** (*Villi intestinales*) sind blatt- bis fingerförmige Erhebungen der Mukosa (je nach Dünndarmabschnitt 0,2–1 mm hoch und ca. 0,15 mm dick), an denen das *Epithel* und die *Lamina propria* beteiligt sind, *nicht* jedoch die Muscularis mucosae. Die Zotten dienen vor allem der **Resorption**. Zwischen den Basen der Zotten münden zahlreiche Krypten (es gibt viel mehr Krypten als Zotten). Die **Krypten** (*Cryptae intestinales,* Lieberkühn-Krypten*)* sind tubulöse Einsenkungen des Epithels in die Lamina propria, sie reichen bis zur Muscularis mucosae hinunter. Die Krypten sind Ort der **Zellerneuerung**.

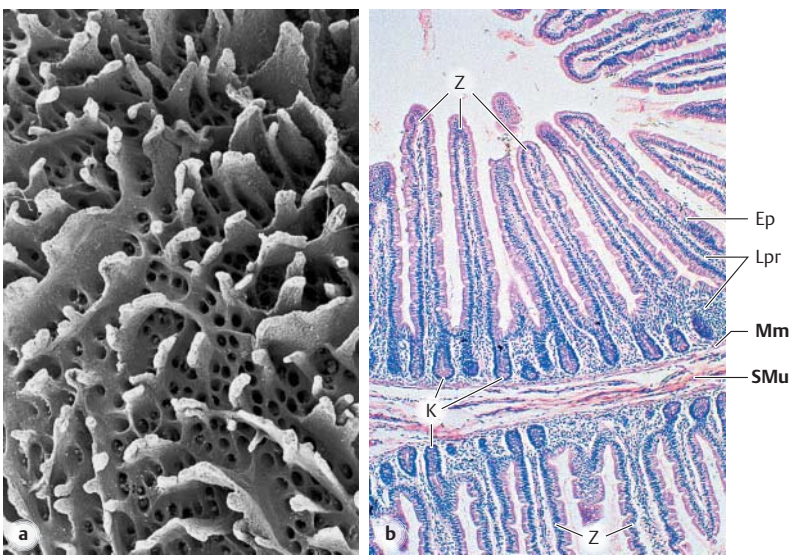


Abb. 16.**9** **Falten, Zotten, Krypten.** **a** Aufsicht (Raster-EM-Bild) auf Zotten und Kryptenmündungen in der Schleimhaut des menschlichen Duodenum (nach künstlicher Entfernung der Epithelschicht). Manche Zotten sind fingerförmig, andere gleichen großflächigen Blättern. **b** Teil einer Ringfalte (Jejunum, Mensch); ihr Kern besteht aus der bindegewebigen Submukosa (**SMu**), sie ist von Mukosa überzogen. Zotten (**Z**) und Krypten (**K**) sind eine Bildung der Mukosa, woran Epithel (**Ep**) und Lamina propria (**Lpr**) beteiligt sind, nicht jedoch die Muscularis mucosae (**Mm**). Die Zotten ragen als Fortsätze in das Darmlumen, die Krypten sind als Vertiefungen in die Propria eingebettet. (a) Aufnahme: T. Bobka, Anat. Inst. Kiel; (b) H.E.; Vergr. 34fach (a), 50fach (b).

Zum Verständnis histologischer Schnitte, in denen Zotten und Krypten in den unterschiedlichsten Schnittrichtungen getroffen sein können, muss Folgendes beachtet werden: **Krypten** sind von Epithel ausgekleidete Hohlräume, die in Propria-Bindegewebe eingebettet sind. **Zotten** sind von Epithel überzogene Fortsätze der Lamina propria, die in das Darmlumen hineinragen. Wenn sie schräg oder quer angeschnitten sind, erscheinen sie wie Gewebsinseln, umgeben von Darmlumen.

Das **Zottenstroma** besteht aus dem zellreichen Bindegewebe der Lamina propria, in das ein System von **Blut- und Lymphgefäßen** eingelagert ist (Abb. 16.**10**). Mehrere *Arteriolen* durchziehen die Zotte in Längsrichtung und gehen an der Zottenspitze in ein flächiges Netz aus *fenestrierten Kapillaren* über, das sich unter dem Epithel ausbreitet (zum Abtransport der durch das Epithel resorbierten Moleküle). Durch eine zentral gelegene *Venole* wird das Blut aus der Zotte abgeleitet, gelangt in muköse und submuköse Gefäßgeflechte und verlässt die Darmwand über die Mesenterialvenen in Richtung Pfortader. In der Zottenachse liegen außerdem eine oder mehrere *Lymphkapillaren* (axiale Chylusgefäße), die die aus dem Interstitium gesammelte Lymphe (s.u., Fettresorption) an größere Lymphgefäße der Darmwand weiterleiten. In der Propria kommen neben den fixen Bindegewebszellen zahlreiche freie **Zellen der Abwehr** (Makrophagen, dendritische Zellen, Mastzellen, Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen) sowie einzelne Lymphfollikel vor. Von der

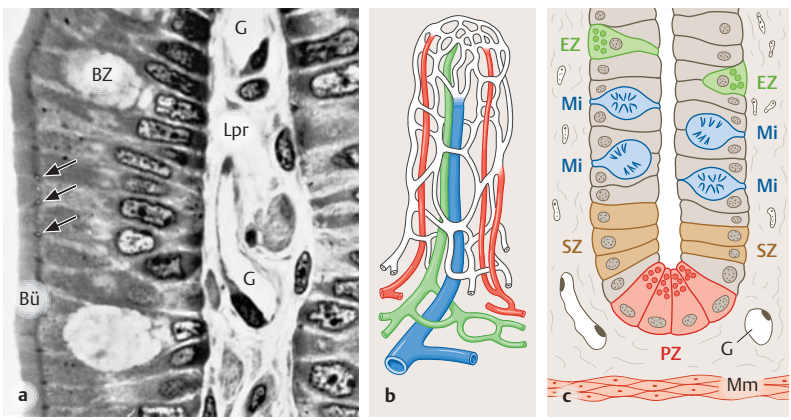


Abb. 16.**10** **Zotten und Krypten.** **a** Enterozyten und Becherzellen (**BZ**) an einer Jejunum-Zotte (Affe). **Bü**, Bürstensaum. Pfeile: Anschnitte von „Schlussleisten". **Lpr**, Lamina propria. **G**, Blutgefäß. **b** Gefäße im Zottenstroma (Schema): Arteriolen rot, Kapillaren weiß, Venole blau, Lymphgefäß grün. **c** Untere Hälfte einer Krypte (halbschematisch). Paneth-Zellen (**PZ**) mit apikalen Sekretgranula. **SZ**, Stammzellen. **EZ**, enteroendokrine Zellen mit basalen Hormongranula. **Mi**, Mitosen. **Mm**, Muscularis mucosae. (a) Semidünschnitt, Toluidinblau. Vergr. 800fach (a) und etwa 550fach (c).

Muscularis mucosae aus strahlen feine Bündel von **glatten Muskelzellen** in die Zotte ein und durchziehen sie in Längsrichtung. Durch ihre Kontraktion werden die Zotten gestaucht und die Lymphgefäße ausgepresst (*Zottenpumpe*).

Dünndarmepithel

Die Mukosa trägt ein **einschichtiges Zylinderepithel**, das an Zotten und Krypten zum Teil unterschiedliche Zelltypen enthält. Eine wesentliche Aufgabe, die das gesamte Epithel mit Hilfe der *Tight junctions* erfüllt, ist die Aufrechterhaltung der **Diffusionsschranke** zwischen Darmlumen (kommunizierend mit der Außenwelt) und dem Extrazellulärraum des eigentlichen Körperinneren. Diese Barriere verhindert, dass hydrophile Moleküle unkontrolliert in den Körper eindringen. An den Zotten sind die **Enterozyten** (Saumzellen) der vorherrschende Typ, zwischen ihnen liegen **Becherzellen**. Das Kryptenepithel enthält weitere exokrine und enteroendokrine Zellen sowie Stammzellen.

Enterozyten. Die Enterozyten (Abb. 16.**10**, Abb. 16.**11**) sind für die letzten Schritte der Verdauung und für die **Resorption** verantwortlich. Ihre apikale Membran ist durch **Mikrovilli** vergrößert und mit einer breiten Glykokalyx versehen. Die Membran enthält spezifische *Ektoenzyme*, also Transmembranproteine, deren extrazelluläre Domänen die Spaltung von Oligosacchariden und Oligopeptiden katalysieren; außerdem verschiedene *Transporter*, die die freigesetzten Monosaccharide und Aminosäuren sowie diverse Ionen in die Zelle einschleusen (s.u.). Hydrophile Stoffe, für die es keinen physiologischen Aufnahme- oder Durchtrittsmechanismus gibt, können die Epithelbarriere nicht überwinden und werden somit nicht resorbiert.

Resorption im Dünndarm: Struktur-Funktions-Beziehungen. Rein quantitativ ist die Resorption von **Wasser** am bedeutsamsten (Abb. 16.**11**). Bis zu 10 l Wasser werden täglich aus dem Darm resorbiert, davon 80 % im Dünndarm (vorwiegend im Jejunum), der Rest im Dickdarm. Der größte Teil des Wassers stammt aus den Sekreten der diversen Drüsen. Die Wasserresorption ist eine energieaufwendige Leistung des Epithels. Umgekehrt ist das Dünndarmepithel aber auch zur **Wassersekretion** fähig (S. 100), um hypertonen Chymus zu verdünnen. **Kohlenhydrate** und **Proteine** werden zunächst enzymatisch in ihre Einzelbausteine zerlegt und dann mit Hilfe von membranständigen Transportern resorbiert. Die Resorption von **Fetten** (Triacylglycerinen) ist für die Enterozyten besonders aufwendig. Die im Darmlumen enzymatisch freigesetzten Fettsäuren und Monoacylglycerine werden, nachdem sie mit den Gallensäuren (S. 403) Mizellen gebildet haben, einzeln in die Enterozyten aufgenommen und hier zu Fetten *resynthetisiert*. Die neuen Fetttröpfchen werden mit einer hydrophilen Hülle aus speziellen Proteinen (Apolipoproteinen) und Phospholipiden versehen und heißen dann **Chylomikronen** (Durchmesser 100–500 nm). Diese werden durch Exozytose ausgeschüttet und gelangen durch das lückenhafte Endothel der Lymphkapillaren in den **Chylus** (Synonym für fetthaltige Lymphe aus der Darmwand). Unter Umgehung der Pfortader erreichen sie über das intestinale und mesenteriale Lymphgefäßsystem den *Ductus thoracicus* und schließlich die Blutbahn (Abb. 11.**1**, S. 241).

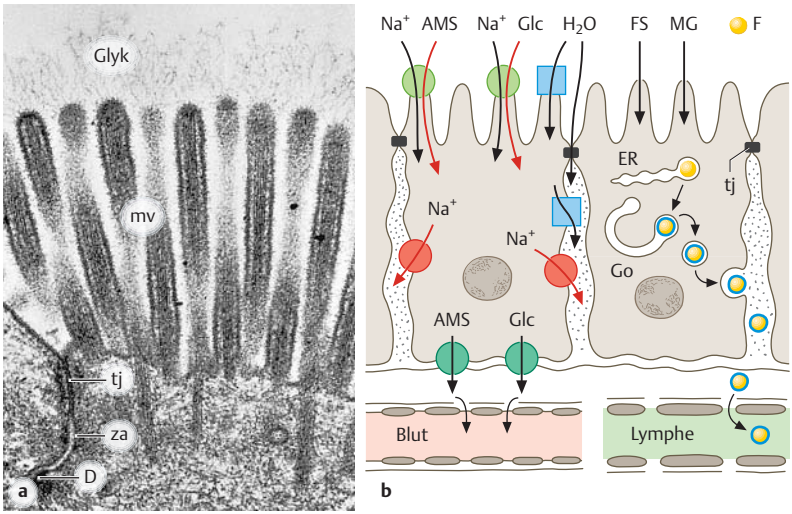


Abb. 16.11 **Die Enterozyten als resorbierende Zellen**. **a** Mikrovilli (**mv**) mit Glykokalyx (**Glyk**) und filamentärem Binnengerüst. Junktionaler Komplex mit Tight junction (**tj**), Zonula adhaerens (**za**) und Desmosom (**D**). **b** **Links:** Resorption von Wasser, Aminosäuren (*AMS*) und Glucose (*Glc*) (vereinfachtes Schema). Durch die Tätigkeit der basolateral gelegenen Na^+/K^+-ATPase (*rote Kreise*) wird im Interzellulärspalt ein osmotischer Gradient geschaffen, dem Wasser folgt, entweder transzellulär durch Aquaporin-haltige Wasserporen (*blaue Quadrate*) oder/und parazellulär durch „lecke" Tight junctions. Apikal gelegene Cotransporter (*hellgrüne Kreise*) schaffen Na^+ entlang dem Gradienten (schwarze Pfeile) und AMS bzw. Glc gegen einen Gradienten (rote Pfeile) in die Zelle. AMS und Glc verlassen die Zelle durch Transporter (*dunkelgrüne Kreise*) entlang dem Gradienten (schwarze Pfeile). Die Stoffe treten durch das gefensterte Kapillarendothel in die Blutbahn ein. **b** **Rechts**: Fettresorption. *F*, Fett-Tröpfchen im Darmlumen. Enzymatisch freigesetzte Fettsäuren (*FS*) und Monoacylglycerine (*MG*) bilden mit Gallensäuren Mizellen (nicht gezeigt) und werden dann einzeln durch die apikale Membran transportiert. Durch Resynthese von Triacylglycerinen (*gelb*) im glatten ER und Umhüllung mit einer hydrophilen Schale (*blau*) entstehen Chylomikronen, die im Golgi-Apparat (*Go*) in Sekretvesikel verpackt und durch Exozytose ausgeschüttet werden. Sie gelangen durch das lückenhafte Endothel der Lymphkapillaren in die Lymphe. (a) Vergr. 30 000fach.

Schutz vor Resorption potenzieller Schadstoffe. Moleküle mit (wenigstens teilweise) hydrophoben Eigenschaften können – im Gegensatz zu hydrophilen Molekülen – passiv die Epithelbarriere passieren, da sie membrangängig sind. Zur Abwehr gegen die unkontrollierte Aufnahme solcher potenziell toxischen Stoffe besitzen die Enterozyten in der apikalen Membran eine ATP-verbrauchende Export-Pumpe (**MDR-1-Protein = P-Glykoprotein**, S. 13, 204, 404), mit der sie viele dieser Stoffe aktiv wieder herausbefördern. Außerdem enthalten die Enterozyten Enzyme, mit denen sie die Fremdstoffe „entgiften" können. Diese physiologischen Schutzmechanismen können allerdings auch die enterale Aufnahme von **Arzneistoffen** beeinträchtigen.

Sekretorische Zellen. Das Zottenepithel ist mit **Becherzellen** durchsetzt, die die Muzine (MUC2) des schützenden Schleimteppichs sezernieren. Am Grund jeder Krypte liegen mehrere **Paneth-Zellen** (von oral nach aboral zunehmend), die im apikalen Zytoplasma eosinophile Sekretgranula (bei schlechter Fixierung blasse Granula) aufweisen. Die Paneth-Zellen dienen der natürlichen Immunabwehr: Sie sezernieren verschiedene antimikrobielle Peptide (z.B. *α-Defensine*, *Lysozym*). Im Zotten- und Kryptenepithel kommen verschiedene Typen von **enteroendokrinen Zellen** vor; sie sezernieren u.a. Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin und Serotonin (Wirkungen s. Tabelle 18.**2**, S. 440).

Zellerneuerung. Die Zellen des Dünndarmepithels haben eine **Lebensdauer** von nur 5 Tagen. Für den Zellersatz sorgen **multipotente Stammzellen**, die unten in der Krypte sitzen. Aus diesem Vorrat werden regelmäßig Zellen abgerufen, die sich rege teilen (*transit-amplifying cells*, S. 82; **Mitosefiguren** im Kryptenepithel); dabei wandern sie die Kryptenwand aufwärts und differenzieren sich zu Enterozyten, Becherzellen und endokrinen Zellen. Sie wandern dann im Verband an der Zotte aufwärts, während sie zugleich ihre spezifischen Funktionen wahrnehmen. Die an der Zottenspitze angekommenen Zellen sterben durch **Apoptose** und werden ins Lumen abgeworfen. Innerhalb von 5 Tagen ist auf diese Weise das Epithel völlig erneuert. Nur die Paneth-Zellen leben länger (ca. 20 Tage), auch sie werden von den Stammzellen aus ersetzt.

Aufgrund der kurzen Lebensdauer der Darmepithelzellen ist die Mukosa leicht durch Maßnahmen zu schädigen, die die Zellteilung generell beeinträchtigen (z.B. unerwünschte Wirkung bei der zytostatischen Behandlung von bösartigen Tumoren → Durchfälle).

16.4.3 Regionale Besonderheiten

Einige Merkmale ändern sich von oral nach aboral so fließend, dass sie für eine sichere histologische Unterscheidung der drei Dünndarmabschnitte nur begrenzten Wert haben: Die Ringfalten werden in aboraler Richtung niedriger und seltener; im terminalen Ileum fehlen sie fast ganz. Die Zotten werden kürzer, die Becherzellen häufiger. Dies alles ist morphologischer Ausdruck dafür, dass unter normalen Bedingungen Verdauung und Resorption der

Nahrungsstoffe im unteren Dünndarm schon weitgehend abgeschlossen sind und die Sekretion an Bedeutung gewinnt.

Das **Duodenum** weist zwei histologische Besonderheiten auf. (a) Das Vorkommen von **Brunner-Drüsen** (*Glandulae duodenales*): Dies sind muköse, tubuloalveoläre Drüsen, die in großen Paketen (nach aboral kleiner werdend) in der Submukosa liegen (Abb. 16.**7** auf S. 378, Abb. 16.**12**). Ihre Ausführungsgänge münden in Krypten. Die Brunner-Drüsen sezernieren u.a. Muzine (MUC6) und HCO_3^-, sie werden durch **Sekretin** stimuliert. (b) Das Fehlen von Ringfalten im Anfangsteil des Duodenum (**Bulbus duodeni**): Gerade dieser Abschnitt ist von praktischem Interesse, weil hier die meisten *Duodenalulzera* (S. 378) lokalisiert sind. Die **Schutzmechanismen** der Duodenalschleimhaut gegen die aggressiven Kräfte des sauren Mageninhalts und der Verdauungsenzyme sind grundsätzlich die gleichen wie im Magen. Eine dicke **Schleimschicht** (Sekret der Brunner-Drüsen und Becherzellen) schirmt das Epithel ab. **HCO_3^-**, das von Enterozyten, Brunner-Drüsen und Pankreas sezerniert wird, neutralisiert die Säure.

Das **Ileum** zeichnet sich histologisch durch Ansammlungen von Lymphfollikeln aus (**Peyer-Plaques**, *Noduli lymphoidei aggregati*), die gegenüber dem Ansatz des Mesenteriums lokalisiert sind. Sie entstehen in der Lamina propria mucosae (Abb. 16.**12b**), können aber auch in die Submukosa hineinreichen. Das Epithel über den Gipfeln der einzelnen Lymphfollikel („Domepithel") enthält **M-Zellen**, welche per *Transzytose* Antigene durch die Epithelbarriere schleusen und sie auf

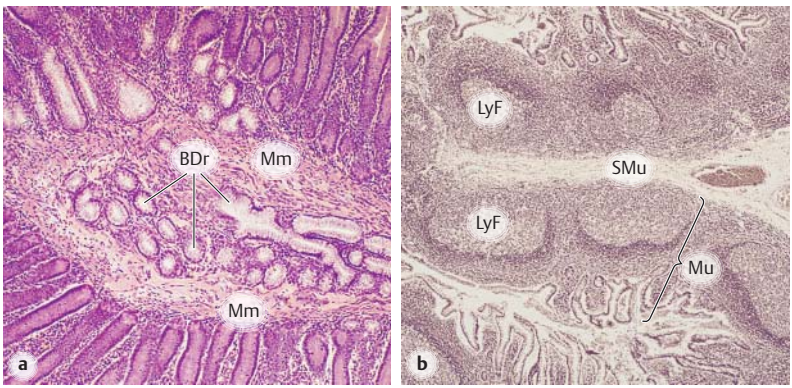


Abb. 16.**12** **Dünndarmabschnitte mit Besonderheiten**. **a** **Duodenum** (Mensch) mit Brunner-Drüsen (**BDr**) in der Submukosa (Ringfalte); oben links Drüsengänge in der Mukosa, auf dem Weg zur Mündung in den Krypten. **Mm**, Muscularis mucosae. **b** **Ileum** (Mensch) mit Lymphfollikeln (**LyF**) in der Mukosa (**Mu**). **SMu**, Submukosa (Ringfalte). H.E.; Vergr. 50fach (a) und 20fach (b).

diese Weise den Zellen der Immunabwehr zugängig machen. Näheres s. Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (S. 322).

Zwei auf das **terminale Ileum** beschränkte Resorptionsvorgänge sind bemerkenswert: nämlich die Resorption von Gallensäuren und Vitamin B_{12}. Für konjugierte **Gallensäuren**, die 5- bis 10-mal pro Tag einen enterohepatischen Kreislauf durchlaufen (S. 404), besitzen die Enterozyten des terminalen Ileum apikale Import-Carrier und eine basolaterale Exportpumpe, die mit entsprechenden Im- und Exportmechanismen des Hepatozyten eng verwandt sind (S. 404). **Vitamin B_{12}** (Cobalamin), das u.a. für die Hämatopoiese benötigt wird (S. 283), bildet mit dem Intrinsischen Faktor (IF) aus den Parietalzellen (S. 375) einen Komplex. Die Enterozyten besitzen einen Rezeptor (Kombination aus Megalin und Cubilin, S. 458), der die Endozytose des IF-Cobalamin-Komplexes vermittelt.

Mikroskopierhilfen s. Dickdarm

16.5 Dickdarm

Der Dickdarm (Länge etwa 1,3 m) besteht aus Zäkum (Blinddarm) mit Wurmfortsatz (*Appendix vermiformis*), Kolon, Rektum (Mastdarm) und Analkanal. Die Mukosa besitzt **nur Krypten, keine Zotten**; sie ist von einschichtigem Zylinderepithel bedeckt, das zahlreiche Becherzellen enthält. Im Dickdarm werden hauptsächlich Salze und Wasser resorbiert und Muzine sezerniert. Das Rektum endet mit dem Analkanal, der eine spezielle Epithelauskleidung hat.

Wandaufbau

Mukosa und **Submukosa** des Dickdarmes bilden zwar oft zirkulär ausgerichtete Falten (*Plicae semilunares*), diese sind jedoch im Gegensatz zu den Ringfalten des Dünndarmes *keine* Dauereinrichtungen, sondern entstehen vorübergehend durch Kontraktion der Muskularis. Die **Muskularis des Kolon** besteht aus einer gleichmäßig starken Ringmuskelschicht und einer Längsmuskelschicht, die in Form von drei makroskopisch sichtbaren bandartigen Zügen, den **Tänien** (*Taenia libera, T. mesocolica, T. omentalis*), kräftig ausgebildet ist. Die Bereiche zwischen den Tänien besitzen nur eine dünne Längsmuskelschicht. In der Appendix vermiformis und im Rektum dagegen bildet die Längsmuskulatur einen rundum gleichmäßigen Mantel. Der Dickdarm ist je nach Region von **Adventitia** oder **Serosa** bedeckt. Das subseröse Bindegewebe enthält Fettzellen, im Bereich der Tänien sind meist makroskopisch sichtbare „Fettgewebe-Anhängsel“ ausgebildet (*Appendices epiploicae*).

Die **Mukosa** ist im gesamten Dickdarm (außer im Analkanal) einheitlich gebaut. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem Dünndarm ist das **Fehlen von Zotten**. Die Oberfläche ist von den Mündungen der zahlreichen **Krypten** durchsetzt (Abb. 16.**13**), die tiefer sind und dichter stehen als im Dünndarm. Die Lamina propria ist reich an Abwehrzellen, auch solitäre Lymphfollikel kommen vor.

Das einschichtige hochprismatische Epithel an der Oberfläche und in den Krypten besteht aus Saumzellen mit kurzen Mikrovilli (**Colonozyten**). Es ist sehr reich an **Becherzellen** und enthält verstreute enteroendokrine Zellen (überwiegend **EC-Zellen**, Serotonin). Eine wichtige Aufgabe der Colonozyten ist die Resorption von Wasser (1,5 Liter täglich, getrieben durch die Resorption von Na^+ und Cl^-, vgl. Abb. 7.**4**, S. 100). Die Colonozyten, besonders die in den Krypten, können aber auch Wasser sezernieren. Die Becherzellen produzieren Muzine (überwiegend MUC2) für den bis zu 700 µm dicken Schleimteppich, der das Epithel mechanisch schützt und als Barriere gegen Bakterien wirkt. Im Kryptengrund sitzen **Stammzellen**. Die Mitosen der Stammzell-Nachkommen sind auf die untere Kryptenhälfte beschränkt, von dort wandern sie unter zunehmender Differenzierung aufwärts zum Oberflächenepithel, sterben dort apoptotisch und werden ins Lumen abgeworfen. Die Lebensdauer der reifen Colonozyten beträgt höchstens 6 Tage.

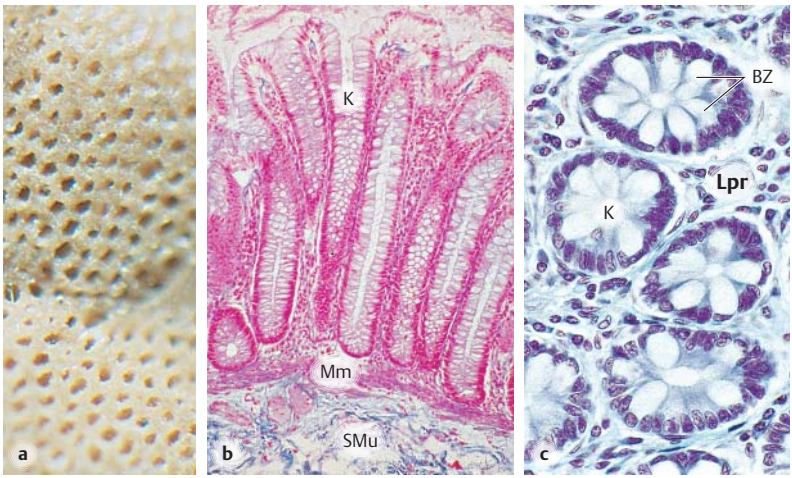


Abb. 16.**13** **Kolon** (Mensch). **a** Aufsicht auf Kolonschleimhaut: Kryptenmündungen (Trockenpräparat). **b** Kolonschleimhaut mit Krypten (**K**). **Mm**, Muscularis mucosae. **SMu**, Submukosa. **c** Kolon-Krypten im Querschnitt. **BZ**, Becherzellen. **Lpr**, Lamina propria. (b) Azan; (c) Goldner. Vergr. 37fach (a), 75fach (b) und 450fach (c).

Der Dickdarm, insbesondere das Rektum, ist (im Gegensatz zum Dünndarm) häufig Sitz von malignen epithelialen Tumoren (**kolorektales Karzinom**). Behandlungsstrategie und Heilungsaussichten hängen entscheidend davon ab, wie weit der Tumor in die Wand eingedrungen ist. Mittels der **hoch-auflösenden Endosonographie** (Ultraschalluntersuchung vom Inneren des Organs aus) können die histologischen Wandschichten des Rektum sichtbar gemacht und die Eindringtiefe des Tumors schon präoperativ ermittelt werden.

Die **Abwehrmechanismen des Darmes** gegen Mikroorganismen sind vielfältig: Barrieren durch geschlossene Epitheldecke und aufgelagerte Schleimschicht, darin IgA und antimikrobielle Peptide aus Epithel und Paneth-Zellen; in der Lamina propria der lymphatische Apparat (GALT, S. 322ff) und überall verstreut Zellen der angeborenen und adaptiven Immunabwehr. Eine Besonderheit des Darmtraktes besteht darin, dass er eine artenreiche Bakterienflora beherbergt (*kommensale Bakterien*), die nützlich ist. Gegen diese Keime verhält sich die Immunabwehr tolerant, d.h. die Konfrontation mit ihnen löst keine Entzündungsreaktionen aus, die Gewebsschäden verursachen könnten. Gleichzeitig aber müssen Epithel und Abwehrapparat pathogene Keime erkennen und Bekämpfungsmaßnahmen einleiten. Die Mechanismen, die zur Unterscheidung zwischen „Freund und Feind" befähigen, sind vielfältig und noch nicht alle geklärt. Eine Schlüsselrolle spielen dabei wahrscheinlich die Epithelzellen und Subtypen von dendritischen Zellen, die durch Zytokine das Geschehen je nach Situation entweder in Richtung Toleranz lenken oder die Abwehr mobilisieren.

Die **Colitis ulcerosa** (im Kolon) und die **Crohn-Erkrankung** (der Morbus Crohn) (vorwiegend im Ileum und Kolon) sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen, die durch ausgedehnte Ulzerationen der Mukosa bzw. der ganzen Darmwand gekennzeichnet sind. Die Ursachen und Pathomechanismen dieser Krankheiten sind vielfältig und noch längst nicht befriedigend geklärt. Neuere genetischer Befunde deuten hin auf eine gestörte Interaktion der intestinalen Barriere mit kommensalen Bakterien, eine veränderte Ansprechbarkeit auf Zytokine und das Fehlen antientzündlicher Faktoren.

16.5.1 Appendix vermiformis

Die Appendix (Dicke 0,5–1 cm, Länge ca. 10 cm) ist für die praktische Medizin wegen der häufig vorkommenden Entzündung ihrer Wand (**Appendizitis**, s.u.) von besonderem Interesse. Die Appendix ist ein verkleinerter Teil des Dickdarms, als Anhang des Zäkum liegt sie intraperitoneal und hat ein eigenes Gekröse (*Mesoappendix*). Die Appendixwand (Abb. 16.**14**) entspricht in ihrem grundsätzlichen Bau der Dickdarmwand, im Unterschied zu Zäkum und Kolon ist die Längsmuskulatur aber nicht in Tänien gegliedert, sondern bildet einen geschlossenen Mantel.

Ihrer Funktion nach ist die Appendix ein **lymphatisches Organ** (S. 322). In der Wand liegen zahlreiche Lymphfollikel. Diese sind zwar primär in der Lamina propria entstanden, werden jedoch meist so umfangreich, dass sie bis in die Sub-

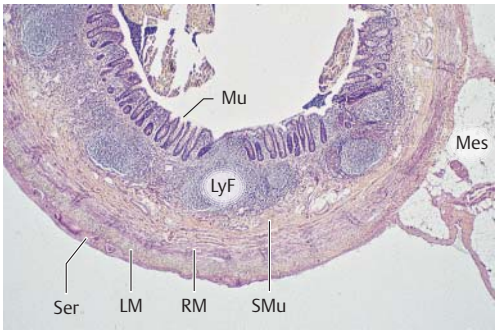


Abb. 16.14 **Appendix vermiformis** (Querschnitt; Mensch). Große Lymphfollikel (**LyF**) reichen von der Mukosa (**Mu**) bis in die Submukosa (**SMu**). **RM** und **LM**, Ring- und Längsschicht der Muskularis. **Ser**, Serosa. **Mes**, Mesoappendix. H.E.; Vergr. 14fach.

mukosa hineinreichen. An diesen Stellen ist die Muscularis mucosae oft nicht zu erkennen. Genau über den Gipfeln der Lymphfollikel fehlen die Krypten, hier liegt das „Domepithel" mit den M-Zellen (S. 323). Im Lumen der Appendix befinden sich oft Reste von Darminhalt sowie abgestorbene Epithel- und Abwehrzellen.

Die akute **Appendizitis** (im Volksmund „Blinddarmentzündung") ist der häufigste Anlass für eilbedürftige Bauchoperationen. Die Erkrankung wird ausgelöst u.a. durch Stau von Inhalt und Verlegung des Ausgangs. Folgen: Druckerhöhung im Lumen, Dehnung der Wand, Abklemmung der Venen, Beeinträchtigung der Blutzirkulation, Ischämie, Ulzeration der Schleimhaut, Eindringen von Darmbakterien, Bildung von Abszessen (d.h. Eiter-gefüllten abnormen Hohlräumen), Wandnekrosen, **Perforation** (falls nicht rechtzeitig operiert wird). Die Perforation führt zum Austritt von Bakterien und Eiter in die Peritonealhöhle: **eitrige Peritonitis**, eine schwere Allgemeinerkrankung, die auch heute noch tödlich sein kann.

16.5.2 Analkanal

Der Analkanal (*Canalis analis*) ist der letzte, durch den Tonus der Schließmuskeln meist eng gestellte Abschnitt (Länge ca. 4 cm) des Dickdarms. Die Wand enthält wesentliche Anteile des *Kontinenzapparates*, der hier aber nicht besprochen werden soll (s. Bücher der Makroskopischen Anatomie). Im Folgenden wird nur ein Überblick über die **Epithelverhältnisse** gegeben, deren Kenntnis nützlich für das Verständnis der Tumoren in dieser Region ist.

Der Analkanal beginnt mit der *Junctio anorectalis*, etwa in Höhe der tastbaren Puborektalschlinge. Einige weitere Strukturen zur Orientierung sind in Abb. 16.**15** dargestellt. Die wichtigste am Lebenden sichtbare Landmarke ist die **Linea dentata** (= Linea pectinata), sie entsteht durch die *Valvulae anales*, die sich zwischen den Basen der *Columnae anales*, längs gestellten Schleimhautfalten, ausspannen. Hinter den Valvulae liegen taschenartige Vertiefungen (*Sinus anales*), in die die Ausführungsgänge der meist rudimentären mukösen **Analdrüsen** (Proktodealdrüsen) hinein münden. Bakterielle Entzündungen dieser Drüsen können zu Abzessen und Analfisteln führen.

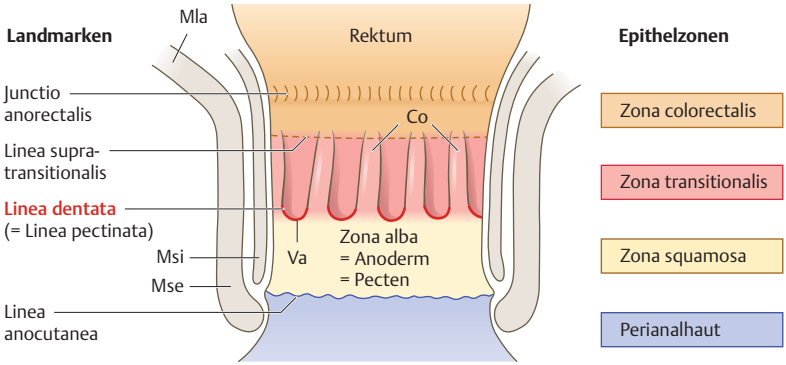


Abb. 16.15 **Epithelregionen des Analkanals** (schematische Darstellung der Innenansicht: Analkanal durch Längsschnitt eröffnet und aufgeklappt). **Landmarken:** *Junctio anorectalis* in Höhe der Puborektalschlinge. *Linea supratransitionalis:* Diskontinuierliche Linie entsprechend dem oberen Ende der Columnae anales (**Co**). *Linea dentata:* wichtigste Landmarke; hervorgerufen durch die Valvulae anales (**Va**). *Linea anocutanea* in Höhe des tastbaren Sulcus intersphincticus, d.h. der Furche zwischen den Rändern von M. sphincter ani internus (**Msi**) und externus (**Mse**). **Mla**, M. levator ani. **Epithelregionen:** Kommentare siehe Text.

Folgende Epithelregionen können unterschieden werden (Bezeichnungen nach der Terminologia histologica von 2008):

- **Zona colorectalis** zwischen Junctio anorectalis und Linea supratransitionalis: einheitliche kolorektale Mukosa mit Krypten.
- **Zona transitionalis** (Übergangszone) **oberhalb der Linea dentata**: Individuell variierendes Mosaik aus mehrschichtigem Epithel (oberste Lage aus flachen, kubischen oder zylindrischen Zellen), einschichtigem Zylinderepithel und kolorektaler Schleimhaut mit Krypten.
- **Zona squamosa** **unterhalb der Linea dentata**: Einheitliche Bedeckung mit mehrschichtigem unverhornten Plattenepithel, das durch Bindegewebe fest mit dem glatten M. sphincter ani internus verbunden ist. In der Klinik übliche Bezeichnungen: **Zona alba** (wegen der am Lebenden weiß erscheinenden Oberfläche), **Anoderm** oder **Pecten**. Diese Region ist außerordentlich *dicht sensorisch innerviert* und *schmerzempfindlich*.
- **Perianalhaut:** stark pigmentierte Epidermis, ekkrine und apokrine Schweißdrüsen, weiter außen auch Haarfollikel. Die histologische Grenze (klinisch etwa der Linea anocutanea entsprechend) zwischen Zona squamosa und Analhaut ist nicht so scharf wie im Schema dargestellt.

Mikroskopierhilfe: Zuverlässige Merkmale zur histologischen Unterscheidung der Darmabschnitte

Dünndarm: Ringfalten (nur in Längsschnitten eindeutig erkennbar, nach aboral niedriger und seltener werdend), Zotten und Krypten
Duodenum: Brunner-Drüsen in der Submukosa (und Lamina propria). Keine Ringfalten im Bulbus duodeni
Ileum: Lymphfollikel der Peyer-Plaques in der Lamina propria (und Submukosa)
Jejunum: ohne Besonderheiten
Dickdarm: Keine Zotten, nur Krypten mit vielen Becherzellen. Im Kolon (im Gegensatz zur Appendix und zum Rektum) Längsmuskelschicht in Tänien gegliedert. Achtung: Durch Kontraktion der Muskularis vorübergehende zirkuläre Falten, die im fixierten Präparat nicht mit den permanenten Ringfalten des Dünndarmes verwechselt werden dürfen.
Appendix: Geringeres Kaliber als übriger Dickdarm (meist Querschnitt durch die ganze Appendix); geschlossene Längsmuskelschicht; zahlreiche Lymphfollikel in Lamina propria plus Submukosa; Mesoappendix.
Enterisches Nervensystem: In Schnittpräparaten von Magen und Darm sind die Ganglien des *Plexus myentericus* viel leichter zu finden als die des *Plexus submucosus*, weil sie in Ersterem größer und zahlreicher sind. Im Ösophagus sind die Ganglien beider Geflechte sehr locker gesät und schwer zu finden.

Verwechslungsmöglichkeiten

Gallenblase/Dünndarm: Die Gallenblase hat keine Zotten, sondern unregelmäßige Falten, keine dem Dünndarm vergleichbaren Krypten (höchstens einzelne große Einbuchtungen der Schleimhaut), keine Muscularis mucosae, in der Regel keine Becherzellen; Schichtung der Muskularis im Schnitt unregelmäßig; dicke Adventitia bzw. Subserosa.

17 Anhangsdrüsen des Verdauungssystems

17.1 Leber

Die Leber (*Hepar*) ist die größte Drüse (1500 g) des Körpers und besteht zu ca. 80 % ihres Gewichts aus Leberepithelzellen (**Hepatozyten**). Sie nimmt eine zentrale Stellung im allgemeinen Stoffwechsel ein. Sie betreibt *exokrine Sekretion* (Galle, bis 1 Liter täglich) und sezerniert zahlreiche Stoffe ins Blut, z.B. Serumproteine, Gerinnungsfaktoren, Lipoproteine. Die Endstrombahn der Leber ist zwischen das Kapillarbett des Magen-Darm-Traktes und die systemische Zirkulation geschaltet (Abb. 11.**1**, S. 241). Durch diese strategisch günstige Position werden den Hepatozyten die im Darm resorbierten Stoffe aus erster Hand angeboten. Die Leber ist das wichtigste Organ für die *Entgiftung* vieler körpereigener und körperfremder Stoffe, deren Metaboliten zum Teil in die Galle abgegeben werden. Damit ist die Leber neben der Niere das wichtigste *Ausscheidungsorgan* für Abfallprodukte aus dem Stoffwechsel. Als histologische Baueinheit gilt das **Leberläppchen** (Zentralvenen-Läppchen).

Zu- und abführende Blutgefäße

Die Leber ist in ungewöhnlicher Weise in den Blutkreislauf eingebaut (Abb. 17.**1**, 17.**2**). Sie erhält venöses Blut, das bereits die Kapillargebiete von Magen-Darm-Trakt, Pankreas und Milz durchlaufen hat. Es gelangt über die **Pfortader** (*V. portae,* Portalvene) in die Leber und macht den Hauptteil (70 %) der Blutzufuhr aus. Das übrige Blut wird über die **Leberarterie** (*A. hepatica propria*) zugeführt. Pfortader und Leberarterie treten an der **Leberpforte** in das Organ ein. Der **Gallengang** (*Ductus hepaticus*) verlässt hier die Leber. Die intrahepatischen Äste von Pfortader, Leberarterie und Gallengang verlaufen bis in die kleinsten Verzweigungen stets parallel. Für die venöse Entsorgung des Organs sind die drei großen Äste der **Lebervene** (*V. hepatica*) zuständig, über die das Blut Zugang zur unteren Hohlvene und damit Anschluss an den systemischen Kreislauf gewinnt. Die mikroskopischen Anfänge der Lebervenen sind die **Zentralvenen** im Innern der Leberläppchen. Alle intrahepatischen Äste der Lebervenen verlaufen stets allein ohne Begleitung durch Pfortader- und Arterienäste oder Gallengänge. Die Gefäßstrecke zwischen den terminalen Zweigen der beiden zuführenden Blutgefäße und den entsorgenden Zentralvenen besteht aus weitlumigen Kapillaren (**Sinusoide**). Die Anatomie der Mikrozirkulation ist Grundlage für die Gliederung des Leberparenchyms in mikroskopische Bau- und Funktionseinheiten (s.u.).

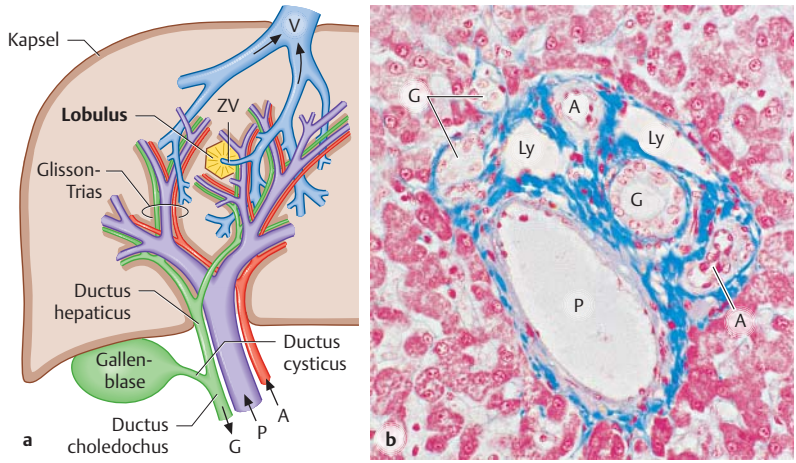


Abb. 17.1 **a Leitungsbahnen der Leber** (schematische Darstellung). Blutzufuhr über Pfortader (**P**) und Leberarterie (**A**), Blutabstrom über die Lebervene (**V**), dazwischen das Gebiet der Mikrozirkulation im Lobulus. Die Zentralvene (**ZV**) ist der Beginn des Abstromweges. Die Verästelungen von Pfortader, Arterie und Gallengang (**G**) verlaufen stets zusammen, die Äste der Lebervene dagegen stets allein. **b Histologisches Bild von einem Portalfeld** (menschliche Leber) mit den Strukturen der Glisson-Trias und Lymphgefäßen (**Ly**). Azanfärbung, Vergr. 245fach.

17

Bindegewebe

Die Leber ist von einer bindegewebigen Kapsel (**Glisson-Kapsel**) umgeben. Von der Leberpforte strahlen Ausläufer der Kapsel in das Organinnere ein und durchziehen es in Form von Bindegewebsstraßen (*Portalkanäle,* im histologischen Schnitt als **Portalfelder**, *Periportalfelder* oder *Glisson-Felder* bezeichnet). In ihnen verlaufen die intrahepatischen Verästelungen von *Pfortader*, *Leberarterie* und *Gallengang* (**Glisson-Trias**) (Abb. 17.**1b**). Diese Leitungsbahnen können in einem Portalfeld auch in jeweils mehreren Exemplaren auftreten. Außerdem enthalten die Bindegewebsstraßen **Lymphgefäße** und vegetative **Nerven.** Bezogen auf die Gesamtmasse der Leber ist der Bindegewebsanteil gering (etwa 2 %).

17.1.1 Histologische Gliederung des Leberparenchyms

Das **Zentralvenen-Läppchen** (**Lobulus**, Leberläppchen) gilt traditionell als die histologische Baueinheit der Leber. Das Läppchen enthält die **Hepatozyten**, die **Sinusoide** und eine **Zentralvene**. Stark vereinfacht kann man sich das Leberläppchen als

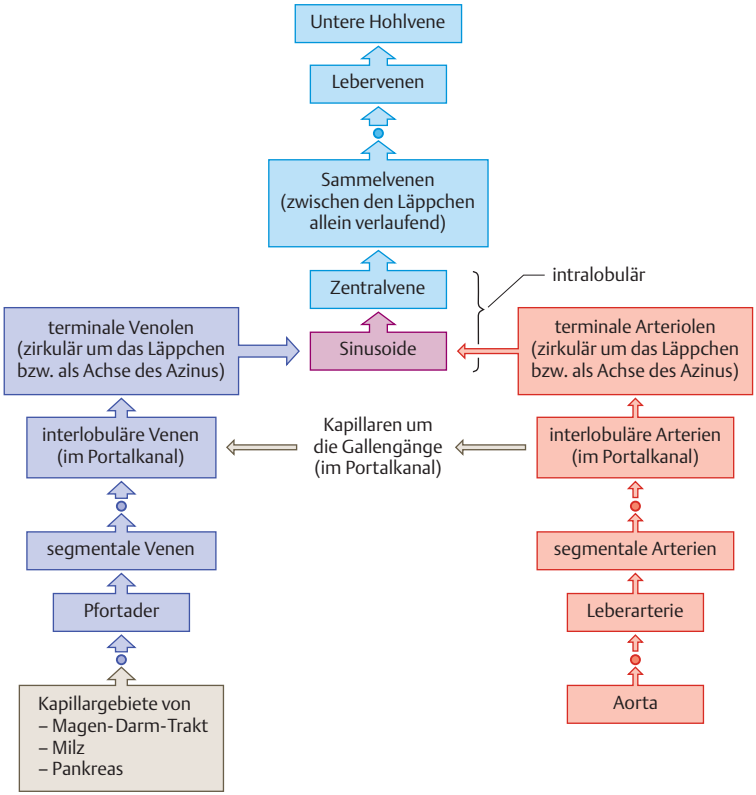


Abb. 17.2 **Weg des Blutes durch die Leber**. Die unterbrochenen Pfeile deuten an, dass zwischen den genannten Gefäßabschnitten noch Gefäßstrecken liegen, die nicht namentlich aufgeführt sind.

sechseckige Säule (Durchmesser 1 mm, Höhe 2 mm) vorstellen (Abb. 17.**3**). Entlang dreier Kanten der Säule laufen in Längsrichtung bindegewebige Portalkanäle mit den darin enthaltenen Leitungsbahnen der Glisson-Trias. In regelmäßigen Abständen gehen kleinste Zweige rechtwinklig aus dem Leitungsbündel ab und verlaufen zirkulär um die Säule herum. Aus diesen noch *interlobulär* gelegenen terminalen Zweigen von Pfortader und Leberarterie gelangt das Blut in die *intralobulär* gelegenen Sinusoide, in diesen fließt also Mischblut. Zweige der Leberarterie versorgen außerdem die Strukturen in den Portalfeldern, insbesondere die Gallengänge (pe-

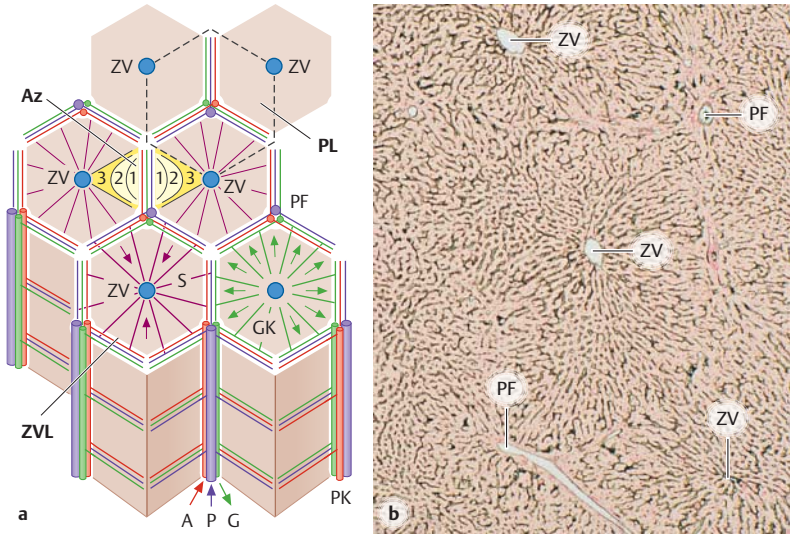


Abb. 17.3 **a Histologische Gliederung des Leberparenchyms**. Stark vereinfachte räumliche Darstellung der **Zentralvenen-Läppchen** (**ZVL**) als Sechseck-Säulen. Portalkanäle (**PK**) bzw. im Schnitt Portalfelder (**PF**) mit den darin verlaufenden Strukturen der Glisson-Trias: Äste von Pfortader (**P**), Arterie (**A**) und Gallengang (**G**). Aus ihnen entspringen die terminalen Verzweigungen, die das Läppchen zirkulär umlaufen. In den intralobulären Sinusoiden (**S**) fließt das Blut zur Zentralvene (**ZV**). Die Galle läuft in eigenen Kanälchen (**GK**, Gallenkanälchen) in Richtung auf die Peripherie des Läppchens. Im *mittleren* Bereich der Abbildung ist ein **Leberazinus** (**Az**) mit den Zonen 1, 2, 3 dargestellt. *Oben* ist ein **Portalläppchen** (**PL**) gezeigt (als Sechseck entsprechend der Originalbeschreibung von Mall [53]). Näheres s. Text. **b** Histologisches Bild von der Leber (Ratte) mit **Darstellung der Sinusoide** (Fixierung des Organs durch Perfusion mit einer Lösung, die Kohlepartikel enthielt; daher schwarze Markierung der Sinusoide). Färbung mit Kernechtrot, Vergr. 44fach.

ribiliärer Kapillarplexus). Die Sinusoide verlaufen speichenförmig durch das Läppchen auf die Zentralvene zu, die die Säule in Längsrichtung durchzieht. Die Zentralvene ist von wenigen Kollagenfasern umgeben. Ihre dünne Wand enthält kaum glatte Muskulatur und ist von unzähligen Einmündungen der Sinusoide durchsetzt.

Zwischen den Sinusoiden liegen die in Platten angeordneten Hepatozyten (im Schnitt als **Hepatozyten-Bälkchen** erscheinend), die ebenfalls radiär ausgerichtet sind (Abb. 17.**4**). Bei der Passage des Blutes durch die Sinusoide ist reichlich Gelegenheit zum Stoffaustausch mit den Hepatozyten. Dort, wo Hepatozyten Rücken an Rücken liegen, bilden sie zwischen sich **Gallenkanälchen** (*Canaliculi biliferi*). Diese stellen den intralobulären Beginn des Ausführungsgangsystems dar und

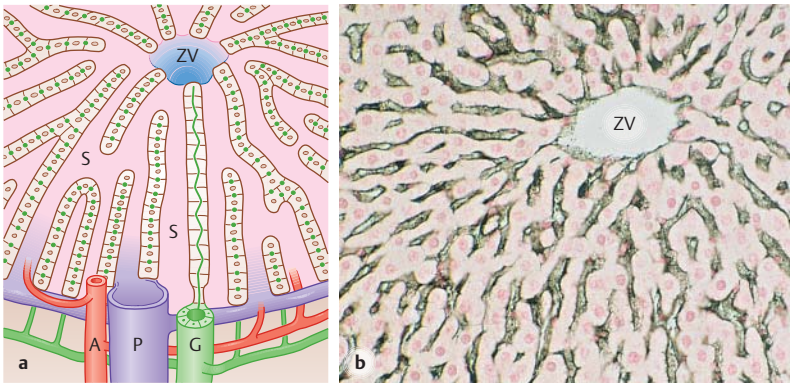


Abb. 17.4 **a Anordnung der Leberzellbälkchen und Sinusoide** (**S**). Die Sinusoide sind speichenförmig auf die Zentralvene (**ZV**) ausgerichtet. Das Endothel ist der Übersichtlichkeit halber weggelassen (vgl. Abb. 17.**6**). In den Leberzellbälkchen verlaufen die Gallenkanälchen (**grün**). Im Portalfeld liegen die parallel zur Längsachse des Läppchens verlaufenden Äste von Pfortader (**P**), Arterie (**A**) und Gallengang (**G**). Hier entspringen die zirkulär um das Läppchen herum laufenden terminalen Zweige. Die ebenfalls zirkulär verlaufenden kleinsten Gallengänge nehmen die Galle aus den intralobulären Gallenkanälchen auf. **b** Vergrößerter Ausschnitt aus Abb. 17.**3b** zur Darstellung der Leberzellbälkchen (rot) und der Einmündung der Sinusoide in die Zentralvene. Vergr. 560fach.

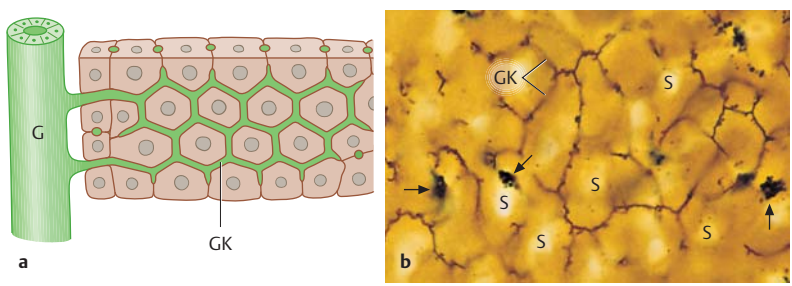


Abb. 17.5 **a Gallenkanälchen** (schematische Darstellung). Eine Leberzellplatte ist flächig angeschnitten. Die Gallenkanälchen (**GK**) verlaufen zwischen den Hepatozyten und münden über ein kurzes Schaltstück (nicht gezeigt) in einen interlobulär gelegenen Gallengang (**G**). **b** Histologische Darstellung von Gallenkanälchen (Silberimprägnation nach Golgi). Die Kanälchen sind durch die Hepatozyten (als unscharfe Schatten zu erkennen) von den Sinusoiden (**S**) getrennt. Bei dieser Färbetechnik stellen sich außerdem die *Ito-Zellen* dar (*Pfeile*). Vergr. 350fach.

durchziehen jede Leberzellplatte netzartig (Abb. 17.**5**). Die von den Hepatozyten sezernierte **Galle** (lat.: *bilis;* gr.: *chole*) strömt in den Kanälchen in zentrifugaler Richtung, also dem Blutstrom entgegengesetzt, zu den interlobulär gelegenen kleinsten Gallengängen.

Verschiedene Konzepte zur Gliederung des Leberparenchyms

Drei Konzepte sind vorgeschlagen worden, die sich nicht gegenseitig ausschließen. Sie stellen jeweils unterschiedliche Strukturen in den Mittelpunkt der Bau- oder Funktionseinheit (Abb. 17.**3a**): „Klassisches Leberläppchen" und Leberazinus sowie Portalläppchen. Das **klassische Läppchen** ist nach wie vor Grundlage für die Beschreibung eines histologischen Sachverhalts in der mikroskopischen Anatomie und Pathologie. Der **Leberazinus** (der nichts mit dem Azinus von exokrinen Drüsen gemein hat) ist eher als funktionelle denn als histologische Einheit zu verstehen. Das Azinus-Konzept macht manche physiologischen und pathologischen Phänomene besser verständlich als das des klassischen Läppchens. Das Konzept des **Portalläppchens** hat nur historische Bedeutung und findet in der Praxis kaum noch Anwendung.

Das **„klassische Leberläppchen"** ist das bereits oben beschriebene Zentralvenen-Läppchen. Seine Mittelachse ist jeweils ein **initialer Ast der Entsorgung**, während die versorgenden Gefäße interlobulär das Läppchen umgeben.

Azinus. Die Mittelachse des Azinus ist jeweils ein Bündel mit den **terminalen Zweigen der Versorgung**, das an der Peripherie des klassischen Läppchens verläuft. Diese Betrachtungsweise trägt der Tatsache Rechnung, dass ein terminales Versorgungsbündel das Blut nach Art einer Wasserscheide nach beiden Seiten (in die beiden benachbarten Läppchen) entlässt. Ein Azinus umfasst alle Hepatozyten, die von einem terminalen Gefäßbündel versorgt werden. Die Hepatozyten, die der Achse des Azinus am nächsten liegen – also in der Peripherie des klassischen Läppchens –, werden am besten mit Sauerstoff und Nährstoffen beliefert. Dies ist die metabolische **Zone 1 des Azinus**. Die von der Versorgung am weitesten entfernt liegenden Hepatozyten – im Zentrum des klassischen Läppchens – werden am schlechtesten bedient, sie bilden die **Zone 3**. Dazwischen liegt die **Zone 2** als Intermediärzone.

Portalläppchen. Dieses Konzept stellt den **Portalkanal** und die hier verlaufenden Leitungsbahnen in den Mittelpunkt. Das Portalläppchen wurde 1906 ursprünglich als sechseckige Einheit (*portal unit*) um das Portalfeld herum definiert, in heutigen Lehrbüchern wird es meist als Dreieck (mit den benachbarten Zentralvenen an den Ecken) dargestellt. In den Pathologie-Büchern kommt es überhaupt nicht vor.

Sinusoide

Die Sinusoide haben ein weiteres Lumen (ca. 15 µm) als übliche Kapillaren. In ihrer Wand kommen drei Zellarten vor: Endothelzellen, Kupffer-Zellen, Ito-Zellen.

Die **Endothelzellen** (Abb. 17.**6**) besitzen einen flachen Zellleib mit großen transzellulären Poren (Weite ca. 100 nm), die siebplattenartig angeordnet sind. Die Poren sind *nicht* durch ein Diaphragma verschlossen (**diskontinuierliches Endothel**, S. 253), eine Basallamina fehlt. Das Endothel ist von den Hepatozyten durch einen Spalt, den **perisinusoidalen Raum** oder **Disse-Raum** getrennt. Die dem Disse-Raum zugewandte Front der Hepatozyten besitzt Mikrovilli, die von der flüssigen Phase des Blutes unmittelbar umspült werden. Hier ist der Ort des **Stoffaustausches**. Da das Endothel keinerlei Diffusionsbarriere darstellt, haben alle Blutbestandteile (außer Zellen und großen Chylomikronen) freien Zugang zum Disse-Raum. Umgekehrt können alle von den Hepatozyten sezernierten Proteine sowie Lipoproteine (bis 70 nm groß) ungehindert in die Blutbahn eintreten.

Die für den effizienten Stoffaustausch entscheidende Bauweise der Sinusoid-Wände ist keine Selbstverständlichkeit: Die großen Poren werden wahrscheinlich durch die Hepatozyten und Ito-Zellen induziert, an ihrer Aufrechterhaltung ist das Aktin-Zytoskelett des Endothels beteiligt. Bei der Leberzirrhose geht diese spezielle Bauweise verloren („Kapillarisierung" der Sinusoide, S. 406).

Kupffer-Zellen sind **leberspezifische Makrophagen**, die sich als Einzelzellen an die lumenwärtige Fläche des Endothels anlagern. Sie sind Mitglieder des **Mononukleären Phagozytensystems** (**MPS**) und entfernen durch Phagozytose Fremdpartikel, Bakterien sowie geschädigte und alte Blutzellen aus der Zirkulation (Abb. 17.**7**, 12.**5** auf S. 274). Am aktivsten sind die in der Läppchenperipherie (Zone 1 des Azinus) gelegenen Kupffer-Zellen. Es sei hier erwähnt, dass auch die Endothelzellen, die nicht zum MPS gehören, an der „Reinigung" des Blutes beteiligt sind. Sie endozytieren kleine Fremdpartikel sowie verschiedene Makromoleküle (z.B. Hyaluronan und andere Extrazellulärmatrix-Komponenten, denaturiertes Albumin) und bauen sie ab.

Ito-Zellen. Im Disse-Raum kommen einzeln sitzende Zellen vor, die große Lipidtropfen enthalten und verschiedene Bezeichnungen tragen: Fettspeicherzellen, perisinusoidale Zellen, **Sternzellen**, **Ito-Zellen** (Abb. 17.**5**, 17.**6**). Sie speichern in ihren Lipidtropfen das im Darm resorbierte *Vitamin A* und gelten außerdem als die Produzenten der spärlichen *intralobulären Bindegewebsfasern*: In den Disse-Räumen liegen dünne Bündel von Kollagenfibrillen, die im üblichen histologischen Präparat nur durch Versilberung (**retikuläre Fasern**) sichtbar gemacht werden können. Sie durchziehen das Läppchen und stellen die mechanische Vermittlung

zwischen dem Bindegewebe der Portalfelder und der dünnen Faserumspinnung der Zentralvene dar. Die Ito-Zellen haben bei der Vermehrung des Bindegewebes im Rahmen der *Leberzirrhose* pathophysiologische Bedeutung (S. 406).

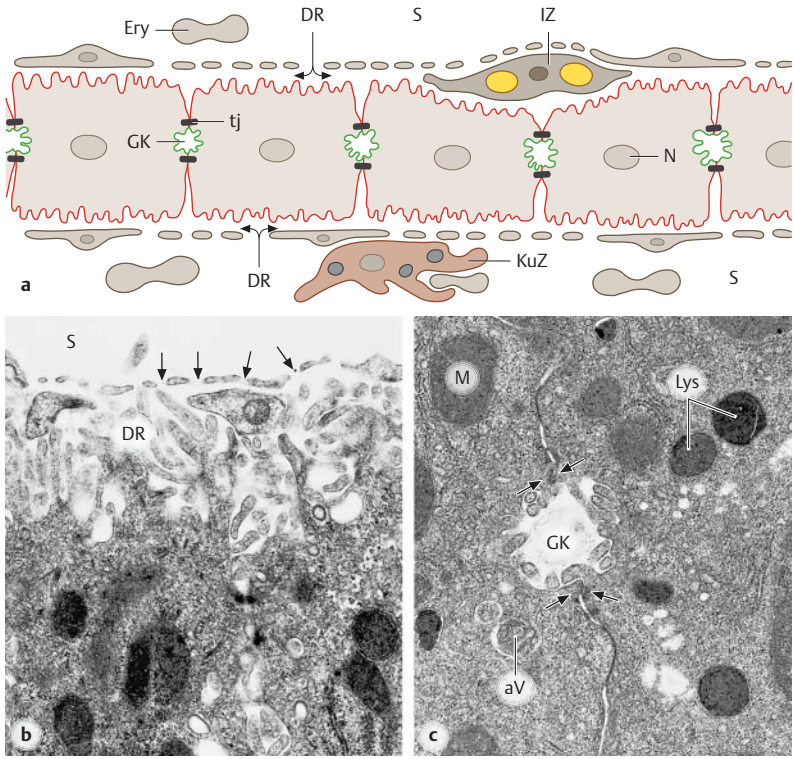


Abb. 17.6 **a Leberzellbälkchen und Zellen der Sinusoid-Wände** (schematische Darstellung). Die basolaterale Membran der Hepatozyten (**rot**) ist der Blutseite zugewandt („Blutpol"). Die apikale Membran (**grün**, „Gallepol") grenzt an die Gallenkanälchen (**GK**). **tj**, Tight junction. **S**, Sinusoid-Lumen; Endothel von großen Poren durchsetzt. **DR**, Disse-Raum. **IZ**, Ito-Zelle (Fettspeicherzelle) mit Fettvakuolen. **KuZ**, Kupffer-Zelle mit lysosomalen Einschlusskörpern. **N**, Nukleus. **Ery**, Erythrozyt. **b Disse-Raum** (EM), in den zahlreiche Mikrovilli des Hepatozyten hineinragen. Die *Pfeile* weisen auf die Poren (ohne Diaphragma) im Endothel. Beachte das Fehlen einer Basallamina unter dem Endothel. **c Gallenkanälchen** quer geschnitten (EM). Die *Pfeile* weisen auf die **Tight junctions**. **aV,** autophagische Vakuole. **Lys**, Lysosomen. **M**, Mitochondrium. Vergr. 14 000fach (b, c).

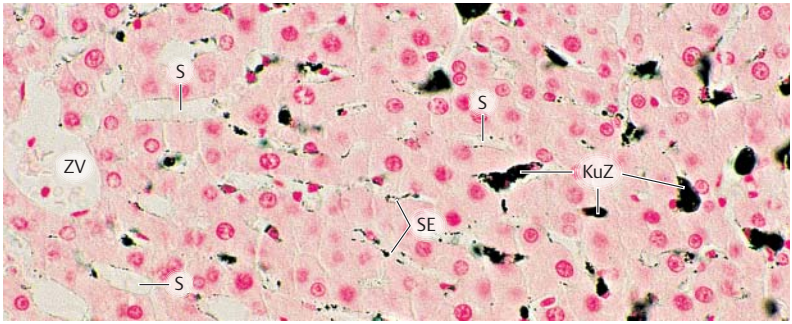


Abb. 17.7 **Kupffer-Zellen (KuZ) in der Leber** einer Ratte, der zwecks Messung der Phagozytosefähigkeit des MPS Kohlepartikel in die Zirkulation injiziert worden waren. Daher stellen sich die Kupffer-Zellen als professionelle Makrophagen schwarz dar. Beachte die unterschiedliche Beladung der Kupffer-Zellen in der Peripherie (rechts) und im Zentrum des Läppchens. Bei dieser hohen Belastung mit Fremdpartikeln hat auch das Sinusoid-Endothel (**SE**) Kohle endozytiert. **S**, Sinusoid-Lumen. **ZV**, Zentralvene. Färbung mit Kernechtrot, Vergr. 350fach.

Intralobuläre Gallenkanälchen und interlobuläre Gallengänge

Die **Gallenkanälchen** (Durchmesser ca. 1 µm) haben keine eigene Wandauskleidung, sondern sind durch die **Plasmamembran der Hepatozyten** begrenzt, die an dieser Stelle Mikrovilli trägt (Abb. 17.**6**). Aneinander liegende Rinnen benachbarter Hepatozyten werden durch **junktionale Komplexe** (Tight junction, Adhärens-Kontakt, Desmosom) zu einer Röhre. Die Tight junctions verhindern den Austritt von Gallebestandteilen in den allgemeinen Interzellulärraum und damit deren Eindringen ins Blut. An der Fortbewegung der Galle in Richtung Läppchenperipherie sind kontraktile Filamente (Aktin/Myosin) beteiligt, die im peribiliären Zytoplasma der Hepatozyten liegen.

Die Galle gelangt über ein kurzes Schaltstück (*Hering-Kanälchen*, s.u.) in die **interlobulären Gallengänge** (*Ductuli biliferi).* Kleine Gallengänge sind mit kubischem, größere mit hochprismatischem Epithel (**Cholangiozyten**) ausgekleidet. Die Cholangiozyten der größeren Gänge sezernieren **HCO_3^-** und **Wasser** (stimuliert durch Sekretin). Tight junctions verhindern den Austritt von Galle. Das Ausführungsgangsystem setzt sich schließlich in die extrahepatischen Äste des Ductus hepaticus fort (S. 407).

Die **Hering-Kanälchen** (in üblichen Präparaten nicht zu erkennen) bilden den Übergang vom Gallenkanälchen zum interlobulären Gallengang. Meist sind sie halb von einem Hepatozyten und halb von uncharakteristischen flachen Epithelzellen begrenzt. Unter diesen befinden sich wahrscheinlich **Stammzellen**, aus denen sowohl Hepatozyten als auch

Cholangiozyten hervorgehen können. Zwar sind normalerweise auch ausdifferenzierte Hepatozyten teilungsfähig, bei beeinträchtigter Proliferationsfähigkeit wird jedoch auf die Stammzellen zurückgegriffen.

17.1.2 Feinbau und Funktion des Hepatozyten

Die meisten Hepatozyten besitzen *einen* Kern, der diploid, tetraploid oder oktaploid sein kann; mache Zellen enthalten zwei Kerne. Der Hepatozyt hat wie jede Epithelzelle eine polare Bau- und Funktionsweise (Abb. 17.**6**). Die basolaterale Membran zeigt zum Sinusoid bzw. zum Interzellulärspalt und grenzt an das vom Blut bestimmte Milieu des Extrazellulärraumes (**Blutpol**). Hier werden durch verschiedene Carrier Stoffe aus dem Blut aufgenommen (z.B. Glucose, Aminosäuren, Gallensäuren, auszuscheidende Stoffe) und Syntheseprodukte (z.B. Proteine, Lipoproteine) sowie Glucose an das Blut abgegeben. Der apikale Pol ist dem Gallenkanälchen zugewandt (**Gallepol**). Hier wird die Galle sezerniert. Die Plasmamembran am Gallepol zeichnet sich durch verschiedene ATP-verbrauchende Transportmechanismen aus, mit deren Hilfe wasserlösliche Gallebestandteile (s.u.) unter Energieaufwand in das Gallenkanälchen gebracht werden. Basolaterale und apikale Plasmamembran weisen also – wie bei allen Epithelzellen – eine sehr **unterschiedliche Proteinausstattung** auf (Abb. 17.**9**). Die Grenze zwischen beiden Domänen wird durch die Tight junctions gebildet. Benachbarte Hepatozyten sind außerdem durch *Gap junctions* verbunden, hierdurch werden ihre metabolischen Funktionen koordiniert.

17

Zellorganellen. Der Hepatozyt ist reichlich mit allen üblichen Zellorganellen ausgestattet. Mit Hinblick auf seine spezifischen Funktionen seien hier einige erwähnt. **Raues endoplasmatisches Retikulum** (rER) und **Golgi-Apparat** dienen u.a. der Synthese bzw. Verpackung und Sekretion von Albumin, Gerinnungsfaktoren und anderen Plasmaproteinen. **Lysosomen** liegen meist in Nähe des Gallepols (peribiliär) (Abb. 5.**4**, S. 49). Sie betreiben u.a. den Abbau abgenutzter oder überflüssiger Zellbestandteile, die ihnen durch Autophagie (Abb. 5.**8**, S. 53) zugeliefert werden, sowie den Abbau schadhafter Plasmaproteine, die durch Rezeptor-vermittelte Endozytose aufgenommen werden. Telolysosomen mit unverdaulichem Inhalt entsprechen den lichtmikroskopisch sichtbaren, peribiliär gelegenen braun-gelben *Lipofuszingranula.* Das **glatte endoplasmatische Retikulum** (gER) ist unter anderem Ort der Synthese von Gallensäuren und Lipiden. Letztere werden mit aus dem rER stammenden Apolipoproteinen im Golgi-Apparat zu Lipoprotein-Komplexen zusammengebaut, verpackt und ins Blut sezerniert. Das gER steht außerdem mit der **Entgiftungsfunktion** der Leber in Zusammenhang (s.u.).

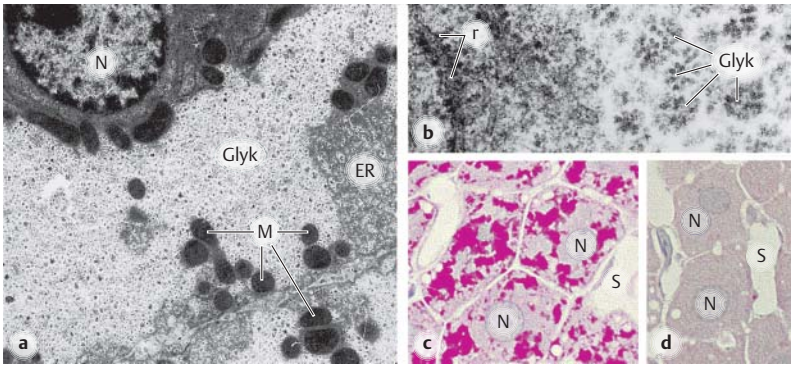


Abb. 17.8 **Glykogenspeicherung in der Leber** (Ratte). **a** EM-Bild vom Teil eines Hepatozyten mit einem großen Glykogenfeld (**Glyk**). **ER**, Endoplasmatisches Retikulum. **M**, Mitochondrien. **N**, Nukleus. **b** Glygokenpartikel bei höherer Vergrößerung. **r**, Ribosomen zum Größenvergleich. **c** und **d** LM-Bilder von Hepatozyten mit bzw. ohne Glykogenfelder (PAS-Färbung: Glykogen stellt sich rotviolett dar; Gegenfärbung mit Hämatoxylin; Semidünnschnitte). Bild c: Zustand nach reichlicher Nahrungsaufnahme. Bild d: Zustand nach Nahrungskarenz für 18 Stunden. **S**, Sinusoid. Vergr. 5400fach (a), 47 000 (b), 560fach (c, d).

Glykogenspeicherung. Eine weitere wesentliche Aufgabe der Leber ist die Speicherung von Glykogen, das in Form von α-Partikeln im Zytosol der Hepatozyten sichtbar ist (Abb. 17.**8**, 5.**16a** auf S. 67). Bei Überangebot von Glucose im Blut wird diese von den Hepatozyten mittels des Insulin-unabhängigen Transporters GLUT-2 aufgenommen, zu Glykogen verarbeitet und damit speicherfähig gemacht. Bei Bedarf wird Glykogen wieder gespalten und Glucose an das Blut abgegeben. Diese Pufferwirkung der Leber dient der Glättung des Blutzuckerspiegels und wird u.a. durch **Adrenalin** sowie durch die Pankreashormone **Insulin** und **Glukagon** reguliert. Adrenalin und Glukagon stimulieren die Glykogenspaltung und bewirken dadurch eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Insulin dagegen fördert die Glykogensynthese, wodurch dem Blut Glucose entzogen wird (S. 413).

Entgiftung und Gallesekretion

Zu den wichtigen Funktionen der Hepatozyten gehören außerdem die Entgiftung körpereigener und -fremder Substanzen sowie die Gallesekretion (bis 1000 ml pro Tag). Beides ist eng miteinander verknüpft. **Galle** ist ein wässriges Sekret, das u.a. Gallensäuren (wichtigster organischer Bestandteil), Phospholipide und Cholesterin, zahlreiche Metabolite von körpereigenen und exogenen Stoffen sowie IgA (S. 291) enthält. Die Galle erfüllt zwei Funktionen: (a) Sie dient der **Fettresorption**

im Dünndarm, Gallensäuren sind Detergentien und fördern die Bildung von Lipidmizellen (S. 383). (b) Sie dient als Vehikel zur **Ausscheidung** von Cholesterin und Abfallprodukten. Zu diesen gehört das aus dem Häm-Abbau stammende **Bilirubin** (S. 319), das der Galle ihre grün-gelbe Farbe verleiht. Die treibende Kraft für die Gallesekretion sind u.a. **ATP-verbrauchende Exportpumpen,** die die **Gallensäuren** und andere Stoffe in die Gallenkanälchen transportieren. **Wasser** wird osmotisch nachgezogen (Abb. 17.**9**).

Die von den Hepatozyten produzierte Galle wird in den intrahepatischen Gallengängen durch Zugabe von HCO_3^- und Wasser noch modifiziert, in den extrahepatischen Gallenwegen werden Muzine hinzugefügt, in der Gallenblase wird der Galle Wasser entzogen („Blasengalle", S. 407).

Entgiftungsfunktion. Viele körpereigene Substanzen (z.B. Bilirubin, Steroidhormone) und Fremdstoffe (Arznei- und Giftstoffe) sind zu schlecht wasserlöslich, um mit dem Harn ausgeschieden zu werden. Sie müssen in den Hepatozyten erst **wasserlöslich** gemacht werden (**Biotransformation**, **Arzneimittelmetabolismus**): Einführung reaktiver Gruppen wie z.B. -OH, die sodann zur Verknüpfung (**Konjugation**) mit Glucuronsäure oder anderen Säuren dienen. Die wasserlöslichen Metabolite werden vom Hepatozyten in Richtung Galle (zwecks **biliärer** Ausscheidung) oder in Richtung Blut (zwecks **renaler** Ausscheidung) hinausgepumpt (Abb. 17.**9**). Die für die Biotransformation zuständigen Enzyme sitzen in den Membranen des **glatten ER**. Bei erhöhtem Angebot von Substrat (z.B. zahlreichen Arzneistoffen) werden die gER-Membranen und die entsprechenden Enzyme vermehrt (**Enzyminduktion**; Abb. 5.**1b**, S. 42). Eine andere lebenswichtige Entgiftungsfunktion der Leber ist die Beseitigung des hirntoxischen **Ammoniak** (aus dem Proteinabbau stammend) durch Synthese von **Harnstoff**, der dann renal ausgeschieden wird. Die ersten Syntheseschritte finden im Mitochondrium statt, die übrigen im Zytosol.

17

Gallesekretion. In Abb. 17.**9** sind einige für die Gallesekretion wichtige Membranproteine stark vereinfacht zusammengefasst. Die für die **Wassersekretion** und damit für den **Gallefluss** so entscheidenden **Gallensäuren** werden im gER des Hepatozyten aus Cholesterin hergestellt, in konjugierter Form in die Gallenkanälchen gepumpt und über die Gallenwege ins Duodenum geleitet. Aufgrund eines **enterohepatischen Kreislaufs** (Resorption im terminalen Ileum, S. 387; Rückkehr zur Leber über die Pfortader; Aufnahme in die Hepatozyten; erneute Sekretion in die Galle) werden die Gallensäuren 5- bis 10-mal täglich wiederverwendet. Der Hepatozyt besitzt daher nicht nur für die Sekretion von Gallensäuren am Gallepol, sondern auch für die Aufnahme am Blutpol spezielle Transporteinrichtungen. Ähnliche Mechanismen gibt es für die Aufnahme von zu entgiftenden Substanzen sowie für den Export ihrer Metabolite. Alle Transportvorgänge geschehen *gegen* erhebliche Konzentrationsgradienten. Für die Aufnahme in die Hepatozyten dienen verschiedene Co- und Antiporter (u.a. Ausnutzung der durch die Na^+/K^+-ATPase erzeugten Ionengradienten). Für den Export aus dem Hepatozyten sind Pumpen zuständig, die alle zu den ATP-verbrauchenden **ABC-Transportern** (S. 13, 204) gehören (u.a. das **MDR-1-Protein** = P-Glykoprotein).

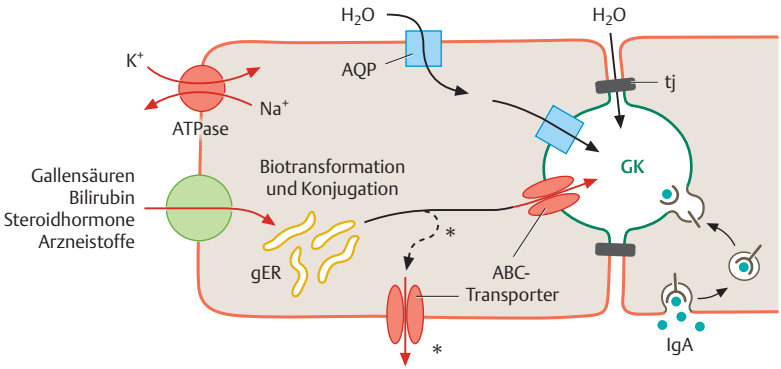


Abb. 17.9 **Gallesekretion** (stark vereinfachtes Schema). Basolaterale Membran („Blutpol") des Hepatozyten *rot*, apikale Membran („Gallepol") *grün*. **GK**, Gallenkanälchen. **tj**, Tight junction. Aufnahme von auszuscheidenden Stoffen durch verschiedene **Co- und Antiporter** (*hellgrün*), wobei u.a. die von der Na^+/K^+-ATPase geschaffenen Ionengradienten ausgenutzt werden. Biotransformation und Konjugation im glatten ER (gER). Export der wasserlöslich gemachten Metabolite in die Galle durch verschiedene ATP-verbrauchende **ABC-Transporter**. Wasser folgt dem durch die Gallensäuren erzeugten osmotischen Gradienten (**AQP**, Aquaporin-Poren). Außerdem werden **IgA** durch Transzytose in die Galle befördert (vgl. Abb. auf S. 58, 323).
* Bei gestörtem Gallefluss (Cholestase) werden die Exportpumpen der basolateralen Membran hochreguliert (→ Export der eigentlich gallepflichtigen Substanzen ins Blut zwecks renaler Ausscheidung).

Intralobuläre regionale Unterschiede der Hepatozyten. Die genannten und zahlreiche andere Stoffwechselleistungen können zwar grundsätzlich von allen Hepatozyten erbracht werden, in den einzelnen Läppchenregionen jedoch mit unterschiedlicher Intensität. Diese **Zonierung des Läppchens** entspricht der regional unterschiedlichen Versorgung der Hepatozyten (vgl. Ausführungen zum *Azinus*, S. 398) und spiegelt sich auch in regional unterschiedlicher Enzymausstattung der Zellen wider. Außerdem gibt es regionale Unterschiede bezüglich der Anfälligkeit der Hepatozyten für bestimmte schädigende Einflüsse. So gehen beispielsweise bei ungenügender Leberdurchblutung oder bei einem Stau im venösen Abflussschenkel der Leber bevorzugt läppchenzentrale Zellen zugrunde.

Ikterus (Gelbsucht) äußert sich durch Gelbfärbung von Haut und Skleren, beruht auf erhöhter Bilirubinkonzentration im Blut (Normalwert max. 1,1 mg/dl Serum) und kommt durch ein Missverhältnis zwischen Bilirubinentstehung und -ausscheidung zustande. Die Ursachen liegen entweder **prähepatisch** (z.B. verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten → hämolytischer Ikterus, S. 320), **intrahepatisch** (Unfähigkeit der Hepatozyten, Bilirubin aufzunehmen, zu konjugieren oder in die Galle zu pumpen, z.B. infolge Leberzellschadens durch Alkoholabusus oder Virushepatitis, bei erblichen Defekten der für die Konjugation nötigen Enzyme oder der Exportpumpen) oder **posthepatisch** (z.B. Obstruktion der Gallenwege durch Tumoren oder Steine). Bei vielen intra- und allen posthepatischen Störungen kommt es obendrein zur Beeinträchtigung des Galleflusses (**Cholestase**) und damit zur Retention sämtlicher gallepflichtiger Substanzen.

Leberzirrhose. Die Hepatozyten sind sehr regenerationsfreudig und können chirurgisch gesetzte Defekte gut ausgleichen. Bei chronischen Schädigungen jedoch werden die Regenerationsbemühungen fehlgeleitet. Das Ergebnis einer misslungenen Reparatur ist die Leberzirrhose. Sie ist gekennzeichnet durch (a) eine Proliferation der Hepatozyten zu *Regenerationsknoten* mit veränderter Gefäßarchitektur anstelle von normalen Läppchen; (b) eine *Wandlung des Sinusoid-Endothels* zu üblichem Kapillarendothel ohne Fenster und mit Basalmembran; (c) eine enorme *Vermehrung des Bindegewebes* zu breiten Septen (Abb. 17.**10**), in denen Kurzschlüsse zwischen ver- und entsorgenden Blutgefäßen verlaufen (daher keine effiziente Reinigung des Blutes von zu entgiftenden Stoffen). Die Produzenten des Bindegewebes sind die **Ito-Zellen**, die sich unter dem Einfluss von Zytokinen vermehren, zu überschießender Bildung von Extrazellulärmatrix angeregt werden und sich in *Myofibroblasten* verwandeln. Mögliche letale Folgen der Leberzirrhose: **Coma hepaticum** wegen fehlender Entgiftung des Ammoniak (S. 404), **Verbluten** nach Ruptur von Ösophagusvarizen (S. 372).

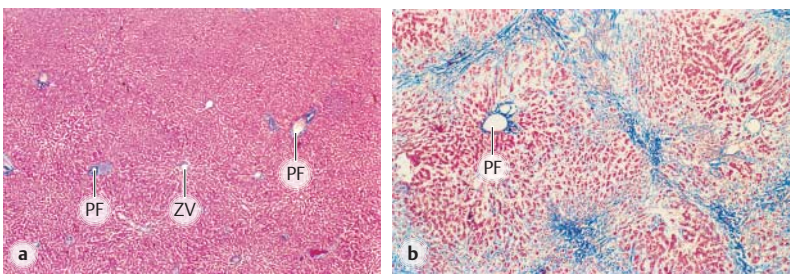


Abb. 17.**10** **Leberzirrhose** (Azan-Färbung). **a** Normale menschliche Leber. **b** Zirrhotische Leber. Breite Bindegewebsstraßen, reguläre Läppchenarchitektur aufgehoben. **PF**, Portalfeld. **ZV**, Zentralvene. Vergr. 19fach (a, b).

17.2 Extrahepatische Gallenwege und Gallenblase

17.2.1 Die großen Gallengänge

Der *Ductus hepaticus* wird nach der Einmündung des *Ductus cysticus* durch den *Ductus choledochus* fortgesetzt (Abb. 17.**1a**). Dieser mündet, oft gemeinsam mit dem Pankreasgang, auf der *Papilla duodeni major* in das Duodenum. Sein Ausgang ist durch einen glatten Muskel (*M. sphincter ductus choledochi, Sphincter Oddi*) verschließbar. Die Gallengänge sind von einschichtigem Zylinderepithel aus **Cholangiozyten** ausgekleidet, einzelne Becherzellen sind eingestreut. Die Wand besteht hauptsächlich aus Bindegewebe, eine durchgehende Lage glatter Muskulatur fehlt; es kommen muköse Drüsen vor. Aufgrund seiner dünnen Wand kann der Ductus choledochus auf seiner Verlaufsstrecke durch das Pankreasgewebe hindurch leicht komprimiert und verschlossen werden (z.B. bei Pankreasfibrose, Pankreaskopf-Karzinom).

17.2.2 Gallenblase

Bei verschlossenem Sphincter Oddi gelangt die kontinuierlich sezernierte *Lebergalle* über den Ductus cysticus in die Gallenblase, die ein Fassungsvermögen von ca. 70 ml hat. Die Aufgaben der Gallenblase sind (a) **Eindickung** der Galle (*Blasengalle)* auf 10 % des Volumens der Lebergalle, (b) bei Bedarf **Austreibung** der Galle in das Duodenum.

Die **Wand der Gallenblase** (Abb. 17.**11**) besteht aus **Mukosa** (Epithel und gefäßreiche Lamina propria, *keine* Muscularis mucosae), **Muskularis** sowie einer auffallend dicken **Subserosa**, die von *Serosa* bedeckt wird. Dort, wo die Gallenblase der Leber anliegt, hat sie keinen Serosa-Überzug, sondern eine breite *Adventitia*. Das **Gallenblasenepithel** ist einschichtig zylindrisch, es trägt Mikrovilli und ist mit junktionalen Komplexen ausgestattet. Seiner Struktur und Funktion nach handelt es sich um ein *resorbierendes Epithel* (Abb. 7.**4a**, S. 100), das für den Wasserentzug und damit die **Konzentrierung der Galle** verantwortlich ist. Außerdem sezerniert es *Muzine* an seine Oberfläche. In der Wand des Gallenblasenhalses kommen muköse Drüsen vor. Die Tunica muscularis besteht aus scherengitterartig angeordneten Zügen von glatter Muskulatur und ist für die Austreibung der Galle zuständig. Die Kontraktionen werden durch das Darmhormon *Cholecystokinin* und durch das *vegetative Nervensystem* ausgelöst.

Das **Schleimhautrelief** ist durch netzartig zusammenhängende Falten gekennzeichnet, deren Höhe mit dem Füllungszustand des Organs schwankt. Die Täler zwischen den Falten sind stellenweise wie Taschen gestaltet (im Schnitt entsteht das Bild der „Schleimhautbrücken"), die manchmal tief bis in die Muskularis hinunter reichen. Solche Stellen erscheinen im Schnitt als von Epithel ausgekleidete Hohlräume (*Rokitansky-Aschoff-Krypten*).

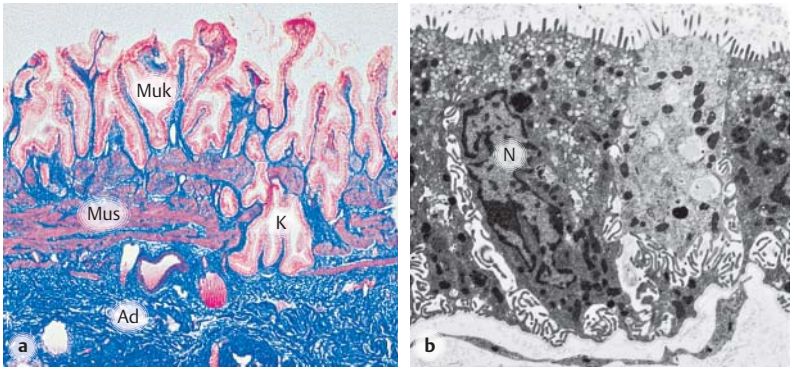


Abb. 17.11 **a Menschliche Gallenblase**. Die Mukosa (**Muk**) ist in Falten aufgeworfen und senkt sich stellenweise taschenförmig in die Tiefe der Wand ein (**K**, Rokitansky-Aschoff-Krypten). **Mus**, Muskularis. **Ad**, Adventitia. Azanfärbung, Vergr. 22fach. **b Gallenblasen-Epithel** (EM) (Maus). Die Zellen tragen Mikrovilli, die basolaterale Membran ist durch zahlreiche Fortsätze vergrößert (transportierendes Epithel). **N**, Nukleus. Vergr. 3000fach.

17.3 Bauchspeicheldrüse

17

Die Bauchspeicheldrüse, *Pancreas* (Gewicht ca. 80 g), liegt retroperitoneal im Oberbauch und besteht makroskopisch aus Kopf (*Caput*), Körper (*Corpus*) und Schwanz (*Cauda*). Das Pankreas vereinigt in sich eine **exokrine** und eine **endokrine** Drüse (Inselorgan). Das exokrine Drüsengewebe macht die Hauptmasse des Organs aus und sezerniert enzymreichen, alkalischen *Verdauungssaft* in das Duodenum (ca. 2 Liter täglich). Die endokrinen Zellen (nur ca. 2 % der Organmasse) liegen in kleinen Gruppen (**Langerhans-Inseln**) verstreut im exokrinen Gewebe. Das Inselorgan produziert u.a. die Hormone *Insulin* und *Glucagon*, die beide (antagonistisch) die Glucose-Konzentration im Blut beeinflussen.

Entwicklung. Das Pankreas entwickelt sich aus dem Endoderm der Duodenalanlage. Die Bildung der Inseln beginnt im 3. Monat mit dem Auswachsen von Gewebszapfen aus den Gang- und Endstückepithelien des exokrinen Drüsengewebes.

17.3.1 Exokriner Anteil

Histologische Gliederung der Drüse. Das Pankreas ist eine rein *seröse Drüse* mit *azinösen* Endstücken (Abb. 17.**12**). Das Parenchym ist durch Bindegewebssepten in Lappen und Läppchen (**Lobuli**) gegliedert. In den Bindegewebsstraßen verlaufen größere Ausführungsgänge, Blut- und Lymphgefäße sowie vegetative Nerven. Die

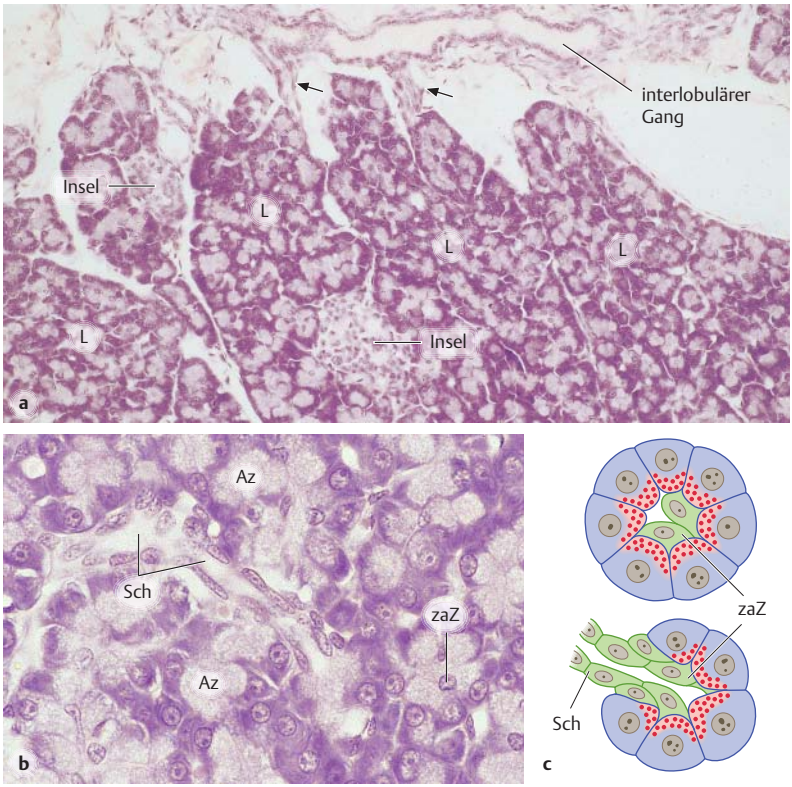


Abb. 17.**12** **Pankreas.** **a** Übersichtsvergrößerung (H.E.-Färbung). Mehrere Lobuli (**L**) des exokrinen Gewebes und zwei Langerhans-Inseln. Die **Pfeile** weisen auf kleine Ausführungsgänge, die gerade aus den Lobuli austreten und in einen *interlobulären* Gang einmünden. **b** *Intralobuläre* Region: Azinus (**Az**) und längsgeschnittenes Schaltstück (**Sch**). Die Azinuszellen sind an der Basis stark basophil (raues ER) und apikal blass (schlecht fixierte Sekretgranula). Dieses Farbmuster ist auch schon in **a** erkennbar. Pankreas-Acini mit gut fixierten Sekretgranula sind in Abb. 7.**10** auf S. 111 gezeigt. **zaZ**, Kern einer zentroazinären Zelle. **c** Schema vom Azinus und den zentroazinären Zellen. Vergr. 150fach (a), 480fach (b).

Lobuli bestehen aus zahlreichen **Acini**, die zu Azinus-Komplexen zusammengefasst sind und von verzweigten **Schaltstücken** drainiert werden. Das Anfangssegment des Schaltstücks ist gleichsam in den Azinus hineingestülpt. Dies ruft im Schnitt das Bild der **zentroazinären Zellen** hervor. Mehrere Schaltstücke vereinigen sich zu einem **intralobulären Ausführungsgang**, der in einen **interlobulären Ausführungsgang** mündet. Das Sekret wird schließlich über den Hauptgang (*Ductus pancreaticus)* ins Duodenum abgeleitet. Im Unterschied zu den Mundspeicheldrüsen gibt es im Pankreas *keine* Streifenstücke.

Azinus- und Gangepithelien. Die **Azinuszellen** sind die Produzenten verschiedener Verdauungsenzyme (s.u.), sie betreiben in großem Stil Proteinsynthese und -sekretion. Dem entspricht die *Basophilie* (raues ER) des Zytoplasmas am basalen Zellpol. Supranukleär liegen Golgi-Apparat und Sekretgranula (Abb. 5.**3**, S. 45 und 5.**6**, S. 51) (*Zymogengranula,* da sie inaktive Enzymvorläufer = Zymogene enthalten). Auf einen Stimulus hin wird der Inhalt durch Exozytose ins Azinuslumen entleert. Die Granula sind im histologischen Schnitt nur bei guter Fixierung zu erkennen (Abb. 7.**10**, S. 111). Im Unterschied zu den Mundspeicheldrüsen besitzt das Pankreas *keine* Myoepithelzellen. Zwischen den Acini liegen unscheinbare Zellen mit sternförmigen Ausläufern (**Pankreas-Sternzellen**), sie haben ähnliche (patho) physiologische Bedeutung wie die Sternzellen (Ito-Zellen) der Leber und sind verantwortlich für die vermehrte Bildung von Bindegewebe (*Pankreasfibrose*) in der Folge einer chronischen Pankreas-Entzündung.

Die **Schaltstücke** und **intralobulären Ausführungsgänge** sind im Umfang kleiner als die Endstücke, dennoch ist ihr Lumen lichtmikroskopisch gut sichtbar (Abb. 17.**12b,c**). Sie sind von flachem bis kubischem Epithel ausgekleidet, dessen spezifische Funktion vor allem in der *Sekretion von HCO_3^--Ionen* und *Wasser* besteht (s.u.). Die **interlobulären Ausführungsgänge** und großen Pankreasgänge tragen einschichtiges kubisches oder zylindrisches Epithel, das *Muzine* sezerniert. Außerdem kommen hier enteroendokrine Zellen vor.

17

Vom Epithel der großen und kleineren Gänge gehen fast alle **Pankreas-Karzinome** aus. Sie sind besonders gefürchtet, da sie meist erst in einem Stadium entdeckt werden, in dem es für eine wirkliche Heilung zu spät ist.

Funktionen des exokrinen Pankreas. Das Pankreas liefert täglich bis zu 2 l dünnflüssiges Sekret in das Duodenum. Der größte Anteil ist **Wasser**, das von den Acini und den intralobulären Gangepithelien sezerniert wird (Mechanismus s. S. 100). Die wichtigsten **Verdauungsenzyme** sind α-*Amylase* (zur Stärkespaltung), verschiedene Proteasen (z.B *Trypsin*) und *Lipase*. Die Proteasen und Lipase erlangen erst im Duodenum ihre Wirksamkeit. Trypsinogen wird durch die membranständige *Enteropeptidase* (Enterokinase) des duodenalen Bürstensaums in aktives Trypsin umgewandelt (Abspaltung einer Peptidkette); Trypsin seinerseits aktiviert die übrigen Proteasen. Die Lipase erreicht zwar als endgültiges Enzym das Duodenum, ist aber für seine Wirksamkeit auf die *Colipase* angewiesen; diese kommt als Vorstufe aus dem Pankreas und wird erst im Duodenum durch Trypsin aktiviert. Ein weite-

rer wichtiger Bestandteil sind **HCO_3^--Ionen**, die von den intralobulären Gangepithelien sezerniert werden und im Pankreassaft einen pH von ca. 8 schaffen. Hierdurch wird der vom Magen kommende saure Chymus neutralisiert, was wiederum Voraussetzung für die optimale Aktivität der Pankreasenzyme ist. Das exokrine Pankreas wird durch Enterohormone (S. 440) und das vegetative Nervensystem reguliert. *Cholezystokinin* und der *Parasympathikus* stimulieren die Enzymsekretion, *Sekretin* fördert die Abgabe von Wasser und Bikarbonat.

Die **akute Pankreatitis** ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die durch vorzeitige Aktivierung von Pankreasenzymen innerhalb des Organs entsteht. Dabei kommt es zur enzymatischen Zerstörung („Selbstverdauung"); Andauung der Blutgefäßwände (akute hämorrhagische Pankreatitis); Aktivierung von vasoaktiven und gerinnungsfördernden Faktoren (Kreislaufschock, generalisierte intravasale Blutgerinnung). – Die **zystische Fibrose** (CF, Mukoviszidose) ist eine der häufigsten Erbkrankheiten (1 auf ca. 2500 Geburten), sie beruht auf Defekten des **CFTR-Proteins** (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), das in der apikalen Membran vieler Epithelzellen (z.B. Pankreas und andere exokrine Drüsen, Luftwege, Darm, Gallengänge, Genitaltrakt) vorkommt. Das Protein hat u.a. die Funktion eines **Cl^--Kanals**, außerdem beeinflusst es den apikalen Membrantransport anderer Ionen (z.B. HCO_3^-, Na^+). Die Cl^--Sekretion ist Voraussetzung für die Wassersekretion (Abb. 7.**4b** auf S. 100, Näheres s. Physiologie-Bücher). CFTR-Defekte führen in sekretorischen Epithelien – stark vereinfacht – zur **Verminderung der Wassersekretion**. Daher sind die Sekrete in den betroffenen Organsystemen, so auch im Pankreas, sehr viskös und verstopfen die Gänge. Außerdem ist die Sekretion von HCO_3^- vermindert. Folgen für das Pankreas: Sekretstau und **zystische Erweiterung** der Ausführungsgänge, Atrophie der Acini und Ersatz durch Bindegewebe (**Fibrose**), ungenügende Belieferung des Dünndarms mit Enzymen sowie mit Bikarbonat zur Neutralisierung des Chymus mit weitreichenden Folgen für Verdauung und Resorption der Nahrungsstoffe. Auch die **Lunge** ist bei der CF schwer in Mitleidenschaft gezogen (S. 345), was entscheidend für den gesamten Krankheitsverlauf ist.

17.3.2 Endokriner Anteil

Das Pankreas besitzt über 1 Million Inseln (Abb. 17.**12**, 17.**13**); im Schwanzteil sind sie am dichtesten gesät. Im üblichen histologischen Schnitt erscheinen die Inseln als helle Areale (Durchmesser meist 100–200 µm) inmitten des stärker gefärbten exokrinen Gewebes. Eine Insel besteht aus einem netzartigen Verband von einigen Tausend Epithelzellen, der von zahlreichen Blutkapillaren (Endothel *fenestriert*) durchzogen ist. Das aus den Inseln kommende Blut fließt in die Kapillaren des exokrinen Gewebes. Die Acini sind also hohen Hormonkonzentrationen ausgesetzt.

Die Inselhormone sind Peptide, die als Präprohormone synthetisiert, posttranslational zu Prohormonen und schließlich zu den eigentlichen Hormonen verkürzt werden (S. 415). Diese werden in Sekretgranula (Hormonspeichergranula) gelagert (Abb. 17.**13a**, 5.**2** auf S. 44) und auf spezifische Reize hin durch Exozytose ins Inter-

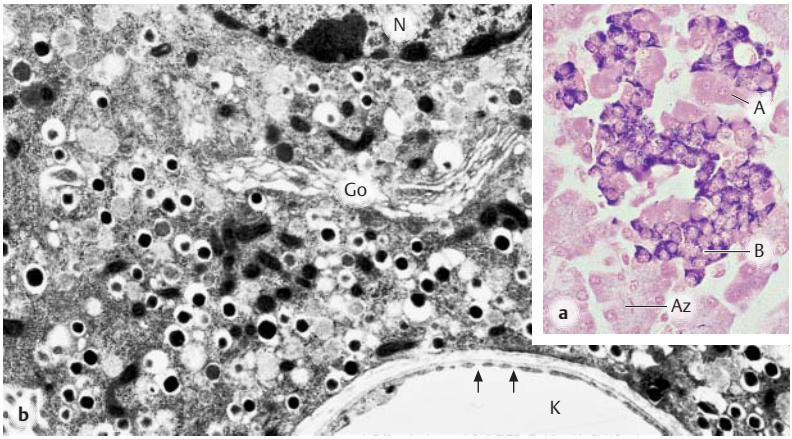


Abb. 17.13 **Pankreas-Insel**. **a** Die B-Zellen stellen sich in der Aldehydfuchsin-Phloxin-Färbung blau, die A-Zellen rot dar. Die Insel ist von schwach gefärbten Azini (**Az**) des exokrinen Pankreasgewebes umgeben. **b** Ultrastruktur der B-Zelle (Ratte). Das Zytoplasma enthält viele Insulinspeichergranula. Das Endothel der Kapillare (**K**) ist fenestriert (**Pfeile**). **Go**, Golgi-Apparat. **N**, Nukleus. Vergr. 250fach (a), 9800fach (b).

17

stitium ausgeschüttet. Aufgrund unterschiedlicher Anfärbbarkeit und der spezifischen Ultrastruktur der Hormonspeichergranula können mindestens vier Zelltypen unterschieden und den Inselhormonen zugeordnet werden:

- **B-Zellen** (ca. 70 % der Inselzellen, Insulin),
- **A-Zellen** (ca. 20 %, Glukagon),
- **D-Zellen** (ca. 5 %, Somatostatin),
- **PP-Zellen** (< 5 %, Pankreatisches Polypeptid).

D-Zellen und andere, noch seltenere Zelltypen der Inseln kommen auch als enteroendokrine Zellen im Magen-Darm-Trakt vor und werden dann zum **Diffusen Neuroendokrinen System** (DNES, S. 438) gezählt. Angesichts bestimmter funktioneller Gemeinsamkeiten werden alle Zelltypen des Inselorgans und die enteroendokrinen Zellen auch als **gastro-entero-pankreatisches System** (GEP-System, Tabelle 18.**2** auf S. 440) zusammengefasst.

Zellen der Inseln

Die **B-Zellen** (β-Zellen) sind gleichmäßig innerhalb der Insel verteilt. Der wichtigste Reiz zur Ausschüttung von **Insulin** ist der Anstieg der Blutglucose-Konzentration. Außerdem wirken der Parasympathikus und einige Enterohormone (z.B. GIP = *glucose-dependent insulinotropic peptide* und GLP-1 = *glucagon-like peptide*, S. 440) stimulierend. Insulin bewirkt eine **Senkung der Blutglucose-Konzentration**.

Dies wird vor allem durch Aufnahme von Glucose in die Leber (hier Stimulation der Glykogensynthese, S. 403), in die Skelett- und Herzmuskulatur und ins Fettgewebe erreicht. Die Plasmamembranen der Hauptverbraucher von Glucose, also Muskulatur und Fettzellen, sind unter Einwirkung von Insulin für Glucose verstärkt durchlässig (Insulin-abhängige Insertion des intrazellulär auf Vorrat bereit liegenden Glucose-Transporters GLUT 4 in die Plasmamembran, Abb. 5.**12b** auf S. 58).

Die **A-Zellen** (α-Zellen) liegen oft in der Inselperipherie. Sie werden durch starken Abfall der Blutglucose-Konzentration zur Ausschüttung ihres Hormons **Glukagon** stimuliert; dieses bewirkt in den Hepatozyten die Freisetzung von Glucose aus gespeichertem Glykogen (S. 403) und verursacht damit eine *Erhöhung der Blutglucose-Konzentration.*

D-Zellen (δ-Zellen) sezernieren **Somatostatin**, das (vor allem parakrin) als *Inhibitor* auf die A-Zellen (in hoher Konzentration auch auf die B-Zellen) sowie auf das exokrine Pankreas wirkt. **PP-Zellen** produzieren das Pankreatische Polypeptid, welches das Gefühl der Sättigung vermittelt und dadurch eine Reduktion der Nahrungsaufnahme bewirkt.

Der **Diabetes mellitus** (Zuckerkrankheit) ist eine Stoffwechselkrankheit, die auf absolutem oder relativem Mangel an Insulin beruht und (wenn nicht behandelt) durch erhöhte Blutglucose-Konzentration gekennzeichnet ist (z.B. „Nüchternblutzucker" nach 8-stündigem Fasten > 126 mg/dl Plasma, im Gegensatz zum Normalwert von < 100 mg/dl). Beim **Diabetes Typ 1** liegt ein absoluter Insulinmangel vor, er kommt durch Untergang der B-Zellen zustande (bedingt durch Autoimmunprozesse, S. 303). Beim **Diabetes Typ 2** (viel häufiger als Typ 1) besteht ein relativer Insulinmangel. Die Zielgewebe, insbesondere Muskulatur und Leber, entwickeln eine Insulin-Resistenz (induziert möglicherweise durch Stoffe aus Adipozyten). Die B-Zellen reagieren zunächst kompensatorisch mit erhöhter Insulinsekretion, erlahmen aber irgendwann. – **Inselzelltumoren** sind im Vergleich mit den Tumoren des exokrinen Pankreas selten. Sie äußern sich durch die Folgen einer unkontrollierten, überschießenden Hormonsekretion (je nach Zellart z.B. Insulinom, Glucagonom, Gastrinom usw., S. 441).

Mikroskopierhilfe: Verwechslungsmöglichkeiten Pankreas

Die **Parotis** (S. 352) besitzt Streifenstücke, hat *keine* zentroazinären Zellen und *keine* Inseln, oft ist das Parenchym mit Fettzellen durchsetzt.

Die **Tränendrüse** (S. 597) hat tubuloalveoläre Endstücke mit stets erkennbarem Lumen, *keine* Inseln.

18 Endokrine Organe

18.1 Allgemeine Prinzipien

Endokrine Drüsen besitzen keine Ausführungsgänge. Sie sezernieren Botenstoffe (**Hormone**), die über die *Blutbahn* im Körper verteilt werden (**endokrine Sekretion**) und an Zielorganen spezifische Effekte auslösen. Endokrine Gewebe sind von einem dichten Netz aus *fenestrierten Kapillaren* durchzogen. Dies begünstigt den raschen Eintritt des Hormons in die Blutbahn. Die meisten endokrinen Zellen sind **Epithelzellen**. Es gibt aber auch **Neurone**, die am Axonende statt eines synaptischen Überträgerstoffes ein Hormon freisetzen (**Neurosekretion**). Das Endokrinium als Ganzes stellt neben dem vegetativen Nervensystem ein weiteres Prinzip dar, durch welches das „Innenleben" des Organismus (Vorgänge wie Stoffwechsel, Anpassung, Wachstum, Fortpflanzung usw.) gesteuert wird.

Einige endokrine Drüsen sind anatomisch eigenständige Organe: z.B. **Hypophyse**, **Nebenniere**, **Schilddrüse**, **Nebenschilddrüse**. Daneben gibt es endokrin tätige Organe, die noch andere Aufgaben erfüllen und in denen die endokrinen Zellen nur eine Unterabteilung darstellen: z.B. **Pankreas** (S. 411) und **Gonaden** (*Ovar,* S. 487; *Hoden,* S. 467); sie werden nicht hier, sondern in den einschlägigen Kapiteln näher besprochen. Manche Organsysteme (z.B. Magen-Darm-Trakt, Atmungstrakt) enthalten endokrine Zellen, die meist *einzeln* zwischen den Zellen des Oberflächenepithels sitzen. Da sie bestimmte Merkmale mit Neuronen gemeinsam haben, zählt man sie zu den **neuroendokrinen Zellen**. Die Gesamtheit dieser verstreuten Zellen wird als **Diffuses Neuroendokrines System** (**DNES**) zusammengefasst.

Anmerkungen. (1) Unter dem Begriff **Hormon** werden heute neben den Hormonen im klassischen Sinn auch zahlreiche andere Botenstoffe eingeordnet, z.B. *Prostaglandine, diverse Zytokine, Wachstumsfaktoren* usw. Im vorliegenden Kapitel werden nur die oben genannten Organe und Zellen behandelt, die die Bildner der **klassischen Hormone** sind und dafür auch morphologische Korrelate aufweisen. **(2)** Außer der endokrinen Sekretion gibt es (a) die **parakrine Sekretion**, bei der der Wirkstoff nicht auf dem Blutweg verteilt wird, sondern nur die Zellen der näheren Umgebung erreicht und (b) die **autokrine Sekretion**, bei der der Wirkstoff die herstellende Zelle selbst beeinflusst.

Allgemeine Struktur-Funktions-Beziehungen

Hormone gehören unterschiedlichen chemischen Stoffgruppen an. Dies spiegelt sich in der unterschiedlichen Ultrastruktur der betreffenden endokrinen Zellen wider (Abb. 18.**1**). Viele Hormone sind **(Poly)peptide** (z.B. Insulin), **Glykoproteine** (z.B. Gonadotropine) oder **biogene Amine** (z.B. Adrenalin) und haben *hydrophilen* Charakter. Sie werden in **Sekretgranula** (Speichergranula) auf Vorrat (meist für Tage ausreichend) gelagert und auf einen spezifischen Reiz hin durch **Exozytose** freigesetzt.

Bei der **Synthese von Peptidhormonen** wird im rauen ER zunächst ein größeres Vorläufermolekül (*Präprohormon*) gebildet, das durch Entfernung der Signalsequenz zum *Prohomon* und schließlich zum wirksamen Hormon verkleinert wird; dieser letzte proteolytische Schritt erfolgt vor allem in den reifenden Speichergranula, die die hierfür nötigen Enzyme (**Prohormonconvertasen**, **PC**) und einen sauren pH besitzen (Beispiele: Insulin, S. 411;

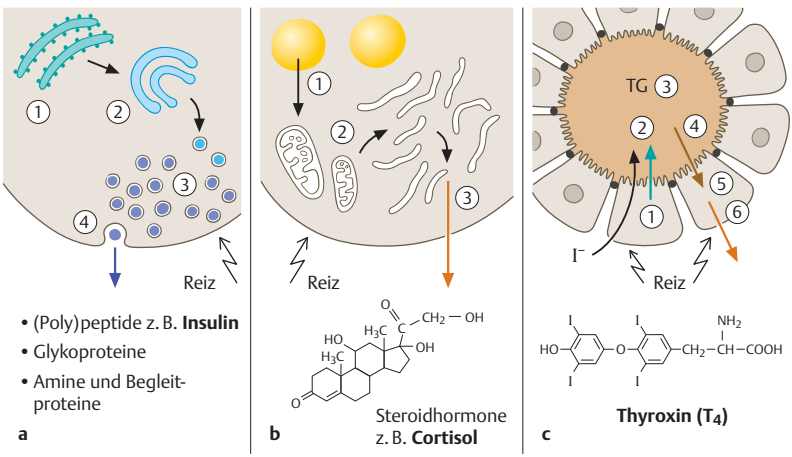


Abb. 18.1 **Strukturelle und funktionelle Merkmale endokriner Drüsen in Abhängigkeit von der chemischen Natur des produzierten Hormons.** **a** Hydrophile Hormone am Beispiel von Insulin: *1*, Synthese des Prohormons im rauen ER; *2*, Modifizierung und Verpackung im Golgi-Apparat; *3*, Spaltung zum aktiven Hormon und Vorratshaltung in Speichergranula; *4*, Ausschüttung durch Exozytose. **b** Steroidhormone (lipophil): *1*, Vorratshaltung der Ausgangssubstanz Cholesterin als Ester in Lipidtröpfchen; *2*, akute Hormonsynthese in tubulären Mitochondrien und Membranen des glatten ER; *3*, freier Durchtritt des Hormons durch die Plasmamembran. **c** Schilddrüsenhormon: *1*, Synthese eines großen Proteins (Thyroglobulin, TG) als Vorläufermolekül; *2* und *3*, Exozytose von TG in das Follikellumen, Iodinierung und Speicherung eines großen Vorrates im Follikel; *4*, Endozytose von TG; *5*, Freisetzung der Hormone aus TG durch proteolytische Spaltung; *6*, Durchtritt (oder Transport) der Hormone durch die Plasmamembran.

ACTH, S. 423). An der Synthese von biogenen Aminen sind ER und Golgi-Apparat zwar nicht unmittelbar beteiligt, aber die Herstellung der Begleitproteine, die in den Speichergranula enthalten sind, verläuft nach dem üblichen Muster.

Die **Steroidhormone** (aus Nebennierenrinde und Gonaden) sind *lipophil* (somit membrangängig) und können daher nicht in Membranvesikeln gespeichert werden. Die Steroidhormon-produzierenden Zellen speichern stattdessen die Ausgangssubstanz (Cholesterin) in veresterter Form in Lipidtröpfchen und synthetisieren die Hormone akut bei Bedarf. Die Zellen sind daher reich mit entsprechenden Zellorganellen ausgestattet.

Eine Sonderstellung nimmt das **Schilddrüsenhormon** ein: Riesige Vorräte (ausreichend für Wochen) des in einem Makromolekül „versteckten" Hormons werden in abgeschlossenen Kompartimenten des Extrazellulärraumes (Schilddrüsenfollikel) gelagert.

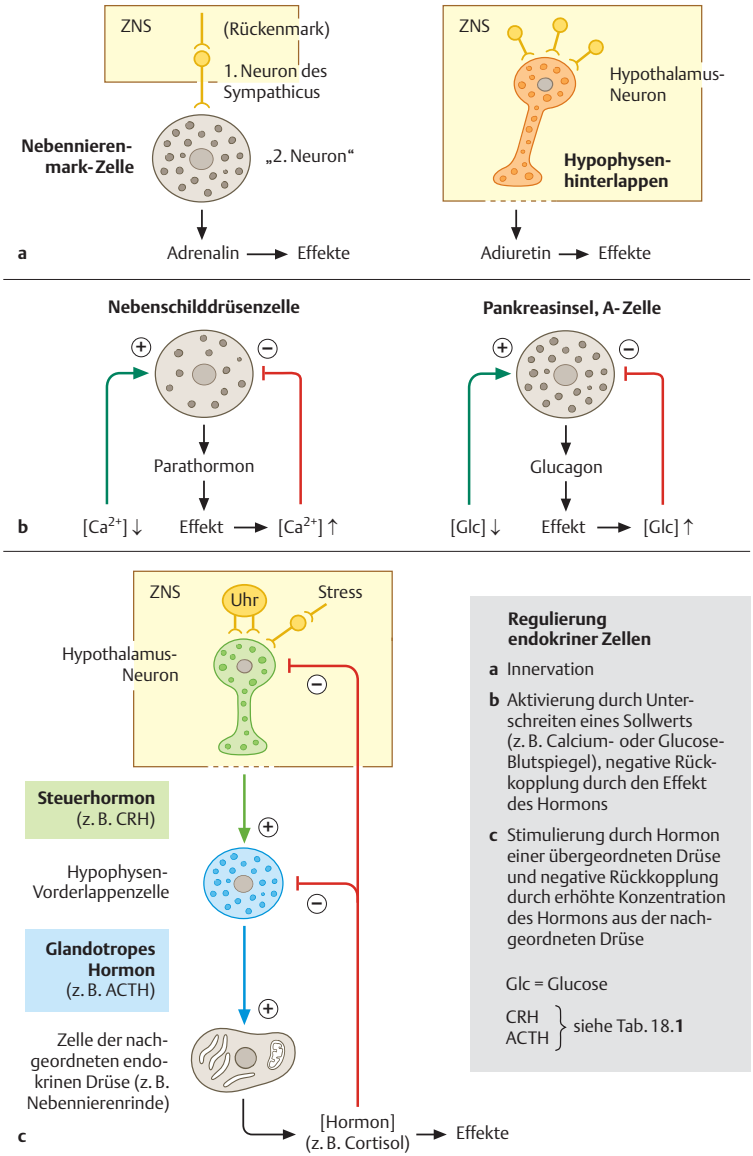
Hormonrezeptoren. Ein Hormon wirkt nur auf diejenigen Zellen (**Zielzellen**), bei denen es spezifische Bindungsstellen (Rezeptoren) vorfindet. Die Rezeptoren für **hydrophile** Homone sitzen als Transmembranproteine in der **Plasmamembran** der Zielzellen. Die Bindung des Hormons an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors setzt intrazellulär eine Reaktionskette in Gang, die zum Effekt führt. Die Rezeptoren für die lipophilen **Steroidhormone** und das **Schilddrüsenhormon** liegen dagegen im **Intrazellulärraum**; Angriffsort dieser Hormone ist der Zellkern. Die sich bildenden Hormon-Rezeptor-Komplexe beeinflussen die Transkription bestimmter Gene und somit innerhalb von Stunden die Synthese der entsprechenden Proteine. Für einige Steroidhormone (z.B. Glucocorticoide) ist zusätzlich eine nicht-genomische, sehr rasch einsetzende Wirkung nachgewiesen, die wahrscheinlich über Rezeptoren an der Plasmamembran ausgelöst wird.

18

Regulation der Hormonsynthese und -ausschüttung

Die Zielzellen der Hormone sprechen schon auf niedrigste Konzentrationen an (physiologische Plasmakonzentrationen der freien Hormone meist im nano- bis pikomolaren Bereich). Daher muss die Hormonausschüttung streng reguliert sein. Dies wird dadurch erreicht, dass die endokrine Drüse durch einen spezifischen Reiz **aktiviert** und in vielen Fällen durch **negative Rückkopplung** wieder gebremst wird. Im Einzelnen gibt es verschiedene Regulationsmechanismen (Abb. 18.**2**):

- Aktivierung durch Innervation, Beendigung der Hormonsekretion bei Ausbleiben des neuronalen Stimulus. Beispiel: Nebennierenmark.
- Aktivierung z.B. durch Unterschreiten des Sollwerts eines bestimmten metabolischen Parameters, negative Rückkopplung durch den Effekt des Hormons. Beispiele: Nebenschilddrüse, Pankreasinseln.
- Aktivierung einer untergeordneten Drüse durch das Hormon einer übergeordneten Drüse. Negative Rückkopplung durch erhöhten Blutspiegel des Hormons aus der untergeordneten Drüse. Beispiele: Regulierung der Aktivität von Nebennierenrinde, Schilddrüse und Gonaden durch *glandotrope Hormone* aus dem Hypophysenvorderlappen.



Regulierung endokriner Zellen

a Innervation

b Aktivierung durch Unterschreiten eines Sollwerts (z. B. Calcium- oder Glucose-Blutspiegel), negative Rückkopplung durch den Effekt des Hormons

c Stimulierung durch Hormon einer übergeordneten Drüse und negative Rückkopplung durch erhöhte Konzentration des Hormons aus der nachgeordneten Drüse

Glc = Glucose

CRH, ACTH } siehe Tab. 18.**1**

Abb. 18.**2** **Verschiedene Mechanismen zur Regulierung endokriner Zellen.** Näheres s. Text und Tab. 18.**1** (S. 426).

Über- und Unterfunktion von endokrinen Organen. Viele Kenntnisse über die Wirkungen von Hormonen (*Endokrinologie*) sind ursprünglich aus der Symptomatik der krankhaften Über- oder Unterfunktion eines endokrinen Organs abgeleitet worden. Zeichen der **Unterfunktion** können auf Störungen oder Verlust der endokrinen Zellen oder auf geminderter Hormon-Empfindlichkeit der Zielzellen beruhen. Die **Überfunktion**, deren Folgen einer Karikatur der physiologischen Hormonwirkungen gleichkommen, beruht häufig auf einem gutartigen (seltener bösartigen) Tumor des betreffenden endokrinen Zelltyps. Ein wesentliches Merkmal **endokrin aktiver Tumoren** ist, dass sie nicht mehr den physiologischen Regulationsmechanismen gehorchen, daher **„autonom“** sind und unkontrolliert Hormon ausschütten.

18.2 Hypophysen-Hypothalamus-System

Die Hypophyse (Hirnanhangsdrüse, *Glandula pituitaria*) setzt sich aus **Neurohypophyse** (Nervengewebe) und **Adenohypophyse** (Epithel) zusammen (Abb. 18.**3**). Ihre wichtigsten Teile sind Hinter- und Vorderlappen. Der **Hinterlappen** (zur Neurohypophyse gehörig) ist eine Fortsetzung des **Hypothalamus** (dieser ist Teil des Zwischenhirns). Der Hinterlappen enthält die marklosen Axone von Neuronen, deren Perikaryen in hypothalamischen Kerngebieten liegen. Dort werden die Hormone *Adiuretin* (Zielorgan: Niere) und *Oxytocin* (Zielorgane: Uterus, Brustdrüse) synthetisiert. Der Hinterlappen ist lediglich Ort der Hormonspeicherung und -ausschüttung. Der **Vorderlappen** (zur Adenohypophyse gehörig) macht die Hauptmasse des Organs aus. Er enthält fünf verschiedene Typen endokriner Zellen für sechs Hormone: die **nicht-glandotropen Hormone** *Wachstumshormon* (Wirkung: u.a. Körperwachstum) und *Prolaktin* (Zielorgan: Brustdrüse) sowie vier **glandotrope Hormone**, die der Stimulierung nachgeordneter endokriner Drüsen dienen, nämlich Nebennierenrinde, Schilddrüse und Gonaden (Hoden, Ovar). Die endokrine Aktivität aller Vorderlappenzellen wird ganz entscheidend von **hypothalamischen Steuerhormonen** bestimmt, die den Vorderlappen *auf dem Blutwege* über einen Kurzschluss (**Pfortader der Hypophyse**) erreichen.

Entwicklung. Die Adenohypophyse geht aus einer hirnwärts wachsenden Ausstülpung (**Rathke-Tasche**) des primitiven Mundbuchtdaches (Ektoderm) hervor. Die Neurohypophyse entwickelt sich aus einer trichterförmigen Vorstülpung (**Processus infundibularis**) des Zwischenhirnbodens, die sich der Rathke-Tasche dorsal anlegt. Die Adenohypophyse verliert ihre Verbindung zum Rachendach. Aus persistierenden Epithelresten des Stiels der Rathke-Tasche können kleine **Rachendach-Hypophysen** hervorgehen (Ausgangsgewebe seltener Tumoren, **Kraniopharyngeome**). Die Neurohypophyse bleibt ein echter Anhang des Zwischenhirns.

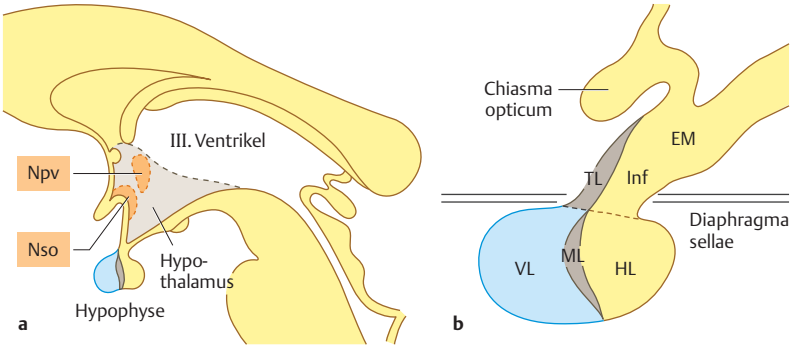


Abb. 18.3 **Lage und Gliederung der Hypophyse** (Schema). *gelb*, ZNS. *blau* und *dunkelgrau*, Epithelgewebe (Adenohypophyse). a Lagebeziehung zum Hypothalamus. **Npv**, Nucl. paraventricularis. **Nso**, Nucl. supraopticus. b Teile der Hypophyse. **VL**, **HL**, **ML**, **TL**, Vorder-, Hinter-, Mittel-, Trichterlappen. **Inf**, Infundibulum. **EM**, Eminentia mediana.

Gliederung der Hypophyse. Die Hypophyse (Gewicht ca. 0,6 g) liegt, verborgen unter dem Diaphragma sellae, im Türkensattel des Keilbeins und ist durch eine meningeale Organkapsel vom Knochen getrennt. Als **Neurohypophyse** werden der trichterförmige Hypophysenstiel (*Infundibulum*) und der Hinterlappen (*Pars nervosa)* zusammengefasst (Abb. 18.**3b**). Die **Adenohypophyse** besteht aus *Pars distalis* (Vorderlappen), *Pars tuberalis* (Trichterlappen; den Hypophysenstiel von ventral umgreifend, Funktion unbekannt) und *Pars intermedia* (Mittellappen).

Der **Mittellappen** ist aus der dorsalen Wand der Rathke-Tasche entstanden und liegt dem Hinterlappen an. Beim Menschen ist er nur rudimentär ausgebildet. Histologisch findet man gelegentlich mit kubischem Epithel ausgekleidete Hohlräume („Kolloidzysten"), die als die Reste des Lumens der Rathke-Tasche gedeutet werden. Stränge aus basophilen Mittellappenzellen können stellenweise in den Hinterlappen eindringen („Basophileninvasion"). Die Zellen des Mittellappens entsprechen den kortikotropen Zellen des Vorderlappens. Sie synthetisieren das Vorläufermolekül POMC, aus dem durch Spaltung u.a. die Hormone ACTH und α-MSH entstehen können (nähere Erklärung S. 423).

18.2.1 Hypophysenhinterlappen

Der Hinterlappen enthält *keine* Nervenzellkörper, sondern nur marklose Axone und Axonenden, Gliazellen (**Pituizyten**) und weitlumige Kapillaren. Der Hinterlappen bildet zusammen mit zwei **hypothalamischen Kerngebieten** eine funktionelle Einheit (klassisches Beispiel für das Prinzip der **Neurosekretion**). Es handelt sich um Neurone, deren große Perikaryen im *Nucleus supraopticus* und *Nucleus paraventri-*

cularis liegen und deren Axone über den Hypophysenstiel den Hinterlappen erreichen (Abb. 18.**4a**). Ihre Hormone sind die Nonapeptide **Antidiuretisches Hormon** (**ADH**, Synonyme: **Adiuretin**, **Vasopressin**) und **Oxytocin**. Zunächst werden im rauen ER der Perikaryen größere Hormonvorläufermoleküle synthetisiert und im Golgi-Apparat in Granula („neurosekretorische Granula") verpackt, wo sie dann proteolytisch in ADH bzw. Oxytocin und Begleitproteine (Neurophysine) gespalten werden. Die Granula gelangen durch **axonalen Transport** (S. 26, 176) entlang dem *Tractus hypothalamo-hypophysialis* in den Hinterlappen (Abb. 18.**5**, 18.**6**). Hier liegen sie auf Vorrat und werden in enger Nachbarschaft zu fenestrierten Kapillaren aus den Axonenden sezerniert. Die Axone weisen in ihrem gesamten Verlauf zahlreiche Erweiterungen (Varikositäten) auf, die mit neurosekretorischen Granula gefüllt sind. Größere Varikositäten lassen sich aufgrund des hohen Hormongehalts mit Spezialfärbungen lichtmikroskopisch darstellen (**Herring-Körper**).

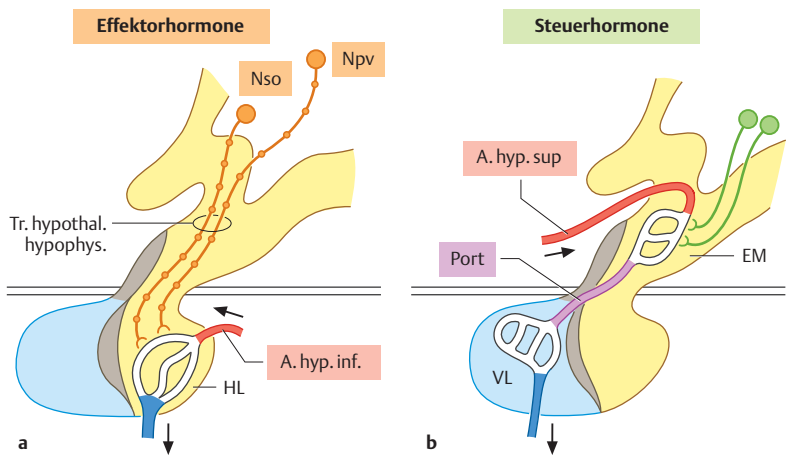


Abb. 18.4 **Synthese- und Sekretionsorte der hypothalamischen Effektorhormone und Steuerhormone**. Farben und Abkürzungen wie in Abb. 18.**3**. a Die **Effektorhormone** ADH und Oxytocin gelangen durch die Axone des Tractus hypothalamo-hypophysialis (*orange*) in den HL und werden hier aus den Axonenden ins Blut sezerniert. Die Varikositäten (Herring-Körper) im Verlauf der Axone sind angedeutet. b Die **Steuerhormone** werden in verschiedenen hypothalamischen Kerngebieten (*grün*) synthetisiert, in der Eminentia mediana aus Axonenden ins Blut sezerniert und gelangen über die Portalvenen der Hypophyse (**Port**) in das Kapillarbett des VL. Blutversorgung des VL nur indirekt aus der A. hypophysialis sup. (*A. hyp. sup.*).

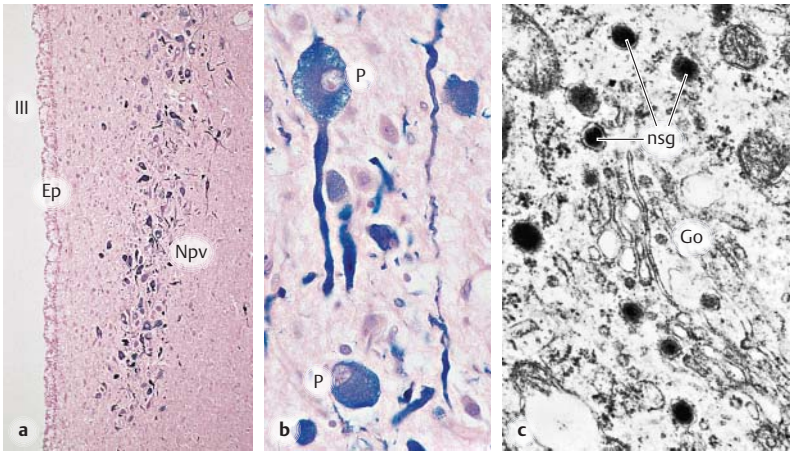


Abb. 18.5 **Neurosekretorische Neurone**. a Frontalschnitt durch den Hypothalamus (Hund). Färbung: Chromhämatoxylin-Phloxin nach Gomori. Dunkelblau angefärbt ist das Neurosekret (d.h. ADH, Oxytocin und ihre Begleitproteine) in den Neuronen des Nucl. paraventricularis (**Npv**). **Ep**, Ependym (Auskleidung des **III**. Ventrikels). b Perikaryen (**P**) und Fortsätze von sekretorischen Neuronen des Npv bei höherer Vergrößerung. c Ultrastruktur eines sekretorischen Neurons im Npv (Ratte). Nahe dem Golgi-Apparat (**Go**) liegen mehrere neu gebildete Hormonspeichergranula (neurosekretorische Granula, **nsg**). a und b: Originalpräparat von W. Bargmann (1949). Vergr. 50fach (a), 320fach (b), 25 000fach (c).

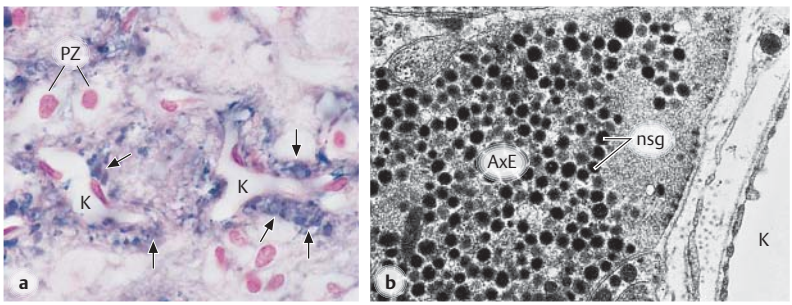


Abb. 18.6 **Hypophysenhinterlappen** (Ratte). a Gomori-Färbung wie in Abb. 18.**5**. Die Kapillaren (**K**) sind von Hormon-haltigen Axonendigungen (**Pfeile**) umlagert. **PZ**, Pituizyt (Gliazelle). b EM-Bild. Axonende (**Ax**) neben einer Kapillare (Endothel gefenstert). Im Axonende zahlreiche neurosekretorische Granula (**nsg**). Vergr. 480fach (a), 12 000fach (b).

Die **Effekte von ADH und Oxytocin** kommen ohne Zwischenschaltung anderer endokriner Drüsen zustande (daher **hypothalamische Effektorhormone** im Gegensatz zu den hypothalamischen Steuerhormonen, s.u.). Ihre Sekretion wird über neuronale Mechanismen reguliert: Stimulation des Perikaryons, über das Axon fortgeleitetes Aktionspotenzial, Freisetzung des Hormons aus dem Axonende. Zielzellen des **ADH** sind die Epithelien der Verbindungstubuli und Sammelrohre in der Niere: **Wassereinsparung** bei der Harnbereitung. ADH-Mangel führt zum *Diabetes insipidus* (Näheres S. 461). Ein adäquater Reiz zur ADH-Ausschüttung ist die Erhöhung der Osmolalität im Blut (gemessen durch zentrale Neurone mit Osmorezeptor-Eigenschaften). ADH kann außerdem eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur auslösen (daher auch als *Vasopressin* bezeichnet). Zielzellen des **Oxytocin** sind die glatten Muskelzellen des schwangeren Uterus am Geburtstermin (**Wehentätigkeit**, S. 505) und die Myoepithelzellen der laktierenden Brustdrüse (**Milchejektionsreflex**, Näheres S. 549). Adäquate Stimuli, die der Oxytocin-sezernierenden Nervenzelle auf neuronalem Wege übermittelt werden, sind Dehnung der Cervix uteri bzw. Berührung der Brustwarze durch den Säugling.

18.2.2 Hypophysenvorderlappen

Die Epithelzellen des Vorderlappens (Abb. 18.**7**) sind in Strängen und Nestern angeordnet, die von einer Basallamina und retikulären Fasern umgeben sind. Dazwischen liegen weite (sinusoide) Kapillaren. Die Hormone des Vorderlappens sind Polypeptide und Glykoproteine und werden in Sekretgranula gespeichert. Aufgrund chemischer Unterschiede der Hormone färben sich die Zellen im konventionellen histologischen Präparat unterschiedlich an: **azidophile** und **basophile**

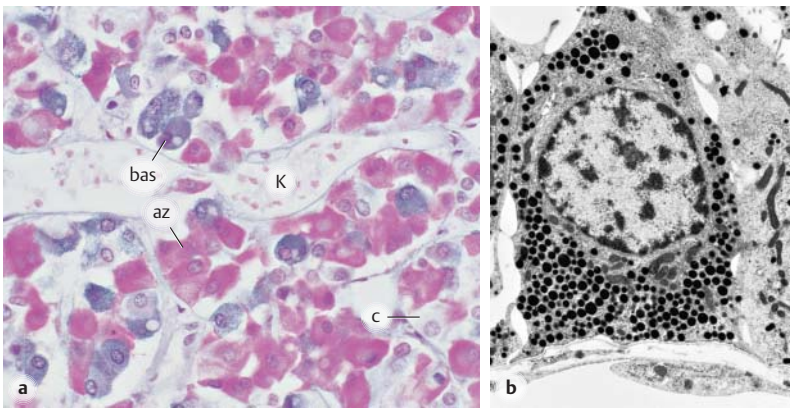


Abb. 18.**7** **Hypophysenvorderlappen** (a, Mensch; b, Ratte). **a** Azidophile (**az**) und basophile (**bas**) Epithelzellen. **K**, sinusoide Kapillare. **c**, chromophobe Zelle. Gomori-Färbung. **b** Ultrastruktur einer *somatotropen Zelle*, zahlreiche Hormonspeichergranula im Zytoplasma. Vergr. 300fach (a), 4 400fach (b).

Zellen. Die azidophilen Zellen sind wesentlich zahlreicher als die basophilen. Außerdem gibt es *chromophobe* (kaum anfärbbare) Zellen, sie entsprechen wahrscheinlich Hormon-entleerten Zellen und/oder undifferenzierten Stammzellen und stellen keinen eigenständigen Typ dar.

Obwohl die Einteilung in azidophile und basophile Zellen nicht die Vielfalt der Zelltypen wiedergibt, ist sie in der (patho)histologischen Praxis gebräuchlich. An Hand der Ultrastruktur der Sekretgranula und durch immunhistochemischen Nachweis der einzelnen Hormone können **fünf eigenständige Zelltypen** unterschieden werden. Als grobe Einteilung gilt: Die azidophilen Zellen sezernieren Hormone, deren Wirkungen in der Peripherie ohne Zwischenschaltung einer anderen endokrinen Drüse zustandekommen (**nicht-glandotrope Hormone**). Die basophilen Zellen bilden **glandotrope Hormone**, deren Wirkung in der Stimulierung einer nachgeordneten endokrinen Drüse besteht.

Zuordnung der Zelltypen zu den Hormonen

Zur Gruppe der nicht-glandotropen, **azidophilen Zellen** gehören zwei Zelltypen, denen je ein Hormon zugeordnet werden kann (Nomenklatur und Übersicht s. Tab. 18.**1**, S. 426):

- **Mammotrope** Zellen: **Prolaktin** (wichtig u.a. für Milchsynthese in der laktierenden Brustdrüse, S. 549).
- **Somatotrope** Zellen: **Wachstumshormon** (*growth hormone*, **GH**; wichtig u.a. für das Wachstum von Skelett und Muskulatur).

Die Gruppe der glandotropen, **basophilen Zellen** umfasst drei Zelltypen. Die Wirkungen ihrer Hormone werden im Zusammenhang mit den jeweiligen Zielorganen genauer besprochen:

- **Kortikotrope** Zellen: Adrenocorticotropes Hormon, **ACTH** (Stimulation der Nebennierenrinde).
- **Thyrotrope** Zellen: Thyroidea-stimulierendes Hormon, **TSH** (Stimulation der Schilddrüsen).
- **Gonadotrope** Zellen: *Ein* Zelltyp, der *zwei* **Gonadotropine** sezerniert, die bei beiden Geschlechtern zahlreiche Funktionen der Gonaden beeinflussen: (a) Follikel-stimulierendes Hormon, **FSH**; (b) Luteinisierendes Hormon, **LH**.

Die **kortikotropen Zellen** synthetisieren ein **Hormonvorläufermolekül** (Pro-Opio-Melano-Cortin, **POMC**), das posttranslational durch **Prohormonconvertasen (PC)** in mehrere kleine Peptide mit sehr unterschiedlichen biologischen Wirkungen gespalten wird. Das wichtigste (aber nicht das einzige) POMC-Fragment der kortikotropen Zellen ist **ACTH**. POMC wird auch im Hypophysen-Mittellappen (S. 419), in zentralen Neuronen und in peripheren Geweben (z.B. Epidermis) synthetisiert. Die Spaltung kann – je nach Ausstattung der Zellen mit verschiedenen PCs – außer ACTH noch andere Fragmente hervorbringen, z.B. β-Endorphin (u.a. analgetische Wirkung wie exogene Opiate) und **α-MSH** (Melanozyten-stimulierendes Hormon). MSH hat beim Menschen als endokrin sezerniertes Hormon wegen des normaler-

weise niedrigen Blutspiegels keine Bedeutung (s. dagegen S. 430). In der Epidermis dagegen, wo ACTH und α-MSH parakrin sezerniert werden, steigern beide die Melaninsynthese in den Melanozyten (S. 531). Die beiden verwandten Wirkstoffe werden daher auch als *Melanocortin-Peptide* zusammengefasst.

Wirkungen der nicht-glandotropen Vorderlappen-Hormone. **Prolaktin** ist gemeinsam mit anderen Hormonen notwendig für den während der Gravidität stattfindenden Umbau der Brustdrüse (S. 548). In der Laktationsperiode ist Prolaktin unentbehrlich für die Aufrechterhaltung der Milchproduktion. **GH** steigert allgemein die Zellproliferation und die Proteinsynthese und ist für das Wachstum des Körpers wichtig. Diese Effekte werden durch *Somatomedine* vermittelt (vor allem IGF-1 = *insulin-like growth factor 1*), die in der Leber und in anderen GH-Zielgeweben (z.B. Knochen, Knorpel, Skelettmuskulatur) gebildet werden. GH beeinflusst außerdem direkt den Stoffwechsel der Fette (Steigerung der Lipolyse) und Kohlenhydrate (Hyperglykämie durch Senkung der Insulin-Empfindlichkeit peripherer Gewebe; daher potenziell diabetogen).

Über- und Unterfunktion. Endokrin aktive **Hypophysentumoren** machen sich – abgesehen von den lokalen Folgen der Raumverdrängung – durch die Überfunktion des Tumor-bildenden Zelltyps bemerkbar. Am häufigsten sind die **Adenome der azidophilen Zellen**, hier wiederum am häufigsten das **Prolaktinom**: spontane Absonderung von Milch (**Galaktorrhoe**); außerdem **Hypogonadismus**, möglicherweise durch Beeinträchtigung der pulsatilen Freisetzung von Gonadoliberin (= GnRH, s. Tab. 18.**1**, S. 426). Das **GH-bildende Adenom** führt bei Kindern (d.h. bei noch offenen Epiphysenfugen) zum **hypophysären Riesenwuchs**, bei Erwachsenen zur **Akromegalie**: Knochenanbau an den „Akren", dadurch Vergröberung der Augenbrauenwülste, von Nase, Kinn, Fingern, Füßen sowie Vergrößerung innerer Organe, verbunden mit schweren Stoffwechselstörungen (u.a. Diabetes mellitus). – Dauerhafter **GH-Mangel** oder genetisch bedingter **Funktionsverlust der GH-Rezeptoren** verursachen den proportionierten **hypophysären Minderwuchs.** – Zu den Folgen der Überproduktion von glandotropen Hypophysenhormonen s. Kapitel über die nachgeordneten Drüsen (vor allem Nebenniere S. 430).

18

Regulierung der Vorderlappen-Zellen

Die Aktivität der Vorderlappen-Zellen wird durch das komplizierte Zusammenspiel zahlreicher Faktoren reguliert, auf die nicht detailliert eingegangen werden kann. Hier sollen nur die zwei in Abb. 18.**2c** skizzierten Mechanismen erörtert werden.

1. **Hypothalamische Steuerhormone:** Sämtliche endokrinen Zellen des Vorderlappens stehen unter der Kontrolle von hypothalamischen Hormonen. Die meisten sind **Peptide**. Sie werden von neurosekretorischen Neuronen im Hypothalamus synthetisiert. Die Freisetzung aus den Axonenden und der Übertritt ins Blut finden in der **Eminentia mediana** (im proximalen Bereich des Infundibulum, Abb. 18.**4b**) statt.

2. **Negative Rückkopplung:** Die Aktivität der drei glandotropen Zelltypen wird durch die Hormone der nachgeordneten Drüsen gehemmt. Diese negative Rückkopplung geschieht sowohl auf hypophysärer als auch auf hypothalamischer Ebene.

Hypophysen-Pfortader-System (Abb. 18.**4b**). Der Vorderlappen erhält seine *Blutversorgung indirekt* aus den *Aa. hypophysiales sup.* (Ästen der A. carotis interna): Die Arterien münden in ein **erstes Kapillarbett der Eminentia mediana**. Das Kapillarendothel ist fenestriert (für das ZNS ungewöhnlich: Blut-Hirn-Schranke aufgehoben; **neurohämale Region;** S. 204), sodass die aus den Axonen freigesetzten Steuerhormone leicht ins Blut eintreten können. Das Blut wird über mehrere Venen (in Analogie zur Pfortader der Leber als *Vv. portales hypophysiales* bezeichnet) zum **zweiten Kapillarbett des Vorderlappens** geleitet. Dadurch können die Steuerhormone, die im Blut nur eine kurze Lebensdauer (Halbwertzeit wenige Minuten) haben, den Vorderlappen ohne Verzögerung und „unverdünnt" erreichen.

Hypothalamische Steuerhormone. Stark vereinfacht gilt zur Zeit, dass für *jeden* endokrinen Zelltyp des Vorderlappens (ausgenommen die mammotropen Zellen) ein spezielles hypothalamisches Steuerhormon nachgewiesen ist, das *stimulierend* wirkt: **Freisetzungshormon** (*releasing hormone*, RH). Für die somatotropen Zellen ist zusätzlich ein **hemmendes Steuerhormon** (*release-inhibiting hormone*) bekannt (Somatostatin). Die mammotropen Zellen nehmen eine Sonderstellung ein: Ihre Basisaktivität ist relativ hoch; die Zellen werden vorwiegend durch *hemmende* Faktoren reguliert, unter denen das biogene Amin **Dopamin** am wichtigsten ist. Die Wirkung von Prolaktin-freisetzenden Faktoren beruht wahrscheinlich vor allem auf einer Dämpfung der Dopamin-induzierten Hemmung. Die Existenz eines spezifischen Prolaktin-freisetzenden Hormons ist umstritten. Tab. 18.**1** enthält eine Zusammenstellung der Steuerhormone und einige ihrer Bezeichnungen.

Die **Ausschüttung der Steuerhormone** wird durch komplexe Mechanismen reguliert (Abb. 18.**2c**). Dabei ist die Hemmung durch die Hormone der peripheren endokrinen Drüsen (*negative Rückkopplung*) nur *eines* von vielen Prinzipien, allerdings ein für die Praxis besonders wichtiges. Zusätzlich stehen die neurosekretorischen Neurone des Hypothalamus unter dem Einfluss verschiedener anderer humoraler Faktoren sowie neuronaler Afferenzen aus vielen Regionen des Gehirns; dadurch können auch externe Stimuli (z.B. Stress) und psychische Vorgänge auf das Endokrinium einwirken. Steuerhormone werden rhythmisch (**pulsatil**) ausgeschüttet: im Takt von Stunden und/oder mit einer zirkadianen Periodik. Dies scheint auf oszillatorischen Eigenschaften der sekretorischen Neurone selbst und/oder der übergeordneten hypothalamischen Neurone (im **Nucl. suprachiasmaticus**) zu beruhen, die nach Art einer **biologischen Uhr** die Rhythmen vorgeben.

Tab. 18.1 **Hypothalamische Steuerhormone und Hormone des Hypophysenvorderlappens**

Hypothalamus Steuerhormone (internat. Abkürzung und einige *Synonyma*) → Wirkung	***Hypophysenvorderlappen*** Hormone (internat. Abkürzung und einige *Synonyma*) Zelltyp (rot = azidophil), (blau = basophil)	***Zielgewebe*** (und ggf. Hormone der nachgeschalteten Drüsen)
PRF[1] → + Prolactin releasing factors (TRH und andere?) **PRIF** → − Prolactin release-inhibiting factor: **Dopamin**	**Prolaktin** **Mammotrope Zellen** (Laktotrope Zellen)	Brustdrüse
GHRH → + Growth hormone releasing hormone, *Somatorelin* **SRIH** → − Somatotropin release-inhibiting hormone, *Somatostatin*[2]	**GH** = Growth hormone = STH = Somatotropes Hormon = *Somatotropin* = Wachstumshormon **Somatotrope Zellen**	Leber, Skelettmuskulatur, Knochen, Knorpel u.a.; Wirkungen teils durch Somatomedine (z.B. IGF-1) vermittelt
CRH → + Corticotropin releasing hormone, *Corticoliberin*	**ACTH** = Adrenocorticotropes Hormon, *Corticotropin* **Kortikotrope Zellen**	Nebennierenrinde → Cortisol
TRH → + Thyrotropin releasing hormone, *Thyroliberin*	**TSH** = Thyroideastimulierendes Hormon, *Thyrotropin* **Thyrotrope Zellen**	Schilddrüse → Thyroxin (T_4), T_3
GnRH → + Gonadotropin releasing hormone, LHRH, LH-releasing hormone, *Gonadoliberin*, *Gonadorelin* *Luliberin*	Gonadotropine: 1. **FSH** = Follikelstimulierendes Hormon = *Follitropin* 2. **LH** = Luteinisierendes Hormon = *Lutropin* **Gonadotrope Zellen**	Ovar → Estrogene → Progesteron Hoden → Androgene

[1] mehrere Neurohormone und Neurotransmitter erhöhen die Prolaktinsekretion, wahrscheinlich durch Abschwächung der Dopamin-induzierten Hemmung

[2] Somatostatin hemmt außerdem die Sekretion von ACTH und TSH

Für die gonadotropen Zellen ist bekannt, dass sie auf die intermittierende (statt kontinuierliche) Stimulation durch GnRH angewiesen sind. Dies wird therapeutisch ausgenutzt: Bei dauernder Besetzung der GnRH-Rezeptoren mit künstlichen GnRH-Analogsubstanzen erlischt die Gonadotropinsekretion bald („medikamentöse Kastration" bei der Hormonbehandlung des Prostata-Karzinoms, S. 483).

18.3 Nebenniere

Die Nebennieren (*Glandulae suprarenales*) sind paarige Organe (Gesamtgewicht ca. 10 g), die dem oberen Pol der Nieren aufsitzen. Die Nebenniere besteht aus zwei grundsätzlich verschiedenen Anteilen (Rinde und Mark). Die **Rinde** ist in drei Zonen gegliedert und bildet **Steroidhormone**: die lebenswichtigen *Mineralocorticoide* (Zona glomerulosa) und *Glucocorticoide* (Zona fasciculata) sowie schwach wirksame *Androgene* (Zona reticularis). Die Sekretion der Mineralocorticoide wird vorwiegend durch das Renin-Angiotensin-System (S. 462) reguliert, die der der Glucocorticoide durch **ACTH** aus den kortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens; diese werden ihrerseits von dem entsprechenden hypothalamischen Steuerhormon (**CRH**) stimuliert (Abb. 18.**2c** und Tab. 18.**1**). Die Zellen des **Markes** stammen aus der Neuralleiste. Sie sind Bestandteil des Sympathikus (S. 210) und sezernieren **Katecholamine** (Adrenalin, Noradrenalin). Die Markzellen entsprechen postganglionären sympathischen Neuronen (allerdings ohne Fortsätze) und werden durch die Axone präganglionärer sympathischer Neurone **innerviert**.

Entwicklung. Die **Rinde** leitet sich vom Zölomepithel (Mesoderm) ab. Das **Mark** geht aus Sympathikoblasten hervor, die von der Neuralleiste (Neuroektoderm) in die Organanlage einwandern. Auch außerhalb des Nebennierenmarkes können von Sympathikoblasten abgeleitete Zellhaufen vorkommen, die Katecholamine bilden (**Paraganglien**, S. 432).

Die Nebennierenrinde besitzt pränatal eine innen von der definitiven Rinde liegende **fetale Zone**, die bis zur Geburt unter dem Einfluss von ACTH aus der fetalen Hypophyse und CRH aus der Plazenta enorm wächst (die Neugeborenen-Nebenniere ist etwa so groß wie das adulte Organ). Sie sezerniert einen **Androgen-Vorläufer** (Dehydroepiandrosteron-Sulfat, **DHEA-S**), der von der Plazenta zur Synthese von **Estrogenen** verwendet wird (S. 525). Postnatal wird die Nebenniere durch Rückbildung der fetalen Zone im Laufe einiger Wochen stark verkleinert und erreicht erst am Ende der Pubertät ihre volle Größe.

Gefäßarchitektur. Unter der bindegewebigen Organkapsel liegt ein von den drei Aa. suprarenales gespeister Gefäßplexus. Von hier ziehen **sinusoide Kapillaren** radiär durch die Rinde und setzen sich in die Sinusoide des Markes fort. Somit werden die Markzellen hohen Konzentrationen von Rindenhormonen ausgesetzt, was für die Differenzierung von Adrenalin-produzierenden Zellen Bedeutung hat (s.u.). Das venöse Blut sammelt sich in Markvenen (*Drosselvenen* mit dicken Polstern aus glatter Muskulatur in den Wänden) und verlässt das Organ über die V. suprarenalis. Alle Kapillaren der Nebenniere besitzen *fenestriertes Endothel*.

18.3.1 Nebennierenrinde

Die Rinde (*Cortex*) macht die Hauptmasse des Organs aus (Abb. 18.**8**). Ihr Parenchym besteht aus Ballen und Strängen von Epithelzellen, die enge Beziehung zu den sinusoiden Kapillaren haben. Nach der räumlichen Anordnung der Zellen können von außen nach innen folgende **drei Zonen** unterschieden werden: *Zona glomerulosa*, *Zona fasciculata, Zona reticularis.*

- Die **Zona glomerulosa** (Sekretion der **Mineralocorticoide**) ist eine schmale Schicht unter der Kapsel. Die Zellen sind relativ klein und in Nestern angeordnet. Sie enthalten, im Gegensatz zur folgenden Zone, nur wenige Lipidtröpfchen.
- Die **Zona fasciculata** sezerniert überwiegend **Glucocorticoide**. Sie nimmt beim Erwachsenen den größten Teil der Rinde ein. Die Zellen sind in radiären Strängen angeordnet, zwischen denen die Sinusoide verlaufen. Ein auffälliges Merkmal der Zellen ist der Reichtum an *Lipidtröpfchen*, wodurch das Zytoplasma in Paraffinschnitten ein schaumiges Aussehen erhält.
- Die **Zona reticularis** sezerniert vor allem **Androgen-Vorstufen**, daneben kleinere Mengen von Glucocorticoiden. Die Zellen sind in netzartig verzweigten Strängen angeordnet. Im Vergleich zur vorigen Zone sind die Zellen kleiner, azidophil und enthalten weniger Lipidtröpfchen, statt dessen (beim Erwachsenen) viele *Lipofuszingranula*.

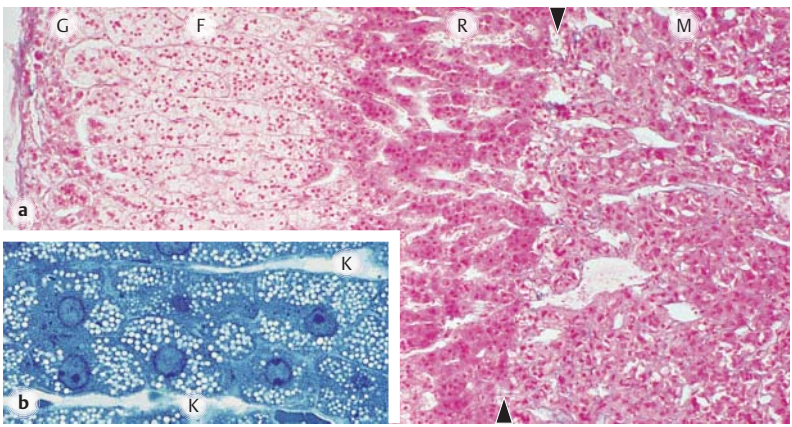


Abb. 18.**8** **Nebenniere** (a, Mensch; b, Kaninchen). **a** Die *Pfeilköpfe* markieren die Mark-Rinden-Grenze. **G**, Zona glomerulosa. **F**, Zona fasciculata. **R**, Zona reticularis. **M,** Medulla. Paraffinschnitt, Azan. **b** Zona fasciculata bei höherer Vergrößerung. Man erkennt die Lipidtröpfchen in den Zellen. **K**, sinusoide Kapillaren (teils kollabiert). Semidünnschnitt, Toluidinblau. Vergr. 90fach (a), 720fach (b).

Steroidhormon-Synthese und Ultrastruktur. Steroidhormone werden nicht auf Vorrat gelagert, sondern bei Bedarf akut neu synthetisiert. Typische Steroidhormon-produzierende Zellen (auch die der Gonaden) haben einige morphologische Merkmale gemeinsam (Abb. 18.**8b**, 18.**9a**):

- **Lipidtröpfchen** in großer Zahl;
- **tubuläre Mitochondrien** (Abb. 5.**14**, S. 63);
- **glattes ER** (gER) stark entwickelt.

In den Lipidtröpfchen werden Cholesterinester (Ausgangsstoff für die Steroidsynthese) gespeichert. In den Membranen der tubulären Mitochondrien und des gER sind die Enzyme für die Hormonsynthese lokalisiert. Die genannten Merkmale sind regelmäßig in denjenigen Zellen zu finden, die alle Syntheseschritte, ausgehend vom Cholesterin, selbst durchführen. Daneben gibt es außerhalb der Nebennierenrinde Zellen, die sich mit Steroidhormon-Vorläufern aus anderen Quellen versorgen und nur die letzten Syntheseschritte vollführen (S. 496, 525). Hier sind die genannten Strukturmerkmale nicht deutlich ausgepägt.

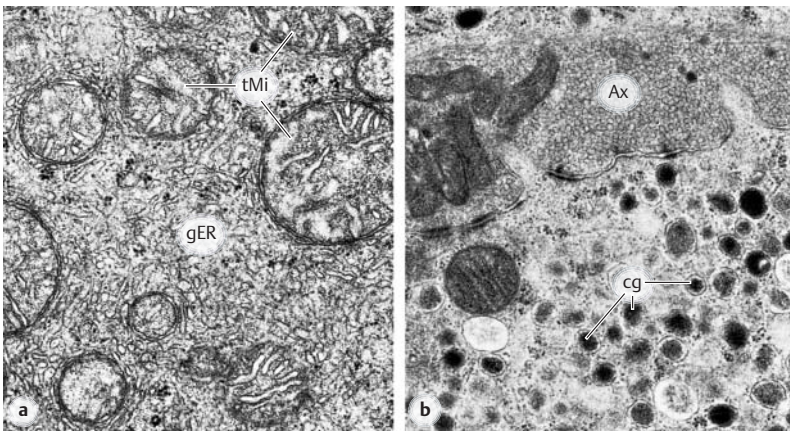


Abb. 18.9 **Nebenniere** (a, Kaninchen; b, Ratte). **a Nebennierenrinde**. Zytoplasma einer Zelle aus der Zona fasciculata: tubuläre Mitochondrien (**tMi**) und reiches glattes ER (**gER**). **b Nebennierenmark**. Synapse an einer Adrenalin-Zelle. **Ax**, Axonende des 1. sympathischen Neurons mit synaptischen Vesikeln (Acetylcholin). **cg**, chromaffine Granula (Adrenalin-Speichergranula) in der Markzelle. Vergr. 24 000fach (a), 18 000fach (b).

Hormone der Nebennierenrinde

- **Mineralocorticoide** (z.B. Aldosteron) steigern die Na^+-Rückresoption (und zugleich die K^+–Sekretion) im Verbindungstubulus und Sammelrohr der Niere (S. 460, 463). Dadurch wird Wasser im Körper zurückgehalten und das Extrazellulärvolumen des Organismus vergrößert sich, der Blutdruck steigt an.
- **Glucocorticoide** (z.B. Cortisol) steigern die Gluconeogenese (Bildung von Glucose in der Leber aus Aminosäuren), erhöhen den Blutzuckerspiegel und vermitteln die Anpassung des Organismus an Belastungssituationen. In höheren Konzentrationen (als Medikament verabreicht) wirken sie u.a. entzündungshemmend, immunsuppressiv und potenziell diabetogen.
- **Androgene** werden im Zusammenhang mit den Gonaden besprochen. Diejenigen aus der Nebennierenrinde (DHEA-S, DHEA und Androstendion) sind kaum wirksam.

  Diese Androgene dienen als **Hormonvorläufer**, die erst in Hoden, Ovar und verschiedenen anderen Geweben (z.B. Prostata, Brustdrüse, Plazenta s.o.) zu Testosteron und/oder Estrogenen umgewandelt werden. Beim Mann sind die adrenalen Androgene quantitativ von untergeordneter Bedeutung, die Hauptmenge der Androgene wird im Hoden gebildet. Bei der Frau stellen sie dagegen den Hauptanteil der zirkulierenden Androgene. Die adrenale Androgen-Sekretion kann zwar durch hohe ACTH-Spiegel gesteigert werden, aber die Regulationsmechanismen sind (im Gegensatz zu denen der Glucocorticoid-Sekretion) nicht klar. Pathophysiologische Bedeutung gewinnt die Androgen-Sekretion der Nebennierenrinde beim **adrenogenitalen Syndrom** (s. Physiologie-Bücher).

Steuerungsmechanismen. Stimuli für die Sekretion der **Mineralocorticoide** sind Hyperkaliämie, Hyponatriämie sowie Angiotensin II (*Renin-Angiotensin-System*, S. 462). Die Sekretion der **Glucocorticoide** wird durch das *hypothalamo-hypophyseale System* gesteuert wie in Abb. 18.**2c** dargestellt: Stimulierung durch ACTH (Tab. 18.**1**) aus den kortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens, die ihrerseits von CRH aus dem Hypothalamus stimuliert werden; negative Rückkopplung durch den Glucocorticoidspiegel im Blut. ACTH hat neben seiner akuten Wirkung auch dauerhaften Einfluss auf die Erhaltung der Glucocorticoid-produzierenden Zellen (**trophische Wirkung**). Wenn ACTH fehlt, atrophiert die Rinde; ein chronisch erhöhter ACTH-Spiegel führt zur Hyperplasie und Hypertrophie der Rinde, und es werden zu viel Glucocorticoide sezerniert (Cushing-Erkrankung).

Unter- und Überfunktion. Zerstörung der Nebennierenrinde (z.B. Autoantikörper, Tuberkulose) verursacht die **Addison-Erkrankung**: lebensbedrohende Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes; außerdem verstärkte Hautpigmentierung aufgrund der Melanozyten-stimulierenden Wirkung von ACTH und α-MSH (verstärkte Synthese von POMC wegen fehlender Rückkopplung, s.S. 423). Endokrin aktive Tumoren der Zona glomerulosa verursachen das **Conn-Syndrom** (primärer Hyperaldosteronismus: u.a. Hypokaliämie, Hypernatriämie, Hypertonie). – Dauerhaft erhöhte Konzentrationen von Glucocorticoiden im Blut verursachen das **Cushing-Syndrom** (u.a. Diabetes mellitus, Stammfettsucht, Osteoporose, Magengeschwüre). Dreierlei

Ursachen sind möglich: (a) am häufigsten iatrogen (gr. *iatrós* = Arzt), d.h. durch Langzeitbehandlung mit Glucocorticoid-Medikamenten; (b) endokrin aktiver Tumor der Nebennierenrinde; (c) endokrin aktiver Tumor von ACTH-bildenden Zellen in der Hypophyse (Cushing-Erkrankung) oder ektope unkontrollierte ACTH-Sekretion aus einem Tumor (z.B. kleinzelliges Bronchialkarzinom, S. 441). – Umgekehrt führt plötzlicher Abbruch einer langdauernden Zufuhr von Glucocorticoid-Medikamenten zu einem akuten Hormonmangel, da die körpereigene Cortisol-Produktion infolge der Ruhigstellung der ACTH-Zellen (negative Rückkopplung, Abb. 18.**2c**) und der sich daraus ergebenden Atrophie der Nebennierenrinde ungenügend ist und erst mit erheblicher Verzögerung wieder in Gang kommt. Daher stets „ausschleichende" Beendigung der Hormonzufuhr!

18.3.2 Nebennierenmark

Das Nebennierenmark (*Medulla*) sezerniert **Katecholamine**, nämlich **Adrenalin** und kleinere Mengen **Noradrenalin** (zu den Katecholaminen gehört auch die Vorstufe Dopamin). Das Mark besteht aus großen epithelartigen Zellen, die in Gruppen und Strängen angeordnet sind. Nach Herkunft (S. 427) und Funktion sind die Markzellen modifizierte **zweite Neurone des Sympathikus** (Abb. 18.**2a**). Das bedeutet, dass alle Markzellen über **cholinerge Synapsen** durch erste Neurone des Sympathikus innerviert werden (Abb. 18.**9b**). Lichtmikroskopisches Korrelat für die dichte Innervation sind dicke Bündel von Nervenfasern, die das Mark durchziehen. Außerdem kommen hier Ganglienzellen vor, die wahrscheinlich auch von Sympathikoblasten abstammen (Funktion nicht geklärt, möglicherweise Innervation von Blutgefäßen).

Das wichtigste funktionelle Merkmal der Nebennierenmark-Zellen besteht darin, dass sie nicht nur wie die regulären zweiten Neurone des Sympathikus Noradrenalin (in mehreren Schritten aus der Aminosäure Tyrosin) synthetisieren, sondern dieses **in Adrenalin umwandeln** können. Hierfür ist ein weiterer chemischer Schritt nötig, der durch eine N-Methyltransferase katalysiert wird. Die Expression dieses Enzyms wird durch Glucocorticoide gefördert. Aufgrund der Gefäßarchitektur sind die Markzellen ständig hohen Glucocorticoid-Konzentrationen ausgesetzt. Die überwiegende Mehrzahl (ca. 80 %) der Zellen im menschlichen Nebennierenmark sind Adrenalin-Zellen.

Adrenalin und Noradrenalin werden samt verschiedenen Begleitproteinen (u.a. Chromogranine) und einigen Neuropeptiden in Sekretgranula gespeichert, die in großer Zahl im Zytoplasma liegen. Die Ausschüttung erfolgt durch Exozytose. Jede generalisierte Aktivierung des Sympathikus geht mit der Sekretion von Nebennierenmark-Hormonen einher.

Die **Wirkungen von Adrenalin** sind vielfältig. Grob zusammengefasst bestehen sie – wie die des Sympathikus überhaupt – in einer allgemeinen Aktivierung des Organismus zwecks Anpassung an Belastungs- und Notfallsituationen (z.B. Steigerung von Herzkraft, Puls-

frequenz, Blutdruck und Glucosekonzentration im Blut). Die Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin überlappen sich, sind aber nicht identisch.

Chromaffine Zellen und chromaffine Granula sind alternative Bezeichnungen für Katecholamin-bildende Zellen und ihre Speichergranula. Bei Fixierung mit Chromsalzen nehmen die Zellen aufgrund chemischer Reaktionen zwischen dem Fixativum und den Hormonen braune Färbung an, daher „chromaffin" (auch „phäochrom", gr. *phaios* = grau, bräunlich).

Das **Phäochromozytom** ist ein von den Markzellen abgeleiteter Tumor, der unkontrolliert Katecholamine sezerniert (typisches Symptom: krisenhafte Anfälle von Bluthochdruck).

18.4 Paraganglien

Die retroperitoneal gelegenen Paraganglien bestehen aus kleinen Gruppen von meist chromaffinen (Katecholamin-bildenden) Zellen, die sich wie das Nebennierenmark von **Sympathikoblasten** ableiten, aber außerhalb der Nebenniere liegen. Einige Paraganglien haben konstante Lokalisation (z.B. das Zuckerkandl-Organ am Abgang der A. mesenterica inferior), andere sind unregelmäßig verteilt, meist entlang der Aorta. Sie sind beim Kind zahlreich, viele bilden sich später zurück. Sie dienen in der Fetalzeit und während des Geburtsvorganges als Chemosensoren, die bei **Hypoxie** Noradrenalin ausschütten (→ Erhöhung von Pulsfrequenz und Blutdruck). Über weitere Paraganglien mit Chemorezeptor-Funktion (Glomusorgane) s. S. 254.

Endokrin aktive **Tumoren der retroperitonealen Paraganglien** verhalten sich wie das Phäochromozytom.

18.5 Schilddrüse

Die Schilddrüse, *Glandula thyroidea*, (Gewicht beim Erwachsenen 20–25 g) besteht aus zwei Lappen, die durch einen Isthmus verbunden sind. Die Lappen liegen beidseits lateral von Schild- und Ringknorpel und den oberen Trachealknorpeln. Die Drüse enthält zwei voneinander unabhängige endokrine Zellarten: Schilddrüsenepithelzellen (endodermaler Herkunft), die die Hauptmasse ausmachen, und C-Zellen (aus der Neuralleiste eingewandert). Das histologische Merkmal der Schilddrüse sind die **Follikel**: kugelförmige Hohlräume, die von einschichtigem Epithel umschlossen sind. Die Hormone der Follikel sind die niedermolekularen, *iodhaltigen* Verbindungen **Triiodthyronin** ($\mathbf{T_3}$) und **Thyroxin** ($\mathbf{T_4}$). Sie werden als Bestandteile eines großen Proteinmoleküls (**Thyroglobulin**) synthetisiert und im Follikellumen gespeichert (Hormonvorrat für viele Wochen). Vor der Ausschüttung der Hormone ins Blut wird Thyroglobulin von den Follikelepithelzellen endozytotisch aufgenommen, und die Hormone T_3 und T_4 werden in den Lysosomen proteolytisch herausgeschnitten. Die Aktivität der Follikelepithelzellen wird vom Thyroidea-stimulierenden Hormon (**TSH**) aus den thyrotropen Zellen des Hypo-

physenvorderlappens bestimmt, die ihrerseits vom entsprechenden Steuerhormon (**TRH**) des Hypothalamus stimuliert werden. Die **C-Zellen** oder parafollikulären Zellen bilden **Calcitonin**, ein Peptidhormon, das bei Hyperkalzämie die Calcium-Konzentration im Blut senkt (Hemmung der Osteoklasten).

Entwicklung. Die Schilddrüse wächst vom Endoderm des Schlunddarmbodens (Foramen caecum am Zungengrund) nach kaudal. Ihre Verbindung zum Zungengrund (**Ductus thyroglossalis**) geht in der Regel verloren. Persistierende Reste können sich zu einem mittleren Drüsenlappen (**Lobus pyramidalis**) entwickeln oder zur Entstehung von ektopen kleinen Schilddrüsenorganen führen (z.B. im Bereich der Zunge). Die Vorläufer der **C-Zellen** wandern früh in der Embryonalzeit aus der **Neuralleiste** in den **Ultimobranchialkörper** ein, welcher später von der Schilddrüse umwachsen wird. Dadurch werden die C-Zellen Teil des Schilddrüsenparenchyms.

Schilddrüsen-Follikel

Die Schilddrüse ist von einer bindegewebigen **Organkapsel** umgeben, die aus zwei Blättern besteht. Zwischen den beiden Blättern liegen die Verzweigungen der versorgenden Blutgefäße und die Nebenschilddrüsen (S. 436). Vom inneren Blatt ziehen Septen in das Innere der Schilddrüse und unterteilen sie in Läppchen. Jedes Läppchen besteht aus zahlreichen **Follikeln** (Abb. 18.**10**). Dies sind annähernd kugelförmige Gebilde (Durchmesser 50–900 µm), die von *einschichtigem Epithel* begrenzt und mit einer homogen erscheinenden strukturlosen Masse (**Kolloid**) gefüllt sind. Das Kolloid ist ein zähes, schwer schneidbares Material (in Paraffinschnitten oft durch Scharten oder andere Artefakte verunstaltet). Die Höhe der Epithelzellen ist abhängig vom Funktionszustand (s.u.). Zwischen den Follikeln liegen schmale

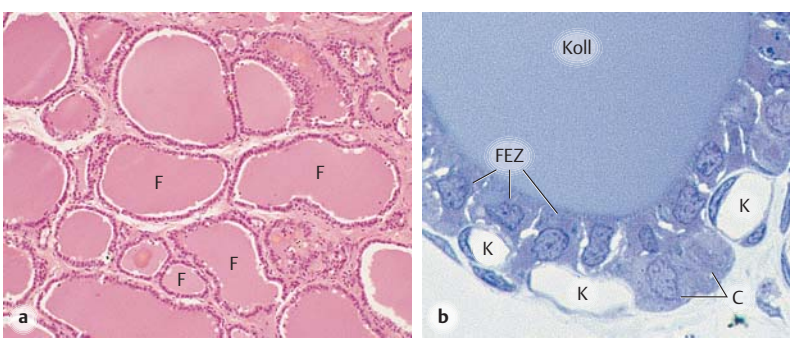


Abb. 18.**10** **Schilddrüse** (a, Mensch; b, Ratte). **a** Das Organ besteht aus Follikeln (**F**) unterschiedlicher Größe. Paraffinschnitt, H.E. **b** Ein Follikel bei höherer Vergrößerung. **Koll**, Kolloid. **FEZ**, Follikelepithelzellen. **K**, Kapillaren; **C**, C-Zellen. Semidünnschnitt, Toluidinblau. Vergr. 75fach (a), 800fach (b).

Bindegewebsstraßen (Stroma). Jeder Follikel ist von einer Basalmembran und einem engmaschigen Kapillarnetz (*fenestriertes* Endothel) umgeben.

Struktur und Funktion der Follikel sind eng miteinander verknüpft und müssen zusammen betrachtet werden (Abb. 18.**11**). Die Hormone Triiodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) leiten sich von der Aminosäure **Tyrosin** ab und enthalten 3 bzw. 4 Iod-Atome. Das primäre Syntheseprodukt der Follikelepithelzellen sind jedoch nicht die Hormone, sondern das Glykoprotein **Thyroglobulin** (**TG**), in dem die *noch nicht iodinierten Hormonvorstufen* integrale Bestandteile der Peptidkette sind. Thyroglobulin wird durch *Exozytose* ins Follikellumen befördert und hier gelagert. Strukturelle Korrelate dieses Synthese- und Transportweges sind ein gut entwickeltes *raues ER*, *Golgi-Apparat*, zahlreiche kleine *Vesikel* im apikalen Zytoplasma und *Tight junctions* zwischen den Follikelepithelzellen (Abriegelung des Follikellumens gegenüber dem Interstitium).

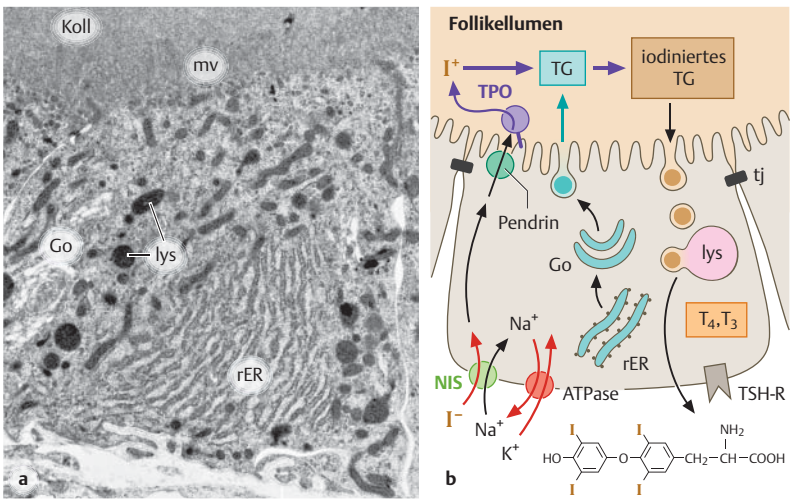


Abb. 18.**11** **Follikelepithel der Schilddrüse**, Ultrastruktur und Funktion. **a** EM-Bild (Ratte). Kolloid (**Koll**) im Follikellumen. In den Zellen sind raues ER (**rER**), Golgi-Apparat (**Go**) und Lysosomen (**lys**) zu erkennen. **mv**, Mikrovilli. Vergr. 6000fach. **b** Funktion (vereinfachtes Schema). **Linke Seite**, **Hormonbildung**: Das Vorläuferprotein Thyroglobulin (**TG**) wird im *rER* synthetisiert, im *Go* in Vesikel verpackt und durch Exozytose in das Follikellumen gebracht. Aufnahme von Iodid-Ionen durch einen Na^+/I^--Symporter (**NIS**), Übertritt in das Follikellumen durch einen Anionentransporter (**Pendrin**). Die Thyroperoxidase (**TPO**) in der apikalen Membran katalysiert die Iodid-Oxidation sowie die Iodinierung und Kopplung der Tyrosylreste im TG. **Rechte Seite**, **Hormonausschüttung**: Endozytose von iodiniertem TG, Fusion der Endozytose-Vesikel mit Lysosomen, proteolytische Freisetzung der Hormone T_4 und T_3 aus dem TG. Export der Hormone möglicherweise mittels eines Transporters **tj**, Tight junction. **TSH-R**, TSH-Rezeptor.

Die Follikelepithelzellen haben die Fähigkeit zur **Anreicherung von Iodid** mittels eines Na^+/I^--Symporters (**NIS**). Treibende Kraft für die Iodid-Aufnahme ist indirekt die Na^+/K^+-ATPase. Durch einen Anionentransporter (**Pendrin**) in der apikalen Membran gelangt Iodid in das Follikellumen, nach **Oxidation** (möglicherweise zum Iod-Radikal I^0 oder Iodonium-Ion I^+) wird es zur **Iodinierung** von Tyrosylresten des TG verwendet. Durch **Kopplung** iodinierter Tyrosylreste entstehen T_4 und T_3, noch immer als integrale Bestandteile des TG-Moleküls. Alle Schritte (Oxidation, Iodinierung, Kopplung) werden durch das in der apikalen Membran sitzende Enzym **Thyroperoxidase** (**TPO**) katalysiert (strukturelles Korrelat: Vergrößerung der apikalen Oberfläche durch Mikrovilli).

Der **Hormonausschüttung** ins Blut gehen folgende Schritte voraus: *Endozytotische Aufnahme von Kolloid* durch die Epithelzellen (strukturelles Korrelat: Endozytosebläschen oder größere *„Kolloidtröpfchen"* im apikalen Zytoplasma), Fusion der Bläschen mit **Lysosomen**, Befreiung der Hormone T_4 und T_3 durch **proteolytische Spaltung des TG**. Austritt der Hormone aus der Zelle, möglicherweise mithilfe eines noch nicht sicher identifizierten plasmalemmalen Transporters.

Regulation der Schilddrüsenfunktion. Sämtliche Vorgänge (Synthese von Thyroglobulin, Aufnahme und Oxidierung von Iodid, Iodinierung der Hormonvorstufen, Hormonsekretion ins Blut) können gleichzeitig in bzw. an derselben Zelle ablaufen und stehen unter der Regie des Thyroidea-stimulierenden Hormons (**TSH**) aus der Hypophyse (Tab. 18.**1**). Diese wird ihrerseits durch **TRH** aus dem Hypothalamus stimuliert. Eine aktivierte Schilddrüse ist durch hohes Follikelepithel gekennzeichnet. Umgekehrt sind bei geringer Stimulation die Epithelien flach. Langfristig hat TSH trophische Wirkung auf das Schilddrüsenparenchym, chronisch erhöhte TSH-Konzentration im Blut steigert die Proliferation der Follikelepithelzellen (Folge: Vergrößerung der Schilddrüse, s.u.).

Wirkung der Schilddrüsenhormone. Die Schilddrüse sezerniert hauptsächlich T_4, der Hauptwirkstoff ist aber T_3. Die Hormone gelangen mittels spezifischer Transporter in die Zielzellen, wo T_4 durch Deiodierung in T_3 umgewandelt wird. T_3 wirkt in fast allen Zellen des Körpers, indem es den Stoffwechsel in vielfältiger Weise beeinflusst: z.B. Erhöhung des O_2-Verbrauchs, des Energieumsatzes, der Wärmeproduktion. Langfristig sind die Schilddrüsenhormone unentbehrlich für die körperliche und geistige Entwicklung und Reifung des Individuums.

Über- und Unterfunktion. Eine Vergrößerung der Schilddrüse (Kropf, **Struma**) kann u.a. durch einen Tumor (z.B. Schilddrüsenadenom) oder durch TSH-induzierte Proliferation der Follikelepithelzellen zustande kommen und erlaubt zunächst keine Rückschlüsse auf die Organfunktion. Eine Überfunktion (**Hyperthyreose**) wird u.a. durch einen autonomen Tumor (Schilddrüsenadenom) oder (am häufigsten) durch *TSH-ähnlich wirkende Autoantikörper* gegen den TSH-Rezeptor (Basedow-Krankheit) verursacht; typische Symptome dieser Autoimmunkrankheit sind z.B. Struma, Gewichtsabnahme, Heißhunger, Schwitzen, Nervosität, Herzjagen, evtl. Exophthalmus. Unterfunktion (**Hypothyreose**) kann u.a. durch Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms (z.B. Autoimmunprozesse z.B. gegen TPO: Hashimoto-Thyroiditis) oder durch Störung der Hormonsynthese verursacht werden, ein häufiger Grund für Letztere ist der **Iodmangel**. Bei gestörter Synthese von T_3 und T_4 wird aufgrund der fehlenden Rück-

kopplung (vgl. Abb. 18.**2c**) vermehrt TSH sezerniert, was langfristig zur Struma führt. Schilddrüsenunterfunktion von Geburt an führt zum **Kretinismus**, verursacht z.B. durch chronischen Iodmangel (irreversible Folgen u.a. Struma, Kleinwüchsigkeit, Schwachsinn). In späteren Lebensphasen entstehende Hypothyreose führt zum **Myxödem** (typische Zeichen u.a. Mattigkeit, Apathie, langsamer Pulsschlag, teigige Schwellung der Haut).

C-Zellen

Die C-Zellen oder *parafollikulären Zellen* liegen einzeln oder zu mehreren mit den Follikelepithelzellen in einer gemeinsamen Basallamina-Umhüllung, jedoch ohne Anschluss an das Follikellumen (Abb. 18.**10**), oder sie bilden kleine eigenständige Gruppen. Ihr Hormon, das Polypeptid **Calcitonin**, wird in ultrastrukturell sichtbaren Granula gespeichert.

Die **Wirkung von Calcitonin** besteht (nur bei vorhandener Hyperkalzämie) in einer Senkung der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration durch **Hemmung der Osteoklasten** (S. 158). Bei Normokalzämie macht sich diese Calcitonin-Wirkung kaum bemerkbar, weil sie von dem antagonistischen Effekt des Parathormons (s.u.) kompensiert wird. Krankhafte Zustände, die auf Mangel oder Überproduktion des Hormons beruhen, kommen praktisch nicht vor, obwohl es einen Calcitonin-bildenden Tumor gibt, der aus C-Zellen hervorgeht (medulläres Schilddrüsenkarzinom).

18.6 Nebenschilddrüse

Die Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen, *Glandulae parathyroideae*) sind vier Organe, jeweils von der Größe einer Linse (Gewicht der Einzeldrüse ca. 40 mg), die an der Rückseite der Schilddrüse liegen. Sie sezernieren das **Parathormon** (**PTH**, Parathyrin), ein Peptidhormon, das von zentraler Bedeutung für die **konstante Einstellung der Calcium-Konzentration** in den Extrazellulärflüssigkeiten ist. Knochen und Niere sind die wichtigsten Zielgewebe von PTH. Die Hormonwirkung äußert sich in der Erhöhung des Calcium-Spiegels, die Hormonsekretion wird über einen einfachen Rückkopplungsmechanismus reguliert (extrazelluläre Ca^{2+}-Ionenkonzentration) (Abb. 18.**2b**).

Entwicklung und Lokalisation. Die Nebenschilddrüsen liegen zwischen den beiden Blättern der bindegewebigen Schilddrüsenkapsel. Die beiden oberen Nebenschilddrüsen befinden sich meist am oberen Pol der Schilddrüsenlappen und entstehen aus dem Endoderm der 4. Schlundtasche. Die beiden unteren Nebenschilddrüsen entstehen aus der dorsalen Ausstülpung der 3. Schlundtasche, sie steigen mit dem Thymus (aus dem ventralen Divertikel der 3. Schlundtasche stammend) zusammen abwärts und legen sich in der Regel dem unteren Pol der Schilddrüsenlappen an, können aber auch ektopisch liegen (z.B. am Thymus oder anderswo im Mediastinum). Außerdem können akzessorische Nebenschilddrüsen vorkommen.

Zelltypen

Histologisches Merkmal der Nebenschilddrüse sind die auffallend kleinen Epithelzellen (Abb. 18.**12**). Das Parenchym besteht aus **Hauptzellen**, die die Hormonbildner sind, und den sehr viel selteneren **oxyphilen Zellen**. Die Zellen sind in Strängen angeordnet, zwischen diesen liegen zarte Bindegewebsstraßen mit Kapillaren und **Fettzellen**, die mit steigendem Lebensalter zahlreicher werden.

Die **Hauptzellen** (Durchmesser 4–8 µm) sind polygonal und besitzen einen runden Kern. Das Zytoplasma kann blass oder stärker gefärbt sein: helle und dunkle Hauptzellen. Dieser Unterschied beruht auf dem variablen Gehalt an Glykogen und wird als Ausdruck unterschiedlicher Aktivitätszustände gedeutet. Die Glykogen-reichen, hellen Zellen sind wahrscheinlich inaktiv, denn sie enthalten wenig raues ER und wenige Hormonspeichergranula. Aber auch in den Glykogen-armen, für aktiv gehaltenen dunklen Hauptzellen sind die Hormongranula nicht so zahlreich wie in den Zellen anderer Drüsen, die Peptidhormone produzieren.

Die **oxyphilen Zellen** sind etwas größer als die Hauptzellen und ihr Kern ist kleiner. Der Grund für die Oxyphilie (Azidophilie) des Zytoplasmas ist der ungeheure Reichtum an Mitochondrien, mit denen der Zellleib regelrecht vollgestopft erscheint. Dieser Zelltyp entsteht über Zwischenformen aus den Hauptzellen und macht nur einen kleinen Anteil am Parenchym aus. Oxyphile Zellen kommen nur bei manchen Spezies vor (z.B. Mensch, Affen, Rind, Pferd); ihre Funktion ist nicht bekannt.

Die **Wirkung von Parathormon** äußert sich in der Erhöhung der Calcium-Konzentration im Blut. Das Hormon sorgt (zusammen mit Vitamin-D-Hormon, S. 462) dafür, dass der Calcium-Spiegel einen kritischen Wert nicht unterschreitet. Die Hormonwirkung beruht vor allem auf Mobilisierung von Calcium aus der Knochenmatrix und Senkung der renalen Ca^{2+}-Ausscheidung.

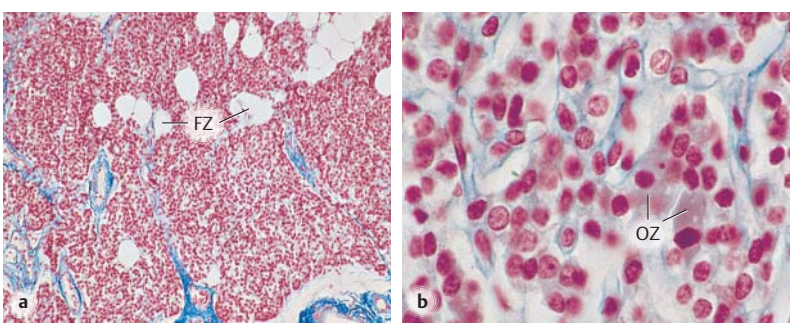


Abb. 18.**12** **Nebenschilddrüse** (Mensch). Das Organ besteht aus auffallend kleinen Epithelzellen, die meisten sind Hauptzellen. **OZ**, Oxyphile Zellen. **FZ**, Fettzellen. Azan. Vergr. 75fach (a), 500fach (b).

Die **extrazelluläre Calcium-Spiegel** wird in sehr engen Grenzen konstant gehalten (Normalwert für *Gesamt*-Calcium im Plasma um 2.5 mmol/l, davon die Hälfte ionisiert). Die Zellen der Nebenschilddrüse besitzen an der Plasmamembran einen „Ca^{2+}-Sensor", dessen Besetzung mit Ca^{2+}-Ionen zur Hemmung der Hormonausschüttung führt. Diese Hemmung entfällt, sobald die Ca^{2+}-Konzentration sinkt, und es kommt zur PTH-Sekretion. Hauptwirkorte von PTH sind Knochen und Niere.

Im **Knochen** aktiviert PTH die Osteoblasten, die ihrerseits die Entstehung und Aktivität der Osteoklasten steigern (S. 156f): Abräumung von Knochen-Extrazellulärmatrix und somit Freisetzung von Ca^{2+}. Bemerkenswert ist, dass bei intermittierender kurzer Erhöhung des PTH-Spiegels (Injektion von exogenem PTH zur Behandlung schwerer Osteoporose, S. 157) die Knochen-*bildende* Funktion der Osteoblasten mehr gefördert wird als ihre Osteoklasten-aktivierende Funktion. In der **Niere** fördert PTH die Rückresorption von Ca^{2+} und die Ausscheidung von Phosphat-Ionen. Zusätzlich stimuliert PTH in der Niere die Bildung von Vitamin-D-Hormon (Calcitriol, S. 462), welches seinerseits die Resorption von Ca^{2+} im Darm fördert.

Unter- und Überfunktion. Bei Unterfunktion oder Fehlen der Nebenschilddrüsen (**Hypoparathyroidismus**, z.B. nach unbeabsichtigter chirurgischer Entfernung im Zuge einer Schilddrüsenoperation) kommt es zur Hypokalzämie, die sich u.a. durch tetanische Anfälle bemerkbar macht: Übererregbarkeit des neuromuskulären Systems und dadurch generalisierte Muskelkrämpfe. Überfunktion (primärer **Hyperparathyroidismus**, z.B. bei einem autonomen, endokrin aktiven Tumor einer Nebenschilddrüse) führt zu erhöhtem Knochenumbau mit gesteigerter Aktivität der Osteoklasten (verstärkte Knochenresorption, Risiko der Spontanfraktur); wegen der Hyperkalzämie und entsprechender Hyperkalzurie Gefahr der Steinbildung in den Harnwegen.

18.7 Diffuses Neuroendokrines System (DNES)

Unter dem Begriff **neuroendokrine Zellen** werden heute zahlreiche Hormon-bildende Zellen zusammengefasst, die bestimmte Merkmale mit Neuronen gemeinsam haben. Es gibt eigenständige Organe, die aus neuroendokrinen Zellen bestehen (z.B. Adenohypophyse, Nebenschilddrüse). Daneben gibt es neuroendokrine Zellen, die verstreut (disseminiert) im Epithel verschiedener Organe sitzen und heute als **diffuses neuroendokrines System** (**DNES**) zusammengefasst werden. Der Magen-Darm-Trakt ist besonders reich mit verschiedenen Typen von neuroendokrinen Zellen ausgestattet; aber auch im Epithel der Atemwege und des Urogenitaltraktes kommen sie vor. Sie sezernieren je nach Zelltyp **Monoamine** (Serotonin, Histamin) und verschiedene **Peptide**. In der Pathologie spielen die Zellen des DNES eine Rolle, weil aus ihnen (oftmals endokrin aktive) Tumoren (**neuroendokrine Tumoren**) hervorgehen können.

Neuroendokrine Zellen sind allgemein durch folgende Merkmale gekennzeichnet: **(a)** Produktion und regulierte Sekretion von **Monoaminen** und/oder **Peptiden**, die zum Teil auch im Nervensystem gebildet werden und dort als Neurotransmitter oder Neuromodulatoren dienen (daher **Neuropeptide**, S. 180); **(b)** Expression von Proteinen (Chromogranin A, Synaptophysin, Neuronen-spezifische Enolase), die auch in Neuronen vorkommen. Nach diesen Kriterien gehören auch verschiedene endokrine Organe, die bereits in den vorigen Abschnitten besprochen worden sind, zum neuroendokrinen System: z.B. Hypophysenvorderlappen, Nebenschilddrüse, Nebennierenmark, Pankreasinseln, C-Zellen der Schilddrüse sowie die Merkel-Zellen der Epidermis (S. 552). Im vorliegenden Abschnitt werden diejenigen neuroendokrinen Zellen besprochen, die einzeln oder in kleinen Gruppen verstreut (daher auch *„disseminierte neuroendokrine Zellen"*) in den Oberflächenepithelien verschiedener Organe sitzen und im Wesentlichen das **diffuse neuroendokrine System** ausmachen.

Disseminierte neuroendokrine Zellen des Magen-Darm-Traktes (Enteroendokrine Zellen)

Der Gastrointestinaltrakt besitzt mehr endokrine Zellen als irgendein anderes Organsystem und weist die größte Hormonvielfalt auf. Die **enteroendokrinen Zellen** (S. 370) sitzen im Drüsenepithel des Magens sowie im Epithel von Dünn- und Dickdarm. Gemeinsames morphologisches Merkmal der enteroendokrinen Zellen (Abb. 18.**13**) sind ein breiter basaler Pol, in dem die Hormongranula liegen, und ein schmaler Apex. Je nachdem ob die Zelle mit einigen Mikrovilli das Darmlumen erreicht oder nicht, spricht man vom **offenen** oder **geschlossenen Bautyp**. Diese Charakteristika gelten auch für die verstreuten neuroendokrinen Zellen im Atem- und Urogenitaltrakt (s.u.).

Die enteroendokrinen Zellen weisen funktionell viele Ähnlichkeiten mit den Zellen der Pankreas-Inseln auf und kooperieren zum Teil auch mit diesen; beide Gruppen werden daher zum **gastro-entero-pankreatischen System (GEP-System)** zusammengefasst. Einige Mitglieder dieses Systems samt ihren wichtigsten Hormonen

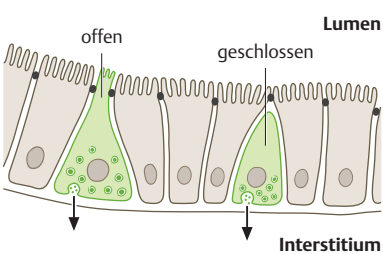


Abb. 18.**13** **Enteroendokrine Zellen** (Schema). Die Zellen vom *offenen* Bautyp haben, anders als die vom *geschlossenen* Bautyp, Verbindung zum Lumen. Im basalen Zytoplasma liegen Hormongranula, deren Inhalt an der Basalseite sezerniert wird.

sind in Tab. 18.**2** aufgelistet. Viele der Zelltypen können mehrere Peptidhormone synthetisieren.

Die meisten enteroendokrinen Zelltypen sind auf bestimmte Abschnitte des Verdauungssystems beschränkt, die D-Zellen (Somatostatin) und EC-Zellen (Serotonin) dagegen kommen im gesamten Magen-Darm-Trakt vor. Eine besonders vielfältige Kollektion von enteroendokrinen Zelltypen ist im Duodenum zu finden. Manche Enterohormone werden **endokrin**, andere **parakrin** sezerniert, alle sind an der Steuerung der gastrointestinalen Funktionen beteiligt (z.B. Sekretions- und Resorptionsaktivität, Motilität, Durchblutung). Die **Aktivierung** der entero-

Tab. 18.**2** **Neuroendokrine Zellen im gastro-entero-pankreatischen System** (Auswahl)

Zelltyp	***Lokalisation***	***Hormon***[1]	***Wirkungen*** (Auswahl)
A	Inseln	**Glucagon**	Blutzuckerspiegel ↑
B	Inseln	**Insulin**	Blutzuckerspiegel ↓
D	Inseln, Magen, Dünn- u. Dickdarm	**Somatostatin**	Hemmung anderer endokriner und exokriner Zellen
EC[2]	Magen, Dünn- u. Dickdarm	**Serotonin** und verschiedene Peptide	Darmmotilität ↑
ECL[3]	Magen (Corpus/Fundus)	**Histamin**	Magensäureproduktion ↑
G	Magen (Pars pylorica), Duodenum	**Gastrin**	Magensäureproduktion ↑ Pepsinogensekretion ↑ Stimulus für ECL-Zellen
I	Dünndarm	**Cholecystokinin** (CCK) = Pankreozymin	Gallenblase: Kontraktion Sphincter Oddi: Erschlaffung Pankreas: Enzymsekretion ↑
K	Dünndarm	**GIP**[4]	Insulinfreisetzung ↑ Magensäureproduktion ↓
L	Dünn- u. Dickdarm	**GLP-1**[5]	Insulinfreisetzung ↑
S	Dünndarm	**Sekretin**	Pankreas, Duodenaldrüsen und Gallengänge: Sekretion von H_2O und HCO_3^- ↑

[1] Die meisten Zelltypen können mehrere Hormone synthetisieren; nur das jeweils vorherrschende Hormon ist hier genannt
[2] EC = enterochromaffin cell
[3] ECL = EC-like
[4] GIP = glucose-dependent insulinotropic peptide = gastric inhibitory peptide
[5] GLP-1 = glucagon-like peptide 1

endokrinen Zellen erfolgt wahrscheinlich durch Reize aus der Umgebung: chemische Reize (z.B. pH oder Chymusbestandteile) für die Zellen des offenen Bautyps; physikalische Reize (z.B. Dehnung der Wand) für die Zellen des geschlossenen Bautyps; außerdem durch klassische Neurotransmitter sowie Neuropeptide aus dem vegetativen und enterischen Nervensystem (ENS, S. 369).

Ein weiterer Regulierungsmechanismus besteht in der Beeinflussung eines enteroendokrinen Zelltyps durch einen anderen. Beispiele (S. 377): Gastrin (aus G-Zellen) stimuliert auf endokrinem Weg die ECL-Zellen zur Histaminsekretion (→ Stimulation der Parietalzellen zur HCl-Sekretion); andererseits hemmt Somatostatin (D-Zellen) auf parakrinem Weg die G- und ECL-Zellen.

Disseminierte neuroendokrine Zellen in anderen Organen

Im Epithel des **Bronchialbaumes** kommen neuroendokrine Zellen vor, teils solitär, teils als Zellgruppen (Neuroepitheliale Körperchen). Sie synthetisieren Serotonin und verschiedene Peptide, ihre Funktion ist nicht ausreichend geklärt (Näheres S. 340). Im **Urogenitaltrakt** weisen Urethra, Urethraldrüsen und die akzessorischen Geschlechtsdrüsen neuroendokrine Zellen auf (Serotonin, einige Peptide). Ihre physiologische Funktion ist nicht genau bekannt. Die Merkel-Zellen der **Epidermis** (S. 552) werden auch zu den neuroendokrinen Zellen gezählt.

Neuroendokrine Tumoren (auch Karzinoidtumoren genannt) leiten sich von Zellen des DNES ab. Sie sind potenziell maligne, meist sitzen sie im Darm (am häufigsten in der Appendix), seltener in Pankreas, Lunge, Magen und anderen Organen. Sie können die verschiedensten Peptide (meist mehrere in derselben Zelle) synthetisieren. In manchen Fällen machen sie sich durch die Folgen einer unkontrollierten Hormonsekretion bemerkbar: z.B. **Gastrinom** → Hyperazidität, rezidivierende Duodenalgeschwüre (Zollinger-Ellison-Syndrom); **Insulinom** → Anfälle von Hypoglykämie; **Karzinoid-Syndrom** durch Hypersekretion von Serotonin → „Flush-Symptomatik“ und Durchfälle. – Ein hochgradig maligner Tumor, der sich ebenfalls von Zellen des DNES ableitet, ist das mit dem Rauchen assoziierte **kleinzellige Bronchialkarzinom** (S. 340).

18.8 Pinealorgan

Das ca. 0,6 cm lange Pinealorgan (Zirbeldrüse, *Corpus pineale, Glandula pinealis, Epiphysis cerebri*) entsteht als dorsale Ausstülpung des Zwischenhirndachs und ist von weicher Hirnhaut umgeben. Die organtypischen Zellen sind **Pinealozyten**. Sie sezernieren bei **Dunkelheit Melatonin** ins Blut und in den Liquor, bei Licht sistiert die Sekretion. Melatonin soll Einfluss auf den Rhythmus biologischer Prozesse haben.

Die **Pinealozyten** entsprechen stammesgeschichtlich modifizierten Photorezeptorzellen, sind aber bei Säugern nicht mehr lichtempfindlich. Es sind epitheloide Zellen, die in einem Gerüst von Astrozytenfortsätzen (*interstitiellen Zellen*) liegen. Sie tragen lange Fortsätze, die mit einer Auftreibung in der Umgebung von Kapillaren enden (nur in Versilberungspräparaten sichtbar).

Das Hormon der Pinealozyten, **Melatonin** (ein lipophiles Serotonin-Derivat), wird nur bei **Dunkelheit** synthetisiert und dann sofort ins Blut und in den Liquor freigesetzt. Der Stimulus „Dunkelheit" erreicht die Pinealozyten von der Netzhaut aus über verschlungene neuronale Wege schließlich in Form einer **noradrenergen** Innervation: Retina → Nucleus suprachiasmaticus (**SCN**, Sitz der **„biologischen Uhr"**, S. 425) → Nucleus paraventricularis → präganglionäre Sympathikus-Neurone (oberes Thorakalmark) → Umschaltung auf postganglionäre Neurone im Ganglion cervicale superius; deren noradrenerge Axone enden an den Pinealozyten.

Die **biologische Bedeutung** von Melatonin ist nicht völlig geklärt. **Melatonin-Rezeptoren** gibt es besonders reichlich im **SCN**. Man nimmt daher an, dass das Pinealorgan – in Abhängigkeit von der Hell/Dunkel-Periodik – durch Rückwirkung auf den SCN den Rhythmus biologischer Vorgänge beeinflussen kann.

Die Epiphyse des Erwachsenen enthält extrazelluläre Konkremente aus organischem Material und Calciumverbindungen (histologisch **Corpora arenacea**). Ihre Entstehung ist unklar. Eine *praktische Bedeutung* gewinnen diese Konkremente dadurch, dass sie auf Röntgenbildern sichtbar sind und dadurch die Epiphyse zu einer intrakraniellen Orientierungsmarke machen.

Mikroskopierhilfe endokrine Organe

Die Erkennung der meisten endokrinen Organe ist einfach. Verwechslungsmöglichkeiten gibt es kaum.

Hypophyse: Im Sagittalschnitt typische Gliederung in Vorder- (VL), Mittel- und Hinterlappen (HL). VL: azidophile Zellen >> basophile Zellen. HL: bei menschlichem Material meist schlechte Strukturerhaltung. Zellen des HL: Pituizyten, Kapillarendothel. Herring-Körper nur bei Spezialfärbungen zu erkennen.

Nebenniere: Zonengliederung der Rinde; Mark (bei menschlichem Material oft schlechte Strukturerhaltung). Bei Tangentialschnitten, die nur Zona fasciculata enthalten, wird man an braunes (plurivakuoläres) Fettgewebe erinnert.

Schilddrüse: Follikel.

Nebenschilddrüse: Dicht gelagerte, sehr kleine Epithelzellen; Fettzellen; keine auffällige Gliederung des Organs. Gerade das „uncharakteristische, langweilige" Aussehen ist typisch für dieses Organ, man muss nur daran denken!

19 Harnorgane

Die paarigen **Nieren** sind die Harn-bereitenden Organe. **Nierenbecken, Harnleiter, Harnblase** und **Harnröhre** werden als ableitende Harnwege zusammengefasst. Der Harn ist zusammen mit der Galle (S. 403) das wichtigste Medium zur Ausscheidung von wasserlöslichen Abfallprodukten des Stoffwechsels. Daher ist die Niere in erster Linie ein lebenswichtiges **Ausscheidungsorgan**. Zugleich ist sie wesentlich an der Regulation des Salz- und Wasser- sowie des Säure-Basen-Haushaltes beteiligt. Außerdem hat die Niere **endokrine Funktion**; sie bildet u.a. Renin, Erythropoietin und Calcitriol.

Die Funktionseinheit der Niere ist das **Nephron** (ca. $1{,}4 \times 10^6$ Nephrone pro Niere). Dieses kann grob in zwei Abschnitte gegliedert werden (Abb. 19.**1**). (1) **Nierenkörperchen**: eine Filtervorrichtung, in der unter Druck Wasser und darin gelöste niedermolekulare Bestandteile aus dem Blut abfiltriert werden. Große Moleküle (z.B. Plasmaproteine) werden durch die **Blut-Harn-Schranke** im Blut zurückgehalten. Das Ultrafiltrat wird in einem Hohlraum (*Bowman-Kapsel)* aufgefangen (**Primärharn**, in beiden Nieren zusammen ca. 180 l/Tag). (2) **Nierenkanälchen**: ein mehrere Zentimeter langes Epithelrohr, das sich an die Bowman-Kapsel anschließt. Es besteht aus verschiedenen, hintereinander geschalteten Segmenten, die teils gewunden, teils gerade verlaufen. Die Epithelien der Nierenkanälchen holen über 99 % des Wassers und viele gelöste Bestandteile des Primärharns wieder zurück (Resorption) und fügen andere Stoffe hinzu (Sekretion). So entsteht bei der Passage durch die Nierenkanälchen allmählich der **Endharn** (ca. 1,8 l/Tag). Er gelangt in das Nierenbecken, wird durch den **Harnleiter** in die **Harnblase** geführt und schließlich durch die **Harnröhre** nach außen entleert.

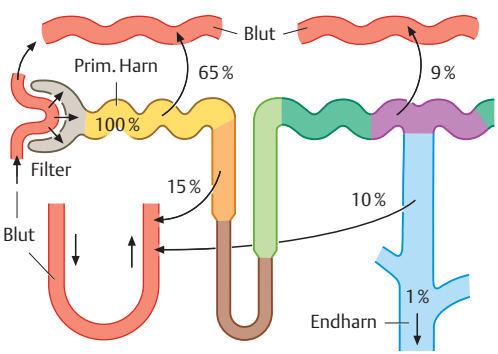


Abb. 19.**1** **Prinzip der Harnbereitung** (stark vereinfacht). Dargestellt ist eine Filterstation (Nierenkörperchen) und ein Nierenkanälchen. Blutgefäße rot; Farben der Tubulus-Segmente wie in Abb. 19.**3**. Reduktion des Primärharnvolumens (100 % = 180 l/Tag) auf 1 %, mit Angaben zur Wasserrückgewinnung in den einzelnen Tubulus-Segmenten.

19.1 Niere

Makroskopische Gliederung. Die Niere (*Ren*, gr.: Nephros) wiegt ca. 150 g. Sie ist von einer bindegewebigen Kapsel und einer Fettgewebskapsel umgeben. Die Bucht der Niere (*Sinus renalis*) im Hilumbereich ist mit Fettgewebe ausgefüllt, in das das Nierenbecken eingebettet ist. Auf Frontalschnitten durch die menschliche Niere erkennt man mehrere (meist 6–8) gleichartige Einheiten (*Lobi renales)*, die jeweils in Mark (*Medulla*) und Rinde (*Cortex)* gegliedert sind (Abb. 19.**2**).

Das **Mark** hat die Form einer Pyramide (*Markpyramide*), deren Spitze (**Papille**) in einen Kelch des Nierenbeckens ragt. Die freie Oberfläche der Papillen ist von den Mündungen der Nierenkanälchen durchsetzt. Hier wird der Endharn in das Nierenbecken entlassen.

Die **Rinde** bedeckt als ca. 1 cm breiter Streifen die Basis der Markpyramiden und setzt sich als *Columnae renales* auch zwischen die Pyramiden fort. Von der Basis jeder Pyramide erstrecken sich **Markstrahlen** in die Rinde. Die Rindengebiete, die nicht von Markstrahlen eingenommen werden, bilden insgesamt das **Rindenlabyrinth**.

Der entwicklungsgeschichtlich bedingte **multipapilläre** Bau der menschlichen Niere (mehrere Nierenanlagen wachsen prä- und postnatal zu einem Organ zusammen) lässt die Anatomie des Organs recht kompliziert erscheinen. Kleine Säuger haben *unipapilläre Nieren*, die im Prinzip gleichartig gebaut, aber leichter zu überschauen sind (oft als Kurspräparate verwendet).

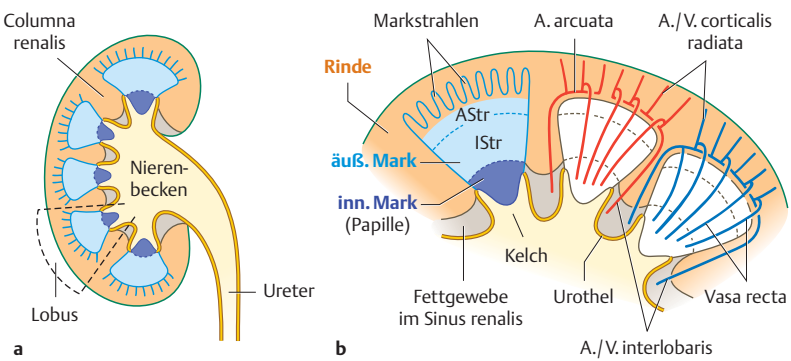


Abb. 19.**2** **a** **Makroskopische Gliederung der menschlichen Niere**. Bedeutung der Farben wie in b. **b** **Mikroskopische Gliederung und Gefäßarchitektur**. Die interlobären Blutgefäße treten vom Sinus renalis (*grau*) aus in das Nierenparenchym ein. **AStr** und **IStr**, Außen- und Innenstreifen des äußeren Markes. Nierenbecken und Ureter sind mit Urothel ausgekleidet (*gelb*). Lumen *hellgelb*. Capsula fibrosa der Niere *grün*.

19.1.1 Die mikroskopischen Bauelemente

Die wesentlichen Strukturen des Nierenparenchyms sind die Nierenkörperchen, die Nierenkanälchen (*Tubuli renales*) und die Blutgefäße im Interstitium (Abb. 19.**1**, 19.**3**, 19.**4**). Die mikroskopische Bau- und Funktionseinheit ist das **Nephron**. Es besteht aus dem **Nierenkörperchen** und den sich daran anschließenden Segmenten des **unverzweigten Tubulus**, der in ein **Sammelrohr** mündet; dieses nimmt den Harn von ca. 11 unverzweigten Tubuli auf. Mehrere Sammelrohre wiederum fusionieren wiederholt zu größeren Gängen, woraus schließlich die *Ductus papillares* hervorgehen, die auf der Papillenoberfläche münden.

Entwicklung. Vor Entstehung der definitiven Niere (Nachniere, Metanephros) gibt es die Vorniere, die bald wieder verschwindet, und die **Urniere**, deren Kanälchen und **Urnierengang** (**Wolff-Gang**) sich beim männlichen Organismus zu den ableitenden Samenwegen entwickeln (S. 478). Für die Nachniere ist die **Ureterknospe** wichtig, die vom kaudalen Bereich des Wolff-Gangs aus in das **metanephrogene Blastem** einwächst (s. Embyologie-Bücher). Die Ureterknospe liefert den Hauptteil der ableitenden Harnwege und die Sammelrohre. Die blinden Enden der sich verzweigenden Sammelrohre induzieren im Blastem die Bildung aller unverzweigten Nephronabschnitte. Der Anschluss an die Sammelrohre wird durch die Verbindungstubuli hergestellt.

Nierenkörperchen

Das Nierenkörperchen (Durchmesser ca. 0,2 mm) besteht aus einem Kapillarknäuel (**Glomerulus**), das von einer doppelwandigen Kapsel (Bowman-Kapsel) umfasst wird (Abb. 19.**1**, 19.**3**, 19.**5**, 19.**6**). Rückgrat des Glomerulus ist das **Mesangium**, an dem die Kapillarschlingen befestigt sind. Blutzufluss und -abfluss erfolgen durch die **Arteriola** (das **Vas**) **afferens** und **Arteriola** (**Vas**) **efferens** (s.u.). Ein- und Austritt der beiden Arteriolen liegen nahe beieinander und markieren den **Gefäßpol** des Nierenkörperchens.

Die **Bowman-Kapsel** kann man sich als ehemals bläschenförmigen blinden Tubulusanfang vorstellen, der während der Entwicklung vom Kapillarknäuel eingestülpt wurde. Dadurch entsteht ein doppelwandiges Gebilde mit einem inneren *viszeralen Blatt*, das dem Kapillarknäuel anliegt, und einem äußeren *parietalen Blatt*; beide gehen am Gefäßpol ineinander über (Abb. 19.**3**, Einsatzbild). Zwischen den beiden Blättern verbleibt ein schmales Lumen, der **Kapselraum**, der sich in den Tubulus fortsetzt. Der Abgang des Tubulus markiert den **Harnpol** des Nierenkörperchens, er liegt stets dem Gefäßpol gegenüber. Das viszerale Blatt der Bowman-Kapsel besteht aus spezialisierten Epithelzellen (**Podozyten**, S. 454) und bildet zusammen mit der Kapillarwand den Filter zwischen Blut- und Harnkompartiment (**Blut-Harn-Schranke**, S. 455). Das parietale Blatt kleidet den Kapselraum aus, in dem der Primärharn aufgefangen wird.

Nierenkanälchen

Das Nierenkanälchen besteht aus einschichtigem Epithel und ist in mehrere Segmente gegliedert, die sich bezüglich ihrer Verlaufsweise und der Gestalt der Epithelzellen unterscheiden. Dies wird im Folgenden am Beispiel eines juxtamedullären Nephrons beschrieben (Abb. 19.**3**).

- Der **proximale Tubulus** entspringt am Harnpol der Bowman-Kapsel. Er besteht aus einem gewundenen Teil (*Pars convoluta*), der ausschließlich im Rindenlabyrinth (s.u.) liegt, und einem geraden Teil (*Pars recta*), der nur im Mark lokalisiert ist. Er setzt sich fort in den
- **Intermediärtubulus**, der im Mark weiter abwärts (*Pars descendens*) und nach einer U-Kurve wieder aufwärts zieht (*Pars ascendens*). Er wird fortgesetzt durch den

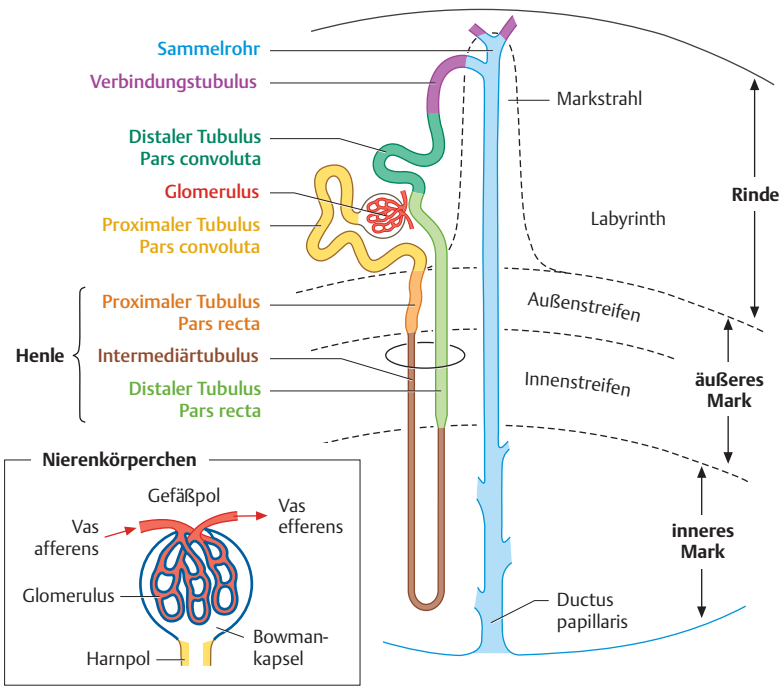


Abb. 19.3 **Nierenkörperchen und Tubulus-Segmente**, dargestellt am Beispiel eines juxtamedullären Nephrons. Die Henle-Schleife ist durch einen Ring markiert, ihre Bestandteile sind angegeben. **Einsatzbild**: Parietales und viszerales Blatt der Bowman-Kapsel (*blau*) gehen am Gefäßpol ineinander über.

- **distalen Tubulus**. Dieser steigt zunächst mit einem geraden Teil (*Pars recta*) im Mark weiter auf, berührt mit einem kleinen Fleck (*Macula densa*) den Gefäßpol „seines" Glomerulus und geht in einen gewundenen Teil (*Pars convoluta*) über, der ausschließlich im Rindenlabyrinth liegt. Darauf folgt der
- **Verbindungstubulus**. Jeweils mehrere Verbindungstubuli münden in ein
- **Sammelrohr**, das stets ganz oben im Markstrahl beginnt. Ein Sammelrohr nimmt etwa 11 Verbindungstubuli auf und durchzieht dann ohne weitere Zuflüsse das äußere Mark. Im inneren Mark kommt es zu etwa 8 Fusionen zwischen Sammelrohren, bis daraus ein Ductus papillaris entstanden ist.

Alternative Bezeichnungen. Die gewundenen Anteile des proximalen bzw. des distalen Tubulus werden oft als **proximales** bzw. **distales Konvolut** bezeichnet. Die geraden Teile des Nephrons, die miteinander eine haarnadelartige Schleife bilden,

Tab. 19.1 **Terminologie der Nierenhistologie**

*Bezeichnung in der Histologie**		*Übliche Bezeichnung in der Physiologie*	*Empfohlene Bezeichnung***	*Internationale Abkürzung*
Proximaler Tubulus	Pars convoluta	Proximales Konvolut	**P**roximal **C**onvoluted **T**ubule	PCT
	Pars recta	Henle-Schleife (Henle's loop)	**P**roximal **S**traight **T**ubule	PST
Intermediärtubulus	Crus descendens		**D**escending **T**hin **L**imb of Henle's loop	DTL
	Crus ascendens		**A**scending **T**hin **L**imb of Henle's loop	ATL
Distaler Tubulus	Pars recta		**T**hick **A**scending **L**imb of Henle's loop	TAL
	Pars convoluta	Distales Konvolut	**D**istal **C**onvoluted **T**ubule	DCT
Verbindungstubulus***			**Co**nnecting **T**ubule	CNT
Sammelrohr		Sammelrohr	**C**ollecting **D**uct	CD

* Terminologia histologica (2008)
** Von der Renal Commission of the International Union of Physiological Sciences (1988) für die wissenschaftliche Verständigung auf dem Gebiet der Nierenphysiologie empfohlen
*** Manche Autoren zählen den Verbindungstubulus zum „spät-distalen Tubulus". Das kann zu Missverständnissen führen. Nach den Empfehlungen der Renal Commission sollte man ihn zum Sammelrohrsystem rechnen.

werden als **Henle-Schleife** (bestehend aus ab- und aufsteigendem Schenkel) zusammengefasst. Diese besonders in der Physiologie üblichen Bezeichnungen überlappen sich mit denen der Anatomie; beide Nomenklaturen haben ihre Berechtigung und ergänzen einander bei der Beschreibung der vielfältigen Nierenfunktionen. Sie werden im vorliegenden Kapitel nebeneinander verwendet. In Tabelle 19.**1** sind die verschiedenen Bezeichnungen zusammengefasst (einschließlich der in der Nierenforschung international üblichen Begriffe und Abkürzungen).

Topographische Verteilung der Bauelemente

Alle Tubulusabschnitte sind nach einem strengen Muster im Nierenparenchym angeordnet. Die Übergänge von einem Tubulussegment in das nächste liegen für die meisten Nephrone jeweils in einer gemeinsamen Ebene. Hierdurch kommen die bereits makroskopisch sichtbaren Grenzen zwischen Rinde und Mark zustande sowie zusätzliche Grenzlinien, durch die das Mark weiter untergliedert wird (Abb. 19.**3**, 19.**4**).

Das **Rindenlabyrinth** enthält sämtliche Nierenkörperchen und sämtliche proximalen und distalen Konvolute. Die **Mark-Rinden-Grenze** wird durch den Wechsel zwischen gewundenen und geraden Segmenten der proximalen Tubuli hervorgerufen. Die Höhenlokalisation eines Nierenkörperchens innerhalb der Rinde entscheidet über die Lokalisation und Länge der zu ihm gehörenden Henle-Schleife (s.u.). Nach der Lage der Nierenkörperchen wird zwischen juxtamedullären, auf halber Höhe beginnenden und oberflächlichen Nephronen unterschieden (Abb. 19.**4**). Die letzteren beiden werden im Folgenden vereinfacht als „oberflächliche Nephrone" zusammengefasst.

Die **Markstrahlen** gehören zwar topographisch zur Rinde, nach ihren histologischen Bestandteilen entsprechen sie aber dem Mark. Sie enthalten (1) die kortikalen Abschnitte aller Sammelrohre, (2) die Henle-Schleifen (oder zumindest Schleifenanteile) der oberflächlichen Nephrone.

Das **Mark** enthält die medullären Abschnitte des Sammelrohrsystems und die Henle-Schleifen, soweit sie nicht in den Markstrahlen liegen. Das Mark ist weiter untergliedert in **äußeres Mark** (Außenzone), bestehend aus *Außenstreifen* und *Innenstreifen,* und **inneres Mark** (Innenzone). Die Grenze zwischen Außen- und Innenstreifen wird durch den plötzlichen Übergang der geraden proximalen Tubuli in die Intermediärtubuli hervorgerufen. Die Grenze zwischen dem Innenstreifen des äußeren Markes und dem inneren Mark entsteht durch den Beginn der geraden distalen Tubuli (Abb. 19.**3**, 19.**12**).

Teile der Henle-Schleife. Die Henle-Schleifen sind unterschiedlich lang (Abb. 19.**4**). Die *juxtamedullären Nephrone* bilden **lange Schleifen**, deren Scheitelpunkte in verschiedenen Tiefen des inneren Markes liegen. Sie bestehen aus folgenden Teilen: *Dicker absteigender Schenkel* = Pars recta des proximalen Tubulus; *dünner absteigender* und *dünner aufsteigender Schenkel* = Intermediärtubulus; *dicker aufsteigender Schenkel* = Pars recta des distalen

Tubulus. Die oberflächlichen Nephrone bilden meist **kurze Schleifen**. Diese haben ihren Scheitelpunkt entweder irgendwo im äußeren Mark (meist im Innenstreifen) oder in den Markstrahlen. Die besonders kurzen, auf die Markstrahlen beschränkten Schleifen sind eine Besonderheit der menschlichen Niere. Für alle *kurzen* Schleifen gilt, dass der Intermediärtubulus nur an der Bildung des *ab*steigenden Schenkels teilnimmt, während der aufsteigende Schenkel ganz vom distalen Tubulus gestellt wird. Die kurzen Schleifen sind gegenüber den langen weit in der Überzahl (beim Menschen um ca. das 5fache).

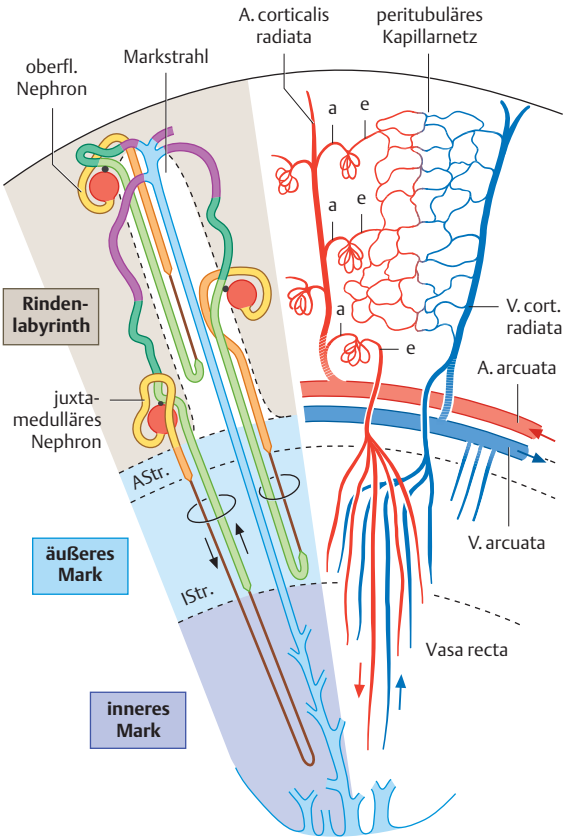


Abb. 19.4 **Lage der Tubulus-Segmente** in Abhängigkeit von der Position des Nephrons. Farben der Nierenkanälchen wie in Abb. 19.3. **Rechte Bildhälfte: Gefäßarchitektur**. **a** und **e**, Vas afferens und efferens. Das peritubuläre Kapillarnetz des Markes ist nicht gezeigt. **AStr.**, **IStr.**, Außen- bzw. Innenstreifen. Näheres s. Text.

Lichtmikroskopische Merkmale der Tubulussegmente. Die **proximalen** und **distalen Tubuli** (sowohl gewundene als auch gerade Anteile) besitzen kubisches Epithel, das eine basale Streifung (s.u. und S. 15) aufweist. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal des *proximalen* Tubulus gegenüber allen anderen Tubuli ist der hohe *Bürstensaum* (Abb. 19.**6,** 19.**10**). Er ist in menschlichem, postmortal gewonnenem Gewebsmaterial meist schlecht erhalten; der apikale Pol der Zellen wirkt dann ausgefranst, während das Epithel des distalen Tubulus klar begrenzt ist (Abb. 19.**5**). Die **Intermediärtubuli** sind die dünnsten Kanälchen mit dem niedrigsten Epithel und dürfen nicht mit Kapillaren verwechselt werden. Die meisten Zellen des **Sammelrohres** erscheinen hell, das Lumen ist klar begrenzt. Epithelhöhe und Kaliber der Sammelrohre nehmen beim Abstieg durch das innere Mark stetig zu.

Gefäßarchitektur

Die großen Zweige der *A. renalis* geben im Sinus renalis die *Aa. interlobares* ab, die in die Columnae renales eintreten und sich in die *Aa. arcuatae* fortsetzen (Abb. 19.**2**, 19.**4**). Diese entsenden die *Aa. corticales radiatae*, die zwischen den Markstrahlen aufwärts ziehen. Aus ihnen (und teils schon aus den Aa. arcuatae und interlobares) entspringen die *Vasa afferentia* für die Glomeruli.

Die Gefäßarchitektur der Niere weist eine Besonderheit auf: Das Blut muss **zwei Kapillarbetten** nacheinander durchlaufen, ehe es die ableitenden Venen erreicht. Das 1. Bett umfasst die Gesamtheit der Kapillarschlingen aller Glomeruli. Da jedes Kapillarknäuel zwischen zwei Arteriolen eingeschaltet ist, herrscht darin

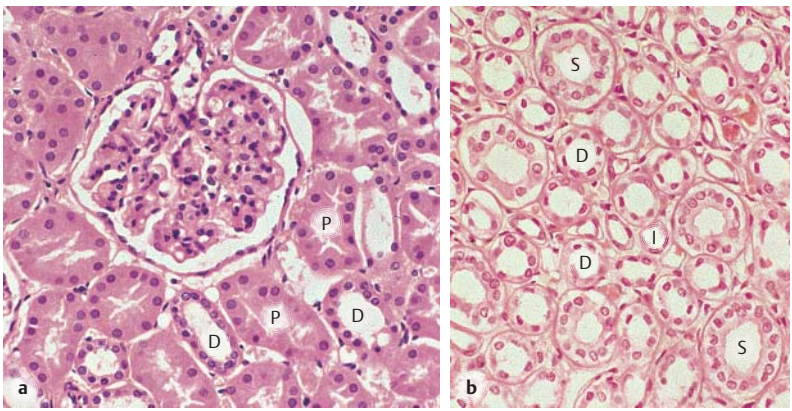


Abb. 19.**5** **Menschliche Niere**, Paraffinschnitte. **a** Rindenlabyrinth. In der Mitte ein Nierenkörperchen (Gefäßpol angeschnitten). **P** und **D**, proximaler und distaler Tubulus (jeweils Pars convoluta). **b** Innenstreifen des äußeren Markes. **D**, distaler Tubulus (Pars recta). **I**, Intermediärtubulus. **S**, Sammelrohr. H.E. Vergr. 200fach.

ein für Kapillaren ungewöhnlich hoher Druck (ca. 55 mm Hg gegenüber dem mittleren Druck von 25 mm Hg in üblichen Kapillaren). Das 2. Bett besteht aus den peritubulären Kapillarnetzen von Rinde und Mark; in ihnen herrscht ein ungewöhnlich niedriger Druck (15 mm Hg).

Aus **oberflächlichen Glomeruli** gelangt das Blut in das Kapillarnetz der **Rinde** und wird über *Vv. corticales radiatae* in die *Vv. arcuatae* abgeführt. Das Blut aus **juxtamedullären Glomeruli** ist für das **Mark** bestimmt, dessen Gefäße sämtlich den Wandbau von Kapillaren aufweisen. *Absteigende Vasa recta* ziehen durch die Markzonen, manche bis zur Papillenspitze. Aus ihnen gehen auf allen Ebenen Äste zum peritubulären Kapillarnetz des Markes ab. Über *aufsteigende Vasa recta* gelangt das Blut zurück in abführende Venen.

Für die Nierenfunktion ist die enge topographische Beziehung zwischen Gefäßen und Tubuli wichtig (Abb. 19.**1**, 19.**4**): Das kortikale Kapillarnetz nimmt das im proximalen Konvolut resorbierte Wasser (ca. 65 % des Primärharns) in Empfang. Die in *Gefäßbündeln* zusammengefassten Vasa recta des Markes bilden Schleifen parallel zu den Henle-Schleifen. Die Architektur und Permeabilität der Vasa recta ermöglichen einen **Gegenstromaustausch** von Wasser zwischen den ab- und aufsteigenden Gefäßen, was für die Harnkonzentrierung wichtig ist (s. u).

Das **Endothel** des 2. Kapillarbettes ist überwiegend **fenestriert** (Fenster mit Diaphragma) und gut wasserdurchlässig. Auch die Wände der Vv. corticales radiatae und der aufsteigenden Vasa recta sind wie die von fenestrierten Kapillaren gebaut. Das nicht-fenestrierte Endothel der absteigenden Vasa recta ist aufgrund des Wasserporen-Proteins **Aquaporin 1** (S. 101) ebenfalls wasserdurchlässig.

Interstitium

Die Niere ist arm an Bindegewebe, die Nierenkörperchen und -kanälchen sind nur von feinen retikulären Fasern umsponnen (Abb. 8.**5a**, S. 119). Lediglich die Adventitia der Arterien bildet Bindegewebsstraßen, in denen auch Lymphgefäße und vegetative Nervenfasern verlaufen. In der Rinde liegen einige Fibroblasten und Makrophagen, im Übrigen werden die Zwickel zwischen den Tubuli von Kapillaren eingenommen. Das **innere Mark** weist zwei Besonderheiten auf: Der Extrazellulärraum ist weit und enthält *sulfatierte Proteoglykane* in hoher Konzentration. Die interstitiellen Zellen sind wie Leitersprossen zwischen den längs verlaufenden Kanälchen und Gefäßen ausgespannt; sie weisen viele Fetttröpfchen auf und synthetisieren *Prostaglandine*.

19.1.2 Feinbau der Niere: Struktur-Funktions-Beziehungen

Feinbau der Nierenkörperchen

Das **parietale Blatt der Bowman-Kapsel** (Abb. 19.**6**) besteht aus einschichtigem, flachem Epithel, das von einer Basallamina und einem Netz aus retikulären Fasern unterlagert ist. Diese Wand muss dem Druck, der im Kapselraum herrscht (ca. 15 mm Hg), standhalten. Zum **Glomerulus** werden in der anatomischen Termi-

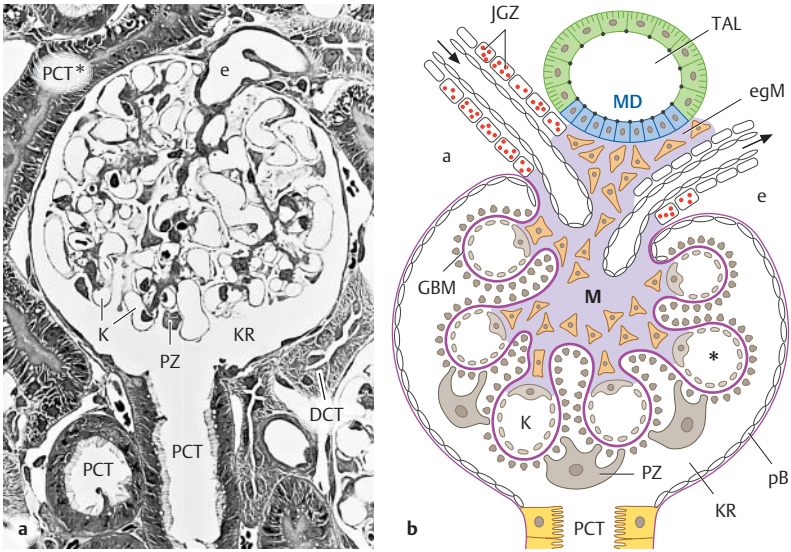


Abb. 19.6 **Nierenkörperchen**, Semidünnschnitt (Ratte) **a** und Schema **b**. Die glomeruläre Basalmembran (**GBM**) ist als pupurfarbenes Band dargestellt. **a** und **e**, Vas afferens und efferens. **DCT**, distaler gewundener Tubulus (Abkürzung s. Tab. 19.**1**, S. 447). **egM**, extraglomeruläres Mesangium. **JGZ**, juxtaglomeruläre Zellen mit Renin-haltigen Granula. **K**, Kapillare. **KR**, Kapselraum. **M**, Mesangium. **MD**, Macula densa. **pB**, parietales Blatt der Bowman-Kapsel. **PCT**, proximaler gewundener Tubulus. PCT* mit kollabiertem Lumen (Fixationsartefakt); der Bürstensaum *scheint* das Lumen zu verlegen. **PZ**, Podozyt. **TAL**, dicker aufsteigender Schenkel (= Pars recta des distalen Tubulus). Die durch * markierte Kapillare ist in Abb. 19.**9b** vergrößert gezeigt. Färbung Hämatoxylin-Säurefuchsin. Vergr. 300fach.

9

nologie üblicherweise folgende Strukturen gezählt: Kapillarknäuel, glomeruläre Basalmembran (GBM), Podozyten (= viszerales Blatt der Bowman-Kapsel) und Mesangium. In anderen medizinischen Disziplinen ist mit „Glomerulus" meist das ganze Nierenkörperchen gemeint.

Das Knäuel besteht aus ca. 30 verzweigten, anastomosierenden Kapillarschlingen. Jede **Kapillare** (Abb. 19.**6** bis 19.**9**) ragt mit dem größten Teil ihrer Zirkumferenz in den Harnraum, diese Front ist Teil der *Blut-Harn-Schranke* (s.u.). Die „Rückseite" der Kapillare ist dem Mesangium zugewandt und dient ihrer Verankerung. Das Endothel besitzt **Fenster** (Durchmesser 50–100 nm) *ohne* Diaphragma. Die lumenwärtige Plasmamembran des Endothels trägt eine negativ geladene **Glykokalyx**, die schätzungweise 400–500 nm dick ist und auch die Fensteröffnungen überdeckt.

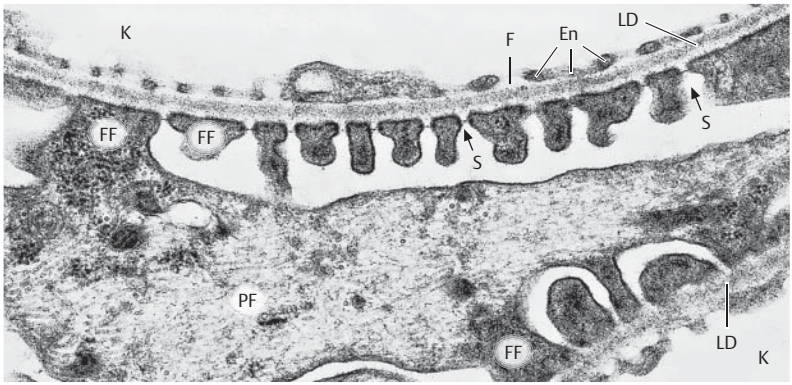


Abb. 19.7 **Blut-Harn-Schranke** (EM, Ratte). **En**, Endothel. **F**, Fenster. **K**, Kapillare. **LD**, Lamina densa der Basalmembran. **PF**, Primärfortsatz eines Podozyten. **FF**, Fußfortsätze, an der Basalmembran verankert. Die Filtrationsschlitze (**S**) zwischen den FF sind durch ein Schlitzdiaphragma überbrückt. Der Podozyt im Bild ist mit zwei verschiedenen Kapillaren verbunden. Vergr. 25 000fach.

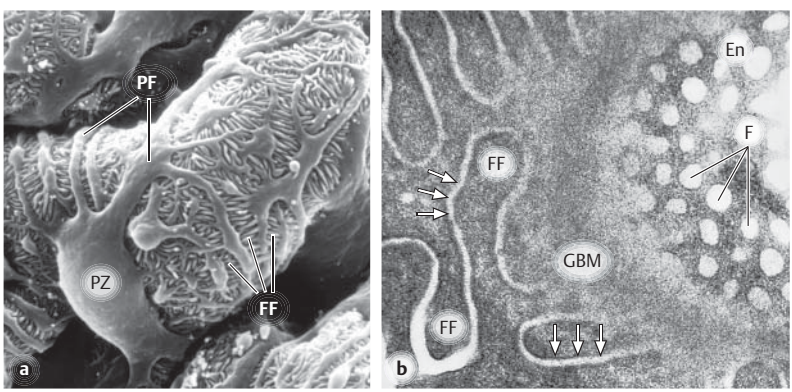


Abb. 19.8 **a Podozyt in Aufsicht** (Raster-EM). **PZ**, **PF**, **FF**, Zellleib, Primärfortsätze und Fußfortsätze des Podozyten. **b** Schrägschnitt durch die Blut-Harn-Schranke. **En**, Endothel mit Fenstern (**F**). **GBM**, glomeruläre Basalmembran. **Pfeile** weisen auf die Filtrationsschlitze zwischen den interdigitierenden FF. Aufnahme a: W. Kriz, Anat. Inst., Heidelberg. Vergr. 3800fach (a); 27 500fach (b).

Die **glomeruläre Basalmembran (GBM)** liegt zwischen Kapillarendothel bzw. Mesangium einerseits und Podozyten andererseits. Das Grundgerüst wird von der *Lamina densa* (Dicke beim Menschen ca. 300 nm) dargestellt, einem molekularen Netz aus Kollagen Typ IV, Laminin 11, Proteoglykanen und anderen Komponenten (S. 129). Die Lamina densa ist flankiert von der *Lamina rara interna* (Richtung Endothel) und der *Lamina rara externa* (Richtung Podozyten). In die nur scheinbar leeren Laminae rarae ragen Moleküle hinein: (a) Zelladhäsionsproteine (u.a. Integrine) zur Verankerung der Endothelzellen und der Podozyten; (b) Heparansulfat-Proteoglykane (z.B. Agrin), die an der Lamina densa befestigt sind und der GBM eine stark negative Ladung verleihen. Am ständigen Umsatz der GBM sind alle Anrainer (Podozyten, Mesangiumzellen, Gefäßendothelien) beteiligt. Neusynthese: hauptsächlich Podozyten, in zweiter Linie Endothelzellen. Abbau: Mesangiumzellen, Podozyten.

Die **Podozyten** sitzen auf der Harnseite der GBM. Der Zellleib flottiert im Harnraum, er entsendet dicke Primärfortsätze. Von diesen gehen unzählige dünne fingerförmige Sekundärfortsätze (Füße, **Fußfortsätze**) ab, mit denen der Podozyt sich an der GBM festhält. Die Fußfortsätze interdigitieren mit den Füßen eines anderen Podozyten (wie die verschränkten Finger zweier Hände) und bilden so eine fast vollständige Abdeckung der GBM. Lediglich schmale Filtrationsschlitze (Breite ca. 40 nm) verbleiben, die von einem **Schlitzdiaphragma** überbrückt sind. Die Füße sind nach Art eines Fokalkontaktes (S. 36) über Integrine und Dystroglycan (S. 222) an der GBM verankert. Die zum Harnraum gewandte Plasmamembran der Fußfortsätze ist von einer anionischen Glykokalyx bedeckt. Diese bemerkenswerte Konstruktion der Podozyten wird durch ein kompliziertes **Zytoskelett** aufrecht erhalten (Mikrotubuli und Intermediärfilamente in den Primärfortsätzen, Aktinfilamente in den Füßen).

9

Das **Schlitzdiaphragma** stellt nach seiner molekularen Bauweise einen modifizierten Adhärenskontakt zwischen den benachbarten Podozytenfüßen dar. Eine Schlüsselrolle kommt dabei (neben anderen Proteinen) dem Transmembranprotein **Nephrin** zu. Die langen Nephrinmoleküle benachbarter Podozytenfüße durchspannen den Schlitz dergestalt, dass sie sich nach Art eines Reißverschluss in der Mitte des Schlitzes überlappen (vgl. Abb. 4.**2b**, S. 33), beidseits der Mitte jedoch **Filtrationsporen** offen lassen. Die intrazelluläre Domäne des Nephrin ist über Adaptorproteine an das Aktin-Zytoskelett angeschlossen.

Das **Mesangium** liegt im Zentrum des Kapillarknäuels (Abb. 19.**6**) und setzt sich am Gefäßpol in das extraglomeruläre Mesangium fort. Es besteht aus verzweigten Mesangiumzellen, die in reichlich Extrazellulärmatrix eingebettet sind. Bei manchen glomerulären Erkrankungen können die Mesangiumzellen stark proliferieren, und es können Makrophagen ins Mesangium einwandern. Die Mesangiumzellen sind **kontraktil**. Sie inserieren über Mikrofibrillen an der GBM (Abb. 19.**9b**) und sta-

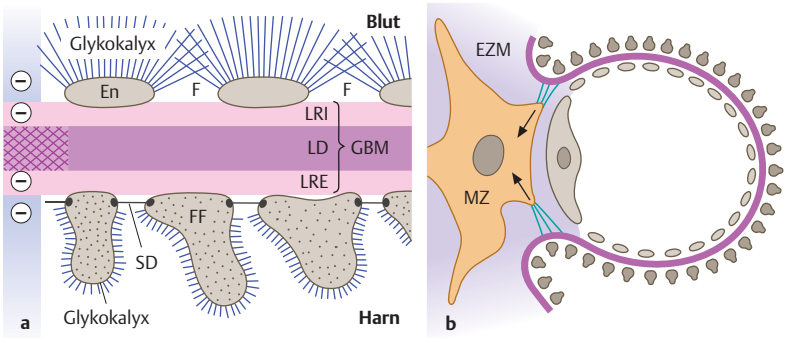


Abb. 19.9 **a Blut-Harn-Schranke** (Schema). Endothel (**En**) mit Fenstern (**F**) *ohne* Diaphragma. Die Moleküle der Glykokalyx sind so lang, dass sie über die Fenster hinwegragen. **GBM,** glomeruläre Basalmembran: Lamina densa (**LD**, molekulares Netz aus Kollagen IV, Laminin und anderen Komponenten), Lamina rara interna und externa (**LRI** und **LRE**, reich an Proteoglykanen). **FF**, Fußfortsatz eines Podozyten. **SD**, Schlitzdiaphragma. Die Schichten, die hohe Konzentrationen von anionischen Bestandteilen enthalten, sind durch (−) markiert. **b Mesangiumzelle** (**MZ**). **EZM**, mesangiale Extrazellulärmatrix. Die MZ inseriert über Mikrofibrillen (*blau*) an der GBM. Die **Pfeile** deuten die Richtung an, in der die Zugkräfte der kontraktilen MZ wirken (Stabilisierung der Kapillarwand). Näheres s. Text.

bilisieren durch ihren Tonus die Kapillarwand. Übrigens haben auch die Podozytenfüße, die ebenfalls mit kontraktilen Filamenten ausgestattet sind, eine Stützfunktion für die Kapillarwände.

Der **glomeruläre Filter (Blut-Harn-Schranke)** besteht aus drei Lagen (Abb. 19.**9a**):

- **Kapillarendothel**: Fenster ohne Diaphragma, anionische Glykokalyx.
- **Basalmembran (GBM)**: Molekulare Filzmatte und doppelter Schild aus Negativladungen.
- **Podozytenfüße**: Schlitzdiaphragma mit molekularen Filtrationsporen, anionische Glykokalyx.

Die Aufgabe des Filters besteht darin, Wasser und kleine gelöste Moleküle aus dem Blutplasma ungehindert durchzulassen, die Plasmaproteine und Blutzellen aber zurückzuhalten: z.B. *Albumin* (Molekulargewicht 69 000; Molekülradius 3,6 nm; Ladung negativ), das quantitativ wichtigste Plasmaprotein, gelangt nur in Spuren durch den normalen Filter.

Der Filter besitzt also für Makromoleküle eine gewisse Selektivität. Entscheidend für die Filtrierbarkeit eines großen Moleküls sind seine **Größe** und **elektrische Ladung**. Für die Sortierung nach Größe werden hauptsächlich das molekulare Netzwerk der *Lamina densa* und die Poren im *Schlitzdiaphragma* verantwortlich gemacht, wobei der relative Beitrag der beiden Strukturen zur Größenselektivität des Filters nicht entschieden ist. Moleküle mit einem effektiven Radius < 1,8 nm werden leicht, darüber zunehmend schlechter, > 4,4 nm (z.B. die

meisten Globuline) so gut wie gar nicht durchgelassen. Die Ladungsselektivität äußert sich darin, dass anionische (negativ geladene) Moleküle (z.B. Albumin) um ein Vielfaches schlechter filtrierbar sind als neutrale bei gleicher Größe. Dies beruht auf der Abstoßung negativ geladener Teilchen durch die verschiedenen *anionischen Bestandteile des Filters*. Auch hier ist umstritten, welche Struktur hauptverantwortlich ist. Am wahrscheinlichsten ist es nach heutiger Kenntnis die Glykokalyx des Kapillarendothels.

Krankhafte Veränderungen des Glomerulus gehen meist mit einer erhöhten Durchlässigkeit des Filters für Proteine einher. Direkte Folge: **Proteinurie** und Hypoalbuminämie aufgrund des chronischen Proteinverlustes. Sekundäre Folge: u.a. generalisierte Ödeme (S. 256). – Bei **genetisch bedingter Proteinurie** kann der Fehler z.B. im Kollagen IV und Laminin oder im Nephrin und anderen Komponenten des Schlitzdiaphragmas liegen. Das zeigt, dass sowohl die GBM als auch das Diaphragma für die Größenselektivität des Filters von Bedeutung sind.

Feinbau der Nierenkanälchen

Aufgabe der Nierenkanälchen (Abb. 19.**10**–19.**12**) ist die Umwandlung des Primärharns in den Endharn, also u. a. Rückresorption von physiologisch filtrierten, „wertvollen" Stoffen (z.B. Elektrolyte, Glucose, Aminosäuren, Peptide, Proteine) und von 99 % des Wassers sowie Sekretion einiger Abfallstoffe. Jedes Segment hat hierbei ganz bestimmte Teilaufgaben zu erfüllen, die häufig mit strukturellen Merkmalen korreliert sind. In *allen* Tubulussegmenten bilden die Epithelien durch **Tight junctions** eine Barriere zwischen Harnraum und Interstitium. *Proximaler* und *distaler Tubulus* weisen weitere, sehr ausgeprägte Zeichen von **transportierenden Epithelien** auf: **Basales Labyrinth** (Abb. 19.**11b**, 19.**12b**) (Unterbringung von Na^+/K^+-ATPase), d.h. enorme Vergrößerung der basolateralen Membran durch hohe Einfaltungen und basolaterale Verzahnung der benachbarten Zellen sowie großer **Mitochondrienreichtum** (Energie für Ionenpumpe).

9

Die **Na^+/K^+-ATPase** ist direkt oder indirekt die treibende Kraft für fast alle Resorptionsvorgänge in den Nierenkanälchen. Sie pumpt – stark vereinfacht – Na^+ basolateral aus den Epithelzellen heraus, sodass Na^+ auf der apikalen Seite ständig entlang einem Gradienten durch jeweils segmentspezifische *Kanäle* und *Transporter* in die Zellen eintreten kann. Dabei werden apikal – im Sinne des sekundär aktiven Transportes (S. 13) – andere Ionen (z.B. H^+) gegen Na^+ ausgetauscht (Antiport), oder Ionen und andere Stoffe (z.B. Glucose, Aminosäuren) werden entgegen einem Gradienten mitgenommen (Symport) und anschließend an der basolateralen Membran durch Kanäle oder passiven Transport ins Interstitium entlassen und somit resorbiert (vgl. Abb. 16.**11**, S. 384). Eine wichtige Folge der Na^+/K^+-ATPase-Tätigkeit sind **transepitheliale Gradienten**: *osmotische Gradienten,* die Wasser aus dem Tubuluslumen ins Interstitium ziehen, sofern das Epithel wasserdurchlässig ist; *elektrische Gradienten,* die den Austritt von Ionen ins Interstitium bewirken (über den parazellulären Weg durch Tight junctions mit selektiver Permeabilität, S. 38).

Der **proximale Tubulus** weist außer den oben genannten Merkmalen folgende Besonderheiten auf: lange **Mikrovilli**; zahlreiche **Endozytose**-Grübchen und im apikalen Zytoplasma Endozytose-Vesikel und Endosomen (Abb. 5.**11**, S. 56); großer

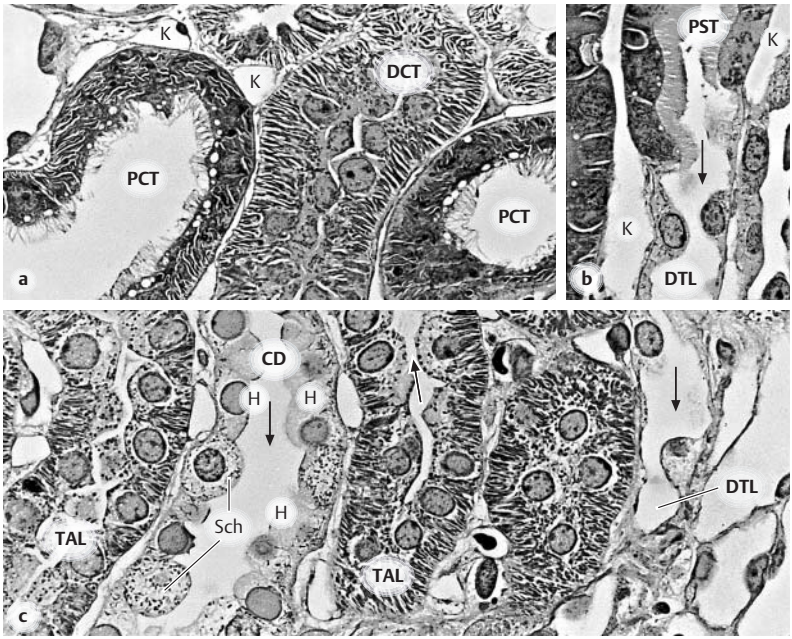


Abb. 19.10 **Tubulus-Segmente** im Semidünnschnitt (Ratte). **a** Rindenlabyrinth. **DCT** und **PCT**, distaler bzw. proximaler gewundener Tubulus (Abkürzungen vgl. Tab. 19.**1**, S. 447). **K**, Kapillare. Beachte das (artifiziell erweitere) basale Labyrinth bei beiden Tubulus-Epithelien sowie den Bürstensaum und die apikalen Vakuolen im Epithel des PCT. **b** Außenstreifen des äußeren Markes, Übergang eines proximalen geraden Tubulus (**PST**) in den Intermediärtubulus = deszendierenden dünnen Schenkel (**DTL**). **c** Innenstreifen des äußeren Markes. **CD**, Sammelrohr mit Hauptzellen (**H**) und Schaltzellen (**Sch**). **TAL**, dicker aufsteigender Schenkel (= Pars recta des distalen Tubulus). Die vielen Partikel im TAL-Epithel sind hochkant gestellte Mitochondrien. **Pfeile** deuten die Flussrichtung des Harns an. Färbung wie in Abb. 19.**6a**. Vergr. 640fach.

Reichtum an **Lysosomen** (Abb. 19.**11**). Gewundener und gerader Teil sind grundsätzlich gleich gebaut, allerdings nehmen die basalen Falten, Mitochondrien und die Endozytoseaktivität in der Pars recta ab.

Schon im Verlauf der Pars convoluta werden dem Primärharn 65 % des **Wassers** entzogen, weitere 15 % folgen in der Pars recta. Früher wurde für die Wasserbewegungen ein überwiegend parazellulärer Weg durch die „lecken" Tight junctions angenommen; mindestens ebenso wichtig scheint der transzelluläre Weg durch das Wasserporen-Protein **Aquaporin 1** zu sein, das in der apikalen und basolateralen Membran des proximalen Tubulus nachgewiesen ist. Weitere wichtige Funktionen mit strukturellen Korrelaten sind (a) der Entzug

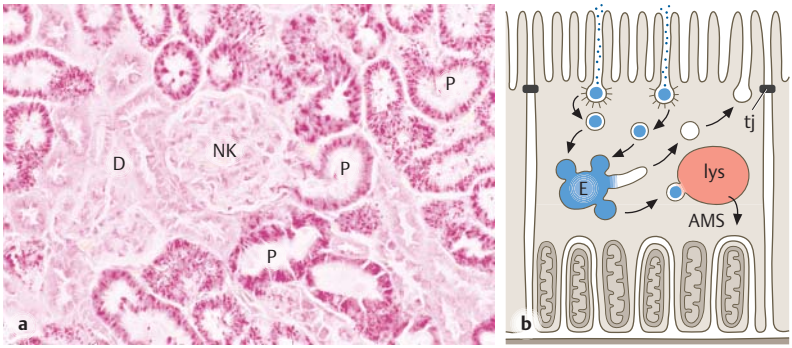


Abb. 19.**11** **a** **Lysosomen im proximalen Tubulus** (**P**) (Rattenniere). Enzymhistochemische Darstellung der sauren Phosphatase, eines lysosomalen Leitenzyms (rote Partikel in **P**). Die Zellen des Nierenkörperchens (**NK**) und des distalen Tubulus (**D**) enthalten nur wenig Enzymaktivität. Vergr. 200fach. **b** **Resorption von Protein** (*blau*) aus dem Primärharn durch Rezeptor-vermittelte Endozytose (Stachelsaum-Grübchen). **AMS**, Aminosäuren. **E**, Endosom. **lys**, Lysosom. **tj**, Tight junction. Vgl. EM-Bild Abb. 5.**11** auf S. 56.

von **Glucose** und **Aminosäuren** aus dem Primärharn, im Symport mit Na^+ durch die luminale Membran (Vergrößerung durch Mikrovilli); (b) die Resorption von **Proteinen** durch Rezeptor-vermittelte Endozytose (Vesikel, Lysosomen). Als polyspezifischer Rezeptor dient ein Komplex aus **Cubilin** und **Megalin** (S. 387), der mit riesiger externer Domäne in den Harnraum ragt. Die endozytierten Proteine werden durch lysosomale Enzyme gespalten, die Aminosäuren werden wieder verwendet.

9

Die **Kapazitäten des proximalen Tubulus** für die Rückresorption von Glucose und Proteinen sind begrenzt. Bei krankhaft erhöhter Glucose-Konzentration im Blut und somit im Primärharn ist der Glucose-Transport bald überfordert. Da die nachfolgenden Tubulussegmente Glucose nicht zurückholen können, erscheint sie im Endharn (**Glukosurie**, typisches Symptom des *Diabetes mellitus*). Das abnorme Zirkulieren von kleinen, d.h. filtrierbaren Proteinen (z.B. Hämoglobin-Monomere oder Myoglobin nach Zerfall von Erythrozyten bzw. Muskulatur) oder erhöhte Proteindurchlässigkeit des glomerulären Filters führen zur **Proteinurie** und eventuell zur Verstopfung des distalen Nephrons durch Proteinpräzipitate.

Der **Intermediärtubulus** besitzt flaches Epithel (Abb. 19.**10**) mit wenig Zellorganellen. Auf ultrastrukturelle Unterschiede zwischen den einzelnen Segmenten soll hier nicht eingegangen werden. Folgende funktionell wichtigen Details seien aber erwähnt: Das Epithel des absteigenden dünnen Schenkels ist gut durchlässig für Wasser (Aquaporin-1), der aufsteigende dünne Schenkel (nur in langen Schleifen vorhanden) dagegen ist wasserdicht. Diese Verhältnisse sind wichtig für den Mechanismus der Harnkonzentrierung.

Das Epithel des **distalen Tubulus** unterscheidet sich von dem des proximalen Tubulus u.a. durch das *Fehlen* des Lysosomenreichtums und des Bürstensaumes (nur kurze unregelmäßige Mikrovilli) sowie durch wasserdichte Tight junctions. Der distale Tubulus (Abb. 19.**10**, 19.**12**) besitzt die **höchste Na^+/K^+-ATPase-Aktivität** und die meisten Mitochondrien aller Nephronsegmente. Die basalen Falten nehmen fast die ganze Höhe der Zellen ein. Pars recta und Pars convoluta zeigen dasselbe Bauprinzip; ultrastrukturelle, vorwiegend quantitative Unterschiede sollen hier nicht näher beschrieben werden. Ein funktionell wichtiges Merkmal des gesamten distalen Tubulus ist die **Wasserundurchlässigkeit** des Epithels. Durch Resorption von NaCl ohne den gleichzeitigen Austritt von Wasser ins Interstitium wird der **Harn hypoton**.

Die Pars recta nähert sich kurz vor dem Übergang in das distale Konvolut dem Gefäßpol seines Nierenkörperchens, legt sich in den Winkel zwischen Vas afferens und efferens und berührt das extraglomeruläre Mesangium (Abb. 19.**6b**). An der Berührungsstelle bildet das Epithel die **Macula densa:** Dies ist ein umschriebener Fleck aus ca. 30 schlanken Zellen, deren Zellkerne dicht nebeneinander liegen (daher Macula „densa"). Der Fleck ist Teil des *juxtaglomerulären Apparates* (S. 461).

Henle-Schleife. Vor Besprechung des Sammelrohres sei auf eine wichtige Funktion der Henle-Schleife hingewiesen: Sie bildet **zusammen mit den Vasa recta** das histologische Korrelat für die **Gegenstrom-Multiplikation** (s. Bücher der Physiologie).

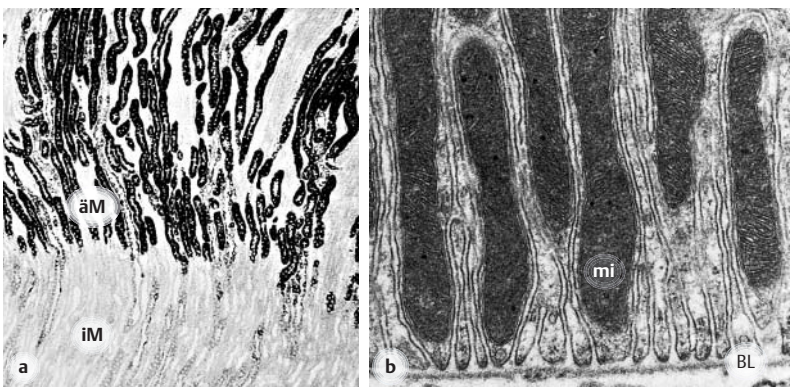


Abb. 19.12 **Mitochondrienreichtum** am Beispiel des dicken aufsteigenden Schenkels (TAL). **a** Enzymhistochemische Darstellung der Succinatdehydrogenase, eines mitochondrialen Leitenzyms. **iM**, inneres Mark mit mitochondrienarmen Sammelrohren und Intermediärtubuli. **äM**, äußeres Mark, in dem die dicken aufsteigenden Schenkel stark angefärbt sind. Beachte die scharfe Grenze zwischen den beiden Markzonen. **b** Mitochondrien (**mi**) und basale Falten im Epithel des TAL. **BL**, Basallamina. Vergr. 50fach (a); 22 000fach (b).

Dieser Mechanismus ist dafür verantwortlich, dass die Niere eine von der Mark-Rinden-Grenze zur Papillenspitze ansteigende Osmolalität aufbauen kann: in der Rinde wie sonst im Körper ca. 300 mosm/l, im inneren Mark des Menschen maximal 1400 mosm/l (durch hohe Konzentrationen von NaCl und Harnstoff). Dies ist die Voraussetzung für die Konzentrierung des Harns bei seiner Passage durch das Sammelrohr.

Leben unter hyperosmolaren Bedingungen. Die Zellen im Nierenmark müssen sich den schwankenden, hypertonen Salzkonzentrationen in den Extrazellulärflüssigkeiten anpassen, um zu überleben: Einstellung des osmotischen Gleichgewichts durch zytosolische Anreicherung von kleinen organischen Molekülen, die teils selbst synthetisiert (z.B. Sorbit), teils durch Transporter aufgenommen (z.B. Inositol) werden. Die durchreisenden Erythrozyten dagegen zeigen vorübergehend Stechapfelform als Zeichen des osmotischen Ungleichgewichts.

Der **Verbindungstubulus** koppelt den distalen Tubulus an ein Sammelrohr. Die Verbindungstubuli der ganz oberflächlichen Nephrone sind kurz, die der übrigen steigen als Arkaden zum Anfang eines Sammelrohrs auf (Abb. 19.**4**). Das Epithel besteht aus einer Mischung von Zelltypen: Die Mehrzahl sind Verbindungstubulus-Zellen (ähnlich den Sammelrohr-Hauptzellen), dazwischen eingestreut liegen Schaltzellen. Funktionell hat der Verbindungstubulus große Ähnlichkeit mit dem kortikalen Segment des Sammelrohrs und wird mit diesem zusammen besprochen.

Im **Sammelrohr** kommen zwei Zelltypen vor (Abb. 19.**10c**): **Hauptzellen** (Harnkonzentrierung) und **Schaltzellen** (Säure-Basen-Haushalt). Letztere machen im kortikalen Segment ca. 35 % aus, im äußeren Mark nehmen sie deutlich ab, im inneren Mark fehlen sie ganz. Das funktionell wichtigste Merkmal des gesamten Sammelrohrs und des Verbindungstubulus sind die **wasserdichten Tight junctions** und die **hormonell regulierbare Wasserdurchlässigkeit** der apikalen Plasmamembran. Schlüsselhormon ist das Antidiuretische Hormon (**ADH**, Adiuretin, Vasopressin) aus dem Hypophysenhinterlappen (S. 422), das den **transzellulären Wasserdurchtritt** ermöglicht (s.u.). Verbindungstubulus und Sammelrohr sind diejenigen Segmente, in denen das Volumen des Endharns sehr rasch dem Bedarf angepasst werden kann.

Die ***Hauptzellen*** zeigen ein helles Zytoplasma; in den oberen Sammelrohr-Segmenten sind sie kubisch, in den medullären Segmenten zunehmend hochprismatisch. Die Hauptzellen besitzen zahlreiche (allerdings kurze) basale Falten, in denen Na^+/K^+-ATPase lokalisiert ist. Die Ausstattung der basolateralen Membran mit der ATPase und der Besatz der apikalen Membran mit einem Na^+-Kanal wird durch **Aldosteron** gesteigert (S. 463).

Die Hauptzellen und ebenso die Verbindungstubulus-Zellen besitzen in ihren Membranen Wasserporen-Proteine, **Aquaporine** (AQP). Die basolaterale Membran

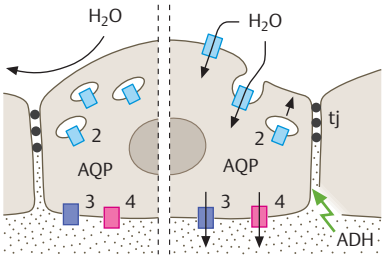


Abb. 19.**13** **Sammelrohr-Hauptzelle** (Schema). AQP 2 (Aquaporin 2) ist unter Einfluss von ADH in der apikalen Membran vermehrt verfügbar (*rechts*), andernfalls steckt es überwiegend in der Membran von zytoplasmatischen Vesikeln (*links*) (AQP 4 nur in innermedullären Sammelrohrsegmenten). **tj**, Tight junction. Näheres s. Text.

ist ständig mit **AQP 3** (und in den innermedullären Segmenten auch mit AQP 4) ausgestattet. Das **AQP 2** in der apikalen Membran ist dagegen nur in Anwesenheit von ADH reichlich verfügbar; andernfalls steckt es in den Membranen von *intrazellulär* gelagerten Vesikeln (Abb. 19.**13**). ADH veranlasst – nach Bindung an seinen Rezeptor in der basolateralen Membran –, dass die AQP-2-haltigen Vesikel-Membranen nach dem Modus der Exozytose (S. 59) in die apikale Plasmamembran eingefügt werden, sodass das Epithel wasserdurchlässig wird. Damit kann Wasser, dem osmotischen Gradienten folgend, ins Interstitium austreten und bleibt dem Körper erhalten; ein kleines Volumen konzentrierten Endharns wird ausgeschieden (**Antidiurese**). Bei niedrigem ADH-Spiegel überwiegt die Endozytose der AQP-2-haltigen Membranen, die Wasserdurchlässigkeit des Epithels sinkt. Folge: Ein großes Volumen von gering konzentriertem Endharn wird ausgeschieden (**Diurese**). Ein adäquater Reiz zur Ausschüttung von ADH ist z.B. erhöhte Osmolarität des Blutes.

Wenn ADH fehlt (z.B. erblicher Synthesedefekt, Zerstörung der synthetisierenden Neurone) oder die Niere nicht auf ADH anspricht (z.B. erblicher AQP 2-Mangel, Störungen des AQP-2-Pendelverkehrs, fehlende ADH-Rezeptoren), entsteht das Bild des hypophysären bzw. des nephrogenen **Diabetes insipidus** (Harnflut von 10–20 Litern täglich).

Die ***Schaltzellen*** vom **Typ A** erscheinen dunkler als die Hauptzellen, sie enthalten relativ viele Mitochondrien und tragen Mikroplicae. Die **apikale Membran** besitzt eine **H^+-ATPase** und eine **H^+/K^+-ATPase**, durch die Protonen in den Harn sezerniert werden (bei azidotischer Stoffwechsellage) und K^+-Ionen resorbiert werden. Durch Membran-Rezirkulation (analog den Vorgängen in den Hauptzellen) kann die Verfügbarkeit der H^+-ATPase in der apikalen Plasmamembran dem Bedarf angepasst werden. In den selteneren Schaltzellen vom **Typ B** ist eine H^+-ATPase in der **basolateralen Membran** lokalisiert (Transport von Protonen zur Blutseite, bei alkalotischer Stoffwechsellage).

Juxtaglomerulärer Apparat (JGA)

Der JGA ist morphologisches Korrelat (a) für die **tubuloglomeruläre Rückkopplung**, (b) für das **Renin-Angiotensin-System**. Die strukturellen Komponenten des JGA (Abb. 19.**6b**) sind:

- **Macula densa** (Funktion: „Messung" der NaCl-Konzentration im Harn am Ende des dicken aufsteigenden Schenkels).
- **Extraglomeruläres Mesangium**.
- **Juxtaglomeruläre Zellen** = granulierte Zellen (Funktion: **Renin**-sezernierende glatte Muskelzellen in der Wand des Vas afferens).

Die Macula densa, die bereits im Zusammenhang mit dem distalen Tubulus beschrieben wurde (S. 459), liegt eng benachbart zu den extraglomerulären Mesangiumzellen, die den Winkel zwischen Vas afferens und efferens ausfüllen. Die juxtaglomerulären Zellen sind spezialisierte *glatte Muskelzellen* in der Wand des Vas afferens (und in geringerer Zahl auch im Vas efferens), die sympathisch innerviert sind. Ihre Besonderheit sind große zytoplasmatische Granula, in denen u.a. Renin enthalten ist.

Renin-Angiotensin-System. Renin ist eine Protease, die auf bestimmte Reize hin sezerniert wird und das im Blut zirkulierende **Angiotensinogen** (aus der Leber stammend) zu **Angiotensin I** spaltet. Dieses wird von dem Angiotensin-Conversions-Enzym (**ACE**, Vorkommen an der luminalen Oberfläche von Gefäßendothelien) zu **Angiotensin II** gespalten; dieses bewirkt (1) eine **Gefäßkonstriktion**, (2) eine Erhöhung der **Aldosteron-Sekretion** aus der Nebennierenrinde (Folge: verstärkte Retention von Na^+ und Wasser, s.u.). Beide Effekte führen zur **Erhöhung des Blutdrucks**.

Die **Funktion des JGA** kann sich auf lokaler Ebene und systemisch bemerkbar machen. **(a)** Für die **lokale** Funktion (**tubuloglomeruläre Rückkopplung**) ist es wichtig zu beachten, dass der distale Tubulus mit der Macula densa *„sein"* Nierenkörperchen berührt. Wenn die Messung der NaCl-Konzentration einen zu hohen Wert ergibt (d.h. stromaufwärts liegende Nephronsegmente überfordert), wird das Vas afferens des zugehörigen Glomerulus sofort zur Konstriktion veranlasst (Folge: Drosselung der Primärharnbildung → Entlastung der proximalen Segmente). Die Mechanismen der Signalübertragung und die Bedeutung der extraglomerulären Mesangiumzellen dabei sind nicht ausreichend geklärt. **(b)** Die **systemische** Funktion des JGA beruht auf der **Renin-Ausschüttung**. Diese kann u.a. durch Abfall des renalen Perfusionsdrucks oder des systemischen Blutdrucks sowie durch erhöhte Sympathikus-Aktivität in Gang gesetzt werden (systemische Folgen s.o.). Die systemische Funktion des JGA erklärt, warum Nierenerkrankungen oft mit einer Blutdruckerhöhung (renaler Hypertonus) einhergehen.

Niere und Hormone

Die Niere als „endokrines" Organ. In der Niere werden verschiedene Stoffe gebildet, die zwar nicht alle Hormone im klassischen Sinne sind, aber systemische Wirkung haben. Hier seien nur einige genannt:

- **Renin** (s.o.)
- **Erythropoietin** ist ein Glykoprotein, das als Wachstumsfaktor für die Erythropoiese (S. 283) nötig ist. Der adäquate Reiz zur Sekretion ist die *Hypoxie*. Als Produzenten gelten die interstitiellen Fibroblasten der Nierenrinde.
- **Vitamin-D-Hormon** (**Calcitriol** = 1,25-Dihydroxycholecalciferol), chemisch mit den Steroidhormonen verwandt, beeinflusst den Calcium-Haushalt. Calcitriol entsteht im Epithel des proximalen Tubulus durch Hydroxylierung eines Vorläufers, der sequenziell in der Haut und der Leber gebildet wird. Calcitriol steigert die enterale Ca^{2+}-Resorption und in der Niere die tubuläre Rückresorption von Ca^{2+}, im Skelett fördert es die Osteoblastenaktivität und die Mineralisation.

Chronische Nierenkrankheiten sind oft mit Folgeerkrankungen verbunden: **renale Hypertonie** (erhöhte Reninsekretion), **renale Anämie** (Erythropoietin-Mangel) und **renale Osteopathie** (Knochenerweichung wegen ungenügender Mineralisation als Folge des Calcitriol-Mangels, erhöhte Osteoklastenaktivität als Folge des sekundären Hyperparathyroidismus).

Die Niere als Zielorgan von Hormonen. Unter den Hormonen und systemisch vorkommenden Wirkstoffen, die die Nierenfunktion beeinflussen, seien folgende genannt:

- **ADH** (Vasopressin), s. S. 460.
- **Vitamin-D-Hormon**, s.o.
- **Parathormon** (S. 437): Steigerung der tubulären Ca^{2+}-Rückresorption und Steigerung der Phosphat-Ausscheidung; Förderung der Bildung von Vitamin-D-Hormon.
- **Aldosteron** (S. 430): Steigerung der Na^+-Resorption (und K^+-Sekretion) im Verbindungstubulus und im Sammelrohr (S. 460) und damit erhöhte Wasserresorption. Folge: u.a. Steigerung des Blutvolumens und damit des Blutdrucks; erhöhte K^+-Ausscheidung.
- **Atriales natriuretisches Peptid** (**ANP**, aus den Kardiomyozyten der Atrien, S. 263): Steigerung der renalen Ausscheidung von Na^+ und Wasser, also entgegengesetzt zur Aldosteron-Wirkung.

Mikroskopierhilfe Nierengewebe

Erkennung der Tubuli im Paraffinschnitt: Unterscheidung *proximaler/distaler Tubulus*: Bürstensaum; falls schlecht erhalten, ausgefranster apikaler Zellpol im proximalen Tubulus gegenüber gut begrenztem Epithel im distalen Tubulus. *Intermediärtubulus:* geringer Durchmesser, flaches Epithel; Verwechslungsmöglichkeit: Kapillaren. *Sammelrohr*: im Mark die größten Kanälchen-Profile; klar begrenztes Lumen, Epithel hell.

Durch **Beachtung der topographischen Verteilung** wird die Erkennung der einzelnen Tubulussegmente wesentlich erleichtert (Abb. 19.**4**, S. 449). In einem mikroskopischen Präparat der menschlichen Niere werden meist nicht alle Zonen enthalten sein, in Nierenpräparaten von kleinen Säugern (Ratte, Maus) ist mit allen Zonen zu rechnen. Jede enthält eine bestimmte Kombination von Nephronteilen:

- *Rindenlabyrinth*: Nierenkörperchen. Gewundene Teile der proximalen und distalen Tubuli. Anschnitte von proximalen Tubuli wegen ihrer größeren Länge viel zahlreicher als die von distalen Tubuli. Verbindungstubuli im Paraffinschnitt nicht sicher erkennbar.
- *Markstrahlen*: Sammelrohre sowie gerade Teile der proximalen und distalen Tubuli von kurzen Schleifen. Die Intermediärtubuli sind so kurz, dass sie kaum in Betracht kommen.
- *Außenstreifen des äußeren Markes*: Sammelrohre sowie gerade Teile von proximalen und distalen Tubuli.
- *Innenstreifen des äußeren Markes*: Sammelrohre, Intermediärtubuli und sehr viele Anschnitte von geraden Teilen der distalen Tubuli. *Keine* proximalen Tubuli. Außerdem auffallende Felder mit vielen Kapillaranschnitten (Vasa recta in dicken *Gefäßbündeln*).
- *Inneres Mark:* nur Sammelrohre und Intermediärtubuli.

19.2 Ableitende Harnwege

Die Wand der ableitenden Harnwege besteht aus Mukosa, Muskularis und Adventitia. Die **Mukosa** ist vom Nierenbecken bis zur proximalen Urethra von **Urothel** bedeckt. Die **Muskularis** ist unterschiedlich stark ausgebildet. Eine bindegewebige **Adventitia** dient der Verankerung der ableitenden Harnwege in der Umgebung.

Urothel. Das Urothel beginnt in den Kelchen des Nierenbeckens (Abb. 19.**2**). Das histologische Aussehen des Urothels in Abhängigkeit von der Füllung der Harnwege wurde an anderer Stelle beschrieben (S. 104). Urothelzellen sind sehr langlebig (ca. 1 Jahr). Bemerkenswert sind vor allem die **Deckzellen**, (a) wegen ihrer extremen Lebensbedingungen (ständige Konfrontation mit dem meist nicht isotonen Harn und seinen aggressiven Bestandteilen); (b) wegen der ungewöhnlichen Struktur und Zusammensetzung ihrer apikalen Plasmamembran (Abb. 19.**14**): Diese besteht überwiegend aus Platten (**Plaques**) mit asymmetrischem Bau (äußere Lamelle dicker als innere), zwischen den Plaques liegen schmale Straßen („Scharniere") aus flexibler Membran (mit symmetrischer Struktur). Der asymmetrische Bau der Plaques beruht auf dicht gepackten Aggregaten von speziellen transmembranären Partikeln, die die äußere Lipidlamelle überragen und sie daher dicker erscheinen lassen. Jedes dieser Partikel ist ein Tetramer aus vier verschiedenen Typen von **Uroplakinen**. Die Uroplakine sind verantwortlich für die Widerstandsfähigkeit der apikalen Membran und, zusammen mit den **Tight junctions** zwischen den Deckzellen, für die Undurchlässigkeit des Urothels gegenüber Wasser und wasserlöslichen Stoffen.

Im Zytoplasma der Deckzellen liegen zahlreiche flache („diskoide") Vesikel, deren Membranen ebenfalls aus Plaques und Scharnieren bestehen. Es handelt sich um Membranvorräte, die bei Bedarf nach dem Modus der Exozytose apikal eingefügt und durch Endozytose

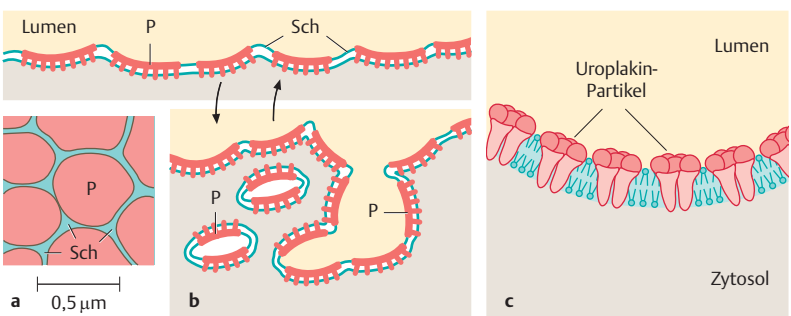


Abb. 19.**14** **Urothel**, apikale Membran der Deckzellen (Schema). **a** Plaques (**P**) und „Scharniere" (**Sch**) in Aufsicht. **b** Plaques mit asymmetrisch gebauter Membran: Uroplakine (*rot*, übertrieben groß gezeichnet) lassen die äußere Lamelle verbreitert erscheinen. Zwischen den Plaques „Scharniere" aus symmetrischer Membran ohne Uroplakine. Das untere Bild zeigt intrazelluläre Membranvorräte in Form von diskoiden Vesikeln, die bei Bedarf durch Exozytose in die apikale Membran eingefügt werden. **c** Molekulare Konstruktion (vereinfachte Darstellung): Uroplakin-Partikel, eingebettet in die Plasmamembran (*grün*).

auch wieder ins Zellinnere zurückverlagert werden können. Ob die Membranteile dann nochmals benutzt oder abgebaut und durch neue ersetzt werden, ist nicht geklärt.

Der **Ureter** (Harnleiter) ist ein ca. 7 mm dickes Rohr (Länge ca. 30 cm), das im leeren Zustand aufgrund von Längsfalten der Mukosa ein sternförmiges Lumen zeigt (Abb. 19.**15a**). Die Muskularis ist mit reichlich Bindegewebe durchwachsen und in Spiralen angeordnet; daraus ergibt sich im Querschnitt das Bild der Zwei- bis Dreischichtigkeit. Die Muskularis befördert den Harn durch **Peristaltik** zur Harnblase.

Die **Harnblase** besitzt eine relativ dicke Mukosa. Diese ist – außer am Trigonum vesicae – gegen die Muskularis gut verschieblich und weist im ungedehnten Organ deutliche Falten auf (Abb. 19.**15b**), die bei Füllung verstreichen. Unter dem Urothel liegt ein dichter Kapillarplexus. Das System der kräftigen Muskulatur (*M. detrusor vesicae*) ist kompliziert gebaut und im Schnitt nicht ohne weiteres zu analysieren. In der Blasenwand kommen vegetative Ganglienzellen und Nerven vor. Afferente Nervenfasern vermitteln Informationen über die Dehnung der Wand (Harndrang, Schmerzen bei Überdehnung). Der für die Blasenentleerung verantwortliche M. detrusor ist *parasympathisch* innerviert.

Weibliche Urethra (Harnröhre). Die ca. 4 cm lange weibliche Urethra hat durch Längsfalten der Mukosa ein sternförmiges Lumen. Der Anfangsteil ist von Urothel ausgekleidet, im Übrigen von unverhorntem mehrschichtigem Plattenepithel. Stellenweise kommen muköse *Glandulae urethrales* vor. In der breiten Lamina propria (*Tunica spongiosa*) liegt ein dichter venöser Plexus. Die Muskularis der Urethra hängt mit der Muskulatur des Blasenhalses zusammen. Zirkulär verlaufende Anteile haben Sphinkterfunktion. Der willkürliche (quergestreifte) *M. sphincter urethrae* ist eine Abspaltung des Diaphragma urogenitale (= Membrana perinei).

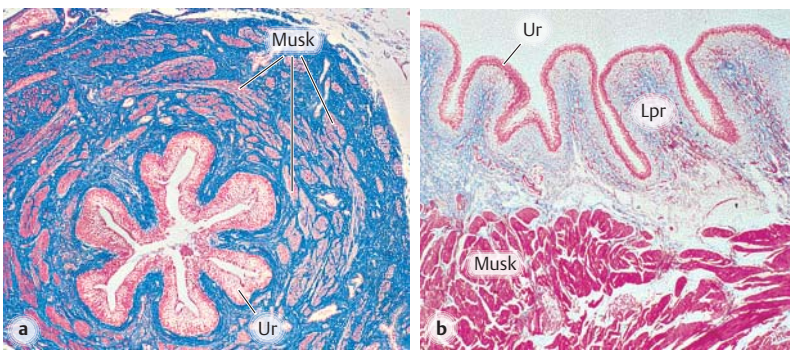


Abb. 19.**15** **a** **Ureter** (Mensch). **Musk**, Muskularis. **Ur**, Urothel. **b** **Harnblase**, ungedehnt (Katze). **Lpr**, Lamina propria.. Azan. Vergr. 25fach (a), 20fach (b).

Die **männliche Urethra** gliedert sich in eine kurze Pars intramuralis (in der Muskelwand der Blase), Pars prostatica (Länge 4 cm), Pars membranacea (1 cm) und Pars spongiosa (ca. 15 cm). Pars prostatica und Pars spongiosa samt ihren Drüsen und den umgebenden Geweben werden im Kapitel „männliche Geschlechtsorgane" besprochen (S. 482f). Die Pars membranacea ist vom willkürlichen Sphinkter umgeben, der zum Diaphragma urogenitale gehört. Die **Epithelauskleidung** besteht bis zur Einmündung der Ductus ejaculatorii (S. 480) aus Urothel, distal davon aus mehrschichtigem Zylinderepithel. Dieses wird in der *Fossa navicularis*, einer Erweiterung kurz vor der äußeren Harnröhrenmündung, durch mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel abgelöst. Dessen obere Zellschichten sind reich an Glykogen, welches – wie im Vaginalmilieu der Frau (S. 511) – Nährboden für die hier physiologisch vorkommenden Milchsäurebakterien ist (saurer pH, Schutz vor Krankheitskeimen).

Mikroskopierhilfe Spermatogenese

Die Zellen des Keimepithels und Stadien der Spermatogenese sind am sichersten an ihren typischen Kernen zu erkennen. Die Lage im Verhältnis zum Tubulus-Lumen ist kein ganz zuverlässiges Kriterium (Ausnahme: Spermatogonien).

Sertoli-Zellen: meist ovaler Kern und deutlicher Nukleolus, Lage oft (aber nicht immer) relativ nahe der Basis des Keimepithels. Zellleib in Paraffinschnitten nicht eindeutig abzugrenzen.

Spermatogonien: Kern stets auf oder sehr nahe der Basalmembran liegend.

Spermatozyten I: Die größten Kerne im Keimepithel. oft sehr grobes Chromatinmuster (Stadien der Prophase I, S. S. 473). Spermatozyten II in Routineschnitten nicht sicher zu erkennen.

Spermatiden (Spt): späte Spt mit ovalem, sehr kleinem, maximal verdichtetem Kern, häufig (aber nicht immer) relativ nahe zum Lumen des Tubulus gelegen. Frühe Spt mit rundem Kern, der verglichen mit den Kernen der Spermatozyten I auch klein wirkt; Lage meist oberhalb der Spermatozyten I. Frühe und späte Spt meist nicht wie im Schema direkt übereinander geschichtet, sondern – aufgrund der „Ordnung im Keimepithel" (S. 476) – auf unterschiedliche Sektoren der Tubulus-Zirkumferenz verteilt.

Mikroskopierhilfe: Verwechslungsmöglichkeiten ableitende Harnwege

Ureter/Ductus deferens (Letzterer hat ein engeres Lumen, zweireihiges Epithel mit Stereozilien, kompaktere Muskularis; s. Abb. 20.**7b**, S. 479).

Verwechslungen des Ureters mit anderen, oft genannten Organen (z.B. Ösophagus, Vagina, Arterie) kommen nicht in Betracht, wenn Kaliber, Epithel und Muskularis beachtet werden.

Harnblase/Ösophagus (Letzterer zeigt unverhorntes vielschichtiges Plattenepithel, Muscularis mucosae, muköse Drüsen, eindeutige Schichtung der Muskularis).

20 Männliche Geschlechtsorgane

Zu den männlichen Geschlechtsorganen gehören die paarigen **Hoden** (*Testes*), die **Samenwege**, die **akzessorischen Geschlechtsdrüsen** und das **äußere Genitale**.

Der **Hoden** liegt außerhalb der Bauchhöhle im Skrotum. Er enthält die Hodenkanälchen (*Tubuli seminiferi*), in deren Epithel die Samenzellen (*Spermatozoen, Spermien)* gebildet werden (**Spermatogenese**). Zwischen den Hodenkanälchen liegen endokrine Zellen (*Leydig-Zellen*), die Produzenten der männlichen Geschlechtshormone (**Androgene**). Sowohl die Spermatogenese als auch die Androgenproduktion sind von den hypophysären **Gonadotropinen** und indirekt vom hypothalamischen Steuerhormon **GnRH** abhängig.

Die Spermatozoen verlassen den Hoden über die **Samenwege**: *Ductuli efferentes* verbinden das Kanalsystem des Hodens mit dem **Nebenhodengang** (*Ductus epididymidis*). Dieser macht den Hauptanteil des Nebenhodens (*Epididymis*) aus und ist der Ort, wo die Spermatozoen ihre funktionelle Reife erwerben und gespeichert werden. Der Nebenhodengang setzt sich in den **Samenleiter** (*Ductus deferens*) fort, der durch den Leistenkanal in die Bauchhöhle eintritt und über ein kurzes Zwischenstück (*Ductus ejaculatorius*) in die Pars prostatica der *Urethra* einmündet. Die akzessorischen Drüsen sind die paarigen **Bläschendrüsen** (*Gll. vesiculosae*), die Vorsteherdrüse (**Prostata**) und die Anhangsdrüsen der Urethra. Eine aus dem Nebenhoden entleerte Suspension von Spermatozoen und die Sekrete der akzessorischen Drüsen bilden zusammen den Samen (*Sperma)*, der als *Ejakulat* durch die Urethra (*Harn-Samen-Röhre*) entleert wird.

20.1 Hoden

Entwicklung

Der Hoden entsteht in der **Genitalleiste** (Gonadenleiste), einer von verdicktem Zölomepithel überzogenen Mesenchymleiste medial von der Urnierenleiste (s. Embryologie-Bücher). In der 5./6. Embryonalwoche wandern **Urkeimzellen** (S. 520) in die Genitalleiste ein und siedeln sich in den **Keimsträngen** an. Dies sind Epithelstränge, die teils vom Zölomepithel ins Mesenchym eingewachsen sind, teils von Resten der Urniere abstammen. Durch Ansiedelung der Urkeimzellen werden sie zu **Hodensträngen**. Diese entwickeln sich in der Pubertät durch Ausbildung eines Lumens zu **Hodenkanälchen.** Die Epithelzellen der Hodenstränge sind die Vorläufer der Sertoli-Zellen.

Bemerkenswert ist, dass die Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane – im Unterschied zu jener der weiblichen – von spezifischen Faktoren abhängig ist: **(1)** Für die Differenzierung des Hodens aus der anfangs geschlechtsindifferenten Gonadenanlage ist ein

Gen auf dem Y-Chromosom (**SRY-Gen**, *sex-determining region of Y*) verantwortlich. Ist das SRY-Gen nicht funktionstüchtig, so entstehen Ovarien und ein weiblicher Phänotyp. **(2)** Die somatischen Zellen der Hodenstränge (künftige **Sertoli-Zellen**) bilden von der 8. Woche an ein **Anti-Müller-Hormon**, das für die Rückbildung der Müller-Gänge (Vorläufer der weiblichen Geschlechtswege, S. 487) sorgt. **(3)** Im Interstitium zwischen den Hodensträngen entstehen bis zur 14. Woche riesige Komplexe von **fetalen Leydig-Zellen**, die bald nach der Geburt wieder verschwinden. Sie sezernieren **Androgene**. Diese steuern den Hodendeszensus durch den Leistenkanal, die Differenzierung der Samenwege (S. 478) und die Ausbildung der äußeren Geschlechtsorgane.

Makroskopie. Die Hoden werden im Laufe der Fetalzeit aus der Bauchhöhle ausgelagert, indem sie entlang einem Fortsatz des Peritoneums (*Processus vaginalis peritonei*) durch den Leistenkanal in das Skrotum absteigen (**Deszensus**). Die normale Hodenentwicklung und später die Spermatogenese erfordern eine Temperatur, die ca. 2 °C unter der intraabdominalen Temperatur liegt. Hoden und Nebenhoden sind teilweise von einer serösen Hülle (*Tunica vaginalis testis*, Nachfolgestruktur des Processus vaginalis peritonei) bedeckt (Abb. 20.**1**). Das viszerale Blatt (**Epiorchium**) ist mit der Tunica albuginea (s.u.) des Hodens verwachsen. Es schlägt am *Mediastinum testis* (Ein- und Austrittsbereich für Leitungsbahnen) in das parietale Blatt (**Periorchium**) um. Zwischen beiden Blättern liegt ein mit wenig Flüssigkeit gefüllter, von Mesothel ausgekleideter Spalt (*Cavitas serosa scroti* = *Cavitas vaginalis testis*).

Kryporchismus. Unvollständiger Deszensus (Hoden verborgen im Leistenkanal oder intraabdominal) führt – wenn nicht in früher Kindheit, meist durch Operation, korrigiert – zu Störungen der Keimzellentwicklung und zur Atrophie der Hodenstränge (später Sterilität). Außerdem besteht erhöhtes Risiko für die Entstehung eines von den Keimzellen ausgehenden malignen Tumors (z.B. Seminom).

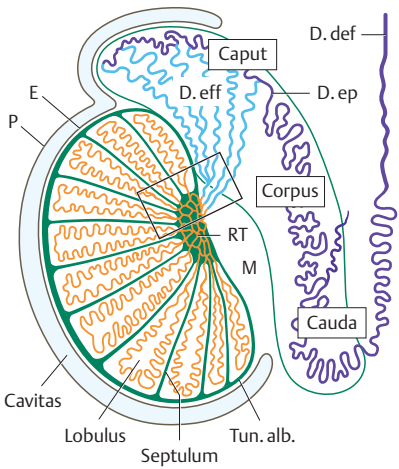


Abb. 20.**1** **Hoden und Nebenhoden** (Schema). Jeder Lobulus testis enthält ein aufgeknäueltes Hodenkanälchen (*gelb*), das in das Rete testis (**RT**) mündet. **M**, Mediastinum. **Tun. alb.**, Tunica albuginea. Cavitas vaginalis testis (*hellblau*) begrenzt von Epi- und Periorchium (**E**, **P**). **D. eff**, Ductuli efferentes (*blau*) bilden den Hauptteil des Caput epididymidis. **D. ep**, Ductus epididymidis (*violett*), in der Cauda in den Ductus deferens (**D. def**) übergehend. Der Kasten markiert die Region, aus der ein kleiner Teil in Abb. 20.**2a** gezeigt ist.

20.1.1 Histologische Gliederung des Hodens

Der Hoden ist von einer derben Bindegewebskapsel (**Tunica albuginea**) umschlossen, die auch *glatte Muskelzellen* enthält und mit dem Bindegewebe des Mediastinum (s.o.) in Verbindung steht (Abb. 20.**1**). Zarte Bindegewebssepten (*Septula testis*) ziehen vom Mediastinum radiär durch das Organ und gliedern es in etwa 370 keilförmige **Hodenläppchen** (*Lobuli testis*). Jedes Läppchen enthält ein oder mehrere **Hodenkanälchen** (Samenkanälchen, *Tubuli seminiferi contorti)*. Diese sind jeweils ca. 20 cm lang, aber durch starke Knäuelung auf einer Strecke von 3 cm unter-

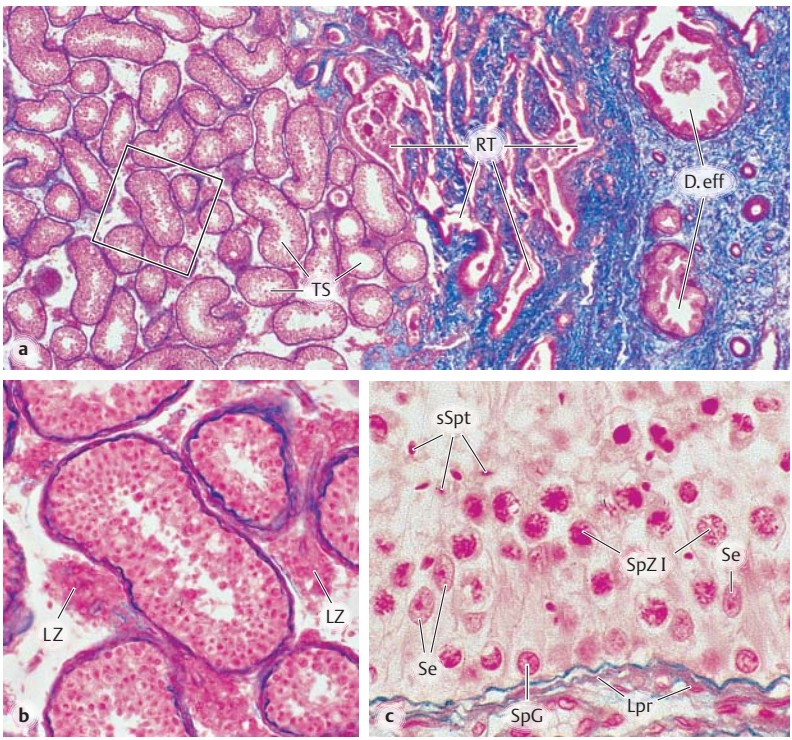


Abb. 20.2 **Hoden** (Mensch). a Übersicht über Tubuli seminiferi (**TS**), Rete testis (**RT**) und zwei Ductuli efferentes (**D. eff**). b Der Ausschnitt aus **a** zeigt Tubuli seminiferi und mehrere Gruppen von Leydig-Zellen (**LZ**). c Keimepithel. **Lpr**, Lamina propria. **Se**, Kerne von Sertoli-Zellen. **SpG**, Spermatogonie. **SpZ I**, Spermatozyten I. **sSpt**, späte Spermatiden. Azan. Vergr. 36fach (a), 125fach (b) und 500fach (c).

gebracht. Jeder Tubulus gleicht einer haarnadelförmigen Schlaufe, deren beide Enden über ein kurzes gerades Stück (*Tubulus rectus*) an das **Rete testis** angeschlossen sind. Dieses besteht aus anastomosierenden Spalten, die im Bindegewebe des Mediastinum liegen (Abb. 20.**2a**) und von einem einschichtigen flachen bis prismatischen Epithel ausgekleidet sind. Das Rete testis setzt sich in die Ductuli efferentes (S. 478) fort, die nahe dem oberen Hodenpol in den Nebenhodenkopf übertreten.

Das **Interstitium** im intertubulären Raum besteht aus sehr lockerem Bindegewebe. Es ist reich an Blutgefäßen und enthält Gruppen von Zwischenzellen (**Leydig-Zellen**, Abb. 20.**2b**), die Androgene bilden (S. 476). Lymphgefäße verlaufen in den Septula testis.

Hodenkanälchen

Die ca. 200 µm dicken Hodenkanälchen (**Tubuli seminiferi contorti**) sind von dem ca. 80 µm hohen **Keimepithel** ausgekleidet (Abb. 20.**2,** 20.**3**). Dieses besteht aus zwei grundsätzlich verschiedenen Zellpopulationen, den *somatischen Zellen* (*Sertoli-Zellen*) und den *Keimzellen*, die in verschiedenen Stadien der **Spermatogenese** anzutreffen sind: Die Stammzellen liegen basal; mit zunehmender Reife steigen die Keimzellen auf und werden schließlich als ausdifferenzierte Spermatozoen ins Lumen entlassen. Jedes Hodenkanälchen ist von einer *Basalmembran* und

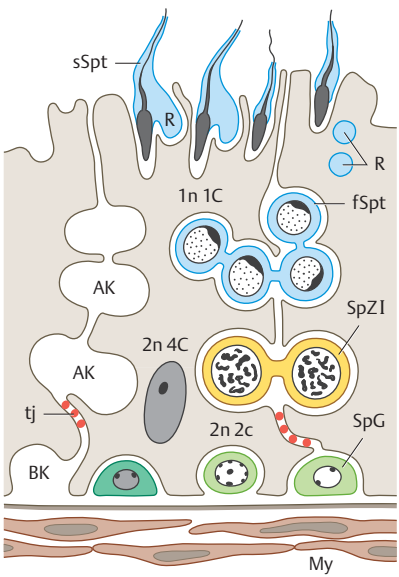


Abb. 20.3 **Keimepithel** (Schema). Die Sertoli-Zellen (*grau*) bilden mit Tight junctions (**tj**) die Blut-Hoden-Schranke, durch die basales und adluminales Kompartiment (**BK** und **AK**) voneinander getrennt werden. **SpG**, Spermatogonien: Stammzelle (*dunkelgrün*) und proliferierende SpG (*hellgrün*). **SpZ I**, Spermatozyten I, durch Zytoplasmabrücke verbunden. Spermatozyten II nicht gezeigt, da wegen der kurzen Verweildauer sehr selten zu finden. **fSpt** und **sSpt**, frühe und späte Spermatiden. fSpt: Zelle und Kern rund, Bildung des Akrosoms (dunkle Kappe) hat begonnen; sSpt: Kern stark kondensiert, überflüssiges Zytoplasma wird abgeworfen und von den Sertoli-Zellen als Residualkörper (**R**) phagozytiert. **My**, peritubuläre Myofibroblasten. **n** und **C**, s. Abb. 20.**4**.

einer schmalen *Lamina propria* umgeben. Diese enthält mehrere Schichten von **Myofibroblasten**, durch deren Kontraktionen die noch bewegungsunfähigen Spermatozoen ins Rete testis transportiert werden.

Die **Sertoli-Zellen** sind die eigentlichen Epithelzellen der Hodenkanälchen (Abb. 20.**3**). Sie dienen als Stützzellen, die das für die Spermatogenese notwendige Mikromilieu schaffen. Jede Sertoli-Zelle haftet mit dem Fuß auf der Basallamina, ihr Zellleib durchspannt die gesamte Höhe des Keimepithels. Durch zahlreiche Einbuchtungen und Ausläufer bilden die Sertoli-Zellen ein Gitterwerk (nur ultrastrukturell sichtbar), in dem sich die Keimzellen entwickeln. Die benachbarten Sertoli-Zellen sind über eine kurze Strecke durch *Tight junctions* (Blut-Hoden-Schranke) verbunden. Dadurch wird das Keimepithel in ein **basales Kompartiment** und ein **adluminales Kompartiment** unterteilt. Lichtmikroskopisch sind Sertoli-Zellen anhand ihres *Zellkerns* eindeutig von den Keimzellen zu unterscheiden (Abb. 20.**2c**): Kern meist oval; homogen gefärbt mit deutlichem *Nukleolus*; meist in der unteren Hälfte des Keimepithels gelegen.

Hodenkanälchen, in denen die Spermatogenese infolge von Schädigungen endgültig erloschen ist, sind nur von Sertoli-Zellen ausgekleidet. Hier wird der *epitheliale Charakter* des Sertoli-Zellverbandes sehr deutlich.

Blut-Hoden-Schranke. Das basale Kompartiment des Keimepithels ist vom Blutmilieu bestimmt. Im adluminalen Kompartiment, das durch die Blut-Hoden-Schranke abgeschirmt ist, herrscht ein spezielles Mikromilieu, das von den Sertoli-Zellen geschaffen wird. Die Diffusionsschranke hat u.a. immunologische Bedeutung: Aufgrund der Neukombination des genetischen Materials während der Prophase der 1. Reifeteilung (S. 87ff.) sind die Keimzellen vom Spermatozytenstadium an nicht mehr genetisch identisch mit den Zellen des Eigners. Vom Diplotän an (S. 89) synthetisieren die Keimzellen eigene Proteine. Sie würden daher als fremd erkannt und – bei fehlender Schranke – Autoimmunprozesse auslösen bzw. durch möglicherweise vorhandene Spermienantikörper geschädigt werden. Außerdem schirmt die Schranke die Keimzellen gegen exogene Schadstoffe ab, sofern diese hydrophil sind. Andererseits macht die Schranke selektive Transportmechanismen für die Ernährung der Keimzellen erforderlich; diese Aufgaben erfüllen die Sertoli-Zellen.

20.1.2 Spermatogenese

Als Spermatogenese (Abb. 20.**4**) werden alle Schritte zusammengefasst, die von der *Spermatogonie* über den *Spermatozyten I* und *Spermatozyten II* zur reifen *Spermatide* und schließlich durch Freilassung derselben aus dem Keimepithel zum *Spermatozoon* (Spermium) führen. Die Spermatogenese kann in drei Teilkapitel

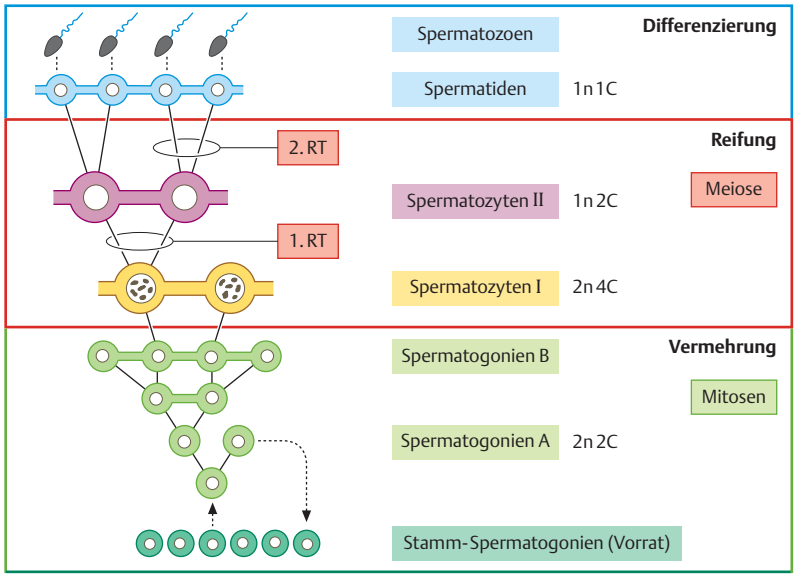


Abb. 20.4 **Spermatogenese** im geschlechtsreifen Hoden (Schema). **Vermehrung:** Beachte die Selbsterneuerung des Stammzellvorrates. Die Zahl der Mitosen auf der Stufe der A-Spermatogonien ist viel höher als hier gezeigt. **Reifung: 1. RT** und **2. RT**, 1. und 2. Reifeteilung. Die Stadien der Prophase I sind nicht einzeln gezeigt (vgl. Abb. 6.**9**, S. 89). **Differenzierung:** Der Werdegang von der Spermatide zum Spermatozoon ist nicht genauer gezeigt. **n** = Zahl der Chromosomensätze, **C** = Zahl der Chromatiden pro Chromosomenpaar bzw. (bei n=1) pro Chromosom.

gegliedert werden: (1) **Vermehrung** (mitotische Teilungen), (2) **Reifung** (Meiose, S. 87ff), (3) **Differenzierung**.

Vermehrung von Spermatogonien findet schon pränatal und dann von der Pubertät an lebenslang statt; die Reifung der Spermatozyten und die Differenzierung der Spermatiden sind jedoch erst von der Pubertät an möglich. Die Vermehrung verläuft ausschließlich im basalen Kompartiment des Keimepithels, Reifung und Differenzierung nur im adluminalen Kompartiment. Beim erwachsenen, geschlechtsreifen Mann dauert die gesamte Entwicklung von der Spermatogonie bis zum Spermatozoon ca. **10 Wochen**; hinzu kommen noch fast zwei Wochen Aufenthalt im Nebenhoden, bis die Spermatozoen funktionstüchtig sind. Jede Stunde verlassen schätzungsweise 1–2 Millionen Spermatozoen den Hoden in Richtung Nebenhoden.

(1) Vermehrung der Spermatogonien

In einer *embryonalen Vermehrungsperiode* proliferieren die Urkeimzellen in den Hodensträngen und werden zu **Prospermatogonien**, die ebenfalls stark proliferieren. In der Kindheit verläuft ihre Vermehrung nur langsam, in der Präpubertät wieder schneller; hierauf beruht das Hodenwachstum.

Im geschlechtsreifen Hoden gibt es **Stammzellen** (Stamm-Spermatogonien) und zwei Populationen von **Spermatogonien**: Typ A und Typ B (in mäßig fixierten Präparaten nicht sicher zu unterscheiden). Die **A-Spermatogonien** sind für die *Vermehrung* verantwortlich. Nach Teilung einer Stammzelle verbleibt eine Tochterzelle im Stammzellvorrat, während die andere sich durch mehrere Mitosen vervielfältigt. Daraus gehen **B-Spermatogonien** hervor. Sie verlassen den mitotischen Zellzyklus und bereiten die 1. Reifeteilung vor. Die Abkömmlinge einer Stamm-Spermatogonie bleiben aufgrund unvollständiger Teilung des Zellleibes durch dünne *Zytoplasmabrücken* verbunden und bilden eine Gruppe von Zellgeschwistern (**Klon**), die synchron alle folgenden Entwicklungsschritte durchlaufen und sich erst bei ihrer Freilassung als Spermatozoen trennen.

Im histologischen Präparat sind (selbst bei mäßiger Strukturerhaltung) die Spermatogonien durch ihre basale Lage zu erkennen. Die A-Spermatogonien sitzen der Basalmembran breit auf. Die B-Spermatogonien haben oft nur geringe Verbindung zur Basallamina.

(2) Reifung (Meiose) der Spermatozyten

Die B-Spermatogonien bereiten durch Verdoppelung des DNA-Gehaltes (prämeiotische S-Phase) die **1. Reifeteilung** vor (Präleptotän-Stadium), gelangen mit Hilfe eines Schleusenmechanismus durch die Blut-Hoden-Schranke ins adluminale Kompartiment und werden jetzt als **Spermatozyten I** (primäre Spermatozyten) bezeichnet. Diese Zellen sind diploid (2n, 4C) und benötigen ca. **3 Wochen**, um die Stadien (Leptotän, Zygotän, Pachytän, Diplotän) der **Prophase I** zu durchlaufen (Näheres dazu S. 88). Primäre Spermatozyten sind lichtmikroskopisch gut zu identifizieren: Es sind die größten Zellen des Keimepithels, ihre großen Zellkerne befinden sich in den verschiedenen Stadien der Prophase I.

Durch Abschluss der 1. Reifeteilung gehen aus einem Spermatozyten I zwei **Spermatozyten II** (sekundäre Spermatozyten; 1n, 2C) hervor, die umgehend mit der 2. Reifeteilung beginnen. Eine Verdopplung der DNA findet nicht mehr statt. Die Spermatozyten II haben eine Verweildauer von nur wenigen Stunden und sind daher in histologischen Präparaten selten zu finden. Durch die **2. Reifeteilung** entstehen aus zwei sekundären Spermatozyten rasch vier **Spermatiden** (1n, 1C).

Zur Erinnerung: In der **Oogenese** (Abb. 21.**2**, S. 490) ist die Vermehrung schon vor der Geburt endgültig abgeschlossen und alle Keimzellen sind in die 1. Reifeteilung eingetreten (primäre Oozyten). Die 2. Reifeteilung wird erst mit dem Eindringen eines Spermatozoon beendet. Aus *einer* primären Oozyte geht nur *eine* befruchtbare Eizelle hervor, die anderen Tochterzellen werden als Polkörperchen verworfen. Eine Differenzierungsperiode gibt es in der Oogenese nicht.

(3) Differenzierung der Spermatiden (Spermiogenese)

Spermatiden sind die kleinsten Zellen im Keimepithel, sie liegen dem Lumen des Hodenkanälchens meist am nächsten und zeichnen sich lichtmikroskopisch durch einen kleinen stark färbbaren Kern aus. **Frühe Spermatiden** sind noch runde Zellen mit rundem Kern (Abb. 20.**3**). Beim Umbau zur **späten Spermatide** ändert sich die Zellform grundlegend; es kommt zur *Kernkondensierung,* Bildung des *Akrosoms* und *Schwanzbildung*. Vom **Spermatozoon** wird erst gesprochen, wenn die späte Spermatide aus dem Klon und dem Kontakt mit der Sertoli-Zelle entlassen worden ist (*Spermiation*). Die Spermatiden stecken kopfüber in apikalen Buchten der Sertoli-Zellen, die Schwänze ragen in das Lumen des Hodenkanälchens. Bei der Freilassung werden die Köpfe aus den Buchten der Sertoli-Zellen herausgedrängt. Dabei bleiben überflüssige Teile des Zytoplasmas (und damit auch die Interzellularbrücken) zurück und werden von den Sertoli-Zellen als „Residualkörper" phagozytiert und abgebaut.

Durch maximale **Kernkondensierung** wird das Kernvolumen auf 10% reduziert; die extrem starke Kompaktierung der DNA geschieht mit Hilfe von *Protaminen*, kleinen stark basischen Proteinen, die die Histone (S. 70) ersetzen. Das **Akrosom** geht aus dem Golgi-Apparat hervor und ist ein modifiziertes Lysosom. Es ist einer flachen Tasche vergleichbar, die sich kappenförmig über den rostralen Kernpol legt (Abb. 20.**5**) und deren innere Membran unverschieblich an der Kernmembran verankert ist. Das Akrosom enthält verschiedene hydrolytische Enzyme (u.a. das proteolytische *Akrosin*), die bei der Befruchtung für die Durchdringung der Zona pellucida wichtig sind (Akrosom-Reaktion, Abb. 21.**15** auf S. 515). Bei der **Schwanzbildung** entsteht der Bewegungsapparat aus Mikrotubuli und Dynein (*Axonema*, S. 28). Das Axonema wächst von einem der beiden Zentriolen aus und wird am kaudalen Kernpol implantiert. Das Zytoplasma wird nach kaudal verschoben, die Mitochondrien ordnen sich manschettenartig um den proximalen Teil des Axonema an.

Spermatozoon

Am fertigen Spermatozoon können der paddelförmige ovale Kopf (ca. 4 µm lang, 2 µm breit) und der Schwanz (ca. 60 µm lang) unterschieden werden (Abb. 20.**5**). Der **Kopf** enthält Zellkern und Akrosom (s.o.). Der **Schwanz** wird in seiner ganzen Länge vom *Axonema* durchzogen, welches genau wie das Axonema der Kinozilien

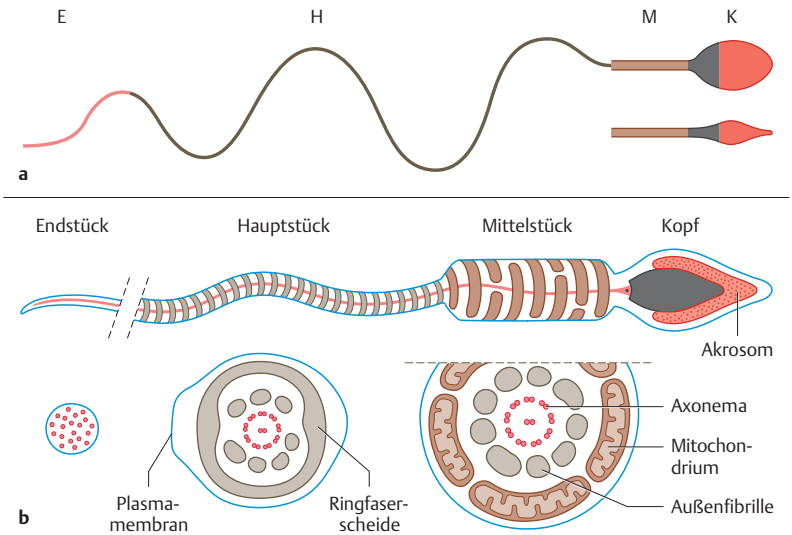


Abb. 20.5 **Spermatozoon** (schematisch). a Darstellung in annähernd richtigen Proportionen. Kopf in Flächenansicht (oben) und im Profil. Farben wie in b. b Ultrastruktur. Akrosom und Zytoplasmasaum im Kopf sind übertrieben breit gezeichnet. Beachte die Befestigung der inneren Akrosomenmembran an der Kernhülle (vgl. auch Abb. 21.**15** auf S. 515).

aufgebaut ist (Mikrotubuli und Dynein, 9 × 2-plus-2-Struktur, Abb. 3.**8c**, S. 28). Es befähigt das funktionell ausgereifte Spermatozoon zu **progressiver Motilität**. Das Axonema wird von 9 peripher liegenden Längsfasern (Außenfibrillen) begleitet (mögliche Funktion: mechanische Stabilisierung). Der Schwanz gliedert sich in mehrere Abschnitte. **Halsstück**: Verankerung des Axonema am Kern, Steuerung der Schwanzbewegung. Im Halsstück liegt außerdem das übrig gebliebene Zentriol (wichtig für die Mitosespindel bei der ersten Teilung der Zygote, S. 515). **Mittelstück**: Axonema und Längsfasern sind umgeben von einer Manschette aus ca. 100 Mitochondrien, die zu langen Schlangen fusionieren und sich spiralig anordnen (Energiegewinnung für die Bewegung). **Hauptstück** (längster Teil): Axonema und Längsfasern sind umgeben von einer Scheide aus rippenförmigen Ringfasern (Ringfaserscheide). **Endstück**: ungeordnete Mikrotubuli.

Die im Lumen der Samenkanälchen liegenden Spermatozoen sind zwar morphologisch voll differenziert, aber *funktionell unreif* und haben weder die Fähigkeit zur Eigenbewegung noch zur Befruchtung. Sie sind in einer von den Sertoli-Zellen sezernierten Flüssigkeit suspendiert, in der sie durch die peristaltische Aktivität der peritubulären Myofibroblasten zum Rete testis transportiert werden.

Ordnung im Keimepithel

Die Mitglieder eines Klons (S. 473) entwickeln sich synchron. Sie steigen gemeinsam von basal nach luminal auf und werden 74 Tage nach dem Start als Spermatozoen freigesetzt. Weitere Klone, die im Abstand von je 16 Tagen aus Stamm-Spermatogonien hervorgehen, rücken nach. Im Keimepithel liegen also von basal nach luminal mehrere Generationen übereinander. Da die Stammzellen eines Kanälchenquerschnittes ihre Nachkommen aber nicht synchron, sondern zeitlich versetzt auf den Weg schicken, ist die Kombination von Entwicklungsstadien in einem beliebigen Querschnitt durch ein Hodenkanälchen nicht in der ganzen Zirkumferenz einheitlich. Vielmehr zeigen die einzelnen Sektoren des Querschnitts unterschiedliche Kombinationen. Außerdem findet man nie in *einem* Sektor *alle* denkbaren Stadien der Meiose und Differenzierung kontinuierlich übereinander geschichtet, sondern die Populationen aufeinander folgender Entwicklungsstufen sind entlang dem Tubulus in **Spiralen** angeordnet. Dies ist Ausdruck eines komplizierten zeitlichen und räumlichen Ordnungsmusters im Keimepithel.

Veränderungen. Die Spermatogenese hält an sich lebenslang an. Dennoch kann sie durch diverse Schädigungen stellenweise vermindert oder ausgelöscht werden. Histologisches Korrelat: Unordnung oder Erniedrigung des Keimepithels; völliger Schwund der Keimzellen (nur Sertoli-Zellen im betroffenen Tubulus seminifer) oder Untergang des Tubulus unter Bildung eines Bindegewebsstranges („Tubulusschatten"). Solche degenerativen Veränderungen sind mit zunehmendem Alter des Mannes häufiger zu finden und auch in Kurspräparaten zu beobachten. – Gelegentlich sind mehrkernige *Riesenspermatiden* im Lumen einzelner Tubuli zu beobachten. Solche Gebilde kommen durch Störungen an den Interzellularbrücken zustande: Spermatiden eines Klons fließen zu einer großen Zelle zusammen.

Endokrine Funktion und Regulation des Hodens

Androgene. Produzenten der Androgene (vor allem **Testosteron**) sind die **Leydig-Zellen** (Abb. 20.**2**, 20.**6**). Diese zytoplasmareichen Zellen liegen gruppenweise zwischen den Hodenkanälchen (daher auch als *Interstitialzellen* oder *Zwischenzellen* bezeichnet) und haben enge Beziehung zu Kapillaren (Endothel vom *kontinuierlichen* Typ). Funktionell entsprechen die Leydig-Zellen den Theca interna-Zellen des Ovars (S. 496). Die Androgene gehören zu den Steroidhormonen; die Leydig-Zellen weisen die entsprechenden ultrastrukturellen Merkmale (S. 429) auf: Lipidtröpfchen, reichlich glattes ER, tubuläre Mitochondrien. Eine Besonderheit der menschlichen Leydig-Zellen sind die *Reinke-Kristalle* im Zytoplasma: kristalline Aggregate aus Proteinen, Bedeutung unklar.

Die Leydig-Zellen synthetisieren außer Androgenen verschiedene Neuropeptide, mit denen sie durch parakrine Sekretion sowohl die Durchblutung als auch die Spermatogenese beeinflussen.

Von den vielfältigen **Wirkungen des Testosteron** seien hier nur die auf die Geschlechtsorgane gerichteten genannt: Stimulierung der Spermatogenese; Entwicklung und Funktionserhaltung der Samenwege, akzessorischen Geschlechtsdrüsen und sekundären Geschlechtsmerkmale. Einige Zielgewebe (z.B. Prostata, Nebenhodenepithel) sprechen stärker auf den Metaboliten **Dihydrotestosteron** an. Dieser

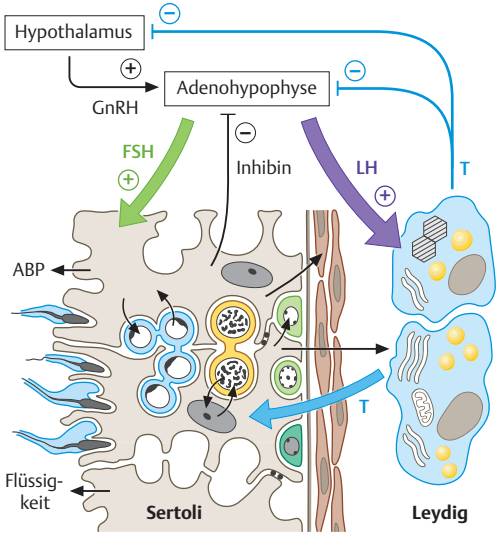


Abb. 20.6 **Hormonelle Steuerung der Spermatogenese**. **ABP**, Androgen-bindendes Protein. **T**, Testosteron. In den Leydig-Zellen Lipidtröpfchen, glattes ER, tubuläre Mitochondrien und Reinke-Kristalle (Sechsecke). Vielfältige gegenseitige Beeinflussung der testikulären Zellen (kleine Pfeile). Einzelheiten s. Text. Peritubuläre Myofibroblasten *braun*.

entsteht in den Zielzellen aus Testosteron (Enzym: 5α-Reduktase). Die endokrine Aktivität der Leydig-Zellen wird durch das Luteinisierende Hormon (**LH**) aus der Hypophyse und indirekt vom hypothalamischen Steuerhormon **GnRH** (S. 423, 425) stimuliert. Langfristig hat LH trophische Wirkung auf die Leydig-Zellen. Hohe Testosteronspiegel im Blut hemmen die Ausschüttung von LH und GnRH (negative Rückkopplung).

Endokrine Regulation der Spermatogenese. Für die Initiierung und Aufrechterhaltung einer normalen Spermatogenese sind **FSH** (Follikel-stimulierendes Hormon aus der Hypophyse, S. 423) und **Testosteron** unbedingt notwendig. Dabei scheinen die *Sertoli-Zellen* die Vermittler dieser Hormonwirkungen zu sein. Die Ausschüttung von FSH wird durch ein Peptid (*Inhibin*) aus den Sertoli-Zellen gebremst (negative Rückkopplung). Die Inhibinkonzentration im Blut kann in der Praxis als Indikator für die Funktion der Sertoli-Zellen genutzt werden.

Die **Mechanismen**, durch welche die Sertoli-Zellen die einzelnen Teilschritte der Spermatogenese fördern, sind vielfältig und nicht alle ausreichend geklärt (z.B. direkter Kontakt mit den Keimzellen; Bildung der Blut-Hoden-Schranke für das Mikromilieu; Versorgung der Keimzellen mit Nährstoffen und Wachstumsfaktoren). Außerdem sezernieren die Sertoli-Zellen verschiedene Stoffe in die Tubulusflüssigkeit, so z.B. das **Androgen-bindende Protein** (**ABP**). Es sorgt durch die Bindung von Testosteron (aus den Leydig-Zellen) für eine hohe Hormonkonzentration in den Hodenkanälchen sowie in den Samenwegen; auf diese

Weise werden die Epithelien vom Lumen aus mit Testosteron versorgt. Darüber hinaus beeinflussen sich die verschiedenen testikulären Zellen durch Freisetzung diverser, nur lokal wirksamer, also parakrin sezernierter Stoffe gegenseitig.

Estrogene beim Mann. Bemerkenswert ist, dass Leydig-Zellen, Sertoli-Zellen und die Keimzellen sowie verschiedene andere Gewebe außerhalb des Hodens (z.B. Fettgewebe, Leber, Muskulatur, Hirn) das Enzym **Aromatase** (vgl. Abb. 21.**6**, S. 496) besitzen und aus Androgenen **Estrogene** bilden können. Estrogene haben physiologische Bedeutung für die männliche Fertilität (z.B. Samenzellreifung und resorptive Funktion der Samenweg-Epithelien) sowie für andere Funktionen (z.B. Knochenhaushalt, S. 157). **Erblicher Aromatase-Mangel** beim Mann führt u.a. zu Sterilität und Osteoporose. Erhöhte Estrogenspiegel infolge eines **Leydig-Zell-Tumors** verursachen eine Femininisierung.

20.2 Samenwege und akzessorische Drüsen

Die Myofibroblasten bzw. die glatte Muskulatur der **Samenwege** befördern die zunächst noch immotilen Spermatozoen aus dem Hoden in den Nebenhoden und nach Reifung von dort in die Urethra. Die Wege bestehen aus den Ductuli efferentes, Nebenhodengang und Samenleiter (Abb. 20.**1**). Dies sind Derivate der Urnierenkanälchen (Ductuli efferentes) bzw. des Urnierenganges (*Wolff-Gang*). Die **akzessorischen Drüsen**, insbesondere die paarigen Bläschendrüsen und die Prostata, liefern mit ihren Sekreten den Hauptanteil des Ejakulats. Erst in diesem Medium werden die Spermatozoen bewegungsfähig.

20.2.1 Nebenhoden

Makroskopie. Der Nebenhoden (*Epididymis*) dient der **funktionellen Ausreifung** (Dauer ca. 12 Tage) und **Speicherung** der Spermatozoen. Er besteht hauptsächlich aus dem aufgeknäuelten Nebenhodengang (*Ductus epididymidis*) und ist makroskopisch in Kopf (*Caput*), Körper (*Corpus*) und Schwanz (*Cauda*) gegliedert. Im Caput liegen die *Ductuli efferentes*. Corpus und Cauda enthalten die meisten Windungen des Nebenhodenganges, die Cauda zusätzlich den Anfang des Samenleiters (Abb. 20.**1**).

Ductuli efferentes. Jeder der etwa 12 Ductuli ist ca. 12 cm lang (auf 1 cm zusammengeknäuelt), von mehreren Lagen von **Myofibroblasten** umgeben (Spermientransport) und mündet End-zu-Seit in den Nebenhodengang. In dem 1- bis 2-reihigen **Epithel** der Ductuli efferentes wechseln Gruppen von *hochprismatischen Zellen* und Gruppen von *niedrigen Zellen* miteinander ab, was im Präparat das Bild einer *wellenförmigen Oberfläche* hervorruft (Abb. 20.**2**). Manche Zellen tragen Kinozilien und helfen beim Spermientransport. Andere tragen Mikrovilli und haben resorp-

tive Funktion: Volumenreduktion der aus dem Hoden kommenden Spermiensuspension durch Flüssigkeitsentzug, dadurch entsprechende Erhöhung der Spermienkonzentration.

Ductus epididymidis. Der Nebenhodengang ist etwa 6 m lang und auf ca. 6 cm zusammengeknäuelt (zahlreiche Anschnitte im Präparat). Er ist durch folgende histologischen Merkmale gekennzeichnet (Abb. 20.**7a**): ein gleichmäßig hohes zweireihiges **Zylinderpithel mit langen Stereozilien** (Abb. 2.**4c** auf S. 16, 7.**3c** auf S. 99), bestehend aus hohen Hauptzellen und niedrigen Basalzellen; im Lumen meist Ansammlungen von Spermatozoen; unter dem Epithel **Myofibroblasten** (Caput, Corpus) und **glatte Muskelzellen** (Cauda). Die Hauptzellen des Epithels sind mit rauem ER und großem Golgi-Apparat ausgestattet. Sie betreiben Resorption (Verminderung des Flüssigkeitsvolumens) und unterhalten mittels einer apikalen Protonenpumpe ein mäßig saures Milieu (Hemmung der Spermatozoen-Motilität). Außerdem geben sie Proteine ab, die an die Plasmamembran der Spermatozoen angelagert werden und dekapazitierend wirken. Diese Proteine schützen die Spermatozoen wahrscheinlich vor vorzeitiger Aktivierung und müssen zwecks Herstellung der Befruchtungsfähigkeit später durch die Kapazitation (S. 514) wieder beseitigt werden.

Das Epithel wird von proximal (Caput) nach distal (Cauda) niedriger, der Muskelmantel dicker. Die Gangabschnitte in *Caput* und *Corpus* dienen vorwiegend der funktionellen **Spermatozoenreifung**; die Myofibroblasten sind spontan aktiv und befördern den Inhalt langsam voran (Transitzeit bis in die Cauda ca. 12 Tage). Der dicke Muskelmantel in der

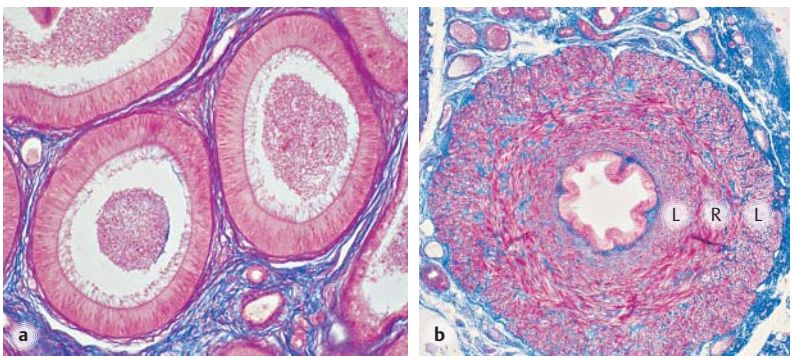


Abb. 20.**7** **Ableitende Samenwege**. **a** **Ductus epididymidis**. Zweireihiges Zylinderepithel mit Stereozilien (höhere Verg. Abb. 7.**3** auf S. 99). Im Lumen Ansammlungen von Spermatozoen. **b** **Ductus deferens** (Strecke im Samenstrang). Sternförmiges Lumen, scheinbare Dreischichtung des dicken Muskelmantels; **L** und **R**, Längs- und Ringschicht. Azan. Vergr. 75fach (a), 25fach (b).

distalen Gangstrecke und im Anfangssegment des Ductus deferens verhält sich dagegen ruhig und kontrahiert sich nur nach neuronaler Stimulation im Rahmen der Emission (s.u.). Die beiden zuletzt genannten Abschnitte fungieren als die eigentlichen **Speicher** der befruchtungsfähigen Spermatozoen. Diese werden durch das hier herrschende **saure Milieu** (pH 6,5; Protonenpumpe in den Epithelien) unbeweglich gehalten. Das Nebenhodenepithel wird mit Androgenen versorgt, das – an ABP (S. 477) gebunden – in der Samenflüssigkeit enthalten ist. – Nicht entleerte Spermien zerfallen nach einiger Zeit autolytisch.

20.2.2 Ductus deferens (Samenleiter)

Makroskopie. Der Ductus deferens ist ein ca. 40 cm langer und 3 mm dicker Schlauch, der dem **Transport** der Spermiensuspension in die Urethra dient. Er läuft im Samenstrang nach kranial durch den Leistenkanal und zieht ins kleine Becken (s. Bücher der Makroskopischen Anatomie). Kurz vor Erreichen der Prostata erweitert er sich zur **Ampulla ductus deferentis**. Seine durch die Prostata ziehende Fortsetzung ist der kurze **Ductus ejaculatorius**, der sich auf dem Colliculus seminalis (Abb. 20.**9**) in die Urethra öffnet. Unmittelbar vor Eintritt in die Prostata nimmt der Ductus deferens die Mündung der Bläschendrüse auf.

Der Ductus deferens wird meist an Schnitten durch den Samenstrang (s.u.) mikroskopiert. Hier ist er durch folgende Merkmale gekennzeichnet (Abb. 20.**7b**): scheinbar dreischichtige **dicke Muskelwand**; sternförmiges, auffallend **enges Lumen**; zwei- oder mehrreihiges **Zylinderepithel mit Stereozilien.** Unter dem Epithel liegt eine dünne Lamina propria. Die glatte Muskulatur ist in Spiraltouren mit unterschiedlichen Steigungswinkeln angeordnet, daraus entsteht das Bild der Dreischichtigkeit (innere und äußere Längs-, mittlere Ringmuskelschicht). Die Muskulatur ist außerordentlich dicht **noradrenerg innerviert**. Fast jede Muskelzelle hat enge Kontakte zu noradrenergen Varikositäten (S. 235), die außerdem diverse Neuropeptide enthalten. Die dichte Innervation der Muskulatur entspricht der speziellen **Transportfunktion** des Ductus deferens: sehr rasche Beförderung der Spermiensuspension aus den Speichern in die Harnröhre (**Emission**).

Im Beckenabschnitt des Ductus deferens zeigt das Epithel keine Stereozilien mehr. Die Schleimhaut in der Ampulla und im Ductus ejaculatorius ähnelt derjenigen der Bläschendrüse. Die Ampulle besitzt eine dünne Muskelschicht, der Ductus ejaculatorius ist von Prostatagewebe umgeben (s.u.) und hat kaum eigene Muskulatur.

Samenstrang (*Funiculus spermaticus*). Hier seien nur die Strukturen aufgezählt, mit denen im Schnittpräparat zu rechnen ist (Einzelheiten s. Bücher der Makroskopischen Anatomie): Ductus deferens; meist zwei dünne Aa. testiculares; A. ductus deferentis; zahlreiche Anschnitte des *Plexus pampiniformis* (Venen mit weitem Lumen und auffallend dicker Muskelschicht); Lymphgefäße; viele Nervenanschnitte; M. cremaster (Skelettmuskulatur).

20.2.3 Bläschendrüse (Samenblase)

Die Bläschendrüse (*Gl. vesiculosa*) entwickelt sich als Ableger des Ductus deferens. Sie mündet in diesen ein, kurz bevor er in die Prostata eintritt. Die Bläschendrüse (Abb. 20.**8a**) besteht aus einem 15 cm langen, unregelmäßig geformten Schlauch, der auf 5 cm zusammengefaltet (mehrere Anschnitte im Präparat) und von einer Bindegewebskapsel umgeben ist. Die Wand enthält **glatte Muskulatur**. Die **Schleimhaut** ist durch dünne Falten (mit Sekundär- und Tertiärfältchen) in viele Nischen unterkammert; sie trägt ein- bis zweireihiges **prismatisches Epithel**. Die Zellen produzieren ein Fruktose-reiches **Sekret** (pH 7,6), das ca. 70 % des Ejakulats ausmacht. Die Fruktose dient als Energiequelle für die Bewegung der Spermien. Ein wichtiges Protein ist **Semenogelin**. Es lässt das Ejakulat rasch zu einer gelartigen Masse koagulieren, in der die Spermien eingeschlossen und unbeweglich sind; Verflüssigung des Koagulums durch PSA (s.u.). Die sekretorische Funktion der Bläschendrüse ist von Testosteron abhängig.

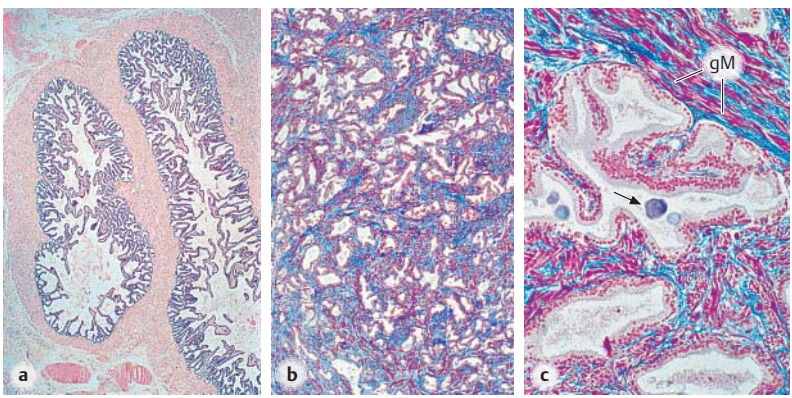


Abb. 20.8 **Akzessorische Drüsen**. **a** **Bläschendrüse**. Zwei Anschnitte des aufgeknäuelten Schlauches. Schleimhaut durch zahlreiche Fältchen untergliedert. Die übrigen Wandschichten der Bläschendrüse bestehen aus glatter Muskulatur und Bindegewebe. **b**, **c** **Prostata**. Übersicht und höhere Vergrößerung. Zahlreiche tubuloalveoläre Drüsen und fibromuskuläres Stroma. **gM**, glatte Muskelzellen (rot). **Pfeil** weist auf einen kleinen Prostatastein im Drüsenlumen. H.E. (a) und Azan. Vergr. 9,5fach (a, b), 75fach (c).

20.2.4 Prostata

Makroskopie. Die Prostata (Vorsteherdrüse) (Gewicht beim jungen Mann ca. 20 g, später mehr) liegt zwischen Harnblase und Diaphragma urogenitale (= Membrana perinei) (Abb. 20.**9**) und ist als derbes Gebilde vom Rektum aus zu tasten. Das Organ wird von der Urethra (**Pars prostatica urethrae**) und den beiden **Ductus ejaculatorii** durchzogen. An der dorsalen Urethra-Wand ragt der **Colliculus seminalis** in das Lumen; auf seinem Gipfel liegt die Mündung des *Utriculus prostaticus* (ein 6 mm langer blinder Schlauch, Rudiment des Müller-Ganges), flankiert von den Öffnungen der Ductus ejaculatorii. Die **prostatische Urethra** ist leicht nach ventral abgeknickt und dadurch in ein **proximales** und ein **distales Segment** (ab Colliculus seminalis) gegliedert.

Histologie. Die Prostata (Abb. 20.**8**, 20.**9**) besteht aus 30–50 verzweigten, **tubuloalveolären Einzeldrüsen**, die mit 15–30 Ausführungsgängen (*Ductuli prostatici)* überwiegend in das distale Segment der prostatischen Urethra münden. Die Prostatadrüsen sind in ein bindegewebiges **Stroma** eingebettet, das mit der fibromuskulären Organkapsel zusammenhängt. Höchst charakteristisch für die Prostata sind die vielen **glatten Muskelzellen** im Stroma (Funktion: Emission des Sekrets in die Urethra). Die Drüsenlumina sind unterschiedlich weit und werden von kleinen Falten unvollständig unterkammert. Das zweireihige **Epithel** besteht aus Basalzellen und Hauptzellen, die je nach sekretorischer Aktivität kubisch oder zylindrisch sein können. Außerdem kommen im Epithel *endokrine Zellen* vor (S. 441). Im Lumen der Drüsenalveolen sind gelegentlich einzelne **Prostatasteine** (bis zu 2 mm groß) zu finden; sie entstehen als konzentrische Konkremente aus Sekretbestandteilen und abgeschilferten Epithelzellen.

Funktion. Das dünnflüssige **Sekret** (pH 6,4) der Prostatadrüsen trägt ca. 30 % zum Volumen des Ejakulates bei. Es enthält zahlreiche Zutaten, von denen zwei diagnostische Bedeutung haben: die Prostata-spezifische **saure Phosphatase** und das **Prostata-spezifische Antigen** (**PSA**). Beide tauchen beim Prostata-Karzinom in erhöhter Konzentration auch im Blut auf. Die physiologische Funktion des als Protease wirkenden PSA besteht in der Verflüssigung des koagulierten Ejakulats durch Spaltung des Semenogelins (s.o.). Dadurch werden die Spermien aus dem Koagulum befreit und gewinnen nun endlich ihre progressive Motilität. Das Wachstum der Prostata während der Pubertät sowie ihre Funktion sind abhängig von **Dihydrotestosteron** (Entstehung aus Testosteron mittels der 5α-Reduktase in den Epithel- und Stromazellen).

Gliederung. In der Klinik ist die Gliederung in histologische Zonen (nach McNeal) heute am geläufigsten (Abb. 20.**9**): (a) **Periphere Zone** (ca. 70 % der Organmasse): hinterer, seitlicher und kaudaler Bereich. (b) **Zentrale Zone** (ca. 25 % der Organmasse): kranialer keilförmiger Bereich, durchzogen von den Ductus ejaculatorii und dem Utriculus. (c) **Periurethralzone:** schmale Manschette von kurzen

Urethra-eigenen Drüsen in der glattmuskulären Wand des *proximalen* Urethrasegments. (d) **Transitionszone** (Übergangszone): zwei Bereiche seitlich vom *proximalen* Urethrasegment, zwischen Periurethralzone und peripherer Zone gelegen. (e) Anteriore drüsenfreie Zone aus fibromuskulärem Stroma. Die Zonen unterscheiden sich bezüglich der Gestalt der Drüsen und der Anfälligkeit für Krankheiten. Die Grenzen lassen sich auch durch transrektale Ultraschalluntersuchung darstellen.

Prostatatumoren. Die (benigne) **Prostatahyperplasie** besteht im übermäßigen Wachstum von Stroma und Drüsen und betrifft meist die *Transitionszone,* manchmal auch die *Periurethralzone*. Folge: Kompression der Urethra, Harnverhaltung mit potenziell lebensbedrohenden Konsequenzen für den Harntrakt. Häufigkeit mit dem Alter zunehmend; in der Prostata fast jedes Mannes jenseits des 70. Lebensjahres sind histologische Zeichen der Hyperplasie zu finden. – Das **Prostata-Karzinom** entsteht in der Mehrzahl der Fälle in der *peripheren Zone*; es ist der häufigste maligne Tumor bei Männern nach dem 70. Lebensjahr. Fernmetastasen oft im Skelettsystem. – In beiden Fällen wird das abnorme Wachstum durch *Dihydrotestosteron* unterhalten (mögliche medikamentöse Therapie beim Prostata-Karzinom: Drosselung der Testosteron-Sekretion durch Ausschaltung der GnRH-Sekretion, S. 427).

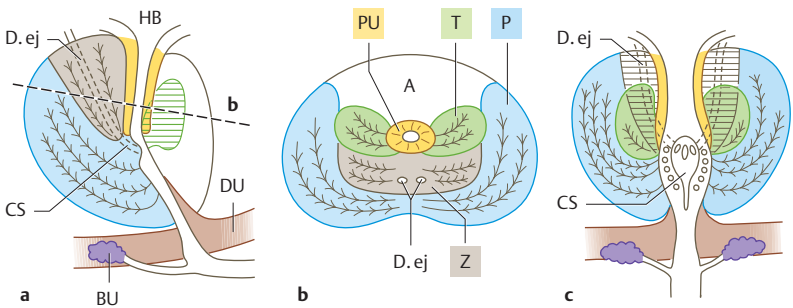


Abb. 20.9 **Gliederung der Prostata** in histologische Zonen (nach McNeal [55]). Periphere (**P**), zentrale (**Z**), Transitions- (**T**), Periurethral- (**PU**) und anteriore drüsenfreie (**A**) Zone. **a Sagittalschnitt**. Pars prostatica urethrae leicht nach ventral abgewinkelt, proximales und distales Segment (ab Colliculus seminalis, **CS**). **D. ej**, Ductus ejaculatorius (gestrichelt, da hinter der Schnittebene) mit Mündung auf dem CS. Transitionszone gestreift, da hinter der Schnittebene. **HB**, Harnblase. **DU**, Diaphragma urogenitale (Membrana perinei). **BU**, Bulbourethraldrüse. **b Transversalschnitt** in Höhe des proximalen Urethrasegments wie in a angegeben. Mündungen der Prostatadrüsen-Ausführungsgänge nicht angeschnitten. **c Frontalschnitt** (Abwinkelung der Urethra vernachlässigt). Zentrale Zone gestrichelt, da hinter der Schnittebene. Auf dem CS die Mündungen des Utriculus (Mitte) und der D.ej (seitlich). Lateral vom CS und seiner kaudalen Fortsetzung (Crista urethralis) Mündungen der Prostatadrüsen-Ausführungsgänge.

20.2.5 Anhangsdrüsen der Urethra

Die paarigen, erbsgroßen **Gll. bulbourethrales** (*Cowper-Drüsen*) liegen im Diaphragma urogenitale (Abb. 20.**9**) und münden mit je einem Gang in den Anfangsteil der *Pars spongiosa urethrae*. Es handelt sich um verzweigte tubulöse, *muköse Drüsen*. Zusätzlich gibt es im Verlauf der Pars spongiosa urethrae zahlreiche kleine, ebenfalls Schleim-bildende Drüsen, die **Gll. urethrales** (*Littré-Drüsen*) (Abb. 20.**10b**). Das Sekret aus den Anhangsdrüsen der Urethra erscheint vor dem Ejakulat in einigen Tropfen an der Harnröhrenöffnung. Epithel der Urethra s. S. 466.

20.3 Äußeres männliches Genitale

Penis

Makroskopie. Der Hauptteil des männliche Glieds (*Penis*) wird von den paarigen Penisschwellkörpern (**Corpora cavernosa**) sowie dem Harnröhrenschwellkörper (**Corpus spongiosum**) eingenommen (Abb. 20.**10**). Letzterer setzt sich in die Eichel (*Glans*) fort. Die Corpora cavernosa sind von einer derben bindegewebigen **Tunica albuginea** umgeben und durch das kammartig durchbrochene *Septum penis* unvollständig voneinander getrennt. Das Corpus spongiosum besitzt eine dünnere Bindegewebshülle. Alle Schwellkörper zusammen sind von der *Fascia penis* umgeben. Die Haut des Penis ist dünn, frei von Fettgewebe und gut verschieblich. Über der Glans bildet die Haut eine Duplikatur, die Vorhaut (**Praeputium**). Glans und Praeputium tragen mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel.

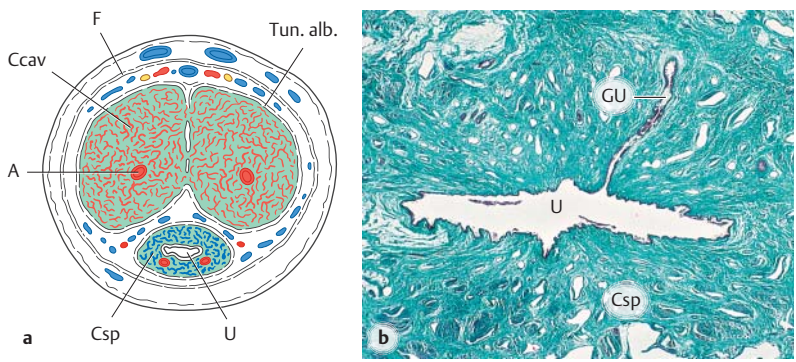


Abb. 20.**10** **Corpus penis im Querschnitt.** **a** Schema. **Ccav**, Corpus cavernosum (*rot*, da arterielle Blutzufuhr) mit A. profunda penis (**A**). **Csp**, Corpus spongiosum mit Urethra und A. urethralis. **F**, Fascia penis. **Tun. alb.,** Tunica albuginea. **b** Urethra (**U**) umgeben vom Venenplexus des Csp. **GU**, Gl. urethralis. Goldner. Vergr. 12,5fach (b).

Das **Corpus cavernosum** ist ein Schwellkörper mit **arterieller** Blutzufuhr. Es besteht aus anastomosierenden Hohlräumen (*Cavernae*), die von Endothel ausgekleidet und in ein Bälkchengerüst eingelagert sind. Die Bälkchen sind aus Bindegewebe und glatten Muskelzellen aufgebaut und stehen mit der Tunica albuginea in Verbindung. Zentral in jedem Schwellkörper verläuft eine *A. profunda penis.* Ihre Äste (*Aa. helicinae*) münden in die Kavernen. Das **Corpus spongiosum** umgibt die Urethra. Es besteht aus einem dichten *Venengeflecht*, das sich bis in die Glans fortsetzt.

Die **Erektion** des Penis beruht auf maximaler Blutfülle in den Kavernen der Corpora cavernosa (Folge eines erhöhten Blutzuflusses bei gedrosseltem Abfluss). Voraussetzung für die Blutfülle ist die **Erschlaffung der glatten Muskulatur** in den zuführenden **Arterien** (s.o.) und den **Trabekeln der Corpora cavernosa**. Ursache für den gedrosselten Abfluss ist die Kompression der abführenden Venen am Durchtritt durch die kaum dehnbare Tunica albuginea. Gleichzeitig füllt sich auch das Venengeflecht des Corpus spongiosum und der Glans, ohne jedoch die Urethra einzuengen.

Zelluläre Mechansimen: Freisetzung von **NO** aus nitrergen Nervenenden des Parasympathikus und den Endothelien der Arterien und Kavernen → Aktivitätserhöhung der löslichen Guanylatcyclase in den glatten Muskelzellen → **Anstieg des cGMP** (zyklisches Guanosinmonophosphat) in den Muskelzellen → **Erschlaffung** der glatten Muskulatur. **Ende der Erschlaffung** und Ende der Erektion nach Abbau des cGMP durch die für diese glatte Muskulatur typische **Phosphodiesterase 5** (hemmbar z.B. durch Sildenafil = Viagra®).

Skrotum

Die Haut des Hodensackes (*Scrotum)* ist relativ stark pigmentiert, dünn, frei von Fettgewebe und leicht verschieblich. Sie enthält große Talgdrüsen, ekkrine Schweißdrüsen und einzelne Duftdrüsen. Bemerkenswert ist ein in der Dermis gelegenes Geflecht von Myofibroblasten (*Tunica dartos*), deren Kontraktion zur Runzelung der Haut führt.

20.4 Sperma

Das Sperma (Samen, Ejakulat) hat ein durchschnittliches Volumen von 4 ml. Es besteht aus dem **korpuskulären Anteil** (vor allem Spermatozoen, außerdem einige unreife Keimzellen und abgeschilferte Epithelzellen) und dem **flüssigen Anteil** (*Seminalplasma*). Letzterer stammt aus Hoden, Nebenhoden, Bläschendrüse (ca. 70 %) und Prostata (ca. 30 %). Der pH beträgt 7,2–7,8. Dies ist für die Bewegungsfähigkeit der Spermatozoen im primär sauren (und daher Spermien-lähmenden) Vaginalmilieu (S. 511) wichtig.

Bei der **Infertilitätsdiagnostik** wird das Sperma mikroskopisch und laborchemisch untersucht. Die normale Spermienkonzentration beträgt 20 Millionen oder mehr pro ml; auch im normalen Sperma weisen nicht alle Spermien die regelrechte Struktur und Beweglichkeit auf: > 30% müssen normal gestaltet sein, > 50% müssen progressive Motilität zeigen.

Mikroskopierhilfe: Histologische Merkmale zur Erkennung der Samenwege und akzessorischen Drüsen

Ductuli efferentes: Lokalisation; wellige Epitheloberfläche.
Ductus epididymidis: zahlreiche Anschnitte; gleichmäßig hohes, zweireihiges prismatisches Epithel mit Stereozilien; im Lumen Massen von Spermatozoen.
Ductus deferens: enges, sternförmiges Lumen; kompakter, scheinbar 3-schichtiger Muskelmantel; Epithel wie im D. epididymidis. *Verwechslungsmöglichkeit: Ureter* (weiteres, sternförmiges Lumen; Muskelmantel weniger kompakt; Urothel).
Bläschendrüse: Lumen mehrfach angeschnitten; zarte Schleimhautfältchen, zahlreiche Nischen. Epithel 1- bis 2-reihig prismatisch. *Verwechslungsmöglichkeit: Gallenblase* (nur 1 Lumen; Epithel streng 1-schichtig zylindrisch; Faltenprofil gröber).
Prostata: zahlreiche tubuloalveoläre Drüsen, Lumen teilweise unterkammert; Epithel 1- bis 2-reihig, Hauptzellen variabel hoch; Prostatasteine; Stroma reich an glatten Muskelzellen. *Verwechslungsmöglichkeit: laktierende Mamma* (Stroma viel spärlicher, keine glatten Muskelzellen).

21 Weibliche Geschlechtsorgane

Zu den weiblichen Geschlechtsorganen gehören die paarigen **Ovarien** (Eierstöcke), die paarige **Tuben** (Eileiter, *Tubae uterinae*), der **Uterus** (Gebärmutter), die **Vagina** (Scheide) und die **Vulva** (äußeres Genitale). Tuben, Uterus und Vagina bilden ein Hohlraumsystem, das über die Vulva zur Außenwelt und über die trichterförmigen Öffnungen der Tuben zur Bauchhöhle Verbindung hat. Das Ovar ist während der Geschlechtsreife für die Bereitstellung von befruchtbaren **Eizellen** (*Oozyten*) und die Produktion der **weiblichen Sexualhormone** verantwortlich. Wird eine Eizelle befruchtet, so nistet sich der Keim in die Uterusschleimhaut ein (*Implantation*). Embryonales Gewebe und Schleimhaut verwachsen miteinander zur **Plazenta,** sie dient dem Stoffaustausch zwischen embryonalem und mütterlichem Organismus.

Eine biologische Besonderheit des weiblichen Reproduktionstraktes während der fortpflanzungsfähigen Zeit besteht darin, dass seine Gewebe periodisch wiederkehrende strukturelle und funktionelle Änderungen durchmachen (**Zyklus**, Dauer im Mittel 28 Tage). Hierbei spielt der vom Hypothalmus-Hypophysen-System dirigierte **ovarielle Zyklus** die zentrale Rolle. Er wird von synchron verlaufenden Änderungen in den Zielgeweben der ovariellen Hormone begleitet. Besonders markant ist der Zyklus der Uterusschleimhaut, der sich als **Menstruationszyklus** manifestiert. Für alle zyklischen Vorgänge im weiblichen Reproduktionstrakt gilt üblicherweise der erste Tag der Menstruationsblutung wegen seiner einfachen Bestimmbarkeit als Tag 1.

Entwicklung. Das **Ovar** entsteht in der *Genitalleiste* (S. 467). In der 5./6. Embryonalwoche wandern **Urkeimzellen** (S. 88, S. 520) in die Genitalleiste ein und siedeln sich in Epithelsträngen (**Keimsträngen**) an. Diese stammen vermutlich teils vom einwachsenden Zölomepithel, teils von Resten der Urniere ab und gelten als Vorläufer des **Follikelepithels**. **Tuben**, **Uterus** und **Vagina** entwickeln sich aus dem **Müller-Gang**. Dieser entsteht durch eine longitudinale Einfaltung des Zölomepithels im lateralen Bereich der Genitalleiste (Einzelheiten s. Embryologie-Bücher).

21.1 Ovar

Die reifen Ovarien sind flach-ovale Organe (3 × 2 × 1 cm), die beidseits an der lateralen Wand des kleinen Beckens liegen. Sie sind von Peritoneum überzogen und durch das Mesovar an der Dorsalseite des Lig. latum befestigt.

Die beiden Funktionen des Ovars (Bereitstellung von Eizellen und Produktion der weiblichen Geschlechtshormone) sind eng miteinander verknüpft. Die morphologischen Korrelate sind **Follikel** (Einheit aus Oozyte und umgebenden

somatischen Zellen, d.h. Follikelepithel) und **Corpus luteum** (Gelbkörper, Nachfolger des gesprungenen Follikels). Diese beiden Strukturen beherrschen bei der geschlechtsreifen Frau die Funktion des Ovars im Verlauf des **ovariellen Zyklus** abwechselnd. Das zentrale Ereignis am Tag 14 des Zyklus ist der Sprung des reifen Follikels und die Freisetzung der befruchtbaren Eizelle (**Ovulation**). Die präovulatorische Zyklushälfte (**Follikelphase**) ist durch eine Gruppe (*Kohorte*) rasch wachsender Follikel gekennzeichnet, die **Estrogene** produzieren. Die postovulatorische Hälfte (**Lutealphase**) wird vom Corpus luteum bestimmt, welches das Gestagen **Progesteron** sezerniert. Der Zyklus wird von den hypophysären Gonadotropinen **FSH** (Follikel-stimulierendes Hormon) und **LH** (Luteinisierendes Hormon) und indirekt vom hypothalamischen Steuerhormon **GnRH** (Gonadoliberin) dirigiert (S. 423, 425).

Ein bemerkenswerter Vorgang ist das sukzessive Absterben (**Atresie**) von Follikeln und damit von Eizellen. Dies beginnt schon vor der Geburt und führt im Laufe von 50 Jahren zum Verschwinden aller Follikel (= Ende der Fortpflanzungsfähigkeit); die allerwenigsten (ca. 400) der bei Pubertätsbeginn vorhandenen etwa 400 000 Follikel erreichen die Sprungreife.

21.1.1 Histologische Gliederung des Ovars

Das Peritonealepithel auf dem Ovar (Oberflächenepithel, Mesothel) ist bei jungen Frauen *kubisch*. Darunter folgt eine schmale Bindegewebsschicht (Tunica albuginea). Der größte Teil des Ovars wird von der Rinde eingenommen. Das Rindenstroma besteht aus einem ungewöhnlich zellreichen *spinozellulären Bindegewebe*, in das die Follikel sowie deren Nachfolgestrukturen eingebettet sind (Abb. 21.**1**, 21.**3**). In Nachbarschaft zum Hilum liegt das Mark. Es besteht aus lockerem Bindegewebe und enthält viele Blutgefäße, Nerven sowie kleine Gruppen von endokrin aktiven interstitiellen Zellen (*Hilus-Zellen*), die den Leydig-Zellen des Hodens entsprechen; Follikel fehlen im Mark.

1

Das **Oberflächenepithel** des Ovars (*Müller-Epithel,* früher unzutreffend als *„Keimepithel"* bezeichnet), das sich vom Zölomepithel ableitet, spielt in der Pathologie eine erhebliche Rolle: Aus ihm gehen die epithelialen Tumoren des Ovars (u.a. das gefürchtete Ovarialkarzinom) hervor. Im Zuge der Ovulation können Epithelzellen unter die Oberfläche geraten und Inklusionszysten bilden, sodass davon abgeleitete Tumoren sich auch im Innern des Organs entwickeln können.

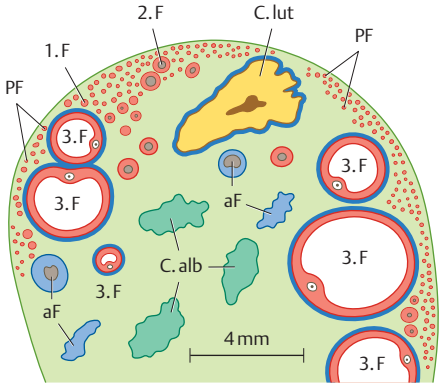


Abb. 21.**1** **Menschliches Ovar**, Rindenregion (halbschematische Zeichnung nach Originalschnitten). **PF**, Primordialfollikel. **1. F**, **2. F**, **3. F**, Primär-, Sekundär-, Tertiärfollikel. **C. lut**, Corpus luteum. **C. alb**, Corpus albicans. **aF**, atretischer Follikel. *rot*, Follikelepithel. *blau*, Theca interna und deren Nachfolger. *hellgrün*, Rindenstroma. Beachte: Alle gezeigten Tertiärfollikel sind noch relativ klein. Ein sprungreifer Follikel wäre ca. 20 mm groß und würde die Organoberfläche vorwölben.

21.1.2 Follikel

Jeder Follikel besteht aus einer *Keimzelle* (**Oozyte**, Ovozyte) und *somatischen Begleitzellen* (**Follikelepithel = Granulosazellen**), die die Oozyte umschließen. Follikel in fortgeschrittenen Entwicklungsstadien besitzen außerdem eine Hülle (**Theca**) aus Stromazellen. Die Follikel erfüllen zwei Aufgaben: (1) Beherbergung der Oozyte; (2) Produktion von **Estrogenen** (nur in späten Tertiärfollikeln).

Oogenese und Entstehung der Follikel (Follikulogenese)

Die Oogenese (Bildung und Reifung der Oozyte zur befruchtbaren Eizelle) beginnt in der Embryonalzeit (Abb. 21.**2**) und gliedert sich in Vermehrungsperiode (mitotische Teilungen) und Reifungsperiode (Meiose). Das Geschehen verläuft nicht für sämtliche Keimzellen synchron, so sind im fetalen Ovar Keimzellen in unterschiedlichen Stadien der Oogenese anzutreffen. Die Vermehrung ist vor der Geburt beendet, die Meiose beginnt pränatal, wird dann aber für 12–50 Jahre unterbrochen. Die Follikulogenese (Umhüllung jeder einzelnen Oozyte mit Epithel) beginnt etwa in der 17. Entwicklungswoche und ist bis zur Geburt abgeschlossen.

Vermehrungsperiode und Bildung der Primordialfollikel. Die Urkeimzellen vermehren sich in den Keimsträngen rasch und differenzieren sich zu proliferierenden **Oogonien**. Diese bilden Zellklone und hängen (ähnlich wie die Spermatogonien, S. 479) über Zytoplasmabrücken miteinander zusammen. Von der 13. Entwicklungswoche an beginnen die Oogonien nach und nach, ihre DNA zu verdoppeln, um in die Meiose (S. 87) einzutreten. Von da an werden die Zellen als **primäre Oozyten** bezeichnet. Am Ende der Prophase I wird die Meiose unterbrochen, in diesem Stadium erhält jede Oozyte eine eigene Hülle aus flachem einschichtigem

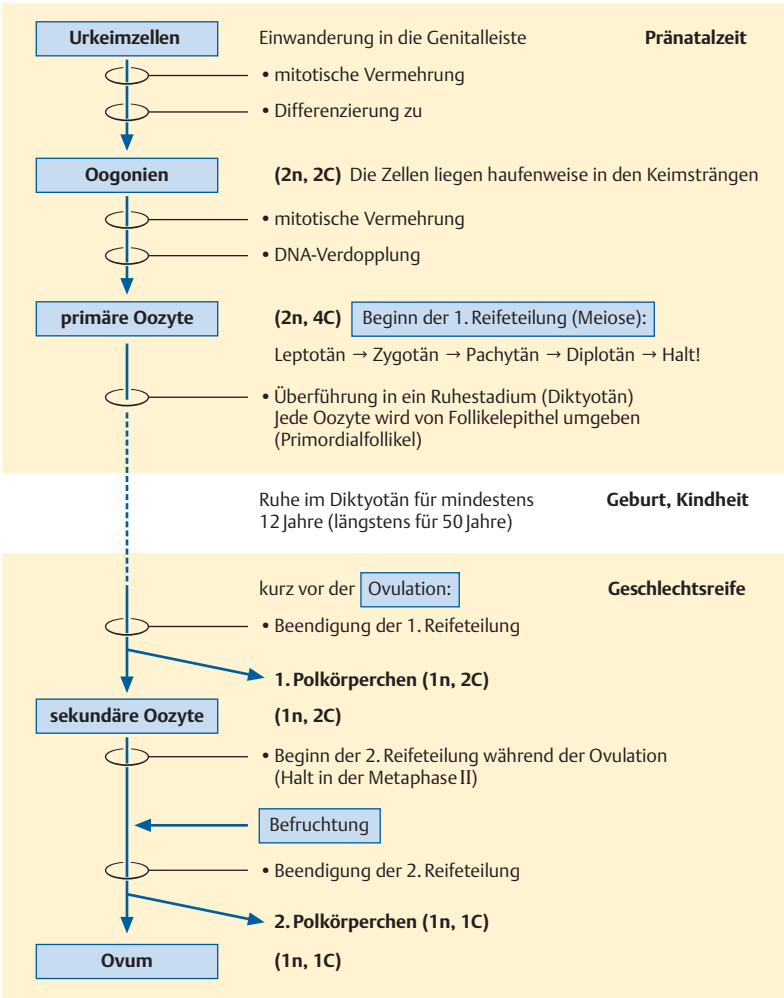


Abb. 21.2 **Oogenese**. n = Zahl der Chromosomensätze, C = Zahl der Chromatiden pro Chromosomenpaar bzw. (bei n = 1) pro Chromosom. Der 1. Polkörper teilt sich nicht mehr sondern degeneriert rasch.

Epithel. Damit ist der **Primordialfollikel** entstanden. Bis zur Geburt ist die Bildung von Primordialfollikeln abgeschlossen. Die **Zahl** der Keimzellen beträgt auf ihrem Gipfel im 5. Monat ca. *7 Millionen*, sinkt aber durch Zelluntergang wieder ab. Bei der Geburt besitzen beide Ovarien zusammen ca. *1 Million* Follikel.

Reifungsperiode. Die im Diplotän der Prophase I arretierte primäre Oozyte verharrt in einem speziellen Ruhestadium (**Diktyotän**), bis sie entweder samt ihrem Follikelepithel untergeht oder irgendwann während der Reproduktionszeit (d.h. 12–50 Jahre nach Beginn der Prophase I) als Bewohnerin eines dominanten Follikels (S. 495) die Ovulation erlebt. Im Diktyotän *dekondensieren* die gepaart liegenden homologen Chromosomen teilweise, sodass Erbinformation abgelesen werden kann. Auch ein **Nukleolus** erscheint. Während des Follikelwachstums vergrößert die Oozyte ihren Durchmesser auf 120 µm (früher Tertiärfollikel) (Abb. 21.**3**). Sie bildet zunehmend Zellorganellen (raues ER, Golgi-Apparat, *Rindengranula* s. S. 515) aus und umgibt sich mit einer Hülle aus Glykoproteinen (**Zona pellucida**, S. 494).

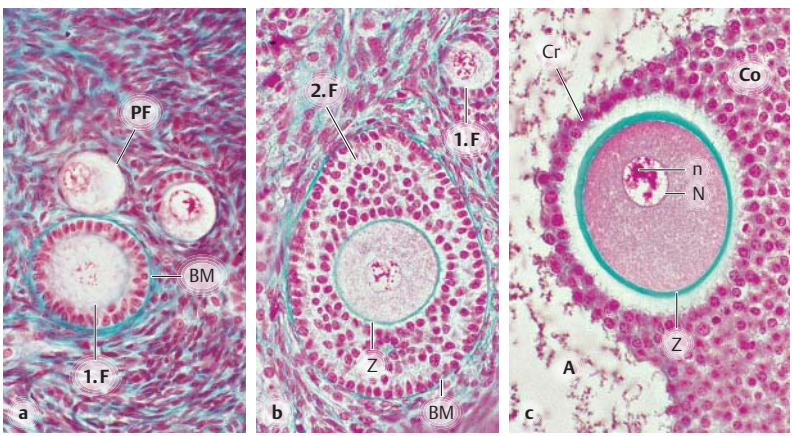


Abb. 21.**3** **Menschliche Oozyten in Follikeln verschiedener Stadien.** **a** Primordialfollikel (**PF**) mit flachem Follikelepithel. Primärfollikel (**1. F**) mit *einschichtigem* zylindrischem Epithel. Der Follikel am rechten Bildrand ist im Übergang zwischen PF und 1. F (Epithel stellenweise kubisch). **BM**, Basalmembran. Die Follikel sind in das *spinozelluläre Bindegewebe* des Rindenstromas eingebettet. **b** Sekundärfollikel (**2. F**) mit *mehrschichtigem* Epithel und ein Primärfollikel. **Z**, Zona pellucida. **c** Cumulus oophorus (**Co**) in einem Tertiärfollikel. Die Oozyte hat ihre endgültige Größe erreicht. **N**, Kern der Oozyte. **n**, Nukleolus. **Cr**, Corona radiata (Follikelepithelzellen in direkter Nachbarschaft zur Zona pellucida). **A**, Antrum folliculare. Die Strukturen im Antrum sind Proteinpräzipitate des Liquor follicularis. Goldner. Beachte die Größenzunahme der Oozyten; identische Vergr. bei allen drei Bildern, 200fach.

Kurz vor der Ovulation (S. 497) vollendet die Oozyte die 1. Reifeteilung. Hierbei werden die homologen Chromosomen symmetrisch, das Zytoplasma jedoch ungleich auf die Tochterzellen verteilt: Es entsteht die große **sekundäre Oozyte** und ein kleines **Polkörperchen**, das bald untergeht. Während der Ovulation wird die **2. Reifeteilung** begonnen, bleibt aber wieder auf halbem Wege stecken, diesmal in der Metaphase. Die 2. Reifeteilung wird nur nach Eindringen eines Spermatozoon (Befruchtung, S. 515) abgeschlossen; wiederum wird ein kleines Polkörperchen abgeschnürt, während die Masse des Zytoplasmas der Eizelle (**Ovum**) zukommt. Ohne Befruchtung **stirbt** die sekundäre Oozyte **nach weniger als 24 Stunden** ab.

Polkörper-Diagnostik ist in Deutschland die einzige gesetzlich erlaubte Maßnahme der genetischen Präimplantationsdiagnostik: Im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation (IVF) können beide Polkörperchen gewonnen und z.B. auf Meiosis-bedingte Chromosomenanomalien (S. 91) untersucht werden. Das Auffinden einer Aneuploidie (S. 73) in einem Polkörperchen erlaubt Rückschlüsse auf eine entsprechende Chromosomenanomalie in der Oozyte. Nach neueren Untersuchungen ist dies der Fall bei etwa der Hälfte der Oozyten, die von IVF-Patientinnen im Alter von ≥ 35 Jahren gewonnen werden.

Follikelstadien

Histologische Einteilung der Follikelstadien. Folgende Stadien (Abb. 21.**3**, 21.**4**) werden entsprechend der Terminologia hostologica (2008) nach dem histologischem Aufbau unterschieden (Einzelheiten s.u.):

- **Primordialfollikel:** Oozyte, einschichtiges flaches Follikelepithel. Durchmesser bis 40 µm
- **Primärfollikel:** Oozyte, einschichtiges kubisches Follikelepithel (jetzt auch als *Granulosazellen* bezeichnet). Durchmesser bis 100 µm.
- **Sekundärfollikel (präantraler Follikel):** Oozyte, mehrschichtiges Follikelepithel. Durchmesser bis 200 µm.
- **Tertiärfollikel (antraler Follikel**, Bläschenfollikel): Follikelhöhle (*Antrum*) von Granulosazellen ausgekleidet und mit *Liquor follicularis* gefüllt. Die Oozyte, umgeben von Granulosazellen, haftet an der Follikelwand. Durchmesser der Follikel im Zentimeterbereich (bis 25 000 µm).

Graaf-Follikel ist eine Bezeichnung für den Tertiärfollikel, die aber in der Literatur uneinheitlich verwendet wird: teils für sämtliche Tertiärfollikel, teils nur für den sprungreifen Follikel (Beschreibung von R. de Graaf um 1670 !). Die Brauchbarkeit dieser historischen Bezeichnung darf bezweifelt werden.

Einteilung der Follikel unter funktionellen Gesichtspunkten (Abb. 21.**4**). Die moderne **Reproduktionsmedizin** erfordert eine viel differenziertere Einteilung, das betrifft vor allem die Tertiärfollikel. Diese werden nach den Durchmessern klassifiziert, die man (ab 2 mm) an der Patientin durch transvaginale Ultraschalluntersu-

chung ermitteln kann. Der Durchmesser erlaubt wichtige Rückschlüsse auf den funktionellen Status eines individuellen Tertiärfollikels.

Drei funktionell unterschiedliche Populationen von Follikeln können bei der geschlechtsreifen Frau beschrieben werden:

1. Ruhender Vorrat
2. Heranwachsende Follikel (Gonadotropin-unabhängig, aber vom präantralen Follikel an auf Gonadotropine reagierend)
3. Kohortenfollikel (Gonadotropin-abhängig)

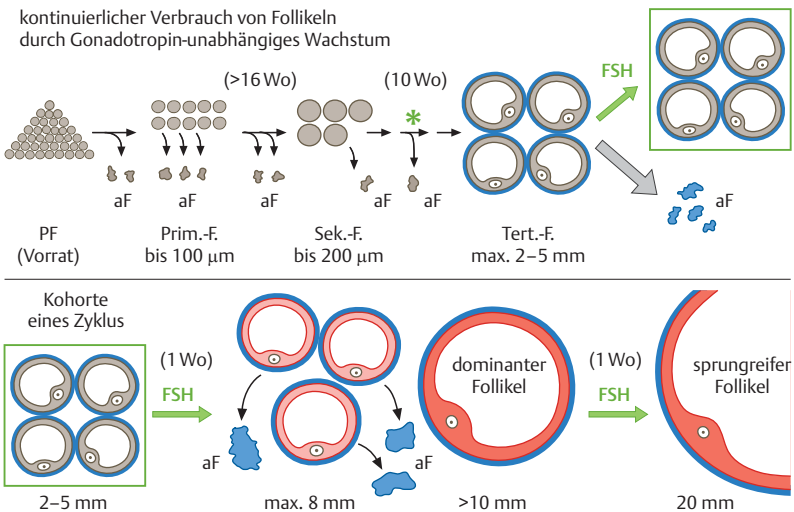


Abb. 21.4 **Dynamik der Follikel. Oben: Gonadotropin-unabhängiges Wachstum** vom Primordialfollikel (**PF**) bis zum rekrutierbaren Tertiärfollikel (2–5 mm). Dies sind die größten Follikel, die am Ende der Lutealphase zu finden sind. Die meisten Follikel fallen schon auf dem Weg bis dahin der Atresie (**aF**) anheim. Die Durchmesser der Follikel und die Zeitspanne zwischen den gezeigten Stadien sind angegeben. *Grüner Stern:* Ab hier Beschleunigung des Follikelwachstums durch FSH möglich. *Grüner Kasten:* FSH-abhängige Rekrutierung der am weitesten fortgeschrittenen Follikel als Kohorte für einen Zyklus. **Unten: Gonadotropin-abhängige Kohorte** (Zeitraum *14 Tage*). Zunächst Wachstum aller Kohortenfollikel, dann Selektion des dominanten und Atresie der untergeordneten Follikel. Wachstum und Reifung des dominanten Follikels bis zur Sprungreife. *rosa* bzw. *rot,* schwache bzw. starke *Estrogenproduktion*. *blau*, Theca interna und Haufen von hypertrophierten Thekazellen der atretischen Follikel (*Androgenproduktion*).

(1) Ruhender Vorrat. Das sind die **Primordialfollikel**, bei weitem die größte Fraktion. Sie liegen dicht unter der Oberfläche des Ovars.

(2) Heranwachsende Follikel. Diese Population umfasst wachsende Follikel in unterschiedlichen Stadien (Primär- bis frühe Tertiärfollikel). Das Wachstum beruht auf Vergrößerung der Oozyte, Proliferation der Granulosazellen und Flüssigkeitsansammlung im Extrazellulärraum des Follikels. Durch lokale Wachstumsfaktoren werden immer wieder Follikel aus dem ruhenden Vorrat geweckt und können sich, auch wenn FSH fehlt (z.B. vor Beginn der Pubertät), maximal bis zum frühen Tertiärfollikel entwickeln. Dieses Follikelwachstum beginnt bereits in der *Fetalzeit* und läuft die ganze *Kindheit* hindurch ab. Vor der Pubertät enden sämtliche heranwachsenden Follikel in der *Atresie* (S. 498), d.h. sie gehen unter. Wenn mit Beginn der Pubertät der Hypophysenvorderlappen Gonadotropine sezerniert, wird das Wachstum vom Sekundär- zum Tertiärfollikel durch FSH beschleunigt. Die Entwicklung über das frühe Tertiärstadium hinaus und die Rekrutierung von Follikeln für einen Zyklus ist absolut abhängig von Gonadotropinen (s.u.). – Es folgt zunächst eine Beschreibung der heranwachsenden Follikel (Abb. 21.**3**).

Im **Primärfollikel** wird zwischen dem noch einschichtigen kubischen Epithel und dem Stroma eine *Basalmembran* lichtmikroskopisch sichtbar, zwischen Oozyte und Epithel deutet sich eine Hülle (*Zona pellucida*, s.u.) an.

Im **Sekundärfollikel** vergrößert sich die Oozyte weiter. Die Zona pellucida zwischen dem jetzt mehrschichtigen Follikelepithel und der Oozyte wird deutlicher. Die umgebenden Stromazellen ordnen sich zirkulär um den Follikel an (*Theka folliculi*). Die Follikelumgebung erhält eine dichte Gefäßversorgung.

Der Übergang zum **Tertiärfollikel** deutet sich durch das Auftreten von flüssigkeitsgefüllten Spalten im Epithel an, die dann rasch zum Antrum konfluieren. Mehrere Schichten von Granulosazellen kleiden das Antrum aus. Es enthält den *Liquor follicularis*, eine Flüssigkeit, die reich an Hyaluronan und Proteoglykanen ist. Bei der Bildung des Antrum bleibt die Oozyte an einem Pol des Follikels wandständig und wird weiterhin von Granulosazellen umhüllt: Es entsteht der exzentrisch gelegene Eihügel (**Cumulus oophorus**). Die Epithelzellen in unmittelbarer Umgebung der Oozyte bilden die **Corona radiata**, von der die Oozyte auch nach der Ovulation auf ihrem Weg in die Tube umhüllt bleibt. Oozyte und alle Granulosazellen sind durch *Gap junctions* funktionell miteinander gekoppelt. Die Oozyte hat bis zum früh-antralen Follikel ihre endgültige Größe (120 µm) erreicht und ist von einer dicken **Zona pellucida** umgeben. In der Theca folliculi sind jetzt **Theca interna** (mehrere Schichten aus epitheloiden Zellen, Abb. 21.**5b**) und **Theca externa** (konzentrisch angeordnete Schicht aus Myofibroblasten) zu unterscheiden. Die Theca interna ist vaskularisiert, das Follikelepithel dagegen ist *gefäßfrei*.

Die **Zona pellucida** ist eine Hülle aus Glykoproteinen, die überwiegend von der Oozyte gebildet werden. Die Zona ist von Mikrovilli der Oozyte und langen Fort-

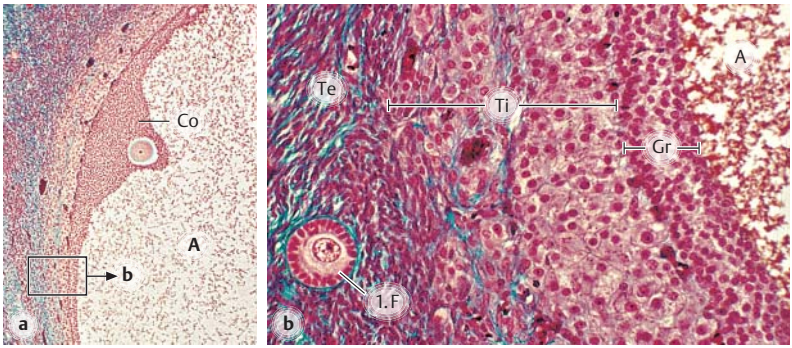


Abb. 21.5 **Menschlicher Tertiärfollikel**. **A**, Antrum. **Co**, Cumulus oophorus mit Oozyte. **b** Wand und Hüllen des Follikels; markierter Ausschnitt aus a. **Gr**, Ganulosazellen (Follikelepithel). **Ti**, Theca interna. **Te**, Theca externa. **1. F**, Primärfollikel. Goldner. Vergr. 32fach (a); 180fach (b).

sätzen der Corona-radiata-Zellen durchsetzt (funktionelle Kopplung der Oozyte und ihrer Begleitzellen durch Gap junctions). Die Zona pellucida spielt eine wichtige Rolle bei der Befruchtung und der Frühentwicklung des Keimes (S. 514ff).

Die heranwachsenden Tertiärfollikel im menschlichen Ovar können einen Durchmesser von 2–5 *mm* erreichen (früh-antrale Follikel). In diesem Stadium sind sie geeignet, für die Kohorte des Zyklus herangezogen zu werden (**Rekrutierung**); andernfalls gehen sie unter (*Atresie*). Die Entwicklung vom Primär- zum rekrutierbaren Tertiärfollikel nimmt *über 6 Monate* in Anspruch.

(3) Gonadotropin-abhängige Entwicklung der Follikelkohorte eines Zyklus. Eine Gruppe (Kohorte) von früh-antralen Follikeln (ca.10–20 pro Zyklus) entwickelt sich Gonadotropin-abhängig weiter. Bemerkenswert ist das rasche Wachstum der Kohortenfollikel, das durch **FSH** induziert wird: Sie erreichen in gut einer Woche Durchmesser bis ca. 8 mm. Aus dieser Kohorte wird *ein* Follikel ausgewählt (*Selektion*, S. 500), der als **dominanter Follikel** innerhalb einer weiteren Woche zum **sprungreifen Follikel** heranwächst (Durchmesser 20–25 mm). Die übrigen Follikel der Kohorte werden atretisch.

Hormonproduktion in den Follikeln

Die für die Follikelphase typische Hormongruppe des Ovars sind die **Estrogene** (Hauptvertreter **Estradiol**) (Abb. 21.**6**). Sie werden überwiegend von den weit fortgeschrittenen antralen Follikeln der jeweiligen Zyklus-Kohorte gebildet, und zwar hauptsächlich vom dominanten Follikel. Die Estrogene entstehen durch *Koopera-*

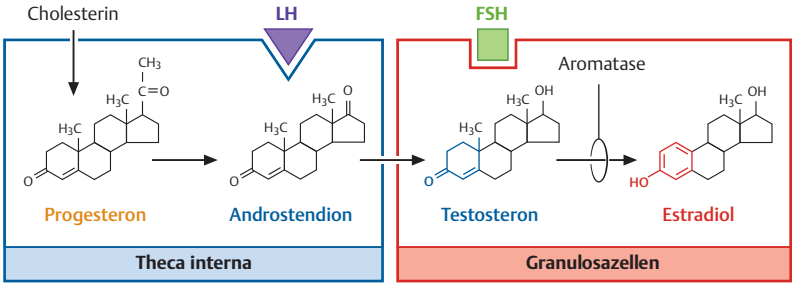


Abb. 21.6 **Estrogenproduktion** durch Kooperation von Theca interna und Granulosazellen. LH stimuliert die Androgen-Synthese, FSH induziert die Expression der Aromatase (Vorbedingung für die Estrogenbildung). Die wesentlichen Schritte bei der Überführung von Androgenen in Estrogene sind die Entfernung einer Methylgruppe und die Umwandlung des teilweise gesättigten Ringes in einen ungesättigten (= *aromatischen*) Ring. Dies wird durch den *Aromatase*-Enzymkomplex katalysiert.

tion zwischen Theca interna (Synthese von **Androgenen**) und Granulosazellen (Umsetzung zu Estrogenen). Kleinere antrale Follikel bilden fast nur Androgene. Für die Befähigung der späten Tertiärfollikel zur Estrogenproduktion sind zwar beide Gonadotropine nötig, aber entscheidend ist **FSH**, da es die Expression der **Aromatase** in den Granulosazellen induziert.

Estrogene gehören zu den Steroidhormonen (S. 416, 429). Die Zellen der **Theca interna**, vermutlich aus Stromazellen entstanden, übernehmen die Syntheseschritte vom Cholesterin bis zu den Androgenen, die Granulosazellen setzen mittels des Enzymkomplexes der **Aromatase** die Androgene in Estrogene um. In der 1. Woche des Zyklus sind alle Follikel der Kohorte an der Estrogenbildung beteiligt. Für den steilen Anstieg der Estrogenproduktion in der 2. Woche ist der dominante Follikel verantwortlich. – Aromatase kommt auch andernorts vor, z.B. in den Zellen des Unterhautfettgewebes, in Haarfollikeln, Muskulatur, Leber, Hirn. Somit ist auch außerhalb des Ovars die Umwandlung von Androgenen in Estrogene möglich.

Die **Wirkung der Estrogene** besteht u.a. darin, dass sie die **Proliferation** der Gewebe im weiblichen Reproduktionstrakt (insbesondere der Uterusschleimhaut, S. 505) sowie in der Brustdrüse (S. 548) stimulieren. Dies gilt sowohl für das zyklische Geschehen während der Geschlechtsreife als auch für die volle Entwicklung der weiblichen Reproduktionsorgane während der Pubertät.

Ovulation

Die Ovulation wird durch einen **steilen Anstieg der LH-Konzentration** im Blut induziert (Abb. 21.**9**). Zunächst vollendet die Oozyte des dominanten Follikels die 1. Reifeteilung und beginnt sofort mit der 2. Reifeteilung. Der sprungreife Follikel ist so ausgerichtet, dass der dem Cumulus oophorus entgegengesetzte Pol direkt unter der Tunica albuginea liegt. Die Kuppe des Follikels buckelt die Organoberfläche vor (*Stigma*). Der Cumulus oophorus fällt auseinander, die Oozyte samt Corona radiata löst sich von der Follikelwand und flottiert im Liquor. Im Bereich des Stigma wird die Extrazellulärmatrix durch proteolytische Enzyme abgebaut. Follikelwand, Tunica albuginea und Oberflächenepithel zerreißen. Unter Mitwirkung der kontraktilen Myofibroblasten der Theca externa entleert sich der Follikel und kollabiert. Die Oozyte, umgeben von der Corona radiata, wird mit der Follikelflüssigkeit herausgeschwemmt und von der Tube aufgenommen (S. 501). Die Oozyte verharrt bis zur Befruchtung (S. 515) in der Metaphase der 2. Reifeteilung. Bleibt die Befruchtung aus, so stirbt die Oozyte innerhalb von < 24 Stunden.

Die Gewebszerreißungen verursachen kleine Einblutungen in die kollabierte Follikelhöhle. Dadurch entsteht hier ein Blutgerinnsel, das den Follikelrest vorübergehend zum *Corpus haemorrhagicum* macht. Die Wunde an der Ovaroberfläche verheilt.

21.1.3 Corpus luteum (Gelbkörper)

Nach der Ovulation verwandeln sich die verbliebenen Teile des Follikels sehr rasch in das C. luteum (Abb. 21.**7**). Dieses besteht aus **Theka-Luteinzellen** (kleine Zellen in peripherer Lage, Nachfolger der Theca interna) und großen **Granulosa-Luteinzellen**; letztere machen die Hauptmasse aus. Das ehemalige Antrum enthält anfangs ein

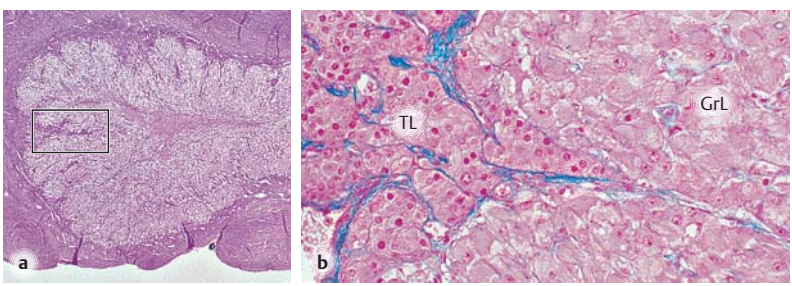


Abb. 21.**7** **Corpus luteum menstruationis** (Mensch). Faltige Kontur des C. luteum und kollabiertes, mit Bindegewebe aufgefülltes ehemalige Antrum in der Mitte. Die Hauptmasse des C. luteum besteht aus den großen Granulosa-Luteinzellen (**GrL**). Peripher liegen kleinere Theka-Luteinzellen (**TL**). In **b** ist ein Ausschnitt aus der Peripherie gezeigt, der dem in **a** markierten Bezirk entspricht. H.E. (a) und Azan (b). Vergr. 12,5fach (a), 150fach (b).

Blutgerinnsel und später mesenchymartiges Bindegewebe. Die großen Luteinzellen sezernieren **Gestagene** (Hauptvertreter **Progesteron**) neben kleineren Mengen von Estrogenen, die kleinen Luteinzellen sollen Androgene sezernieren. **Hauptwirkung** der Gestagene: **Differenzierung** der Gewebe des Reproduktionstraktes (insbesondere Uterusschleimhaut) und gegebenenfalls Aufrechterhaltung der Schwangerschaft.

Bei der **Luteinisierung** vollziehen sich innerhalb weniger Tage zwei wesentliche Veränderungen: (**a**) Einsprossen von **Blutgefäßen** in das zuvor gefäßfreie Follikelepithel; (**b**) Vergrößerung und Umwandlung der Granulosazellen zu typischen Steroidhormon-produzierenden Zellen, die jetzt **LH-Rezeptoren** besitzen. Während sie vor der Ovulation nur die letzen chemischen Schritte der Estrogenbildung besorgten, synthetisieren sie nun selber Progesteron aus Cholesterin. Sie bilden die dafür nötigen Enzyme und Zellorganellen aus (S. 429) und lagern zunehmend mehr Lipidtröpfchen ein. Dies ist auch der Grund für die Gelbfärbung dieses Gewebes.

Das C. luteum des normalen Zyklus (**C. luteum menstruationis**) hat eine Funktionsdauer von 12–14 Tagen mit einer „Hochblüte" der Hormonsekretion ca. 7 Tage nach der Ovulation. Danach verdämmert das C. luteum (*Luteolyse*). Nach ca. 6 Wochen ist nur noch eine bindegewebige Narbe übrig, die die Umrisse des ehemaligen Corpus luteum erahnen lässt (**Corpus albicans**). Wegen der langen Verweildauer findet man meist mehrere Corpora albicantia. Im Falle einer Schwangerschaft bildet der Gelbkörper sich nicht sofort zurück. Vielmehr wächst er unter dem Einfluss des vom Keim gebildeten, LH-artig wirkenden Hormons **HCG** (Humanes Chorion-Gonadotropin, S. 508) zum **C. luteum graviditatis** (bis 30 mm) heran. In den ersten 2 Monaten ist dieses allein für die Progesteronproduktion verantwortlich, danach übernimmt die Plazenta zunehmend diese Funktion.

21.1.4 Atresie

1

Atresie bezeichnet im vorliegenden Zusammenhang den programmierten Untergang von Follikeln, ehe sie die Sprungreife erreicht haben (atretisch = uneröffnet). Dies ist das Schicksal der allermeisten Follikel. Der unaufhaltsam fortschreitende Verlust von Follikeln sei durch folgende Zahlen verdeutlicht: Gesamtzahl der Keimzellen im 5. Entwicklungsmonat ca. 7 Millionen; bei Geburt Zahl der Follikel 1 Million; bei Pubertätsbeginn ca. 0,4 Million; von da an beträgt der Verlust ca. 1000 Follikel pro Monat, vom 35. Lebensjahr wird der Abstieg noch steiler. Bei Beginn der Menopause sind vielleicht noch 1000 übrig. Nur maximal 400 Follikel haben überhaupt Gelegenheit, die Ovulation zu erleben. Alle anderen gehen den Weg der Atresie, die aus jedem Stadium erfolgen kann.

Bei der **Atresie** gehen Oozyte und Granulosazellen durch **Apoptose** (S. 85) zugrunde. Bei einem Follikel, der in frühem Stadium atretisch wird, bleibt die Zona pellucida zunächst noch sichtbar, bis alles spurlos verschwindet. Bei den untergehenden Tertiärfollikeln

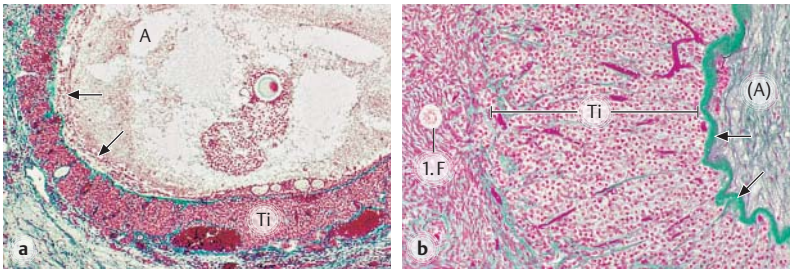


Abb. 21.8 **Atresie von Tertiärfollikeln** (Mensch). **a** Im Antrum (**A**) flottieren Cumulusreste mit Oozyte. Follikelepithel fehlt weitgehend; Antrum stellenweise mit Bindegewebe ausgekleidet (*Pfeile*). Theca interna (**Ti**) verbreitert. **b** Ehemaliges Antrum mit Bindegewebe aufgefüllt, Granulosazellen fehlen, Theca interna verbreitert. **Pfeile** weisen auf verdickte Basalmembran. **1.F**, Primärfollikel. Goldner. Vergr. 48fach (a), 75fach (b).

einer Zykluskohorte (S. 495) dagegen überlebt die Theca interna längere Zeit. Die Zellen hypertrophieren zu **sekundären interstitiellen Zellen** („Thekaorgan", „interstitielle Drüse"). Sie sezernieren **Androgene**, die durch die Aromatase vitaler Follikel oder extraovarieller Lokalisationen zu Estrogenen umgewandelt werden können.

Atretisch werdende Tertiärfollikel sind an folgenden **histologischen Merkmalen** zu erkennen (Abb. 21.**8**): (a) Verlust der Granulosazellen und der Oozyte. (b) Kollaps des Antrum; Einwucherung von Bindegewebe; faltige Kontur des kollabierten ehemaligen Follikels. (c) Verdickung der Basalmembran (als geschlängelte Linie – Slavianski-Membran – zu erkennen). (d) Hypertrophie der Theca interna zu einem mehrere Millimeter großen Komplex aus Thekazellen. Im Unterschied zum C. luteum *fehlen* die Granulosa-Luteinzellen.

21.1.5 Hormonelle Regulation der Vorgänge im Ovar

Steuerung des ovariellen Zyklus

Für den gesamten Zyklus sind **beide Gonadotropine** unerlässlich, allerdings beherrschen sie die einzelnen Phasen unterschiedlich stark (Abb. 21.**9**). *Frühe Follikelphase*: **FSH** (Wachstum der Kohortenfollikel und Reifen des dominanten Follikels, Steigerung seiner Estrogenproduktion). *Späte Follikelphase* und *Lutealphase*: **LH** (terminale Reifung der primären Oozyte, Auslösung der Ovulation, Luteinisierung der Granulosazellen, Gestagenproduktion). *Späte Lutealphase*: **FSH** (Rekrutierung der Kohorte für den nächsten Zyklus).

Die Ausschüttung der Gonadotropine wird vor allem durch das hypothalamische Steuerhormon **GnRH** (S. 426) und durch Rückkopplungsmechanismen (S. 425) reguliert. Es ist bemerkenswert, dass beide Gonadotropine von demselben hypophysären Zelltyp sezerniert werden und dieser wiederum von nur *einem* Steuerhormon regiert wird. Die Ausschüttung von GnRH erfolgt **pulsatil**. Wahrscheinlich

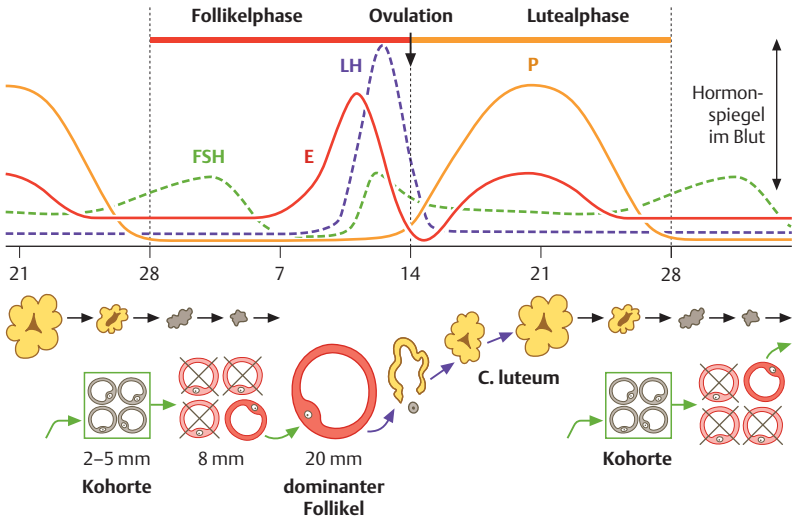


Abb. 21.9 **Ovarieller Zyklus**. Zeitachse in Tagen. **Unten** Vorgänge im Ovar: Rekrutierung und Wachstum der Kohortenfollikel, Selektion und Reifung des dominanten Follikels, Ovulation, Luteinisierung, Luteolyse. **Oben** Verlauf der Hormonspiegel im Blut (schematisch). Durchgezogene Kurven: Ovarielle Hormone Estrogene (**E**) und Progesteron (**P**). Gestrichelte Kurven: Gonadotropine FSH und LH. Näheres s. Text.

entscheidet die Frequenz darüber, ob die gonadotropen Zellen bevorzugt FSH (GnRH-Stöße ca. alle 120 Minuten) oder LH (GnRH-Stöße ca. alle 40 Minuten) sezernieren (Zeitangaben gelten für Beobachtungen an Ratten).

Selektion des dominanten Follikels. Die Follikel der Kohorte stehen unter dem Regiment von FSH. In dem am weitesten fortgeschrittenen Follikel nimmt die Empfindlichkeit der FSH-Rezeptoren zu. Er steigert seine Estrogenproduktion (Folge: negative Rückkopplung für die FSH-Sekretion) und synthetisiert außerdem **Inhibin**, ein Peptid mit ebenfalls hemmender Wirkung auf die FSH-Sekretion. Der FSH-Spiegel sinkt auf ein Maß, das zwar dem hochempfindlichen Follikel zum Überleben ausreicht, nicht aber den konkurrierenden Kohortenfollikeln; sie werden atretisch. Der dominante Follikel bleibt in der 2. Zykluswoche allein übrig und steigert seine Estrogenproduktion enorm.

Ovulation, Lutealphase, Rekrutierung der nächsten Kohorte. Durch den rasant ansteigenden Estrogenspiegel gegen Ende der Follikelphase wird eine explosionsartige LH-Ausschüttung (**„LH-Spitze“**) ausgelöst. Diese induziert die Ereignisse, die

ca. 24 Stunden später zur Ovulation führen. Im Zuge der Luteinisierung bilden die Granulosazellen LH-Rezeptoren aus. Die Funktion des C. luteum ist von LH abhängig, dessen Spiegel im Laufe der Lutealphase rasch sinkt (negative Rückkopplung durch den Progesteronspiegel). Die Progesteronsekretion schläft ein, zugleich sinkt auch die Estrogenproduktion im C. luteum. Dies bewirkt den erneuten **Anstieg der FSH-Sekretion**, was ca. 3 Tage vor Zyklusende zur **Rekrutierung** einer neuen Follikelkohorte führt.

Der Wirkungsmechanismus der **Ovulationshemmer („Antibabypille")** basiert auf dem Prinzip der negativen Rückkopplung. Die Medikamente enthalten synthetische Estrogene und Gestagene in Dosierungen, die die hypophysäre Gonadotropinsekretion unterdrücken. Dadurch entfallen alle Gonadotropin-abhängigen Prozesse (Follikelrekrutierung, Entstehung eines sprungreifen Follikels, Ovulation).

21.2 Tube

Die ca. 15 cm lange Tube (Eileiter, *Tuba uterina*; gr.: Salpinx) ist ein muskulärer Schlauch, der sich trichterförmig (*Infundibulum*) zur freien Bauchhöhle hin öffnet und mit dem Uteruslumen kommuniziert. Mit Hilfe des Infundibulum und beweglicher Fransen (*Fimbriae*) am Trichterrand wird die Eizelle von der Oberfläche des Ovars abgenommen. Die Befruchtung der Eizelle und die ersten Schritte der Keimentwicklung finden in der Tube statt (S. 514ff). Sie ist daher auch für den **Keimtransport** (durch Kinozilienschlag und **Peristaltik**) sowie für die Ernährung des Keims während dieser Zeit (ca. 4 Tage) verantwortlich.

21.2.1 Aufbau und Funktion der Tube

Die Tube besteht makroskopisch aus *Infundibulum*, *Ampulla* (längste Strecke; Ort der Befruchtung), *Isthmus* und *Pars uterina*. Letztere (in der Klinik auch als intramuraler oder interstitieller Teil bezeichnet) durchsetzt die Uteruswand und mündet mit dem *Ostium uterinum tubae* in das Uteruslumen. Die Tube liegt intraperitoneal und ist durch die Mesosalpinx mit dem Lig. latum verbunden.

Die **Schichten** der Wand sind *Tunica mucosa*, *Tunica muscularis*, Gefäß-führende *Tela subserosa* und *Tunica serosa*. Kennzeichnend für die Ampulle ist der komplexe **Faltenapparat der Mukosa**, der das Lumen weitgehend ausfüllt (Abb. 21.**10**). Die Falten nehmen zum Isthmus hin ab, im intramuralen Teil sind sie nur schwach ausgebildet. Die Dicke der Muskelschicht nimmt uteruswärts zu.

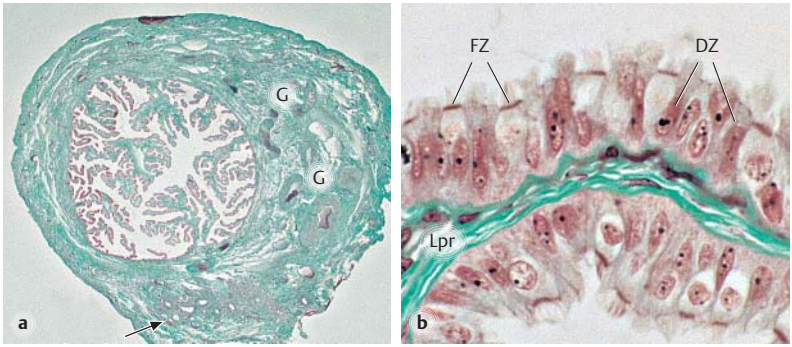


Abb. 21.10 **Tube**, Querschnitt durch Ampulle (Mensch). **a** Übersicht. Der Faltenapparat der Mukosa füllt das Lumen weitgehend. Die Architektur der Muskularis ist bei dieser Vergrößerung nicht zu erkennen. In der Subserosa liegen viele Gefäßanschnitte (**G**). Der **Pfeil** zeigt auf mehrere Anschnitte von Resten der Urniere (Epoophoron und Paroophoron) im Ansatz der Mesosalpinx. **b** Mukosa. **FZ**, Flimmerzellen. Die Drüsenzellen (**DZ**) unterbrechen die Linie der Kinetosomen. **Lpr**, Lamina propria. Goldner. Vergr. 6fach (a), 500fach (b).

Verwachsungen der Schleimhautfalten im Zuge von Entzündungen (Salpingitis) können den Keimtransport behindern, sodass der Keim sich in der Tubenwand einnistet: **Tubargravidität**. Gefahr der **Tubenruptur**: lebensbedrohende innere Blutung aus den eröffneten arteriellen Gefäßen der Tube. Völliger Verschluss beider Tuben durch Verwachsungen verhindert den Aufstieg der Spermatozoen; Folge: **Sterilität**.

Die **Tunica mucosa** der Ampulle bildet durch Längsfalten, von denen Sekundär- und Tertiärfalten entspringen, ein Faltenlabyrinth, das nur schmale Spalten für die Passage freilässt. Das **Epithel** der Tube ist *einschichtig prismatisch* und aus **Flimmerzellen** (Zilienschlag uteruswärts, Keimtransport) und **Drüsenzellen** (Sekret für das Tubenmilieu) zusammengesetzt. Das Gerüst der Falten (Lamina propria) besteht aus lockerem Bindegewebe und enthält reichlich Blut- und Lymphgefäße.

Das Verhältins von Flimmer- zu Drüsenzellen ist lokal unterschiedlich (Infundibulum und Ampulle reich an Flimmerzellen und arm an Drüsenzellen) und vom **Zyklusstadium** abhängig (1. Zyklushälfte: mehr Flimmerzellen; 2. Hälfte: mehr sekretorische Zellen). Gegen Zyklusende treten außerdem stark färbbare **Stiftchenzellen** auf, die für inaktive Drüsenzellen oder untergehende Zellen gehalten werden.

Die glatte **Muskulatur** der Tube besteht aus drei unscharf getrennten Systemen. Nahe der Mukosa liegt die *tubeneigene Muskularis* (in einer Doppelspirale angeordnet), die für **Peristaltik** verantwortlich ist (Keimtransport). Weiter außen liegen Muskelbündel in Begleitung der größeren subserösen Tubengefäße sowie unter dem Peritoneum. Sie verleihen der Tube eine gewisse Eigenbeweglichkeit, die für die Eiabnahme von Bedeutung ist.

Relikte aus der Embryonalentwicklung. In der Mesosalpinx sind oft Anschnitte des **Epoophoron** und **Paroophoron** (Reste der Urnierenkanälchen und des Wolff-Ganges) zu finden. Die Querschnitte dieser blinden Gänge zeigen ein kubisches Epithel. Aus diesen Relikten können große Zysten (**Paraovarialzysten**) entstehen. Reste des Wolff-Ganges können auch in der lateralen Wand von Uterus, Zervix und Vagina persistieren (dann als **Gartner-Gänge** bezeichnet) und sich ebenfalls zystisch vergrößern.

21.3 Uterus

Der Uterus (Gebärmutter; gr.: Metra) ist ein muskelstarkes Hohlorgan (Länge ca. 8 cm). Er wird makroskopisch in das **Korpus** (*Corpus uteri*, Uteruskörper) mit Fundus, den kurzen **Isthmus** und die **Zervix** (*Cervix uteri*, Uterushals) unterteilt (Abb. 21.**11**). Das Lumen des Korpus (*Cavitas uteri*) kommuniziert über die Tuben mit der Bauchhöhle und über Isthmus und Zervikalkanal (*Canalis cervicis*) mit der Vagina. Die Aufgaben des Uterus sind die Beherbergung des Feten während der Schwangerschaft und die Austreibung des Kindes während der Geburt (Wehen).

Die Hauptmasse des Uterus ist glatte Muskulatur (**Myometrium**). Die Schleimhaut des Korpus ist das **Endometrium**. Es durchläuft in Abhängigkeit vom ovariellen Zyklus den **Schleimhautzyklus**, der sich als **Menstruationszyklus** manifestiert. Die Schleimhaut des Zervikalkanals unterscheidet sich grundsätzlich vom Endometrium des Korpus und wird gesondert besprochen.

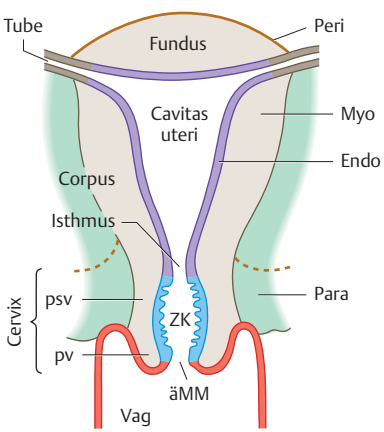


Abb. 21.**11** **Uterus** (Frontalschnitt, Schema). **ZK**, Zervikalkanal. **äMM**, äußerer Muttermund. **Vag**, Vaginallumen. **Myo**, Myometrium. **Endo**, Endometrium. **Peri**, Perimetrium. Peritoneum kaudal als gestrichelte Linie dargestellt, weil nicht in der Schnittebene. **Para**, Parametrium und Bindegewebe des Lig. latum, *grün*. **psv** und **pv**, Portio supravaginalis und Portio vaginalis cervicis.

21.3.1 Corpus uteri

In der Wand des Korpus (Dicke ca. 2 cm) können von innen nach außen folgende Schichten unterschieden werden:

- **Endometrium** (*Tunica mucosa*),
- **Myometrium** (*Tunica muscularis*),
- **Perimetrium** (*Tunica serosa* und *Tela subserosa*).

Endometrium. Die Uterusschleimhaut sitzt dem Myometrium unmittelbar auf (Abb. 21.**12**). Sie trägt einschichtiges, prismatisches **Oberflächenepithel** (mit einigen Flimmerzellen) und besitzt **tubulöse Drüsen**, die die gesamte Höhe der Schleimhaut durchspannen. Das **Stroma** (Lamina propria), in das die Drüsen eingebettet sind, besteht aus sehr zellreichem, faserarmem Bindegewebe. Nach dem Verhalten während des Zyklus sind im Endometrium zwei Schichten zu unterscheiden:

- **Stratum functionale** (**Funktionalis**): Eine Schicht von wechselnder Breite (bis 5 mm), die ausgeprägte zyklische Änderungen durchläuft und periodisch abgestoßen wird (s.u.).
- **Stratum basale** (**Basalis**): Der unterste schmale Bereich (ca. 1 mm), der kaum zyklische Änderungen durchmacht, bei der Desquamation *nicht* abgestoßen wird und von dem der Wiederaufbau der Schleimhaut ausgeht. Die Grenze zwischen Basalis und Myometrium verläuft unscharf, die Enden der Uterusdrüsen reichen stellenweise in die Muskelschicht hinein.

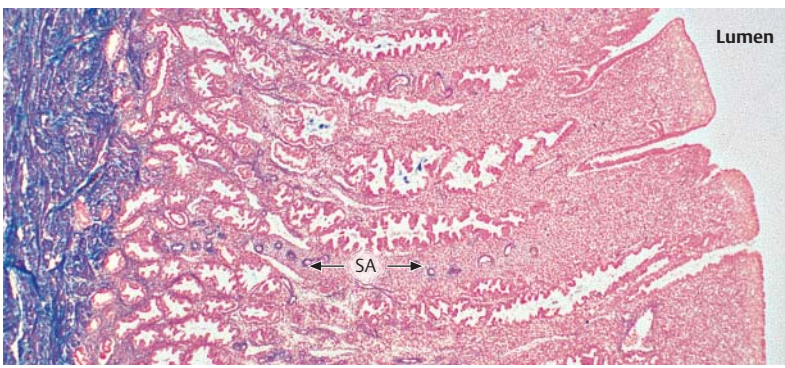


Abb. 21.**12** **Uterus** (Mensch). Teil des Myometriums (**My**) und das Endometrium (in der späten Sekretionsphase). **B**, Basalis. **SA**, mehrfache Anschnitte einer Spiralarterie. Azan. Vergr. 19fach.

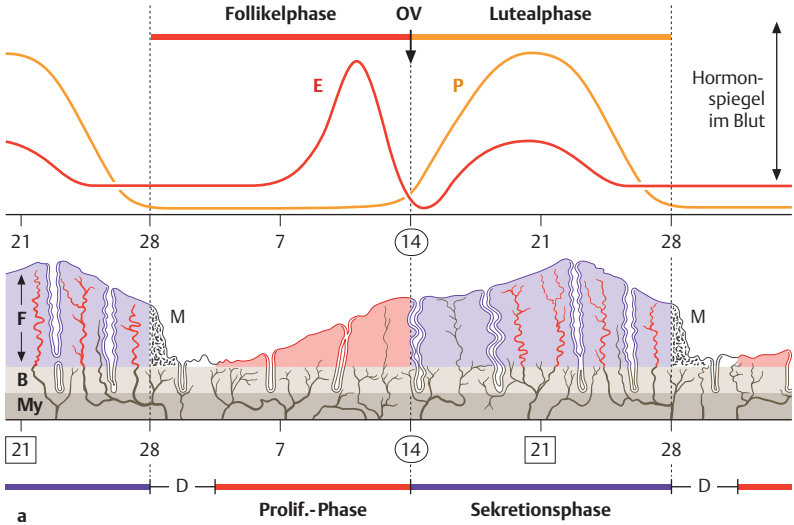
Das **Myometrium** (Dicke ca. 1,5 cm) besteht aus einem komplizierten System von longitudinalen, zirkulären und schrägen Zügen glatter Muskulatur, die von Gefäß-führendem Bindegewebe durchsetzt ist. Im nicht-schwangeren Uterus sind die glatten Muskelzellen ca. 50 µm lang. Während der **Schwangerschaft** passt sich das Myometrium dem Wachstum des Feten durch *Hyperplasie* (Vermehrung) und *Hypertrophie* (Vergrößerung, bis 800 µm lang) der Muskelzellen an. Außerdem nehmen die Gap junctions enorm zu. Dies dient der Vorbereitung auf die Koordination bei der **Wehentätigkeit**, welche durch **Oxytocin** aus der Neurohypophyse (S. 422) induziert wird. Gegen Ende der Schwangerschaft erhöht sich die Dichte der Oxytocin-Rezeptoren im Myometrium 200fach. Daher löst Oxytocin normalerweise nur am Geburtstermin Wehen aus.

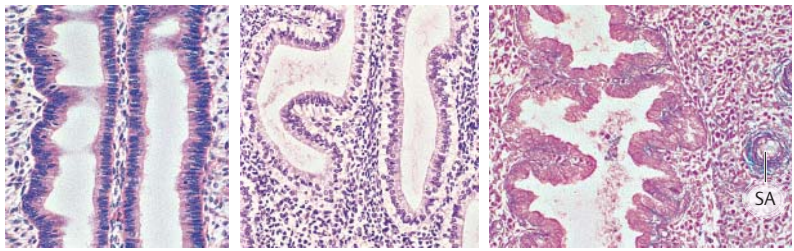
Das Myometrium lässt drei unscharf begrenzte **Schichten** erkennen. Die mittlere und breiteste Schicht (*Stratum vasculosum*) enthält viele Blutgefäßanschnitte. Sie ist hauptverantwortlich für die Wehen in der Eröffnungsphase der Geburt. Innen und außen davon liegen dünnere Muskelschichten (*Stratum submucosum* und *Stratum supravasculosum*).

Das **Perimetrium** ist der Serosaüberzug, von dem Fundus, Vor- und Rückseite des Korpus sowie Rückseite der Zervix bedeckt sind. Es setzt sich lateral beidseits in den Überzug des Lig. latum fort. Das subseröse Bindegewebe geht lateral in das Bindegewebe des klinisch überaus wichtigen **Parametriums** über (Abb. 21.**11**), welches den Uterus an der Beckenwand verankert (Uterus-Haltebänder) und u.a. Ureter und A. uterina enthält (s. Lehrbücher der Makroskopie).

21.3.2 Zyklus des Endometriums (Menstruationszyklus)

Die zyklisch schwankenden Konzentrationen der ovariellen Hormone induzieren den **Schleimhautzyklus** im Endometrium des Korpus. Der Zyklus betrifft alle Bestandteile (Drüsen, Stroma, Gefäße) der Funktionalis und ist eine im 28-Tage-Rhythmus sich wiederholende Abfolge von **Proliferation**, **Differenzierung**, Gewebsnekrose mit nachfolgender **Abbruchblutung** (= Tag 1 des Zyklus) und **Wundheilung**. Der Schleimhautzyklus gleicht einem Spiegelbild des ovariellen Zyklus (Abb. 21.**13**): Der hohe Estrogenspiegel in der Follikelphase verursacht rasches Wachstum der Funktionalis. Der hohe Progesteronspiegel in der Lutealphase bewirkt die Differenzierung. Der starke Abfall des Progesteronspiegels gegen Ende der Lutealphase führt 14 Tage nach der Ovulation zu Gewebsnekrosen, Abstoßung und Blutung. Der biologische Zweck des Schleimhautzyklus besteht darin, das Endometrium jeweils bis zum 6./7. Tag nach der Ovulation, also bis zum Beginn der Implantation eines potenziellen Keimes (S. 521), in einen hierfür optimalen Zustand zu bringen.





b Prolif.-Phase **c** frühe Sekr.-Phase **d** späte Sekr.-Phase

1

Abb. 21.**13** **Zyklus des Endometriums**. **a** Periodischer Wandel der Schleimhaut als Folge der periodischen Schwankungen der Hormonspiegel im Blut (vgl. Abb. 21.**9**). Zeitachse in Tagen. **M**, Menstruationsblutung. **D**, Desquamationsphase. **F**, Funktionalis. **B**, Basalis. **My**, Myometrium. Die Spiralarterien in der späten Sekretionsphase sind rot markiert. Tag **14**: Ovulation (**OV**). An Tag **21** hätte im Falle einer Befruchtung der Keim mit der Implantation begonnen. **b**–**d** Drüsen in den angegebenen Phasen. Beachte in **c** die retronukleären Vakuolen (Glykogen) sowie in **d** die Sägeblattform der Drüsen, die Prädeziduazellen des Stomas und den Anschnitt der Spiralarterie (**SA**); vgl. Abb. 21.**12**. H.E. (b, c) und Azan (d). Vergr. 100fach.

Zur Abbruchblutung kann es nur kommen, wenn das Endometrium zuvor unter Estrogeneinwirkung auf eine Höhe angewachsen ist, in der es Progesteron als Überlebensfaktor braucht. Daher gibt es außerhalb der Fortpflanzungsperiode keine physiologische Abbruchblutung. Die erste Menstruationsblutung (**Menarche**, etwa im 10.–13. Lebensjahr) ist Indiz dafür, dass erstmals Kohortenfollikel bis zum späten Tertiärstadium (starke Estrogenproduktion) gereift sind. Das endgültige Ausbleiben der monatlichen Blutung (**Menopause**, ca. 50. Lebensjahr) zeigt an, dass der Follikelvorrat erschöpft und die Quellen für hohe Estrogenspiegel versiegt sind (Folge: Atrophie des Endometriums).

Phasen des Schleimhautzyklus

Im Einzelnen können histologisch folgende Phasen unterschieden werden (Abb. 21.**13**):

- **Desquamationsphase** (Menstruationsphase): Tag 1–3,
- **Proliferationsphase**: bis zur Ovulation (Tag 4–14),
- **Sekretionsphase**: Tag 15–28.

Für die histologische Erkennung von Proliferations- und Sekretionsphase sind folgende Kriterien wichtig: Höhe der Funktionalis, Gestalt der Drüsen, Struktur der Drüsenzellen, Inhalt des Drüsenlumens, Verlauf der Arterien, Struktur der Stromazellen.

Desquamationsphase. Die Funktionalis zerfällt, Blutgefäße werden eröffnet, die Blutgerinnung ist lokal herabgesetzt, Blut und Trümmer der Funktionalis erscheinen als Menstrualblut. Die Basalis bleibt mit einer Wundfläche zurück.

Proliferationsphase. Schon vor Stillstand der Blutung beginnt die Deckung der Wundfläche mit neuem Epithel, das von den verbliebenen Drüsenstümpfen der Basalis auswächst. Durch Proliferation des Drüsenepithels und der Stromazellen wird die Schleimhaut rasch höher. Es sind vermehrt Mitosen zu finden. In der frühen Proliferationsphase verlaufen die Drüsen gestreckt, später zunehmend geschlängelt, da sie schneller wachsen als das Stroma.

Sekretionsphase. Die Proliferation kommt zum Stillstand. Drüsen und Stroma entwickeln Zeichen der spezifischen Funktion (= Differenzierung). In der **frühen Sekretionsphase** zeigen die Drüsenzellen **„retronukleäre Vakuolen“**: Die Zellkerne sind nach apikal verschoben, das basale Zytoplasma erscheint leer. Es handelt sich nicht um echte Vakuolen, sondern um zytoplasmatische Ansammlungen von **Glykogen**, das sich in üblichen Präparaten nicht darstellt und das Bild von Vakuolen hervorruft. Dieser Befund erreicht am Tag 4 nach der Ovulation sein Maximum. An Tag 6 sind kaum noch Vakuolen zu finden.

In der **späten Sekretionsphase** erreicht die Funktionalis etwa am 21. Zyklustag den für die Implantation eines Keimes optimalen Zustand. Folgende histologische

Merkmale sind kennzeichnend: Die Drüsen zeigen **„Sägeblatt-Form“**; das Drüsenepithel ist in kleine Fältchen aufgeworfen. Das Lumen der Drüsen enthält Sekret (Glykoproteine, Muzine, Lipide; u.a. zur Ernährung des Keims). Im Stroma nehmen die Arterien einen spiraligen Verlauf an (**Spiralarterien**, die zuführenden Gefäße für eine potenzielle Plazenta). Durch ein Ödem des Stromas nimmt die Höhe der Funktionalis noch zu. Die Stromazellen lagern Glykogen, Proteine, Lipide usw. ein (Nahrung für den sich möglicherweise einnistenden Keim) und schwellen zu breiten rundkernigen Zellen an, die denen der Dezidua in der Plazenta ähneln (daher **Prädeziduazellen**). Die Dezidualisierung beginnt in der oberen Funktionalis und schreitet nach unten fort. Die Funktionalis kann jetzt in ein oberes *Stratum compactum* (enge Drüsenlumina, starke Dezidualisierung) und ein unteres *Stratum spongiosum* (weite Drüsenlumina) unterteilt werden. (Abb. 21.**12**)

Gegen Ende der Sekretionsphase kommt es durch Absinken des Progesteron-Spiegels zur Dauerkonstriktion der Spiralarterien, dadurch wird die Funktionalis von der Blutzufuhr abgeschnitten (**Ischämie**). Die Höhe des Endometriums geht zurück, viele Zellen sterben ab. Bei Einschießen des Blutes nach erneuter Eröffnung der Spiralarterien zerreißen die ischämisch geschädigten Gefäßwände, Blut tritt aus, die Funktionalis zerfällt: **Menstruationsblutung**.

Endometriose ist eine relativ häufige Erkrankung, die durch das Vorkommen von versprengtem **ektopem Endometrium-Gewebe** gekennzeichnet ist (häufige Lokalisationen: z.B. Myometrium; Peritoneum und Bindegewebe des kleinen Beckens, besonders an der Zervixrückseite; Ovar). Die Endometrium-Inseln sind Hormon-sensitiv und nehmen am Menstruationszyklus teil. Dies führt zu peritonealen Blutungen und Verwachsungen, Ovarialzysten, Unfruchtbarkeit. Symptome sind u.a. **Dysmenorrhoe** und **Hypermenorrhoe**. Von den verschiedenen Entstehungshypothesen sei hier nur die der retrograden Menstruationsblutung genannt: Verschleppung von abgestoßenen Endometrium-Fragmenten durch die Tube ins kleine Becken, dort Anwachsen und Überleben der Schleimhaut-Fragmente.

1

Gravidität. Wenn die Oozyte befruchtet wurde (S. 514), beginnt der Keim am 6./7. Tag post conceptionem (pc) (= Tag 21 des Zyklus) mit der Implantation. Von da an reguliert er selbst die Erhaltung des Endometriums: Der *Trophoblast* (Teil des künftigen Chorions) sezerniert in den mütterlichen Organismus ein LH-artig wirkendes Hormon (**Humanes Chorion-Gonadotropin, HCG**), das die Rückbildung des Corpus luteum verhindert und dieses noch bedeutend größer werden lässt (**C. luteum graviditatis**). Die Progesteronsekretion steigt enorm. Das Endometrium überlebt, die Menstruationsblutung bleibt aus. Implantation und Plazenta werden auf S. 521ff. besprochen.

Der Nachweis von **HCG** im Serum oder Harn der Frau dient als **Schwangerschaftsnachweis**. Mit empfindlichen Methoden ist HCG schon am Tag 8 pc im Serum nachweisbar, am Ende der 2. Woche auch im Harn.

21.3.3 Isthmus uteri

Der Isthmus (das untere Uterinsegment in der Geburtshilfe) ist der 5–9 mm lange Uterusabschnitt zwischen Korpus und Zervix (Abb. 21.**11**). Er ist grundsätzlich wie das Korpus aufgebaut. Unterschiede: Das Myometrium ist weniger reich an Gefäßen (daher hier operativer Zugang beim **Kaiserschnitt**). Das Endometrium ist niedriger, es ähnelt der Basalis und nimmt kaum an den zyklischen Veränderungen teil (nur Abstoßung des Oberflächenepithels). Die Grenze zur völlig anders gebauten Schleimhaut des Zervikalkanals wird als *histologischer innerer Muttermund* bezeichnet; im Unterschied zum *anatomischen* inneren Muttermund, der – unabhängig von der Histologie der Schleimhaut – den Beginn des engen Ausgangskanals aus der Cavitas uteri bezeichnet (Abb. 21.**14**).

21.4 Cervix uteri und Vagina

21.4.1 Zervix

Die Zervix (Abb. 21.**11**, 12.**14**) besteht makroskopisch aus einem oberen Teil, der vom Bindegewebe des Parametriums umgeben ist (**Portio supravaginalis cervicis**), und einem in die Vagina ragenden unteren Teil (**Portio vaginalis cervicis**, s.u.). Die Zervix ist vom spindelförmigen **Zervikalkanal** durchzogen, der mit dem **äußeren Muttermund** auf der Portio vaginalis mündet. Die Zervix stellt den Verschlussapparat des Uterus dar (gegen aufsteigende Krankheitskeime; Verhinderung des vorzeitigen Abgangs des Feten). Die Wand der Zervix enthält glatte Muskulatur, die mit reichlich kollagenem Bindegewebe durchsetzt ist.

Beim **Geburtsvorgang** sind unteres Uterinsegment (s.o.) und Zervix die passiven Teile des Uterus, während das Myometrium des Corpus uteri durch Erzeugung der Wehen den Motor darstellt. Der Zervikalkanal ist die „schwierigste" Strecke im ganzen Weichteilrohr des Geburtskanals. Während der Eröffnungsphase, die sich über viele Stunden hinzieht, muss der Zervikalkanal durch den andrängenden „vorangehenden Kindsteil" auf Kopfdurchgängigkeit geweitet werden, bis der äußere Muttermund schließlich „vollständig" ist (Durchmesser von 10–12 cm). Voraussetzung dafür ist, dass das Zervixgewebe vor dem Geburtstermin unter dem Einfluss des Peptidhormons **Relaxin** (vorwiegend aus der Plazenta) durch Umbau der Extrazellulärmatrix stark aufgelockert und dehnbar wird (**„reife Zervix"**).

Die **Schleimhaut des Zervikalkanals** ist durch parallele Falten (*Plicae palmatae*) und dazwischen liegende tiefe Täler (Krypten) stark zerklüftet, was im histologischen Schnitt das Bild von stark verzweigten, tubulösen Drüsen (**Zervixdrüsen**) vortäuscht. Das **Epithel** besteht fast einheitlich aus einer Lage von zylindrischen, Schleim-produzierenden Zellen mit hellem Zytoplasma und basal liegendem Kern (Abb. 21.**14d**); einzelne Zellen tragen Kinozilien. An der Basis des Epithels sind Gruppen von niedrigen **Reservezellen** zu finden, die für den Nachschub im Rahmen des natürlichen Zellumsatzes sorgen. Die Zervikalschleimhaut zeigt im Verlauf des Zyklus keine wesentlichen histologischen Änderungen.

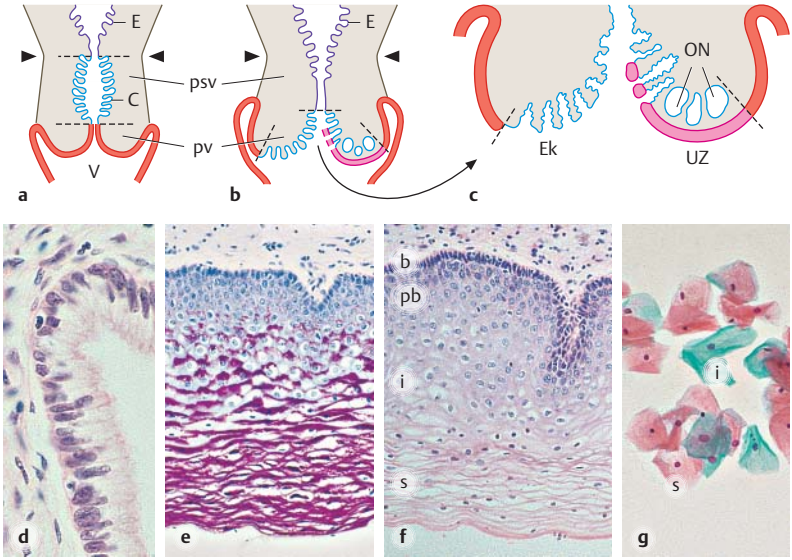


Abb. 21.14 **Cervix uteri**. a–c Epithelverhältnisse vor der Pubertät (**a**) und in der Reproduktionsphase (**b**,**c**). **psv**, Portio supravaginalis cervicis. **pv**, Portio vaginalis cervicis („*Portio*"). **E**, Endometrium (*violett*). **C**, Schleimhaut des Canalis cervicis (*blau*). **V**, Vagina, ausgekleidet mit unverhorntem mehrschichtigem Plattenepithel (*rot*). **Pfeilköpfe** markieren die Lage des anatomischen inneren Muttermundes. *Gestrichelte Linien* markieren die Grenzen der Zervikalschleimhaut. **c**, Vergrößerung aus **b**. In **a** ist die Grenze zwischen den Epitheltypen von vaginal her nicht sichtbar. In **b**,**c** ist die Zervikalschleimhaut ektropioniert (**Ek**); in der rechten Bildhälfte ist das Ektropion von durch Metaplasie entstandenem, unverhorntem mehrschichtigem Plattenepithel (*hellrot*) bedeckt (Umwandlungszone, **UZ**). Einige Zervikaldrüsen haben dadurch ihren Ausgang verloren und sind zu Retentionszysten geworden („Ovula Nabothi", **ON**). d **Schleim-bildendes Zylinderepithel** der Zervikalschleimhaut. e, f **Plattenepithel** der Portio: e, PAS-Färbung zur Darstellung des *Glykogens*; f, H.E.-Färbung. **Schichten**: Basal- (**b**), Parabasal- (**pb**), Intermediär- (**i**) und Superfizialschicht (**s**). g **Zytologisches Abstrichpräparat** vom Plattenepithel der Portio (unter Vorherrschaft von Estrogen). Färbung nach Papanicolaou. Beachte die Differenzierungsmerkmale der Intermediär- (**i**, grün) und Superfizialzellen (**s**, rot): pyknotische Kerne, großer flacher Zellleib. [Originalpräparat: E. Sprenger, Inst. f. Zytopathologie, Kiel]. Vergr. 300fach (d), 110fach (e,f), 150fach (g).

1

Der **Zervikalschleim** befeuchtet das Epithel der drüsenlosen Vaginalschleimhaut und versieht den Zervikalkanal mit einem schützenden Pfropf. Die meiste Zeit des **Zyklus** ist der Zervikalschleim zäh. Zur Zeit der Ovulation ist er dünnflüssig („spinnbar") und gut durchgängig für Spermien. Er ist leicht alkalisch, was – im Gegensatz zum sauren Milieu der Vagina (s.u.) – die Beweglichkeit der Spermien begünstigt.

21.4.2 Portio vaginalis cervicis und Vagina

Die Oberflächen von Portio vaginalis und Vaginalschleimhaut werden gemeinsam von mehrschichtigem unverhorntem Plattenepithel bedeckt. Wegen der praktisch-medizinischen Bedeutung dieses Epithels werden die beiden Strukturen hier trotz ihrer unterschiedlichen makroskopisch-anatomischen Zuordnung zusammen besprochen.

Die **Portio vaginalis cervicis** („*Portio*" der Kliniker) ragt frei in die Vagina hinein. Im Zentrum liegt der *äußere Muttermund* (Mündung des Zervikalkanals). Die Oberfläche wird von mehrschichtigem unverhornten Plattenepithel bedeckt, das histologisch und funktionell dem der Vaginalschleimhaut gleicht. Die Epithelverhältnisse auf der Portio sind von großem praktischem Interesse wegen der möglichen malignen Entartung (Zervixkarzinom).

Die **Vagina** (Scheide, gr.: Kolpos) ist ein ca. 10 cm langer dünnwandiger Schlauch mit folgenden Wandschichten: *Mukosa* mit mehrschichtigem unverhorntem Plattenepithel und bindegewebiger Lamina propria; dünne, von Bindegewebe durchsetzte *Muskularis*; bindegewebige *Adventitia*. Die Mukosa ist drüsenfrei, ihre Oberfläche wird von Zervikalschleim und von Gewebsflüssigkeit, die durch das Epithel dringt (Transsudat), befeuchtet.

Das **unverhornte Plattenepithel** von Vaginalschleimhaut und Portio umfasst folgende Schichten (Abb. 21.**14e**,**f**): *Stratum basale* (Proliferation), *Str. parabasale* (beginnende Differenzierung), *Str. intermedium* und *Str. superficiale* (höchste Differenzierungsstufe). Wie bei diesem Gewebetyp üblich (S. 102), enthalten die Zellen der beiden oberen Stockwerke als Ausdruck ihrer Differenzierung reichlich **Glykogen**. Im Vaginalepithel kommen **dendritische Zellen** (Langerhans-Zellen, S. 296, 532) vor.

Das Epithel macht **zyklische Schwankungen** durch: Präovulatorisch sind unter starkem Estrogeneinfluss alle vier Stockwerke voll ausgebildet. Nach der Ovulation schilfern Teile des Stratum superficiale ab und das Stratum intermedium liegt teilweise frei. Die abgeschilferten Zellen zerfallen, und das freigesetzte **Glykogen** dient den in der Scheide physiologisch vorkommenden **Milchsäurebakterien** (*Lactobacillus acidophilus*, Döderlein-Stäbchen) als Nahrung. Durch den Abbau von Glucose zu Milchsäure entsteht das **saure Scheidenmilieu** (pH 4–5, wichtiger Schutz gegen die Besiedelung mit pathogenen Bakterien und Pilzen).

Die dendritischen Zellen (Langerhans-Zellen) des Vaginalepithels, die eigentlich der Abwehr dienen, begünstigen den Eintritt des **AIDS-Virus** in den Körper. Sie binden das Virus auf ihrer Oberfläche und schleppen es in die regionären Lymphknoten, wo sie es an die $CD4^+$-Lymphozyten weitergeben.

Epithelverhältnisse auf der Portio

Die Oberfläche der Portio kann durch direkte Inspektion bei der gynäkologischen Untersuchung beurteilt werden (Lupenvergrößerung mittels **Kolposkop**). Vor der Pubertät ist die ganze Portio von Plattenepithel bedeckt, die Grenze zum Zylinderepithel liegt endozervikal (eben oberhalb des äußeren Muttermundes) und ist nicht sichtbar (Abb. 21.**14a–c**). Bei der geschlechtsreifen Frau kann sich die Schleimhaut unter Wirkung der ovariellen Hormone ein Stück weit aus dem Kanal herauskrempeln (ektropionieren) und erscheint auf der Portio-Oberfläche. Die zerklüftete Zervikalschleimhaut und die scharfe Grenze zum Plattenepithel sind außerhalb des Muttermundes sichtbar (**Ektropion** oder **Ektopie**). Nach der Menopause verlagert sich die Zervikalschleimhaut zurück, die Grenze zwischen den Epitheltypen liegt wieder endozervikal.

Im Ektropion-Bereich kann es zur Umwandlung (**Metaplasie**) von einschichtigem Zylinderepithel in mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel kommen, das in Struktur und zyklischem Verhalten dem regulären Plattenepithel der Portio gleicht (**Umwandlungszone**, Abb. 21.**14c**). Die Metaplasie (S. 106) beruht auf einer Umstellung des Differenzierungsprogramms der nachwachsenden Reservezellen (S. 509) im Rahmen der natürlichen Epitheleerneuerung und stellt wahrscheinlich eine Anpassung an das Scheidenmilieu dar. Die Ausgänge der Zervixdrüsen in der Umwandlungszone können von Plattenepithel überwachsen und verschlossen werden. Dadurch entstehen makroskopisch sichtbare Retentionszysten („*Ovula Nabothi*“).

Zervixkarzinom. Besonders in der Umwandlungszone kann das Plattenepithel maligne entarten. Ein wichtiger pathogenetischer Faktor hierbei ist die Infektion des Epithels mit bestimmten Typen des humanen Papilloma-Virus (z.B. HPV-16, HPV-18, sexuell übertragen), die Zellzyklus-überwachende Proteine, z.B. p53 und Rb (S. 81), außer Funktion setzen. Die Entartung des Epithels zum invasiven Plattenepithelkarzinom ist ein langer Prozess (Jahre), der durch die zytologische Untersuchung von **Abstrichpräparaten** im Frühstadium erkannt werden kann. Ein Abstrich enthält stets die zuoberst liegenden Zellen, die (bei gesundem Epithel) die Zeichen der Differenzierung aufweisen sollten (Abb. 21.**14g**). Das Fehlen dieser Merkmale zeigt an, dass eine Differenzierung der Zellen während der Wanderung von basal nach superfizial nicht stattfindet, weil die Zellen bis oben hin mit Proliferation beschäftigt sind (Vor- oder **Frühstadium eines Karzinoms**). Solche Stellen müssen gegebenenfalls gezielt entfernt werden. Zur makroskopischen Markierung zwecks Planung des operativen Vorgehens macht man sich den **Glykogengehalt** des umliegenden gesunden Epithels zunutze: Anfärbung des Glykogens durch Betupfen der Portio-Oberfläche mit einer iodhaltigen Lösung unmittelbar vor dem Eingriff (**Iodprobe nach Schiller**). Das ungefärbt bleibende Areal entspricht der Flächenausdehnung des nicht-differenzierten Epithels. Es wird samt einem Kegel des darunterliegenden Stromas herausgeschnitten (*Konisation*). – Neuerdings gibt es eine **Impfung** gegen HPV-16 und -18, die hauptverantwortlich für die meisten Zervixkarzinome sind.

21.5 Äußeres weibliches Genitale (*Vulva*)

Als **Vulva** werden die Clitoris, die großen und kleinen Labien sowie der Scheidenvorhof (*Vestibulum vaginae*) mit seinen Drüsen und den äußeren Öffnungen von Harnröhre und Vagina zusammengefasst. Die Entwicklungsgeschichte (s. Bücher der Embryologie) macht es verständlich, dass die äußeren weiblichen Geschlechtsorgane im *grundsätzlichen histologischen* Aufbau weitgehend mit den männlichen vergleichbar sind.

Die **Clitoris** enthält einen Schwellkörper, der dem Corpus cavernosum penis homolog ist. Die **großen Labien** sind pigmentierte Hautwülste (vgl. Skrotalhaut), die glatte Muskelzellen sowie Talg-, Schweiß- und Duftdrüsen enthalten. Im Unterschied zur Skrotalhaut ist hier subkutanes Fettgewebe vorhanden. Die Außenseite ist behaart, die Innenseite haarfrei. Eine Besonderheit sind die vielen freien Talgdrüsen. Die **kleinen Labien** sind unbehaarte, fettgewebsfreie Hautfalten, die einen Schwellkörper (homolog zum Corpus spongiosum penis) enthalten. Sie tragen auf der Außenseite schwach verhorntes, auf der Innenseite unverhorntes Plattenepithel.

Nahe der Harnröhrenmündung öffnen sich **Gll. vestibulares minores**, die den Gll. urethrales des Mannes entsprechen. Die paarigen **Gll. vestibulares majores** (*Bartholin-Drüsen*) sind Schleim-bildende, tubuloalveoläre Drüsen, die mit einem 1 cm langen Gang auf der Innenfläche der kleinen Labien in den dorsalen Bereich des Vestibulum münden. Sie gleichen histologisch den Bulbourethraldrüsen des Mannes. Bakterielle Besiedlung einer Drüse führt zur „*Bartholinitis*“, ein Verschluss des Ausführungsganges zur Retentionszyste.

21.6 Befruchtung der Oozyte, Frühentwicklung des Keims, Bildung und Bau der Plazenta

Durch die **Befruchtung** entsteht die **diploide Zygote** als Beginn eines neuen Individuums. Die Zygote entwickelt sich innerhalb von 4 Tagen zur **Blastozyste**, deren Zellen bereits in zwei unterschiedliche Populationen differenziert sind: **Trophoblast** und **Embryoblast**. Der Trophoblast ist verantwortlich für die Einnistung des Keims im Endometrium (**Implantation**, Beginn am Tag 6/7). Bis zum Ende der 3. Woche entwickelt sich aus Trophoblast und extraembryonalem Bindegewebe ein vaskularisierter Zottenapparat (**Chorion**), der im Stroma des Endometriums (**Dezidua**) verankert ist. Die Chorionzotten haben mit dem mütterlichen Blut Kontakt und dienen dem Stoffaustausch. Das Chorion, der mit maternalem Blut gefüllte Raum zwischen den Chorionzotten (**intervillöser Raum**) und die Dezidua sind die wesentlichen Teile der **Plazenta**, die im 4. Monat ihre definitive Gestalt erreicht.

Der **Embryo**, dessen Wachstum anfangs hinter dem des Trophoblasten zurückbleibt, stellt zum Zeitpunkt der Implantation eine Scheibe aus zwei Zellschichten (Epiblast und Hypoblast) dar. Der **Epiblast** differenziert sich im Laufe der 3. Woche zur **dreiblättrigen Keimscheibe** (Endoderm, Mesoderm, Ektoderm), aus welcher der gesamte embryonale Körper und die Urkeimzellen hervorgehen. Der **Hypoblast** liefert extraembryonales Bindegewebe, das u.a. das Grundgerüst des Chorions und der Nabelschnur bildet.

Zeitperioden der pränatalen Entwicklung:

- Frühentwicklung: Befruchtung bis Ende der 3. Entwicklungswoche.
- Embryonalperiode: bis Ende der 8. Entwicklungswoche.
- Fetalperiode: 9. Woche bis zur Geburt (= Ende der 38. Entwicklungswoche).

In der Embryologie wird meist in **Entwicklungswochen** (Wochen *post conceptionem*, pc) gezählt, in der praktischen Medizin dagegen wird in **Schwangerschaftswochen** (SSW) gerechnet, wobei der *Termin der letzten Menstruation* zugrunde gelegt wird. Der regelrechte **Geburtstermin** liegt am Ende der 40. SSW (= 38. Entwicklungswoche).

21.6.1 Befruchtung und Frühentwicklung

Befruchtung

Die Befruchtung (**Fertilisation, Konzeption**) vollzieht sich in der Ampulla tubae (S. 501), sie dauert ca. 24 Stunden und umfasst folgende Ereignisse (Abb. 21.**15**, 21.**16**): Eindringen eines Spermiums in die Oozyte, Beendigung der 2. Reifeteilung der Oozyte (S. 490), Bildung des haploiden mütterlichen und haploiden väterlichen **Vorkerns**, Verdopplung der DNA in beiden Vorkernen, Vereinigung der mütterlichen und väterlichen Chromosomen in einer gemeinsamen Mitosespindel. Ergebniss: die **diploide Zygote**.

1

Eindringen des Spermiums (Imprägnation). Eine relativ geringe Anzahl von Spermien (einige Hundert von ca. 200 Millionen eines Ejakulats) kommt der Oozyte bis in den ampullären Teil der Tube entgegen. Die Spermien erfahren während des Aufenthalts in den flüssigen Medien des weiblichen Genitaltraktes zahlreiche funktionelle und molekulare Veränderungen (**Kapazitation**), die vor allem die Plasmamembran über dem Akrosom betreffen und ohne die die folgenden Schritte nicht gelingen. Vor der Vereinigung der Gameten müssen Corona radiata und Zona pellucida (S. 494) vom Spermium durchdrungen werden. Die Glykoproteine der Zona pellucida besitzen spezifische **Bindungsstellen für Spermien**. Die Bindung löst die **Akrosom-Reaktion** im Spermium aus (Abb. 21.**15**), was zur Freisetzung der akrosomalen Enzyme (S. 474) führt. Diese verschaffen dem schnellsten Spermium durch lokale Zersetzung der Zona einen Durchgang in den *perivitellinen Spalt* zwischen Zona und Oozyte. Die Plasmamembran am *Äquator des Spermienkopfes* fusioniert mit der Oozytenmembran, der Spermienkern sowie die intrazellulären Bestandteile des Schwanzes

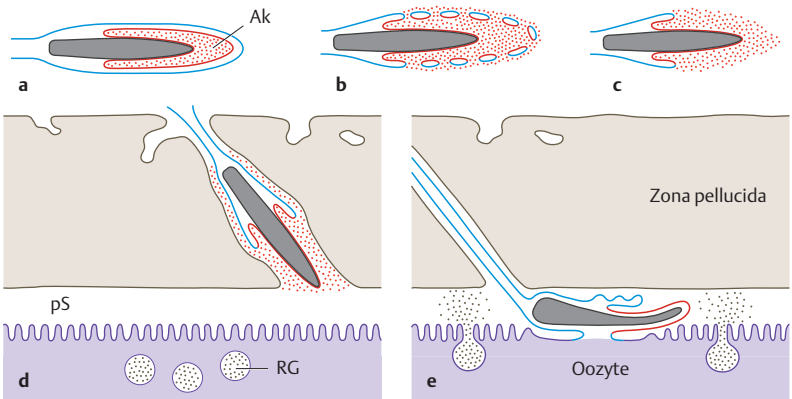


Abb. 21.**15** **Einige Teilvorgänge bei der Befruchtung**. **a**–**c** Bindung des Spermiums an die Zona pellucida (nicht gezeigt) löst die *Akrosom-Reaktion* aus (**Ak**, Akrosom): Durch Fusion der Plasmamembran (*blau*) und der äußeren Akrosomenmembran (*rot*) werden die akrosomalen Enzyme freigesetzt und die innere Akrosomenmembran wird exponiert. **d** Das Spermium schafft sich mit Unterstützung der Enzyme einen Durchgang durch die Zona pellucida. **pS**, perivitelliner Spalt **e** Die am Spermienäquator erhaltene Plasmamembran fusioniert mit der Oozytenmembran. Dies löst in der Oozyte die Freisetzung von Enzymen aus den Rindengranula (**RG**) aus (*kortikale Reaktion*).

(S. 475) sinken in das Zytosol der Oozyte ein. Die **Membranfusion** setzt seitens der Oozyte die **kortikale Reaktion** in Gang: Die in den **Rindengranula** enthaltenen Enzyme werden ausgeschüttet und verändern die Glykoproteine der Zona pellucida derart (**Zona-Reaktion**), dass Bindung und Eindringen weiterer Spermatozoen unmöglich werden (Verhinderung der **Polyspermie**).

Vorgänge in der Eizelle nach der Imprägnation. Die Oozyte vollendet die **2. Reifeteilung** (Abschnürung des 2. Polkörperchens), die Chromosomen werden in eine neue Kernhülle eingeschlossen (**mütterlicher Vorkern**). Der Spermienkern, der seine Kernhülle beim Eintritt verloren hat, wird *dekondensiert* (durch Faktoren des Eizell-Zytosols) und erhält ebenfalls eine neue Kernhülle (geliefert von der Eizelle); damit ist der **väterliche Vorkern** gebildet. In jedem Vorkern werden die DNA verdoppelt. Die Vorkerne nähern sich einander. Die Kernhüllen lösen sich auf, die Chromosomen ordnen sich auf einer gemeinsamen Mitosespindel an (Zentriolen vom Spermium geliefert), die **diploide Zygote** ist bereit zur ersten Teilung. Hiermit ist der Befruchtungsvorgang abgeschlossen. Die übrigen Bestandteile des Spermienschwanzes, insbesondere die Mitochondrien (S. 65), werden von Enzymen der Zygote vernichtet.

Entwicklung bis zur zweischichtigen Keimscheibe

In den ersten zwei Wochen laufen folgende Vorgänge ab (Abb. 21.**16**, 21.**17**): Die ersten Teilungen (Furchungen) der Zygote während der **Tubenwanderung**; Ankunft

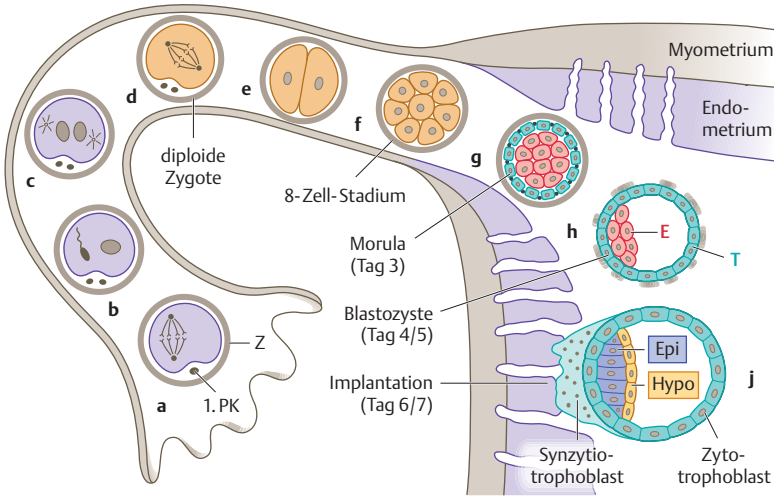


Abb. 21.16 **Tubenwanderung und Frühentwicklung bis zur Implantation**. **a** Sekundäre Oozyte nach der Ovulation, arretiert in der Metaphase der 2. Reifeteilung. **1. PK**, 1. Polkörperchen. **Z**, Zona pellucida. Corona radiata nicht gezeigt. **b** Ein Spermatozoon ist – unter Zurücklassung seiner Plasmamembran – in das Zytoplasma der Oozyte eingesunken, diese hat die 2. Reifeteilung vollendet (daher jetzt zwei Polkörperchen); mütterlicher Vorkern. **c** Väterlicher und mütterlicher Vorkern (Reduplikation der DNA in jedem Vorkern). **d** Diploide Zygote: väterliche und mütterliche Chromosomen in einer gemeinsamen Mitosespindel. **e** Ergebnis der ersten Furchungsteilung: zwei Blastomere. **f** 8-Zell-Stadium (4-Zell-Stadium nicht gezeigt). Bis hier sind die Blastomere totipotent. **g** Morula-Stadium; Differenzierung der Blastomere in Trophoblast (*grün*, mit Zellkontakten) und Embryoblast (*rot*). **h** Blastozyste, aus der Zona pellucida befreit. Embryoblast (**E**) als „innere Zellmasse" sichtbar. **T**, Trophoblast. **j** Beginn der Implantation. Gliederung des Trophoblasten in zwei Anteile, Differenzierung des Embryoblasten in Epiblast (**Epi**, *dunkelblau*) und Hypoblast (**Hypo**, *gelb*).

1

im Uterus (Tag 4) und Ausschlüpfen des Keims (jetzt im Stadium der **Blastozyste**) aus der Zona pellucida (Tag 4/5); Gliederung der Blastozyste in **Trophoblast** und **Embryoblast**; **Implantation** (ab Tag 6/7; S. 521); Differenzierung des Embryoblasten zur **zweischichtigen Keimscheibe**; Bildung von Chorion, Haftstiel, Dottersack und Amnionhöhle.

Während der **Tubenwanderung** vollziehen sich die Teilungen der Zygote innerhalb der Zona pellucida (Schutz vor vorzeitiger Implantation in der Tubenschleimhaut). Der Keim erreicht das Morula-Stadium (16 Zellen). Die entstehenden Zellen (*Blastomere*) werden zusehends kleiner, weil das Zytoplasma der Eizelle auf 2 – 4 – 8 – 16 Zellen verteilt wird, ohne dass der Keim sich in seinem „Käfig" vergrößern kann. Das **8-Zell-Stadium** ist aus zwei Gründen

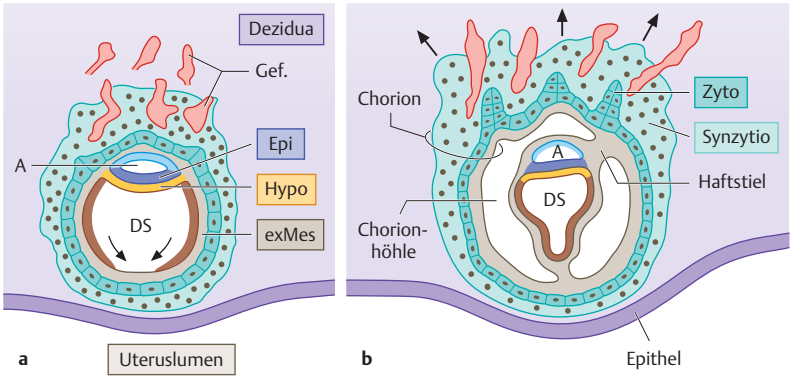


Abb. 21.17 **Zweischichtige Keimscheibe, Implantation**. Die Keimscheibe besteht aus dem Epiblast (**Epi**), der den Boden der sich gerade bildenden Amnionhöhle (**A**) darstellt, und Hypoblast (**Hypo**), der das Dach des Dottersacks (**DS**) darstellt. Der Epiblast liefert zu dieser Zeit das Amnionepithel (*hellblau*), der Hypoblast das Dottersackepithel (*braun*) und extraembryonales Mesoderm (**exMes**, *grau*). Die Keimanlage ist von Trophoblast umgeben, der in Zytotrophoblast (**Zyto**, *dunkelgrün*, *Zellgrenzen*) und Synzytiotrophoblast (**Synzytio**, *hellgrün, keine Zellgrenzen*) gegliedert ist. Im Synzytiotrophoblast sind Lakunen entstanden, die mit kleinen mütterlichen Gefäßen (**Gef**) kommunizieren und daher mütterliches Blut (*hellrot*) enthalten. **a** Tag 9/10. Der Keim ist ganz im Endometrium untergetaucht. Die Wände von Amnionhöhle und Dottersack sind durch extraembryonales Mesoderm vom Trophoblasten getrennt. **b** Tag 13/14. Im extraembryonalen Mesoderm sind Hohlräume entstanden und zur Chorionhöhle zusammengeflossen. Dadurch ist das extraembryonale Mesoderm jetzt in viszerales und parietales Blatt gegliedert. Letzteres bildet zusammen mit dem Trophoblasten das Chorion. Durch Vordringen von Zytotrophoblastzapfen in den Synzytiotrophoblasten entstehen Primärzotten. Die *Pfeile* deuten an, in welche die Richtung der Synzytiotrophoblast vorandrängt. Der Haftstiel ist Vorläufer der Nabelschnur.

ein wichtiger Markstein: (1) Bis hier sind die Blastomere **totipotent**, d.h. aus jeder der 8 Zellen kann theoretisch ein kompletter Embryo samt Chorion entstehen. Jenseits des 8-Zell-Stadiums differenzieren sich die Blastomere in verschiedene Richtungen und verlieren damit ihre Totipotenz. (2) Bis hier regieren noch die mütterlichen mRNA das Geschehen; jenseits des 8-Zell-Stadiums werden die Gene des neuen Individuums aktiv, während die mütterlichen mRNA nach und nach zerstört werden.

Morula, Blastozyste. Im **Morula-Stadium** ist der Keim ein kompaktes Gebilde, in dem sich bereits eine Gliederung in zwei Zellpopulationen andeutet. Im frühen **Blastozysten-Stadium** bildet sich ein flüssigkeitsgefüllter Hohlraum. Innen an der Wand haftet ein Zellaggregat: **„innere Zellmasse“** oder **Embryoblast**. Diese Zellen haben zwar ihre Totipotenz verloren, sie sind aber noch **pluripotent**. Aus ihnen leitet sich der gesamte embryonale Körper samt den Urkeimzellen ab. Der äußere Zellverband (**Trophoblast**) ist dazu bestimmt, den Kontakt mit dem Endometrium und später mit dem maternalen Blut herzustellen und zu unterhalten. Der Trophoblast beginnt am Tag 6/7 mit dem Eindringen in das Endometrium

(**Implantation**, S. 521) und gliedert sich alsbald in Zytotrophoblast und Synzytiotrophoblast. Vergrößerung und Differenzierung des Trophoblasten schreiten zunächst wesentlich schneller voran als die des Embryoblasten.

Embryonale Stammzellen (ESZ). Die „innere Zellmasse" ist auch Ausgangsmaterial für die Gewinnung von ESZ (S. 84) aus „überzähligen" Embryonen, die durch **in-vitro-Fertilisation (IVF)** entstanden und bis zum Blastozysten-Stadium in Kulturmedium gehalten worden sind. In Deutschland verbietet das Embryonenschutzgesetz die Gewinnung von menschlichen ESZ; die Verwendung von bereits existierenden menschlichen ESZ-Linien für wissenschaftliche Zwecke ist (unter strengen Auflagen) möglich.

Differenzierung des Embryoblasten. Der Embryoblast entwickelt sich während der Implantation zur **zweischichtigen Keimscheibe** (Abb. 21.**16**), die aus Epiblast und Hypoblast (zur Blastozystenhöhle orientiert) besteht. Damit sind Dorsal- und Ventralseite des künftigen Körpers festgelegt. Im Laufe der 2. Woche (Abb. 21.**17**) liefert der **Hypoblast** (a) das **Dottersackepithel**, welches bald die Blastozystenhöhle (dann „primitiver Dottersack") auskleidet, und (b) das **extraembryonale Mesoderm**, das bald die ganze Keimanlage umwächst und sie rundum vom Trophoblasten trennt. Durch Hohlraumbildung (Chorionhöhle) im extraembryonalen Mesoderm entsteht ein viszerales und ein parietales Blatt, Letzteres liegt dem Trophoblasten an und bildet mit ihm zusammen das **Chorion**, den embryonalen Teil der künftigen Plazenta. Eine Verbindung (**Haftstiel**) bleibt zwischen den beiden Blättern des extraembryonalen Mesoderms erhalten und wird später zum Grundgerüst der **Nabelschnur**. Der **Epiblast** liefert in dieser Zeit kleinere Beiträge zum extraembryonalen Mesoderm sowie die Epithelauskleidung der **Amnionhöhle**, die sich dorsal über dem Epiblasten bildet. Die Amnionhöhle wird sich später (nach Abfaltung des embryonalen Körpers) auf Kosten der obliterierenden Chorionhöhle zunehmend vergrößern und den mit **Fruchtwasser** gefüllten Raum bilden, in dem der Fetus bis zur Geburt lebt.

Differenzierung der drei definitiven Keimblätter aus dem Epiblasten

Die Keimscheibe spannt sich zwischen Amnionhöhle (dorsal) und Dottersack (ventral) aus (Abb. 21.**17**). In der 3. Woche bilden sich aus dem Epiblasten die drei definitiven Keimblätter **Ektodem, Mesoderm** und **Endoderm** (Abb. 21.**18**). Dieser Vorgang wird als **Gastrulation** bezeichnet. Die „Verwandschaftsverhältnisse" der bisher genannten Strukturen sind in Abb. 21.**19** zusammengefasst; die Zuordnung einiger definitiver Gewebe und Organe zu den drei Keimblättern ist unten aufgelistet (S. 520).

Gastrulation. Im künftigen kaudalen Bereich des Epiblasten bildet sich in der Medianlinie eine Zellverdichtung (Primitivstreifen), die rostral zu einem Knoten (Primitivknoten) verdickt ist. Damit ist die kranio-kaudale Körperachse festgelegt. Vom **Primitivstreifen** aus wandern Epiblastzellen (nach lokaler Auflösung der Basalmembran) in die Tiefe und verteilen sich flächig zwischen Epi- und Hypoblast. So entsteht das mittlere Keimblatt (**Mesoderm**). Die Epiblastzellen, die im Bereich des **Primitivknotens** in die Tiefe ausschwärmen, drängen sich in die Ebene des Hypoblasten, folgen aber im Übrigen unterschiedlichen Wegen: Die genau in der Mediane wandernden Zellen bilden den Chordafortsatz, aus dem in der 4. Woche durch Einfaltung ein Rohr, die **Chorda dorsalis** (Vorläufer des Achsenskeletts), entsteht. Die weiter lateral liegenden Zellen breiten sich radiär aus und liefern das innere Keimblatt (**Endoderm**), indem sie den Hypoblasten allmählich völlig nach lateral,

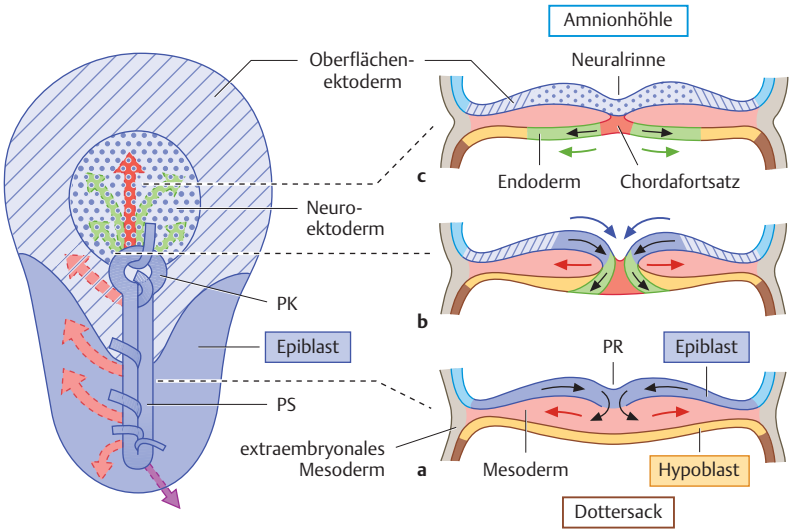


Abb. 21.18 **Entstehung der dreischichtigen Keimscheibe aus dem Epiblasten (Gastrulation). Links** Aufsicht auf die Dorsalfläche der Keimscheibe nach Entfernung der Amnionhöhle (ca. Tag 16). **Rechts** Querschnitte durch die Keimscheibe in den angegebenen Höhen. **PS**, Primitivstreifen mit Primitivrinne (**PR**). **PK**, Primitivknoten. Pfeile im linken Bild deuten die Wanderung der Zellen an, die aus dem Epiblasten (*dunkelblau*) in tiefere Schichten ausschwärmen (*Pfeile unter der Oberfläche fortgesetzt in Rot, Grün oder Violett*). Vom kaudalen Abschnitt des PS wandern die Urkeimzellen (*violetter Pfeil*) in das extraembryonale Mesoderm aus. Die übrigen aus dem PS in die Tiefe wandernden Zellen werden zum embryonalen Mesoderm (*rot*). Die aus dem PK genau in der Medianlinie untertauchenden Zellen (*rot*) bilden den Chordafortsatz (spätere Chorda dorsalis); die anderen werden zum Endoderm (*grün*), indem sie den Hypoblasten verdrängen und später (nach Bildung der Chorda dorsalis) als durchgehende Schicht die ganze Unterseite der Keimanlage bedecken. Durch induktive Wirkung des Chordafortsatzes hat sich die Schicht dorsal über ihm zum Neuroektoderm (*punktiert*) differenziert, das übrige Ektoderm wird zum Oberflächenektoderm (*gestreift*). Dieses bedeckt später (nach Schluss der Neuralrinne zum Neuralrohr) die gesamte Dorsalfläche der Keimanlage.

kranial und kaudal verdrängen. Das Endoderm überwächst später auch die Ventralseite der Chorda dorsalis, sodass eine kontinuierliche Endodermschicht entsteht. Die dorsal verbleibenden Epiblastzellen werden zum **Ektoderm**. Der Chordafortsatz induziert in dem darüberliegenden Ektoderm die Differenzierung zum **Neuroektoderm**, das vor allem durch die **Neuralplatte** repräsentiert wird; diese bildet bald die **Neuralrinne** aus, die sich von der 4. Woche an allmählich zum **Neuralrohr** schließt. Das übrige Ektoderm wird zum **Oberflächenektoderm** und überwächst später das Neuralrohr dorsal.

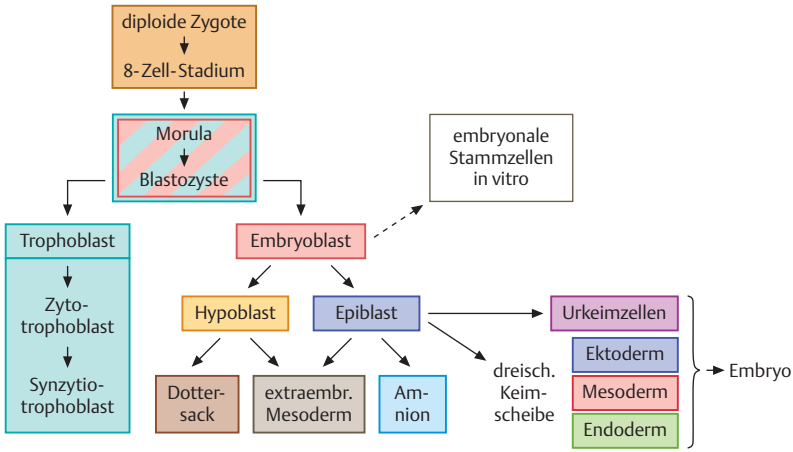


Abb. 21.19 **„Nachkommen" der diploiden Zygote** (bis zur 3. Woche). Farben wie in Abb. 21.**16** bis 21.**18**.

Derivate der drei Keimblätter. Hier soll nur eine Auswahl von Abkömmlingen aufgelistet werden (vollständige Angaben und Einzelheiten s. Embryologie-Bücher). **Ektoderm: Neuroektoderm**: Neuralrohr → ZNS; Neuralleiste (S. 170) → Zellen des peripheren Nervensystems, Nebennierenmark, Melanozyten, Kopfmesenchym (für Bindegewebe, Knorpel, Knochen im Kopfbereich sowie Odontoblasten). **Oberflächenektoderm**: u.a. Epithel von Haut und Hautanhangsgebilden (Haare, Drüsen), Adenohypophyse, Linse, Schmelzorgan der Zahnanlage. **Mesoderm:** Bindegewebe, Knorpel, Knochen, Skelettmuskulatur, glatte Muskulatur der Eingeweide, Herz, Blut- und Lymphgefäße, Knochenmark, Blutzellen, sekundäre lymphatische Organe, Niere, Nebennierenrinde, Gonaden, seröse Häute. **Endoderm:** Die epithelialen Anteile von Trachea und Lunge; von Ösophagus und Magen-Darm-Trakt samt Anhangsdrüsen (Leber, Pankreas); von Tonsillen, Schild- und Nebenschilddrüse sowie einem Großteil des Thymusepithels.

Herkunft der Urkeimzellen. Die primordialen Geschlechtszellen oder Urkeimzellen leiten sich auch aus dem Epiblasten ab (Keimbahn, S. 88). Wahrscheinlich werden sie schon sehr früh für diesen Differenzierungsweg festgelegt. Sie wandern im kaudalen Bereich des Primitivstreifens aus dem Epiblasten aus (violetter Pfeil in Abb. 21.**18**) und lassen sich zunächst in extraembryonalem Gebiet (Haftstiel, Dottersackwand) nieder. Hier werden sie „zwischengelagert", ehe sie nach der Krümmung und Abfaltung des embryonalen Körpers in der 5./6. Woche über die Wand des Hinterdarms und dessen Mesenterium in die Genitalleiste einwandern (S. 467).

21.6.2 Plazenta

Die Plazenta (Abb. 21.**20**) dient dem Stoffaustausch zwischen fetalem und mütterlichem Blut. Der fetale (größere) Teil wird als **Chorion** bezeichnet. Der mütterliche Teil ist die **Dezidua** (Bezeichnung für die Funktionalis des Endometriums nach der Implantation). Die für den Stoffaustausch wichtigste Einrichtung sind die **Plazentazotten** (**Chorionzotten**). Sie führen die fetalen Blutgefäße und werden von mütterlichem Blut umspült. Die Zotten sind von **Synzytiotrophoblast** bedeckt. Dies ist ein vielkerniges, großflächiges Zellgebilde ohne seitliche Zellgrenzen, das den Stofftransport besorgt, zugleich die entscheidende Diffusionsschranke zwischen mütterlichem und fetalem Blut darstellt und außerdem wichtige endokrine Funktionen erfüllt.

Implantation und Entwicklung der Plazenta

Der Trophoblast nimmt durch molekulare Adhäsionsmechanismen Kontakt mit dem Uterusepithel auf und dringt dann aktiv in das Endometrium ein (**Implantation**). Dabei gliedert er sich in zwei Anteile: Synzytiotrophoblast (außen) und Zytotrophoblast (innen). Die Trophoblastzellen, die mit maternalem Gewebe in direkten Kontakt kommen, fusionieren zu einem vielkernigen Zellgebilde ohne seitliche Zellgrenzen (= **Synzytium**) und werden zum **Synzytiotrophoblasten** (Abb. 21.**16**, 21.**17**, 21.**20**). Seine Masse vergrößert sich ständig dadurch, dass Zellen des mitotisch aktiven **Zytotrophoblasten** mit dem Synzytiotrophoblasten fusionieren (s.u.). Um den Tag 10 ist der Keim völlig im Endometrium untergetaucht. Die Stromazellen des Endometriums werden als Reaktion auf die Implantation zu zytoplasmareichen **Deziduazellen**, von deren Vorratsstoffen (Glykogen, Lipide) der Keim zunächst lebt. Die Funktionalis wird jetzt als **Dezidua** bezeichnet (decidua = „hinfällig“, weil nach der Entbindung abgestoßen).

Ab Tag 9 entstehen im Synzytiotrophoblasten **Lakunen** (Abb. 21.**20a**), die zu einem Labyrinth zusammenfließen (künftiger **intervillöser Raum**). Nachdem der Synzytiotrophoblast kleine Gefäße in der Dezidua arrodiert hat, füllen sich die Lakunen mit maternalem Blut. Nun bilden sich Chorionzotten: Sie bestehen anfangs nur aus den beiden Trophoblastschichten (**Primärzotten**) und bekommen bald darauf ein Binnengerüst aus extraembryonalem Mesoderm (**Sekundärzotten**). Darin entstehen (ab Ende 3. Woche) Blutgefäße (dann **Tertiärzotten**), die am Ende der 4. Woche über den Haftstiel Anschluss an den bereits funktionierenden Blutkreislauf des Embryos bekommen. In manchen Zotten (den späteren **Haftzotten**, s.u.) wachsen Zellsäulen des Zytotrophoblasten durch den Synzytiotrophoblasten hindurch aggressiv bis in die Dezidua vor (**extravillöser Trophoblast**), breiten sich hier flächig aus und bilden die **Zytotrophoblastschale**. Diese sorgt durch Produk-

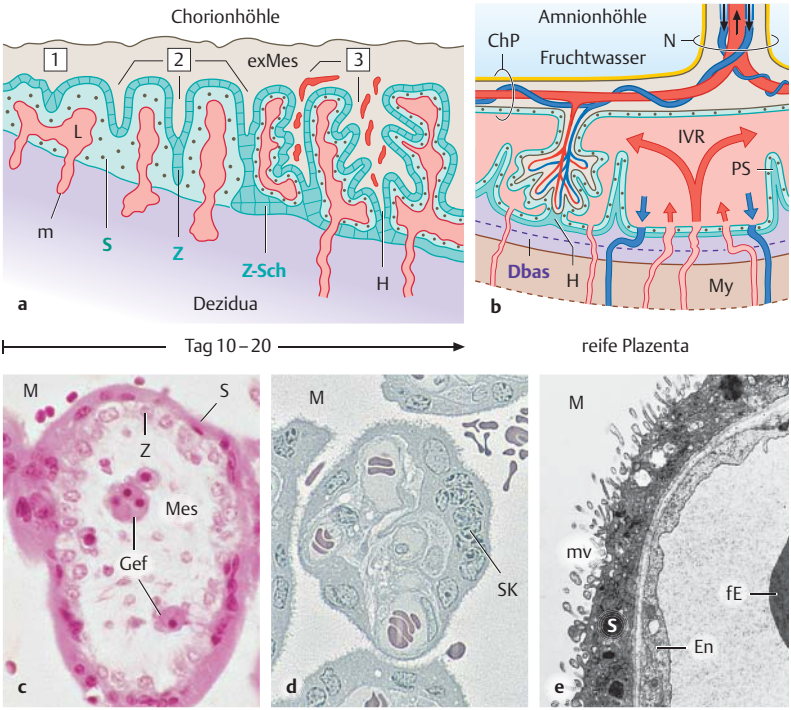


Abb. 21.20 **Plazenta** (Mensch). **a Frühentwicklung der Chorionzotten** (Schema). **1**, **2**, **3**, Primär-, Sekundär- und Tertiärzotten (embryonale Gefäße *dunkelrot*). **exMes**, extraembryonales Mesoderm (*grau*). **S**, Synzytiotrophoblast (*hellgrün*). **Z**, Zytotrophoblast (*dunkelgrün*). **Z-Sch**, Zytotrophoblast-Schale. **L**, Lakunen, schon mit kleinen maternalen Gefäßen kommunizierend und daher mit Blut gefüllt (*hellrot*). **H**, Haftzotte. **b Reife Plazenta** (Schema, Vergr. geringer als Abb. a). **ChP**, Chorionplatte. Amnionhöhle von Amnionepithel ausgekleidet (*gelb*) und mit Fruchtwasser gefüllt. **N**, Nabelschnur mit 2 Arterien (*blau*, O_2-armes Blut) und einer Vene (*rot*, O_2-reiches Blut). **IVR**, intervillöser Raum, gefüllt mit mütterlichem Blut (*hellrot*). Die obere Hälfte der Decidua basalis (**Dbas**) entspricht etwa der Basalplatte, darin ein Gemisch aus Deziduazellen und Trophoblastzellen. Die *gestrichelte Linie* in Dbas deutet die „Bruchstelle" bei der nachgeburtlichen Ablösung der Plazenta an. **PS**, Plazentaseptum. **My**, Myometrium. **c Plazentazotte im 2. Monat**. **M**, mütterliches Blut im IVR. **Gef**, embryonale Gefäße mit kernhaltigen Erythrozyten. Beachte die relativ lange Diffusionsstrecke zwischen embryonalem und mütterlichem Blut. **d Terminalzotte der geborenen Plazenta** (Semidünnschnitt). Kurze Strecke zwischen fetalem und mütterlichem Blut. **SK**, Synzytialknoten. **e Ultrastruktur** der Trennschichten: Synzytiotrophoblast (**S**), Basallaminae und Endothel (**En**) der fetalen Kapillare. **mv**, Mikrovilli. **fE**, Teil eines fetalen Erythrozyten. Färbung H.E. Vergr. 300fach (c), 480fach (d), 4500fach (e).

tion von adhäsiver Extrazellulärmatrix (Fibrinoid, S. 525) für die **Verankerung** des Chorions in der Dezidua.

In den ersten Wochen ist die Keimanlage rundum von Chorionzotten umgeben. Das weitere Zottenwachstum beschränkt sich auf den Embryonalpol (*Chorion frondosum*), während die übrigen Zotten veröden (*Chorion laeve*). Am embryonalen Pol bildet sich bis zum 4. Monat die **definitive Plazenta**; die darin einbezogene Dezidua wird als **Decidua basalis** bezeichnet, im Gegensatz zu den übrigen Deziduaregionen (D. capsularis, D. parietalis), die nicht an der definitiven Plazenta beteiligt sind. Von der 10. Woche an zapfen Zellen des extravillösen Trophoblasten gezielt die mütterlichen **Spiralarterien** an. Sie ersetzen das Endothel und die glatte Muskulatur der Arterienwände und beseitigen die Gefäße der Mikrozirkulation in der Dezidua. Dadurch münden die Arterien jetzt direkt in den **intervillösen Raum**.

Bau und Funktionen der Plazenta.

Die ausgewachsene Plazenta (Gewicht ca. 500 g) hat die Form einer dicken Scheibe und einen Durchmesser etwa so groß wie zwei Handflächen. Sie wird gern mit einem flachen Topf verglichen (Abb. 21.**20b**): Die (überwiegend maternale) **Basalplatte** bildet den Boden, die **Chorionplatte** den Deckel. Das Topflumen ist der **intervillöse Raum**, der ca. 150 ml mütterliches Blut fasst. Vom Boden ausgehende **Plazentasepten** unterteilen den Topf unvollständig in kleinere Einheiten (**Kotyledonen**). Von der Chorionplatte entspringen **Zottenbäume**, die reich verzweigt sind und im mütterlichen Blut flottieren. **Haftzotten** (s.o.) sind an ihrem Apex mit der Basalplatte verwachsen und verankern die Plazenta an der Dezidua. Sämtliche Oberflächen an Zotten, Basalplatte, Plazentasepten und Chorionplatte, die mit mütterlichem Blut in Kontakt kommen, sind von Synzytiotrophoblast bekleidet.

Die **Basalplatte** ist der obere Teil der Decidua basalis und enthält ein Gemisch aus Deziduazellen (blass gefärbt) und Zellen des extravillösen Trophoblasten (meist basophil) (**maternofetale Durchdringungszone**). Die **Chorionplatte** besteht aus extraembryonalem Mesenchym, das mit dem Mesenchym der Nabelschnur und der Zottenstämme in Verbindung steht. Auf der fetalen Seite ist die Chorionplatte (nach Obliteration der Chorionhöhle zugunsten der vergrößerten Amnionhöhle, S. 518) von einschichtigem prismatischem **Amnionepithel** bedeckt.

Blutzirkulation. Das *fetale* Blut wird, vom Feten kommend, über zwei *Nabelarterien* in die radiär angeordneten Arterien der Chorionplatte und von dort in die Zottenstämme geführt. Nach Passage des Kapillarbettes in den Terminalzotten verlässt es schließlich die Plazenta über die *Nabelvene* in Richtung Fetus. Das *mütterliche* Blut wird von der 10. Woche an direkt über die Spiralarterien (s.o.) in den intervillösen Raum eingeleitet und fließt über weite Venenöffnungen wieder ab.

Plazentazotten. Für den Stoffaustausch sind die reich kapillarisierten **Terminalzotten** (Abb. 21.**20**) mit einer Gesamtoberfläche (in der ausgewachsenen Plazenta) von ca. **12 m²** am wichtigsten. Der Zottenkern besteht aus Mesenchym, in dem Makrophagen (*Hofbauer-Zellen*) vorkommen. Die Zotten sind im 1. Drittel der Gravidität von zwei Zellschichten bedeckt (Abb. 21.**20c**): innen eine durchgehende Schicht von **Zytotrophoblast**-Zellen *(Langhans-Zellen*), zum mütterlichen Blut hin der **Synzytiotrophoblast**. Der Zytotrophoblast stellt den Vorrat teilungsfähiger Zellen dar, aus dem das Synzytium ständig neue Zellkerne und -organellen zugeliefert bekommt. Überflüssige Kerne des Synzytiums häufen sich an vielen Stellen an, sie werden als Pakete (**Synzytialknoten**) in den intervillösen Raum hinein abgeschnürt und sind im Blut der Mutter nachweisbar. Die Zytotrophoblast-Schicht verbraucht sich im Laufe der Zeit weitgehend, in der geborenen Plazenta sind nur noch wenige von diesen Zellen zu finden.

Als **Plazentaschranke** werden die Strukturen zusammengefasst, die maternales und fetales Blut trennen und beim Stoffaustausch durchquert werden müssen: *Synzytiotrophoblast, Zytotrophoblast* (soweit vorhanden), *Basallamina, Mesenchym, Basallamina der fetalen Kapillare, Endothel* (vom geschlossenen Bautyp). Die Diffusionsstrecke ist in der jungen Plazenta relativ lang (Abb. 21.**20c**), in der zweiten Hälfte der Gravidität wird sie zunehmend kürzer. Gegen Ende sind mütterliches und fetales Blut im Mittel 3,5 µm voneinander entfernt und an vielen Stellen nur durch Synzytiotrophoblast, Basallaminae und Kapillarendothel getrennt (Abb. 21.**20e**).

Gase und hydrophobe Moleküle diffundieren einfach passiv durch die Trennschichten hindurch. Für hydrophile Moleküle stellt die **Plasmamembran des Synzytiotrophoblasten** die entscheidende **Diffusionsbarriere** dar; Zellkontakte spielen hier wegen der fehlenden Interzellularspalten keine Rolle. Zugleich ist der Synzytiotrophoblast aber auch verantwortlich für die **selektive Durchschleusung** von physiologischen hydrophilen Molekülen: Aminosäuren und Glucose mittels membranständiger Transporter; Proteine wie z.B. Antikörper (IgG) durch Rezeptor-vermittelte Transzytose. Die dem maternalen Blut zugewandte Oberfläche ist durch *Mikrovilli* um ein Vielfaches vergrößert.

1

Für die medizinische Praxis kann als Faustregel gelten, dass die **plazentare Diffusionsbarriere** etwas weniger dicht ist als die Blut-Hirn-Barriere (S.204); d.h. alle Medikamente und Genussgifte, die im Gehirn der Mutter wirken, werden auch den Feten erreichen.

Hormonbildung. Neben seinen resorptiven Aufgaben synthetisiert der Synzytiotrophoblast Hormone. Hier seien nur einige genannt, die vor allem auf den mütterlichen Organismus wirken: Anfangs **HCG** (S. 508) zur Aufrechterhaltung des Corpus luteum. Später **Progesteron**, selbst synthetisiert aus Cholesterin (Differenzierung

und Aufrechterhaltung der Dezidua, Ruhigstellung des Myometriums, Differenzierung der Brustdrüse). **Estrogene**, hergestellt (mittels Aromatase, S. 496) aus dem Androgen-Vorläufer DHEA-Sulfat, der aus der fetalen Zone der Nebennierenrinde (S. 427) geliefert wird. Wirkung: u.a. Wachstum des Uterus und der Brustdrüse. **Relaxin**: Reifung der Zervix (S. 509) und Lockerung der Bänder des Beckengürtels. **Chorion-Somatomammotropin** (= humanes Plazenta-Laktogen) (Wirkung möglicherweise auf den Stoffwechsel der Mutter: Erhöhung des Nährstoff-Angebotes für den Feten).

Fibrinoid. An verschiedenen Stellen der Plazenta entstehen Ablagerungen von eosinophilem Extrazellulärmaterial (Fibrinoid), je *nach Lokalisation* benannt nach **Langhans** (zum maternalen Blut weisende Fläche der Chorionplatte), **Rohr** (zum maternalen Blut weisende Oberflächen von Basalplatte und Zotten) und **Nitabuch** (in der maternofetalen Durchdringungszone der Basalplatte). Nach Zusammensetzung und Funktion gibt es zwei Arten von Finbrinoid: (1) Ablagerungen von **Serumfibrin** (aus dem maternalen Blut); sie entstehen dort, wo Synzytiotrophoblast zugrunde gegangen ist (Funktion: wahrscheinlich Ersatz der Barriere). (2) **Basallamina-artige Matrix**, die vom extravillösen Trophoblasten sezerniert wird (Funktion: Vermittlung der Zelladhäsion zwecks Verankerung des Chorions in der Dezidua).

Die **Lösung der Plazenta** während der Nachgeburtsphase vollzieht sich entlang einer Demarkationszone innerhalb der Decidua basalis (Abb. 21.**20b**). Nach Ausstoßung der **Nachgeburt** (Plazenta und Eihäute) wird auch die restliche Decidua abgestoßen. Das Endometrium wird von der Basalis aus regeneriert.

Nabelschnur

Die bei der Geburt ca. 60 cm lange Nabelschnur verbindet den Feten mit der Plazenta. Sie führt zwei Nabelarterien (*Aa. umbilicales*), und eine Nabelvene (*V. umbilicalis*), ihre Oberfläche ist vom Amnionepithel überkleidet. Das Stroma besteht aus **gallertigem Bindegewebe**: Mesenchymzellen, lockere Kollagenfasern, Hyaluronan-reiche und daher sehr wasserreiche Grundsubstanz (S. 133). In histologischen Präparaten von der geborenen Nabelschnur sind die Gefäße durch Verkürzung der glatten Muskulatur verengt, das Bild entspricht nicht dem Zustand in vivo. Im Fetus-nahen Teil der Nabelschnur sind gelegentlich isolierte Epithelien als Reste des Allantois-Ganges und des Dottersackganges zu finden.

Mikroskopierhilfe Plazenta

Bei Schnitten durch alle Schichten der geborenen Plazenta zuerst Orientierung: (a) **Chorionplatte** (freie Oberfläche mit einschichtigem kubischem Amnionepithel bedeckt); (b) **Basalplatte** auf der anderen Seite des Präparates (Oberfläche nicht intakt sondern zerklüftet aufgrund der Ablösung); (c) zwischen a und b **Zotten** verschiedener Größenordnung, im intervillösen Raum das mütterliche Blut. Am wichtigsten für das Verständnis der Plazenta-Funktion sind genaue Kenntnisse über den Aufbau der Terminalzotten.

22 Haut und Hautanhangsgebilde

Die Haut (**Kutis**) setzt sich aus einem epithelialen Anteil (*Epidermis*: verhorntes mehrschichtiges Plattenepithel) und einem bindegewebigen Anteil (*Dermis*) zusammen. Die Kutis und die darunter liegende Schicht aus Binde- und Fettgewebe (*Tela subcutanea*, Unterhaut, **Subkutis**) bilden gemeinsam die Hautdecke (**Integumentum commune**). Im praktisch-medizinischen Sprachgebrauch werden die Begriffe *Haut* und *Hautdecke* meist nicht scharf getrennt; abweichend von der offiziellen anatomischen Nomenklatur ist mit „*Haut*" meist die ganze *Hautdecke* gemeint. Ungeachtet terminologischer Differenzen besteht kein Zweifel darüber, dass Kutis und Subkutis eine Funktionseinheit darstellen (Abb. 22.**1**). Die **Hautanhangsgebilde** entwickeln sich als Derivate der Epidermis. Zu ihnen zählen zwei spezielle Verhornungsprodukte (**Haare** und **Nägel**) und die **Hautdrüsen** (*Talg-* und *Schweißdrüsen*). Auch die **Brustdrüse** entwickelt sich als Hautanhangsorgan und wird deshalb in diesem Kapitel besprochen.

Die Haut erfüllt lebenswichtige Aufgaben: Die Epidermis als äußere Abdeckung des Körpers schützt vor Wasserverlust und zahlreichen schädigenden Einflüssen der Außenwelt; als Sitz von kleinen Sinnesorganen (S. 551) ermöglicht die Haut die Wahrnehmung von verschiedenen Reizen aus der Umwelt; aufgrund der Gefäßarchitektur und der Schweißdrüsen ist sie ein wichtiges Glied der Thermoregulation.

22.1 Hautdecke

Die Haut bedeckt beim Erwachsenen eine Fläche von knapp 2 m^2. Ihr makroskopisch sichtbares **Oberflächenrelief** ist regional unterschiedlich: Der größte Teil des Körpers ist von **Felderhaut** bedeckt (rhombische Felderung); die Palmar- und Plantarflächen tragen **Leistenhaut** (genetisch determiniertes, individuell spezifisches Leistenmuster; Fingerabdruck). Die Felderhaut besitzt Haare, Schweiß- und Talgdrüsen; die Leistenhaut ist unbehaart und es fehlen die Talgdrüsen.

Die **Schichten der Hautdecke** sind Epidermis, Dermis und Subkutis. Die **Epidermis** (Dicke an der Felderhaut meist 50–100 µm, an der Leistenhaut bis zum Zehnfachen) ist ein verhorntes mehrschichtiges Plattenepithel. Es stellt die eigentliche *Deckschicht* des Körpers dar. Die bindegewebige **Dermis** ist für die *mechanische Widerstandsfähigkeit* der Kutis verantwortlich und führt die terminalen Blutgefäße, während die Epidermis gefäßfrei ist. Dermis und Epidermis sind in der *dermoepidermalen Verbindungszone* eng miteinander verzahnt. Dies äußert sich lichtmikroskopisch im undulierenden Verlauf der Grenze: aus der Dermis ragen zapfen-

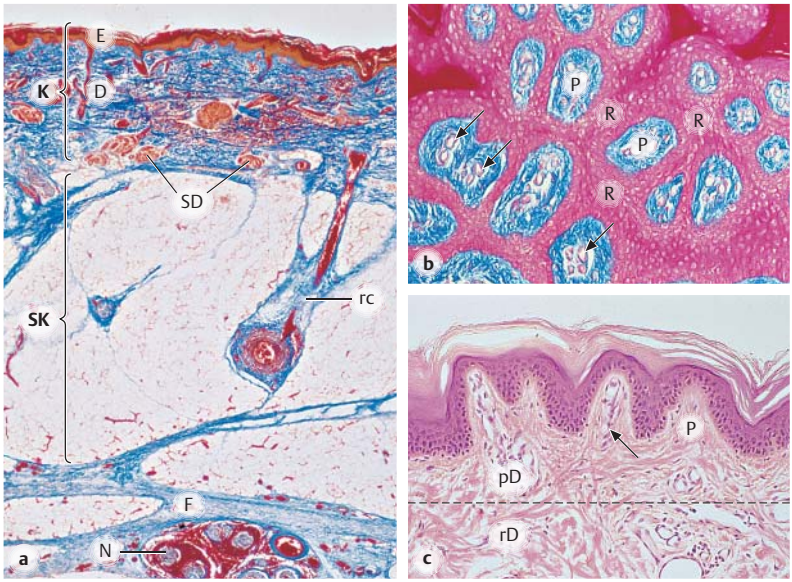


Abb. 22.1 **Schichten der Hautdecke** (Felderhaut). a Hautdecke am Unterarm eines menschlichen Neugeborenen. **K**, Kutis, bestehend aus Epidermis (**E**) und Dermis (**D**). **SK**, Subkutis. **SD**, Schweißdrüsen-Knäule. **rc**, Retinaculum cutis. **F**, Faszie. **N**, Nerv. b, c Epidermis und papilläre Dermis (Fingerrücken), tangential und senkrecht geschnitten. **P**, Papillen. **Pfeile** weisen auf Anschnitte von Kapillaren. In b sieht man, dass die Papillen von Reteleisten (**R**) der Epidermis umgeben sind. Die gestrichelte Linie in c deutet die Grenze zwischen retikulärer Dermis (**rD**) und papillärer Dermis (**pD**) an. Azan (a, b); H.E. (c). Vergr. 19fach (a), 100fach (b, c). (Präparate: B. Tillmann, Anat. Inst., Kiel)

förmige Fortsätze (*Papillen*) empor, die von *Reteleisten* der Epidermis umgeben sind (Abb. 22.**1b, c**). Die **Subkutis** stellt die Verbindung zwischen der Kutis und tiefer liegenden Strukturen (Faszien, Periost) her und dient als *Verschiebeschicht* und *Druckpolster*. Die Hautdrüsen und Haarfollikel sind in die Dermis eingelagert oder reichen bis in die Subkutis hinunter.

22.1.1 Epidermis

Das verhornte mehrschichtige Epithel der Epidermis besteht aus **Keratinozyten**. Weiter gibt es in der Epidermis Pigment-bildende **Melanozyten** (S. 531), zum Immunsystem gehörige **Langerhans-Zellen** (S. 532) und **Merkel-Zellen** (S. 552).

Die Epidermis ist in **vier Etagen** gegliedert (Abb. 22.**2** u. Abb. 7.**5c** auf S. 104). Die drei unteren bestehen aus *vitalen Keratinozyten*, die oberste aus *toten Hornzellen*, die schließlich abgeschilfert und durch nachrückende Zellen ersetzt werden. In der Epidermis findet eine permanente Zellwanderung von basal nach superfizial statt, während der die Keratinozyten, koordiniert durch *Gap junctions*, verschiedene Differenzierungsschritte durchlaufen. Die **Hornzellen** sind nicht etwa ein Abfallprodukt, sondern das eigentliche **Ziel der Differenzierung**. Erst durch die Bildung der Hornschicht erfüllt die Epidermis ihre wichtigste Aufgabe, nämlich die Aufrechterhaltung einer mechanisch und chemisch widerstandsfähigen Abdeckung und einer nahezu wasserdichten Diffusionsbarriere. Das **Schichtenbild der Epidermis** kommt dadurch zustande, dass Zellen gleichen Differenzierungsgrades jeweils in derselben Höhe liegen und gemeinsam aufsteigen.

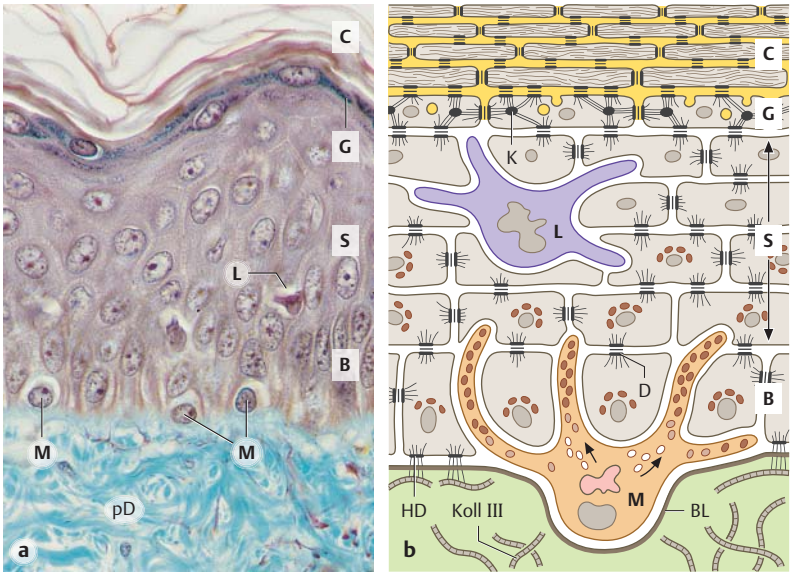


Abb. 22.**2** **Schichten der Epidermis** **a** Wangenhaut. **B**, Stratum basale. **S**, Str. spinosum. **G**, Str. granulosum. **C**, Str. corneum. **L**, Langerhans-Zelle. **M**, Melanozyt. **pD**, papilläre Dermis. Goldner/Resorcin-Fuchsin. **b** Vereinfachtes Schema. **K**, Keratohyalingranulum. **BL**, Basallamina. **D**, Desmosom. **HD**, Hemidesmosom. **Koll III**, Fibrillen aus Kollagen Typ III. Die durch die Keratinozyten ziehenden Tonofilamente sind nur teilweise gezeigt. Beachte die polaren Lipide (*gelb*, Diffusionsbarriere) in den Interzellulärspalten des Str. corneum. Pfeile in M: Richtung des Transportes der reifenden Melanosomen. Vergr. 560fach (a).

- Das **Stratum basale** besteht aus *einer* Lage von prismatischen Zellen, die direkt auf der Basallamina sitzen. Die Basalschicht ist für den ständigen Zellnachschub verantwortlich. In der normalen Epidermis finden ausschließlich hier **Mitosen** statt. Das Stratum basale enthält epidermale **Stammzellen** und teilungsfreudige **Progenitorzellen**, deren Nachkommen dann in die höheren Schichten aufsteigen (damit Beendigung der Proliferation und Beginn der Differenzierung).
- Das **Stratum spinosum** (Stachelzellschicht) umfasst 2–5 Lagen polygonaler Zellen, die im üblichen Präparat aufgrund artifizieller Schrumpfung ihre Desmosomen-Kontakte besonders deutlich erkennen lassen (daher das Bild der Stachelzellen).
- Im **Stratum granulosum** enthalten die Zellen (ca. 3 Lagen) lichtmikroskopisch sichtbare **Keratohyalingranula**. Dies sind *keine* Sekretgranula sondern zytoplasmatische Aggregate aus Zytokeratinfilamenten und Proteinen (Profilaggrin, Loricrin), die mit dem Verhornungsprozess (s.u.) in Zusammenhang stehen.
- Im **Stratum corneum** (Hornschicht) besitzen die Zellen weder Kern noch Organellen mehr. Diese Schicht ist in üblichen Präparaten meist schlecht erhalten und lässt lichtmikroskopisch nicht die einzelnen Zellen erkennen. Die Hornzellen sind polygonale Plättchen (0,5 µm dick, 30 µm im Durchmesser), die durch modifizierte Desmosomen (*Corneodesmosomen*) zusammengehalten werden. Die Hornschicht der Felderhaut besteht aus etwa 25, die der Leistenhaut aus bis zu 100 Zelllagen. Die Hornzellen werden nach proteolytischer Auflösung der Corneodesmosomen einzeln abgeworfen (*Desquamation*); makroskopisch sichtbare Schuppen sind größere Aggregate von Hornzellen. In der Leistenhaut ist zwischen Stratum granulosum und corneum zusätzlich ein eosinophiles **Stratum lucidum** zu beobachten. Es enthält Übergangsstadien zwischen Keratinozyten und Hornzellen (mit schattenhaften Kernresten). Die Mechanismen, die zum spurlosen Verschwinden von Kern und Organellen führen, sind nicht ganz geklärt. Die **Zeitspanne** von der Neuentstehung eines Keratinozyten in der Basalschicht bis zur Abschilferung als Hornzelle beträgt etwa 4 Wochen (die Hälfte davon Aufenthalt im Stratum corneum).

Ultrastruktur der Epidermis, Verhornung, Barrierefunktion

Die Keratinozyten werden von zahlreichen **Desmosomen** zusammengehalten; die Basalzellen sind zusätzlich durch **Hemidesmosomen** an der Basallamina verankert. An der intrazellulären Portion jedes Haftkontaktes inserieren dicke Bündel aus **Zytokeratinfilamenten** (Tonofilamenten), die den Keratinozyten in verschiedenen Richtungen durchziehen (Abb. 3.**9**, S. 29). Durch die Filamente und Haftkontakte entsteht ein **Zugkräfte übertragendes Netzwerk**, das die ganze Epidermis durchsetzt und in der dermo-epidermalen Verbindungszone (S. 532) an die Kollagenfasern der Dermis angeschlossen ist.

Verhornung. Im Laufe der **Differenzierung** tauchen in den vitalen Keratinozyten Syntheseprodukte auf, die für die Erstellung der Hornschicht benötigt werden. Nur einige seien genannt: **(1)** Im Stratum granulosum tritt das riesige Protein **Profilaggrin** auf, das stellenweise eine Aggregation der Zytokeratinfilamente verursacht (Keratohyalingranula). **(2)** Mit Beginn des Stratum corneum wird Profilaggrin durch das Enzym Caspase-14 zu kleinen **Filaggrin-Monomeren** gespalten. Filaggrin führt die völlige Aggregation der Filamente herbei. Das so entstehende mechanisch und chemisch widerstandsfähige Material ist **Keratin** (gr. *keras*, Horn), es füllt die ganze Hornzelle aus. **(3)** Um jede Hornzelle herum bildet sich ein unlöslicher, widerstandsfähiger, jedoch flexibler Panzer aus Proteinen (**Hornhülle**, *cornified envelope*): Dazu lagern sich spezielle Proteine (z.B. Loricrin) innen an der Plasmamembran ab und werden unter Vermittlung einer membranständigen Transaminase untereinander sowie mit dem Keratingerüst und den Desmosomen kovalent verbunden. Die Plasmamembran wird durch eine einschichtige Lage polarer Lipide ersetzt, die sich der Hornhülle außen anlegen, mit dieser kovalent verbunden werden und zugleich den Anschluss an die polaren Lipide in den Interzellulärspalten (s.u.) vermitteln.

Barrierefunktion. Die Epidermis stellt eine Diffusionsbarriere dar, die den Austritt von Wasser (und damit den transepidermalen Wasserverlust) sowie das Eindringen hydrophiler Stoffe weitgehend verhindert. Die Hornschicht schützt außerdem aufgrund des chemisch widerstandsfähigen **Keratins** in den Hornzellen (s.o.) bis zu einem gewissen Grad gegen Säuren (weniger gegen Laugen). Die **Diffusionsbarriere** beruht vor allem auf zwei Faktoren: *Lipidverschluss* und *Tight junctions*.

Lipidverschluss. Die Interzellulärspalten der Hornschicht sind durch extrazelluläre **polare Lipide** (Ceramide) versiegelt. Diese Lipide werden im Stratum granulosum synthetisiert und in kleinen Lamellenkörpern (*Odland-Körperchen*, nur elektronenmikroskopisch sichtbar) gespeichert. Nach exozytotischer Freisetzung verteilen sich die Lipide in den Interzellulärspalten des Stratum corneum und füllen diese völlig aus (wie Mörtel zwischen Ziegelsteinen).

Tight junctions. Die Zellen des oberen Stratum granulosum sind durch Zonulae occludentes verbunden, die für die epidermale Diffusionsbarriere ebenfalls wichtig sind. Wenn ein Mechanismus (Lipidverschluss oder Tight junctions) ausfällt, ist die Barriere undicht (tödlicher transepidermaler Wasserverlust bei Mäusen, bei denen jeweils einer der beiden Mechanismen durch Geninaktivierung ausgeschaltet wurde).

2

Die **Epidermis-Barriere** verhindert auch den Eintritt wasserlöslicher Moleküle von außen. Arznei- und Giftstoffe können durch die intakte Epidermis nur eindringen, wenn sie ausreichend lipophil sind.

Bei der **Psoriasis** (Schuppenflechte), einer häufigen Erkrankung, weist die Haut gerötete Herde mit groblamellär schuppender Oberfläche auf. Aufgrund genetischer Prädisposition kommt es zu fehlgesteuerten Entzündungsprozessen, die durch multiple Faktoren der angeborenen und adaptiven Immunität induziert und unterhalten werden. Immunzellen und Keratinozyten beeinflussen sich gegenseitig. Letztere rea-

gieren mit Hyperproliferation (verdickte Epidermis, Mitosen auch suprabasal) und unvollständiger terminaler Differenzierung (kaum ein Str. granulosum, Kernreste im Str. corneum). Zeichen der Entzündung: Dilatation der Gefäße in den Papillen und herdförmige Ansammlungen verschiedener Immunzellen in der Epidermis und Dermis der Psoriasis-Herde.

Andere Zelltypen in der Epidermis

Melanozyten, *Langerhans-Zellen* und *Merkel-Zellen* machen nur ca. 10 % des gesamten Zellbesatzes in der Epidermis aus, sind aber von erheblicher Bedeutung. Merkel-Zellen dienen dem Tastsinn und werden in anderem Zusammenhang besprochen (S. 552). Melanozyten und Langerhans-Zellen sind nur mittels Spezialfärbungen eindeutig zu identifizieren; in üblichen Präparaten sind sie höchstens verdachtsweise anzusprechen, da sie sich durch ihren hellen Zellleib von den Keratinozyten abheben (Abb. 22.**2a**). Melanozyten gehören ausschließlich in die Basalschicht, Langerhans-Zellen liegen vorwiegend im Stratum spinosum; beide Zelltypen stehen über Zelladhäsionsmoleküle (**E-Cadherin**) mit den benachbarten Keratinozyten in Beziehung (jedoch ohne Ausbildung strukturell definierter Zellkontakte).

Melanozyten sind eingewanderte Abkömmlinge der Neuralleiste, sie sind für die Pigmentierung der Haut verantwortlich. In speziellen Zellorganellen, den **Melanosomen** (S. 60), synthetisieren sie das dunkelbraune Pigment **Melanin** und übergeben die Melanosomen dann den Keratinozyten der unteren Zelllagen. Das Versorgungsgebiet eines Melanozyten umfasst durchschnittlich 36 Keratinozyten (*epidermale Melanin-Einheit*). Melanin schützt durch Absorption von UV-Strahlen die mitotisch aktiven Basalzellen vor Genom-schädigenden Wirkungen des Sonnenlichtes. Die Melanozyten selbst sind relativ schwach pigmentiert, da sie die Melanosomen fortwährend an die Keratinozyten abgeben. Die Synthese-Aktivität der Melanozyten wird durch verschiedene Zytokine (z.B. TNF-α) und die Hormone **ACTH** und **α-MSH** (zwei POMC-Fragmente, S. 423) gesteigert. Die Wirkstoffe werden von den Keratinozyten und anderen Hautzellen parakrin sezerniert, in erhöhtem Maße bei UV-Bestrahlung (Ergebnis: *Bräunung der Haut*) (s. auch abnorme Hautbräunung bei Addison-Krankheit, S. 430).

Die **Melanozyten** liegen mit ihrem Perikaryon direkt oberhalb der Basallamina und reichen mit dendritischen Ausläufern zwischen die Keratinozyten. Die primären **Melanosomen** entstehen im Zentrum der Zelle. Sie werden während der Reise in die Dendritenspitzen durch Synthese und Anreicherung von Melanin zu reifen Melanosomen (S. 60). Für den **Transport** in die Dendriten sind Mikrotubuli samt Kinesin verantwortlich (S. 26), der Kurzstreckentransport in die äußersten Dendritenspitzen wird von Aktin samt Myosin V bewerkstelligt (Abb. 3.**4**, S. 23). Die Mechanismen des **Pigmenttransfer** zu den Keratinozyten sind nicht völlig gekärt. Sicher ist, dass die Keratinozyten dabei phagozytotisch aktiv sind (Aufnahme von abgeworfenen oder abgeknipsten Melanozyten-Dendritenspitzen oder von exozytotisch freigesetzten Melanosomen?). Innerhalb der Keratinozyten ordnen sich (bei weißer Haut)

Gruppen von Melanosomen wie ein Schutzschirm über dem Zellkern an. In den höheren Schichten der Epidermis werden die Melanosomen allmählich abgebaut.

Determinierte **Unterschiede in der Pigmentierung** einzelner Hautregionen beruhen auf unterschiedlicher Dichte der Melanozyten (zwischen 800 und 1500 Zellen pro mm^2). Rassenbedingte *dunkle Hautfarbe* kommt durch höhere Grundaktivität der Melaninsynthese sowie größere und gleichmäßig im Keratinozyten verteilte solitäre Melanosomen zustande, *nicht* durch höhere Dichte der Melanozyten. – Neben dem dunkelbraunen **Eumelanin** gibt es mit diesem chemisch verwandte **Phäomelanine**, rötlich-gelbe Pigmente, die vor allem bei rotblonden Menschen vorkommen und weniger gut vor Lichtschäden schützen.

Rotblonde Menschen tragen erhöhtes Risiko, einen durch UV-Strahlen induzierten Hauttumor zu erwerben. Am meisten gefürchtet ist das **maligne Melanom** (schwarzer Hautkrebs), es geht von den Melanozyten aus.

Langerhans-Zellen sind die dendritischen Zellen der Epidermis und einiger Schleimhäute (z.B.vaginal, anal), also professionelle **Antigen-präsentierende Zellen** (S. 296) für die Immunabwehr der Haut. Sie sitzen in regelmäßigen Abständen (ca. 500 Zellen/mm^2) zwischen den Keratinozyten und kontrollieren mit langen Ausläufern ihre Domäne. Dadurch kommt ein lückenloses „Abfangnetz“ für Antigene zustande.

Langerhans-Zellen stammen aus dem Knochenmark. Sie sind Abkömmlinge der hämatopoietischen Stammzellen und eng verwandt mit den Monozyten/Makrophagen. Nach Aufnahme eines epidermal eingedrungenen Antigens wandern sie in den nächsten Lymphknoten, werden hier zu **interdigitierenden dendritischen Zellen** der T-Zone (S. 309) und setzen eine T-Zell-abhängige kutane Immunreaktion in Gang. Die aus der Epidermis abgewanderten Langerhans-Zellen werden normalerweise durch Proliferation der verbliebenen Zellen ersetzt, nur bei erhöhtem Bedarf wird Nachschub aus dem Knochenmark geliefert.

Antimikrobielle Wirkstoffe der Haut. Die ständig den ubiquitären Bakterien ausgesetzte Hautoberfläche ist durch verschiedene antibakterielle Stoffe geschützt, die teils von den Keratinozyten, teils auch von ekkrinen Schweißdrüsen produziert werden: z.B. *Psoriasin, Dermcidin, β-Defensine, Cathelicidin, Lysozym*. Außerdem können die Keratinozyten nach Stimulation durch diverse Noxen (z.B. UV-Strahlen, Traumen) eine Fülle von Zytokinen freisetzen, durch die z.B. Entzündungen ausgelöst und Abwehrzellen angelockt werden.

2

Dermo-epidermale Verbindungszone

Die Epidermis ist fest an der Dermis verankert. Scherkräfte, die auf die Epidermis einwirken, werden auf die Kollagenfasern der Dermis übertragen. Zu diesem Zweck sind die basalen Keratinozyten, die Basallamina und die papilläre Dermis (s.u.) im Bereich der Hemidesmosomen durch eine **Kette von Haftmechanismen** miteinander verbunden (Einzelheiten s. Abb. 22.**3**).

Das Bauprinzip der **Hemidesmosomen** wurde schon an anderer Stelle erklärt (Abb. 4.**2c** auf S. 33; 8.**10** auf S. 128). Die Zytokeratinfilamente sind durch Adaptorproteine (u.a. *Plektin* und *BP 230*) in den intrazellulären Plaques befestigt. Die Verbindung zur Extrazellulärmatrix wird durch Transmembranproteine (*Integrin* und *BP 180* = Kollagen XVII) hergestellt. Ankerfilamente fesseln die Zelle an die Lamina densa, diese hat ihrerseits durch An-

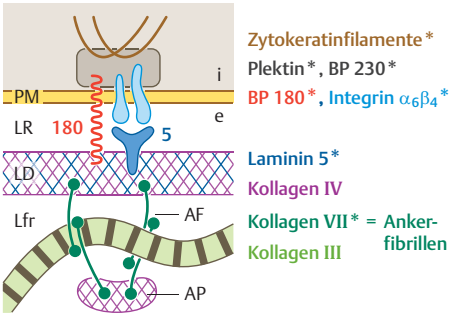


Abb. 22.3 **Dermo-epidermale Verbindungszone.** Schema der an der Haftung beteiligten Proteine und Strukturen im Bereich eines Hemidesmosoms. Defekte der markierten Proteine (*, genetisch oder erworben) führen zu Blasenbildung und Ablösung der Epidermis. **PM**, Plasmamembran. **LR**, **LD**, **Lfr**, Lamina rara, L. densa und L. fibroreticularis der Basalmembran. **AP**, Ankerplatte aus Kollagen IV. **e**, **i**, Extra- und Intrazellulärraum.

kerfibrillen (aus *Kollagen VII*, Produkt der Keratinozyten) Anschluss an die Kollagenfibrillen (*Kollagen III*) der papillären Dermis.

Erblich bedingte und erworbene Ablösungen der Epidermis. Wenn genetisch bedingt irgendein Glied in der Kette der molekularen Haftmechanismen fehlt, führen Scherkräfte zu Rissen in der Höhe des Defektes (oberhalb oder unterhalb der Basallamina). Folge: Bildung von Blasen (*Bullae*), in manchen Fällen großflächige Ablösung der Epidermis (verschiedene Typen von **hereditären bullösen Epidermolysen**; eine besonders schwere Form der Epidermolyse bei Fehlen von Kollagen VII). Bei erblichen Plektin-Defekten ist die Epidermolyse mit einer Myopathie vergesellschaftet (S. 216). **Erworbene Epidermisablösungen** entstehen durch Autoantikörper gegen Bestandteile der Hemidesmosomen, z.B. gegen Proteine BP 180 bzw. 230 (→ *Bullöses Pemphigoid*), gegen Plektin und Kollagen VII oder gegen bestimmte Desmosomenproteine (Desmogleine, hierbei intraepidermale Blasen, *Pemphigus*, S. 34).

22.1.2 Dermis und Subkutis

In der **Dermis** (*Corium*, Lederhaut) sind zwei Etagen zu unterscheiden: Die Gesamtheit der Papillen wird als Papillarkörper oder papilläre Dermis (*Stratum papillare*) bezeichnet, der übrige Teil der Lederhaut ist die retikuläre Dermis (*Stratum reticulare*).

Die **papilläre Dermis** besteht aus lockerem Bindegewebe, das dünne Fasern aus Kollagen (Typ III und I), elastische Fasern und relativ viele Zellen enthält, darunter Zellen der Abwehr. Jede Papille besitzt eine eigene Kapillarschlinge und ist reichlich mit freien Nervenendigungen ausgestattet, die u.a. Schmerz- und Juckempfindungen vermitteln. In den Papillen der Leistenhaut liegen **Meissner-Tastkörperchen** (S. 553).

In der papillären Dermis spielen sich viele **kutane Entzündungen** ab. Hierbei nutzen die beteiligten Abwehrzellen die postkapillären Venolen des oberflächlichen Gefäßplexus (s.u.), um ins Interstitium zu emigrieren (S. 253, 276). Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang die dermalen **Mastzellen**: Durch die Ausschüttung von Histamin und anderen Wirkstoffen sind sie mitverantwortlich für die typischen Zeichen der akuten Entzündungsreaktion an der Haut (z.B. Steigerung der Gefäßpermeabilität, Schwellung, Rötung, Juckreiz).

Die **retikuläre Dermis** ist ein straffes, geflechtartiges Bindegewebe mit dicken Kollagenfasern (Typ I) und begleitenden elastischen Fasern. Die retikuläre Dermis verleiht der Haut ihre mechanische Widerstandsfähigkeit; die Dermis ist *reißfest*, aber *reversibel dehnbar*. Die Dehnbarkeit beruht auf Reserven, die durch den gewellten Verlauf der Kollagenfasern und ihre gitterartige Anordnung zustandekommen. Bei Zug werden die Fasern entwellt und die Gitter bis zur Parallelausrichtung verstellt. Bei Nachlassen der Zugkräfte stellen die elastischen Fasern den ursprünglichen Zustand wieder her.

Die Hauptverlaufsrichtung der Kollagenfasern ist regional unterschiedlich. Die von Langer beschriebenen **Spaltlinien der Haut** entsprechen der Richtung der geringsten Dehnbarkeit. Chirurgische Hautschnitte entlang den Spaltlinien klaffen weniger und heilen besser als Schnitte senkrecht dazu. Die Vorgänge bei der **Wundheilung** sind auf S. 130 beschrieben. – Mechanische Minderwertigkeit der elastischen Fasern als Folge genetisch bedingter Defekte im Elastin oder Fibulin 5 (S. 124) verusacht das Syndrom der **Cutis laxa** (faltige, stark „ausgeleierte" Haut).

Die **Subkutis** besteht aus lockerem Bindegewebe und enthält regional unterschiedlich große Anteile von Fettgewebe, in das die epifaszialen Leitungsbahnen der Haut eingebettet sind (Präparierkurs: Darstellung von Hautnerven und -venen). Das subkutane Fettgewebe wird von Bindegewebszügen (*Retinacula cutis*) durchzogen, die die Kutis mehr oder weniger *verschieblich* an tiefer liegenden Strukturen (z.B. Faszien, Periost) verankern. Das Fettgewebe dient je nach Körperregion als Druckpolster (z.B. Fußsohle) oder als Energiespeicher und Wärmeisolator.

2

Die Bindegewebsfasern der Dermis und Subkutis sind in eine gelartige Grundsubstanz eingebettet, die reich an **Hyaluronan** und **Proteoglykanen** (S. 125) ist. Diese Makromoleküle machen durch ihre Wasser-bindenden Eigenschaften die Hautdecke zu einem wichtigen Wasserspeicher. Der Wassergehalt ist bestimmend für den **Turgor** der Haut.

Eine **Exsikkose** (Austrocknung des Körpers) ist u.a. an dem deutlich herabgesetzten Haut-Turgor zu erkennen: aufgehobene Hautfalten bleiben vorübergehend stehen, statt wie normalerweise sofort zu verstreichen.

Regionale Unterschiede. Der beschriebene Aufbau der Hautdecke ist überall grundsätzlich gleich, jedoch gibt es im Einzelnen erhebliche regionale Unterschiede. Sie betreffen u.a. die Dicke der Epidermis (insbesondere der Hornschicht), die Architektur des Papillarkörpers und der retikulären Dermis, die Dicke des subkutanen Fettgewebes, die Verschieblichkeit der Kutis (abhängig von der Architektur der Retinacula cutis) und die Ausstattung mit

Haaren und Drüsen. Die Merkmale einer Hautregion sind **determiniert** und werden stets beibehalten. Dies ist u.a. bei der Auswahl eines Hautlappens zu beachten, der (zwecks Deckung eines größeren Hautdefektes) in eine andere Region verpflanzt werden soll.

Leitungsbahnen der Haut

Das **Blutgefäßsystem** der Haut dient nicht nur der Versorgung, sondern vor allem der *Thermoregulation*. Die Gefäßarchitektur ist durch zwei oberflächenparallele Geflechte gekennzeichnet (Abb. 22.**4**): **Plexus superficialis** (oberflächlicher Plexus) an der Grenze zwischen papillärer und retikulärer Dermis; **Plexus profundus** (tiefer Plexus) an der Grenze zwischen Dermis und Subkutis. Beide Geflechte sind durch vertikale Gefäße verbunden. Vom oberflächlichen Plexus entspringen die Kapillarschlingen für die Papillen. Für die *Wärmeabstrahlung* ist der Blutfluss im venösen Teil des oberflächlichen Plexus am wichtigsten (Regulierung der Weite der zuführenden Arteriolen durch den Sympathikus). Das **Lymphgefäßsystem** beginnt mit Lymphkapillaren in der papillären Dermis, die Anschluss an Kollektoren in der Dermis und Subkutis haben. Die Nerven und **Sinnesorgane** der Haut werden auf S. 551ff. besprochen.

Die **Nervenversorgung** ist wie das Blutgefäßsystem in Form zweier Geflechte organisiert. Diese enthalten sensorische und sympathische Fasern. Dick myelinisierte sensorische II-Fasern ziehen zu den „Sinnesorganen" der Haut (S. 552ff.). Dünn myelinisierte und marklose Fasern (Klassen III und IV) bilden **freie Nervenendigungen** (S. 555), von denen manche bis in die Epidermis vordringen. Sie erfüllen zumeist **nozizeptive** Funktion (Vermittlung von Juck- und Schmerzempfindungen). Die postganglionären sympathischen Fasern innervieren Blutgefäße, Schweißdrüsen und Mm. arrectores pilorum (S. 539).

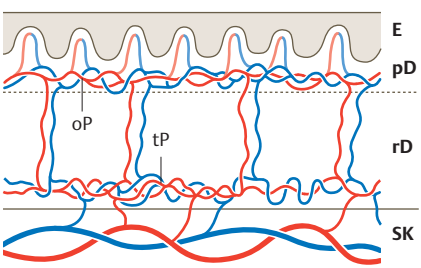


Abb. 22.**4** **Blutgefäße der Haut** (Schema). **E**, Epidermis. **pD** und **rD**, papilläre und retikuläre Dermis. **SK**, Subkutis. **oP** und **tP**, oberflächlicher und tiefer Gefäßplexus. Beachte die Kapillarschlinge in jeder Papille.

22.2 Hautanhangsgebilde

Alle Hautanhangsorgane sind Bildungen der Epidermis, die sich unter dem steuernden Einfluss der Dermis entwickeln. Sie entstehen dadurch, dass zunächst solide Epithelzapfen in die Tiefe wachsen, die sich anschließend differenzieren.

22.2.1 Haare und Nägel

Haar (*Pilus*) und Nagel (*Unguis;* gr.: *onyx*) sind als Verhornungsprodukte der Epidermis aufzufassen. Sie wachsen aus Epidermiseinstülpungen hervor, die in der Tiefe mitotisch aktive Zellen beherbergen (**Matrixzellen**, vergleichbar den teilungsfreudigen Keratinozyten des epidermalen Stratum basale). Die aus den Matrixzellen hervorgehenden Zellen differenzieren sich zu **Hornzellen**, aus denen Haarschaft und Nagelplatte zusammengesetzt sind. Die Vorgänge entsprechen also grundsätzlich denen in der Epidermis. Unterschiede betreffen vor allem die Wachstumskinetik sowie die Geometrie und Härte des Verhornungsproduktes.

Die besondere **Härte und Widerstandsfähigkeit** (sowohl mechanisch wie chemisch) beruht auf biochemischen Besonderheiten des Keratins. Sowohl die Zytokeratine (spezielle Typen von **„harten" Zytokeratinen**) als auch die Begleitproteine sind haar- und nagelspezifisch und erlauben aufgrund eines höheren Cysteingehaltes eine viel stärkere Vernetzung (über Disulfidbrücken) als im epidermalen Keratin. Die Hornzellen der Haare und Nägel werden durch modifizierte Desmosomen und polare Lipide zusammengehalten.

Haare

Jedes Haar entsteht in einer zylindrischen Epidermiseinstülpung, die in die Dermis oder Subkutis hinunterreicht und als **Haarfollikel** bezeichnet wird (Abb. 22.**5**, 22.**6**, 22.**10a**). Jedem Follikel sind eine Talgdrüse (*Haar-Talgdrüsen-Einheit*) und ein glatter Muskel (*M. arrector pili*) zugeordnet. Alle Follikel werden vor der Geburt angelegt, danach entstehen keine neuen mehr. Das einzelne Haar wächst nicht kontinuierlich, sondern unterliegt einer periodischen Erneuerung (zyklische Folge von Wachstum, Stillstand, Ausfall: **Haarzyklus**, Abb. 22.**7**).

Man kann in der postnatalen Haarausstattung **zwei Grundtypen von Haaren** unterscheiden: (1) **Vellushaare** (Flaumhaare, entsprechend den fetalen Lanugohaaren), die beim Kind und bei der Frau den größten Teil des Körpers bedecken: dünn (bis 20 µm), kurz, kaum pigmentiert, Follikel in der Dermis. (2) **Terminalhaare** (Langhaare): dick (bis 100 µm), pigmentiert, Follikel in die Subkutis reichend (Beispiele: Haupthaare, Wimpern, Brauen, Schamhaare, beim Mann Barthaare).

Histologische Bestandteile des Haares und Haarfollikels

- Der **Haarschaft** ist der *vollständig verhornte* Teil des Haars. Sein unteres Ende steckt im Follikel; mit seinem größeren Teil überragt er die Hautoberfläche („Haar" im landläufigen Sinne). Die Hauptmasse des Haarschaftes besteht aus

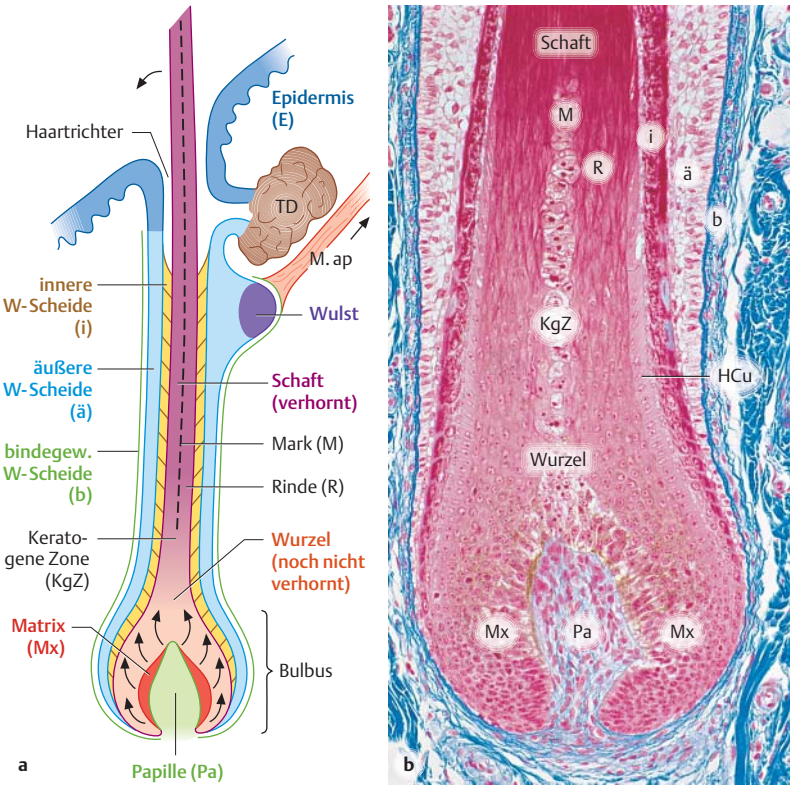


Abb. 22.5 **Haarfollikel** (Längsschnitt). **a** Schema. **TD**, Talgdrüse. **M. ap**, M. arrector pili. Der Follikel steckt *schräg* in der Haut; zwecks Platzersparnis ist hier die Epidermis schräg gezeichnet. **Pfeile** oben geben die Zugrichtung des M. arrector und die Kipprichtung des Haarschaftes an. **Pfeile** im Bulbus geben die Richtung an, in der die Abkömmlinge der Matrixzellen in die einzelnen Teile des Haares und Follikels eingehen. **b** Follikel einer Augenwimper. Abkürzungen wie in a angegeben. Zwischen Wurzel und Schaft liegt die keratogene Zone (**KgZ**), in der die Verhornung vonstatten geht. In den der Rinde zugeordneten Matrixzellen sind Melaningranula zu sehen. **HCu**, Haarcuticula, hier noch nicht verhornt. Azan. Vergr. 150fach.

der **Rinde**. Sie ist aus langgestreckten, dicht gepackten Hornzellen zusammengesetzt, die Melanosomen enthalten (Haarfarbe). Außen ist die Rinde von der **Haarcuticula** bedeckt (Abb. 22.**6a**), sie besteht aus platten, dachziegelartig angeordneten Hornzellen (Streichrichtung zur Haarspitze). **Mark** (ein nicht-kontinuierlicher dünner Faden aus locker gepackten Hornzellen und lufthaltigen Hohlräumen) kommt nur im Terminalhaar vor.

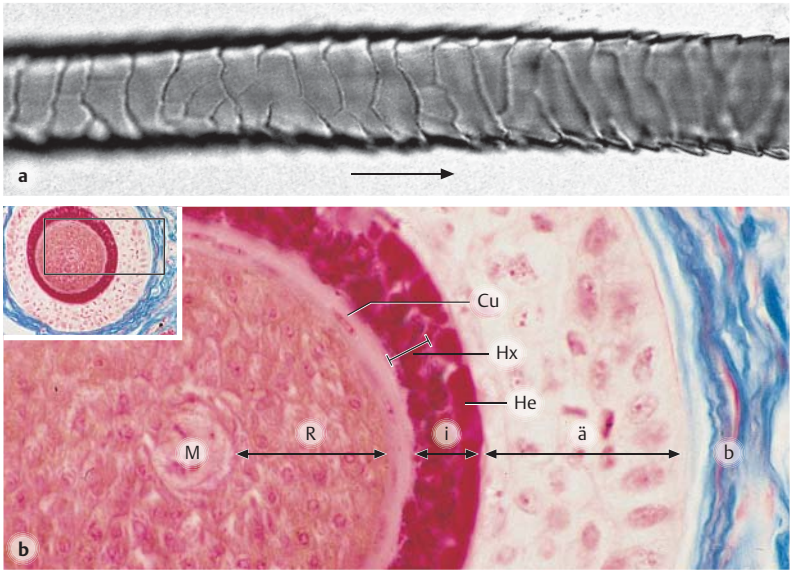


Abb. 22.6 **a Haarcuticula**. Haarschaft eines Vellushaares (Hund, LM-Bild). Die „Dachziegel" sind zu erkennen, links in Aufsicht, rechts im Profil. Der Pfeil zeigt in Richtung Haarspitze. **b Haarfollikel** (Haupthaar, Mensch). Querschnitt in Höhe der keratogenen Zone. Der im Einsatzbild markierte Ausschnitt ist gezeigt. Abkürzungen wie in Abb. 22.**5**. Die innere Wurzelscheide besteht aus der schmalen Henle-Schicht (**He**), der 1–2 Zellen breiten Huxley-Schicht (**Hux**) und der Scheidencuticula (**Cu**). Diese ist hier nicht sicher von der Haarcuticula abzugrenzen. Azan. Vergr. 700fach (a), 75fach und 500fach (b).

2

- Die **Haarwurzel** hat schon dieselbe zylindrische Form und dieselben Anteile wie der Haarschaft, ihre Zellen sind jedoch noch *nicht verhornt*. Zwischen Haarwurzel und -schaft liegt die *keratogene Zone*, in der die Verhornung der Haarzellen vonstatten geht.
- Der **Haarbulbus** (Haarzwiebel) ist der kolbig aufgetriebene epitheliale Anfang des Haares am Boden des Follikels. Der Bulbus enthält die teilungsfreudigen **Matrixzellen**, die für das Wachstum des Haares verantwortlich sind. Die Nachkommen der Matrixzellen steigen auf und differenzieren sich, je nach Position, zu Zellen von Mark, Rinde oder Cuticula sowie zur inneren Wurzelscheide (s.u.). Zwischen den Matrixzellen liegen **Melanozyten**, die den künftigen Rindenzellen Melanosomen mit auf den Weg geben.

- Die **Haarpapille** ist ein aus zellreichem **Bindegewebe** bestehender Fortsatz der Dermis, der von unten in den Haarbulbus ragt. Die Papille enthält eine *Kapillarschlinge* zur Versorgung des Haarbulbus. Die *Fibroblasten* der Papille steuern durch parakrin sezernierte Faktoren, die nur teilweise bekannt sind, das Teilungsverhalten der Matrixzellen und damit das Wachstum des Haares. Ohne Papille ist die Bildung eines Haares nicht möglich.
- Der **Haartrichter** (*Infundibulum*) ist die Mündung des Follikels zur Hautoberfläche. Am Boden des Trichters mündet der Ausführungsgang der Talgdrüse, kurz darüber der Gang der apokrinen Schweißdrüse (s.u.), falls vorhanden.
- Die **epithelialen Wurzelscheiden** bilden innerhalb des Follikels konzentrische Hüllen um Haarwurzel und Haarschaft. Die **innere Wurzelscheide** verhornt früh (schon vor den Zellen des Haares). Sie bildet mit Haarwurzel bzw. Haarschaft einen festen Komplex bis hinauf zum Boden des Haartrichters, wo ihre Zellen abgeschilfert werden. Die Schichten der inneren Wurzelscheide sind (von innen nach außen) *Scheidencuticula, Huxley-Schicht, Henle-Schicht*. Die **äußere Wurzelscheide** besteht aus mehreren Schichten heller (weil glykogenreicher), *unverhornter* Zellen. Erst im Haartrichter verhornt sie und geht nahtlos in die Epidermis über. Ein biologisch wichtiger Teil der äußeren Wurzelscheide ist der **Wulst** kurz unterhalb des Haartrichters. Der Wulst enthält multipotente **Stammzellen**, aus denen die Matrixzellen für ein neues Haar (s.u.) hervorgehen. Diese Stammzellen sind auch für den Nachschub neuer Basalzellen der Talgdrüse verantwortlich und können bei größeren Verwundungen der Epidermis auch diese mit mitotisch aktiven Zellen versorgen.
- Die **bindegewebige Wurzelscheide** umhüllt den Follikel. Zwischen ihr und der epithelialen Wurzelscheide liegt eine dicke Basalmembran („Glasmembran").
- Der **M. arrector pili** ist ein glatter Muskel, der unterhalb der Talgdrüse an der bindegewebigen Wurzelscheide inseriert (Ursprung in der oberen Dermis). Muskel und Talgdrüse liegen stets auf der Leeseite (der „windabgewandten" Seite) des Follikels. Der M. arrector pili kann den primär schräg ausgerichteten Follikel in eine steilere Position kippen (Drehpunkt in Höhe des Haartrichters) und dadurch das Haar aufrichten („Gänsehaut"); dabei wird zugleich die Talgdrüse ausgepresst. Innervation des Muskels: *Sympathikus*.

Wachstum des Haares und Verankerung im Follikel. Für die **Verankerung** des Haares sind vor allem die Cuticulae verantwortlich: Die Streichrichtung der „Dachziegel" von Haarcuticula und Scheidencuticula verlaufen gegensinnig, sodass die Zellen sich ineinander verhaken. Das **Wachstum** des Haupthaares beträgt ca. 1 cm/Monat. Es beruht auf der mitotischen Aktivität der Matrixzellen und den nachfolgenden Differenzierungsprozessen, durch die die verhornten Haarzellen entstehen. Der wachsende Haarschaft samt der inneren Wurzelscheide und einer Verschiebeschicht *(„companion layer")* gleitet langsam an der feststehenden äußeren Wurzelscheide vorbei im Follikel aufwärts. Die Einzelheiten des Gleitvorganges sind nicht ausreichend geklärt.

Haarzyklus. Alle Haarfollikel durchlaufen einen Zyklus (Abb. 22.**7**), der wenige Monate (z.B. Brauen) oder mehrere Jahre (Haupthaar) dauern kann. Er umfasst folgende Phasen (Zeitangaben für Haupthaar): **Anagen** (Wachstum, 3–8 Jahre); **Katagen** (Rückbildung, ca. 3 Wochen); **Telogen** (Ruhe, ca. 3 Monate), das mit dem Ausfall des Haares endet und von einem neuen Anagen gefolgt ist . Beim Menschen sind die Zyklen der einzelnen Follikel nicht synchronisiert (im Gegensatz zu vielen anderen Säugern mit sichtbarem Fellwechsel). Etwa 90 % der Haupthaare sind im Anagen. Bei ausgeglichener Bilanz fallen pro Tag nicht mehr als ca. 100 Haare aus.

Der **Haarzyklus** wird von den *Fibroblasten der Haarpapille* nach einem inneren Zeitplan gesteuert. Wenn diese aufhören, die Matrixzellen zu stimulieren, sistiert das Wachstum und das Katagen beginnt. Der ganze untere Teil des Follikels wird durch Apoptose der Zellen kürzer, bis sein Boden (samt der inaktiven Haarpapille) bis in die Höhe des Wulstes aufgestiegen ist. Hierdurch werden die **Stammzellen im Wulst** aktiviert und liefern künftige Matrixzellen. Diese wachsen abwärts, aktivieren zugleich die Fibroblasten der Papille, die nun ihrerseits ihre steuernde Funktion wieder aufnehmen. Das alte Haar fällt spätestens aus, wenn das neue an der Oberfläche erscheint. Die Stammzellen im Wulst legen sich wieder zur Ruhe (daher ist der Wulst im Anagen-Follikel auch wenig prominent).

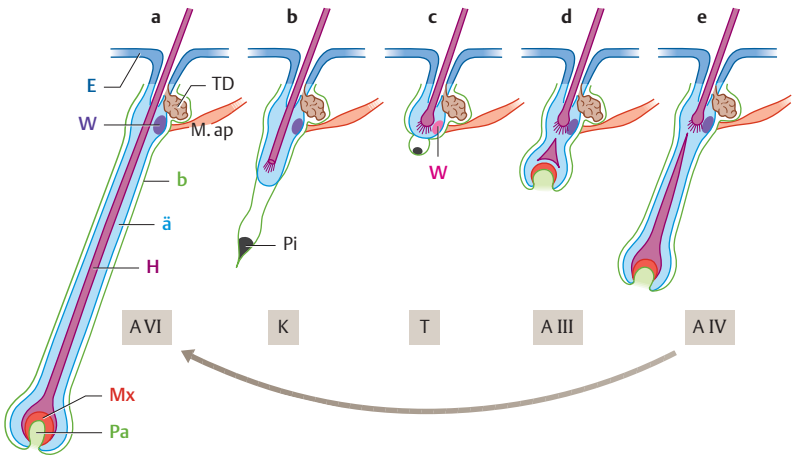


Abb. 22.**7** **Haarzyklus** (vereinfachtes Schema). **H**, Haar. Sonstige Abkürzungen und Farben wie in Abb. 22.**5**. Die innere Wurzelscheide ist weggelassen. **A**, Anagen (Wachstumsphase) in verschiedenen Stadien. **K**, Katagen (Rückbildungsphase). **T**, Telogen (Ruhephase). Auf folgende Einzelheiten sei hingewiesen: In **b** und **c** fehlen die Matrixzellen und die Papille ist inaktiv (**Pi**, *schwarz*). **Pa** (*grün*), Papille aktiv. Die Stammzellen im Wulst sind in **c** mitotisch aktiv (*rot*), um neue Matrixzellen zu generieren; in allen anderen Teilabbildungen ist der Wulst im Ruhezustand (*violett*). Der Follikel in **e** enthält das neue heranwachsende und das alte, im Ausfallen begriffene Haar. Näheres s. Text.

Durch **Schädigungen der Matrixzellen** (z.B. im Rahmen einer Tumor-Chemotherapie) wird das Wachstum plötzlich beendet und die Haarwurzel bricht ab. Folge: synchronisierter Haarausfall. Dieser ist reversibel, da die Zellen der Haarpapille und die Stammzellen des Wulstes wegen ihrer niedrigen mitotischen Aktivität in der Regel unbeschädigt bleiben.

„Haarkosmetik". Die **Haarfarbe** ist abhängig von der Menge der Melanine (oder Phäomelanine), die die Melanozyten den künftigen Rindenzellen übergeben. In den Follikeln *grauer* bzw. *weißer Haare* sind die Melanozyten vermindert bzw. untergegangen. Die maximal erreichbare **Länge** eines Haars ist proportional der Dauer des Anagen und umgekehrt proportional zur Brüchigkeit des Haarschaftes. Die **Dicke** des einzelnen Haares ist abhängig von der Größe der Haarpapille, die wiederum die Zahl der Matrixzellen bestimmt. Die **Form** des Haarschaftes wird durch die Form der inneren Wurzelscheide („Gussform" für die keratogene Zone des Haars) bestimmt: im Querschnitt rund → glattes Haar; leicht oval → gewelltes Haar; stark oval → krauses Haar. Die Androgen-abhängige **„Glatze"** des Mannes entsteht dadurch, dass die Haarfollikel miniaturisiert werden und das Anagen sich verkürzt (Folge: kurze, dünne Härchen). Ursache: geänderte Reaktion des Follikels auf Dihydrotestosteron (vgl. S. 476).

Nägel

Der Nagel besteht aus dicht gepackten Hornschuppen. Seine Teile (Abb. 22.**8**) sind (a) die **Nagelplatte**, die proximal und seitlich in Hauttaschen (*Nagelfalz*) eingelassen ist und hier jeweils von einer Hautfalte (*Nagelwall*) überragt wird; (b) die **Nagelwurzel**, die unter dem proximalen Nagelwall versteckt liegt. Das Nagelhäutchen (*Eponychium*) verschließt den proximalen Nagelfalz zum Schutz der Nagelwurzel. Die Nagelplatte ist am Epithel des **Nagelbettes** verankert. Das Epithel (nur aus Stratum basale und spinosum bestehend) geht proximal in die **Nagelmatrix** über; diese ist für das Nagelwachstum verantwortlich: Die Nachkommen der mitotisch aktiven Basalzellen differenzieren sich zu Hornzellen, die fortwährend tangential

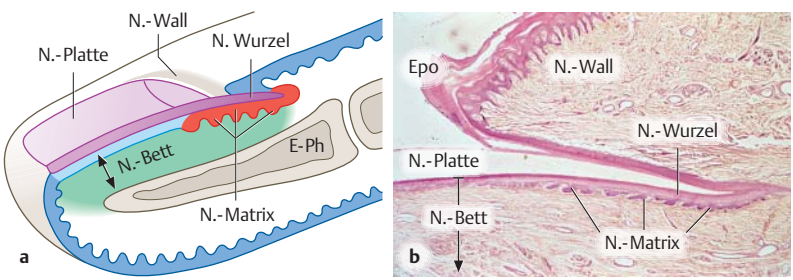


Abb. 22.**8** **Fingernagel**, Längsschnitt. **a** Schema. Das *Nagelbett* ist das Gebiet zwischen Nagelplatte und Endphalanx (**E-Ph**) und besteht aus Epithel (*hellblau*) und Dermis (*grün*). **b** Histologischer Schnitt. **Epo**, Eponychium (artifiziell hochgeklappt). H.E. Vergr. 9,5fach. (Präparat: B. Tillmann, Anat. Inst., Kiel).

in die Nagelwurzel eingefügt werden. Das Nagelwachstum (0,5–1 mm/Woche) verläuft kontinuierlich.

Die Dermis des Nagelbettes ist (ohne Subkutis) unverschieblich an das Periost der Endphalanx gefesselt, daher verursachen Flüssigkeitsansammlungen im Nagelbett (Entzündung, Blutung) schmerzhafte Druckerhöhung.

22.2.2 Drüsen der Haut

Die Haut besitzt **Talgdrüsen** sowie ekkrine und so genannte apokrine **Schweißdrüsen** (Abb. 22.**10a**). Die Talgdrüsen und die apokrinen Schweißdrüsen sind meist an Haarfollikel angeschlossen; ihre Ausführungsgänge münden in den Haartrichter. Die ekkrinen Schweißdrüsen dagegen sind stets unabhängig von Haarfollikeln und münden auf der freien Epidermis (an der Leistenhaut auf den Leistenkämmen).

Talgdrüsen

Talg (*Sebum*) ist ein öliges Sekret, das aus abgestorbenen fetthaltigen Epithelzellen besteht (**holokrine Sekretion**, S. 108). Das *Endstück* der Talgdrüse (Abb. 22.**9**) ist ein in der Dermis liegender, gelappter Ballen aus Epithelzellen. Peripher liegen mitotisch aktive Basalzellen; die Zellen in den Schichten darüber differenzieren sich, indem sie zunehmend mehr Lipidtröpfchen ausbilden und der Kern allmählich pyknotisch wird. Die reifsten Zellen liegen dem kurzen Ausführungsgang am nächsten, sie sterben ab und werden zum Sekret. Durch Untergang und Nachwachsen wird der Zellbesatz des Endstücks in 3–4 Wochen vollkommen ausgetauscht.

Freie Talgdrüsen ohne Beziehung zu Haarfollikeln kommen nur an wenigen Stellen vor (z.B. Lippen, äußere Genitalien, Brustwarzen). Wachstum und Sekretionsaktivität der Talgdrüsen werden durch **Androgene** stimuliert. Eine Sonderform stellen die Meibom-Drüsen der Augenlider dar (S. 595).

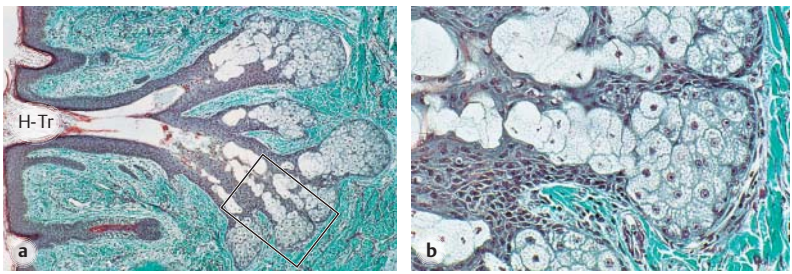


Abb. 22.**9** **Talgdrüse**, Haut am Nasenflügel, Übersicht und Ausschnitt. **H-Tr**, Haartrichter; das Haar ist nicht angeschnitten. Goldner/Resorcin-Fuchsin. Vergr. 40fach (a), 150fach (b).

Die Verlegung des Haartrichters durch abgeschilferte Hornzellen kann bei gesteigerter Talgproduktion zum Rückstau von Talg führen (*Comedo,* Mitesser). Durch sprunghafte Vermehrung von eigentlich harmlosen Bakterien in dem Talg kommt es dann zu lokalen Entzündungsreaktionen der Haut **(Akne vulgaris)**.

Schweißdrüsen

Beide Typen von Schweißdrüsen (Abb. 22.**10a**) bestehen jeweils aus *einem* langen, unverzweigten Schlauch, der in sekretorisches Endstück und Ausführungsgang gegliedert ist. Das Endstück ist stark aufgeknäuelt (viele Anschnitte).

Ekkrine Schweißdrüsen

Die ekkrinen (oder kleinen) Schweißdrüsen stehen im Dienste der **Thermoregulation**. Das Epithel des Endstücks sezerniert eine isotone NaCl-Lösung, aus der das Ausführungsgang-Epithel die meisten Ionen wieder zurückholt. Schweiß ist also eine *verdünnte Elektrolytlösung* (mit einigen organisch-chemischen Beimengungen), deren Verdunstung dem Körper Wärme entzieht. Schweiß ist primär geruchlos (Geruchsstoffe durch Bakterieneinwirkung). An der Haut des Menschen kommen ekkrine Schweißdrüsen fast überall vor (am dichtesten an Stirn, Palma und Planta).

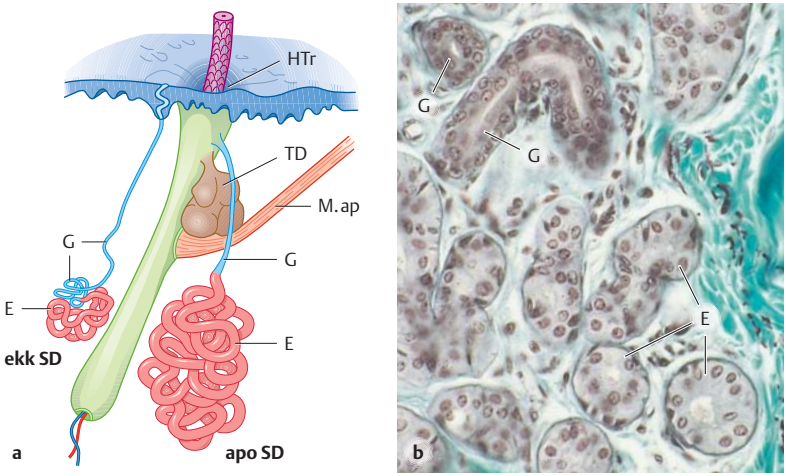


Abb. 22.**10** **Hautdrüsen und Haarfollikel.** **a** Räumliche Darstellung. **HTr**, Haartrichter. **ekk SD**, **apo SD**, ekkrine bzw. apokrine Schweißdrüse. **TD**, Talgdrüse. **M.ap**, M. arrector pili. **b** **Ekkrine Schweißdrüse**. Zwei Anschnitte des initialen Ausführungsganges (**G**; Epithel zweischichtig und stark angefärbt); alles andere sind Anschnitte des aufgeknäuelten Endstücks (**E**; Epithel einschichtig, in Routinefärbungen stets heller als das Gangepithel). Goldner. Vergr. 280fach.

Das Endstück und das ebenfalls aufgeknäuelte Anfangssegment des Ausführungsganges liegen meist in der tiefen Dermis (Abb. 22.**1**, S. 527). Der Gang steigt gerade zur Epidermis auf und durchquert diese spiralig (hier ohne eigene Wandauskleidung). Das **Endstück** besitzt ein *einschichtiges Epithel* und *Myoepithelzellen*; der **Ausführungsgang** dagegen zeigt stets ein *zweischichtiges kubisches Epithel* und ist stärker gefärbt als das Endstück.

Struktur-Funktions-Beziehungen. Im **Endstück** kommen zwei Zelltypen vor (in Standardpräparaten nicht zu unterscheiden): Die **dunklen Zellen** enthalten Sekretgranula; ihre Funktion ist unklar. Die **hellen Zellen** enthalten viel Glykogen (daher hell), haben eine durch basale und apikale Falten vergrößerte Plasmamembran und sind verantwortlich für die Sekretion *von Na^+ und Cl^- sowie Wasser*. So entsteht der isotone *Primärschweiß* (Mechanismen vgl. Abb. 15.**3b**, S. 351).

Das Epithel im Anfangsteil des **Ausführungsganges** ist zuständig für die *Rückresorption der Ionen*, denen Wasser wegen der dichten Tight junctions jedoch nicht folgen kann. Der *Endschweiß* ist daher stark hypoton. Die beiden Zellschichten der Schweißdrüsengänge sind durch Gap junctions (Connexin 26) verbunden und verhalten sich bezüglich der Ionenströme wie *eine* Zellschicht.

Das tägliche Schweißvolumen beträgt unter Ruhebedingungen ca. 200 ml, unter Extrembedingungen 10 l oder mehr. Die Schweißsekretion wird durch den **Sympathikus** gesteigert. Bemerkenswert ist, dass das postganglionäre sympathische Neuron hier ausnahmsweise **Acetylcholin** statt Noradrenalin als Überträgerstoff benutzt.

Bei der **zystischen Fibrose** (Mukoviszidose) ist der NaCl-Gehalt des Endschweißes 2- bis 3fach gegenüber der Norm erhöht. Dies wird für einen Schnelltest zur Diagnose der Erkrankung genutzt (genetischer Defekt des Chloridkanalproteins CFTR in der apikalen Membran des Gangepithels, s. S. 411).

Apokrine Schweißdrüsen

Die als apokrin bezeichneten Schweißdrüsen (Duftdrüsen, große Schweißdrüsen) kommen beim Menschen nur an wenigen Stellen regelmäßig vor (z.B. Axilla, Perigenital- und Perianalregion, Umgebung der Brustwarzen). Sie nehmen (im Gegensatz zu den ekkrinen Schweißdrüsen) ihre Aktivität erst mit Beginn der Geschlechtsreife auf. Über die Sekretionsprodukte und die funktionelle Bedeutung der apokrinen Schweißdrüsen für die menschliche Haut besteht Unklarheit. Sonderformen gibt es in der Haut des äußeren Gehörganges (Zeruminaldrüsen, S. 559) und im Augenlid (Moll-Drüse, S. 596).

Die so genannten apokrinen Schweißdrüsen unterscheiden sich histologisch von den ekkrinen vor allem durch die Gestalt der **Endstücke** (Abb. 7.**12**, S. 113): Knäuel größer (mehr Anschnitte); *Lumenweite* viel größer und sehr variabel; sehr deutliche Myoepithelzellen. Kennzeichnend ist außerdem die wechselnde Höhe der Epithelzellen, von denen gelegentlich apikale Teile abgeschnürt zu werden scheinen (daher die Bezeichnung „apokrin"). Der Sekretionsmodus ist bis heute nicht ausreichend geklärt.

Klinische Bedeutung gewinnen die apokrinen Schweißdrüsen dann, wenn sie Sitz eines *Schweißdrüsenabszess* (z.B. in der Axilla) sind.

22.3 Brustdrüse

Die Brust (**Mamma**) besteht aus der Brustdrüse (*Glandula mammaria*) und einem bindegewebigen Stroma, das auch Fettgewebe enthält. Die Brustdrüse ist aus 10–20 Einzeldrüsen (**Lobi**) zusammengesetzt (Abb. 22.**11**). Jeder Lobus mündet mit einem eigenen Ausführungsgang auf der Brustwarze (*Papilla mammae*) und gleicht einem Baum aus verzweigten Gängen, an deren Enden rudimentäre Endstücke sitzen (nicht-laktierende Brustdrüse). Die Endstücke sind in Gruppen (**Lobuli**) angeordnet. Zur vollen Entfaltung kommt das Organ nur, wenn es im Laufe einer Schwangerschaft zur laktierenden Brustdrüse umgebaut wird.

Entwicklung. Die Brustdrüsen entstehen bei beiden Geschlechtern im Bereich der **Milchleiste**, einem Epithelstrang, der beidseits von der Axilla bis zur Leistenbeuge zieht. Bis auf das thorakale Paar bilden sich alle Anlagen zurück (in seltenen Fällen akzessorische Brustwarzen oder -drüsen). Aus den zwei verbleibenden Epithelknospen sprossen bis zur Geburt Milchgänge in die Subkutis. Während der Kindheit wachsen sie langsam weiter und verzweigen sich. Es bilden sich Terminalductus aber kaum Lobuli. In diesem Zustand verbleibt die **männliche Brustdrüse** normalerweise aufgrund der hemmenden Wirkung der Androgene zeitlebens. Beim Mädchen induzieren die weiblichen Sexualhormone mit Beginn der Pubertät die allmähliche Zunahme des Stromas, die Proliferation des Gangsystems und die Ausbildung von Lobuli.

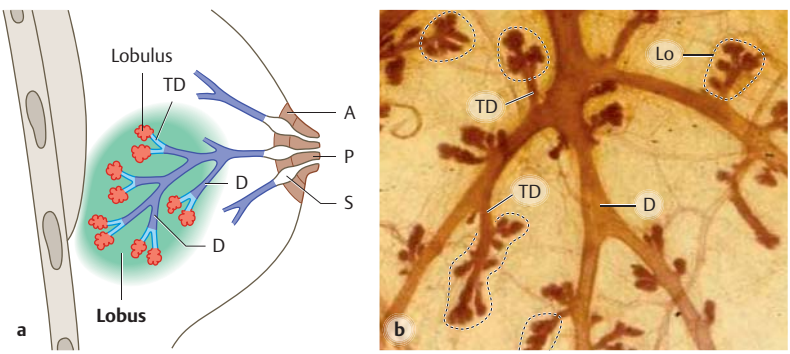


Abb. 22.**11** **Mamma**. **a** Sagittalschnitt (Schema). **A**, Areola (Warzenhof). **P**, Papilla mammae (Brustwarze). Das Gangsystem ist schematisch für einen Lobus gezeigt. **S**, Sinus lactifer. **D**, Ductus lactifer (*dunkelblau*). **TD**, Terminalductus (*hellblau*). *Inter*lobuläres (faserreiches) Bindegewebe *grün*. **b** **Epitheliale Anteile** der Brustdrüse (Rhesusäffin, Totalpräparat, Hämatoxylin, Lupenvergrößerung). Man erkennt mehrere verzweigte Ductus lactiferi unterschiedlichen Kalibers, die über Terminalductus mit Lobuli (**Lo**, einige durch gestrichelten Rahmen markiert) verbunden sind. Alle scheinbar leeren Räume sind mit faserreichem Bindegewebe gefüllt, das hier nicht angefärbt ist. Originalpräparat von W. Bargmann (1959).

22.3.1 Nicht-laktierende Brustdrüse

In der praktischen Medizin hat die Histologie der nicht-laktierenden Brustdrüse wegen der hier vorkommenden gut- und bösartigen Tumoren weitaus größeres Gewicht als die der laktierenden Drüse. Das **Mamma-Karzinom** ist der häufigste maligne Tumor der Frau (in den Industriestaaten erkranken ca. 12 % der Frauen im Laufe ihres Lebens, Häufigkeitsgipfel um die Menopause herum).

Gliederung der Einzeldrüse

- Der **Hauptausführungsgang** eines Lobus mündet trichterförmig (Milchporus) auf der Brustwarze. Kurz davor weist er eine spindelförmige Erweiterung auf,
- den **Sinus lactifer** (in Standardpräparaten meist nicht enthalten; Lumen im leeren Zustand sternförmig; Epithel ein- bis zweischichtig prismatisch).
- Als **Ductus lactiferi** (Milchgänge) werden die Zweige des Gangsystems bezeichnet. Sie besitzen ein *zweischichtiges* Epithel: innen prismatische Zellen, außen eine nahezu *geschlossene* Schicht von **Myoepithelzellen**.
- Als **Terminalductus** werden die kleinsten, letzten Zweige bezeichnet, die die Endstücke jeweils eines Lobulus drainieren. Kubisches Epithel und Myoepithelschicht (Abb. 22.**12**).
- Die **Endstücke** sind enge Tubuli oder kleine Epithelknospen (oft ohne erkennbares Lumen), die von einem Terminalductus ausgehen. Auch sie besitzen kubisches Epithel und eine Myoepithelschicht. In der Pathohistologie werden die Endstücke meist als „Acini" bezeichnet.

Ein **Lobulus** (Durchmesser ca. 0,5 mm) umfasst jeweils alle Endstücke, die von *einem* Terminalductus drainiert werden. Der Lobulus und sein Terminalductus stellen die Funktionseinheit der Brustdrüse dar: **Terminalductus-Lobulus-Einheit** (**TDLE**) (engl.: *terminal duct lobular unit, TDLU*). Im intralobulären Abschnitt des Terminalductus liegen **Stammzellen**, aus denen der riesige Zellzuwachs während des Umbaus zur laktierenden Drüse hervorgeht. Die TDLE ist besonders in der Pathohistologie von Bedeutung, weil sie der Entstehungsort der meisten gut- und bösartigen epithelialen Mamma-Tumoren ist.

Das **histologische Bild** der nicht-laktierenden Mamma ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet (Abb. 22.**12**): (a) Große Areale aus faserreichem Stroma (*inter*lobuläres Bindegewebe) mit individuell unterschiedlich vielen Fettzellen; in diesem Bindegewebe sind die Anschnitte von größeren und kleineren Ductus lactiferi zu finden. (b) **Lobuli**: Endstückgruppen, die in umschriebenen Feldern aus lockerem, zellreichem Bindegewebe (*intra*lobuläres Bindegewebe, **Mantelgewebe**) liegen. Das Mantelgewebe enthält regelmäßig Zellen der Abwehr.

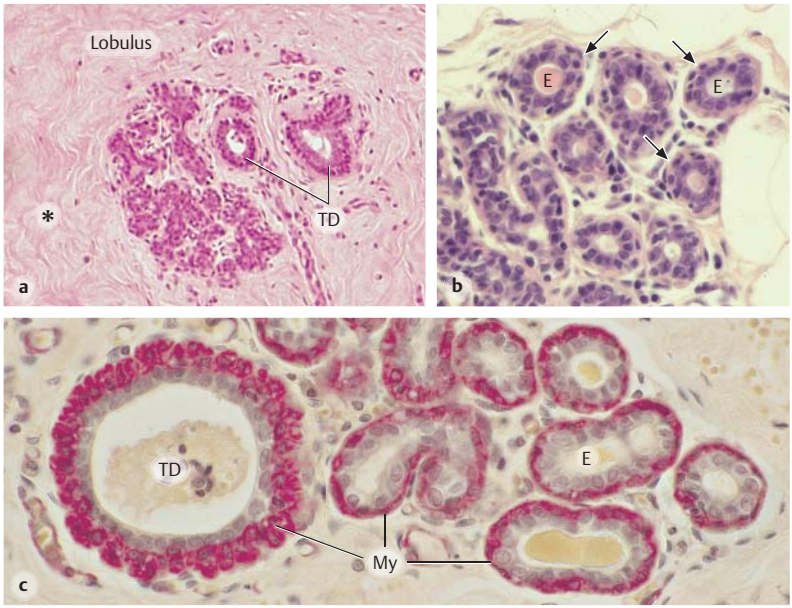


Abb. 22.12 **Mamma, nicht-laktierend** (Mensch). **a** Ein Lobulus mit zahlreichen Endstücken, die in zellreiches *intra*lobuläres Bindegewebe (Mantelgewebe) eingebettet sind. **TD**, Terminalductus. * Faserreiches *inter*lobuläres Bindegewebe. H.E. **b** Endstücke (**E**) bei höherer Vergrößerung: enges Lumen von kubischem Epithel umgeben. *Pfeile* weisen auf Stellen, an denen die außen liegende geschlossene Myoepithelschicht deutlich erkennbar ist. H.E. **c** Immunhistochemische Darstellung (*rot*) des Myoepithels (**My**) mittels eines Antikörpers gegen glattmuskeltypisches α-Aktin. Zwischen den Endstücken Zellen des Mantelgewebes. Präparat a: U. Welsch, Anat. Inst., München. Präparate b und c: K. Peters, Inst. f. Pathol., Kiel. Vergr. 125fach (a), 300fach (b, c).

Zyklus- und altersabhängige Veränderungen. Die intralobulären Epithelien und das Mantelgewebe besitzen Rezeptoren für Estrogene und Progesteron und machen parallel zum Menstruationszyklus leichte histologische Veränderungen durch. Das Absinken der Hormonspiegel nach der Menopause führt rasch zur Atrophie der Lobuli und des bindegewebigen Stromas (**Altersinvolution**), der relative Anteil des Fettgewebes steigt. Das Gangsystem und einzelne Lobuli bleiben bestehen (und damit auch die Möglichkeit der Karzinomentstehung).

Estrogene fördern die Proliferation der Brustdrüsen-Epithelien. Dies wird in umgekehrtem Sinne bei der medikamentösen Zusatz-Therapie des **Mamma-Karzinoms** ausgenutzt: Gabe von **Estrogen-Antagonisten** oder **Aromatase-Inhibitoren** (S. 496), sofern die Tumorzellen noch differenziert genug sind, um Estrogenrezeptoren zu besitzen. Nach neuen Befunden stimulieren auch **Gestagene** (Progesteron-artige Arzneistoffe) die Proliferation und begünstigen die Tumorentstehung.

Die **Brustwarze** besteht aus einem bindegewebigen Grundstock und ist ebenso wie der Warzenhof (*Areola*) von relativ stark pigmentierter Epidermis bedeckt. In der Dermis liegt ein System von glatten Muskelzellen (Innervation: Sympathikus), deren Kontraktion die Erektion der Brustwarze herbeiführt. Es kommen apokrine Schweißdrüsen und freie Talgdrüsen vor.

22.3.2 Laktierende Brustdrüse

In der laktierenden Drüse sind die Lobuli gegenüber dem Ruhezustand enorm vergrößert, die weitlumigen *tubuloalveolären Endstücke* liegen dicht gepackt, intra- und interlobuläres Bindegewebe sind stark reduziert (Abb. 22.**13**). Der **Umbau** zur laktierenden Drüse beginnt bereits im 1. Trimenon (Dreimonatsabschnitt) der Schwangerschaft. Er ist hormonell gesteuert. Hier seien nur die Wirkungen der wichtigsten ovariellen bzw. plazentaren Hormone und des hypophysären Prolaktin genannt. **Estrogene:** Proliferation des Gangsystems. **Progesteron** und **Prolaktin**: Proliferation und Differenzierung der Endstücke.

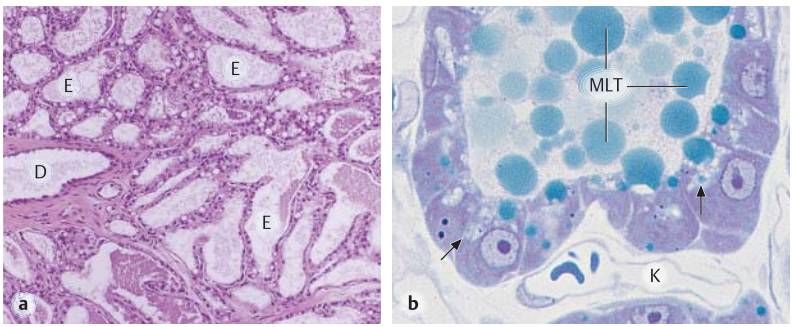


Abb. 22.**13** **Mamma, laktierend** (Rhesus-Äffin bzw. Ratte). **a** Die Endstücke (**E**) sind weit, das Bindegewebe ist stark reduziert. Nur um einen Ductus lactifer (**D**) herum ist Bindegewebe deutlich erkennbar. **b** Endstück, Semidünnschnitt. Im Lumen liegen zahlreiche Milch-Lipidtröpfchen (**MLT**), die wegen ihrer Umhüllung mit Plasmamembran nicht zusammenfließen. Die **Pfeile** weisen auf supranukleäre Vakuolen, die dem Golgi-Apparat und großen Sekretvesikeln (Inhalt: Lactose, Kasein, Wasser) entsprechen. **K**, Kapillare. H.E (a), Toluidinblau (b). Vergr. 75fach (a), 800fach (b).

Laktation

Für die Synthese und Sekretion der Milch (*Laktation*) ist die stimulierende Wirkung von **Prolaktin** nötig, diese ist jedoch vor der Entbindung durch den hohen Progesteronspiegel behindert und kommt erst nach Ausstoßung der Plazenta in Gang. Am Tag 5 post partum beträgt das tägliche Milchvolumen ca. 500 ml, im weiteren Verlauf der Stillperiode ca. 800 ml.

Milch ist eine isotone wässrige Flüssigkeit, in der Proteine (1 %) und Lactose (7 %) gelöst und Milch-Lipidtröpfchen (4 %) suspendiert sind; 88 % des Gewichtes ist Wasser. Außerdem enthält die Milch u.a. Immunglobuline (IgA), Ionen (insbesondere Phosphat-, Ca^{2+}- und I^--Ionen, in höherer Konzentration als im Blut der Mutter) und antimikrobielle Stoffe.

Die Synthese von **Lactose** (Disaccharid aus Glucose und Galactose), die im Golgi-Apparat stattfindet, ist Vorbedingung für die Sekretion von **Wasser** (und damit von Milch), denn Lactose zieht osmotisch Wasser in die Sekretvesikel und in das Endstücklumen. Vor der Entbindung wirkt **Progesteron** als **„Milchbremse“**, indem es die Lactose-Synthese verhindert.

Der **Sekretionsmodus** ist je nach Milchbestandteil unterschiedlich. Das Fett wird unter Bildung von Milch-Lipidtröpfchen durch **apokrine Sekretion** abgegeben (S. 107, Abb. 7.**7**): Die Fetttröpfchen entstehen am ER wie auf S. 68 beschrieben. Nach Transport zum apikalen Zellpol buckeln sie sich dort zunehmend vor und werden schließlich samt umhüllender Plasmamembran in das Endstücklumen hinein „abgenabelt“. Die Hülle verhindert, dass die Tröpfchen in der Milch zu einem unverdaulichen Fettklumpen zusammenlaufen. Lactose und Proteine (vorwiegend Kasein) werden durch **Exozytose** ausgeschüttet. Calcium wird teils als Komplex mit Kasein sezerniert, teils von einer **Ionenpumpe** der apikalen Membran ins Lumen transportiert. Die IgA (von Plasmazellen des Mantelgewebes produziert) gelangen durch **Transzytose** in die Milch (Abb. 5.**12**, S. 58) (immunologischer Schutz für die Brustdrüse selbst sowie für den oberen Atemtrakt und den Verdauungstrakt des Säuglings).

Milchejektion und Unterhaltung der Laktation. Für die Austreibung der Milch (*Ejektion*) aus den Endstücken und durch die Gänge bis in die Sinus lactiferi sind die **Myoepithelzellen** verantwortlich. Diesem Vorgang liegt der **Milchejektionsreflex** zugrunde: Der durch den Säugling ausgelöste taktile Reiz an der Haut von Brustwarze und Areola bewirkt auf neuronalem Wege reflektorisch die Stimulation neurosekretorischer Neurone im Hypothalamus und dadurch die Freisetzung des Hormons **Oxytocin** aus dem Hypophysenhinterlappen (S. 420, 422). Oxytocin verursacht die Kontraktion der Myoepithelzellen. Für die Aufrechterhaltung der Laktation ist ebenfalls das Säugen nötig: Der taktile Reiz bewirkt über neuronale Afferenzen zum Hypothalamus die Ausschüttung von **Prolaktin** aus der Adenohypophyse (S. 424).

Unterbleibt das Stillen über längere Zeit (**Abstillen**), so entfällt die Prolaktinausschüttung und die Milchsekretion versiegt. Das Epithel der noch gefüllten Endstücke reißt ein, Milch dringt ins Interstitium und lockt Makrophagen an, die die Trümmer abräumen. Dann beginnt die Rückbildung (**Involution**) der Endstücke (durch Apoptose); das Stroma nimmt wieder zu, die Drüse kehrt in den Ruhezustand zurück.

Unter **Galaktorrhoe** versteht man die abnorme Absonderung von Milch außerhalb der Stillperiode. Auslösend ist ein erhöhter Prolaktin-Serumspiegel, z.B. aufgrund eines Prolaktinoms (S. 424) oder induziert durch Dopamin-antagonistisch wirkende Arzneistoffe (Dopamin hemmt physiologischerweise die Prolaktinsekretion, S. 426). Eine **Gynäkomastie** ist die Ausbildung von Mammae beim Mann. Dies beruht auf einer hormonell induzierten Fortentwicklung der normalerweise nur rudimentär ausgebildeten männlichen Brust; auslösend sind z.B. Hyperprolaktinämie (s.o.) oder erhöhter Estrogen-Serumspiegel (z.B. infolge eines Leydig-Zell-Tumors, S. 478).

Mikroskopierhilfe Haut und Hautanhangsgebilde

Leistenhaut: Meist dickes Stratum corneum; keine Haare, keine Talgdrüsen, nur ekkrine Schweißdrüsen. **Felderhaut:** Haare, Talg- und ekkrine, manchmal auch apokrine Schweißdrüsen.

Schweißdrüsen (SD). *Ekkrine SD*: nie mit Haarfollikeln assoziiert; Endstücke einschichtiges, Ausführungsgänge zweischichtiges Epithel. *Unterscheidung ekkrine/apokrine SD*: Weite der Endstücke beachten. Vorkommen: ekkrine SD fast überall; apokrine SD nur in wenigen Regionen (z.B. Axilla), stets mit Haarfollikeln assoziiert.

Brustdrüse. *Nicht-laktierende Drüse:* keine Verwechslungsmöglichkeiten. *Laktierende Drüse:* Epithelien einschichtig, da die Myoepithelzellen – anders als in der ruhenden Drüse – jetzt schlank und in Routinepräparaten kaum erkennbar sind. **Verwechslungsmöglichkeiten**: oberflächliche Ähnlichkeit mit *Prostata* und *Schilddrüse*.

23 Organe der somatoviszeralen Sensibilität

Sensibilität ist die Fähigkeit des Körpers, mittels Rezeptoren (Sensoren) Reize aufzunehmen, die Information über Nervenfasern ins Zentralnervensystem (ZNS) zu leiten und dort zu verarbeiten. Die **somatoviszerale Sensibilität** ist mit Reizen befasst, die von Rezeptoren der Haut und einiger Schleimhäute (z.B. Mund- und Nasenhöhle) (*Oberflächensensibilität*), des Bewegungsapparates (*Tiefensensibilität*) und der Eingeweide (*Viszerosensibilität*) aufgenommen werden. Sie kann dadurch von anderen Sinnesbereichen wie Sehen, Hören, Riechen, Schmecken abgegrenzt werden.

Aufgabe eines **Rezeptors** (Sensors) ist es, einen physikalischen oder chemischen Reiz in eine elektrische Erregung (**Rezeptorpotenzial**) zu übersetzen (**Transduktion**). Nach der Art des Reizes, für den ein Rezeptor am empfindlichsten ist, kann man *Mechano-, Thermo-* und *Chemorezeptoren* unterscheiden. *Nozizeptoren*, die die Empfindung von Schmerz vermitteln, reagieren auf unterschiedliche Reize hoher Intensität.

In diesem Kapitel werden vor allem die **Mechanorezeptoren** und die **Nozizeptoren** besprochen. Ein Typ von Chemorezeptoren (in den Glomusorganen) wurde im Kapitel „Kreislauforgane“ (S. 254) erwähnt.

Zur Nomenklatur: Die Sinnesphysiologen benutzen statt des Begriffs „Rezeptor“ zunehmend den Begriff „Sensor“, um einer Verwechslung mit molekularen Rezeptoren (spezifischen Bindungsproteinen für Wirkstoffe) vorzubeugen. In der Anatomie ist der Begriff des (sensorischen) Rezeptors noch üblich.

Allgemeine Vorbemerkungen zur Struktur von Rezeptoren

Das Ergebnis der Reiz-Transduktion ist ein **abgestuftes Rezeptorpotenzial**. Dieses löst direkt oder durch synaptische Übertragung an einer afferenten Nervenfaser ein Aktionspotenzial aus, das ins Zentralnervensystem geleitet wird. Für die Rezeptorfunktion können verschiedene Strukturen verantwortlich sein: primäre Sinneszelle, sekundäre Sinneszelle, Axonende.

- Die **primäre Sinneszelle** besitzt sowohl einen rezeptorischen Fortsatz als auch ein ins ZNS ziehendes Axon. Beispiel: Geruchsorgan (S. 556).
- Die **sekundäre Sinneszelle** bildet eine Synapse mit dem Ende einer afferenten Nervenfaser. Bei Erregung setzt die Sinneszelle einen Transmitter frei, der an der Nervenfaser ein Aktionspotenzial auslöst. Die afferente Faser ist das periphere **dendritische Axon** (S. 208) eines primären sensorischen Neurons, dessen Perikaryon in einem Spinalganglion oder einem Hirnnervenganglion liegt. (S. 208). Beispiele: Geschmacks- (S. 557), Gehör- und Gleichgewichtsorgane (S. 560), möglicherweise Merkel-Zelle (s.u.).

- Das **Axonende** der afferenten Faser selbst kann der Ort sein, an dem das Rezeptorpotenzial entsteht (**rezeptorische Endigung**, S. 208). Dieses löst nach Überschreiten einer Schwelle ein Aktionspotenzial aus. Dieser Modus trifft für die meisten Rezeptoren der somatoviszeralen Sensibilität zu. Das sensible Axonende ist entweder nur lückenhaft von Schwann-Zellen bedeckt und frei von Perineurium (**„freie" Nervenendigung**, S. 555), oder es ist von Hilfseinrichtungen umgeben (Rezeptororgane mit **eingekapseltem Nervenende**). Die freien Nervenendigungen sind bei weitem der häufigste Rezeptortyp der somatoviszeralen Sensibilität. Ultrastrukturell sind sensible Axonenden durch Auftreibungen gekennzeichnet, die viele Mitochondrien enthalten (s. Abb. 23.**2**).

Mechanorezeptoren

Die meisten Mechanorezeptoren der somatoviszeralen Sensibilität sind Axonenden. Diese liegen entweder als **freie Nervenendigungen** vor, die im histologischen Präparat nur mit Spezialfärbungen darstellbar sind. Oder die Axonenden sind von speziellen Strukturen und einer **Perineuralkapsel** umgeben. Diese Hilfseinrichtungen unterstützen die Transduktionsfunktion des Axonendes. Sie sind in einigen Fällen schon im histologischen Routinepräparat auffällig und bilden zusammen mit dem Axonende regelrecht kleine „Sinnesorgane".

Im Folgenden werden die Mechanorezeptoren mit Hilfseinrichtungen vor allem am Beispiel der Haut und des Bewegungsapparates besprochen. Es sei aber darauf hingewiesen, dass auch innere Organe sowie einige Schleimhäute (z.B. jene von Mundhöhle, Rachen und Atemtrakt) und der Kauapparat mit Mechanorezeptoren versehen sind.

Mechanorezeptoren der Haut

Die Haut einschließlich der Haarfollikel ist reich mit Mechanorezeptoren ausgestattet. Je nach der Konstruktion und der Geschwindigkeit, mit der sie an den Reiz adaptieren, dienen sie vorzugsweise der Rezeption von *Druck* (Merkel-Zellen), *Dehnung* (Ruffini-Körperchen), *Berührung* (Meissner-Körperchen) oder *Vibration* (Vater-Pacini-Körperchen). Die rezeptorischen Axonenden gehören zu dick myelinsierten II–Fasern (S. 191). Näheres s. Bücher der Physiologie.

3

Der **Merkel-Zell-Axon-Komplex** ist die einzige Einrichtung der Oberflächensensibilität, bei der möglicherweise nicht das Axonende, sondern eine besondere Zelle den mechanischen Reiz transduziert. Merkel-Zellen liegen im Stratum basale der Epidermis (**Leistenhaut**) und in der äußeren epithelialen Wurzelscheide von **Haarfollikeln**. Sie sind durch Desmosomen mit den umgebenden Epithelzellen verbunden. Im Zytoplasma kommen elektronendichte Granula vor, die verschiedene Neuropeptide enthalten. Daher werden die Merkel-Zellen auch zu den **neuroendokrinen** Zellen gezählt (S. 438). Basal liegt der Merkel-Zelle ein scheibenförmiges Axonende an. Diese Konstruktion ähnelt einer Synapse; es ist jedoch nicht völlig geklärt, ob die Merkel-Zelle selbst oder das Axonende als Rezeptor fungiert.

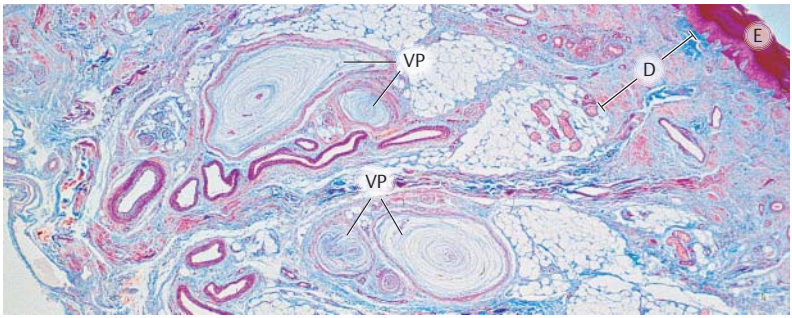


Abb. 23.1 **Vater-Pacini-Körperchen** (**VP**) in der Subkutis der Fingerbeere. **E**, Epidermis. **D**, Dermis. Vergr. 20fach.

Ruffini-Körperchen liegen in der **Dermis der Leisten- und Felderhaut**. Sie sind ähnlich wie Sehnenorgane (s.u.) konstruiert: Das reich verzweigte Axonende ist an Kollagenfibrillen befestigt. Bewegungen der Kollagenfibrillen teilen sich dem Axonende mit. Das Ganze ist von einer Perineuralkapsel umgeben. Die Myelinscheide der Nervenfaser endet am Eintritt in die Perineuralkapsel.

Meissner-Tastkörperchen sind ovale Gebilde, die in den **Papillen der Leistenhaut** liegen (am dichtesten an den **Fingerspitzen: Tastsinn**). Sie bestehen aus einem Stapel von keilförmigen Schwann-Zellen, zwischen denen Kollagenfibrillen verlaufen; diese ziehen über das Meissner-Körperchen hinaus zur Basalmembran und sind dort verankert. Die Perineuralkapsel ist auf den basalen Teil beschränkt. Hier treten mehrere Axone unter Verlust der Markscheide ein, die Axonenden schlängeln sich spiralig durch den Schwann-Zell-Stapel. Jede Bewegung der Basalmembran teilt sich über die Kollagenfibrillen den Schwann-Zellen und den Axonenden mit.

Vater-Pacini-Körperchen liegen vor allem in der **Subkutis**. Es sind ovale, bis 4 mm lange Lamellenkörperchen, die im histologischen Schnitt als zwiebelartige Strukturen auffallen (Abb. 23.**1**). Das im Zentrum gelegene, gerade Axonende wird von zahlreichen Schwann-Zellen und vielen Schichten aus Perineuralzellen umhüllt. Die Myelinscheide endet bei Eintritt des Axons in das Lamellenkörperchen.

Die **Haarfollikel** sind von verschiedenen Rezeptoren umgeben: Freie Nervenendigungen, Merkel-Zell-Axon-Komplexe sowie Organe, die den Meissner-Körperchen und den Vater-Pacini-Körperchen ähneln. Funktion: Registrierung der Auslenkung des Haars zwecks Vermittlung der Wahrnehmung von Berührung.

Mechanorezeptoren des Bewegungsapparates

Propriozeptoren vermitteln Information über die Stellung und Bewegung von Rumpf und Extremitäten. Spezifische Einrichtungen sind die *Muskelspindeln* und *Golgi-Sehnenorgane*.

Muskelspindeln (Abb. 23.**2**) fungieren als Dehnungsrezeptoren. Es sind mehrere Millimeter lange Gebilde, die mit beiden Enden im Perimysium des Muskels verankert sind. Sie bestehen aus einer Perineuralkapsel und dünnen **intrafusalen Muskelfasern**. Diese sind parallel zu den (extrafusalen) Arbeitsfasern angeordnet. Sie inserieren innen an der Kapsel oder im Endomysium der Arbeitsmuskulatur. In der Äquatorregion der intrafusalen Fasern liegen zahlreiche Zellkerne, entweder haufenförmig versammelt (**Kernsackfasern** oder Kernhaufenfasern) oder zu einer Kette aufgereiht (**Kernkettenfasern**).

Afferente und efferente Nervenfasern treten am Äquator in die Spindel ein und bilden unterschiedliche Typen von sensiblen und motorischen Endigungen an den intrafusalen Muskelfasern. Eine Ia-Nervenfaser verzweigt sich innerhalb der Spindel, ihre Endigungen umschlingen als **primäre sensible Endigungen** spiralig die nicht-kontraktile Äquatorregion jeder einzelnen Muskelfaser. Eine Klasse-II-Nervenfaser bildet zusätzlich **sekundäre sensible Endigungen**, vorwiegend an den Kernkettenfasern. Beide Muskelfasertypen werden **motorisch durch Aγ-Fasern** innerviert, die neuromuskulären Kontakte liegen in der kontraktilen, polnahen

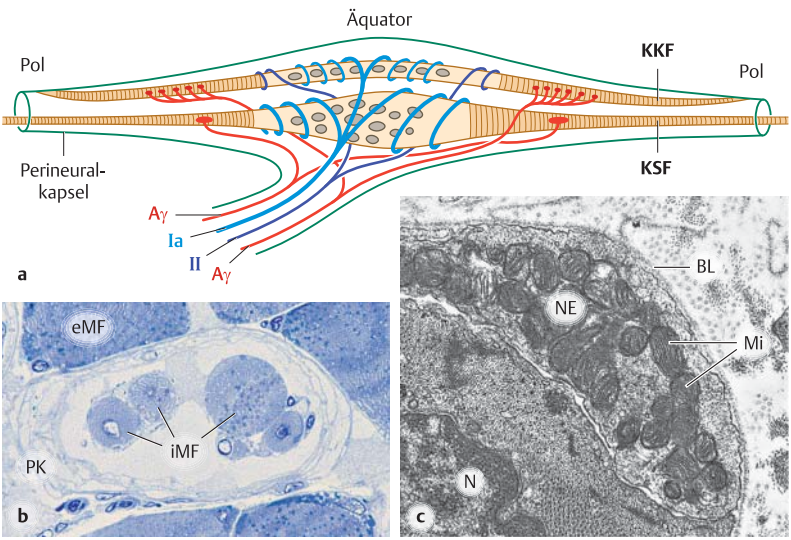


Abb. 23.**2** **Muskelspindel**. **a** Schema. **KKF**, **KSF**, Kernketten- und Kernsackfaser. Die Klassenbezeichnungen der afferenten (Ia, II) und efferenten (Aγ) Nervenfasern sind angegeben. **b** Querschnitt durch Muskelspindel (Maus). **iMF**, **eMF**, intrafusale und extrafusale Muskelfasern; beachte die unterschiedlichen Kaliber. **PK**, Perineuralkapsel. Semidünnschnitt, Toluidinblau. **c** Teil einer sensiblen Nervenendigung (**NE**) an einer KKF (EM-Bild). **BL**, Basallamina. **Mi**, Mitochondrien. **N**, Zellkern der KKF. Vergr. 540fach (b), 17 000fach (c).

Region. Kernsackfasern tragen motorische Endplatten, Kernkettenfasern weit verstreute primitive Kontakte.

Der adäquate Reiz für die sensiblen Endigungen ist die **Dehnung des Äquatorbereichs** der intrafusalen Muskelfasern. Durch die efferente Innervation der kontraktilen Polregion kann die Äquatorregion vorgedehnt (Erhöhung der Empfindlichkeit) und die Länge der intrafusalen Muskelfasern an die der Arbeitsmuskulatur angepasst werden.

Golgi-Sehnenorgane liegen im Bereich der Muskel-Sehnen-Übergänge und messen die **Muskelspannung**. Sie besitzen eine Perineuralkapsel, die von Sehnenfasern durchzogen wird. Die terminalen Verzweigungen der in die Kapsel eintretenden Axone durchflechten die Sehnenfasern. Zugkräfte, die auf die Sehne einwirken, führen zur Kompression der Axonenden. Der adäquate Reiz für die Golgi-Sehnenorgane ist also *Zug an der Sehne*.

Die **Gelenkkapseln** und Bänder sind außerdem mit Ruffini- und Vater-Pacini-Körperchen sowie freien Nervenenden ausgestattet, die ebenfalls im Dienste der Propriozeption stehen.

Mechanorezeptoren der Eingeweide

Vater-Pacini-Körperchen oder kleinere Versionen dieses Bautyps kommen vielfach im Bindegewebe der Eingeweide vor: z.B. Mesenterium, Pankreas, Harnblase, in der Nähe großer Blutgefäße, usw. An vielen Stellen gibt es Mechanorezeptoren, deren Funktion zwar gut untersucht ist, über deren Struktur jedoch wenig bekannt ist, es handelt sich wohl vorwiegend um freie Nervenendigungen. Beispiele: Dehnungsrezeptoren, Rezeptoren in der Schleimhaut der Atemwege (Hustenreflex), Rezeptoren für die Wandspannung von Hohlorganen, Barorezeptoren (in der Wand des Sinus caroticus und Aortenbogens).

Nozizeptoren

Nozizeptoren registrieren gewebsschädigende Reize (lat.: *nocere*, schädigen) und vermitteln Schmerzempfindung. Das morphologische Korrelat sind **freie Nervenendigungen** (terminale Verzweigungen von dünn myelinisierten III- und marklosen IV-Fasern). Die Umhüllung der Endigungen mit Schwann-Zellen ist lückenhaft, stellenweise ist die Membran des Axonendes nur von Basallamina bedeckt, hier entsteht wahrscheinlich das Rezeptorpotenzial. Nozizeptoren kommen in allen schmerzempfindlichen Geweben vor, z.B. Haut, Kornea, Hirnhäute, Zahnpulpa, Periost, Gelenkkapseln, Muskulatur, usw. In der Haut und Kornea dringen die freien Nervenendigungen sogar bis ins Epithel vor. Nozizeptorische Endigungen von dünn myelinisierten Aδ-Fasern vermitteln den schnellen (scharfen) Schmerz, solche von marklosen C-Fasern den langsamen (dumpfen) Schmerz.

Thermorezeptoren

Soweit bekannt, sind Thermorezeptoren freie Nervenendigungen ohne besondere Hilfseinrichtungen.

24 Geruchs- und Geschmacksorgane

Die Rezeptorzellen des Geruchssinns liegen in der **Riechschleimhaut** (*Regio olfactoria*) der Nase, jene für den Geschmackssinn in den **Geschmacksknospen**, die hauptsächlich auf der Zunge vorkommen. Die Rezeptoren beider Organe reagieren auf chemische Reize. Die Riechzellen sind primäre Sinneszellen, die mit einem Ausläufer das Zentralnervensystem erreichen. Die Geschmacksknospen besitzen sekundäre Sinneszellen, die mit den Endigungen afferenter Nervenfasern Synapsen bilden. Die Sinneszellen beider Organe haben nur begrenzte Lebensdauer und werden ständig ersetzt.

24.1 Geruchsorgan

Die Riechschleimhaut nimmt im Dach der Nasenhöhle beidseits eine Fläche von je ca. 3 cm^2 ein. Sie besteht aus einem relativ hohen, mehrreihigen Epithel und der Lamina propria. Das Epithel (Abb. 24.**1**) enthält vier Zelltypen: Sinneszellen, Stützzellen, Basalzellen und Mikrovillizellen (Funktion unklar; in Abb. 24.**1** nicht gezeigt). Die Oberfläche ist mit einer dünnen Schicht spezifischen Schleims (**Riechschleim**) bedeckt, der von Bowman-Drüsen (*Glandulae olfactoriae*) sezerniert wird.

Die **Sinneszellen** sind *bipolare Nervenzellen*. Ihr dünner, apikaler (dendritischer) Fortsatz überragt die Epitheloberfläche und verdickt sich am Ende zu einem Kolben. Von diesem entspringen mehrere lange **Zilien**, die parallel zur Epithelfläche im Riechschleim liegen. Die Zilien sind unbeweglich (keine Dyneinarme). Sie

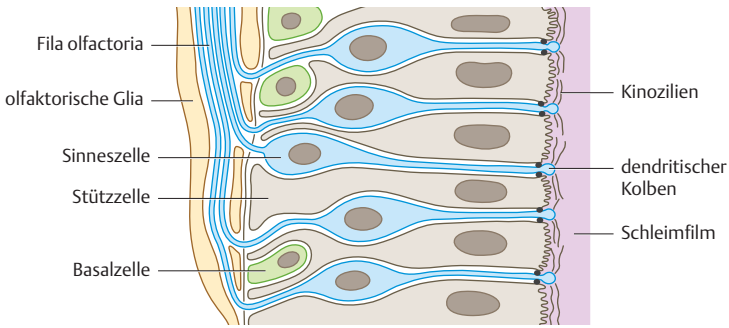


Abb. 24.**1** **Riechepithel** (Schema).

besitzen im Anfangsteil Mikrotubuli in der 9 × 2-plus-2-Anordnung, weiter distal werden die Mikrotubuli weniger und unregelmäßig. Die Plasmamembran der Zilien enthält die Rezeptormoleküle für Geruchsstoffe (Odorantien). Die **Bindung der Odorantien** setzt in der Riechzelle eine Reaktionskette in Gang, die zur Depolarisation der Membran führt. Basal verjüngt sich die Zelle zu einem sehr dünnen Fortsatz (0,2 µm), der das **Axon** verkörpert.

Die Axone werden bei Eintritt in die Lamina propria der Riechschleimhaut von besonderen **olfaktorischen Gliazellen** (engl.: *ensheathing cells*) zu großen Bündeln zusammengefasst, die als ca. 20 *Fila olfactoria* ins ZNS ziehen. Die olfaktorische Glia, die Eigenschaften sowohl von Schwann-Zellen als auch von Astrozyten aufweist, begleitet die Axonbündel auf dem gesamten Weg bis zu den synaptischen Endigungen im Bulbus olfactorius.

Stützzellen und Basalzellen. Die hochprismatischen Stützzellen tragen Mikrovilli und bilden mit den Sinneszellen junktionale Komplexe. Die Basalzellen sind undifferenzierte Stammzellen, aus denen sich die anderen beiden Zelltypen regenerieren. Über die Lebensdauer der Riechzellen gibt es unterschiedliche Angaben. Gesichert ist aber, dass sie in Abständen (Wochen) und besonders nach Schädigung ersetzt werden.

Die regelmäßige **Regeneration der Riechzellen** (Neurone!) ist schon als solche bemerkenswert; und das um so mehr, weil die aussprossenden Axone ihren Weg zu den richtigen Synapsen im ZNS finden. Dies ist, so weit man weiß, in keinem anderen neuronalen System des Säugers möglich, weil üblicherweise die Astroglia regenerierenden Axonen den Weg versperrt. Vielleicht dient die **olfaktorische Glia** durch Bildung eines geeigneten Mikromilieus und durch Sekretion von neurotrophen Faktoren als Leitschiene für die Axone.

Die **Bowman-Drüsen** (*Glandulae olfactoriae*) sind tubuloalveoläre Drüsen in der Lamina propria. Sie bilden den Schleim, der auf dem Riechepithel liegt und dieses zugleich spült. Der Schleim dient u.a. als Vehikel für die flüchtigen Odorantien. Er enthält spezielle Proteine, die Odorantien reversibel binden können: **Odorant-Bindungs-Proteine** (**OBP**).

Viele Odorantien haben als hydrophobe Substanzen nicht ohne weiteres Zugang zu den olfaktorischen Zilien, da diese in wässrigem Milieu liegen. Erst aufgrund der Bindung an die OBP können die Substanzen sich in dem Schleim aufhalten, von den Rezeptoren erkannt und von den Sekreten auch wieder weggespült werden.

24.2 Geschmacksorgan

Die Geschmackssensationen sauer, salzig, süß, bitter werden durch **sekundäre Sinneszellen der Geschmacksknospen** vermittelt. Die meisten Knospen liegen auf der Zunge, und zwar im seitlichen Epithel der *Papillae vallatae* (Abb. 15.**2**, S. 349), in geringerer Zahl an den *Papillae foliatae* und *Papillae fungiformes* sowie im Epithel

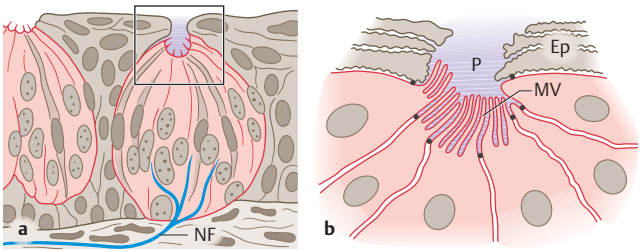


Abb. 24.2 **Geschmacksknospe** (Schemata). a Übersicht. b Ausschnitt aus a. **Ep**, Epithel (Superfizialzellen). **MV**, Mikrovilli der Sinneszellen. **NF**, Nervenfaser. **P**, Geschmacksporus, gefüllt mit Schleim.

des weichen Gaumens und der Rachenwand. Die Geschmacksknospe nimmt die ganze Höhe des mehrschichtigen unverhornten Plattenepithels ein und hebt sich von diesem als helles, ovales Gebilde ab (Abb. 24.**2**). Sie besteht aus ca. 50 spindelförmigen Zellen, die die ganze Höhe der Knospe durchspannen, sowie einigen Stammzellen an der Basis.

Die Zellen der Knospe treffen sich mit ihren Spitzen an einer kleinen grübchenförmigen Öffnung der Epitheloberfläche, dem **Geschmacksporus**. Mit langen Mikrovilli ragen die Zellen in eine Schleimsubstanz hinein, die den Geschmacksporus ausfüllt. Die Plasmamembran dieser **Mikrovilli** gilt als **Rezeptoroberfläche** für die verschiedenen Geschmacksstoffe. Von basal treten mehrere Nervenfasern unter Verlust der Myelinscheide in die Geschmacksknospe ein, verzweigen sich und bilden mit verschiedenen Zellen Synapsen.

Funktion und Zelltypen. Bei sauer und salzig schmeckenden Stoffen sind es die Protonen und anderen Kationen (z.B. Na^+), die eine Depolarisation der Sinneszellmembran herbeiführen. Süß und bitter schmeckende Stoffe werden an Rezeptormoleküle in der Membran der Mikrovilli gebunden, was durch eine intrazelluläre Signalkette eine Depolarisation auslöst. In jedem Fall führt die Depolarisation an der Basis der Sinneszelle zur Freisetzung eines Transmitters, der das sensorische Nervenende erregt.

Über die verschiedenen **Zelltypen** der Geschmacksknospen gibt es unterschiedliche Angaben. Je nach Spezies sind außer den basal liegenden **Stammzellen** 2–4 Zelltypen beschrieben worden, aber eine Zuordnung zu bestimmten Geschmacksqualitäten ist bisher nicht gelungen. Die Zellen haben eine **Lebensdauer** von 8–10 Tagen und werden regelmäßig durch Abkömmlinge der Stammzellen ersetzt.

4

Die **von Ebner-Drüsen**, die vor allem mit den Papillae vallatae verbunden sind (Abb. 15.**2**, S. 349), produzieren ein dünnflüssiges Sekret, dem Spülfunktion zugeschrieben wird. Außerdem enthält das Sekret ein spezielles Protein, das chemisch mit den Odorant-Bindungs-Proteinen (S. 557) des Riechschleims verwandt ist und wahrscheinlich eine ähnliche Funktion hat.

25 Ohr

Im Innenohr sind Gehörorgan und Gleichgewichtsorgan (*Vestibularorgan*) vereint. Beide entstehen aus einer gemeinsamen Anlage. Die Sinneszellen beider Organe sind sich strukturell und funktionell sehr ähnlich, sie arbeiten nach Art von **Mechanorezeptoren**.

Zum Ohr gehören folgende Teile: **Äußeres Ohr** (Ohrmuschel, äußerer Gehörgang); **Mittelohr** (u.a. Trommelfell, Paukenhöhle mit den Gehörknöchelchen, angeschlossen die *Tuba auditiva*); **Innenohr** (häutiges Labyrinth mit den Sinnesepithelien, knöchernes Labyrinth, Perilymphraum, N. vestibulocochlearis).

Vorbemerkungen zur Funktion des Gehörorgans. **Schallwellen** (**periodische Druckschwankungen der Luft**) versetzen das *Trommelfell* in Schwingungen. Durch die Kette der *Gehörknöchelchen* (Hammer, Amboss, Steigbügel), die in der lufthaltigen Paukenhöhle liegen, werden die Schwingungen auf ein **wässriges Medium** in der *Cochlea* (Schnecke) übertragen. Dadurch entstehen in der Wand des cochleären häutigen Labyrinths Wanderwellen, die von den *Sinneszellen des Corti-Organs* schließlich in elektrische Erregungen übersetzt werden. Für nähere Ausführungen zur Makroskopischen Anatomie und Physiologie wird auf die einschlägigen Lehrbücher verwiesen.

25.1 Äußeres Ohr

Das Gerüst der **Ohrmuschel** besteht aus elastischem Knorpel. Die Haut über der lateralen Fläche ist unverschieblich mit dem Perichondrium verbunden. Der **äußere Gehörgang** ist im Anfangsteil durch elastischen Knorpel, im inneren Teil durch Knochen versteift. Die Haut des knorpeligen Teils, die fest mit dem Perichondrium verwachsen ist, enthält *Talgdrüsen* und *Zeruminaldrüsen* (Ohrschmalzdrüsen), die den so genannten apokrinen Schweißdrüsen (S. 544) ähneln. Das dünnflüssige Sekret dieser Drüsen bildet zusammen mit Talg und abgestoßenen Epithelzellen das **Zerumen**.

25.2 Mittelohr

Die mit Luft gefüllte knöcherne **Paukenhöhle** (*Cavitas tympani*) ist von Schleimhaut ausgekleidet, die mit dem Periost verwachsen ist. Die Schleimhaut überzieht auch die Gehörknöchelchen. Das Epithel ist überwiegend einschichtig kubisch, in Nähe der Tubenmündung enthält es Zilien-tragende und Schleim-bildende Zellen.

Das **Trommelfell** besteht aus drei Schichten, von außen nach innen: dünnes *Stratum cutaneum* (Fortsetzung der Haut des äußeren Gehörgangs); *Stratum fibrosum* aus radiär sowie zirkulär verlaufenden kollagenen und elastischen Fasern; *Stratum mucosum* (Fortsetzung der tympanalen Schleimhaut). Das Trommelfell wird von außen und innen reichlich mit Kapillaren und Nervenfasern versorgt.

Die **Tuba auditiva** verbindet die Paukenhöhle mit dem Epipharynx (s. auch S. 332). Die Ohr-nahe Pars ossea besitzt eine knöcherne Wand, im pharyngealen Teil (Pars cartilaginea) ist die Wand medial und kranial durch elastischen Knorpel versteift, die laterale Wand (Lamina membranacea) dagegen besteht nur aus Bindegewebe. Das Lumen in diesem Teil ist schlitzförmig und weitgehend geschlossen. Geöffnet wird es u.a. durch Zug an der Lamina membranacea (M. tensor veli palatini) (wichtig für Belüftung der Paukenhöhle).

25.3 Innenohr

Das Innenohr liegt im Felsenbein (Abb. 25.**1**). Die Sinnesepithelien des Gehör- und des Gleichgewichtsorgans sitzen in der Wand eines komplizierten Schlauchsystems (**häutiges Labyrinth**). Dieses ist mit **Endolymphe**, einer Flüssigkeit mit ungewöhnlicher Elektrolytzusammensetzung (hohe K^+- und niedrige Na^+-Konzentration), gefüllt. Das Schlauchsystem liegt eingeschlossen in ein entsprechend geformtes knöchernes Hohlraumsystem (**knöchernes Labyrinth**). Zwischen dem häutigen Labyrinth und den knöchernen Wänden liegt ein Spalt, der mit **Perilymphe**, einer interstitiellen Flüssigkeit, gefüllt ist (**Perilymphraum**).

Häutiges und knöchernes Labyrinth

Das **häutige Labyrinth** hat zwei Anteile: (1) Das cochleäre Labyrinth (= *Ductus cochlearis*) liegt in der *Cochlea* (Schnecke) und enthält das Sinnesepithel des Gehörorgans. (2) Das vestibuläre Labyrinth besteht aus fünf Unterabteilungen (s.u.), von denen jede ein Sinnesepithel des Gleichgewichtsorgans (*Vestibularorgan*) beherbergt. Cochleäres und vestibuläres Labyrinth kommunizieren durch den *Ductus reuniens* miteinander (Abb. 25.**1**).

Das **knöcherne Labyrinth** hat zwar ähnliche Konturen wie das häutige, ist aber wesentlich weiter. Der überschüssige Raum ist mit *Perilymphe* gefüllt, die wie ein Flüssigkeitsmantel das häutige Labyrinth umgibt. Die Auskleidung der **Perilymphräume** besteht aus einem meist flachen, mesothelartigen Verband von Fibroblasten. Im vestibulären Teil durchziehen Bindegewebstrabekel den Perilymphspalt. Zentraler Raum des knöchernen Labyrinths ist das **Vestibulum**, der Vorraum zum Schneckenkanal und zu den Bogengängen. Es hat über das **ovale Fenster** (*Fenestra vestibuli*) auch funktionelle Beziehung zur Paukenhöhle: In der Fensteröffnung ist die Steigbügelplatte beweglich befestigt, welche die Schwingungen auf die Perilymphe überträgt.

Peri- und Endolymphe. Perilymphe ist eine wässrige Flüssigkeit mit einer Elektrolytzusammensetzung, die weitgehend der in der allgemeinen interstitiellen Flüssigkeit entspricht (hohe Na^+- und niedrige K^+-Konzentration). In der **Endolymphe** ist das Ionenverhältnis umgekehrt (niedrige Na^+- und **hohe K^+-Konzentration**).

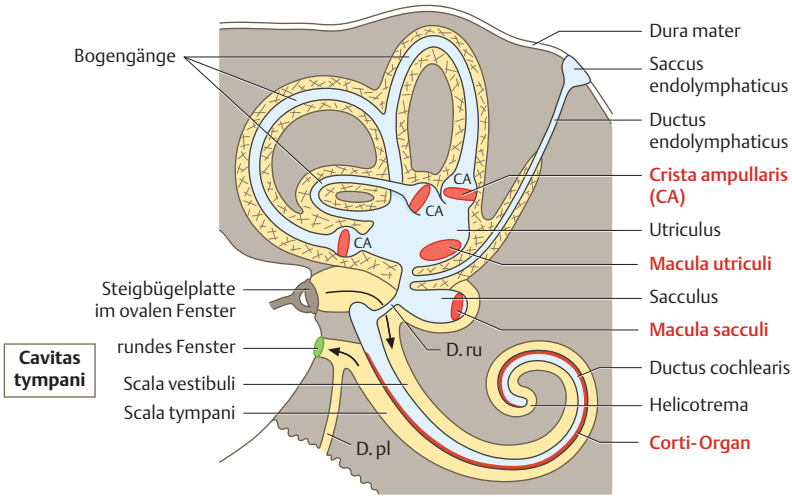


Abb. 25.1 **Gehör- und Gleichgewichtsorgan** (Schema). Endolymphraum *blau*, Perilymphraum *gelb*. Sinnesepithelien des Vestibularorgans und der Cochlea *rot*. Knochen *grau*. **D. ru**, Ductus reuniens. **D. pl**, Ductus perilymphaticus. Der Perilymphraum des vestibulären Labyrinths wird von Bindegewebstrabekeln durchzogen.

Die Mechanismen der Bildung und des Umsatzes der **Perilymphe** sind nicht ausreichend geklärt. Über den *Ductus perilymphaticus* soll eine Verbindung zum Subarachnoidalraum bestehen. Die **Endolymphe** wird kontinuierlich von der *Stria vascularis* der Cochlea (S. 568) sowie bestimmten Epithelregionen des vestibulären Labyrinths sezerniert. Ihre Ableitung erfolgt über einen Gang (*Ductus endolymphaticus*), der an der Felsenbein-Hinterfläche mit einer epidural gelegenen Aussackung (*Saccus endolymphaticus*) endet, hier findet die Resorption der Endolymphe statt.

25.3.1 Cochlea

Die Sinneszellen der Cochlea (Schnecke) wandeln Schallwellen mit Frequenzen zwischen **16 Hz** und ca. **16 000 Hz** in elektrische Potenziale um, die synaptisch auf den N. cochlearis übertragen werden und im Gehirn auditorische Sensationen auslösen.

Die Sinneszellen liegen im **Corti-Organ**, das auf der **Basilarmembran** des Ductus cochlearis ruht. Der mit Endolymphe gefüllte Ductus cochlearis wird von zwei Anteilen des Perilymphraumes flankiert. Vibrationen der Steigbügelplatte im ovalen Fenster werden auf die Perilymphe übertragen. Dies ruft Wellenbewegungen hervor, die entlang den Wänden des Ductus cochlearis, insbesondere entlang der Basilarmembran, wandern (**Wanderwellen**). Hierdurch kommt es zu Scherbewegungen am Corti-Organ. Die Stereozilien der Sinneszellen werden abgeknickt (**Deflektionen**). Diese mechanischen Ereignisse werden von den Sinneszellen in Rezeptorpotenziale umgewandelt (**mechanoelektrische Transduktion**).

Zur Terminologie: Die Ortsbezeichnung „innen" bedeutet zur Achse (Modiolus), „außen" zur Wand, „oben" zur Spitze, „unten" zur Basis der Schnecke hin orientiert.

Räume der Cochlea

Der beim Menschen ca. 35 mm lange knöcherne **Schneckenkanal** (*Canalis spiralis cochleae*) windet sich 2,5-mal um eine konische Achse (*Modiolus*), die von zahlreichen Hohlräumen durchsetzt ist (Abb. 25.**2**). In diesen Räumen liegen die senso-

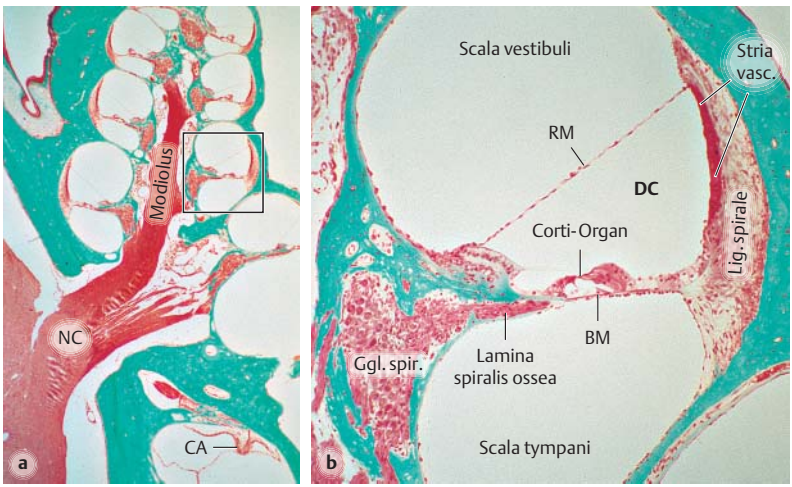


Abb. 25.**2** **Cochlea** (Meerschweinchen). **a** **Übersicht**. Die Hohlräume des Modiolus sind durch Ganglienzellen und Nervenfasern weitgehend ausgefüllt. **CA**, Crista ampullaris eines Bogenganges. **NC**, N. cochlearis. **b** **Ausschnitt**. **BM**, Basilarmembran. **DC**, Ductus cochlearis. **Ggl. spir.**, Ganglion spirale im Canalis spiralis modioli. **RM**, Reissner-Membran. **Stria vasc.**, Stria vascularis. Goldner. Vergr. 9fach (a), 75fach (b).

rischen Ganglienzellen (*Ganglion spirale*) und die Fasern des N. cochlearis. Der Schneckenkanal wird in drei Etagen unterteilt (Abb. 25.**2**, 25.**3**): oben und unten je ein Perilymphraum (**Scala vestibuli** und **Scala tympani**), in der Mitte ein Endolymphraum, der **Ductus cochlearis** (Scala media). Scala vestibuli und tympani stehen in der Schneckenspitze über das Schneckenloch (*Helicotrema*) in Verbindung (Abb. 25.**1**). Der Ductus cochlearis dagegen ist ein blinder Schlauch (abgesehen von seiner Verbindung zum vestibulären Labyrinth über den dünnen Ductus reuniens).

Für die **Schalltransduktion** im Innenohr sind zwei anatomische Beziehungen zwischen Mittelohr und Perilymphräumen der Cochlea wichtig (Abb. 25.**1**): Das **ovale Fenster** (*Fenestra vestibuli*) und die darin befestigte Steigbügelplatte wurden bereits erwähnt (S. 560). Das **runde Fenster** (*Fenestra cochleae*) zwischen Scala tympani und Cavitas tympani ist durch eine bewegliche Membran verschlossen. Jede Verdrängung der Perilymphe in der Scala vestibuli (durch Einwärtsbewegung der vibrierenden Steigbügelplatte) führt zu einer Eindellung des Ductus cochlearis, kompensatorisch wird am unteren Ende der Scala tympani die Membran des runden Fensters in Richtung Paukenhöhle ausgebeult. Dieses Ereignis wiederholt sich periodisch entsprechend der Frequenz der Schallwellen.

Ductus cochlearis

Die senkrechte Schnittfläche durch den Ductus cochlearis ähnelt einem rechtwinkligen Dreieck, dessen eine Spitze nach innen (zum Modiolus) zeigt (Abb. 25.**3**). Die **Epithelauskleidung** des Ductus cochlearis ist zwar regional sehr unterschiedlich;

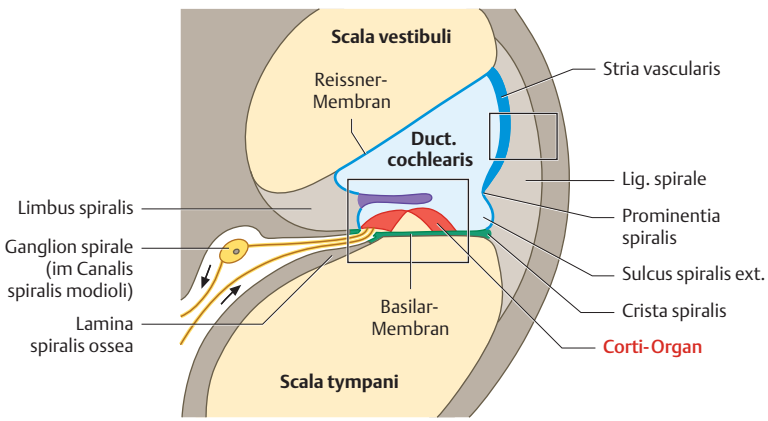


Abb. 25.3 **Die drei Stockwerke des Schneckenkanals** (Schema entsprechend Abb. 25.**2b**). Corti-Organ *rot*. Endolymphraum (Ductus cochlearis) und begrenzende Epithelien *blau*. Räume der Perilymphe und Corti-Lymphe *gelb*. Tektorialmembran *violett*. Die markierten Ausschnitte sind in Abb. 25.**4** und 25.**6a** dargestellt.

ein generelles Merkmal ist jedoch, dass es mittels *Tight junctions* überall eine **Diffusionsbarriere** bildet, die den Endolymphraum vom umgebenden Milieu der Perilymphe abriegelt.

Das **Dach** des Ductus cochlearis ist die **Reissner-Membran**. Sie besteht nur aus einer Basalmembran, die unten von einschichtigem flachem Epithel und zur Perilymphe hin von Mesothel bedeckt ist.

Die **äußere Wand** wird vom **Lig. spirale** und seiner Epithelbedeckung gebildet. Das Lig. spirale liegt dem Knochen an und besteht aus Bindegewebe mit spezialisierten Fibrozyten (S. 568). Das Lig. spirale weist zwei Vorsprünge auf: *Prominentia spiralis* und *Crista spiralis*. Im Bereich zwischen Prominentia spiralis und Ansatz der Reissner-Membran ist das Lig. spirale von einem speziellen Epithel, der **Stria vascularis**, bedeckt (S. 568). Die Bucht zwischen Prominentia und Crista spiralis ist der *Sulcus spiralis externus*. Von seinem Epithel aus ragen **Wurzelzellen** mit langen Ausläufern in das Lig. spirale hinein (Abb. 25.**4**).

Der **Boden** des Ductus cochlearis besteht aus der Lamina spiralis ossea und der Basilarmembran, auf Letzterer liegt das **Corti-Organ**. Die **Lamina spiralis ossea** ist ein Knochenvorsprung, der vom Modiolus entspringt und sich wie ein Schraubengewinde durch die ganze Höhe der Schnecke zieht. Die Lamina spiralis besteht aus zwei Lamellen, zwischen denen Nervenfasern zum Corti-Organ ziehen. Auf der Lamina, im inneren Winkel des Ductus cochlearis, liegt der *Limbus spiralis*. Er besteht aus einem bindegewebigen Grundstock, der von *Interdentalzellen* bedeckt ist. Diese produzieren die *Membrana tectoria* (s.u.). Das Gerüst der **Basilarmembran** (Abb. 25.**4**) besteht aus einem komplizierten Flechtwerk von Kollagenfibrillen, die sich zwischen der Lamina spiralis ossea und der Crista spiralis erstrecken und in amorphe Extrazellulärmatrix eingebettet sind. Die Basilarmembran wird von der Basal- zur Apikalwindung der Schnecke kontinuierlich breiter (von 200 µm bis 360 µm). Dies hat Bedeutung für die **Frequenzanalyse** (S. 568).

Corti-Organ

Das Corti-Organ (*Organum spirale*) ist wulstartig aufgeworfen. Innen und außen davon ist das Epithel flach (*Sulcus spiralis internus* und *externus*). Das Corti-Organ besteht aus einem streng geordneten System von Sinnes- und Stützzellen. Darüber liegt die **Tektorialmembran** (*Membrana tectoria*).

Die **Sinneszellen** (innere und äußere Haarzellen) sind apikal mit je 50–100 **Stereozilien** versehen (im Lichtmikroskop als Haarschopf sichtbar). Basal bilden die Haarzellen Synapsen mit den Endigungen afferenter und efferenter Nervenfasern (Abb. 25.**4**, 25.**5**). Die auffälligsten **Stützzellen** sind *Phalangenzellen* (Stützen für die Sinneszellen) und *Pfeilerzellen* (Bildung des inneren Tunnels). Sämtliche

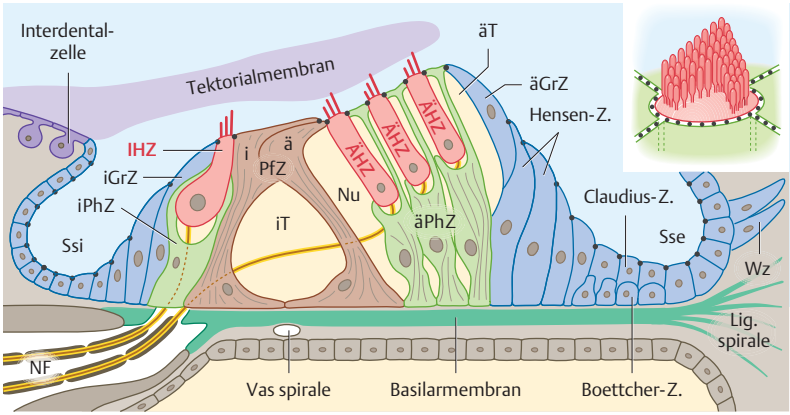


Abb. 25.4 **Corti-Organ** (Schema). Basilarmembran (Matte aus Kollagenfasern *grün*). **ÄHZ**, **IHZ**, äußere und innere Haarzellen. **äGrZ**, **iGrZ**, äußere bzw. innere Grenzzelle. **NF**, Nervenfasern, die ihre Myelinscheide vor Durchtritt durch die Basilarmembran verlieren. **PfZ**, Pfeilerzelle (innere und äußere). **PhZ**, Phalangenzellen (innere und äußere). **T**, Tunnel (innerer und äußerer). **Nu**, Nuel-Raum. **Sse**, **Ssi**, Sulcus spiralis externus und internus. Endolymphe *blau*. Perilymphe und Corti-Lymphe *gelb*. Boettcher-Zellen kommen nur in der Basalwindung vor. **WZ**, Wurzelzellen. **Einsatzbild**: ÄHZ, Ansicht von apikal. Die Stereozilien sind V-förmig angeordnet. Zellkontakte zwischen den Stützzellen und der Sinneszelle.

Stützzellen sind durch ein ausgeprägtes Zytoskelett aus Mikrotubuli (Abb. 3.**5a**, S. 25) und Aktinfilamenten versteift. Besonders bemerkenswert ist die Bauweise der äußeren Phalangenzellen (*Deiters-Zellen*). Ihr Zellleib dient den äußeren Haarzellen als „Sitz". Nach apikal strecken sie einen dünnen Fortsatz aus, der oben in eine flache Kopfplatte übergeht (Bildung der *Membrana reticularis*, S. 567).

Auf seiner ganzen Länge ist das Corti-Organ von kommunizierenden **Spalträumen** durchzogen: *innerer Tunnel, Nuel-Raum, äußerer Tunnel* (Abb. 25.**4**). Von der Lamina spiralis ossea her ziehen **Nervenfasern** ins Corti-Organ. Vor Durchtritt durch die Basilarmembran verlieren sie ihre Myelinscheide. Die zu den äußeren Haarzellen ziehenden Nervenfasern laufen frei durch den inneren Tunnel, wo man sie lichtmikroskopisch sehen kann.

Die **Tektorialmembran** (*Membrana tectoria*) ist ein zellfreies gallertiges Gebilde, das an der Lippe des Limbus spiralis verankert ist und das Corti-Organ in seinem ganzen Verlauf bedeckt. Die *äußeren* Haarzellen ragen mit ihren *längsten* Stereozilien in die gallertige Substanz hinein. Ultrastrukturell besteht die Membrana tectoria aus dünnen Filamenten und amorphem Material, biochemisch aus mehreren

Typen von Kollagen (vor allem II, außerdem V, IX, XI), verschiedenen anderen Proteinen und Glykoproteinen (z.B. Tectorine, Otogelin). Das Material wird hauptsächlich von den **Interdentalzellen** produziert.

Sinneszellen. Es gibt zwei Typen, die nach ihrer Lage als **innere Haarzellen (IHZ)** und **äußere Haarzellen (ÄHZ)** bezeichnet werden. Die IHZ sind in einer einzigen Reihe, die ÄHZ in 3–4 Reihen angeordnet. Der adäquate Reiz für die Sinneszellen besteht in **Deflektionen der steifen Stereozilien** als Folge von Abscherbewegungen gegenüber der Tektorialmembran. Die **IHZ** sind diejenigen Sinneszellen, die durch Freisetzung eines Transmitters (Glutamat) die afferenten Endigungen des N. cochlearis erregen (→ Projektion ins ZNS). Die **ÄHZ** dagegen haben eine ganz andere Aufgabe: Sie dienen einem **cochleären Verstärkermechanismus**, der Voraussetzung für die normalerweise sehr niedrige Hörschwelle und die Fähigkeit zur **feinen Frequenzdiskriminierung** ist (s.u.).

Die **Stereozilien** sind 4–8 µm lange *steife* Mikrovilli (Durchmesser 200–500 nm) (Abb. 25.**5**). Ihre Steifigkeit beruht auf dem Binnengerüst aus mehreren Hundert Aktinfilamenten, die durch Aktin-bindende Proteine quervernetzt sind (S. 21). Durch ein axiales Wurzelbündel ist das Stereozilien-Skelett in der **Kutikularplatte** verankert (Aktin- und Spektrin-reiche Verdichtungszone in apikalen Zytoplasma). An der Basis verjüngen sich die Stereozilien, hier erfolgt die **Deflektion**. Die Stereozilien sind, nach Länge abgestuft, in mehreren Reihen

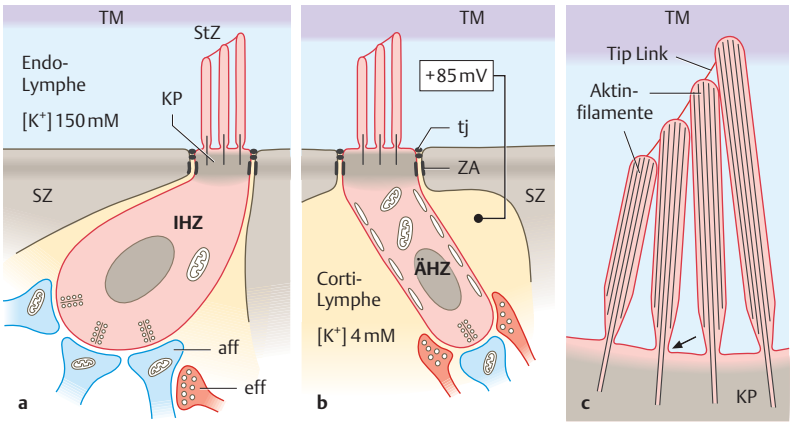


Abb. 25.**5** **Haarzellen des Corti-Organs und Stereozilien** (Schema). **IHZ**, **ÄHZ**, innere und äußere Haarzelle. **KP**, Kutikularplatte. **SZ**, Stützzellen (*grau*). **StZ**, Stereozilien. **TM,** Tektorialmembran. **tj**, Tight junction. **ZA**, Zonula adhaerens. **aff**, **eff**, afferente und efferente Nervenendigungen. **Pfeil** in **c** deutet auf die verjüngte Basis der Stereozilie („Gelenk"). Endolymphe *blau*. Corti-Lymphe *gelb*. Zwischen Endolymphe und Corti-Lymphe besteht eine Spannungsdifferenz von 85 mV (*endocochleäres Potenzial*).

V-förmig angeordnet (Abb. 25.**4**). Die Spitzen der kürzeren Stereozilien sind durch filamentöses Material jeweils an den Schäften der längeren Nachbarn befestigt („Spitzenfäden", engl.: **Tip links**). Hauptbestandteil der Tip links ist das Transmembranprotein Cadherin 23. Durch die Tip links kann die Deflektion der längsten Stereozilien, die als Einzige die Tektorialmembran berühren, auf die kürzeren Stereozilien übertragen werden. Die Ansatzstellen der Tip links sind mit Kationen-Kanälen (**Transduktionskanälen**) verbunden, die durch Zug geöffnet und bei Entlastung geschlossen werden. Dies verursacht De- und Repolarisationen der Haarzelle. Weitere Anmerkungen zur mechanoelektrischen Transduktion folgen auf S. 568.

Innervation der Sinneszellen. Die IHZ werden vorwiegend afferent innerviert, die ÄHZ überwiegend efferent. Für die afferente Innervation sind die **bipolar** gebauten Neurone des N. cochlearis zuständig. Die Perikaryen (**Ganglion spirale**) liegen im *Canalis spiralis* des Modiolus (Abb. 25.**2**). Die zentralen (axonalen) Fortsätze ziehen als N. cochlearis zum Hirnstamm, die peripheren (dendritischen) Fortsätze zum Corti-Organ, 95% aller Fasern enden an den IHZ. Bei vielen Säugern sind die *Perikaryen* des Ganglion spirale von einer *Myelinscheide* umgeben, beim Menschen trifft dies nur für eine kleine Minderheit der Neurone zu. Die efferenten Fasern stammen aus der oberen Olive des Hirnstamms, sie wirken inhibitorisch auf die ÄHZ bzw. auf die afferenten Endigungen an den IHZ.

Als **Membrana reticularis** wird die mosaikartige Fläche bezeichnet, die durch die Zusammenlagerung der Stützzell-Kopfplatten entsteht. Diese legen sich so aneinander, dass nur Durchtrittslöcher für den Apex der Sinneszellen frei bleiben. Jede Haarzelle wird apikal gleichsam von einem Kragen aus Stützzell-Kopfplatten umgeben (Abb. 25.**4**). Sämtliche Elemente der Membrana reticularis sind untereinander und mit den Haarzellen durch Adhärenskontakte und **Tight junctions** verbunden. Ergebnis: (1) Das komplizierte Gefüge des Corti-Organs wird *mechanisch widerstandsfähig*. (2) Es entsteht eine *Diffusionsbarriere*, die den Extrazellulärraum des Corti-Organs unterhalb der Membrana reticularis gegenüber dem darüber liegenden Endolymphraum abriegelt. Die Spalten im Corti-Organ enthalten **Corti-Lymphe**, deren Elektrolytgehalt dem in der Perilymphe ähnelt. Corti-Lymphe und Perilymphe sind zwar durch die Basilarmembran getrennt, diese stellt aber keine Diffusionsbarriere dar.

Aufgrund dieser Konstruktion sind nur die Stereozilien und der Apex der Haarzellen der K^+-reichen Endolymphe ausgesetzt, während die basolaterale Membran von Corti-Lymphe mit niedrigem K^+-Gehalt umspült wird. Dieser Sachverhalt ist von zentraler Bedeutung für die mechanoelektrische Transduktion.

25

Funktion des Corti-Organs und Bedeutung der äußeren Haarzellen

Über die Funktionsabläufe in der Cochlea informieren Bücher der Physiologie. Hier soll nur eine kurze Zusammenfassung gegeben werden. Die **Wanderwelle** hat in einer von der Tonfrequenz abhängigen Region der Basilarmembran das **Maximum ihrer Amplitude** (hohe

Frequenzen nahe der Schneckenbasis, niedrigere Frequenzen weiter apikal). Die **Auslenkung der Basilarmembran** verursacht relative Verschiebungen des Sinnesepithels gegenüber der Tektorialmembran. Folgen: periodische **Deflektionen der ÄHZ-Stereozilien** zur einen und anderen Seite → periodische Öffnung und Schließung der dehnungsabhängigen Transduktionskanäle in der Stereozilien-Membran → abwechselnd De- und Repolarisation. Die **ÄHZ** übersetzen diese elektrischen Ereignisse in messbare **oszillierende Längenänderungen des ganzen Zellleibes** (Depolarisation → Verkürzung, Repolarisation → Verlängerung). Für diese **Elektromotilität** ist ein Protein (**Prestin**) in der lateralen Plasmamembran des Zellleibes verantwortlich, das spannungsabhängig Konformationsänderungen durchläuft. Durch das **„Tanzen" der ÄHZ** in der Frequenz des Tones wird die Spitze der Wanderwelle in einem ganz engen Bereich der Basilarmembran enorm **amplifiziert**, erst durch diese Energie werden nun auch die Stereozilien der genau hier ansässigen **IHZ** bewegt (möglicherweise infolge lokal verstärkter Endolymphströmung). Die elektrische Erregung der IHZ wird synaptisch auf die Endigungen des N. cochlearis übertragen.

Durch **Verlust der ÄHZ** (z.B. Lärmexposition, ototoxische Medikamente, Alter) wird die Hörschwelle drastisch erhöht und die Fähigkeit zur Tonunterscheidung (Frequenzdiskriminierung, wichtig u.a. für das **Sprachverständnis**) wird schwer beeinträchtigt.

Stria vascularis und Ligamentum spirale: Struktur-Funktions-Beziehungen

Voraussetzung für die mechanoelektrische Transduktion im Corti-Organ ist das **endocochleäre Potenzial** (ca. +85 mV in der Endolymphe gegenüber der Corti- und Perilymphe). Es beruht auf der hohen **K^+-Konzentration in der Endolymphe** gegenüber der Corti- und Perilymphe (150 mM gegenüber ca. 4 mM). Die Endolymphe wird von der Stria vascularis sezerniert. Dies ist ein von Kapillaren durchzogenes, epithelartiges Gewebe aus drei Zellschichten (Abb. 25.**6**): Marginalzellen, Intermediärzellen und Basalzellen. Außerdem sind in diesem Zusammenhang spezielle, fortsatzreiche Fibrozyten (Typ 2) des Lig. spirale von Bedeutung.

Die **Marginalzellen** sind zuständig für die K^+-Sekretion in die Endolymphe. Sie bilden durch Tight junctions eine Barriere zum Endolymphraum, ihre basolaterale Oberfläche ist durch unzählige mitochondrienreiche Falten vergrößert, die sich um die Kapillaren legen. Die **Intermediärzellen** sind modifizierte Melanozyten, sie bilden eine diskontinuierliche Schicht. Ihre Ausläufer durchflechten sich mit denen der Marginalzellen. Die **Basalzellen** bilden eine durchgehende Lage, die durch Tight junctions den Extrazellulärraum der Stria nach basal verschließt. Dieser stellt also ein nach allen Seiten geschlossenes intrastriales Kompartiment dar.

5

Durch **Rezirkulation der K^+-Ionen** werden den Marginalzellen ständig ausreichend K^+-Ionen zur Verfügung gestellt. Der Rezirkulationsweg enthält zwei Ketten von Zellen, die jeweils über **Gap junctions (Connexin 26)** gekoppelt sind und die K^+-Ionen weiterreichen. 1. Kette: alle Stütz- und Epithelzellen des Corti-Organs bis hin zu den Wurzelzellen. 2. Kette: Fibrozyten des Lig. spirale, Basal- und Intermediärzellen der Stria. Kreislauf der K^+-Ionen (Abb. 25.**6b**): Bei Deflektion der Stereozilien Einstrom von K^+ aus der Endolymphe durch die Transduktionskanäle in die Haarzellen → Austritt durch basale Kanäle in die Corti-Lymphe → Aufnahme durch einen K^+/Cl^--Cotransporter in die benachbarten Stützzellen

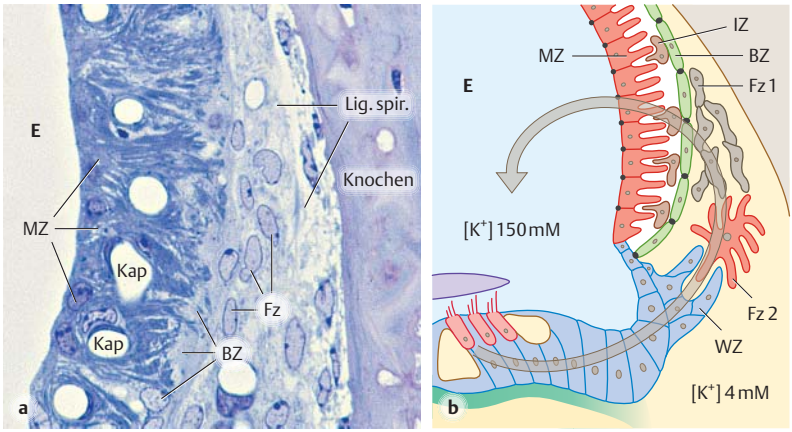


Abb. 25.6 **Stria vascularis.** **a** **LM-Bild** (Maus). **E**, Endolymphraum. Die Marginalzellen (**MZ**) umfassen mit langen basalen Falten die Kapillaren (**Kap**). **BZ**, Basalzellen. **Fz**, Fibrozyten Typ 1. Semidünnschnitt, Toluidinblau. Vergr. 640fach. **b** **Rezirkulationsweg der K^+-Ionen** (*grauer Pfeil*, Einzelheiten s. Text). Alle *blau* markierten Zellen sind durch Gap junctions verbunden (erste Zellkette). **WZ**, Wurzelzellen. Die zweite durch Gap junctions gekoppelte Zellkette besteht aus Fz2, Fz1, BZ und IZ (Intermediärzellen). *Schwarze Punkte*, Tight junctions zwischen den MZ bzw. BZ. *gelb*, Corti- und Perilymphe. Die IHZ und die Kapillaren in der Stria vascularis sind weggelassen.

und Weitergabe über die 1. Zellkette bis ins Interstitium des Lig. spirale → Aktiver Transport in die fortsatzreichen Typ-2-Fibrozyten und Weitergabe über die 2. Zellkette bis in den Extrazellulärraum der Stria. Aktiver Transport in die Marginalzellen und Austritt durch einen apikalen Kanal in die Endolymphe. Die größte Pumpleistung wird von den Typ-2-Fibrozyten und den Marginalzellen erbracht. Morphologische Korrelate hierfür sind ein großer Reichtum an Mitochondrien und eine stark vergrößerte Zelloberfläche, in der eine sehr aktive Na^+/K^+-ATPase und zusätzlich ein Na^+-, K^+-, $2Cl^-$-Cotransporter lokalisiert sind.

Erbliche Taubheit. Etwa 1 von 1000 Kindern wird taub geboren, ca. 50 % der Fälle sind genetisch bedingt. Defekte an > 90 verschiedenen Genen sind bisher als Ursachen identifiziert worden (Ausdruck der Komplexität des Gefüges, das für die mechanoelektrische Transduktion verantwortlich ist). Der häufigste Defekt betrifft **Connexin 26**, das unentbehrlich für die K^+-Rezirkulation ist. – **Arzneimittelnebenwirkung**: Der Na^+-, K^+-, $2Cl^-$-Cotransporter der Typ-2-Fibrozyten und Marginalzellen kommt auch in der Niere (im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife, S. 448, 459) vor und ist durch bestimmte Diuretika (**„Schleifendiuretika“**) hemmbar. Eine mögliche Nebenwirkung dieser Arzneistoffe ist die **Beeinträchtigung des Hörvermögens**.

25.3.2 Vestibularapparat

Die Sinneszellen des Gleichgewichts- oder Vestibularorgans sind Sensoren für Linear- und Winkelbeschleunigungen. Das vestibuläre Labyrinth, das mit Endolymphe gefüllt ist, besteht aus **Sacculus**, **Utriculus** und drei **Bogengängen** (*Ductus semicirculares*) (Abb. 25.**1**). Die Sinneszellen des Vestibularapparates tragen ein langes Kinozilium und Stereozilien, die in eine gallertige Masse hineinragen und durch Bewegung dieser Masse abgeknickt werden. Dies ist der adäquate Reiz für die Sinneszellen. Sie sind synaptisch verbunden mit afferenten Fasern des N. vestibularis.

Sinnesepithelien des Vestibularapparats

Sacculus und Utriculus besitzen jeweils einen ovalen Epithelfleck (**Macula**) von ca. 2 mm Länge, der das übrige Epithel geringfügig überragt und mit Sinneszellen ausgestattet ist. In den Bogengängen ragt eine quer stehende Leiste der Lamina propria in das Lumen der Ampulle hinein (erweiterte Stelle des Bogengangs). Diese Leiste samt dem darauf sitzenden Sinnesepithel ist die **Crista ampullaris**. Die Bauweise der vestibulären Sinnesepithelien ist grundsätzlich überall gleich. Unterschiede betreffen vor allem die Geometrie und das mechanische Verhalten der gallertigen Masse, die über den Maculae (**Statokonienmembran**) und den Cristae ampullares (**Cupula**) liegt. Die Zusammensetzung der gallertigen Masse (Tectorine, Otogelin) ist ähnlich wie in der Tektorialmembran des Hörorgans.

Das Epithel besteht aus Sinnes- und Stützzellen (Abb. 25.**7**). Die Stützzellen durchspannen die ganze Höhe des Epithels und sind apikal mit den Sinneszellen durch Adhärenskontakte und Tight junctions verbunden. Jede **Sinneszelle** (**Haarzelle**) trägt apikal ein langes *Kinozilium* (mit Mikrotubuli in 9 × 2-plus-2-Anordnung) und ca. 80 **Stereozilien**. Letztere sind gleich gebaut und ähnlich angeordnet wie die Stereozilien auf den Haarzellen des Corti-Organs, aber viel länger (bis 60 µm). Kinozilium und Stereozilien ragen in die gallertige Masse hinein und sind durch **Tip links** verbunden. Bei Bewegungen der Gallerte wird das ganze Bündel ausgelenkt.

Zwei Typen von Sinneszellen können unterschieden werden. **Haarzelle Typ I**: Flaschenförmiger Zellleib, eingebettet in die kelchförmige Endigung der afferenten Nervenfaser. Dieser Endigung liegen Endknöpfe efferenter Axone an. **Haarzelle Typ II**: Zylindrischer Zellleib, dem basal verschiedene kleinere Nervenendigungen anliegen. Die funktionellen Unterschiede zwischen den beiden Zelltypen sind nicht ausreichend geklärt.

Die **Maculae von Sacculus und Utriculus** liegen annähernd in der Senkrechten bzw. in der Horizontalen. Sie sind mit einer **Statokonienmembran** (= Otolithenmembran) bedeckt. Diese besteht aus einer ebenen Gallertschicht, an deren Oberfläche Statokonien ($CaCO_3$-Kristalle) eingebettet sind. Die relativ schweren und daher trägen Statokonien (spezifisches Gewicht höher als das der Endolymphe) zerren bei Einwirkung von Linearbeschleunigungen an der Gallertmasse, was zu Scherbewegungen am Kinozilium und den Stereozilien führt. Die Haftung der Statokonienmembran (wie auch der Cupula, s.u.) am Epithel wird wahrscheinlich durch ein spezielles Protein (*Otogelin*) vermittelt.

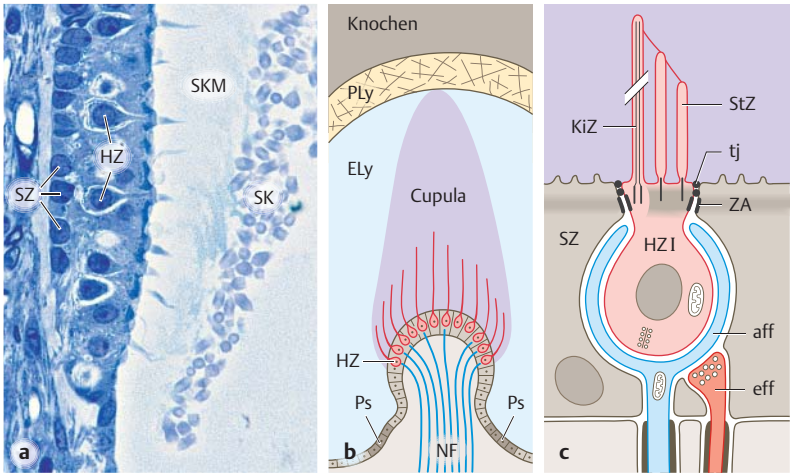


Abb. 25.7 **Vestibularapparat**. **a** **Macula sacculi** (Maus). **HZ**, Haarzellen. **SK**, Statokonien (= Otolithen). **SKM**, Statokonienmembran. **SZ**, Stützzellen. Semidünnschnitt, Toluidinblau. **b** **Crista ampullaris** (Schema). **ELy**, **PLy**, Endo- und Perilymphe. **NF**, Nervenfasern. **Ps**, Planum semilunatum mit „dunklen Zellen". **c** **Haarzelle Typ I** (EM-Schema). **KiZ** und **StZ**, Kino- und Stereozilien. **tj**, Tight junctions. **ZA**, Zonula adhaerens. **aff**, **eff**, Afferente und efferente Nervenendigungen. Vergr. 480fach (a).

Auf der **Crista ampullaris** sitzt die gallertige **Cupula**, sie ragt quer durch die Endolymphe bis zum Dach der Ampulla, ist dort befestigt und unterbricht dadurch die Lichtung der Ampulle vollständig. Bei Drehbeschleunigung des Kopfes in der Ebene eines betreffenden Bogenganges wird die Endolymphe aufgrund ihrer Trägheit weniger schnell bewegt als die befestigte Cupula. Diese wird dadurch entgegen der Drehrichtung ausgebeult, was zur Abknickung der Kinozilien und Stereozilien führt. An der Basis der Crista ampullaris liegt das **Planum semilunatum**, ein Bereich, der mit stark anfärbbaren Epithelzellen („dunkle Zellen") bedeckt ist. Diese ähneln in Struktur und Funktion den Marginalzellen der Stria vascularis und sind verantwortlich für die Sekretion der K^+-reichen Endolymphe im Vestibularorgan.

Für die afferente **Innervation** sind die dendritischen Fortsätze der Neurone im **Ganglion vestibulare** (am Boden des Meatus acusticus int.) zuständig. Es sind große, *bipolare* Ganglienzellen, deren Perikaryen bei vielen Säugern – aber nicht beim Menschen – myelinisiert sind. Ihre zentralwärts gerichteten (axonalen) Fortsätze bilden den Hauptteil des N. vestibularis.

Vestibularis-Schwannom („Akustikus-Neurinom"): Das Schwannom ist ein gutartiger Tumor der Schwann-Zellen, der grundsätzlich an jedem peripheren Nerven auftreten kann, am häufigsten jedoch am N. vestibularis. Entstehung im Meatus acusticus int., Ausdehnung in die hintere Schädelgrube (*Kleinhirn-Brückenwinkel-Tumor*). Frühsymptome: Gleichgewichtsstörungen und Hörminderung durch Kompression des N. cochlearis.

26 Auge

Das Auge befähigt den Menschen, elektromagnetische Strahlung mit Wellenlängen zwischen **400** und **750 nm** als Licht zu empfinden und Hell-/Dunkel-Kontraste sowie Farbkontraste wahrzunehmen. Der übergeordnete Begriff Sehorgan umfasst den Augapfel und seine Hilfseinrichtungen (unter anderem Augenlider und Tränenorgane). Im hinteren Abschnitt des Augapfels liegt der sensorische Apparat (Netzhaut), im vorderen sind die Licht-brechenden (dioptrischen) Einrichtungen lokalisiert.

Die **Wand des Augapfels** (*Bulbus oculi*) ist aus drei Schichten aufgebaut (Abb. 26.**1** und Tab. 26.**1**): Innere Augenhaut (Retina), mittlere Augenhaut (Uvea) (die nicht-epithelialen Anteile von Iris und Ziliarkörper sowie die Choroidea) und die äußere Augenhaut (Sklera und Kornea).

Anmerkung zur Sprachregelung: Bei Beschreibung der okulären Strukturen beziehen sich die Ortsangaben „innen“ und „außen“ stets auf das Zentrum des Bulbus.

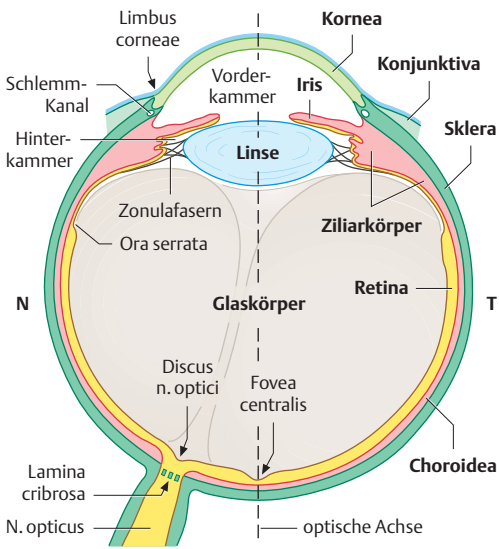


Abb. 26.**1** **Horizontalschnitt durch den Bulbus** (Schema). Innere Augenhaut (Abkömmlinge des Neuroektoderms): *gelb*. Mittlere Augenhaut: *rot*. Äußere Augenhaut: *grün*. Abkömmlinge des Oberflächenektoderms: *blau*. **N**, nasal. **T**, temporal.

Tab. 26.1 **Teile des Augapfels**

Innere Augenhaut

(*Tunica interna bulbi*, **Retina**)
Herkunft: Neuroektodermaler Augenbecher: äußeres Blatt, inneres Blatt

- *Pars optica retinae* (Netzhaut)
  - *Stratum pigmentosum*
  - *Stratum nervosum*
- *Pars caeca retinae*
  - Epithel des Ziliarkörpers: pigmentiertes Epithel, nicht-pigmentiertes Epithel
  - Epithel der Iris: vorderes Epithel, hinteres Epithel

Mittlere Augenhaut

(*Tunica vasculosa bulbi*, **Uvea**)
Herkunft: Kopfmesenchym (mit Ausnahme der Irismuskeln: Neuroektoderm)

- Ziliarkörper (*Corpus ciliare*, Strahlenkörper)
- *Iris* (Regenbogenhaut)
- *Choroidea* (Aderhaut)

Äußere Augenhaut

(Tunica fibrosa bulbi)
Herkunft: Kopfmesenchym (mit Ausnahme der Epithelien: Oberflächenektoderm)

- Kornea (Hornhaut, *Cornea*)
- Sklera (Lederhaut, *Sclera*)
- Konjunktiva (Bindehaut, *Conjunctiva*)

Weitere Strukturen im Innern des Bulbus

- Linse (Herkunft: Plakode im Oberflächenektoderm)
- Glaskörper (Herkunft: Mesenchym)

Übersicht über die Teile des Auges

Die **innere Augenhaut (Retina)** geht aus dem neuroektodermalen Augenbecher hervor (Abb. 26.**2**). In ihrem hinteren Teil (*Pars optica retinae*) setzen Sinneszellen Licht in elektrochemische Signale um. Nach neuronaler Verarbeitung innerhalb der Retina werden elektrische Signale über den Sehnerven zum Zwischenhirn geleitet. Der vordere Teil der Retina ist nicht lichtempfindlich (*Pars caeca retinae*). Er bildet einen zweischichtigen epithelialen Überzug auf dem Ziliarkörper und der Hinterfläche der Iris. Die Grenze zwischen den beiden Teilen der Retina liegt an der *Ora serrata*.

Zur **mittleren Augenhaut (Uvea)** gehören die nicht-epithelialen Teile von Iris und Ziliarkörper sowie die Choroidea. Im Zentrum der **Iris** liegt die Pupille als Öffnung, deren Weite durch glatte Muskeln der Iris nach Art einer Blende verstellt werden kann. Der **Ziliarkörper** sezerniert (mit seinem Epithel) das Kammerwasser und enthält den Akkommodationsmuskel (*M. ciliaris*). In der **Choroidea** liegt ein Gefäßgeflecht zur Versorgung der Netzhaut.

Die **äußere Augenhaut** stellt die undehnbare Hülle des Bulbus dar und ist im Verein mit dem Glaskörper und dem Kammerwasser für den intraokulären Druck und die Geometrie des Bulbus verantwortlich. Sie besteht aus der undurchsichtigen **Sklera** und der transparenten **Kornea**. Die Grenze zwischen beiden liegt am *Limbus*

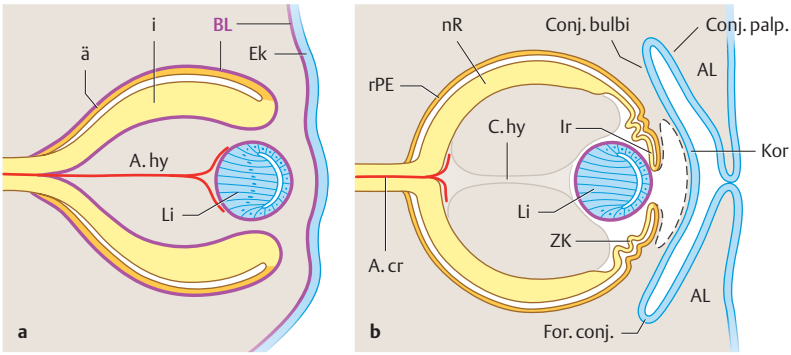


Abb. 26.**2** **Augenanlage in zwei unterschiedlichen Entwicklungsstadien**. Das äußere Blatt des Augenbechers (**ä**) wird im hinteren Augensegment zum retinalen Pigmentepithel (**rPE**), das innere Blatt (**i**) zur neuronalen Retina (**nR**). Im vorderen Augensegment liefern die Blätter des Augenbechers die Epithelien von Ziliarkörper (**ZK**) und Iris (**Ir**). Abkömmlinge des Oberflächenektoderms (**Ek**) *blau:* Linse (**Li**), Epithel von Kornea (**Kor**) und Conjunctiva bulbi et palpebrae. Mesenchym: *grau*. **A. hy**, A. hyaloidea. **A. cr**, A. centralis retinae. **AL**, Augenlid. **C. hy**, Canalis hyaloideus. **For. conj.**, Fornix conjunctivae. Basallaminae (**BL**) *violett* (in **b** zum Teil weggelassen).

corneae. Der vordere Teil der Sklera ist von **Konjunktiva** (Bindehaut) überzogen. Die Epithelien von Konjunktiva und Kornea gehen am Limbus corneae ineinander über. Die *Conjunctiva bulbi* schlägt im *Fornix conjunctivae* in die *Conjunctiva palpebrae* um.

Bevor das Licht die Sinneszellen der Retina erreicht, durchquert es mehrere **Licht-brechende Medien:** Kornea, Kammerwasser, Linse, Glaskörper. Unter ihnen zeichnet sich die **Linse** dadurch aus, dass ihre Brechkraft je nach Bedarf durch Formänderung variiert werden kann (*Akkommodation*). Hierfür sind vor allem der M. ciliaris und die physikalischen Eigenschaften der Linse selbst verantwortlich. Die Linse ist mittels der *Zonulafasern* am Ziliarkörper aufgehängt. Der **Glaskörper** ist eine durchsichtige, gelatinöse Extrazellulärmasse. Er hilft mit, die Linse und das innere Blatt (*Stratum nervosum*) der Retina vor Lageveränderungen zu bewahren.

Zwischen Kornea und Iris liegt die **Vorderkammer**, hinter der Iris die Hinterkammer. Beide stehen über die Pupille miteinander in Verbindung und sind mit **Kammerwasser** gefüllt. Diese Flüssigkeit wird kontinuierlich vom Epithel des Ziliarkörpers in die Hinterkammer sezerniert, gelangt durch die Pupille in die Vorderkammer, sickert durch die Wand des **Kammerwinkels** in einen Ringkanal der Sklera (**Schlemm-Kanal**) und fließt von dort in venöse Blutgefäße ab.

Entwicklung des Auges. Aus dem Zwischenhirn wächst beidseits das **Augenbläschen** hervor, das sich später zum **Augenbecher** einstülpt. Aus den beiden Blättern des Bechers entsteht die innere Augenhaut (Abb. 26.**2**). An der Berührungsstelle von Augenbecher und Oberflächenektoderm schnürt sich das **Linsenbläschen** ab und wird in die Tiefe verlagert. Das Oberflächenektoderm liefert außerdem die Epithelien von Kornea und Konjunktiva. Die übrigen Teile der mittleren und äußeren Augenhaut sind überwiegend mesenchymalen Ursprungs. Die Linsenanlage wird von einem Blutgefäßnetz umsponnen (u. a. aus der *A. hyaloidea*), das später verschwindet. Der proximale Stumpf der Arterie wird später zur *A. centralis retinae.*

26.1 Äußere Augenhaut (Tunica fibrosa bulbi)

Kornea

Die Kornea (Hornhaut, *Cornea*) ist das durchsichtige Fenster des Bulbus (Dicke ca. 0,5 mm). Sie ist stärker gewölbt als die Sklera und am Limbus wie ein Uhrglas in die Sklera eingefalzt. Die Kornea besteht aus Epithel, Stroma und Endothel (Abb. 26.**3**). Sie ist **frei von Blutgefäßen**.

Das **Epithel** ist ein geschichtetes, unverhorntes Plattenepithel (ca. 6 Schichten), das die Vorderseite der Kornea bedeckt. Die Zellen sind durch Desmosomen (zur Basallamina Hemidesmosomen), Adhärens-Kontakte und Gap junctions verbunden. Die flachen, oberflächlichen Zellen tragen Mikroplicae und bilden durch Tight junctions eine **Diffusionsbarriere** gegenüber der Tränenflüssigkeit. Das

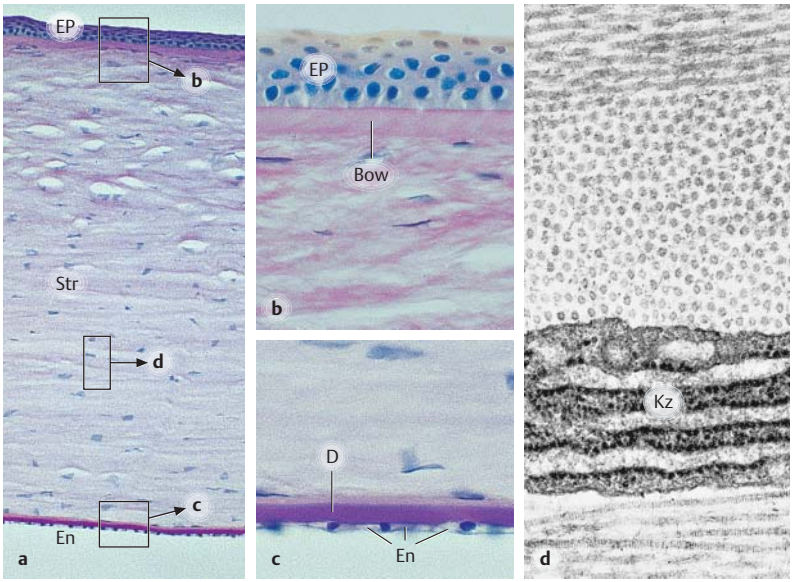


Abb. 26.3 **Kornea.** a–c (Mensch), PAS u. Hämatoxylin. d Ultrastruktur des Stromas (Ratte). **Ep**, Epithel. **Str**, Stroma. **En**, Endothel. **Bow**, Bowman-Membran. **D**, Descemet-Membran. **Kz**, Teil eines Keratozyten mit rauem ER. Beachte die regelmäßige Anordnung und das einheitliche Kaliber der Kollagenfibrillen im Stroma. Vergr. 88fach (a), 350fach (b,c), 34 000fach (d).

Epithel verhindert das Eindringen von Krankheitskeimen und beteiligt sich an der Regulation des Wassergehalts im Korneastroma (s.u.). Das Epithel wird von der Basalschicht aus innerhalb von 7 Tagen vollständig erneuert. Daher heilen reine Epitheldefekte rasch und ohne Narbe ab. Die **Stammzellen**, die lebenslang den Zellnachschub gewährleisten, sitzen am Limbus (von hier aus Migration auf die Kornea). Die Oberfläche des Kornea-Epithels (und ebenso des Konjunktivalepithels, S. 578) wird ständig durch den wässrigen **Tränenfilm** (S. 598) benetzt, dies ist absolute Vorbedingung für die Intaktheit von Kornea und Konjunktiva. Das Epithel ist reichlich mit **freien Nervenendigungen** versorgt und gehört zu den empfindlichsten Oberflächen des Körpers (Lidschlussreflex). Die Nervenfasern strahlen vom Limbus aus in die Kornea ein.

Das **Stroma** macht etwa 90 % der Hornhautdicke aus. Es enthält Kollagenfibrillen, Proteoglykane, Wasser und Fibroblasten (**Keratozyten**), die für den Auf- und Abbau der Kornea-spezifischen Extrazellulärmatrix verantwortlich sind. Der zellfreie, oberste Stromabereich (**Bowman-Membran**) erscheint lichtmikroskopisch homo-

gen und strukturlos. Er besteht aus durchflochtenen dünnen Kollagenfibrillen und stellt die Lamina fibroreticularis der epithelialen Basalmembran dar. Im überwiegenden Teil des Stromas sind die **Kollagenfibrillen** (vorwiegend Typ I) zu Lamellen gepackt, zwischen denen die Keratozyten liegen. Innerhalb einer Lamelle sind alle Fibrillen parallel angeordnet, von einer Lamelle zur andern ändert sich ihre Verlaufsrichtung. Der Raum zwischen den Kollagenfibrillen enthält **Proteoglykane**, die **Wasser** anziehen (u.a. das Kornea-spezifische Lumican, ein Keratansulfat-Proteoglykan, S. 125). Der durchschnittliche **Wassergehalt** im Stroma beträgt 75–80% des Gewichts.

Das **Endothel** bedeckt als einschichtige lückenlose Zelllage die Hinterfläche. Es haftet an einer dicken, ungewöhnlich zusammengesetzten Basalmembran (**Descemet-Membran**, Kollagen Typ VIII). Die Endothelzellen sind durch Tight junctions verbunden und bilden gegenüber der mit Kammerwasser gefüllten Vorderkammer eine **Diffusionsbarriere**. Das Endothel schafft durch Transport von Ionen aus dem Stroma einen osmotischen Gradienten für Wasser (Aquaporine) in Richtung Vorderkammer und hält dadurch den Wassergehalt im Korneastroma unter Kontrolle. Das Endothel ist hauptverantwortlich für die **Kornea-Transparenz**, da diese vom Wassergehalt der Extrazellulärmatrix abhängt (s.u.).

Die **Ernährung** der Kornea erfolgt durch Diffusion aus drei Richtungen: (a) von hinten aus dem Kammerwasser; (b) von der Peripherie aus den konjunktivalen Blutgefäßschlingen am Limbus; (c) von vorn aus dem Tränenfilm (S. 598).

Die **Transparenz des Korneastromas** beruht im Wesentlichen darauf, dass die Abmessungen des **Kollagenfibrillen-Gitterwerks** in einem bestimmten Verhältnis zu den Wellenlängen des sichtbaren Lichtes stehen. Die Fibrillen haben einen einheitlichen Durchmesser (30 nm) und sind in regelmäßigen, definierten Abständen angeordnet. Diese sind abhänging vom **Wassergehalt** (**Quellungszustand**) der proteoglykanreichen Matrix. Der Wassergehalt wiederum ergibt sich aus dem Gleichgewicht zweier gegenläufiger Mechanismen: (a) Wasseranziehung durch die **Proteoglykane**; (b) Herauspumpen von Wasser durch das **Endothel** und in geringerem Maße durch das Epithel. Erhöhter Wassergehalt führt zur Kornea-Trübung.

Das **Endothel** ist praktisch nicht regenerationsfähig. Wenn Zellen verloren gehen (Entzündungen, Verletzungen), werden die überlebenden Zellen breiter, um die Fläche zu decken. Bei Unterschreiten einer kritischen Zelldichte (Zellzahl pro Fläche, am Patienten mittels des **Endothel-Mikroskops** direkt zu ermitteln), reicht die Pump-Kapazität nicht mehr aus und die Kornea wird trübe. – Bei der **Hornhaut-Transplantation** wird ein Korneascheibchen eines Organspenders dem Empfängerauge in gebührendem Abstand vom Limbus (Blutgefäßschlingen!) eingenäht. Wenn die Kornea des Empfängers (wie normalerweise) **gefäßfrei** ist, entfallen weitgehend die immunologischen Probleme, mit denen andere Organübertragungen verbunden sind. Für die Transplantationstauglichkeit des Hornhautscheibchens ist der Zustand des **Endothels** entscheidend.

Konjunktiva und Sklera

Der vordere Bereich der Sklera (Lederhaut, *Sclera*) ist von außen als das „Weiße des Augapfels" zu sehen. Allerdings liegt die Sklera nicht frei, sondern schimmert durch die **Konjunktiva** (Bindehaut, *Conjunctiva bulbi*) hindurch. Das *Epithel* der Konjunktiva (mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel) ist die Fortsetzung des Korneaepithels. Das *Stroma* (*Tela subconjunctivalis*) besteht aus lockerem Bindegewebe. Es enthält Zellen der Abwehr, Mastzellen und reichlich Blutgefäße, die am Limbus corneae ein Randschlingennetz bilden.

Vom Limbus corneae aus können bei entzündlichen Hornhauterkrankungen Leukozyten in das Korneastroma einwandern oder sogar Blutgefäße in die Kornea einsprossen. – Bei vermehrter Blutfüllung der konjunktivalen Gefäße (infolge einer Entzündung der Bindehaut, **Konjunktivitis**) erscheint die Konjunktiva gerötet („rotes Auge").

Die **Sklera** besteht aus straffem geflechtartigem Bindegewebe und hält dem intraokulären Druck (15 mmHg) stand. Am Durchtritt des Sehnerven ist die Sklera siebartig durchbrochen (*Lamina cribrosa*) und setzt sich in die Dura-Hülle des Sehnerven fort (Abb. 26.**1**). Dass die Sklera nicht wie die Kornea durchsichtig ist, liegt an der Extrazellulärmatrix (Kaliber der Kollagenfibrillen uneinheitlich, Fibrillenpackung weniger regelmäßig, anderes Proteoglykanmuster) und am niedrigeren Wassergehalt (ca. 65% des Gewichts).

Die Sklera ist maßgebend für die Geometrie des Bulbus, insbesondere für die Länge der optischen Achse. Abweichungen von der Norm führen bei normaler Beschaffenheit der Licht-brechenden Medien zu Fehlsichtigkeit. Zu langer Bulbus: Kurzsichtigkeit (**Myopie**). Zu kurzer Bulbus: Weitsichtigkeit (**Hyperopie**).

26.2 Licht-brechende Strukturen im Bulbus

Linse

Die Linse (*Lens*) ist ein **rein epitheliales Organ** ektodermalen Ursprungs (Abb. 26.**2**). Ihre Form ist bikonvex, ihre Vorderfläche ist weniger stark gekrümmt als die Hinterfläche. Beide Flächen treffen sich am **Äquator** (Abb. 26.**4**). Die Mittelpunkte der Flächen sind der **vordere** bzw. **hintere Pol**. Die Hauptmasse der Linse besteht aus einem kompakten System von **Linsenfasern** mit einem Minimum an Extrazellulärraum dazwischen. Linsenfasern sind stark elongierte (bis 12 mm) *vitale Zellen*, die meisten ohne Kern und Zellorganellen. Die Linsenvorderfläche (nur diese) ist vom einschichtigen **Linsenepithel** bedeckt. Seine Zellen sind im zentralen Bereich flach bis kubisch, in der Peripherie der Vorderfläche dagegen zylindrisch. Die zylindrischen Zellen bleiben lebenslang teilungsfähig (*germinative Zone*). Die Linse ist vollständig von der **Linsenkapsel**, einer besonders dicken **Basallamina**, umschlossen.

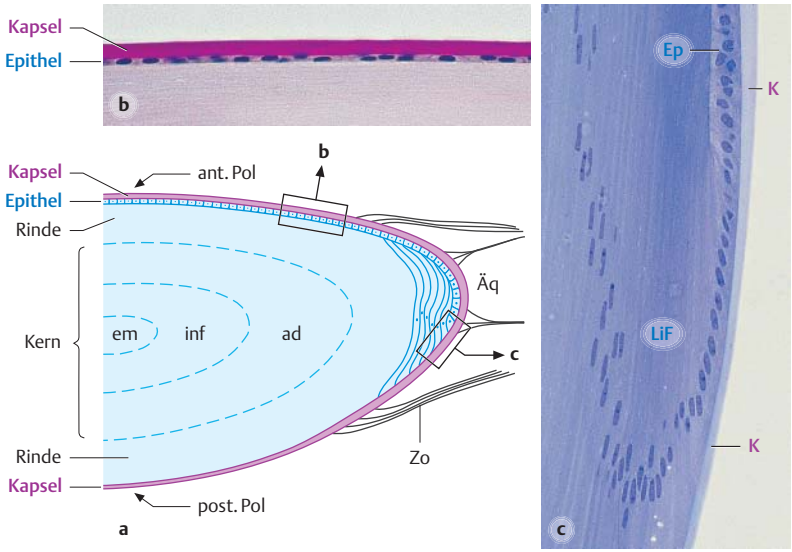


Abb. 26.4 **Linse.** a Horizontalschnitt (Schema): anteriorer und posteriorer Pol, Äquator (**Äq**), Kern (aus embryonalem, infantilem und adultem Anteil), Rinde. Im Äquatorbereich strahlen die Zonulafasern (**Zo**) in die Kapsel ein. Nur die Vorderfläche trägt Epithel, aber die ganze Linse ist von Kapsel umgeben. b Linsenepithel und Kapsel im histologischen Schnitt (Mensch; PAS u. Hämatoxylin). c Linsenäquator im Semidünnschnitt (Ratte; Toluidinblau). **K**, Kapsel. **Ep**, Epithel. **LiF**, neu entstandene Linsenfasern (Linsenzellen), die noch einen Kern besitzen. Vergr. 350fach (b) und 200fach (c).

Die Linse wird durch **Zonulafasern** in Position gehalten. Diese sind um den Äquator herum in der Linsenkapsel verankert und ziehen zum Ziliarkörper. Bei Erschlaffung ihres Aufhängeapparates nimmt die Linse, ihrer Eigenelastizität folgend, eine stärkere Krümmung an. Dadurch erhöht sich ihre Brechkraft (**Nahakkommodation**). Über die aktiven Kräfte bei der Akkomodation s. S. 584.

Die **Transparenz** der Linse beruht auf der hohen intrazellulären Konzentration an speziellen löslichen Proteinen (Crystallin-Proteine) in den Linsenfasern und dem definierten intrazellulären Wassergehalt (nur 65% des Gewichts gegenüber 75–80% im Zytoplasma üblicher Zellen), der durch das vordere Linsenepithel mittels Ionenpumpen reguliert wird. Die **Ernährung** geschieht durch Diffusion vom Kammerwasser aus. Der Diffusionsweg verläuft vorwiegend transzellulär über **Gap junctions** und **Wasserkanäle** (Aquaporine).

Entwicklung und Binnenstruktur der Linse. Die Struktur der Linse ist am besten aus ihrer **Entwicklung** zu verstehen (Abb. 26.**2**). Das über dem Augenbecher-Rand liegende Oberflächenektoderm stülpt sich zum Linsengrübchen ein, das sich dann zum **Linsenbläschen** schließt und unter die Oberfläche verlagert wird. Das Linsenbläschen ist von einer *Basallamina* (spätere *Linsenkapsel*) umgeben. Das Vorderwandepithel des Linsenbläschens bleibt flach und einschichtig (das spätere *Linsenepithel*). Die Zellen der Hinterwand dagegen differenzieren sich zu langen, sagittal ausgerichteten Elementen, den *primären Linsenfasern*, die bald den Zellkern und die meisten Zellorganellen verlieren. Sie füllen den Hohlraum des Linsenbläschens aus und bilden somit den *embryonalen Linsenkern*. Das **Wachstum** der Linse ist ein Vorgang, der in der geschlossenen Linsenkapsel lebenslang weiter läuft. Von der germinativen Zone des Epithels wandern die neu entstandenen Zellen langsam zum Äquator und beginnen hier mit der Differenzierung zu *sekundären Linsenfasern*. Dabei werden sie durch nachfolgende Zellen fortwährend nach innen unter das Epithel abgedrängt, verlängern sich und lagern sich dem schon vorhandenen Linsenkern auf. Daher besteht der **Linsenkern** des Erwachsenen aus mehreren Schalen, die man – von innen nach außen – als embryonalen, infantilen, juvenilen und adulten Kern bezeichnet. Die **Linsenrinde** besteht aus den jüngsten Linsenfasern und ist weicher als der Kern. Bezüglich der *Zellkinetik* unterscheidet sich die Linse von anderen epithelialen Organen: es kommen fortwährend neue Linsenfasern hinzu, aber es findet kein Zellaustausch statt. Alle Linsenfasern bleiben lebenslang bestehen (und müssen durchsichtig bleiben).

Die Linsenfasern sind auf ihrer ganzen Länge druckknopfartig miteinander verzahnt. Mit ihren Enden treffen sich die Linsenfasern in Nähe des vorderen bzw. hinteren Pols unter Bildung der **Linsennähte**. Diese sind so angeordnet, dass sich daraus je eine Y-förmige Struktur ergibt (vorderer und hinterer **Linsenstern**, am Lebenden bei der Spaltlampenuntersuchung sichtbar). Alle Zellelemente der Linse sind durch ungewöhnlich zahlreiche *Gap junctions* untereinander verbunden (**Connexine** 46 und 50, S. 40) und besitzen Wasserkanäle (**Aquaporine** 0 und 1).

Mit zunehmendem Alter verändert sich die Linse: Ihre Elastizität nimmt ab, sodass sich die Akkommodationsbreite verringert (**Alterssichtigkeit**). Durch Abnahme des intrazellulären Wassergehalts verändert sich der physikalische Zustand der Crystalline, was zu Trübungen führt (**Grauer Star**, Cataracta senilis); Behandlung durch operatives Entfernen von Linsenkern und -rinde, Ersatz durch eine Kunststofflinse. Dabei bleibt die Kapsel mit Ausnahme der zentralen vorderen Portion erhalten und dient als Lager für die Ersatzlinse (Katarakt-Operation: in Deutschland heute die häufigste Operation überhaupt).

Glaskörper

Der Glaskörper (*Corpus vitreum*) füllt den Raum zwischen Linse und Netzhaut aus (Abb. 26.**1**). Er stabilisiert die Form des Bulbus und wirkt einer Ablösung der Netzhaut entgegen (s.u.). Der Glaskörper ist eine viskose gelatinöse Masse. Sie besteht zu 99% aus Wasser, in dem **Hyaluronan** gelöst ist (Synthese im nicht-pigmentierten Epithel der Pars plana des Ziliarkörpers, s.u.). Außerdem enthält der Glaskörper einige Makrophagen (**Hyalozyten**) und ein lockeres Netz aus sehr dünnen Kollagenfibrillen (u.a. Typ II, vgl. Tab. 8.**1** auf S. 122), die vor allem in der Peripherie angereichert sind (**„Glaskörpergrenzmembran“**). Diese heftet den Glaskörper (meist

nur locker) an die innere Oberfläche der Netzhaut. Ziemlich fest ist diese Verankerung im Bereich der Ora serrata und um die Sehnervenpapille herum. Zentral wird der Glaskörper in sagittaler Richtung vom *Canalis hyaloideus* durchzogen (Abb. 26.**2b**). Dies ist eine Verdichtungszone, in der während der Embryonalzeit die A. hyaloidea verlief.

Bei älteren Menschen kommt es zu lokaler Verflüssigung des Glaskörpers und danach häufig zur hinteren **Glaskörperabhebung**. Ist diese nur partiell, so können an den verbliebenen retinalen Anheftungsstellen abnorme Zugkräfte auf die Retina einwirken. Gefahr: Einrisse und nachfolgend Ablösung des Stratum nervosum retinae (**Netzhautablösung**, Erblindungsgefahr).

26.3 Mittlere Augenhaut (Uvea)

Die mittlere Augenhaut (*Tunica vasculosa bulbi*) – in der Klinik meist als **Uvea** bezeichnet – besteht aus Choroidea, Ziliarkörper und Iris. Das Gefäßsystem der Uvea, das von sämtlichen *Aa. ciliares* (Äste der A. ophthalmica) gespeist wird, dient als „Verteiler" für die Versorgung der meisten Bulbusanteile (außer den inneren Netzhautschichten und der Konjunktiva). Der Abfluss des Blutes verläuft vorwiegend über die Vortexvenen (*Vv. vorticosae*), die die Sklera durchbrechen, in die Vv. ophthalmicae.

Choroidea

Die Choroidea (Aderhaut) ist der hintere Teil der Uvea. Hier liegen die Blutgefäße zur Versorgung der äußeren Retinaschichten und die **Bruch-Membran**. Das bindegewebige Stroma ist reich an Melanozyten (Abb. 26.**5b**).

Schichten der Choroidea. Nach dem Kaliber der Blutgefäße sind von außen nach innen drei Schichten zu unterscheiden: (1) Die bindegewebsreiche *Lamina suprachoroidea* führt die groben Verzweigungen der Aa. ciliares post. breves. (2) In der *Lamina vasculosa* liegen Arteriolen. (3) Die **Choriokapillaris** (*Lamina choroidocapillaris*) enthält ein flaches Netz aus weitlumigen Kapillaren (Endothel *fenestriert*), am dichtesten ist es unter der Fovea centralis. Vorn endet das Netz an der Ora serrata.

Die **Bruch-Membran** (*Complexus basalis*) liegt im gesamten hinteren Augenabschnitt als 2 µm dicke Matte aus Extrazellulärmaterial zwischen Choriokapillaris und Retina (Abb. 26.**10**, S. 590) und unterlagert auch noch das Epithel der Pars plana des Ziliarkörpers (s.u.). Sie enthält ein **Netz aus elastischen Fasern**, das außen und innen je von einem Netz aus Kollagenfibrillen flankiert ist. Außerdem zählen die Basallaminae der choroidalen Kapillaren (außen) und des retinalen Pigmentepithels (innen) zur Bruch-Membran. Wichtige Funktionen der Bruch-Membran: (1) stabile, faltenfreie Unterlage für die Netzhaut; (2) „Antagonist" des M. ciliaris (s. Akkomodation, S. 584).

Ziliarkörper

Der Ziliarkörper (*Corpus ciliare*, Strahlenkörper) sezerniert das Kammerwasser (Leistung des Epithels) und enthält den M. ciliaris für die Akkommodation. Der Ziliarkörper liegt anterior von der *Ora serrata*, einer gezackten Linie, die die Grenze zwischen Pars optica und Pars caeca der Retina markiert (Abb. 26.**5**). Der Ziliarkörper gliedert sich in einen mehr ebenen Teil (**Pars plana**) und einen Teil mit aufgeworfenem Relief (**Pars plicata**). Letzterer besitzt etwa 70 kleine Wülste (**Ziliarfortsätze**, *Processus ciliares*), die von dorsal gesehen wie ein Strahlenkranz um den Äquator der Linse herum angeordnet sind. Im Horizontalschnitt durch den Bulbus erscheint die Pars plicata als dreieckiges Profil posterior von der Iriswurzel (Abb. 26.**6**). Der Ziliarkörper ist reich an Blutgefäßen, die Ziliarfortsätze enthalten weitlumige Kapillaren mit *gefenstertem* Endothel.

Der Ziliarkörper wird vom zweischichtigen **Ziliarepithel** bedeckt. Entsprechend seiner Entstehung aus den beiden Blättern des Augenbechers sind die beiden Schichten mit ihren apikalen Polen gegeneinander gerichtet (hier viele mechanische Haftkontakte), und auf beiden Seiten des Epithels liegt eine Basallamina (Abb. 26.**7**). Die äußere Schicht enthält Melanosomen (pigmentiertes Epithel, **PE**), die innere Schicht ist das nicht-pigmentierte Epithel (**NPE**). Das Ziliarepithel im Bereich der Pars plicata sezerniert das **Kammerwasser** (S. 586).

An der Basallamina des NPE von Pars plana und Pars plicata (hier in den Tälern zwischen den Fortsätzen) sind die Aufhängebänder der Linse (**Zonulafasern**, *Zonula ciliaris*) verankert. Sie setzen sich aus **Fibrillin**-Mikrofibrillen (S. 127) zusammen

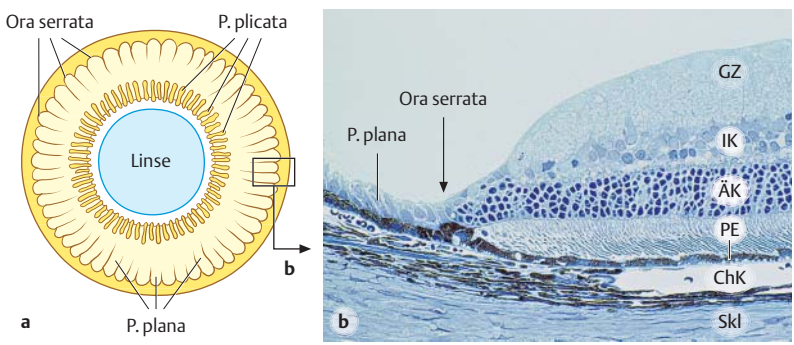


Abb. 26.**5** **a** **Ora serrata und Ziliarkörper** (mit Pars plana und Pars plicata) von hinten gesehen (Schema). **b** Ora serrata im Semidünnschnitt (Toluidinblau); Rattenauge. Der Pfeil weist auf den Übergang zwischen Pars caeca und Pars optica der Retina. Pars plana mit nicht-pigmentiertem und pigmentiertem Epithel. **Skl**, Sklera. **ChK**, Choriokapillaris. **PE**, retinales Pigmentepithel. **ÄK**, äußere Körnerschicht. **IK**, innere Körnerschicht. **GZ**, Ganglienzellschicht. Vergr. 200fach (b).

und werden wahrscheinlich von dem NPE der Pars plana synthetisiert. Sie ziehen in Bündeln zur Gegend des Linsenäquators und strahlen in die Linsenkapsel ein.

Der größte Teil des Ziliarkörpers, mit Ausnahme der Ziliarfortsätze, wird vom **M. ciliaris** eingenommen. Er besteht aus Zügen von glatten Muskelzellen, die meridional (Brücke-Muskel), radiär und zirkulär (Müller-Muskel) angeordnet sind. Der M. ciliaris entspringt hauptsächlich vom Sklera-Sporn (S. 586), seine meridionalen

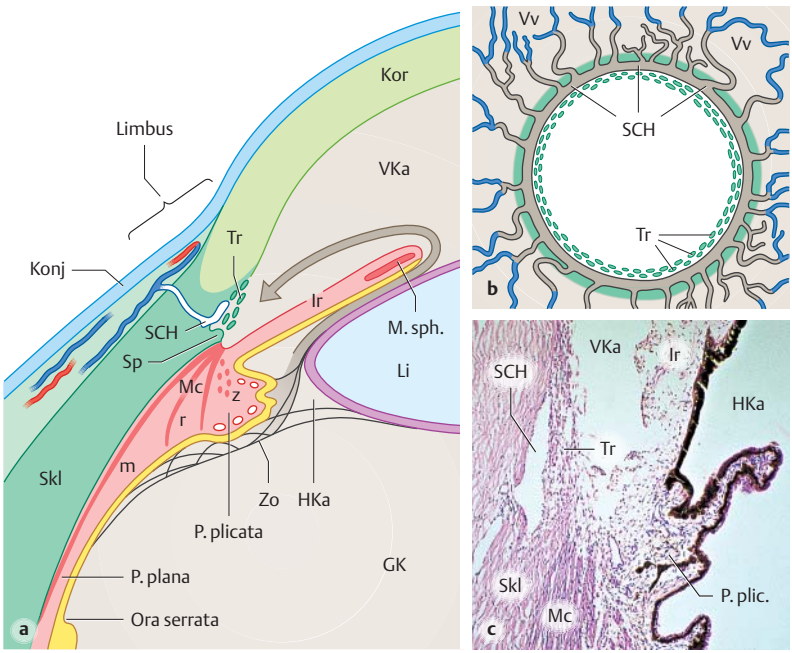


Abb. 26.6 **Kammerwinkel und seine Umgebung.** **a** Schema. Farben wie in Abb. 26.**1**. Der Winkel wird von Kornea (**Kor**), Iris (**Ir**) und Sklera (**Skl**) begrenzt. **Li**, Linse. **GK**, Glaskörper. Der *graue Pfeil* deutet die Flussrichtung des Kammerwassers von der Hinterkammer (**HKa**) in die Vorderkammer (**VKa**) an. Durch das Trabekelwerk (**Tr**) gelangt es zum Schlemm-Kanal (**SCH**) und von dort in die episkleralen Venen. Am Sklerasporn (**Sp**) ist einerseits der M. ciliaris (**Mc**) mit seinen meridionalen (**m**), radiären (**r**) und zirkulären (**z**) Anteilen und andererseits das Trabekelwerk befestigt. Die Zonulafasern (**Zo**) verlaufen vom Ziliarepithel (*gelb*) zur Linsenkapsel (*violett*). **Konj**, Konjunktiva-Epithel. Im subkonjunktivalen Bindegewebe Blutgefäße, am Limbus Gefäßschlingen. **b** **Schlemm-Kanal** (Schema) als Ringkanal dargestellt. Er ist vom Trabekelwerk und vom Bindegewebe der Sklera (*grün*) flankiert. Er wird durch zahlreiche Abflusskanälchen entsorgt, die Anschluss an die episkleralen Venen (**Vv**) haben. **c** Kammerwinkel im histologischen Schnitt, menschliches Auge; HE. Vergr. 50fach.

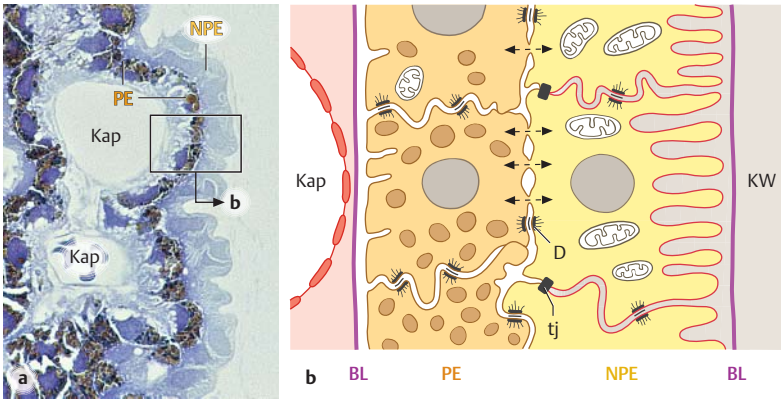


Abb. 26.7 **Ziliarepithel** (auf einem Ziliarfortsatz der Pars plicata) als Ort der Kammerwassersekretion. **a** Semidünnschnitt (Toluidinblau, Rattenauge). **PE**, pigmentiertes Epithel. **NPE,** nicht-pigmentiertes Epithel. **Kap**, weitlumige Kapillare. Vergr. 560fach. **b** Ultrastruktur des Ziliarepithels (Schema). **BL**, Basallaminae des Ziliarepithels. Die basolaterale Zellmembran des NPE (*rot*) ist Sitz der sehr aktiven Na^+/K^+-ATPase, der treibenden Kraft für die Sekretion des Kammerwassers (**KW**). **tj**,Tight junctions zwischen den NPE-Zellen (Blut-Kammerwasser-Schranke). Die durchbrochenen Pfeile deuten Gap Junctions zwischen den Zellen der beiden Epithelschichten an. **D**, Desmosom.

Anteile enden im Stroma der Choroidea (u.a. an der Bruch-Membran) und an der Innenfläche der Sklera. Der Muskel wird durch den **Parasympathikus** innerviert.

Akkommodation. Das Scharfsehen in der Nähe (**Nahakkommodation**) kostet Muskelarbeit, das Sehen in die Ferne (**Fernakkomodation**) ist „kostenlos". Beim ruhenden (in die Ferne blickenden) Auge stehen die Zonulafasern unter Spannung und die Linse ist abgeflacht. Hierfür sind die **passiven Zugkräfte** der Choroidea (**Bruch-Membran**) und Sklera verantwortlich, die auf den Ziliarkörper einwirken und durch das Ziliarepithel auf die Zonulafasern übertragen werden. Bei der Nahakkommodation arbeitet der **M. ciliaris** diesen passiven Kräften entgegen: Durch Verkürzung der meridionalen und radiären Muskelanteile wird der Ziliarkörper etwas nach vorn gezogen, durch die zirkulären Anteile wird er dem Linsenäquator entgegengewölbt. Hierdurch erschlaffen die Zonulafasern, die Krümmung und damit die Brechkraft der Linse nehmen zu. Lässt der Muskeltonus nach, gewinnen die passiven Rückstellkräfte die Oberhand und die Linse wird wieder flach. Die Akkommodation wird reflektorisch gesteuert.

Bei genetisch bedingter Defizienz der Fibrillin-Synthese (**Marfan-Krankheit**, S. 127) sind die Zonulafasern mechanisch insuffizient. Es kommt zu Lageveränderungen der Linse (Linsenluxation) und die Linse hat Kugelform (Fernakkommodation behindert, Myopie).

Iris

Die Iris (Regenbogenhaut) ist der vorderste Teil der Uvea. Die Hinterfläche der Iris ist pigmentiert und lichtundurchlässig. Die Iris bildet eine Lochblende vor der Linse. Die Weite der zentralen Öffnung (*Pupille*) kann mithilfe der Irismuskulatur verändert werden (Durchmesser 1–8 mm).

Die unebene *Vorderfläche* trägt eine lückenhafte Bedeckung aus platten Fibroblasten und Melanozyten. Das **Stroma** besteht aus sehr lockerem, kollagenem Bindegewebe. Darin eingebettet liegen Fibroblasten, Melanozyten, Makrophagen, ein dichtes Gefäßnetz (Kapillaren mit kontinuierlichem Endothel) sowie der M. sphincter pupillae (s.u.). Das zweischichtige **Irisepithel** (Abb. 26.**8**) auf der *Hinterfläche* leitet sich vom Augenbecher ab. Anders als beim Ziliarepithel sind hier beide Schichten pigmentiert. Die vordere (äußere) Schicht hat zugleich Muskeleigenschaften (*Myoepithel*), sie stellt den radiär ausgerichteten **M. dilatator pupillae** (Pupillenerweiterung, Innervation: *Sympathikus*). In Nähe der Pupille liegt der ringförmige **M. sphincter pupillae** (Pupillenverengung, Innervation: *Parasympathikus*). Die Einstellung der Pupillenweite erfolgt reflektorisch (Lichtreaktion, Naheinstellungsreaktion).

Die **Augenfarbe** ist von der Zahl und dem Melaningehalt der Melanozyten im Stroma abhängig: Bei starker Pigmentierung im Stroma erscheint die Iris braun. Beschränkt sich dagegen die Pigmentierung vorwiegend auf das Irisepithel, so erscheint dies, durch das Stroma hindurch betrachtet, nicht braun sondern blau.

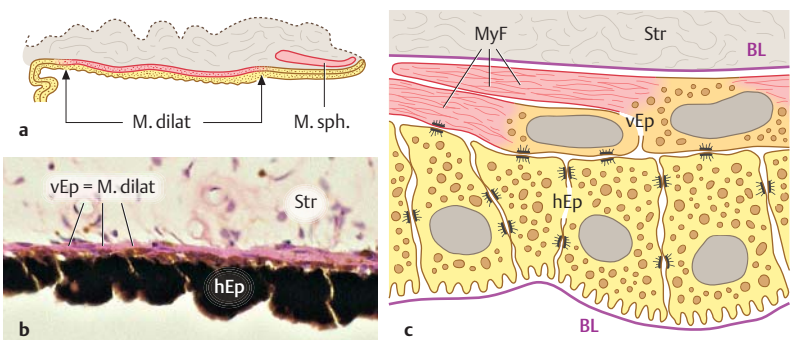


Abb. 26.**8** **Iris** im Schnitt. **a** Schema. Hinterfläche von pigmentiertem Epithel bedeckt. Pfeile deuten die Ausdehnung des M. dilatator pupillae an. **M. sph.**, M. sphincter pupillae. **b** Hinterfläche im histologischen Schnitt, menschliches Auge; H.E. **hEp**, hinteres Epithel, stark pigmentiert. **vEp**, vorderes Epithel, ebenfalls pigmentiert, außerdem den M. dilatator pupillae verkörpernd. **Str**, Stroma. **c** Ultrastruktur des Irisepithels (Schema). Das vordere Epithel enthält Myofilamente (**MyF**). **BL**, Basallamina. Vergr. ca. 13fach (a), 175fach (b).

26.4 Augenkammern, Kammerwassersekretion und Kammerwinkel

Die Grenze der **Hinterkammer** (Abb. 26.**6**) wird vorn von der Iris, hinten vom Glaskörper, zur Mitte von der Linse und seitlich vom Ziliarkörper gebildet. Die **Vorderkammer** wird vorn durch die Kornea, hinten durch die Iris und die Linse begrenzt. Das **Kammerwasser** (ca. **0,3 ml** pro Auge) wird kontinuierlich vom Epithel der Ziliarfortsätze in die Hinterkammer sezerniert (ca. **0,15 ml/h**), fließt zwischen den Zonulafasern hindurch und gelangt zwischen Linse und Iris durch die Pupille in die Vorderkammer. Über ein Abflusssystem im Kammerwinkel verlässt es die Vorderkammer und gewinnt Anschluss an venöse Blutgefäße. Das Kammerwasser ernährt Linse und Kornea, es wird **alle zwei Stunden ausgetauscht**.

Kammerwasser ist eine klare Flüssigkeit mit ähnlicher Zusammensetzung wie der Liquor cerebrospinalis (S. 202). Bezüglich des Transports von Ionen, Glucose und Aminosäuren sowie bezüglich der Barrierefunktion für Proteine und andere im Blut gelöste Stoffe entsprechen das Ziliarepithel und das Epithel des Plexus choroideus einander, auch wenn sie sich histologisch unterscheiden.

Die beiden Schichten des **Ziliarepithels** sind durch **Gap junctions** verbunden und können bezüglich der Ionenströme wie *eine* Schicht betrachtet werden (Abb. 26.**7**). An der Kammerwassersekretion ist vor allem das **NPE** aktiv beteiligt. Seine Zellen sind durch **Tight junctions** verbunden; die basale (zum Kammerwasser gerichtete) Membran ist stark aufgefaltet und besonders reich an **Na^+/K^+-ATPase**. Apikale und basolaterale Membran des NPE sind mit Wasserkanälen (**Aquaporin 1 und 4**) ausgestattet.

Über die Mechanismen der **Kammerwassersekretion** besteht folgende Vorstellung: Na^+ und Cl^- gelangen durch mehrere Transporter (u.a. ein Cl^-/HCO_3^--Antiporter; Bereitstellung von HCO_3^- durch die *Carboanhydrase* des PE) vom Stroma (Blutseite) des Ziliarkörpers in das PE und durch die Gap junctions in das NPE. Von dort wird Na^+ durch die ATPase in die Hinterkammer gepumpt, Cl^- tritt durch einen Kanal in die Hinterkammer aus, Wasser folgt aufgrund des osmotischen Gradienten durch die Aquaporinporen nach.

Der **Kammerwinkel** (Iridokornealwinkel) wird von Iris, Kornea und zu einem kleinen Teil von Sklera begrenzt (Abb. 26.**6**). Im skleralen Anteil der Winkelbegrenzung liegt der **Schlemm-Kanal** (*Sinus venosus sclerae),* eine Art Ringdrainage-Rohr, verborgen. Unmittelbar innen vom Schlemm-Kanal weist die Sklera einen Verstärkungsring auf, der im Schnitt wie ein Sporn aussieht (**Sklera-Sporn**). Von ihm entspringt nach hinten der M. ciliaris, nach vorne ist ein System von **Trabekeln** an ihm befestigt; das sind flache, fenestrierte Bindegewebszüge, die von Mesothelzellen (Fortsetzung des Korneaendothels) überzogen sind. Durch die Spalten zwischen den Trabekeln (*Fontana-Räume*) sickert das Kammerwasser bis an den Schlemm-Kanal, der das Kammerwasser aufnimmt. Von hier aus gelangt es durch Abflusskanälchen, die die Sklera durchbrechen, in die episkleralen Venen. Ein kleinerer Teil (ca. 15%) des Kammerwassers wird vom Kammerwinkel aus direkt in die

Extrazellulärräume von Uvea und Sklera und von dort aus in die Vortexvenen abgeleitet (**uveoskleraler Abflussweg**).

Der Weg des Kammerwassers in die episkleralen Venen ist eine Einbahnstraße, da der **Augeninnendruck** (der intraokuläre Druck, **IOD**, durchschnittlich **15 mm Hg**) höher ist als der Druck in den episkleralen Venen (9 mmHg). Die Geometrie der Spalträume zwischen den Trabekeln wird durch Kontraktion des M. ciliaris so verändert, dass der Abfluss des Kammerwassers erleichtert wird. Auf die mögliche Schädigung des Sehnerven durch erhöhten IOD wird auf S. 594 hingewiesen.

26.5 Retina (Netzhaut)

Die Pars optica retinae kleidet den hinteren Abschnitt des Bulbus aus. Bei der ophthalmologischen Untersuchung des zentralen Retinabereiches am Patienten („Augenhintergrund", Fundus) fallen außer den Blutgefäßen (Äste der *A. centralis retinae* und zugehörige Venen) zwei Stellen besonders auf: Die **Papille** (*Discus* oder *Papilla nervi optici*, Durchmesser ca. 1,7 mm, Austrittstelle des Sehnerven) und die temporal davon gelegene **Macula lutea** mit einer trichterförmigen Vertiefung in der Mitte, **Fovea centralis** (Bereich des schärfsten Sehens, S. 591).

Entwicklung. Die Retina ist nach Herkunft und Organisation ein vorgeschobener Hirnanteil. Sie entwickelt sich aus den beiden Blättern des Augenbechers (Abb. 26.**2**). Das äußere (zur Skleraseite gelegene) Blatt wird zum einschichtigen retinalen Pigmentepithel (**Stratum pigmentosum)**. Das innere (zur Glaskörperseite gelegene) Blatt entwickelt sich zu einem komplexen System (**Stratum nervosum**, neuronale Retina) aus Rezeptorzellen, Interneuronen und Ganglienzellen. Aus der Entwicklung ergibt sich, dass die Photorezeptorzellen in der äußersten Schicht der neuronalen Retina liegen. Das Licht muss also erst alle weiter innen gelegenen Schichten durchqueren, bis es auf die lichtempfindlichen Teile der Rezeptorzellen trifft.

Zwischen beiden Blättern bleibt (außer an Papille und Ora serrata) zeitlebens ein kapillärer Spalt bestehen: Möglichkeit der Ablösung der beiden Blätter voneinander sowohl beim Lebenden (**Netzhautablösung**) als auch bei der Herstellung von histologischen Präparaten.

Zellen und Schichten der Netzhaut

Die Pars optica retinae enthält – stark vereinfacht – die ersten drei Neurone der Sehbahn (Abb. 26.**9**):

1. Neuron: Die **Photorezeptorzellen** (Zapfen- und Stäbchenzellen, insgesamt ca. 130 Millionen) setzen Lichtreize in elektrochemische Signale um.

2. Neuron: Bipolare Zellen nehmen die Signale von den Rezeptorzellen auf und geben sie (im Falle der Stäbchen über die amakrinen Zellen) weiter an das

3. Neuron: Ganglienzellen (Anzahl ca. 1 Million). Ihre Axone streben der Papille zu, vereinigen sich hier zum N. opticus und verlassen das Auge in Richtung Zwischenhirn (Corpus geniculatum lat., Sitz des 4. Neurons).

Außer den vertikalen Verbindungen werden durch weitere Interneurone (**Horizontalzellen, amakrine Zellen**) laterale Verbindungen hergestellt. Durch komplizierte Verschaltungen werden die von den Rezeptorzellen gelieferten Informationen schon innerhalb der Retina bearbeitet und gebündelt, ehe sie über den Sehnerven an höhere Zentren weitergeleitet werden.

Gliazellen. Die für die Retina typischen Gliazellen sind die **Müller-Zellen**, eine Sonderform der Astroglia (S. 185). Ihr Zellkern liegt in der inneren Körnerschicht, sie durchspannen die neuronale Retina radiär von der äußeren bis zur inneren Grenzschicht und füllen mit ihren Ausläufern überall die Lücken zwischen den Neuronen aus. Neben der Erfüllung der üblichen Astroglia-Funktionen (S. 183) bringen die Müller-Zellen in ihrer Gesamtheit wahrscheinlich den Effekt einer Art Faseroptik (wie aus der Technik bekannt) zustande, mittels derer das Licht durch alle inneren Retinaschichten hindurch mit einem Minimum an Streuung auf die Photorezeptoren geleitet wird. Die intraretinalen Blutgefäße werden von regulären **Astrozyten** umscheidet.

Schichten. Traditionell werden an der Retina **zehn Schichten** beschrieben (Abb. 26.**9**), obwohl es sich bei den meisten nicht um eigenständige Schichten handelt. Das Schichtenbild kommt dadurch zustande, dass vergleichbare Bestandteile der oben genannten Neurone jeweils auf gleicher Höhe liegen.

1) Pigmentepithelschicht (*Stratum pigmentosum*)
2) Schicht der Stäbchen und Zapfen: Nur die Fortsätze (Außen- und Innensegmente) der Photorezeptorzellen (nicht deren Perikaryen)
3) Äußere Grenzschicht (*Str. limitans externum*): Lichtmikroskopisches Äquivalentbild der Zellkontakte (Zonulae adhaerentes) zwischen den nach außen gerichteten Müller-Zellfortsätzen und den Photorezeptorzellen (Abb. 26.**10**)
4) Äußere Körnerschicht (*Str. nucleare externum*): Perikaryen der Photorezeptorzellen, also des **1. Neurons**
5) Äußere plexiforme Schicht (*Str. plexiforme externum*): Synapsen zwischen den axonalen Fortsätzen des 1. und Dendriten des 2. Neurons, außerdem Synapsen mit den Horizontalzellen
6) Innere Körnerschicht (*Str. nucleare internum*): Perikaryen der bipolaren Zellen, also des **2. Neurons**, außerdem Perikaryen der Horizontalzellen, amakrinen Zellen und Müller-Zellen
7) Innere plexiforme Schicht (*Str. plexiforme internum*): Synapsen zwischen Axonen des 2. und Dendriten des 3. Neurons, außerdem Synapsen mit den amakrinen Zellen

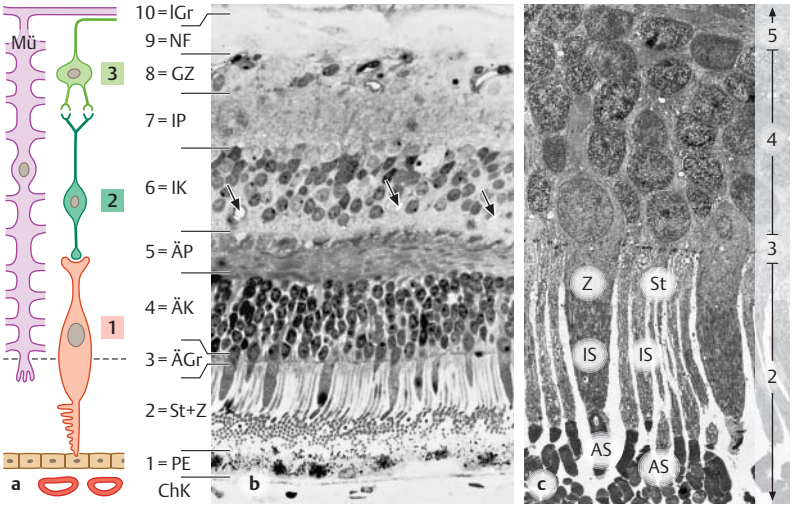


Abb. 26.9 **Schichten der Retina.** a Schema der ersten drei Sehbahn-Neurone und ihre Lagebeziehung zu den Retinaschichten. **ChK**, Choriokapillaris. **PE**, Pigmentepithel. **St + Z**, Stäbchen und Zapfen. **ÄGr**, äußere Grenzschicht (nur aus einer Linie bestehend). **ÄK**, äußere Körnerschicht. **ÄP**, äußere plexiforme Schicht. **IK**, innere Körnerschicht. **IP**, innere plexiforme Schicht. **GZ**, Ganglienzellschicht. **NF**, Nervenfaserschicht. **lGr**, innere Grenzschicht. **Mü**, Müller-Zelle (Glia). b Menschliche Retina mit allen in a genannten Schichten (Semidünnschnitt, Toluidinblau). **Pfeile** weisen auf Kapillaren in der IK, die noch aus der A. centralis retinae versorgt wird (S. 594). c Zapfen- (**Z**) und Stäbchenzellen (**St**) der menschlichen Retina (EM), nur die Perikaryen (Schicht 4) und Innensegmente (**IS**) sind gezeigt. Von den Außensegmenten (**AS**) ist nur der Anfang zu sehen; sie sind durch die Präparation artifiziell verbogen und teils quer geschnitten (wie auch in b). Nummern der Schichten wie in a. Schicht 3: Linie aus Verdichtungen, die den Zonulae adhaerentes entsprechen (s. Text). Aufnahmen: Ch. Remé, Univ.-Augenklinik Zürich. Vergr. 250fach (b), 1000fach (c).

8) Ganglienzellschicht (*Str. ganglionicum*): Perikaryen der Optikusganglienzellen, also des **3. Neurons**, außerdem Perikaryen von nach innen verlagerten Amakrinen
9) Nervenfaserschicht (*Str. neurofibrarum*): Axone der Ganglienzellen
10) Innere Grenzschicht (*Str. limitans internum*): Endfüßchen der nach innen gerichteten Müller-Zellfortsätze und die Basallamina

Pigmentepithel. Die Zellen dieses einschichtigen kubischen Epithels enthalten zahlreiche Melanosomen (Abb. 5.**13**, S. 61). Das Epithel sitzt fest auf der Bruch-Membran (Abb. 26.**10**). Die Zellen sind durch Haftkomplexe mit Tight junctions

untereinander verbunden (*Blut-Retina-Schranke*, S. 594). Am apikalen Pol umfassen die Epithelzellen manschettenartig die Spitzen der Rezeptorzellfortsätze. Das Pigmentepithel vermittelt den Stoffaustausch zwischen der Choriokapillaris und den Photorezeptorzellen und ist am Umsatz der Rezeptorzellfortsätze sowie an der Regeneration des Retinal (s.u.) beteiligt. Das Pigment (Melanin) verhindert Lichtreflexionen. Es schützt dadurch die Photorezeptoren vor Streulicht und hat somit Bedeutung für die Sehschärfe.

Photorezeptorzellen

Die Retina besitzt zwei Arten von Sinneszellen:

1. Stäbchenzellen (ca. 120 Millionen) mit hoher Lichtempfindlichkeit (Dämmerungssehen, *skotopisches Sehen*) zur Wahrnehmung von Helligkeitsunterschieden, aufgrund ihrer spezifischen neuronalen Verschaltung allerdings mit geringer räumlicher Auflösung.

2. Zapfenzellen (ca. 6 Millionen) mit geringerer Lichtempfindlichkeit (Sehen bei Tageslicht, *photopisches Sehen)* zur Wahrnehmung von Helligkeits- und Farbunterschieden, aufgrund ihrer Verschaltung mit hoher Auflösung.

Beide Zelltypen sind grundsätzlich gleich gebaut und bestehen aus dem *lichtempfindlichen Fortsatz*, *Perikaryon* und einem kurzen *axonalen Fortsatz* (Abb. 26.**10**). Die Bezeichnungen „Stäbchen- und Zapfenzellen" beziehen sich auf die unterschiedliche Form der lichtempfindlichen Fortsätze.

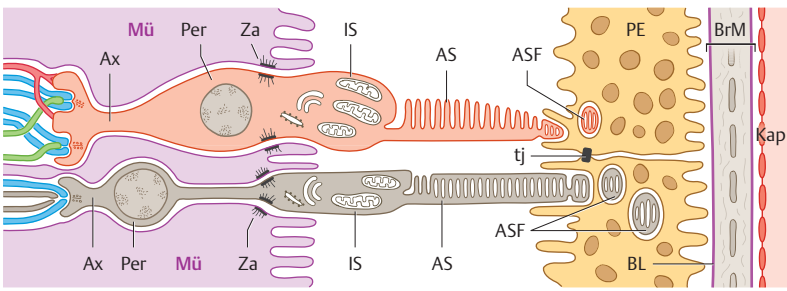


Abb. 26.**10** **Ultrastruktur der Photorezeptorzellen** (Schema). Oben Zapfenzelle, unten Stäbchenzelle. **AS**, Außensegment. **IS**, Innensegment. **Per**, Perikaryon. **Ax**, axonaler Fortsatz mit Endkolben bzw. Endknöpfchen, an denen die Kontakte zu den Bipolaren und Horizontalzellen liegen (Farben wie in Abb. 26.**12**). **Mü**, äußere Fortsätze der Müller-Zellen. **Za**, Zonulae adhaerentes. **PE**, Pigmentepithel mit Melaningranula (*braun*) und phagozytierten Außensegment-Fragmenten (**ASF**). **tj**, Tight junction. **BL**, Basallamina. **BrM**, Bruch-Membran aus elastischen Fasern (mittlere Lage), Kollagenfibrillen und Basallaminae. **Kap**, Kapillare (gefensteres Endothel) der Choriokapillaris.

Bau der Stäbchen- und Zapfenzellfortsätze. Der sensorische Fortsatz der Rezeptorzellen besteht aus dem **Innensegment** (metabolisches Zentrum der Zelle) und dem lichtempfindlichen **Außensegment**; beide Teile sind nur durch ein Zilium (9 × 2 plus 0) miteinander verbunden. Das Außensegment enthält zur Perzeption von Licht das **Sehpigment Rhodopsin** (= das Protein *Opsin* und das daran gebundene Chromophor *Retinal*), welches in Biomembranen eingebaut ist. Diese liegen bei den Stäbchen als Stapel von intrazellulären Membranscheiben vor, bei den Zapfen ist das Sehpigment an Einfaltungen der Plasmamembran gebunden. Die Außensegmente werden laufend erneuert (bei den Stäbchen komplette Erneuerung innerhalb von ca. 10 Tagen). Sie wachsen proximal ständig nach, an ihren Spitzen werden intermittierend ganze Pakete von Membranstapeln abgeworfen, die dann vom Pigmentepithel durch Integrin-vermittelte Phagozytose beseitigt und abgebaut werden.

Transduktion. Der erste Schritt bei der Transduktion von Licht in elektrochemische Signale ist die lichtinduzierte Umwandlung von **11-cis-Retinal in all-trans-Retinal**. Das führt zu einer Konformationsänderung des Opsins und leitet eine Kettenreaktion ein, die schließlich eine Hyperpolarisation der Rezeptorzellmembran bewirkt (Beendigung des **„Dunkelstroms"**, d.h. der Depolarisation während des unbelichteten Zustandes). Das Retinal löst sich vom Opsin und wird erst nach enzymatischer Überführung in 11-cis-Retinal wieder an Opsin gebunden. Diese Vorgänge sind bei allen Rezeptorzellen grundsätzlich gleich. Die unterschiedliche Ansprechbarkeit der Stäbchen und Zapfen (und der drei verschiedenen Zapfentypen zur Unterscheidung von Farben) durch Licht bestimmter Wellenlängen beruht auf *unterschiedlichen Typen von Opsinen*.

Macula lutea und Fovea centralis

Zapfen- und Stäbchenzellen sind regional unterschiedlich verteilt. Während die Stäbchenzellen fast überall vorherrschen, sind die meisten Zapfenzellen in der **Macula lutea** konzentriert. Dies ist ein eng umschriebener Bereich (Durchmesser ca. 3 mm) in der zentralen Retina, durch den die optische Achse verläuft (Abb. 26.**1**). Im Zentrum der Makula zeigt die Retinaoberfläche eine trichterförmige Vertiefung (Durchmesser ca. 1,5 mm). Dies ist die **Fovea centralis**, die Stelle für die *höchste Sehschärfe*. Der Trichter kommt dadurch zustande, dass hier die inneren Retinaschichten nach peripher (an den Trichterrand) verlagert sind (Abb. 26.**11**). Im Zentrum des Trichters (**Foveola**, Durchmesser 0,35 mm) sind die Sinneszellen lediglich von Ausläufern der Müller-Zellen bedeckt, sodass das einfallende Licht nicht durch darüber liegende Zellschichten gestreut wird.

Die Photorezeptoren der Fovea centralis sind fast ausschließlich Zapfenzellen, die 1:1 mit den Ganglienzellen verschaltet sind (Abb. 26.**12**). Zudem zeichnet sich die **Foveola** dadurch aus, dass die Zapfen hier besonders schlank sind und ihre höchste Packungsdichte erreichen (höchstes Auflösungsvermögen). In der Peripherie der Fovea tauchen die ersten Stäbchenzellen auf. In einem schmalen Ring um die Fovea herum (parafoveale Retina, etwa der Peripherie der Makula entsprechend) ist das Verhältnis Zapfen zu Stäbchen 1:1, peripher davon nimmt die Häufigkeit der Zapfen rasch ab.

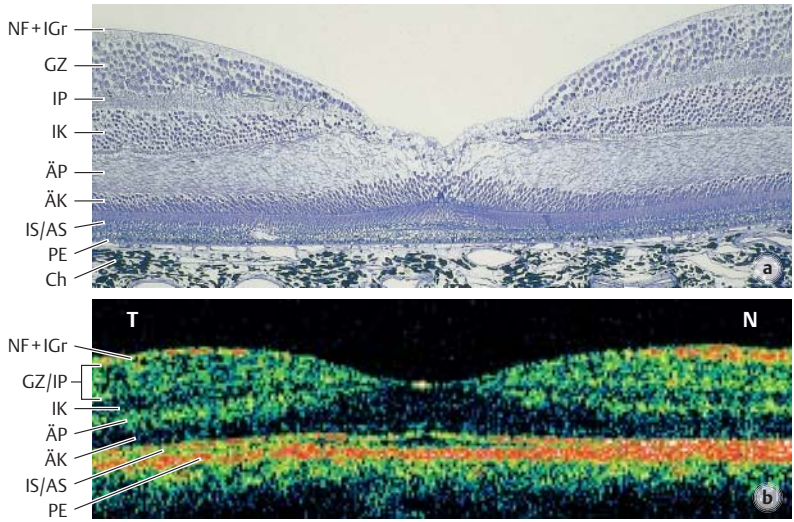


Abb. 26.**11** **Fovea centralis**. **a** **Histologischer Schnitt** nahe dem Fovea-Zentrum (Rhesusaffe, Semidünnschnitt, Toluidinblau). Vergr. 65fach. Die Vertiefung entsteht dadurch, dass die inneren Retinaschichten nach peripher verlagert sind. Abkürzungen wie in Abb. 26.**9**. **IS/AS**, Übergang zwischen Innen- und Außensegmenten der Photorezeptor-Fortsätze. **b** **Virtueller Schnitt** durch das Fovea-Zentrum (22-j. Probandin). Methode: OCT (Optische Cohärenz-Tomographie); Prinzip wie bei Ultraschalluntersuchung, aber mit langwelligem Licht statt mit Schallwellen. Auch im OCT-Bild ist der Schichtenbau erkennbar (relative Schichtendicken allerdings nicht 1:1 auf das histologische Bild übertragbar). Farbkodierung: *rot* starkes, *gelb* mäßiges, *blau* schwaches optisches „Echo". **T**, temporal. **N**, nasal, d.h. Richtung Sehnervenpapille, daher NF-Schicht (papillomakuläres Bündel) (*rot*) dicker als auf der Gegenseite. OCT-Bild: P. Steven, Univ.-Augenklinik Lübeck.

Gefäßversorgung der Makula. Bei Betrachtung des Augenhintergrundes am Patienten sieht man, dass viele kleine Blutgefäße (Äste der A. centralis retinae) radiär auf die Makula zustreben, das Zentrum der Makula aber nicht erreichen. Genauere Untersuchungen an der gesunden Makula zeigen, dass Kapillaren bis an den Rand der Fovea heranreichen, die Fovea selber aber gefäßfrei ist. Die Versorgung der Fovea erfolgt von der **Choriokapillaris** aus, wobei die Diffusion durch die **Bruch-Membran** hindurch erfolgen muss.

6

Die Makula ist der „kostbarste" Teil der Retina. Bei Funktionsverlust, z.B. infolge **altersbedingter Makuladegeneration**, kommt es zu starker Sehverschlechterung (z.B. Lesen nicht mehr möglich).

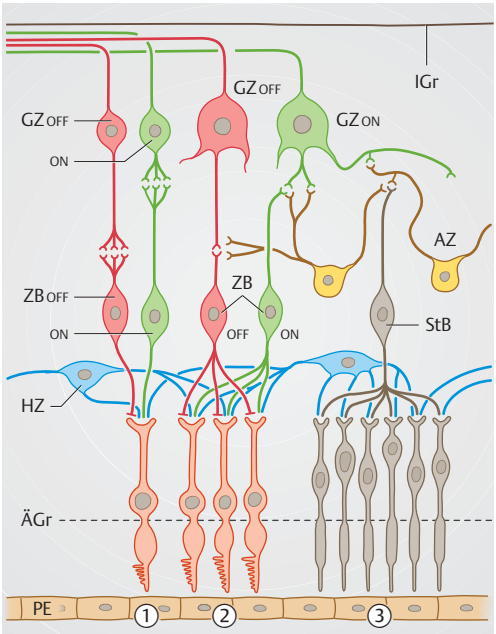


Abb. 26.**12** **Verschaltungen in der Retina** (vereinfachtes Schema). **(1)** (Foveola): Individuelle Leitung von einer Zapfenzelle an eine ON- oder OFF-Zapfenbipolare (**ZB**) und weiter an eine *kleine* Ganglienzelle (**GZ**) (ON oder OFF). Die Horizontalzellen (HZ) sind entscheidend an der antagonistischen Organisation in ON- und OFF-Zentren beteiligt. **IGr** und **ÄGr**, innere und äußere Grenzschicht. **PE**, Pigmentepithel. **(2)** Mehrere Zapfenzellen geben ihre Lichtantwort konvergierend an eine ON-Zapfenbipolare oder eine OFF-Zapfenbipolare. Das Signal wird an *große* ON- bzw. OFF-Ganglienzellen weitergeleitet. **(3)** Viele Stäbchenzellen konvergieren auf eine Stäbchenbipolare (**StB**), diese ist über Amakrine Zellen (**AZ**) an *große* Ganglienzellen sowie an die Zapfenbipolaren angeschlossen. Dadurch gelangt auch die Lichtantwort der Stäbchenzellen in den ON- bzw. den OFF-Kanal.

Retinale Verschaltungen

Das eingangs skizzierte Prinzip der intraretinalen Kette aus drei Neuronen gilt nur für die **Zapfenzellen** (Abb. 26.**12**). Hier gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder (in der Fovea) individuelle Leitung des Signals von *einer* Zapfenzelle über *eine* **Zapfenbipolare** zu *einer* kleinen (**parvozellulären**) **Ganglienzelle** (*1:1-Verschaltung*); oder (außerhalb der Fovea) von einer ganzen *Gruppe* von Zapfenzellen durch *eine* Zapfenbipolare zu *einer* großen (**magnozellulären**) **Ganglienzelle** (*Konvergenz*). Für die **Stäbchenzellen** gilt grundsätzlich, dass das Signal von *größeren Gruppen* (bis zu 40) an eine **Stäbchenbipolare** geleitet wird und von dort auf indirektem Weg unter Vermittlung der **Amakrinen** zu einer magnozellulären Ganglienzelle gelangt. Sowohl Zapfen- als auch Stäbchenzellen können gemeinsam auf *eine* magnozelluläre Ganglienzelle projizieren. Ein **rezeptives Feld** ist derjenige Bereich der Retina, dessen Belichtung zu einer Antwort in *einer* bestimmten Ganglienzelle und der zugehörigen Optikusnervenfaser führt; großes rezeptives Feld: geringe Auflösung und umgekehrt. Die Verhältnisse werden dadurch kompliziert, dass ein rezeptives Feld durch ON- und OFF-Ganglienzellen und ihnen vorgeschaltete ON- und OFF-Zapfenbipolare antagonistisch in

ein *erregendes Zentrum* und eine *hemmende Umgebung* organisiert ist (Einzelheiten s. Lehrbücher der Physiologie). Bei dieser Organisation, die der *Kontrastverstärkung* dient, spielen die **Horizontalzellen** als hemmende Interneurone eine entscheidende Rolle. Wie in Abb. 26.**12** dargestellt, ist eine foveale Zapfenzelle bzw. eine Gruppe von extrafovealen Rezeptorzellen, die zu einem rezeptiven Feld gehören, stets über *zwei* antagonistische Zapfenbipolare mit *zwei* antagonistischen Ganglienzellen verknüpft.

Discus (Papilla) nervi optici und N. opticus

Die Sehnervenpapille liegt **nasal** von der Makula. Die marklosen Axone der Optikusganglienzellen konvergieren zur Papille und vereinen sich zum Sehnervenkopf. Hier werden die Axone durch Astrozyten in Faszikel eingeteilt. Da an der Papille Rezeptorzellen fehlen, besteht hier ein *„blinder Fleck"* im Gesichtsfeld. Nach Austritt aus dem Bulbus durch die hier siebartig gebaute Sklera (*Lamina cribrosa*) erhalten die Axone eine Myelinscheide (zentrales Myelin, gebildet von Oligodendrozyten). Der Sehnerv ist wie das Gehirn von Dura (Fortsetzung der Sklera), Arachnoidea und Pia sowie Subarachnoidalraum (kommunizierend mit dem des Gehirns) umhüllt. Die Pia strahlt mit Bindegewebssepten in den Nerven ein und gliedert ihn in Faszikel.

Das **Glaukom** (Grüner Star), eine der häufigsten Erblindungsursachen, ist eine degenerative Erkrankung des Sehnerven, die meist (nicht immer) mit erhöhtem intraokulärem Druck (IOD) einhergeht. Das Glaukom macht sich u.a. durch typische Gesichtsfeldausfälle bemerkbar. Die Sehnervenpapille zeigt im Spätstadium eine scharfrandige kesselförmige Aushöhlung (Exkavation), bedingt durch den Schwund von Optikus-Axonen, wahrscheinlich infolge apoptotischen Untergangs von Ganglienzellen. Die verantwortlichen zellulären Pathomechanismen sind nicht befriedigend geklärt. *Ein* Risikofaktor ist die Erhöhung des IOD (S. 587); Behinderung des Kammerwasserabflusses entweder durch Verlegung des Kammerwinkels (**Winkelblockglaukom**, selten), oder (meist) aufgrund von Veränderungen im Trabekelwert (**Offenwinkelglaukom**). Weitere Risikofaktoren: z.B. ungünstiges Verhältnis zwischen IOD und intraokulärer Durchblutung. Die Therapie des Offenwinkelglaukoms zielt auf Senkung des IOD ab (Verbesserung des Abflusses, Reduktion der Kammerwasserproduktion).

Blutgefäße der Retina und Diffusionsbarrieren im Auge

Die Retina wird von zwei Seiten her versorgt. (1) Die **A. centralis retinae**, die über den Sehnerven eintritt und sich an der Papille in ihre Äste aufteilt, versorgt die inneren Retinaschichten bis zur inneren Körnerschicht. Die Äste der A. centralis retinae sind *Endarterien*. (2) Die Photorezeptorzellen werden aus den Gefäßen der **Choriokapillaris** (*Lamina choroidocapillaris*) versorgt, diese wiederum überwiegend aus den Aa. ciliares post. breves.

Die Retina ist genau wie das Gehirn vor im Blut zirkulierenden Stoffen abgeschirmt (gilt nur für hydrophile Stoffe, die nicht passiv durch Zellmembranen diffundieren können): **Blut-Retina-Schranke**. Da der Extrazellulärraum der

Retina über den Glaskörper mit dem Kammerwasser kommuniziert, muss es auch eine **Blut-Kammerwasser-Schranke** geben.

Folgende Strukturen sind **Korrelate der Blut-Retina-Schranke**: (a) Das geschlossene Endothel (Tight junctions) der retinalen Blutgefäße. (b) Das retinale Pigmentepithel mit Tight junctions. Das Kapillarendothel in der Choriokapillaris ist fenestriert und hat keine Schrankenfunktion. Die **Korrelate der Blut-Kammerwasser-Schranke** sind: (a) Das nicht-pigmentierte Epithel des Ziliarkörpers (Tight junctions); die Kapillaren der Ziliarfortsätze sind gefenstert und daher durchlässig. (b) Das geschlossene Endothel der Irisgefäße. Nicht-membrangängige Substanzen, die die Retina benötigt (z. B. Glucose, Aminosäuren), werden mithilfe spezieller membranständiger Transportmechanismen durch die Barrieren hindurchgeschleust.

Anmerkung zur ophthalmologischen Inspektion des Auges. Fast alle histologisch sichtbaren Strukturen des Auges lassen sich durch spezielle optische Instrumente am Lebenden (ohne Belastung für ihn) darstellen und beurteilen: z.B. alle Kornea-Schichten, Kammerwasser, Kammerwinkel, Iris, Linse, Glaskörper, Retina mit Makula und Papille in Aufsicht und (durch OCT, Abb. 26.**11b**) im Schnitt. Die mikroskopische Anatomie des Auges ist also „klinischer Alltag" in der Augenheilkunde.

26.6 Hilfseinrichtungen

Augenlid

Die Augenlider (*Palpebrae*) schützen die freie Oberfläche des Bulbus vor Verletzungen, der Lidschlag ist wichtig für die Verteilung des Tränenfilms auf Kornea und Konjunktiva. Ober- und Unterlid sind grundsätzlich gleich gebaut (Abb. 26.**13**). Unter der **Kutis** des Lides liegt eine Platte aus **Skelettmuskulatur** (*M. orbicularis oculi;* Innervation: *N. facialis*) für den Lidschluss. In der Tiefe liegt eine Matte aus straffem Bindegewebe (**Tarsus,** Lidplatte), die dem Augenlid seine gewölbte Form verleiht. Die Innenseite des Lides ist von **Konjunktiva** (*Conjunctiva palpebrae*) überzogen. Diese ist unverschieblich mit dem Tarsus verwachsen und hier von einem mehrschichtigen platten oder kubischen Epithel bedeckt, in das einzelne Becherzellen eingestreut sind. Die Konjunktiva reicht weit über den Tarsus hinaus bis zum **Fornix conjunctivae**, einer Reservefalte für die Beweglichkeit des Bulbus, an der die Conjunctiva palpebrae in die Conjunctiva bulbi umschlägt (vgl. Abb. 26.**2**). Das Epithel im Fornix ist mehrschichtig zylindrisch und enthält gehäuft *Becherzellen*, die Muzine für den Tränenfilm sezernieren.

Liddrüsen. Das Lid enthält Drüsen, die an der Aufrechterhaltung des Tränenfilms beteiligt sind: In den Tarsus sind ca. 30 große Talgdrüsen eingelagert (*Glandulae tarsales,* **Meibom**-Drüsen). Sie münden unabhängig von Haarfollikeln nahe der Hinterkante des Lidrandes. Eine reguläre Talgdrüse (**Zeis**-Drüse) und eine apokrine

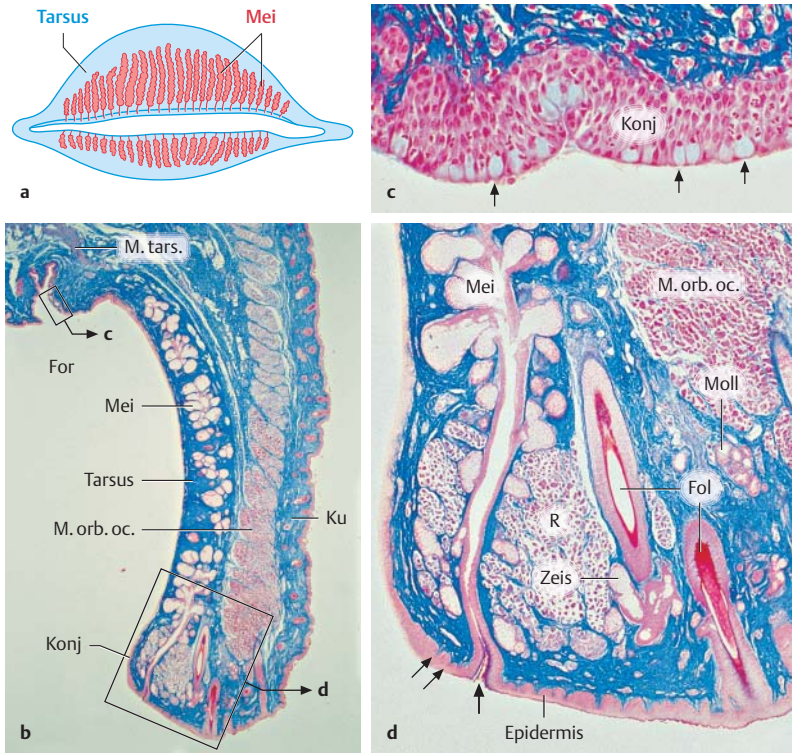


Abb. 26.13 **Augenlid**. a Schema des Tarsus von Ober- und Unterlid mit Darstellung der Glandulae tarsales (Meibom-Drüsen, **Mei**) von hinten gesehen. b Sagittalschnitt durch Oberlid. **Ku**, Kutis. **M. orb. oc.**, M. orbicularis oculi. **Konj**, Konjunktiva. **For**, Fornix conjunctivae. **M. tars.**, M. tarsalis. c Ausschnitt aus b. Konjunktiva-Epithel (mehrschichtig, zylindrisch) im Fornix. Pfeile weisen auf Becherzellen. d Lidrand (Ausschnitt aus b). Moll-Drüse (apokrine Schweißdrüse), Zeis-Drüse (Talgdrüse). **Fol**, Follikel der Wimpern. **R**, Riolan-Muskel (zum M. orb. oc. gehörig), bei Kontraktion presst er Talg aus der Meibom-Drüse aus. Pfeil weist auf den Ausgang einer solchen Drüse. Doppelpfeil: Hier liegt der Übergang von der Epidermis in das mehrschichtige Epithel der Konjunktiva. Azan. Vergr. 6fach (b), 175fach (c), 22fach (d).

6

Schweißdrüse (**Moll**-Drüse) sind an den *Follikel* der Wimper angeschlossen; die Haartrichter der Follikel münden in mehreren Reihen nahe der Vorderkante des Lidrandes. Im Oberlid kommen in der Nähe des Fornix kleine akzessorische Tränendrüsen vor (Krause-Drüsen).

Das **„Gerstenkorn“** *(Hordeolum)* ist eine schmerzhafte, akute bakterielle Entzündung einer der erstgenannten drei Liddrüsen: Hordeolum internum von einer Meibom-Drüse ausgehend, H. externum eine Moll- oder Zeis-Drüse betreffend. Das **„Hagelkorn“** (*Chalazion*) ist eine nicht schmerzhafte Schwellung einer Meibom-Drüse infolge Sekretverhaltung.

Am Oberlid strahlt die Sehne des in der Orbita gelegenen *M. levator palpebrae* (Lidheber; Innervation: *N. oculomotorius*) in den Oberrand des Tarsus ein. Bei beiden Lidern setzt am Tarsusrand außerdem der *glatte M. tarsalis* an (Retraktion der Lider; Innervation: *Sympathikus*).

„Horner-Trias“. Bei Schädigung der sympathischen Leitungsbahnen zum Kopf kommt es aufgrund der Lähmung sympathisch innervierter glatter Muskeln am Auge zu einer typischen Kombination von drei Symptomen (Trias): Enge Lidspalte (M. tarsalis), enge Pupille (M. dilatator pupillae), Zurücksinken des Bulbus (M. orbitalis) (Enophthalmus).

Tränendrüse

Die Tränendrüse (*Glandula lacrimalis*) sitzt unter dem temporalen oberen Rand der knöchernen Orbita verborgen. Die Drüse ist in Läppchen gegliedert und mündet mit ca. 10 Ausführungsgängen in den oberen Fornix. Es handelt sich um eine verzweigte tubuloalveoläre Drüse, deren Endstücke denen von serösen Mundspeicheldrüsen ähneln, allerdings mit weiterem Lumen (Abb. 26.**14**). Die Endstück-

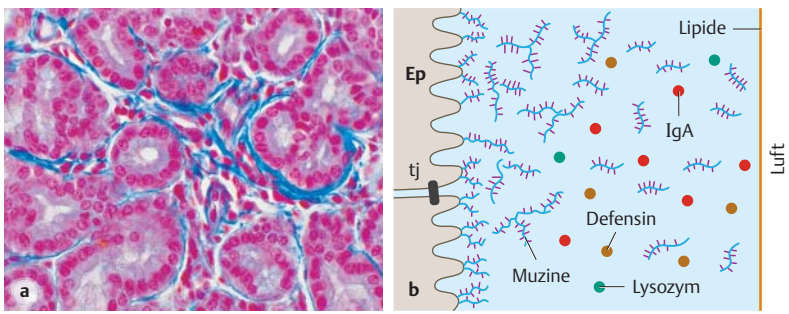


Abb. 26.14 **a Tränendrüse**. Seröse Drüse mit tubuloalveolären Endstücken (weites Lumen, daran leicht von Parotis und Pankreas zu unterscheiden). Azan. Vergr. 350fach. **b Tränenfilm** (Schema, Darstellung der einzelnen Komponenten nicht maßstabgrecht). Die isotone Elektrolytlösung (*hellblau*) enthält Muzine (große Gel-bildende im zellnahen Bereich, kleinere im oberen Bereich) sowie diverse antimikrobielle Stoffe. Zur Luft hin Abdeckung durch eine Lipidschicht. Die apikale Membran der oberflächlichen Zellen (**Ep**) von Kornea- und Konjunktivalepithel weist Mikroplicae auf und exponiert membranständige Muzine. **tj**, Tight junction.

zellen liefern die isotone Tränenflüssigkeit (Mechanismen der Wassersekretion ähnlich wie in Abb. 7.**4b** auf S. 100 dargestellt), außerdem sezernieren sie Muzine sowie verschiedene antimikrobielle Stoffe (z.B. Defensine, Lactoferrin, SP-D, Lysozym) und schleusen IgA (von subepithelialen Plasmazellen produziert) durch Transzytose in das Endstücklumen. Die Tränendrüse besitzt Myoepithelzellen. Ihr Ausführungsgangsystem ist einfach gebaut (*keine* Schalt- und Streifenstücke). Die sekretorische Innervation erfolg über den *Parasympathicus*.

Tränenfilm. Die Epithelien von Kornea und Konjunktiva sind von einem bis zu 30 µm dicken Flüssigkeitsfilm benetzt (Abb. 26.**14b**). Der Hauptteil des Tränenfilms ist die **isotone Elektrolytlösung**, sie enthält die oben genannten **antimikrobiellen Stoffe** sowie Muzine. In Epithelnähe kommen hochmolekulare **Gel-bildende Muzine** (u.a. MUC5AC, dasselbe Muzin wie auf dem Magenepithel, S. 397) vor, die aus den Becherzellen der Konjunktiva stammen. In den oberen Bereichen sind **kleinere Muzine** (MUC7, aus der Tränendrüse) zu finden. Die Funktion der Muzine besteht vorwiegend in der Stabilisierung des Tränenfilms (bei Fehlen: Aufreißen des Films). An der Luft/Wasser-Grenze liegt eine Schicht von **Lipiden** (aus den Meibom-Drüsen), die die rasche Verdunstung verhindern. Die Haftung des Tränenfilms an der Plasmamembran der oberflächlichen Epithelzellen wird durch eine dicke **Glykokalyx** (u.a. transmembranäre Muzine) vermittelt und durch **Mikroplicae** begünstigt.

Trocknes Auge. Bei verminderter Tränensekretion (s. auch S. 352) oder ungenügendem Lidschluss (z.B. Lähmung des N. facialis) trocknen die Oberflächen und es fehlen der Gleit- und Spüleffekt sowie die antimikrobielle Wirkung des Tränenfilms. Mögliche Folgen: Schädigung der oberen Epithelschichten mit begleitender Entzündung (**Keratoconjunctivitis sicca**), später tiefere Epitheldefekte, Keimbesiedelung, schließlich Stromadefekte bis hinunter zur Descemet-Membran (**Hornhautgeschwür**).

27 Anhang

27.1 Methoden

Von den vielfältigen histologischen und histochemischen Methoden werden hier *nur diejenigen* besprochen, für die es *Bildbeispiele in diesem Buch* gibt.

27.1.1 Standardpräparate für die Lichtmikroskopie

Grundsätzliches Vorgehen

Eine Gewebsprobe durchläuft routinemäßig folgende Schritte: Fixierung, Einbettung, Schneiden, Färbung. Wie unten ausgeführt, wird die Gewebsprobe bei der Einbettung durch organische Lösungsmittel (z.B. Ethanol, Xylol) geführt, wobei sämtliche Lipide extrahiert werden.

Fixierung. Ziel ist es, den Zustand der Zellen und Gewebe möglichst naturgetreu festzuhalten (zu „fixieren"). Postmortale Veränderungen, z.B. durch noch aktive zelleigene Enzyme (Autolyse), durch Schwellung oder Schrumpfung (infolge von Wassereinstrom bzw. Austrocknung) müssen unterbunden werden. Standardmethode in der medizinischen Praxis ist die **chemische Fixierung:** Sofort nach Gewinnung der Gewebsprobe Einlegen in ein 50faches Volumen **Formalin** (4–10 % Formaldehyd in isotoner gepufferter Kochsalzlösung). Wirkungsmechanismus: Vernetzung und leichte Denaturierung der Proteine. Lipide und nicht mit Proteinen assoziierte Kohlenhydrate werden durch die Routine-Methoden nicht fixiert.

Rasches **Gefrieren** ist eine andere Möglichkeit zur Erhaltung des Gewebes, der harte Gewebsblock kann sofort in einem Gefriermikrotom geschnitten werden, die Schnitte können sofort nach Aufbringen auf Objektträger (und evtl. kurzer Fixierung mit Formalin oder Aceton) gefärbt werden. Damit entfallen alle weiteren Schritte (s.u.), die sonst der Färbung vorangehen. *Vorteil*: (a) Zeitgewinn („Schnellschnitte" zur Tumordiagnostik während der Operation); (b) Proteine werden weniger denaturiert, sodass Enzymaktivitäten und Antigen-Eigenschaften besser erhalten bleiben. (c) Die Lipide werden nicht extrahiert. *Nachteil*: Strukturerhaltung weniger gut als bei Paraffineinbettung.

Einbettung in Paraffin. Ziel ist es, den Gewebsblock in eine Konsistenz zu überführen, die hart genug ist für die Herstellung von dünnen Schnitten (ca. 7 µm). Dazu wird das Gewebe mit verflüssigtem Paraffin durchtränkt, das nach Aushärtung dem Block die gewünschte Konsistenz verleiht. Da Paraffin jedoch nicht mit Wasser mischbar ist, muss dem Gewebe vor der Einbettung das Wasser völlig entzogen werden. Die **Entwässerung** wird dadurch erreicht, dass das Wasser durch *Ethanol* ersetzt wird (schrittweise von 50 % bis 100 % aufwärts). Ethanol wird anschließend durch ein *Intermedium* (z.B. Xylol) und dieses schließlich durch flüssiges Paraffin ersetzt, das nach Abkühlen aushärtet.

Zum **Schneiden** wird der Paraffinblock in ein *Mikrotom* eingespannt, das mit Spezialmessern ausgerüstet ist und die Herstellung von Schnitten definierter Dicke erlaubt. Die Paraffinschnitte werden auf Glasobjektträger aufgebracht. Vor dem Färben, das meist in wässri-

gen Lösungen stattfindet, muss das Paraffin mittels Xylol aus den Schnitten herausgelöst werden (Entparaffinieren).

Färben geschieht durch Einstellen des Objektträgers in eine Färbelösung. Die überschüssige Farbe wird anschließend durch Spülen („Differenzieren") entfernt. **Eindecken:** Dauerpräparate werden mittels eines Deckglases und eines Materials, das an der Luft aushärtet, eingedeckt. Dies dient nicht nur der Konservierung des gefärbten Schnitts, sondern erleichtert aufgrund der speziellen Licht-brechenden Eigenschaften von Deckglas und Eindeckmedium auch die mikroskopische Analyse.

Prinzip der histologischen Standardfärbungen

Ziel der Standardfärbungen ist es, die wichtigsten Strukturen eines Gewebes so hervorzuheben, dass sie voneinander unterschieden werden können. Grundlage sind die unterschiedlichen Affinitäten der Farbstoffe zu bestimmten Gewebsbestandteilen. Die meisten Färbemethoden sind empirisch entwickelt worden, für manche ist der genaue chemische Mechanismus nicht völlig geklärt. Häufig sind **elektrostatische Interaktionen** zwischen Farbstoff und Gewebsbestandteilen für die Anfärbung verantwortlich:

- **Basische = kationische Farbstoffe**$^{(+)}$ werden an anionische Komponenten$^{(-)}$ gebunden (z.B. DNA, RNA, sulfatierte Glykosaminoglykane), diese werden daher als basophil bezeichnet.
- **Saure = anionische Farbstoffe**$^{(-)}$ werden an kationische Komponenten$^{(+)}$ gebunden (z.B. diverse zytoplasmatische Proteine, Hämoglobin, Mitochondrien, manche Speicher- und Sekretgranula), diese werden daher als azidophil oder eosinophil bezeichnet.

Basische Farbstoffe werden u.a. zur **Kernfärbung** eingesetzt. Der am häufigsten verwendete basische Farbstoff heißt **Hämatoxylin**. Die Nomenklatur ist historisch bedingt und verwirrend: Genau genommen wird nicht der Naturfarbstoff Hämatoxylin selbst benutzt, sondern sein Oxidationsprodukt *Hämatein*. Bei der Färbung liegt Hämatein als Komplexverbindung mit einem Metallion (Al^{3+}, Fe^{3+}, Cr^{3+}) vor, die Metallionen sind die Träger der Positivladungen. Sie werden meist in Form von sog. Alaunen der Färbelösung beigefügt. Wenn es sich um Aluminium-Alaun handelt, wird der Metallion-Farbstoffkomplex als **Hämalaun**, sonst als **Eisenhämatoxylin** oder Chromhämatoxylin bezeichnet.

Andere basische Farbstoffe (*Methylenblau, Azur*) sind in den Mischungen enthalten, die für hämatologische Präparate (**Pappenheim-Färbung**, S. 266) und Schnitte von lymphatischen Geweben (**Giemsa-Färbung**, Abb. 13.**10**, 13.**11**) verwendet werden. In der Neuroanatomie dienen einige (*Kresylviolett, Toluidinblau*) zur **Nissl-Färbung** (Abb. 9.**1**, 9.**15**). Toluidinblau und der vierfach positiv geladene Farbstoff *Alcianblau* werden außerdem für die histochemische Darstellung von stark anionischen Substanzen benutzt (z.B. sulfatierte Glykosaminoglykane, sulfatierte Muzine, s.u.).

Saure Farbstoffe werden u.a. zur **Zytoplasmafärbung** verwendet. Der am häufigsten eingesetzte saure Farbstoff ist **Eosin**. Andere für denselben Zweck benutzte saure Farbstoffe sind Azokarmin, Säurefuchsin, Ponceau, Orange G, Pikrinsäure (Tab. 27.**1**).

Tab. 27.1 **Histologische Standardfärbungen**

Färbung	*Kerne*	*Zytoplasma* einschl. Muskulatur und Erythrozyten	*Kollagenfasern*	*Elastische Fasern*
Eisenhämatoxylin	schwarz	grau; Muskulatur: A-Banden schwarz, Mitochondrien: schwarz	grau	grau
H.E. Hämatoxylin, Eosin	blau	rot wenn Ribosomenreich: bläulich	rot	blass-rot oder ungefärbt
Azan Azokarmin, Anilinblau, Orange-G	rot	rot	blau	blass blau oder ungefärbt
Masson Eisenhämatoxylin, Säurefuchsin, Ponceau, Anilinblau	braun-schwarz	rot	blau	blass blau oder ungefärbt
Goldner Eisenhämatoxylin, Säurefuchsin, Ponceau, Orange-G, Lichtgrün	braun-schwarz	rot	grün	blass grün oder ungefärbt
van Gieson Eisenhämatoxylin Pikrinsäure Säurefuchsin	braun-schwarz	gelb	rot	blass gelb
Elastika-Färbung Orcein bzw. Resorcin-Fuchsin	blass-rosa	blass-rosa	blass-rosa	braun-rot bzw. violett-schwarz

Standardfärbungen

Durch die verschiedenen Standardfärbungen werden entweder (a) hauptsächlich die **Kerne** (Eisenhämatoxylin), (b) **Kerne und Zytoplasma** (Hämatoxylin-Eosin; H. E.) oder (c) zusätzlich **Kollagenfasern** deutlich hervorgehoben („Bindegewebsfärbungen“ wie Azan, Masson, Goldner, van Gieson). **Elastische Fasern** sind nur durch spezielle „Elastika-Färbungen“ deutlich darzustellen. Einzelheiten sind in Tabelle 27.**1** zusammengefasst. Über retikuläre Fasern s.u.

Histochemische Färbungen

Ziel: möglichst spezifischer Nachweis und histologische Lokalisierung von Stoffen oder Stoffgruppen (**Substrathistochemie**) oder Enzymaktivitäten (**Enzymhistochemie**). Prinzipielle Voraussetzung: Der in Frage stehende Stoff muss am Ort seines natürlichen Vorkommens verbleiben, die nachträgliche Umverteilung muss ausgeschlossen sein. Im Folgenden werden nur einige wenige Färbungen genannt.

Substrathistochemie

PAS-Färbung zur Darstellung von **Polysacchariden** (z.B. Glykogen), **Glykoproteinen, Muzinen, Glykolipiden**. PAS bedeutet *periodic acid-Schiff*, d.h. Perjodsäure (HIO_4) und Schiff-Reagenz (= farblose fuchsinschweflige Säure). Alle Makromoleküle, in denen zahlreiche Kohlenhydratreste mit benachbarten 1,2- Glykolgruppen (-HC**OH**-HC**OH**-) vorliegen, geben eine positive Reaktion. Prinzip: HIO_4 oxydiert die beiden OH-Gruppen unter Spaltung der C-C-Bindung zu Aldehydgruppen; diese reagieren mit dem Schiff-Reagenz, welches dadurch in einen **purpurroten** Farbstoff übergeht. Beispiele: Glykogen (Abb. 7.**5b**, 17.**8c**, 21.**14e**), Muzine (Abb. 7.**8c**, 16.**4**), Basalmembranen aufgrund der assoziierten Glykoproteine (Abb. 8.**10a**).

Die **Silberimprägnation** (z.B. Versilberung nach Gomori) erlaubt ähnliche histochemische Aussagen wie die PAS-Reaktion: Die durch Oxidation entstehenden Aldehydgruppen (s.o.) reduzieren Silber-Ionen einer angebotenen Silbersalzlösung zu metallischem Silber, das an den Reaktionsorten ausfällt: Positiv reagierende Strukturen färben sich **schwarz**. Beispiel: Retikuläre Fasern und Basalmembranen aufgrund der assoziierten Glykoproteine (Abb. 8.**5a**, 8.**12**).

Fettfärbung. Hierzu werden fettlösliche Farbstoffe verwendet (z.B. Sudan III, Sudanschwarz). Präparate von Gewebsproben, die *nicht* zuvor mit organischen Lösungsmitteln behandelt worden sind, z.B. Gefrierschnitte oder dünne Häutchen (Häutchenpräparat), werden entsprechenden Farblösungen ausgesetzt. Die Färbung beruht darauf, dass der Farbstoff sich in den Lipiden des Gewebes besser löst als in dem Lösungsmittel des Färbebades. Beispiel: Fettzellen (Abb. 8.**13c**).

Eisen-Nachweis. Färbemechanismus identisch mit dem der Berlinerblau-Reaktion (s. Bücher der Anorganischen Chemie). Beispiel: Milzmakrophagen (Abb. 13.**20a**).

Sulfatierte Glykosaminoglykane (GAG), sulfatierte Muzine und Sulfolipide sind polyanionische Makromoleküle (S. 108, 125), die kationische Farbstoffe sehr effektiv binden. Zur *selektiven* Darstellung wählt man Bedingungen (z.B. hohe Protonenkonzentration), unter denen nur noch die Sulfatreste dissoziiert vorliegen und als Bindungspartner für die Farbstoffe (z.B. Alcianblau, Toluidinblau) in Frage kommen, während alle anderen anionischen Komponenten (z.B. Phosphatreste der RNA und DNA) bereits ein H^+ gebunden haben und für die Farbstoffbindung nicht mehr verfügbar sind. Beispiele: Heparin in Mastzellgranula (Abb. 13.**9a**), Muzine in Becherzellen des Kolon (Abb. 7.**8d**).

Enzymhistochemie

Prinzip: Inkubation des Gewebsschnittes mit einem für das betreffende Enzym spezifischen (meist künstlichen) Substrat unter spezifischen Bedingungen (pH, Ionenkonzentration usw.). Das entstehende Reaktionsprodukt wird in eine unlösliche, farbige Verbindung überführt. Ergebnis: Farbprodukt am Ort der Enzymaktivität. Beispiele: Saure Phosphatase (Abb. 5.**4b**, 19.**11**), Succinat-Dehydrogenase (Abb. 10.**7**, 19.**12**), Acetylcholin-Esterase (Abb. 10.**8**). – Modifikationen für den ultrastrukturellen Enzymnachweis führen zu einem elektronendichten Endprodukt (Abb. 5.**4c**).

Immunhistochemie

Prinzip: Identifizierung und histologische Lokalisierung eines Stoffes mittels der Antigen-Antikörper (Ag-Ak)-Reaktion. Dabei fungiert der nachzuweisende Stoff als Ag. Der spezifische Ak (Primär-Ak) stammt aus dem Serum eines mit diesem Stoff immunisierten („geimpften") Versuchstieres (**polyklonaler Ak**) oder aus dem Kulturmedium von Hybridomzellen (**monoklonaler Ak**). Hybridomzellen erzeugt man durch Fusion von Ag-stimulierten B-Zellen und einer „unsterblichen" Zelllinie, die sich von einem Myelom (Plasmazelltumor) herleitet.

Prinzip der Färbung: Überschichtung des Gewebsschnittes mit einer verdünnten Ak-Lösung; anschließend optische Darstellung des spezifisch gebundenen Ak. Für die Immunhistochemie auf LM-Ebene gibt es unterschiedlich komplizierte Techniken, um den spezifisch gebundenen Primär-Ak sichtbar zu machen (Abb. 27.**1**). Die Sensitivität (aber auch die Fehleranfälligkeit) der Techniken steigt von (a) bis (c).

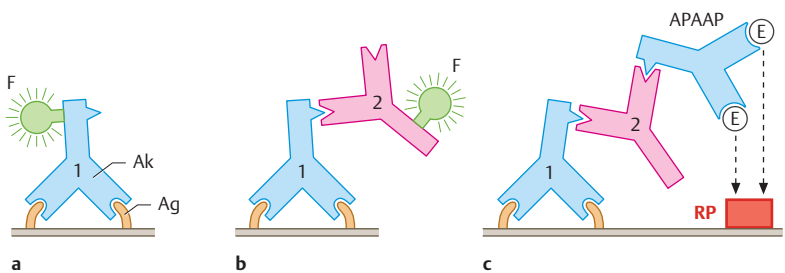


Abb. 27.**1** **Prinzip einiger immunhistochemischer Färbungen** (vereinfachtes Schema). **a**, **b** Direkte und indirekte Immunfluoreszenz. **Ag**, Antigen im Gewebsschnitt. **Ak**, Antikörper. **1**, Primär-Ak gegen das Gewebs-Ag. **2**, Sekundär-Ak gegen das Fc-Fragment des 1. Ak. Die Ak sind durch einen angekoppelten Fluoreszenzfarbstoff (**F**) markiert. **c** APAAP-Methode („Alkalische Phosphatase-anti-alkalische Phosphatase"). Löslicher Immunkomplex aus alkalischer Phosphatase und einem Antikörper gegen dieses Enzym (**E**). Der 2. Ak fungiert hier als Brücken-Ak, da er auch das Fc-Fragment des Immunglobulins im APAAP-Komplex erkennt und bindet. Der 1. Ak und der Ak gegen alkalische Phosphatase müssen aus derselben, der 2. Ak aus einer anderen Tierart stammen. **RP**, unlösliches, farbiges Reaktionsprodukt der nachfolgenden enzymhistochemischen Reaktion.

(a) Direkte Methode: Der Primär-Ak ist mit einer markierenden Substanz, meist einem fluoreszierenden Farbstoff, gekoppelt, der im Fluoreszenzmikroskop direkt sichtbar ist.
(b) Indirekte Methode: Der gebundene Primär-Ak wird mittels eines markierten Sekundär-Ak nachgewiesen, der gegen das Immunglobulin des Primär-Ak gerichtet ist.
(c) Enzym-Immunglobulin-Komplex: Der an den Primär-Ak gebundene Sekundär-Ak fungiert als Brücken-Ak, welcher zugleich ein weiteres Immunglobulin erkennt und bindet. Letzteres ist ein Ak gegen ein Enzym (z.B. Peroxidase, alkalische Phosphatase) und liegt als löslicher Immunkomplex mit dem Enzym vor, welches histochemisch sichtbar gemacht werden kann. Die schließlich erzielte Anfärbung beruht also auf dem Reaktionsprodukt einer enzymhistochemischen Reaktion. Beispiele für diese Version: Abb. 16.**7**, Gastrin-Nachweis (Peroxidase-Reaktion, braunes Reaktionsprodukt); Abb. 13.**10** und 13.**11c**, Nachweis verschiedener Lymphozyten-Proteine (alkalische Phosphatase, rotes Reaktionsprodukt).

Für die *Immunzytochemie* auf EM-Ebene ist der Primär- oder der Sekundär-Ak mit Goldpartikeln gekoppelt, die im EM direkt sichtbar sind.

27.1.2 Standardpräparate für die Elektronenmikroskopie (EM)

Transmissions-EM

Fixierung: 3 % Glutardialdehyd in isotonem Puffer (feine Vernetzung und starke Denaturierung der Proteine) plus Osmiumtetroxid (Fixierung von Lipiden und Kontrast-Erhöhung).
Einbettung: Kunstharze mit harter Konsistenz.
Schneiden: Zunächst Semidünnschnitte (1 µm), Färbung z.B. mit Toluidinblau; LM-Untersuchung, Verkleinerung der Schnittfläche (auf ca. 1 mm^2) auf die interessierende Region. Ultradünnschnitte (< 100 nm). Als „Objektträger" dienen runde Kupfernetze (Durchmesser ca. 3 mm).
„Färben" (Kontrastieren) mit Blei- und Uranyl-Salzen.

Raster-EM

Dies ist eine Technik zur dreidimensionalen Darstellung von Oberflächen. Hierfür sind spezielle Präparationsmethoden und ein besonderes EM-Gerät erforderlich. Beispiele: Mikrovilli usw. (Abb. 2.**3**), Darmzotten (Abb. 16.**9**).

27.1.3 Licht- und Elektronenmikroskop

Über Aufbau und Funktion des **Lichtmikroskops** (Lichtquelle, Blenden, Linsen von Objektiv und Okular) s. Physik-Bücher. Das **Transmissions-Elektronenmikroskop** funktioniert nach demselben Prinzip, mit dem Unterschied, dass nicht sichtbares Licht, sondern kurzwellige Strahlen (Elektronen) und statt Glaslinsen elektromagnetische Linsen verwendet werden.

Polarisationsmikroskopie: Das optische Verhalten von hoch-geordneten (sub)mikroskopischen Strukturen im polarisierten Licht wird als doppel-brechend (**anisotrop**) bezeichnet; ungerichtete Strukturen dagegen verhalten sich einfach-brechend (**isotrop**): In *einer* Ebene schwingendes (polarisiertes) Licht wird von anisotropen Strukturen in zwei zueinander senkrecht schwingende Anteile zerlegt. Anisotrope Strukturen leuchten hell auf, sobald sie zwischen zwei gekreuzten Polarisationsfiltern in der Diagonalen ausgerichtet sind, iso-

trope Strukturen bleiben stets dunkel. Beispiel: Knochenlamellen (Abb. 8.**20**), A-Bande der quer gestreiften Muskulatur (Abb. 10.**1a**).

27.1.4 Äquivalentbild und Artefakt

Das Bild fixierter Zellen kann nicht identisch mit dem lebender Zellen sein, da durch die histologische Präparation eigentlich Kunstprodukte (Artefakte) erzeugt werden. Viele Eigenschaften dieser Kunstbilder sind jedoch bei gleichbleibender Methode konstant reproduzierbar und kennzeichnend für die betreffende Zellart (z.B. die Basophilie des Zytoplasmas einer Ribosomen-reichen Zelle; die von extrahierten Lipiden hinterlassenen „Löcher" im Zytoplasma). Sie erlauben somit Rückschlüsse auf den zu Lebzeiten herrschenden Zustand und werden als **Äquivalentbilder** bezeichnet. Unter **Artefakten** versteht man im Allgemeinen nicht-reproduzierbare Veränderungen, die durch insuffiziente Fixier- und Präparationstechnik entstehen und keine sicheren Rückschlüsse auf den lebenden Zustand erlauben. Beispiele: mechanische Schädigung des Gewebes bei der Probengewinnung; autolytische Veränderungen infolge verspäteter Fixierung (häufig in autoptisch gewonnenem Gewebe); Schrumpfung oder Quellung durch nicht-isotone Fixierlösungen; Risse, Scharten und Falten im Schnitt; Farbstoffniederschläge.

27.2 Bildquellenverzeichnis

Abbildungen und Tabellen

Alle hier aufgeführten Abbildungen und Tabellen sind gegenüber den zitierten Vorlagen abgeändert. Die Zahlen in [ ] verweisen auf das Literaturverzeichnis

1.1 Leonhardt [49].
3.2 Alberts et al. [2]; 3.3c Benninghoff [9]; 3.4 Lodish et al. [51]; 3.6 Alberts et al. [2]; 3.7. Lodish et al. [51] und Goode et al. [29].
4.3 Krstic [43]; 4.4b Tsukita u. Furuse [83]; 4.5 Falk [22].
5.3 Sabatini u. Adesnik [72]; Alberts et al. [2]; 5.13d Raposo u. Marks [64].
6.3b Scriver et al. [74]; 6.5 Lee u. Orr-Weaver [46] und Alberts et al. [2]; 6.10 Lee u. Amon [45].
7.2 Leonhardt [49]; 7.7 Benninghoff-Drenckhahn [9].
8.12 Sixt et al. [76]; 8.17 b Rauber-Kopsch [65]; 8.23a Rodan u. Martin [70]; 8.26 Huffer [38]; 8.28 Bloom u. Fawcett [11].
9.1b Leonhardt [49]; 9.4 a, c Kahle [39]; 9.4 b Benninghoff-Drenckhahn [9]; 9.7a,b,c Leonhardt [49]; 9.12 d Chiu [17]; 9.12e Arroyo u. Scherer [5]; 9.14 Kahle [39]; 9.16f Kahle u. Frotscher [40]; 9.16e Leonhardt [49]; 9.18b Andres [3] ; 9.21b Cajal [15].
10.3e Guyton [32]; 10.4 Gregorio et al. [31]; 10.5 Bloom u. Fawcett [11]; 10.6 Blake et al. [10]; 10.9 Muir [58]; 10.14 Draeger et al. [20] und Hinssen et al. [34].
11.2 Leonhardt [49]; 11.4 b Davis [19]; 11.6b Stensaas [80]; 11.8a Leak [44]; 11.9. und 11.11a Leonhardt [48]; 11.11b Guyton [32].

12.3 Tse u. Lux [82]; 12.4 George [27]; 12.6 Robbins-Cotran [68]; 12.9 Weissman [84], Shizuru et al. [75] und Bryder et al. [13]; 12.10, 12.12 und Tab. 12.2 Lennert [47]; Tab. 12.3 Borregaard et al. [12].
13.2, 13.6, 13.12b Abbas u. Lichtman [1]; 13.8a Naugler u. Karin [61] und O'Garra et al. [62]; 13.15c Mori u. Lennert [57]; 13.17 Steiniger u. Barth [78]; 13.25 von Gaudecker [26].
14.1a, b Leonhardt [49]; 14.3b von Hayek [33]; 14.8 Sleigh [77].
15.1, 15.2 Leonhardt [49]; 15.7, 15.9a, 15.11 Schroeder [73].
16.10 b, c Leonhardt [48]; 16.15 Fenger [24].
17.1a Netter [61]; 17.3a Rhodin [67] und Mall [53]; 17.4a Muto [59]; 17.5a Elias [21]; 17.6a Burwen et al. [14]; 17.12c Leonhardt [49].
19.3 und Tab. 19.1 Kriz u. Bankir [42]; 19.4 Leonhardt [49]; 19.6b Benninghoff-Drenckhahn [9]; 19.14a Hu et al. [37]; 19.4b Apodaca [4]; 19.14c Liang et al. [50].
20.1 Leonhardt [49]; 20.5a Holstein u. Roosen-Runge [36]; 20.10a Leonhardt [49].
21.4, 21.9 McGee u. Hsueh [54], Fauser u. Van Heusden [23] und Macklon et al. [52]; 21.13. a–c Baltzer u. Mickan [6]; 21.14 Talbot [81]; 21.15, 21.16, 21.17 Benninghoff-Drenckhahn [9]; 21.19 a Carlsson [16].
22.7 Stenn u. Paus [79]; 22.10a Montagna u. Parakkal [56].
23.2a Gray [30]
24.1 Gray [30]; 24.2 a Kahle [39]
25.1 Leonhardt [49]; 25.4 Rauber-Kopsch [65]; 25.5 Leonhardt [49] und Roberts et al. [69]; 25.6b Kikuchi et al. [41] und Benninghoff-Drenckhahn [9]; 25.7c Leonhardt [49]
26.2 Cormack [18]; 26.4a, 26.5a, 26.6b, 26.8c Hogan [35] ; 26.10, 26.12 Leonhardt [49]; 26.14b Gipson u. Argueso [28].
27.1 Pearse [63]

Literaturverzeichnis zu den Bildquellen

[1] Abbas, A.K. , Lichtman, A.H. (2007). Cellular and Molecular Immunology. 6. Aufl., Elsevier-Saunders, Philadelphia
[2] Alberts, B. et al. (2008). Molecular Biology of the Cell. 5. Aufl., Garland Science, New York
[3] Andres, K.H. (1967). Über die Feinstruktur der Arachnoidea und Dura mater von Mammaliern. Z. Zellforsch. 79, 272-295
[4] Apodaca, G. (2004). The urothelium: Not just a passive barrier. Traffic 5, 117–128
[5] Arroyo, E.J., Scherer, S. (2000). On the molecular architecture of myelinated fibres. Histochem. Cell Biol. 113, 1–18
[6] Baltzer. J. , Mickan, H. (1985). Kern, Gynäkologie, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart
[7] Bargmann, W. (1977). Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen. Thieme, Stuttgart
[8] Bargmann, W. Dörr, W. (Hrsg.) (1963). Das Herz des Menschen, Bd.1., S. 63. Thieme, Stuttgart
[9] Benninghoff-Drenckhahn, Anatomie. Drenckhahn, D. (Hrsg.), Bd. 1 (17. Aufl., 2008)/ Bd. 2 (16. Aufl., 2004), Elsevier-Urban u. Fischer, München
[10] Blake, D.J. et al. (2002). Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol. Rev. 82, 291–329
[11] Bloom and Fawcett. A Textbook of Histology (1994). Fawcett D.W., 12. Aufl., Chapman & Hill, New York
[12] Borregaard, N., Cowland, J.B. (1997). Granules of the human neutrophilic polymorphnuclear leukocyte. Blood 89, 3503–3521

[13] Bryder, D. et al. (2006). Hematopoietic stem cells. Amer. J. Pathol. 169, 338–346
[14] Burwen, S. J. et al. (1992). Subcellular and molecular mechanisms of bile secretion. Int. Rev. Cytol. 135, 269–313
[15] Cajal, S. R. (1906). Die Struktur der sensiblen Ganglien des Menschen und der Tiere. Erg. Anat. 16, 177–215
[16] Carlsson, B.M. (1994). Human Embryology and Developmental Biology. Mosby, St. Louis
[17] Chiu, S.Y. (1995). Schwann cell function in saltatory conduction. In: Kettenmann, H., Ransom, B.R. (Hrsg.), Neuroglia, Oxford Univ. Press, Oxford
[18] Cormack D. H. (1987). Ham's Histology. 9. Aufl., Harper, Philadelphia
[19] Davis, E.C. (1993). Smooth muscle cell to elastic lamina connections in developing mouse aorta. Lab. Invest. 68, 89–99
[20] Draeger, A. et al. (1990). The cytoskeletal and contractile apparatus of smooth muscle: Contraction bands and segmentation of the contractile elements. J. Cell Biol. 111, 2463–2473
[21] Elias, H. in Gray's Anatomy (2005), s. [29]
[22] Falk, M.M. (2002). Genetic tags for labelling live cells: gap junctions and beyond. Tr. Cell Biol. 12, 399–404
[23] Fauser, B. C. J. M., Van Heusden, A. M. (1997). Manipulation of human ovarian function: Physiological concepts and clinical consequences. Endocr. Rev. 18, 71–106.
[24] Fenger, C. (1997). Anal canal. In: Sternberg, S. (Hrsg.), Histology for Pathologists. Lippincott, Philadelphia
[25] Fujita, T. et al. (1972). Scanning electron microcope observation of the dog mesenteric lymph node. Z. Zellforsch. 133, 147–162
[26] Gaudecker, B. von (1991). Functional histology of the human thymus. Anat. Embryol. 183, 1–15
[27] George, J.N. (2000). Platelets. Lancet 355, 1531–1539
[28] Gipson, I.K, Argueso, P. (2003) Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. Int. Rev. Cytol. 231, 1–49
[29] Goode, B. L. et al. (2000). Functional cooperation between the microtubule and actin cytoskeletons. Curr. Op. Cell Biol. 12, 63–71
[30] Gray's Anatomy (2005). Standring , S. et al. (Hrsg.), 38. Aufl. , Elsevier, Edinburgh
[31] Gregorio, C.C. et al. (1999). Muscle assembly: a titanic achievement? Curr. Op. Cell Biol. 11, 18–25
[32] Guyton, A.C. (1991). Textbook of Medical Physiology, 8. Aufl., Saunders, Philadelphia
[33] Hayek, H. von (1970). Die menschliche Lunge. 2. Aufl. Springer, Heidelberg
[34] Hinssen, H. et al. (1979). Mode of filament assembly of myosins from muscle and nonmuscle cells. J. Ultrastruct. Res. 64, 282–302
[35] Hogan, M. J. et al. (1971). Histology of the Human Eye. Saunders, Philadelphia
[36] Holstein, A.F., Roosen-Runge, E.C. (1981). Atlas of Human Spermatogenesis. Grosse, Berlin
[37] Hu, P. et al. (2000). Ablation of uroplakin III gene results in small urothelial plaques, urothelial leakage, and vesicoureteral reflux. J. Cell Biol. 151, 961–972
[38] Huffer, W.E. (1988). Morphology and biochemistry of bone remodeling. Lab. Invest. 59, 418–442
[39] Kahle, W. (1976). Taschenatlas der Anatomie, Bd. 3, 1. Aufl., Kahle W. et al. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart
[40] Kahle, W., Frotscher, M. (2005) Taschenatlas der Anatomie, Bd. 3, 9. Aufl., Thieme, Stuttgart

[41] Kikuchi T et al. (2000). Potassium ion recycling pathway via gap junction systems in the mammalian cochlea and its interruption in hereditary nonsyndromic deafness. Med. Electron Microsc. 33, 51-56
[42] Kriz, F., Bankir, L. (1988). A standard nomenclature for structures of the kidney. The Renal Commission of the International Union of Physiological Sciences. Anat. Embryol. 178, N1-8, 1988.
[43] Krstic, R.V. (1976). Ultrastruktur der Säugetierzelle. Springer, Heidelberg.
[44] Leak, L.V. (1971). Studies on the permeability of lymphatic capillaries. J. Cell Biol. 50, 300–323
[45] Lee, B. , Amon, A. (2001). Meiosis: how to create a specialized cell cycle. Curr. Op. Cell Biol. 13, 770–777.
[46] Lee, J.Y., Orr-Weaver, T.L. (2001). The molecular basis of sister-chramatide cohesion. Annu. Rev. Cell Dev. Biol 17, 753–777
[47] Lennert, K. (1990). Blut und blutbildende Organe, in: Eder, M. , Gedigk, P. (Hrsg.), Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. 33. Aufl., Springer, Heidelberg
[48] Leonhardt, H. (1973). Taschenatlas der Anatomie, Bd. 2, 1. Aufl., Kahle, W. et al. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart,
[49] Leonhardt, H. (1990). Histologie, Zytologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen. Thieme, Stuttgart
[50] Liang, F. et al. (1999). Urothelial hinge as a highly specialized membrane: detergent-insolubility, urohingin association, and in vitro formation. Differentiation 65, 59–69
[51] Lodish, H. et al. (2000). Molecular Cell Biology, 4. Aufl., Freeman, New York
[52] Macklon, N.S. et al. (2006). The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Endocr. Rev. 27, 170–207
[53] Mall, P.F. (1906). A study of the structural unit of the liver. Amer. J. Anat. 5, 227–308
[54] McGee, E. A., Hsueh, A. J. W. (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocr. Rev. 21, 200–214
[55] McNeal, J. E. (1988). Normal histology of the prostate. Am J. Surg. Pathol. 12: 619–633.
[56] Montagna, W., Parakkal, F. (1974). The Structure and Function of the Skin. 3. Aufl., Acad. Press, New York
[57] Mori, Y., Lennert, K. (1969). Electron microscopic atlas of lymph node cytology and pathology. Springer, Heidelberg
[58] Muir, A.R. (1970). In: Mauro, A. et al. (Hrsg.), Regeneration of striated muscle and myogenesis. Excerpta medica, Amsterdam
[59] Muto, M. (1975). A scanning electron microscopic study on endothelial cells and Kupffer cells in rat liver sinusoids. Arch. histol. jap. 37, 369–386
[60] Naugler, W.E., Karin, M. (2008). The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. Tr. Mol. Med. 14, 109–119
[61] Netter, F. H. (1975). The Ciba Collection of Medical Illustrations, Digestive System, Part III
[62] O'Garra, A. et al. (2008). Differentiation of human T_H17 cells does require TGF-β! Nature Immunology 9, 588–590
[63] Pearse, A.G.E. (1980). Histochemistry. Theoretical and Applied, Bd.1, 4. Aufl., Churchill Livingstone, Edinburgh
[64] Raposo, G., Marks, M.S. (2007). Melanosomes – dark organelles enlighten endosomal membrane transport. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 8, 786–797
[65] Rauber-Kopsch, Anatomie des Menschen, Bd.1 (2003). Tillmann, B. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart

[66] Rauber-Kopsch, Anatomie des Menschen, Bd.3 (1987). Leonhardt, H. et al. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart
[67] Rhodin, J. A. G. (1975). An Atlas of Histology , Oxford University Press, New York
[68] Robbins-Cotran, Pathologic Basis of Disease (2004). Kumar, V. et al. (Hrsg.), 7. Aufl., Elsevier-Saunders, Philadalphia
[69] Roberts, W. M. et al (1988) Hair cells: Transduction, tuning and transmission in the inner ear. Annu. Rev. Cell Biol. 4, 63–92.
[70] Rodan, G.A., Martin, T.J. (2000). Therapeutic approaches to bone diseases. Science 289, 1508–1514
[71] Rohr, K . (1959). Tabulae haematologicae, Thieme, Stuttgart
[72] Sabatini, D.D., Adesnik, M.B. (2001). The biogenesis of membranes and organelles. In [74], S. 433-517
[73] Schroeder, H. E. (1992). Orale Strukturbiologie. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart
[74] Scriver, C.R. et al. (Hrsg.) (2001). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 8. Aufl., McGraw-Hill, New York
[75] Shizuru, J.A. , Negrin R.S., Weissman, I.L. (2005). Hematopoietic stem and progenitor cells: Clinical and preclinical regeneration of the hematopoietic system. Annu. Rev. Med. 56, 509–538
[76] Sixt, M. et al. (2005). The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cell area of the lymph node. Immunity 22, 19–29
[77] Sleigh, M.A. (1991). Mucus propulsion. In: Crystal, R.G. et al. (Hrsg.). The Lung, Vol. 1, Raven Press, New York
[78] Steiniger, B., Barth, P. (2000). Microanatomy and function of the spleen. Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 151, 1–110
[79] Stenn, K. S. , Paus, R. (2001). Controls of hair follicle cycling. Physiol. Rev. 81: 449–494.
[80] Stensaas, L.J. (1975). Pericytes and perivascular microglial cells in the basal forebrain of neonatal rabbits. Cell Tissue Res. 158, 517–541
[81] Talbot, P. (1985). Sperm penetration through oocyte investments in mammals. Am. J. Anat. 174, 331–346
[82] Tse, W.T., Lux , S.E.(2001). Hereditary spherocytosis and hereditary elliptocytosis. In [68]
[83] Tsukita, S., Furuse, M. (2000). Pores in the wall: Claudins constitute tight junction strands containing aqueous pores. J. Cell Biol. 149, 13–16
[84] Weissman, I. L. et al. (2001). Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments and transdifferentiations. Annu. Rev. Cell Biol. Dev. Biol. 17, 387–403

Anatomische Terminologie

Terminologia anatomica (1998). Federative Committee on Anatomical Terminology (FCAT). Thieme, Stuttgart.

Terminologia histologica (2008). Federative International Committee on Anatomical Nomenclature (FICAT). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Internet-Adresse für Literatursuche

Zusammenfassungen von wissenschaftlichen Arbeiten auf dem gesamten Gebiet der Biomedizinischen Forschung sind zu erhalten unter:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov./sites/entrez

Sachverzeichnis

[G] verweist auf das Glossar
[T] verweist auf Tabellen oder Text-Abbildungen

A

A-Bande, Muskulatur 214
Abbruchblutung 505, 507
ABC-Transporter 13
– Blut-Hirn-Schranke 204
– Hepatozyt 404
– Stammzelle 83
ABP (Androgen-bindendes Protein) 477
Abstillen 550
Abstrichpräparate, Portio 512
Abwehr,
– adaptive (erworbene) 275, 290 ff
– angeborene (natürliche) 287, 289
– unspezifische/spezifische 287
Abwehrmechanismen, Darm 389
Abwehrzellen, Dünndarmzotten 382
ACE (Angiotensin-Conversions-Enzym) 462
Acetylcholin
– motorische Endplatte 224
– Parasympathikus 210
– Transmitter 180
Acetylcholinesterase
– motorische Endplatte 225
– Synapse 181
Acetylcholin-Rezeptoren, motorische Endplatte 226
Acetylsalicylsäure 378
ACh-Esterase s. Acetylcholinesterase 225
Achondroplasie 164
Acht-Zell-Stadium, Totipotenz 517
Acne vulgaris 543
ACTH (adrenocorticotropes Hormon) 423, 426[T], 430
– ektope Sekretion 431
– Epidermis 424
– Herstellung 423
– Melanozyten 531
– trophische Wirkung 430
α-Actinin 20, 21, 33[T], 216
Adaptoren, Aktinfilamente 20, 21
Adaptorproteine
– Zytoskelett 10
– Haftkontakte 32
Addison-Erkrankung 430
– Hautbräunung 531
Adenohypophyse 419
Adenoide 322
Adenom 85
Adenosintriphosphat (ATP) 7
Aderhaut s. Choroidea 581
ADH (Antidiuretisches Hormon) 420
– Effekte 422
– Niere 460
Adhärens-Kontakte 34 f
– Aktinfilamente 35
– Aufbau 34
– Herzmuskel 228
– Myelinscheide 191
Adhäsionskontakte, s. Haftkontakte 32 ff
Adhäsionsmechanismen 36
Adhäsionsproteine, Extrazellulärmatrix 126
Adipophilin 68
Adipositas 136
Adipozyten s. Fettzellen 134
Adiuretin s. ADH 420
Adrenalin
– Fettzelle 136
– Leber 403
– Nebennierenmark 431
– Wirkungen 431
Adrenocorticotropes Hormon s. ACTH 426[T]
Adrenogenitales Syndrom 430
Adrenoleukodystrophie, Peroxisomen 66
Adressine 311
Adventitia (Arterien) 246
Adventitia, Magen-Darm-Kanal 368
Afferenz 170
Aggrecan 125
– Knorpel 141
Agranulozytose 273
Agrin, motorische Endplatte 226
AIDS (acquired immunodeficiency syndrom) 302
AIDS-Virus, Vaginalepithel 511
Akkommodation 584
Akromegalie 424
Akrosin 474
Akrosom 474
Akrosom-Reaktion 514
Aktin(filamente) 19–24
– Adaptoren 21
– Adhärens-Kontakte 35
– Aufbau 19
– Begleitproteine 20 f
– I-Bande 216
– Motorproteine 22f
– Sarkomer 216, 217
– Umbau 20
– Verankerung 21
– vernetzende Proteine 20
– Zellwanderung 24
Aktinnetz, kortikales 21
Aktionspotenzial 171
– afferente Nervenfaser 551
– Axon 171
– Herzmuskel 261
– Initialsegment 175
– Skelettmuskel 219
Aktive Zone, Synapse 177, 181
Akustikus-Neurinom 571
Albumin 265
– glomeruläre Filtration 455, 456
Alcianblau 600, 602
Aldosteron 430
– Niere 463
– Renin-Angiotensin-System 462
Allergische Reaktion 303[G]
– IgE-Antikörper 291[T], 302
– Mastzelle 301, 302
– T_H2-Zelle 301
Allokortex 193
Altersinvolution
– Brustdrüse 547
– Thymus 328
Alterspigment 51
Alterssichtigkeit 580
Alveolarepithel
– Oberflächenspannung 344
– Zelltypen 342
Alveolarfach 354

Alveolarfortsatz 363, 364
Alveolarknochen 363
Alveolarmakrophagen 345
Alveolarschleimhaut 364
Alveolarwände 342
Alveolen (Lunge) 341 ff
– Gesamtfläche 341
Alzheimer-Krankheit 176, 186
Amakrine Zellen, Retina 588- 593
Ameloblasten
– Ca-Pumpe 361
– resorbierende 361
– sekretorische 357, 361
– Zellkontakte 361
Amelogenesis imperfecta 362
Amelogenin 361
Aminosäuren, Transmitter 180
Ammenzellen, Thymus 327
Amnionepithel 523, 525
Amnionhöhle 518
Amnionzellen, pränatale Untersuchung 75
Amphiphile Moleküle 8
– Surfactant 344
Ampulla ductus deferentis 480
Ampulla, Bogengang 570
α-Amylase, Pankreas 410
Anagen 540
Analdrüsen 390
Analfisteln 390
Analkanal 390
– Epithelregionen 391
Anämie 268
– hämolytische 320
– perniziöse 375
– renale 463
Anaphase 80
Anazidität 375
Androgen-bindendes Protein (ABP) 477
Androgene
– Frau 430
– Hoden 476
– Hodenentwicklung 468
– Nebennierenrinde 428, 430
– Ovar 496
Androgen-Vorstufen 427
– Zona reticularis 428
Aneuploidie 73, 91, 492
Angiogenese 254
Angiotensin I/II 462
Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE) 462
Angiotensinogen 462
Anheftungsplaques, glatte Muskulatur 233
Ankerfibrillen, Kollagen VII 129, 533
Ankerfilamente 532
– Basallamina 129
– Hemidesmosomen 129
– Lymphkapillaren 256
Anoderm 391
ANP (atriales natriuretisches Peptid) 230, 263, 463
Anthrakotischer Lymphknoten 346
Antiatelektase-Faktor s. Surfactant 342
Antibabypille 501
Antidiurese/Diurese 461
Antidiuretisches Hormon s. ADH 420
– Niere 460
Antigen 290, 303[G]
– Bindung 294, 295
Antigen-Präsentation 296
– Makrophagen 275
– Mikroglia 186
Antigen-präsentierende Zelle (APZ) 296
– Epidermis 532
– professionelle 296, 309
Antigenrezeptor, B-Zelle 295
Antikörper s. Immunglobuline (Ig) 290, 291[T]
Antikörper, monoklonal 299, 603
Antikörper, polyklonal 603
Antimikrobielle Peptide 303[G]
– Haut 532
– Neutrophiler 269[G]
– Paneth-Zellen 385
– Speichel 351
– Tränenfilm 598
Anti-Müller-Hormon 468
Antiport 12
Antraler Follikel 494
Antrum folliculare 492
Anulus fibrosus (Herz) 258
Anulus fibrosus (Zwischenwirbelscheibe) 144
Aorta 247
– elastische Lamellen 247
Aortenklappe 260
Apikale Membran 14
Apikalforamen (Foramen apicis dentis) 354, 363
Apoptose 77, 81, 85 f, 289
– Beispiele 87
– CTL 299
– Dünndarmepithel 385
– Follikel (Ovar) 499
– Keimzentrum 299
– morphologische Merkmale 86
– Neurone 170
– Thymus 327
Apozytose 108
Appendices epiploicae 387
Appendix vermiformis 323, 389
– Muskularis 387
Appendizitis 390
Appositionelles Wachstum, Knochengewebe 160
Appositionelles Wachstum, Knorpelgewebe 137
APZ s. Antigen-präsentierende Zelle 296
Aquaporin (AQP) 12, 101
– Gallesekretion 405
– Linse 579
– Ziliarepithel 586
Aquaporin-1
– Intermediärtubulus 458
– Plexus choroideus 203
– proximaler Tubulus 457
– Vasa recta, absteigende 451
Aquaporin-2, Sammelrohr 461
Aquaporin-3, Sammelrohr 460
Äquator, Linse 578
– Mitosespindel 79
– Muskelspindel 555
– Spermienkopf 514
Äquivalentbild 605
Arachidonsäure-Derivate 303[G]
– Mastzelle 302
Arachnoidaltrabekel 201
Arachnoidalzotten 203
Arachnoidea mater 201
– Lamina neurothelialis 201
– Barriereschicht 201
– Neurothel 201, 204
Archikortex 193
Area postrema, neurohämale Region 205
Area striata 196
Areae gastricae 373
Areola 548
Aromatase
– Fettzellen 136
– Hoden 478
– Ovar 496
Aromatase-Mangel, erblicher 478
Arp2/3-Komplex 20
Artefakt 2, 605

Arteria(e)
– coronaria 247
– centralis retinae 575, 594
– ductus deferentis 480
– hyaloidea 575
– hypophysialis superior 425
– profunda penis 485
– ciliares breves 581, 594
– testiculares 480
Arteria/Vena arcuata, Niere 450, 451
Arteria/Vena corticalis radiata, Niere 450, 451
Arteria/Vena splenica 315
Arterien 243–248
– efferente Innervation 246
– elastischer Typ 247
– muskulärer Typ 243
Arteriogenese 254
Arteriola afferens/efferens 445
Arteriole 243
– Definition 249
Arteriosklerose 248
Arteriovenöse Anastomosen 250
Arthrose 143
Asbestose, Lunge 346
Asthma bronchiale 340
Astrale Mikrotubuli 78
Astroglia 183
– Sonderformen 185
Astrozyt 183
– fibrillärer 183
– Funktionen 185
– protoplasmatischer 183
– Blut-Hirn-Schranke 204
– Synapse 182
Atelektase 344
Atemnotsyndrom der Neugeborenen 344
Atemwege 330
– extrapulmonale 331
– mukoziliäre Reinigung 345 f
– Schleimhaut 330
Atemwegserkrankung, chronische obstruktive (COPD) 340
Atherosklerose 248
Atmungskette, Mitochondrien 64
Atmungsorgane 330–346
ATP (Adenosintriphosphat) 7, 13
ATPase, Myosin 22
ATP-Synthase, Mitochondrien 64
ATP-Synthese 65
Atresie 488, 498 f
Atretischer Follikel 498 f
– Hormon-Produktion 499
Atrioventrikularbündel 261
Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) 261
Atrophie 84, 226, 227
– Nebennierenrinde 431
Auerbach-Plexus 369
Augapfel
– Licht-brechende Medien 575
– Teile 573[T], 574 f
– Wandschichten 573[T]
Auge 572–598
– Entwicklung 575
– ophthalmologische Untersuchung 595
– Übersicht 572–575
Augenbecher 575
Augenfarbe 585
Augenhaut
– äußere 575 ff
– mittlere 581 ff
Augenhintergrund 587
Augeninnendruck (IOD) 587
Augenkammern 586
Augenlid 595 ff
– Drüsen 595
– Konjunktiva 595
Ausführungsgang 106
– Funktionen 111
Ausführungsgangsystem, Speicheldrüsen 350
Ausscheidung, biliäre 404
Ausscheidung, renale 404
Außen-/Innensegment, Photorezeptorzellen 591
Außenfibrillen, Spermatozoon 475
Außensegment, Photorezeptorzellen, Erneuerung 591
Äußere Haarzellen (Innenohr) 566 ff
– Elektromotilität 568
– Innervation 567
– Verlust 568
Autoantikörper 303[G]
– Parietalzellen 375
– Schilddrüse 435
Autoimmunerkrankung 192, 303G
– T_H17-Zelle 299, 301
Autolysosom 52
Autophagie 52
Autosomen 73
AV-Knoten 262, 262
Axolemm 175
– Membranskelett 188
– nodales, Na^+-Kanäle 188, 191
Axon 167, 174 f
– Aussprossung 208
– Degeneration 208
– dendritisches 208, 209, 551
– Durchmesser 167
– Länge 167
– Neurotubuli 175
– Regeneration 207
Axonaler Transport 26, 175, 176, 182
– anterograd/retrograd 176
– Geschwindigkeiten 176
– Hypophyse 420
Axonema 28
– Spermatozoon 474
Axonhügel 174
Axonvarikositäten, glatte Muskulatur 235
Axoplasma 175
A-Zellen, Inseln 413, 440[T]
A-Zellen, sensorisches Ganglion 209
A-Zellen, Synovialmembran 143
Azidophile Zellen, Hypophyse 423, 426[T]
Azinus
– Leber 398
– Lunge 337
– Pankreas 410
– seröse Drüsen 109, 111
– Speicheldrüsen 350
Azurgranula (Promyelozytengranula) 286
Aγ-Fasern, Muskelspindel 554

B

Baillarger-Streifen 195
Bakterien
– kommensale (Darm) 389
– Vernichtung 272
Balkenblase 233
Barret-Karzinom (Ösophagus) 372
Barrett-Ösophagus 372
Barrierenkontakt 37 f
Barr-Körper 73
Bartholin-Drüsen 513
Basale Falten 15
Basale Streifung 15
Basales Labyrinth 15
– Nierenkanälchen 456
Basalkörperchen s. Kinetosom 27
Basallamina 96
– Acetylcholinesterase 225
– Ankerfilamente 129

– Astrozyten 184
– Kollagen IV 129
– Linse 578
– molekularer Bau 129
– motorische Endplatte 225
Basallamina-Kollagen 121, 122[T]
Basalmembran 96, 127–130
– Fettzelle 135
– Funktionen 129 f
– glatte Muskulatur 231
– glomeruläre (GBM) 454 f
– Herzmuskulatur 228
– invasives Tumorwachstum 130
– Karzinom 130
– Lichtmikroskopie 127, 128
– molekularer Bau 129
– periphere Nervenfaser 186, 187, 189, 207
– Schichten 127
– Skelettmuskelfaser 214
– Terminologie 128
– Ultrastruktur 127
Basalplatte 523
Basalzellen, Epithel 98
Basalzellen, Stria vascularis 568
Basedow-Krankheit 435
Basilarmembran 564 ff
– Breite 564
– Frequenzanalyse 564, 568
Basolaterale Membran 14
Basophile Zellen, Hypophyse 423, 426[T]
Basophiler (Granulozyt) 273
– Funktion 274
– Granula 269[T], 273
– Zytokine 274
Basophilie
– Knorpelmatrix 138
– Pankreas 410
– Zellkern 70
– Zytoplasma 42
Bauchspeicheldrüse s. Pankreas 408
Baufett 136
Becherzellen 97, 108
– Dickdarm 388
– Dünndarm 383, 385
– Luftwege 339
– – Muzine 339
B-Effektorzellen 291, 299
Befruchtung 514
Begleitproteine
– Aktin(filamente) 20 f
– Intermediärfilamente 29
– Mikrotubuli 26
Belegzellen s. Parietalzellen 375
Bergmann-Glia (Bergmann-Stützzellen) 185, 196, 198
Betz-Riesenpyramidenzellen 196
bFGF (basic fibroblast growth factor) 47, 305[G]
B-Gedächtniszellen 299
Bikarbonat-Sekretion
– Brunner-Drüsen 386
– Magen 378
– Pankreasgänge 410, 411
– Cholangiozyten 401
Bilirubin 265[T], 319, 404
Binde- u. Stützgewebe, Systematik 115[T]
Bindegewebe 114 -134
– degenerative Veränderungen 130
– Entwicklung 114
– freie Zellen 116
– gallertiges 133, 525
– interstitielles 116
– lockeres kollagenes 116, 131
– retikuläres 132
– spinozelluläres 134, 488
– straffes 131
Bindegewebsfärbung 118, 601
Bindegewebsfasern 118
Bindegewebsnarbe 131
Bindehaut 578
Bindungen
– kovalente chemische 10
– nicht-kovalente 10
– physikochemische 10
Biogene Amine 415
Biologische Uhr 425, 442
Biomechanische Eigenschaft 114
– elastische Fasern 120
– Knochen 147
– Knorpel 137
– Kollagenfaser 119
Biomembran 8
– Fluidität 9
Bläschendrüse 481
– Sekret 481
– – pH 481
– Wandaufbau 481
Bläschenfollikel s. Tertiärfollikel 492
Blasengalle 407
Blastomer 516, 517
Blastozyste 516, 517
Blut 264–286
– Zusammensetzung 264
Blutausstrich 265
– Färbung 266
Blutbildung 277–286
Blutdruck, mittlerer 242
Blutgefäße 242–255
– Bauprinzip 242
– Wandschichten 242
Blutgerinnsel 269, 270
Blutgerinnung, Endothel 245
Blut-Harn-Schranke 445, 455 f
Blut-Hirn-Schranke 203, 204, 253, 524
Blut-Hoden-Schranke 471, 477
Blut-Kammerwasser-Schranke 595
Blut-Liquor-Schranke 203, 204
Blut-Luft-Schranke 342
– Maße 342
Blut-Nerven-Schranke 207
Blut-Retina-Schranke 594 f
Blut-Thymus-Schranke 327
Blutplasma 264, 265
Blutplättchen s. Thrombozyten 268
Blutpol, Hepatozyt 402
Blutungen, intrakranielle 201
Blutzellen 264 ff
– Granula-Inhaltsstoffe 269[T]
– Größen 269[T]
– Herkunft 280
– Lebensdaten 267[T]
– Stammbaum 281[T]
– Zahlen 265[T]
B-Lymphozyten (B-Zellen) 275, 290
BMP-2 (bone morphogenetic protein 2) 148
BMU (bone multicellular unit) 155
BNP (brain natriuretic peptide) 263
Boettcher-Zellen 565
Bogengänge 570
Bohrkanal, Knochen 156
Botulinumtoxin, motorische Endplatte 226
Bouton (Axonende) 167
Bowman-Drüsen 556, 557
Bowman-Kapsel 445, 451
– Druck 451
Bowman-Membran 576
BP 180 (Bullöses Pemphigoid-Protein 180) 129, 532
BP 230 (Bullöses Pemphigoid-Protein 230) 532
Brodmann-Hirnkarte 193
– Area 4 195
– Area 17 196
Bronchialbaum 336–341
– Abschnitte 337

– dichotome Verzweigung 336
– Entwicklung 336
– Gefäßversorgung 341
– Lumenweite, Regulierung 338
– Mikroskopierhilfe 341
– Sympathikus/Parasympathikus 338
– Teilungsschritte 336
Bronchialdrüsen, Muzine 337
Bronchialkarzinom 346
– kleinzelliges 340, 441
– Plattenepithel- 340
Bronchiektasen 340
Bronchien, Neuroepitheliale Körperchen 340
Bronchiolus 337, 338
– respiratorius 337, 338, 339
– terminalis 337, 339
– radiärer Zug 338
Bronchitis, chronische 340
Bronchodilatation 338
Bronchokonstriktion 338
Bronchospasmus 340
Bronchus 337
– elastische Fasern 337
– glatte Muskulatur 337
– Schleimhaut 337
– Wandschichten 337
Bruch-Membran 581, 584, 592
– Bestandteile 581
– Funktionen 581
Brücke-Muskel 583
Brunner-Drüsen, Duodenum 386
Brustdrüse 545–550
– Altersinvolution 547
– Entwicklung 545
– Estrogenrezeptoren 548
– Gliederung 546
– Hormonwirkungen 547, 548, 549
– laktierend 108, 548 f
– Lobulus 546
– männlich 545
– Mikroskopierhilfe 550
– nicht-laktierende 546
– Sekretionsarten 549
– Wassersekretion 549
– Zyklus 547
Brustwarze 548
Bulbus duodeni 386
Büngner-Bänder 208
Bursa Fabricii 292
Bürstensaum 1, 98
Bürstenzellen, Luftwege 339
B-Zell-Antwort 297–299
– Ablauf 298
– T_H-unabhängige 297
– T_H-abhängige 297, 307
B-Zelle, Antigenrezeptor 295
B-Zelle s. B-Lymphozyt 290
B-Zellen
– Pankreasinseln 412, 440^T
– sensorisches Ganglion 209
– Synovialmembran 143
B-Zone 306 ff
– Lymphknoten 312
– Milz 316
– Tonsillen 321

C

Ca^{2+}-ATPase, SR 221
Ca^{2+}-Ionen
– elektromechanische Kopplung 219 ff
– extrazelluläre Konzentration 13, 219, 436, 438
– zytosolische Konzentration 13, 219
– Exozytose 47
– glatte Muskulatur 234
– Herz 230
– Synapse 181
Ca^{2+}-Kanal, SR 221
Ca^{2+} -Pumpen, Plasmamembran 13
Cadherine 32, 33^T ,35
– desmosomale 33^T
– E-, N-, VE- 35
Cajal-Bänder 190
Calcitonin 436
– Osteoklasten 158
– Wirkung 436
Calcitriol (Vitamin D-Hormon)
– Knochenwachstum 164
– Niere 462
Calcium-Konzentration, Plasma 438
Calcium-Speicherung, Mitochondrien 63
Calcium-Spiegel, extrazellulär 158
Calmodulin 234
Canaliculi biliferi 396
Canaliculi, intrazelluläre (Parietalzelle) 375
Canalis
– hyaloideus 581
– analis 390
– spiralis cochleae 562
– spiralis modioli 567
Carboanhydrase, Ziliarepithel 586
Carcinoma in situ 130
Carrier 12
Caspasen, Apoptose 87
Cataracta senilis 580
Catenine 33^T
Cathelicidin 303^G
– Epidermis 532
Cathepsin K, Osteoklast 151
Caveolae 57
– Endothel 245, 252
– Funktionen 57
– glatte Muskulatur 231
– Lipid rafts 57
– Signalketten 58
Caveolin 57
Cavitas tympani 559
Cavitas vaginalis testis 468
$CD4^+$-T-Zelle 292, 296
– Aktivierung 297
– Differenzierungswege 299
CD4-Molekül, HIV 302
$CD8^+$-T-Zelle 292, 296
– Aktivierung 297
CDK (cyclin-dependent kinases) 81
CD-Moleküle 303^G
Cervix uteri s. Zervix 509
CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 411
CFU (colony-forming unit), Hämatopoiese 280, 281^T
Chemokine 303^G
– Leukozytenemigration 277
– Makrophagen 289
Chemorezeptoren 254, 432
– Bronchialbaum 340
Chiasma (Meiose) 89
Cholangiozyt 401, 407
Cholezystokinin 440^T
– Gallenblase 407
Cholestase 406
Cholesterin
– Plasmamembran 9
– Steroidhormon-Produktion 416, 429
Cholin-Acetyltransferase 225
Chondroblasten 137
Chondroitin-Sulfat 124
Chondroklasten 151, 161, 164
Chondron 138
Chondrozyten 137, 138
– hypertrophe 161, 163
Chorda dorsalis 518
Choriokapillaris 581, 592, 594, 595
Chorion 518, 521

Chorionhöhle 518
Chorionplatte 523
Chorion-Somatomammotropin 525
Chorionzotten 521
Choroidea 581
– Schichten 581
Chromaffine Zellen/Granula 432
Chromatiden 74
– Kohäsion 74, 77
– Rekombination 89
Chromatin 70
Chromatolyse, Perikaryon 208
Chromogranine 431
Chromosomen 70, 73 ff
– Arme (p,q) 74
– Bandenmuster 74, 75
– Transport 26
– Zahl 73
– Anomalien 492
– – numerische 91
Chylomikronen 255, 383, 399
Chylus 255, 383
Chylusgefäß, axiales 382
Chymus 373
Clara-Zellen 339
– Sekrete 340
– Surfactant-Proteine (SP) 340
Clara-Zell-Protein CC10 340
Clathrin 56
– Adaptorprotein AP2 56
Clathrin-unabhängige Endozytose 57
Clathrin-vermittelte Endozytose 56
Claudin 37
Claudius-Zellen 565
Clitoris 513
Coated pit (Stachelsaumgrübchen) 57
Coated vesicle (Stachelsaumvesikel) 57
Coatomer-Proteinkomplex (COP) 60
Cobalamin 283
Cochlea 561–569
Cochleärer Verstärkermechanismus 566
Cohesin 74, 77
– Meiose 88, 89, 90
Cohnheim-Felderung 216
Colchizin 27, 80
Colchizin, Spindelgift 75
Colitis ulcerosa 389
Colliculus seminalis 482
Colonozyten 388
– Lebensdauer 388
Columna renalis 444
Coma hepaticum 406
Companion layer, Haarfollikel 539
Complexus basalis s. Bruch-Membran 581
Condensin 79
Conduits, Lymphknoten 312
Conjunctiva bulbi s. a. Konjunktiva 578, 595
Conjunctiva palpebrae 595
Connexin(e) 39
– 26, Innenohr 569
– 46, 50, Linse 580
– erbliche Defekte 40, 569, 580
– Isofomen 39
Connexin-Muster, Herzmuskulatur 263
Connexon 39
Conn-Syndrom 430
Conus elasticus 333
COP (Coatomer-Proteinkomplex) 60
COPD (chronische obstruktive Atemwegserkrankung) 340
Co-Rezeptor 293, 303[G]
Corium 533
Cornea s. Kornea 575 ff
Corneodesmosomen 529
Cornified envelope (Hornhülle) 530
Corona radiata 494, 495, 497
Corpora arenacea 442
Corpus
– albicans 498
– cavernosum nasi 331
– cavernosum penis 484, 485
– ciliare s. Ziliarkörper 582
– hämorrhagicum 497
– luteum 497 f
– – graviditatis 498, 508
– – menstruationis 498
– pineale 441
– spongiosum penis 484, 485
– uteri 504–508
– – Wandschichten 504
– vitreum 580
Cortex (Hirn) 170
Corticalis 145
Corticoliberin (CRH) 426[T]
Corticotropin 426[T]
Corti-Lymphe 567 f
– K^+-Konzentration 568
Corti-Organ 564–568
– Innervation 567
– Sinneszellen 564 ff, 566
– – Stereozilien 564 ff, 566
– Stützzellen 564
– Tigh junctions 567
Cortisol 430
Costamer 215, 222
Co-Stimulator 303[G]
Cotransporter 12
Cowper-Drüsen 484
CRH (corticotropin releasing hormone) 426[T], 430
Crista ampullaris 570 f
Crista spiralis 564
Cristae, Mitochondrien 63
Crohn-Erkrankung 389
Crossing-over 89
Crusta urothelialis 1005
Crystallin-Proteine, Linse 579
CSF (colony-stimulating factor) 281, 305[G]
CTL (zytotoxischer T-Lymphozyt) 292, 299
Cumulus oophorus 494, 497
Cupula 570 f
Cushing-Syndrom 430
Cutis laxa 124, 534
Cycline 81
Cytochrome, Mitochondrien 65
C-Zellen, Schilddrüse 433, 436

D

Darm, Mikroskopierhilfe 392
Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (GALT) 322 f
Darmhormone 370
Darmschleimhaut, lymphatisches Gewebe 322 f
Darmschleimhaut, M-Zellen 323, 324
Decidua basalis 523
Deckzellen, Urothel 104, 105
Decorin 125
Defensine 303[T]
– Epidermis 532
– Lunge 344
α-Defensin, Paneth-Zellen 385
Deiters-Zellen 565
Dendrit(en) 166, 174
Dendritic spines 174
Dendritische Zelle 296, 304[G]
– AIDS-Virus 511
– Antigenpräsentation 289, 296
– Darmschleimhaut 324

– follikuläre (FDZ) 297, 304[G], 307, 308
– – AIDS 309
– – Desmosomen 33
– interdigitierende (IDZ) 296, 304[G], 309, 532
– interstitielle 296
– intraepitheliale 324, 344
– Knochenmark-abhängige 304[G]
– Makropinozytose 55
– MHC-II-positive 296
– Vaginalepithel 511
Dendritisches Axon 208, 209, 551
Denervation, Skelettmuskulatur 226
Dentin 357, 360
– Bildung 359
– Hydroxyapatit 360
– Kollagenfibrillen 360
– Mineralgehalt 360
– Nervenfasern 363
– Sekundär-/ Tertiär- 360
– Typen 360
– Wachstumslinien 360
Dentinkanälchen 360
Dentinogenesis imperfecta 147
Depolarisation 14, 171
Dermatan-Sulfat 124
Dermcidin 303[G]
– Epidermis 532
Dermis 526, 533
– papilläre 533
– retikuläre 534
Dermo-epidermale Verbindungszone 532
Descemet-Membran 577
Desmin(filamente) 30
– (Kardio)myopathie 216
– glatte Muskulatur 233
– Herzmuskulatur 228
– Skelettmuskulatur 215, 221
Desmocollin 33[T]
Desmodont 363
– Bildung 358
– Kollagenfasern 363
– Nervenfasern 363
Desmoglein 33[T]
– Pemphigus 34, 533
Desmoplakin 33[T]
Desmosom 33
– Epidermis 529
– Herzmuskulatur 228
– Intermediärfilamente 33
– mehrschichtige Plattenepithelien 102
– Vorkommen 33
Desquamationsphase 507
Detritus 321
Dezidua 521
Deziduazellen 521
DHEA-S (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) 427, 430, 525
Diabetes insipidus 422, 461
Diabetes mellitus 413, 458
Diaden, Herzmuskulatur 230
Diakinese, Meiose 90
Diapedese 277, 310
Diaphragma, fenestriertes Endothel 253
Diaphyse 145
Dichotome Verzweigung, Bronchialbaum 336
Dickdarm 387–391
– Adventitia 387
– Krypten 388
– Mukosa 387, 388
– Plicae semilunares 387
– Serosa 387
– Wandschichten 387
Differenzierung 82
– Epithel 103, 106
– terminale 82
Diffuses Neuroendokrines System (DNES) 370, 438 ff
Diffusionsbarriere(n)
– Auge 594 f
– Darmepithel 383
– Epidermis 530
– Epithelien 100
– Hoden 471
– Kornea 575, 577
– mehrschichtige Plattenepithelien 104
– peripherer Nerv 207
– Plazenta 524
– Tight junction 37
– ZNS 204
Dihydrotestosteron 476
– Haarfollikel 541
– Prostata 482, 483
Diktyotän 88, 89, 490[T],491
Diploider Chromosomensatz 73
Diplotän 89
Discus intercalaris s. Glanzstreifen 228
Discus intervertebralis 144
Discus nervi optici s. Sehnervenpapille 594
Disseminierte neuroendokrine Zellen
– Atemwege 441
– Magen-Darm-Trakt 439
– Urogenitaltrakt 441
Disse-Raum 399
Distaler Tubulus 447, 447[T]
– Pars convoluta/recta 447[T], 448
– Ultrastruktur 459
– Wasserundurchlässigkeit 459
Distales Konvolut 447[T]
DNA-Reparatur 85
DNES (Diffuses Neuroendokrines System) 370, 412, 438 ff
Döderlein-Stäbchen 511
Domepithel, GALT 323, 386
Dominanter Follikel (Ovar) 493[T], 495, 500
– Selektion 500
– FSH-Rezeptoren 500
Dopamin, mammotrope Zellen 425, 426[T]
Doppelbuschzellen, Isokortex 194
Dornen, dendritische 174
Dottersack 518
Down-Syndrom 91
Drosselvenen 249
– Nebenniere 427
Drüsen
– Definition 106
Drüsen, exokrine 106
– Endstücke 109
– Architektur 110
– Ausführungsgang 110
– einfache 110
– gemischte 109
– intraepitheliale 108
– Lobuli 110
– muköse 112
– seromuköse 112
– seromuköse (gemischte) 112
– seröse 111
– Systematik 107 ff
– zusammengesetzte 110
Drüsenepithelien 106–113
Drüsentätigkeit, Regulation 113
Duchenne-Muskeldystrophie 75, 222
Ductuli biliferi 401
Ductuli efferentes 478
Ductus
– alveolaris 337, 338, 339
– choledochus 407
– cochlearis 563 ff
– – Diffusionsbarrieren 564
– – Epithelauskleidung 563
– deferens 480
– endolymphaticus 555
– epididymidis (Nebenhodengang) 478, 479

– – Epithel 479
– – pH-Wert 480
– hepaticus 393
– lactifer 546
– lymphaticus 256
– nasolacrimalis 331
– papillaris 444
– perilymphaticus 561
– reuniens 560
– semicircularis 570
– thoracicus 256, 311, 383
– thyroglossalis 433
Duftdrüsen s. Schweißdrüsen, apokrine 544
Dunkelstrom 591
Dünndarm 379–387
– Krypten 381
– Schleimhaut 381–385
– Wandschichten 380
– Zotten 381
– Zottenpumpe 383
– Zottenstroma 382
Dünndarmepithel 383 ff
– MDR-1-Protein 385
– Resorption 383
– – Fett 383
– – Wasser 383
– Stammzellen 385
– Zellerneuerung 385
Dünndarmzotten, Mikrozirkulation 382
Duodenalschleimhaut, Schutzmechanismen 386
Duodenal-Ulkus 386
Duodenum 386
– Mikroskopierhilfe 379
Dupuytren-Kontraktur, Myofibroblasten 131
Dura mater 200
– Lamina neurothelialis 200
Duragrenzschicht 200
Dynamin 56, 60
Dynamische Instabilität, Mikrotubuli 26
Dynein 26, 176
– axonemales 28
– Mitose 80
Dysferlin 222
Dysmenorrhoe 508
Dysplasie, Epithel 103
Dyspnoe 340
Dystroglycan 222
Dystrophin 21, 222
– Neuron 175
– Defizienz 223
Dystrophin-Glykoprotein-Komplex 222
D-Zellen 440[T]
– Pankreasinseln 413

E

Ebner-Halbmond, Speicheldrüse 350
Ebner-Linien, Dentin 360
Ebner-Spüldrüsen 349, 558
E-Cadherin, Tumoren 37
ECL-Zellen (EC-like) 440[T]
– Magendrüsen 375
EC-Zellen (enterochromaffine) 440[T]
Effektorzellen 294
Efferenz 170
EGF (epidermal growth factor) 84, 305[G]
Ehlers-Danlos-Syndrom 122[T]
Eisen, Milzmakrophagen 319
Eisen-Nachweis 602
Eiter 272
Ejakulat 481, 485
– Koagulation 481
– Verflüssigung 481, 482
Ektoderm 518, 519, 520
Ektoenzyme, Enterozyten 383
Ektopie 512
Ektropion 512
Elastikafärbung 601
Elastin 123
Elastische Bänder 134
Elastische Fasern 120, 123
– Bestandteile 123
– Bronchialbaum 337
– Bronchioli 338
– Färbung 120, 601
– Lunge 335, 342
– Elastische Fasern, Mikrofibrillen 123
– reversible Dehnbarkeit 120
– Trachea 334
– Ultrastruktur 123
– Vorkommen 120
– Zugelastizität 120
Elastischer Knorpel 143
Elastogenese 123
Elektrische Erregbarkeit 13
Elektrische Synapse 39
Elektromechanische Kopplung
– Herzmuskulatur 230
– Skelettmuskulatur 219
Elektronendichte Struktur 7
Elektronenmikroskopie (EM), Standardmethoden 604
Elektronenmikroskopisches Bild 7
EM (Elektronenmikroskopie), Standardmethoden 604
Embryoblast 516, 517
– Differenzierung 518
– Pluripotenz 517
Embryonale Stammzellen (ESZ) 518
Embryonalperiode 514
Emigration, Leukozyten 276
Emigration, Lymphozyten 310
Eminentia mediana 424, 425
– neurohämale Region 205
Emission 480
Emphysem 341
Enamelin 361
Endhirnrinde 193–196
Endochondrale Ossifikation 158, 161 ff
– Frakturheilung 165
Endoderm 518, 520
Endokard 258
– Herzklappen 260
Endokarditis 261
Endokrine Organe 414–442
– Grundlagen 415
– Mikroskopierhilfe 442
– Struktur/Funktion 415 f
Endolymphe 560 ff
– Elektrolytzusammensetzung 560
– K+-Konzentration 567, 568
– Sekretion 568
– Sekretion/Resorption 561
– Vestibularorgan 570 f
Endometriose 508
Endometrium 504
– Drüsen 504
– ektopes 508
– Spiralarterien 508
– Stroma 504
– Zyklus 505
Endomysium 213, 222
Endoneuralraum 207
Endoneurium 207
Endoplasmatisches Retikulum (ER) 6, 41 ff
Endoreplikation 73
Endosom 48, 50, 57
– frühes/spätes 57
– Melanosom-Entstehung 62
Endosomen-Lysosomen-System 48
Endost 151, 153
– Knochenumbau 156
Endothel 244 f, 250 ff
– Blutgerinnung 245
– Caveolae 245
– diskontinuierliches 399
– Funktionen 245
– Glykokalyx 245, 253
– Kornea 577

– Permeabilität 252
– P-Selektin 245
– Zellkontakte 244
Endothelfenster, Glykokalyx 253
Endothelin 245
Endothelschlitze, Milz 319
Endozytose 48, 52–59
– Clathrin-unabhängige 57
– Clathrin-vermittelte 56
– kompensatorische 47
– proximaler Tubulus 456
– proximaler Tubulus 456
– Rezeptor-Rezirkulation 57
– Rezeptor-vermittelte 56
– Synapse 177, 181
Endozytose-Vesikel 57
Endschweiß 544
Endstrombahn 249–254
– Entzündung 253
– Organisation 250
Endstücke
– alveolär 109
– azinös 109, 111
– exokrine Drüsen 109
– Speicheldrüsen 350
– tubuloazinös 110, 112
– tubulös 109, 112
ENS (enterisches Nervensystem) 369 f
– Überträgersubstanzen 370
Enterisches Nervensystem (ENS) 369 f
– glatte Muskulatur 235
Enteroendokrine Zellen 370, 439
– Aktivierung 441
– Dickdarm 388
– Dünndarm 385
– Magen 375
Enterohepatischer Kreislauf 404
Enterohormone 370, 440[T]
Enteropeptidase, Duodenum 410
Enterozyten 383
– Ektoenzyme 383
– Lebensdauer 385
– Transporter 383
– Transzytose 324
Entgiftung, Leber 402, 404
Entwässerung 599
Entwicklungswochen 514
Entzündung 276
– akute 253
– kutane 534
– Mastzelle, 301
– neurogene 209
Entzündungsherd 116
Enzündungsmediatoren 254
Enzymhistochemie 603
Enzyminduktion, glattes ER 43
Enzyminduktion, Hepatozyt 404
Eosin 600
Eosinophiler (Granulozyt) 273
– allergische Erkrankungen 273
– Funktion 273
– Granula 269[T], 273
– Wurmparasiten 273
Eotaxin 273, 274
Ependym 201
– Kinozilien 201
– Zellkontakte 201
Epiblast 88, 518 ff
Epidermis 104, 526, 527–533
– Barriere 530
– Melanozyten 531
– Schichten 104, 528 f
– Zellumsatz 529
– Zytokeratinfilamente 30, 529
Epidermolysen 533
Epidermolysis bullosa dystrophica 122[T]
Epidurales Hämatom 201
Epiduralraum 200
Epiglottis 332
– Epithel 332
– Knorpel 332
Epikard 259
Epimysium 212
Epineurium 205, 206
Epiorchium 468
Epipharynx 332
Epiphyse 145, 161
Epiphysenfuge 161
Epiphysenplatte 161
Epiphysis cerebri 441
Epitendineum 132
Epithel(gewebe) 96–113
– Diffusionsbarriere 100
– Dysplasie 103
– einfach 98
– einschichtig 97
– hochprismatisch 98
– isoprismatisch 98
– Klassifizierung 97
– kubisch 98
– kubisch zweischichtig 544
– mehrreihig 97, 98
– mehrschichtig 101
– Metaplasie 106
– polare Bauweise 96
– prismatisch 98
– Tight junctions 100
– transportierendes 100
– Wasser-resorbierend 100, 407
– Wasser-sezernierend 101
Epithelansatz, Zahn 365
Epithelium pseudostratificatum 97
Epithelium simplex 97
Epitop 295
Epoophoron 503
ER (Endoplasmatisches Retikulum) 41 ff
Erbkrankheiten 75
Erektion 485
Ergastoplasma 42
– Nervenzelle 173
ER-Golgi-Übergangsregion 44
ERM-Proteine 21
Erneuerungsrate, Epithel 106
Eröffnungszone 164
Erregungsbildungssystem, Herz 261
Erregungsleitung, Geschwindigkeiten 186
– saltatorische 186, 188
Erregungsleitungssystem, Herz 261
– Connexine 261
Ersatzzähne 355, 366
Erythroblast
– basophiler 283
– polychromatischer 283
Erythropoiese 282 ff
– Ablauf 281[T], 282[T]
– Dauer 282[T], 283
– Stadien 282[T], 283
Erythropoietin 281, 283
– Niere 462
Erythropoietische Inseln 283
Erythrozyt 266 ff
– Aussortierung 267
– – Milz 319
– Lebensdauer 267[T]
– Membranskelett 267
– reversible Verformbarkeit 267
Espin 20
Estradiol 495 f
– Knochenwachstum 164
Estrogene
– Brustdrüse 547, 548
– Fettzellen 136
– Knochen 157
– Mann 478
– Ovar 496
– Plazenta 525
– Wirkungen 496

– Produktion 495 f
– Synthese, Plazenta 427, 525
ESZ (Embryonale Stammzellen) 518
Euchromatin 70
Eumelanin 532
Euploidie 73
Exozytose 46, 107
– Hormone 415
– Membran-Rezirkulation 47
– nicht-sekretorische 47
– Synapse 177, 181
Exozytose-Endozytose-Zyklus 59
Export-Pumpen, Plasmamembran 13
Exsikkose 534
Extraembryonales Mesoderm 518
Extrazellulärmatrix 114, 117–131
– glatte Muskulatur 231, 234
– Knochen 146 f
– Knorpel 139
– subendotheliale Schicht 246
– Rezeptoren 125
Extrazellulärraum 8
EZM (Extrazellulärmatrix) 117–131
EZM-Rezeptoren 117, 125, 126

F

FAE (Follikel-assoziiertes Epithel) 320, 321
F-Aktin19
Färbetabelle 601
Farbstoffe
– basische (kationische) 600
– saure (anionische) 600
Fascia adhaerens 34
– Herzmuskulatur 228
Fascia penis 484
Faserbahn 186
Faserknorpel 143
Fas-Ligand 299
Fas-Molekül 299
Faszie, Skelettmuskel 212
Faszikel, Nerv 205
FDZ (follikuläre dendritische Zelle) 297, 304[G], 307, 308
– AIDS 309
– Fc-Rezeptor 298
Felderhaut 526
Fenestra cochleae (rundes Fenster) 563
Fenestra vestibuli (ovales Fenster) 560, 563
Fenster, ovales 560, 563
Fenster, rundes 563
Ferritin, Milzmakrophagen 319
Fertilisation 514
Fetalperiode 514
Fettfärbung 602
Fettgewebe 134–137
– braunes 136
– – Innervation 137
– – Funktion 137
– – Mitochondrien 136
– – Vorkommen 137
– Entwicklung 134
– histologische Techniken 134
– subepikardiales 259
– weißes 135
– – Funktionen 136
Fettgewebsmasse, Zu-/Abnahme 136
Fettresorption, Dünndarm 383
Fettspeicherzellen (Ito-Zellen) 399
Fettsucht 136
Fettzelle 134 ff
– Basalmembran 135
– Hormone 136
– plurivakuolär 137
– univakuolär 135
Fibrillin 123, 124
– Aorta 247
– genetische Defekte 124
– Zonulafasern 582
Fibrinfäden 269, 270
Fibrinogen 270
Fibrinoid (Plazenta) 525
Fibroblast 114, 116
– Wundheilung 131
Fibroblastische Retikulumzellen 133
– lymphatische Organe 306
– Lymphknoten 312
– Milz 315, 318
Fibronektin 126, 133
Fibrozyt 114
Fibrozyten, Ligamentum spirale 568 f
Fibulin 124
– genetische Defekte 124
– Haut 534
Fila olfactoria 557
Filaggrin 530
Filamin 20, 21
Filopodien 22
Filter, glomerulärer 455
Fimbrin 20
Fixierung 599
Flagellum 17
Flimmerepithel 15, 99
– Luftwege 339
– – Basalzellen 339
– – Hemidesmosomen 339
– periziliäre Flüssigkeitsschicht 345
– Trachea, Förder-geschwindigkeit 345
– Trachea, Schlagfrequenz 15
– Tube 502
Fluididität, Biomembran 9
Flüssig-Mosaik-Modell 9
Fokalkontakt 36, 126
– Muskel-Sehnen-Übergang 221
Follikel (Ovar) 489
– antraler 492, 494
– atretischer 498 f
– dominanter 493[T], 495
– Durchmesser 492, 493[T]
– Entwicklung, Zeitdauer 493[T], 495
– früh-antraler 495
– Gonadotropine 493[T], 495
– heranwachsende 494
– Hormonproduktion 495 f
– Kohorte 493[T], 495, 501
– Populationen 493[T]
– präantraler 492
– Primär- 492, 494
– Rekrutierung 493[T], 495, 501
– ruhender Vorrat 494
– Sekundär- 492, 494
– sprungreifer 495
– Stadien 492, 494
– Terminologie 492
– Tertiär- 492, 494 f
– Wachstum 493[T]
– Zahlen 491, 498
Follikel, Schilddrüse 433
Follikel-assoziiertes Epithel (FAE) 320, 321
Follikelepithel, Ovar 489, 491, 492, 494
Follikelkohorte, Rekrutierung 493[T],495
Follikelphase 499
Follikelrekrutierung, FSH 493[T], 495, 500
Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) 423, 426[T]
Follikuläre dendritische Zelle (FDZ) 297, 304[G], 307, 308
Follikulogenese 489
Follitropin (FSH) 426[T]
Fontana-Räume 586
Fornix conjunctivae 595

Fossa navicularis, Urethra 466
Fovea centralis 587, 591 f
Foveola 591
Foveolae gastricae 373
Frakturen, gelenknahe 162
Frakturheilung 165
– Ablauf 165
– sekundäre 165
– primäre 165
Freisetzungshormon (releasing hormone) 425
Fremdkörperriesenzellen 275
Frequenzdiskriminierung 566, 568
Fruchtwasser 518
Frühentwicklung 514
FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) 423, 426[T], 496
– Blutspiegel 499
– Estrogenproduktion 496, 500
– Follikelrekrutierung 493[T], 495, 500
– Follikelwachstum 495
– Hoden 477
FSH-Rezeptoren, dominanter Follikel 500
Funiculus spermaticus s. Samenstrang 480
Funktionelle Anpassung 155

G

GABA (γ-Aminobuttersäure) 180
GAG (Glykosaminoglykane) 124 f
G-Aktin 19
Galaktorrhoe 424, 550
Galle 398
– Funktionen 403 f
– Inhaltsstoffe 403
Gallenblase 407
– Wandaufbau 407
Gallenfarbstoff 319
Gallengänge (Ductuli biliferi) 401
Gallengänge, intrahepatische, Gefäßversorgung 395
Gallenkanälchen 396
Gallensäuren 404
– enterohepatischer Kreislauf 404
Gallensäure-Resorption, Ileum 387
Gallenwege, extrahepatische 407
Gallepol, Hepatozyt 402
Gallesekretion 403, 404
– ABC-Transporter 404
GALT (gut-associated lymphatic tissue) 322 f
Gamete 88
Ganglion 169, 170
– sensorisches 205, 208, 209
– spirale 567, 563
– vegetatives 205, 210
– vestibulare 571
Gap junction 39 f
– Astrozyten 184
– Cochlea 568
– ekkrine Schweißdrüsen 544
– elektrische Synapse 176
– erbliche Taubheit 569
– glatte Muskulatur 232, 234, 235
– Hepatozyten 402
– Herz 228, 261, 263
– Keratinozyten 528
– Linse 579
– Myelinscheide 190, 191
– Myometrium 505
– Oozyte 495
– Osteozyten 148
– Ziliarepithel 586
Gartner-Gänge 503
Gastrin 440[T]
– Magendrüsen 375, 377
Gastrinom 441
Gastro-entero-pankreatisches System (GEP) 439
– Hormone 440[T]
Gastrulation 518 f
Gaumen, Epitheltypen 348
Gaumen, weicher/harter 348
GBM (glomeruläre Basalmembran) 454 f
Gedächtniszellen 294
Gefäßendothel s. Endothel 244 f
Gefäßpol, Nierenkörperchen 445
Gefäßstenose 248
Geflechtknochen 146
– Frakturheilung 165
– Vorkommen 146, 165
Gefrierbruchtechnik 9
Gefrierschnitt 599
Gegenstromaustausch 451
Gegenstrom-Multiplikation 459
Gehörgang, äußerer 559
Geißel 17
Gelbsucht 406
Gelenkflüssigkeit 142
Gelenkhöhle 142
Gelenkkapsel 142
Gelenkknorpel 141 f
– Zonen 142
Gen 69
– Lagebeschreibung 75
Generallamelle 154
Genitale, männliches, äußeres 484
Genitalleiste 467, 487
Gennari-Streifen 196
Genom 69
GEP (gastro-entero-pankreatisches System) 412, 439
Gerstenkorn (Hordeolum) 597
Geruchsorgan 556 f
– Sinneszellen 556
Geschmacksknospe 349, 557
– Zelltypen 558
– Zellumsatz 558
– sekundäre Sinneszellen 557
– Vorkommen 557, 558
Geschmacksorgan 557 f
Geschmacksporus 558
Gestagene s. Progesteron 498
Gewebe, Definition 95
GFAP (glial fibrillary acidic protein) 30, 183
GH (growth hormone), Wachstumshormon 423, 426[T]
– Effekte 424
GHRH (growth hormone releasing hormone) 426[T]
Giemsa-Färbung 600
Gingiva 364
– befestigte 365
– Bindegewebe 365
– freie 365
Gingivaepithel, orales 364
Gingiva-Furche 365
Gingiva-Rand 364
Gingiva-Sulkus 365
Gingiva-Tasche 365
GIP (gastric inhibitory peptide) 412, 440[T]
GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) 412, 440[T]
Glandotrope/nichtglandotrope Hormone 418, 423, 424
Glandula(e)
– bronchiales 334
– bulbourethrales 484
– duodenales 386
– epiglotticae 332
– gastricae propriae 374
– labiales 348
– lacrimalis 597

– mammaria 545
– nasales 331
– oesophageae 372
– olfactoriae 556, 557
– palatinae 348
– parotidea (Parotis) 352
– pharyngeales 332
– sublingualis 352
– submandibularis 352
– tarsales 595
– thyroidea
s. Schilddrüse 432–436
– tracheales 334
– urethrales 465, 484
– vesiculosa
s. Bläschendrüse 481
– vestibulares minores 513
– vestibulares majores (Bartholini) 513
Glans penis, Epithel 484
Glanzstreifen, Herzmuskulatur 228
Glasknochenkrankheit 147
Glaskörper 580
– Anheftungsstellen 581
– Bildung 580
– Zusammensetzung 580
Glaskörperabhebung 581
Glaskörpergrenzmembran 580
Glatte Muskelzellen 231 ff
– Durchmesser 237
– Verdichtungszonen 231, 233
– Anheftungsplaques 233
Glatte Muskulatur 231–236
– Basalmembran 231, 234
– Ca^{2+}-Ionen 234
– Caveolae 231
– EZM-Produktion 236
– Gap junctions 232
– Hyperplasie/Hypertrophie 233
– Innervation 235
– kontraktiler Apparat 233
– Myofilamente 231
– Myometrium 505
– Regulation 234, 235
– Schrittmacherzellen 235
– Tonus 234, 235
Glattes ER (gER) (endoplasmatisches Retikulum) 43
– Arzneimittelmetabolismus 43
– Funktionen 43
– Lipogenese 68
– Hepatozyt 402
– – Entgiftung 404
– – Gallensäuresynthese 404
– Steroidhormone 429
Glatze 541
Glaukom 594
Gleitsehnen 132
Glia 182 ff
– olfaktorische 557
– periphere 183
– radiäre 185
– zentrale 182, 186
Gliafilamente 30
Gliagrenzmembran 184
– Kleinhirn 198
Glianarbe 185
Gliazellen 166, 182 ff
– Kleinhirn 198
Glisson-Feld 394
Glisson-Kapsel 394
Glisson-Trias 394
Glomeruläre Basalmembran (GBM) 454 f
Glomeruläre Filtration, Molekülgrößen 455, 456
Glomeruli cerebellares 196
Glomerulus (Niere) 445
– Drucke 451
– juxtamedullärer/oberflächlicher 451
– Kapillarendothel 452 f
– – Fenster 452
– – Glykokalyx 452
– Ultrastruktur 451 ff
Glomus aorticum 255
Glomus caroticum 255
Glomusanastomosen 250
Glomusorgane 254
Glottis 333
Glottis-Ödem 334
GLP-1 (glucagon-like peptide 1) 412, 440^{T}
Glucagon (Glukagon) 413, 440^{T}
– Fettzelle 136
– Leber 403
Glucocorticoide 430
– Zona fasciculata 428
Glukosurie 458
GLUT (Glucose-Transporter)
– GLUT 1, Blut-Hirn-Schranke 204
– GLUT 2 403
– GLUT 4 59, 413
Glutamat 180
Glycin, Transmitter 180
Glykogen 67
– Chondrozyten 139
– fetale Zellen 67
– Hepatozyt, hormonelle Steuerung 403
– Lichtmikroskopie 67
– Purkinje-Fasern 261
– Speicherkrankheiten 68
– unverhorntes Plattenepithel 67, 102, 103
– Urethra-Epithel 466
– Uterusdrüsen 507
– Vaginalepithel 511
– Vorkommen 67
Glykogenose Typ II (Pompe-Krankheit) 52, 68
Glykogen-Partikel (α, β) 7, 67
Glykogenspeicherung, Hepatozyt 403
Glykokalyx 10
– Bestandteile 10
– Blut-Harn-Schranke 454 f
– Endothel 245, 253
– – Glomerulus 454
– Enterozyten 383
– Erythrozyt 268
– Korneaepithel 598
– Negativladungen 10
– Podozyten 454
Glykolyse 66
Glykosaminoglykane (GAG) 124 f
– Negativladungen 124
– sulfatierte 124
GnRH (gonadotropin releasing hormone) 426^{T}, 427
– pulsatile Ausschüttung 499
Golgi-Apparat 6, 43 ff
– Cis-Region 44
– Dynamik 44
– Trans-Region 44
Golgi-Epithelzellen, Kleinhirn 198
Golgi-Sehnenorgane 555
Golgi-Typ-I/II-Neurone 173, 193, 194
Golgi-Versilberung 172, 193
Gonadenleiste 467, 487
Gonadoliberin (GnRH) 426^{T}
Gonadorelin (GnRH) 426^{T}
Gonadotrope Zellen 423, 426^{T}
Gonadotropine 423, 426^{T}
– Follikelwachstum 493^{T},495
– Ovar 499
Gonosomen 73
G_o-Phase, Zellzyklus 76, 82
G-Phasen, Zellzyklus 77, 81
Graaf-Follikel 492
Granula, zytolytische 299
– NK-Zellen 289
Granulationsgewebe 131, 165
Granulosa-Luteinzellen 497
Granulosazellen, Follikel 489, 492, 494

Granulozyten 271
– Anfärbung 271
– Kernform 271
Granulozytopoiese 285
– Ablauf 281T, 285T
– Dauer 285T, 286
– Granula 285, 286
– Kernform 285, 286
– Stadien 285T, 286
Granulozytose 273
Granzyme 299
Graue/weiße Substanz 169, 170, 193
Grauer Star 580
Gravidität 508
Gray-Typ-I/II, Synapsen 179
Grundsubstanz 124
Grüner Star 594
GTP (Guanosintriphosphat) 24, 60
Gynäkomastie 550
G-Zellen 377, 440T

H

H+/K+-ATPase
– Parietalzelle 375
– Sammelrohr 461
H+-ATPase, s.a. Protonenpumpe
– Lysosom 50
– Osteoklast 151
– Sammelrohr 461
HA s. Hyaluronan 125 f, 141
Haarausfall, Chemotherapie 541
Haarbulbus 538
Haarcuticula 537
Haare 536–541
– Dicke 541
– Farbe 541
– krauses/glattes 541
– Länge 541
– Mark 537
– Rinde 537
– Wachstum 539
Haarfollikel 536–539
– Mechanorezeptoren 553
– Wimpern 596
Haarpapille 539
– Fibroblasten 540
– Steuerungsfunktion 539, 540
Haarschaft 536
Haar-Talgdrüsen-Einheit 536
Haartrichter 539
Haarwurzel 538
Haarzellen Typ I/II, Vestibularapparat 570
Haarzellen, Corti-Organ 564 ff, 566, 568
Haarzyklus 536, 540
Haftepithel s. Saumepithel 365
Haftkomplex s. junktionaler Komplex 35, 99
Haftkontakte
– Bauprinzip 32
– Filamente 32
– interzelluläre 32
– Plaque-Proteine 32
– Transmembranproteine 32
– Typen 32
– Zelle-Extrazellulärmatrix 36
Haftstiel 518, 521
Haftzotten 521, 523
Hagelkorn (Chalazion) 597
Halbmond, seröser 112
Hämatokrit-Wert 264
Hämatopoiese 277- 286
– CFU 280, 281T
– CSF 281
– pränatale 277
– Progenitorzellen 280, 281T
– Stammzellen 280, 281T
– Steuerung 280
– Zytokine 281
Hämatoxylin 600
Hämoglobin 266
Hämoglobingehalt, Blut 261T
Hämostase 268, 269
Harnbereitung, Prinzip 443
Harnblase 465
– gedehnt/ungedehnt 104
Harnleiter (Ureter) 465
Harnorgane 443–466
Harnpol, Nierenkörperchen 445
Harnröhre s. Urethra 465
Harnstoffsynthese, Leber 404
Harnwege, ableitende 464 ff
– Mikroskopierhilfe 466
– Wandaufbau 464
Hashimoto-Thyroiditis 435
Hassall-Körperchen 327
Hauptbronchien 334
Hauptzelle, Sammelrohr 460
Hauptzelle, Magen 375, 377
Haut(decke) 526–535
– Blutgefäße 535
– Lymphgefäße 535
– Mechanorezeptoren 552
– Mikroskopierhilfe 550
– Nervenversorgung 535
– Oberflächenrelief 526
– regionale Unterschiede 534
– Schichten 526
– Sinnesorgane 535, 552 f
Hautanhangsgebilde 536–544
Hautbräunung 531
Hautdrüsen 542–544
Hautfarbe 532
Havers-Gefäße 153
Havers-Kanal 153
– Durchmesser 153
Havers-System 153 f
HCG (Humanes Chorion-Gonadotropin) 498, 508, 524
Helicobacter pylori 377, 379
Helicotrema 563
Hemidesmosom (Typ I) 36, 126, 129
– Aufbau 129
– Epidermis 529, 532
– Flimmerepithel, Luftwege 339
– mehrschichtige Plattenepithelien 102
– Saumepithel 365
– Urothel 36
Hemidesmosom (Typ II) 36
Henle-Schicht 539
Henle-Schleife
– Funktion 459
– kurze 449
– lange 448
– Teile 447T, 448
Hensen-Zellen, Corti-Organ 565
Heparan-Sulfat 125
Heparin, Basophiler 273
Heparin, Mastzelle 301
Hepatozyt 394
– Arzneimittelmetabolismus 404
– Feinbau und Funktion 402 ff
– Glykogen 403
– Zellorganellen 402
Hepatozyten-Bälkchen 396
Hering-Kanälchen, Leber 401
Herring-Körper, Hypophyse 420
Hertwig-Epithelscheide (Zahn) 358
Herz 257- 263
– Ostium 258
– Wanddicke 258
– Wandschichten 257, 258
Herzbeutel 259
Herzinfarkt 217
Herzklappen 260
– Fibrosa 260, 261
– Spongiosa 260, 261
Herzklappenfehler 261

Herzmuskelzelle 227
– Basalmembran 228
– Durchmesser 237
– herznahe Venen 249
– Länge 227
Herzmuskulatur 227–230
– elektromechanische Kopplung 230
– Glanzstreifen 228
– Sarkoplasmatisches Retikulum 230
– Stammzellen 230
– T-Tubuli 230
Herzskelett 258
Heterochromatin 70
Heterophagie 54
Heterophagische Vakuole 54
HEV (hoch-endotheliale Venolen) 309, 310
Hilum 312
Hilus-Zellen, Ovar 488
Hinterhorn 199
Hinterwurzel 199
Hirnhäute 199 ff
Hirnkapillaren, Tight junctions 252
Hirnwasser s. Liquor cerebrospinalis 169
Hirschsprung-Krankheit 370
His-Bündel 261, 262
Histamin 440[T]
– Basophiler 273
– Magendrüsen 375
– Mastzelle 302
Histiozyt 274
Histone 70
HIV, human immunodeficiency virus 302
Hoden 467–478
– Deszensus 468
– endokrine Funktion 476
– Entwicklung 467
– Gliederung 468
– Makroskopie 468
Hodenkanälchen 467, 469, 470 ff
Hodenläppchen 469
Hodenstränge 467
Hofbauer-Zellen 524
Homing-Rezeptoren 311
Horizontalzellen, Retina 588, 594
Hormonausschüttung, Regulierung 416, 417[T]
Hormone
– Definition 414
– Chemie 415
– glandotrope 416
– glatte Muskulatur 235
– Niere 462
– Speicherung 415
Hormonrezeptoren 416
Hormonsynthese, Regulation 416, 417[T]
Horner-Trias 597
Hornhautgeschwür 598
Hornhaut-Transplantation 577
Hornhülle (cornified envelope) 530
Hornschicht 530
– polare Lipide 530
Hornzellen 104, 528
Howship-Lakune 151, 156
HSZ (hämatopoietische Stammzelle) 280, 281[T]
– Blut 282
– Langzeit- 281[T], 282
– Nabelschnurblut 282
Hülsenkapillaren, Milz 316
Humane Papilloma-Viren (HPV) 512
Humanes Chorion-Gonadotropin (HCG) 498, 508
Hunter-Schreger-Streifung, Schmelz 361
Huxley-Schicht 539
Hyaliner Knorpel 138 ff
– Ernährung 139
– Färbung 138
Hyalozyten 580
Hyaluronan 125
– ABC-Transporter 125
– Biosynthese 125
– Funktionen 125
– Glaskörper 580
– Haut 534
– Herzklappen 260
– Knorpel 141
– Mesenchym 114
– Nebelschnur 133
– Synovia 142
– Vorkommen 125
Hydroxyapatit
– Dentin 360
– Knochen 147, 150
– Schmelz 361
Hypermenorrhoe 508
Hyperopie 578
Hyperosmolare Bedingungen, Nierenmark 460
Hyperparathyroidismus 438
Hyperplasie 84
– Herzmukulatur 230
Hyperthyreose 435
Hypertonie, renale 463
Hypertrophe Zone, Wachstumsplatte 163
Hypertrophie 84
– Herzmuskulatur 230
– Skelettmuskulatur 226
Hypoblast 518
Hypoparathyroidismus 438
Hypopharynx 332
Hypophosphatasie 150
Hypophyse 418–427
– Entwicklung 418
– Gliederung 419
– Hinterlappen 419 ff
– Hormone 423–425, 426[T]
– Mittellappen 419
– Regulierung 424
– Vorderlappen 422–427
– Zelltypen 422, 423
Hypophysen-Pfortader-System 425
Hypothalamische Effektorhormone 422
Hypothalamische Steuerhormone 424, 426[T]
Hypothalamus-Hypophysen-System 418–427
Hypothyreose 435
H-Zone, Muskulatur 214

I

Iatrogene Erkrankung 431
I-Bande, Muskulatur 214
ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) 276
IDZ (interdigitierende dendritische Zelle) 296, 309
IFN-γ (Interferon-γ) 289, 299, 305G
Ig s.a. Immunglobuline 290, 291[T]
– Isotypen 291[T], 299
– Klassenzugehörigkeit 299
IgA 291[T]
– Brustdrüse 549
– exokine Drüsen 324
– MALT 320
– Muttermilch 58, 324, 549
– sekretorische (sIgA) 324
– Speichel 352
– Transzytose 58, 324
IgE 291[T], 302
IgG 290, 291[T]
IgM 291[T]
– B-Zell-Antwort, T_H-unabhängige 297
– Marginalzone (Milz) 317
IGF (insulin-like growth factor) 84, 305[G], 424
– Knochenwachstum 164

Ikterus (Gelbsucht) 406
– hämolytischer 320
IL (Interleukin) 301, 305[G]
IL-1 (Interleukin-1), Leukozytenemigration 276
Ileum 323, 386
– GALT 323, 324
Immunabwehr 287 ff
– humorale 290 f
– Zellen 288[T]
– zellvermittelte 292
Immunantwort, Ablauf 293 ff
Immundefizienz 302
Immunglobuline 304[G]
– Isotypen (Klassen) 291T, 299
– lösliche 290
– membranständige 290
Immunhistochemie 603
Immunkompetenz, Thymus 327
Immunologische Toleranz, Darm 389
Immunsystem 287–305, 288[T]
Immunzytochemie 604
Impfung 298
Implantation 518, 521
Imprägnation 514
Infarkt 248
Inhibin
– Ovar 500
– Sertoli-Zelle 477
Initialsegment (Axon) 174
– Membranskelett 175
Innenohr 560–571
– Stereozilien 564, 566
– – Zytoskelett 566
Innere Zellmasse 517
Inseltumoren 413
Insulin 412, 415, 440[T]
– Leber 403
– Wirkungen 58, 412, 413
Insulinom 441
Integrine 35, 36, 126
– Muskel-Sehnen-Übergang 221
– Basallamina 129
– Bauprinzip 36
– glatte Muskulatur 234
– Leukozyten 276
– Skelettmuskel 221
Integumentum commune s. Haut(decke) 526
Interalveolarsepten 342
Interdentalzellen 564, 566
Interdigitierende Falten 15
Interfollikuläre Zone, Tonsillen 321
Interglobulardentin 361
Interleukin-1 47
Intermediärfilamente 29–30
– Astrozyt 183
– Bauprinzip 29
– Begleitproteine 29
– Erbkrankheiten 30
– glatte Muskulatur 233
– Skelettmuskulatur 215
– Tumordiagnostik 30
Intermediärsinus, Lymphknoten 312
Intermediärtubulus, Niere 446, 447[T], 458
– Ultrastruktur
Intermediärzellen, Stria vascularis 568
Interneurone 173
– Isokortex 194
– Kleinhirn 198
– Rückenmark 199
Internodien 186, 188
– Länge 188
– Zahl 191
Interphase, Zellzyklus 77
Interpolare Mikrotubuli 80
Interstitialzellen s. Leydig-Zellen 476
Interstitielle Drüse (Ovar) 499
Interstitielle Flüssigkeit 114
Interstitielle Zellen von Cajal (ICC), Darm 369, 370
Interstitielle Zellen, sekundäre 499
Interstitieller Raum 114
Interstitium 116
– Hoden 470
– Niere 451
Interterritorien, Knorpel 138
Intervillöser Raum 521, 523
Intima 243
– Synovialmembran 142
Intraokulärer Druck (IOD) 578, 587, 594
Intrazellulärraum 8
Intrinsischer Faktor,
– Ileum 387
– Parietalzellen 375
– Vitamin B_{12}-Resorption 375
In-vitro-Fertilisation (IVF) 492, 518
Involution
– Brustdrüse 550
– Thymus 328
IOD (intraokulärer Druck) 578, 587, 594
Iodidanreicherung, Schilddrüse 435
Iodinierung 435
Ionenkanäle, Plasmamembran 12
IPEX-Syndrom 301
Iridokornealwinkel 586
Iris 585
Irisepithel 585
Irismuskeln 585
Irisstroma 585
Ischämie 248, 508
Isokortex 193–196
– Golgi-Präparat 193
– Markscheidenfärbung 195
– Neurontypen 193
– Nissl-Präparat 194
– Schichten (Laminae) 194
– Typen 195
Isokortex, Zytoarchitektonik 193
Isthmus uteri 509
Isthmus, Magendrüsen 373, 377
Ito-Zellen 399
– Kollagenfibrillen 399
– Leberzirrhose 400, 406
– Vitamin A-Speicherung 399
IVF (In-vitro-Fertilisation) 492, 518
I-Zellen 440[T]

J

JAM, junctional adhesion molecules 37
Jodmangel 435
Jod-Probe nach Schiller 103, 512
Junktionaler Komplex 35, 99
– Gallenkanälchen 401
– Urothel 105
Junktionales SR 220
Juxtaglomeruläre Zellen 462
Juxtaglomerulärer Apparat (JGA) 459, 461 f

K

K^+-Ionen, extrazelluläre Konzentration 13
– Rezirkulation (Cochlea) 568 f
Kachexie 136
Kaiserschnitt 509
Kallus 165
Kambium-Schicht, Periost 152
Kammerschenkel, Herz 261, 262

Kammerwasser 586 f
– Abfluß 586 f
– Sekretion 582, 586
– Volumen/Umsatz 586
Kammerwinkel 586
Kandelaberzellen, Isokortex 194
Kapazitation 514
Kapillaren 250–253
– Druck 242, 451
– Perizyt 250
– Stömungsgeschwindigkeit 250
– Wandbau 250
Kapillarendothel 252 f
– Blut-Hirn-Schranke 204
– Blut-Luft-Schranke 342
– diskontinuierlich 253
– fenestriert 253
– Gesamtoberfläche 250
– kontinuierlich (geschlossen) 252
– Stoffdurchtritt 252
– Tight junctions 252
– Permeabilität 252
Kardiadrüsen, Magen 377
Kardiomyopathie
– Desmin 216
– Haftkontakte 228
– Titin 218
Kardiomyozyt 227, 258
Kartagener-Syndrom 28
– Lunge 340
Karyoplasma 69.#70
Karyotyp 73
Karzinoidtumor 441
– Bronchien 340
Karzinom 37, 85
– Basalmembran 130
Katagen 540
Katalase, Peroxisomen 66
Katarakt 580
– Operation 580
Katecholamine, Nebennierenmark 431
Kehlkopf 332 f
– Epithel 332, 333
– Knorpel /Knochen 332
– seromuköse Drüsen 332, 333
Keimbahn 88
Keimbahnmutation 75
Keimblätter 95
– definitive 518
– Derivate 520
Keimepithel 470
– basales/adluminales Kompartiment 471
– Ordnung 476
– Veränderungen 476
Keimscheibe,
– dreiblättrige 518
– zweischichtige 515, 516, 518
Keimstränge, Hoden 467
Keimstränge, Ovar 487
Keimtransport, Tube 502
Keimzellen 87
Keimzentrum 298, 299, 307–309
– dunkle /helle Region 307, 308
– Zelltypen 308
Keratan-Sulfat 125
Keratin 104, 530
– Haare/Nägel 536
Keratinozyten 104, 527
– Differenzierung 528, 530
– Ultrastruktur 529 f
– Zellkontakte 529 f
– Zytokeratinfilamente 30, 529
Keratoconjunctivitis sicca 598
Keratogene Zone, Haar 538
Keratohyalingranula 104, 529, 530
Keratozyten (Kornea) 576
Kerckring-Falten 380
Kern/Plasma-Relation 71
Kernfärbung 600 f
Kerngebiet, ZNS (Nucleus) 193
Kernhaufenfasern s. Kernsackfasern 554
Kernhülle 71
– Mitose 80
Kernlamina 71
Kernmembran 71
Kernporen 72
Kernsackfasern 554
Kerntrümmer-Makrophagen 86, 309
Kinderlähmung 324
Kinesin 26, 176
– Mitose 80
Kinetochor 74
– Mikrotubuli 80
Kinetosom 27
Kinozilien 15, 27 f
– Bewegungsapparat 28
– Maße 15
– metachrone Schläge 15
– Schlagfrequenz 15
Kleinhirnkerne 196
Kleinhirnrinde 196 f
Kletterfasern, Kleinhirn 196
Klon 304[G]
– Lymphozyten 293
– Spermatogenese 473
Klüver-Barrera-Färbung 172
Knochen 144–165
– Biegefestigkeit 147
– chemische Zusammensetzung 144
– Extrazellulärmatrix 146 f
– histologische Methoden 145
– Längenwachstum 162
– Mineralgehalt 144
Knochenentwicklung 158–164
Knochengewebe s. Knochen 144–165
Knochenkanälchen 147
Knochenkern, primär/sekundär 160
Knochenlamelle 146
– Dicke 146
– Entstehung 149
– Kollagenfibrillen 153 f
Knochenmanschette, perichondrale 160
Knochenmark 277–286
– Ausstrich 280, 283
– Biopsie 280
– Fettzellen 278
– Makrophagen 279
– Plasmazellen 309
– Stroma 278
– Transplantation 282
– Reserve, Neutrophile 272
Knochentrabekel
– Dicke 153
– Gefäßversorgung 153
Knochenumbau 151, 155 ff
– Hormone 157
– Kompakta 156
– Regulierung 156
– Spongiosa 156
– Zeitgang 156
– Rate 155
Knochenwachstum, Regulierung 164
Knorpel, elastischer 138
Knorpel, Extrazellulärmatrix 139 ff
Knorpel, Faser- 138
Knorpel, hyaliner 138 ff
Knorpelgewebe 137–144
– appositionelles Wachstum 137
– Druckelastizität 137
– Entwicklung 137
– interstitielles Wachstum 137
– Kollagenfibrillen 138
– Proteoglykane 141
– Typen 138
Knorpelhof 138

Knorpelhöhle 139
Knorpelkanäle 160
Knorpelkapsel 139
Knorpelmatrix 139
– Druckelastizität 141
– Funktion 141
– Kollagen(fibrillen) 139, 141
– Komponenten 139
– Organisation 141
– Umsatz 139
Knorpelmodell 160
Kohäsion, Chromatiden 77
Kohlepartikel 51
Kohn-Poren, Lunge 342
Kollagen I, Knochen 146
Kollagen II, Knorpel 122^{T}, 139
Kollagen III 119, 122^{T}, 133
Kollagen IV 121, 122^{T},129
Kollagen VI 122T , 127, 129, 139, 222, 246, 454
Kollagen VII, Ankerfibrillen 129, 533
Kollagen IX, Knorpel 122^{T}, 139
Kollagen X, Wachstumsplatte 163
Kollagen XI, Knorpel 122^{T}, 139
Kollagen XVII s.a. BP180 129, 532
Kollagen(e) 122^{T}
– erbliche Defekte 122^{T}, 123
– Tripelhelix 123
– Typen 121, 122^{T}
Kollagenfaser 118
– Zugfestigkeit 119
Kollagenfibrille 118
– Bildung 123
– Dentin 360
– Kaliber 121, 123
– Knochen 146
– Knochenlamellen 153 f
– Knorpel 139
– Querstreifung 121, 123
– räumliche Ausrichtung 123
– Ultrastruktur 121
– Zugfestigkeit 121
Kollagenmoleküle 123
– Quervernetzung 123
Kollateralarterien 254
Kolloid, Schilddrüse 433
Kolloidosmotischer Druck 255, 256, 265
Kolon, Muskularis 387
Kolorektales Karzinom 384
Kommunikationskontakt (Nexus) 39
Kompakta 145, 153
Konjunktiva 578, 595
– Becherzellen 598
Konjunktivitis 578
Kontraktionsmechanismus 23
– glatte Muskulatur 234
– quergestreifte Muskulatur 219
Kontrollpunkte, Zellzyklus 77
Konzeption 514
Kopfmesenchym 355, 520
Korbzellen, Isokortex 194
Kornea 575–577
– Blutgefäße 577
– Diffusionsbarrieren 575, 577
– Ernährung 577
– Extrazellulärmatrix 576 f
– Proteoglykane 577
– Schichten 575 f
– Transparenz 577
Korneaendothel 577
– Zelldichte 577
Korneaepithel 575 f
– freie Nervenendigungen 576
– Mikroplicae 575
– Stammzellen 576
– Zellkontakte 575
– Zellumsatz 576
Korneastroma 576
– Wassergehalt 577
Körnerzellen,
– Isokortex 194
– Kleinhirnrinde 196
Körperkreislauf 241
Kortex
– agranulärer 196
– granulärer 196
– motorischer 195
Kortikale Reaktion, Eizelle 515
Kortikales Aktinnetz 21
Kortikotrope Zellen
– ACTH 423, 426^{T}
– POMC 423
Kotyledon 523
Kraniopharyngeom 418
Krause-Drüse 596
Kreislauforgane 241- 263
Kretinismus 436
Kreuzpräsentation 297
Kronenkavum 363
Kropf 435
Krypten
– Dickdarm 388
– Dünndarm 381
– Tonsillen 321
Kryptorchismus 468
Kubisches Epithel, zweischichtig 101
Kugelzellanämie 268, 320
Kupffer-Zellen 399
Kutikularplatte, Innenohr 21, 566
Kutis 526
K-Zellen 440^{T}

L

Labien, große/kleine 513
Labyrinth, cochleäres/vestibuläres 560
Labyrinth, häutiges/knöchernes 560
Lactoferrin 303^{G}
Lactose-Synthese 549
Laktation 549
– hormonelle Regulierung 549
Laktotrope Zellen s. mammatrope Zellen 423, 426^{T}
Lakunen
– Knochen 147
– Plazenta 521
Lamellenknochen 146, 153 ff
– Gefäßversorgung 153
Lamellipodium 21, 24
Lamin(filamente) 30
Lamina choroidocapillaris s. Choriocapillaris 581, 592, 594
Lamina cribriformis, Alveolarknochen 363
Lamina cribrosa sclerae 578, 594
Lamina densa 127, 129
– GBM (Glomeruläre Basalmembran) 454
Lamina fibroreticularis 127–129
Lamina lucida s. Lamina rara 127
Lamina neurothelialis, Arachnoidea 201
Lamina neurothelialis, Dura mater 200
Lamina propia 96
– Magen-Darm-Kanal 367
Lamina rara 127, 129
Lamina rara interna/externa 129
– GBM (Glomeruläre Basalmembran) 454
Lamina spiralis ossea 564
Lamine 71
Laminin 126
– Basallamina 129
Laminin-2 222
Laminin-5 533

Langerhans-Zelle 296
– Epidermis 532
– Vaginalepithel 511
Langhans-Zellen (Zytotrophoblast) 524
Lanugohaar 536
Lateraldiffusion 9, 21
Lebensdauer
– Colonozyten 388
– Enterozyten 385
Leber 393–406
– Azinus 398
– Blutgefäße 393, 395T
– Kapsel 394
Lebergalle 407
Leberläppchen 394
– Zonierung 405
Leberparenchym, Gliederung 394, 398
Leberzirrhose 399, 406
– Ito-Zellen 400, 406
Lederhaut, Haut 533
Leistenhaut 526
Leistenproteine 37
Leitungsgeschwindigkeiten, Herzmuskulatur 262, 263
Lektine 10
Leptin 136
Leptomeninx 199, 201
Leptotän 88
Leukämie 271
Leukozyten 271–275
– Emigration 276
– Funktionen 271
– Typen 265T, 271
– Zahlen 265T
Leukozytose 271
Leydig-Zellen 470
– fetale 468
– Funktion 476
– Ultrastruktur 476
– Tumor 478
LH (Luteinisierendes Hormon) 423, 426T
– Ovar 496, 497, 500
– Gestagenproduktion 499, 501
– Hoden 477
– Ovulation 497, 499, 500
– Rezeptoren, Granulosazellen 498
Lichtmikroskopie, Standardmethoden 599
Lichtmikroskopisches Bild 7
Lidschlussreflex 576
Ligamentum (-a)
– anularia, Trachea 334
– flava 134
– spirale 564
– vocale 333
Ligand 14
Limbus corneae 574, 576, 578
Limbus spiralis 564
Linea dentata, Analkanal 390
Linea pectinata, Analkanal 390
Linksverschiebung (Blutzellen) 286
Linse 578 ff
– Äquator 578
– Entwicklung 580
– Ernährung 579
– Gap junctions 579
– Pole 578
– Transparenz 579
– Wachstum 580
– Wassergehalt 579
Linsenepithel 578
– germinative Zone 578
Linsenfasern 578, 579
Linsenkapsel 578, 580
Linsenkern 580
Linsennähte 580
Linsenrinde 580
Linsenstern 580
Lipase/Colipase 410
Lipidankerproteine 9
Lipiddoppelschicht 9
Lipidosen 52
Lipidtröpfchen 7, 68, 135
– Steroidhormone 429
Lipidverschluss 104, 530
Lipofuszin 51, 173
– Hepatozyt 402
Lipogenese/Lipolyse 68
– Fettzelle 136
Lippen 348
Lippenrot 348
Liquor cerebrospinalis 202
– Abfluss 203
– Produktion 203
– Proteingehalt 203
– Tagesproduktion 202
– Umsatz 202
– Volumen 202
– Zusammensetzung 203
Liquor follicularis 492, 494
Liquorräume 199 ff
Littré-Drüsen 484
Lobulus (-i)
– Leber 394
– Lunge 337
– Pankreas 409
– pyramidalis 433
– Speicheldrüsen 350
– testis 469
Longitudinalsepten, Wachstumsplatte 163
Loricrin 530
L-System 220
Lubricin 142
Luftwege
– Epithelausstattung 339
– intrapulmonale 337
– neuroendokrine Zellen 340
Lumican 125
– Kornea 577
Lunge 335 - 346
– Abwehrmechanismen 344
– Azinus 337
– Blutgefäße 341
– elastische Fasern 342
– Lobulus 337
– Lymphgefäße 346
Lungenfell (Pleura pulmonalis) 346
Lungenfibrose 346
Lungenkreislauf 241
Lutealphase 499
Luteinisierendes Hormon s. LH 423, 426T
Luteinisierung 498
Luteolyse 498
Lutropin s. LH 426T
Lymphangiogenese 257
Lymphatische Organe 287–329
– Mikroskopierhilfe 328
– primäre 292
– sekundäre, Organisation 305–311
Lymphe 311
– Bildung 255, 311
– Zusammensetzung 255, 311
Lymphfollikel 298
– Lymphknoten 312
– MALT 321
– Milz 316
– primärer 306
– Pylorus-Mukosa 377
– sekundärer 306–309
Lymphgefäße 255–257
– Klappen 256
– Kollektoren 255
– Kontraktionen 256
– Lunge 346
– Sammelgefäße 255, 256
Lymphkapillaren 256
– Darmzotten 382
Lymphknoten 311–314
– anthrakotischer 312
– Hilum 312
– Markstränge 312
– Parakortikalzone 312
– Rinde 312
Lymphogene Metastasen 257
Lymphozyten 271, 275
– B-Lymphozyten 290 ff
– Entwicklung 292

– immunkompetente 293
– naive 293
– Reifung 293[T]
– Rezirkulation 275, 310
– Selektion 293
– T-Lymphozyten 292 ff
Lymphozytenmantel 309
Lymphozytopoiese 286
Lymphsinus 312
Lysosom(en) 6, 48–57
– Enzymbelieferung 50
– Inhalt 50
– Membranproteine 50
– pH 50
– Speicherkrankheiten 52
– Speicherung 51
– Transporter 50
– Hepatozyt 402
– Osteoklast 151
– proximaler Tubulus 456, 457
– Schilddrüse 435
Lysozym 303[G]
– Lunge 344
– Paneth-Zellen 385
Lysyloxidase 123, 124
L-Zellen 440[T]

M

Macula (Vestibularorgan) 570
Macula densa, Niere 447, 459, 462
Macula lutea s. Makula 587, 591
Magen 373 -379
– Mikroskopierhilfe 379
– Wandschichten 373
Magen-Darm-Kanal 367–392
– Wandschichten 367
Magendrüsen 373 ff
– Isthmus 373
Magensaft
– pH-Wert 373, 374
– Sekretion 373
Magensäuresekretion
– Parietalzelle 375
– Drosselung 375
– Regulierung 375
Magenschleimhaut 373–379
– Corpus/Fundus 374
– Kardia 377
– Oberflächenepithel 373
– Pylorus 377
– Schutzmechanismen 378
– Zellerneuerung 377
Makrophage(n) 274
– Aktivierung 275
– angeborene Abwehr 289
– Apoptose 86
– Fibrose 275
– Funktion 275, 289
– Keimzentrum 309
– Knochenmark 279
– Milz 318, 319
– Mycobacterium tuberculosis 55
– peripherer Nerv 208
– Phagozytose 54
– Wachstumsfaktoren 275
– Wundheilung 131
– ZNS 185
– Zytokine 275, 289
Makropinozytose 53, 55
Makula (Retina)
– Durchmesser 591
– Gefäßversorgung 592
– Stäbchen/Zapfen-Verhältnis 591
– Degeneration 592
Malassez-Epithelkörper (Zahn) 358
MALT (Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe) 320–324
– Funktion 324
– IgA 324
Mamma s. Brustdrüse 545
Mamma-Karzinom 546, 548
Mammotrope Zellen, Prolaktin 423, 426[T]
Männliche Geschlechtsorgane 467–486
Mannose-6-Phosphat (M6P) 50
Mannose-6-Phosphat-Rezeptor 50
Manteldentin 360
Mantelgewebe 546
MAPs (Mikrotubulus-assoziierte Proteine) 26, 175
– Axon 175
– Dendrit 175
Marfan-Krankheit 124
– Auge 584
Marginalsinus, Lymphknoten 312
Marginalzellen, Stria vascularis 568
Marginalzone, Milz 316, 317
Markhöhle, primäre 161
Marklager 170
Markpyramide 444
Markscheide s. Myelinscheide 188 ff
Markscheidenfärbung 172
Marksinus, Lymphknoten 312
Markstrahlen, Niere 444, 448
Martinotti-Zellen, Isokortex 194
Mastzelle 301
– Granula 301
– Haut 534
Maternofetale Durchdringungszone 523
Matrix (Extrazellulärmatrix), Umbau 130
Matrix s. Extrazellulärmatrix 117 ff
Matrixgranula, Mitochondrien 63
Matrix-Metalloproteinasen (MMP) 130
Matrixvesikel, Knochen 149
Matrixzellen, Haarwurzel 538, 540, 541
M-CSF, Osteoblasten 156
MDR-1-Protein (P-Glykoprotein) 13
– Blut-Hirn-Schranke 204
– Dünndarmepithel 385
– Leber 404
Mechanorezeptoren 552
– Bewegungsapparat 553 f
– Bronchialbaum 340
– Eingeweide 555
– Haut 552
Media 246
– Extrazellulärmatrix 246
Mediastinum testis 468
Megakaryozyt 284
Megakolon, angeborenes 370
Megalin/Cubulin
– Ileum 387
– proximaler Tubulus 458
Meibom-Drüse 595
Meiose 87–91
– Ablauf 88 ff
– Dauer 88
– Oogenese 87, 490[T], 491, 492, 497, 515
– Spermatogenese 87, 472[T],473
– Stadien 88 ff
Meissner-Plexus 369
Meissner-Tastkörperchen 533, 553
Melanin 60, 531
– Synthese 61
– – Hormone 531
Melanin-Einheit, epidermale 531
Melanocortin-Peptide 424
Melanom, malignes 532
Melanophilin 23

Melanosom(en) 60 f
– Entstehung 62
– Epidermis 531
– Ziliarepithel 582
– Retina 584
– Transport 23, 531
– Vorkommen 60
Melanozyten
– Choroidea 581
– Epidermis 531
– Haarwurzel 538
– Iris 585
Melatonin 442
Membrana elastica externa/interna 246
Membrana fibrosa, Gelenkkapsel 142
Membrana limitans glialis
– perivascularis 184
– superficialis 184
Membrana praeformativa, Zahn 357
Membrana reticularis, Corti-Organ 565
– Zellkontakte 567
Membrana synovialis 142
Membrana tectoria s. Tektorialmembran 564 f
Membranen, intrazelluläre 9
Membranfusion 60
– Imprägnation 515
Membranhaushalt 59
Membranpotenzial 13
Membranproteine,
– integrale 9
– periphere 9
Membranrezeptor 14
Membranrezirkulation 59
– Beispiele 59
– Parietalzelle 375
– Synapse 177
Membranskelett 21
– Axolemm 188
– Erythrozyt 267
– Neuron 175
– Skelettmuskel 222
Membranverkehr 59
Menarche 507
Meningealzellen 200
Menopause 507
Menstruationsblutung 508
Menstruationszyklus 487, 505
– Hormonspiegel 505
– Phasen 505, 507
Merkel-Zellen 441, 531, 552
Mesangium 445, 454
– extraglomeruläres 462
Mesaxon 189
Mesenchym 114
Mesoappendix 389
Mesoderm 518, 520
– extraembryonales 518
Mesopharynx 332
Mesothel 96
– Hoden 468
– Ovar 488
– Perikardhöhle 259
– Peritoneum 369
– Pleura 346
Mesotheliom, Pleura 346
Metamyelozyt 286
Metanephrogenes Blastem 445
Metaphase 80
Metaphase I, Meiose 90
Metaphase-Chromosom 73
Metaphasenplatte 80
Metaphyse 145, 164
Metaplasie 106, 340
– Beispiele 106
– Portio-Epithel 512
Metarteriolen 250
Metastase 37, 85
MHC-Klasse-I-Molekül 296
MHC-Klasse-II-Molekül 296
MHC-Moleküle 293, 304[G]
Migration, Neurone 170
Mikrofibrillen, Fibrillin 123, 129
Mikrofibrillen, Kollagen Typ VI 129, 222
Mikroglia 185
– ruhende/aktivierte 186
– amöboide Zellen 186
Mikroplicae 14
– Korneaepithel 598
Mikroskopierhilfe
– ableitende Harnwege 466
– Blut- und Lymphgefäße 257
– Darm 392
– Duodenum 379
– endokrine Organe 442
– extrapulmonale Atemwege 334
– Haut/Hautanhangsgebilde 550
– intrapumonale Luftwege 341
– lymphatische Organe 328
– Magen 379
– Muskelgewebe 237
– Niere 463
– Ösophagus 372
– Pankreas 413
– periphere Nerven 211
– Plazenta 525
– Samenwege/akzessorische Drüsen 486
– Speicheldrüsen 354
– Spermatogenese 486
– Verdauungskanal allgemein 371
Mikrotubuli 24–28
– Aufbau 24
– Axon 175
– Begleitproteine 26
– Chromosomentransport 80
– Doublette 28
– dynamische Instabilität 26
– Mitosehemmstoffe 27, 80
– Mitosespindel 78
– Motorproteine 26
– Nervenzelle 175
– nicht-zentrosomale 27
– Triplette 28
Mikrotubulus-assozierte Proteine (MAPs) 26
Mikrotubulus-Organisations-Centrum (MTOC) 26, 27
Mikrovilli 14
– Binnengerüst 21
– Darmepithel 21, 383
– Hepatozyt 399
– proximaler Tubulus 462
– Schwann-Zelle 188
Mikrozirkulation, s. Endstrombahn 249–254
Milch, Zusammensetzung 549
Milchejektionsreflex 422, 549
Milchleiste 545
Milchporus 546
Milchsäurebakterien
– Fossa navicularis 466
– Vagina 511
Milchzähne 355
Milz 314–320
– Blutgefäße 315
– Kapsel 314
– offene/geschlossene Zirkulation 318
– rote Pulpa 314, 318
– – Pulpastränge 318
– – Ringfasern 318
– – Sinusoide 315, 318
– weiße Pulpa 314, 316
– – Funktion 317
Milzmakrophagen 319
Minderwuchs
– dysproportionierter 164
– hypophysärer 424
Mineralisation
– Dentin 360
– Knochenmatrix 149
– Knorpelmatrix 161, 163
– Schmelz 361
Mineralocorticoide 428, 430

Mitochondrien 7, 62- 65
– braunes Fettgewebe 65, 136
– Ca-Speicherung 63
– Crista-Typ 63
– Dynamik 65
– Erbkrankheiten 65
– Funktionen 62
– Herkunft 65
– Herzmuskelzelle 228
– mtDNA 65
– Osteoklast 151
– Skelettmuskulatur 214, 223
– Struktur 63 f
– tubuläre, Steroidhormone 429
– tubulärer Typ 63
Mitogene Faktoren 76
Mitose 77–81
– Dauer 79
– Phasen 79
– Hemmstoffe 27
– Index 81
– Spindel 27, 78
– – Motorproteine 78, 80
Mitralklappe 260
Mittelohr 559
MLC (Myosin-Leichtketten) 22
M-Linie, Muskulatur 214, 216
MMP (Matrix-Metalloproteinasen) 130
– infiltratives Tumorwachstum 130
Modiolus 562
Molekularschicht
– Isokortex 194
– Kleinhirnrinde 196
Moll-Drüse 596
Monoamine
– DNES 439
– Transmitter 180
Mononukleärer Phagozyt 274
Mononukleäres Phagozyten-System (MPS) 274
Monosomie 91
Monozyt 271, 274
Monozytopoiese 286
Moosfasern, Kleinhirn 196
Morbus Crohn 389
Morula 517
Motorische Einheit 224
Motorische Endplatte 224 f
– Arzneistoffe/Toxine 226
Motorproteine
– Aktin(filamente) 22f
– Mikrotubuli 26
M-Phase, Zellzyklus 77
MPS (Mononukleäres Phagozyten-System) 274
mRNA (Messenger-RNA) 41
α-MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon) 423
– Epidermis 424, 531
– Addison-Erkrankung 430
mtDNA (mitochondriale DNA) 65
MTOC (Mikrotubulus-Organisations-Centrum) 26, 27
MUC (Muzin-Gene) 370
MUC-Expressionsmuster, Tumordiagnostik 371
Mukogingivale Grenzlinie 364
Mukopolysaccharide
s. Glykosaminoglykane 124
Mukopolysaccharidosen 52
Mukosa 96, 367
Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT) 320–324
Mukoviszidose
s. Zystische Fibrose 411
– Lunge 340
Mukoziliäre Reinigung 345 f
Müller-Epithel, Ovar 488
Müller-Gang 487
Müller-Muskel 583
Müller-Zellen (Retina) 185, 588
Multiple Sklerose 186, 193
Multipolare Nervenzellen 210
Multipotente Stammzelle 83
Multivesicular body 48
Mundboden, Epithel 347, 348
Mundbodenschleimhaut 364
Mundhöhle 348-366
Mundschleimhaut 347 ff
– Epithel, ortho-/parakeratinisiert 347
– Epithel, unverhornt 347
– Regionen 347
Muscularis mucosae 367
Musculus
– arrector pili 536, 539
– detrusor vesicae 465
– ciliaris
– – Nahakkommodation 584
– – Teile 583
– cremaster 480
– dilatator pupillae 585
– orbicularis oculi 595
– sphincter pupillae 585
– tarsalis 597
– trachealis 334
– vocalis 333
Muskelatrophie, Denervation 226
Muskeldystrophie 222, 227
– Plektin 213
Muskelfaser 212
Muskelfasern, intrafusale 554
Muskelgewebe 212–237
– Mikroskopierhilfe 237
Muskellähmung 226
Muskel-Sehnen-Übergang 221
Muskelspindeln 554 f
– Nervenfasern 554
Muskularis, Magen-Darm-Kanal 368
Mutation
– Keimbahn- 75
– somatic hypermutation, B-Zellen 299
– somatische 75
Muttermund, äußerer 509, 512
Muttermund, innerer 509
Muzine 10, 111, 370
– Anfärbung 108
– Aufbau/Funktion 108
– Brunner-Drüsen 386
– Dickdarm 388
– Dünndarm 385
– Gallenblase 407
– Luftwege 337, 339
– Magen 373, 375
– Magen-Darm-Kanal 370
– Ösophagus 372
– Pankreas 410
– Speichel 351
– Tränenfilm 598
Muzin-Gene (MUC) 370
Myasthenia gravis 226
MyBP-C (Myosin-bindendes Protein C) 218
Myelin(scheide) 167, 186–192
– Adhärens-Kontakte 191
– chemische Bestandteile 189
– Connexin-32 191
– Dicke 191
– Gap junctions 190, 191
– intrazelluläre Verkehrswege 190
– Inzisuren 189, 192
– Kompaktierung 189
– Lichtmikroskopie 189
– nicht-kompaktes 189
– paranodale Zungen 189
– PNS 189 f
– – Entwicklung 189, 191
– Schmidt-Lanterman-Einkerbung 189

– Ultrastruktur 189 ff
– ZNS 189, 191 f
– Zwischenlinie/Hauptlinie 189
Myeloblast 286
Myelogenese, ZNS, Zeitplan 192
Myelom, multiples 158
Myelozyt 286
Myoblast 226
Myoendotheliale Kontakte 245
Myoepithelzellen 113
– Brustdrüse 546
– Filamente 113
– Iris 585
– laktierende Brustdrüse 549
– Schweißdrüsen 544
– Speicheldrüsen 350
– Tränendrüse 598
– Vorkommen 113
– Zellkontakte 113
Myofibrille 212, 214 f , 216
Myofibroblast(en) 116, 236
– Dupuytren-Kontraktur 131
– Hoden 471
– Ito-Zellen 406
– Nebenhoden 478, 479
– Ovar 494, 497
– peritubuläre, Hoden 475
– Tunica dartos 485
– Wundkontraktion 131
– Zahndurchbruch 366
Myofilamente 212, 216 ff
– Maße 216, 217
Myoglobin, Skelettmuskulatur 223
Myokard 258
– Endomysium 258
– Hormone 263
– Kapillaren 258
Myomesin 216
Myometrium 505
– Schichten 505
Myopathie
– Desmin 216
– Plektin 533
– Titin 218
Myopie 578
Myosin(e) 22 f
– I, II, V 23
– III, VII, XV 24
– VI 24
– ATPase-Aktivität 22
– (un)konventionelle 23
Myosinfilamente 216
– A-Bande 216
– ATPase-Aktivität 218
– M-Linie 216
– Sarkomer 218
Myosinkopf-ATPase 218
– Myosin-Leichtketten (MLC) 22
– glatte Muskulatur 234
Myotendinöse Verbindung
– Skelettmuskel 221
– Herz 260
Myotuben 226
Myxödem 436
M-Zellen
– Appendix vermiformis 390
– Darmschleimhaut 323, 324
– Ileum 386
– Tonsillen 321
– Transzytose 324

N

Na^+/I^--Symporter (NIS), Schilddrüse 435
Na^+/K^+-ATPase 13
– distaler Tubulus 459
– Epithel 100
– Nierenkanälchen 456
Nabelschnur 133, 518, 525
Nachgeburt 525
Nägel 536, 541 f
Nagelbett 541
Nagelmatrix 541
Nagelplatte 541
Nagelwachstum 542
Nagelwall 541
Nagelwurzel 541
Nahakkommodation 579
Nasenhöhle 331
– Epithelregionen 331
Nasennebenhöhlen 331
Na^+-Ionen, extrazelluläre Konzentration 13
Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) 275, 289
Nebenhoden (Epididymis) 478 f
– Spermatozoenreifung 479
– Teile 478
Nebenhodengang (Ductus epididymidis) 478, 479
– Myofibroblasten/glatte Muskulatur 479, 480
Nebenniere 427–432
– Blutgefäße 427
– Drosselvenen 427
– Entwicklung 427
– fetale Rindenzone 427, 525
Nebennierenmark 431 f
– cholinerge Synapsen 431
– Hormone 431
– Innervation 431
– Sympathikus 431
Nebennierenrinde 428 ff
– fetale Zone 427, 525
– Hormone 428, 430
– Regulation 430
– Unter-/Überfunktion 430
– Zonen 428
Nebenschilddrüse 436–438
– Entwicklung 436
– Hormon 437
– Lokalisation 433, 436
– Regulation 438
– Unter-/Überfunktion 438
– Zelltypen 437
Nebenzellen (mucous neck cells) 375
Nebulin 218
Negative Rückkopplung 417[T],425
Nekrose 85
Nephrin 454
Nephron(e) 445
– juxtamedulläres 448
– oberflächliches 448
– Terminologie 447[T]
– Anzahl 443
Nerv
– Definition 205
– peripherer 205 ff
– – Bindegewebshüllen 205, 207, 208
Nervenendigung
– eingekapselte 552
– freie 552
– – Nozizeption 555
Nervenfaser(n) 167, 186–192
– Definition 186
– Degeneration 208
– g-Wert 191
– Kaliber 191
– Klassifizierung 191
– Leitungsgeschwindigkeit 191
– marklose, PNS 187
– marklose, ZNS 187
– myelinisierte, PNS 188 ff
– myelinisierte, ZNS 169, 191 f
– Regeneration 208
– Schwann-Zelle 186
Nervengewebe 166 -211
– Bauelemente 172 ff
Nervennaht 207
Nervensystem
– animales 170
– autonomes 170
– enterisches (ENS) 210, 369 f
– Entwicklung 170
– Gliederung 168
– intramurales 210

– peripheres (PNS) 169, 205–211
– vegetatives 170, 210
– zentrales (ZNS) 169, 193 -205
Nervenwurzel, Übergangszone 207
Nervus
– cochlearis 567
– opticus 594
– – Hüllen 594
– vestibularis 571
Netzhaut s. Retina 587
Netzhautablösung 581, 587
Neurotrophe Faktoren 182
Neuralleiste 170, 520
– Abkömmlinge 171, 520
– C-Zellen 433
Neuralplatte 519
Neuralrinne 519
Neuralrohr 170, 519
Neurit s. Axon 167
Neurodegenerative Erkrankungen 176, 182
Neuroektoderm 519, 520
Neuroendokrine Zellen 439
– Luftwege 340
Neuroepithel 171
Neuroepitheliale Körperchen, Bronchien 340
Neurofibrillary tangles 176
Neurofilamente 30, 175
Neurohämale Region 204, 425
– Area postrema 205
– Eminentia mediana 205, 425
Neurohistologie, Färbungen 172
Neurohormon 180
Neurohypophyse 419
Neurokeratin 189
Neuromelanin 174
Neuromodulatoren 180
Neuromuskuläre Synapse 219
– Skelettmuskel 224
Neuromuskuläre Verbindung, glatte Muskulatur 235
Neuron(e) 166 f
– Bautypen 172
– bipolare 172
– Funktionstypen 173
– Golgi-Typ-I/II 173, 193, 194
– multipolar 172, 210
– neurosekretorische 420
– pseudounipolar 172, 208
– Teile 173 ff
– Zytoskelett 175
Neuropathie Charcot-Marie-Tooth 65, 191
Neuropeptide, DNES 439
Neurophysine 420
Neuropil 170
Neurosekretion 180, 419
Neurosekretorische Granula 420
Neurothel 200
– (Arachnoidea) 201, 204
Neurotoxine 182
Neurotransmission 176
Neurotransmitter 177, 180
– Beseitigung 177, 181
– Rückaufnahme 182
– Synthese 180
– Transporter, plasmalemmaler 182
– Transporter, vesikulärer 179, 181
Neurotrope Viren 182
Neurotubuli 175
Neutropenie 273
Neutrophile (Granulozyten) 272
– angeborene (natürliche) Abwehr 272, 289
– Bildung 285 f
– Funktion 272
– Gewebszerstörung 272
– Granula 269[T], 272
– Knochenmarkreserve 272
– Lebensdauer 267[T], 272
– Phagozytose 54, 272, 289
– segmentkernige 272
– stabkernige 286
– Wundheilung 131
– Zahlen 265[T]
– Zytokine/Chemokine 272
Nexus s. Gap junction 39
NGF (nerve growth factor) 182
Nicht-Pyramidenzellen, Isokortex 194
Nidogen 126
– Basallamina 129
Niere 443–463
– Gefäßarchitektur 450
– Gliederung 444
– Hormone 462
– Interstitium 451
– Kapillarbetten 450
– – Drucke 451
– Kapsel 444
– Mark 444
– – äußeres/inneres 448
– Markstrahlen 448
– Mikroskopierhilfe 463
– osmotische Drucke 460
– peritubuläres Kapillarnetz 451
– Rinde 444
– Rindenlabyrinth 448
Nierenkanälchen 446 ff
– Lichtmikroskopie 450
– Mitochondrien 456
– Resorptionsvorgänge 456 f
– Segmente 446
– transepitheliale Gradienten 456
– Übersicht 446, 447[T]
– Ultrastruktur 456
Nierenkörperchen 445
– Ultrastruktur 451 ff
Nissl-Färbung 172, 600
Nissl-Schollen 42, 173
NK-Zellen (Natürliche Killer-Zellen) 275, 289
NO (Stickstoff-Monoxid)
– Endothel 245
– Erektion 485
– glatte Muskulatur 235
– Magen-Darm-Kanal 370
– Neuron 180
Nod-like-Rezeptoren (NLR) 289
Noduli lymphoidei aggregati 323, 386
Non-Disjunktion 91
Noradrenalin
– Nebennierenmark 431
– Sympathikus 210
Normoblast
– orthochromatischer (oxyphiler) 284
– polychromatischer 284
Nozizeptoren 555
Nucleus (Hirn) 170
– coeruleus 174
– mesencephalicus n. trigemini 209
– paraventricularis 419
– suprachiasmaticus 425, 442
– supraopticus 419
Nucleus pulposus 144
Nuel-Raum 565
Nukleolus 72
– rRNA-Synthese 72
– Zahl 72
Nukleus s. Zellkern 5, 69–91

O

Oberflächendiffenzierungen 6, 14 – 17, 98
Oberflächenektoderm 519, 520

Oberflächenepithel(ien) 97–106
– Magen 373
– Ovar 488
– Systematik 97[T]
– Zellumsatz 105
Occludin 37
OCT (Optische Cohärenz-Tomographie) 592
Ödem 256
Odland-Körperchen 530
Odontoblasten 357, 360
Odontogenes Epithel 355
Odontoklasten 151, 366
Odorant-Bindungs-Proteine (OBP) 557
Odorantien 557
Ohr 559–571
Ohrmuschel 559
Olfaktorische Glia 557
Oligodendroglia 185, 186
Oligodendroglia, Myelinscheide 191 f
Oligodendrozyt 185, 186
Oligodendrozyt, Myelinscheide 191
Oligopotente Stammzelle 83
Onkogene 85
Onkoproteine 85
Oogenese 87, 474, 489
– Ablauf 489, 490[T], 491 f
– Meiose 489, 490[T], 491
Oogonien 489, 490[T]
Oozyte 489
– 1. Reifeteilung 490[T], 491, 492, 497
– 2. Reifeteilung 490[T], 492, 497, 515
– Durchmesser 491
– primäre 489, 490[T], 491 f
– sekundäre 490[T],491, 492
OPSI (overwhelming post-splenectomy infection) 317
Opsin 591
Opsonierung 55, 289, 304[G]
Optikus-Atrophie, dominante 65
Ora serrata 581
Organum spirale s. Corti-Organ 564
Ösophagus 371 f
– Drüsen 372
– Epithel 371
– – Glykogen 103
– Mikroskopierhilfe 372
– Mukosa 371
– Skelettmuskulatur 372
– Wandschichten 372
– Karzinom 372
– Varizen 372, 406
Ossifikation 158
– endochondrale 158, 161
Ossifikation, perichondrale 158, 160
Ossifikationszentrum 158, 160
Ossifikationszone 164
Osteoblasten 148 f
– Hämatopoiese 281
– Knochenumbau 156
Osteogenese (Knochenentwicklung) 158
– chondrale 158, 160 ff
– – Zeitplan 160
– desmale 158, 160
Osteogenesis imperfecta 122[T], 147
Osteoid 149
Osteoid-Lamelle 156
Osteoklasten 150 f
– Aktivierung 156
– Arbeitsweise 151
– Calcitonin-Wirkung 436
– Entstehung 151
– Knochenumbau 156
– Vorläufer 156
Osteolytische Tumoren 158
Osteon 153 f
– Diffusionsstrecke 153
– Durchmesser 153
– Zahl der Lamellen 153
Osteopathie, renale 463
Osteoporose 157
Osteoprogenitor-Zellen 148, 151
Osteoprotegerin (OPG) 156
Osteosynthese, operative 165
Osteozyten 147 f
– Funktion 148
– Knochenumbau 156
Otogelin 566
Ovar 487–501
– Entwicklung 487
– epitheliale Tumoren 488
– Funktionen (Übersicht) 487
– Hilum 488
– histologische Gliederung 488
– Rinde/Mark 488
Ovarialkarzinom 488
Ovarieller Zyklus 487 ff
– Hormonspiegel 499
– Steuerung 499
Ovula Nabothi 512
Ovulation 497
– Auslösung 500
Ovulationshemmer 501
Ovum 490[T], 492
Owen-Linie, Dentin 361
β-Oxidation, Mitochondrien 64
Oxidative burst 272
Oxyphile Zellen, Nebenschilddrüse 437
Oxytocin 420
– Brustdrüse 549
– Effekte 422
– Myometrium 505

P

p53-Protein 81
Pacchioni-Granulationen 203
Pachymeninx s. Dura mater 199
Pachytän 89
Palaeokortex 193
PALS (Periarterielle Lymphscheide) 315, 316
Paneth-Zellen 385
Pankreas 408–413
– endokrines 411–413
– Entwicklung 408
– exokrines 409
– – Azinus 410
– – Funktionen 410
– – intralobuläre Ausführungsgänge 410
– – Schaltstücke 410
– – Stimulation 411
– – Wassersekretion 410
– Langerhans-Inseln 408
– Mikroskopierhilfe 413
Pankreasenzyme, Aktivierung 410
Pankreasfibrose 410
Pankreasinseln 411–413
– Durchmesser 411
– Hormone 412 f
– Zelltypen 412 f
Pankreas-Karzinom 410
Pankreassaft, Inhaltsstoffe 410
Pankreassaft, pH-Wert 411
Pankreatitis 411
Papilla nervi optici s. Sehnervenpapille 587, 594
Papillae
– filiformes 349
– foliatae 349
– fungiformes 349
– valatae 349, 557
Papillarmuskel 258, 260
Papillen, Haut 527

Papillen, Niere 444
Pappenheim-Färbung 266, 600
Paraffineinbettung 599
Parafollikuläre Zellen 436
Paraganglien 254, 427
– Chemorezeptoren 432
– retroperitoneale 432
Parakortikalzone, Lymphknoten 312
Parallelfasern, Kleinhirnrinde 196
Parametrium 505
Paranodale Zungen, Myelin 189
Paraovarialzysten 503
Parasympathikus 210
Parathormon (PTH) 436–438
– Niere 463
– Wirkungen 437
– Knochen 157, 158
Parazellulärer Stoffdurchtritt, Endothel 252
Parenchym 95
Paries membranaceus 334
Parietalzellen (Belegzellen), Magen 375
– intrinsischer Faktor 375
– ruhende/aktivierte 375
– Salzsäuresekretion 375
Parikaryon 166
Parkinson-Krankheit 186
Parodontium 363
Parodontose 365
Paroophoron 503
Parotis 352
Pars
– cardiaca, Magen 377
– plicata/plana, Ziliarkörper 582
– prostatica urethra 480, 482
– pylorica, Magen 377
PAS-Färbung 602
– Glykogen 102
– Muzine 108
Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) 289
Pattern recognition receptors (PRR) 289
Paukenhöhle 559
PDGF (platelet-derived growth factor) 84, 270, 305[G]
– Wundheilung 130
PECAM (platelet-endothelial cell adhesion molecule) 277
Pecten, Analkanal 391
Pemphigoid, bullöses 533
Pemphigus 34, 533
Pendrin, Schilddrüse 435
Penis 484
Pepsinogen, Magen 377
Peptide, Transmitter 180
Peptidhormone, Synthese 415
Perforine 299
Perianalhaut 391
Periarterielle Lymphscheide (PALS) 315, 316
Peribiliärer Kapillarplexus 396
Peribronchiales Bindegewebe 332
Perichondrale Knochenmanschette 160
Perichondrium 137, 139
Perifollikuläre Zone, Milz 316
Perikard 259
Perikaryon 173
Perilipin 68, 135
Perilymphe 560 ff
– Elektrolytzusammensetzung 560
– K^+-Konzentration 568
Perimetrium 505
Perimysium 212
Perineuralkapsel 552
Perineuralscheide 207
Perineuralzellen 207
Perineurium 206
– Pars epitheloidea 206
– Pars fibrosa 206
Periorchium 468
Periost 151
Periphere Nerven, Mikroskopierhilfe 211
Periphere Nervenfaser, Basalmembran 186, 187, 189, 207
Periphere Zone, Prostata-Karzinom 483
Peripheres Nervensystem (PNS) 205–211
Periportalfeld s. Portalfeld 394
Perisinusoidaler Raum (Disse-Raum) 399
Peritendineum 132
Peritoneum
– parietale 369
– viscerale 368
Peritonitis 369
– eitrige 390
Periurethralzone, Prostata 482
Perizentrioläre Matrix 27
Perizyt 250
Perlecan 125, 129
– Basallamina 129
Permeabilität, Tight junction 38
Peroxine 66
Peroxisomen 7, 62, 66
– Erbkrankheiten 66
– Funktion 66
– Neuentstehung 66
Peyer-Plaques 323
– Ileum 386
Pfeilerzellen 564
Pfortader, Leber 315, 393
Pfortader, Hypophyse 425
P-Glykoprotein, Leber 13, 404
Phagolysosom 54
Phagosom 54
Phagozytose 48, 53 f, 275
– Apoptose 86
– Bakterien 55
– Membranrezirkulation 55
– retinales Pigmentepithel 591
– Rezeptoren 55
Phalangenzellen 564
Phäochromozytom 432
Phäomelanine 532
Phosphatase, alkalische, Knochen 149
Phospholipide
– Plasmamembran 8
– Surfactant 342
Photorezeptorzellen 590 f
Pia mater 201
Pigmentepithel, Retina 589
– Blut-Retina-Schranke 595
– Tight junctions 589
Pigmenttransfer 524
Pilus 536
Pinealorgan 441
Pinealozyten 442
Pinozytose 53, 56 ff
Pinselarterien, Milz 316
Pituizyt 185, 419
Plakoglobin 33[T]
– Kardiomyopathie 228
Planum semilunatum 571
Plasmalemm s. Plasmamembran 8
Plasmamembran 6, 8–17
– Aufbau 8
– Cholesterin 9
– Export-Pumpen 13
– Glykokalyx 10
– Invagination 56
– Kanäle 12
– Lipiddoppelschicht 9
– polare Lipide 8, 9
– Proteine 9
– Rezeptor 14

– selektive Permeabilität 12, 13
– Transporter 12
Plasmaproteine, Konzentration 265[T]
Plasmazelle 291
– Knochenmark 295, 299, 309
– kurzlebige/langlebige 295, 298, 309, 312
– MALT 324
– Vorkommen 309
Plättchenpfropf 269, 270
Plattenepithel 98
– mehrschichtig 102 f
– – Diffusionsbarriere 104
– – unverhornt 102 f
– – – Portio/Vagina 511
– – – Vorkommen 102
– – verhornt 102, 104, 527 ff
– ortho-/parakeratinisiert 104, 347, 348, 364
Plattenepithel-Karzinom 103
Plazenta 521–525
– Entwicklung 521
– Blutzirkulation 523
– definitive 523
– Gewicht 523
– Mikroskopierhilfe 525
– Lösung 525
Plazentaschranke 524
Plazentasepten 523
Plazentazotten 521, 524
– Entwicklungsstadien 521
Plektin 33[T]
– Epidermis 532
– Epidermolyse 216
– Intermediärfilamente 29
– Muskeldystrophie 216
– Skelettmuskulatur 215
Pleura 346
– parietalis/pulmonalis 335, 346
Pleurahöhle 335
Pleuraspalt 346
Pleuritis 346
Plexus
– choroideus 202
– – Blut-Liquor-Schranke 204
– myentericus 369
– pampiniformis 480
– submucosus 369
Plica(e)
– circulares, Dünndarm 380
– semilunares, Dickdarm 387
– vestibularis 332
– vocalis 332
– – Epithel 333
Pluripotente Stammzelle 83
Pluripotenz, Embryoblast 517
Pmel-17-Potein, Melanosom 62
Pneumothorax 335
Pneumozyt-Typ I 342
Pneumozyt-Typ II 339, 342, 344
PNS (peripheres Nervensystem) 169, 205 f
Podozyten 445, 454 f
– Fußfortsätze 454
– Zytoskelett 454
Polare Lipide, Plasmamembran 8
Polarisationsmikroskopie 604
– Knochen 145, 146
– Knorpel 141
Polkörperchen 87, 492, 515
– Diagnostik 492
Polypen, Nase 332
Polyploidie 73
Polyribosomen 7, 41, 42
Polysaccharide (Bakterienzellwände) 297, 317
Polysomen 42
POMC (Proopiomelanocortin) 423
– Addison-Erkrankung 430
– Epidermis 423, 531
– Hypophyse, Mittellappen, 419
Porine, Mitochondrien 64
Portalfeld (Glisson-Feld) 394
Portalkanal 394, 398
Portalläppchen, Leber 398
Portio (vaginalis cervicis) 509, 511
– Epithelverhältnisse 512
– Glykogen 103, 511
– Retentionszysten 512
– Umwandlungszone 512
Postganglionäres Neuron 210
Postsynaptische Membran 177
Postsynaptische Verdichtung 177, 181
PP-Zellen, Pankreasinseln 413
Präameloblasten 357
Prädentin 357, 360
Prädeziduazellen 508
Praeputium, Epithel 484
Präganglionäres Neuron 210
Präkapillärer Sphinkter 250
Prämelanosom 62
Pränatalentwicklung, Perioden 514
Präodontoblasten 357
Präprohormon 415
Präsynaptische Membran 177
Präsynaptische Verdichtungen 177
Prestin 568
PRF (prolactin realeasing factor) 426[T]
PRIF (prolactin release-inhibiting factor) 426[T]
Primärantwort 295, 298
Primärfollikel, lymphatischer 306
Primärfollikel, Ovar 492, 493[T], 494
Primärschweiß 544
Primärsekret 111
Primärtrabekel, endochondrale Ossifikation 164
Primitivknoten 518
Primitivstreifen 518
Primordiale Geschlechtszellen 520
Primordialfollikel 491, 493[T], 494
– Bildung 491
Primordialskelett 158
Proerythroblast 283
Profilaggrin 530
Progenitorzelle 82
– Epidermis 529
– Hämatopoiese 280, 281[T]
Progesteron
– Blutspiegel 499
– Brustdrüse 547, 548, 549
– Corpus luteum 498
– Milchbremse 549
– Plazenta 524
– Wirkungen 498
Programmierter Zelltod 85 f
Prohormon 415
Prohormonconvertase (PC) 415, 423
Projektionsneurone 173, 193
Prokollagen 123
Proktodealdrüsen 390
Prolaktin 425, 426[T]
– Brustdrüse 548, 549, 550
– Laktation 549
– Effekte 424, 548 f
Prolaktinom 424
Proliferation 69
Proliferationsphase, Endometrium 507
Proliferationszone, Wachstumsplatte 163
Prometaphase 79
Prominentia spiralis 564

Promiscuous gene expression, Thymus 328
Promyelozyt 286
Proneurone 171
Prophase I (Spermatogenese), Dauer 473
Prophase I, Meiose 88 f
– Dauer 88
– Stadien 88 f
Prophase, Mitose 79
Propriozeptoren 553
Proproteinconvertase 62
Prospermatogonien 473
Prostacyclin 245
Prostaglandin E2 378
– Magenschleimhaut 375
Prostaglandine, Nierenmark 451
Prostata 482 f
– Drüsen 482
– histologische Zonen 482
– Sekret 482
– – pH-Wert 482
– Stroma 482
Prostatahyperplasie 483
Prostata-Karzinom 483
Prostata-spezifisches Antigen (PSA) 482
Prostatasteine 482
Proteasomen 68
Proteinsekretion, unkonventionelle 47
Proteinsynthese 43
– Ribosomen 41
Proteinurie 458
– genetisch bedingte 456
– Glomerulus 456
Proteoglykane 10, 124 f
– Aggregate 125
– Basallamina 129
– Bau 125
– Biosynthese 125
– Haut 534
– Herzklappen 260
– Knorpel 141
– Kornea 577
– Nierenmark 451
– Vorkommen 125
– Wasserbindung 124
– Zelloberflächen 10, 125
Protonen-ATPase, Lysosom 50
Protonenpumpe
– Ductus epididymidis 480
– Mitochondrien 64
– Osteoklast 151
– Parietalzelle 375
– vesikuläre 181
Proto-Ontogene 85
Proximaler Tubulus 446, 447[T]
– Ultrastruktur 456
– Endozytose 456
– Pars convoluta/recta 446, 447[T]
– Resorption 456 f
Proximales Konvolut 447[T]
PSA (Prostata-spezifisches Antigen) 482
Pseudarthrose 165
Pseudopodien 21, 24
– Phagozytose 54
Pseudounipolares Neuron 208
Psoriasin 303[G]
Psoriasis 530
PTH (Parathormon) 436
– Niere 438
– Osteoblasten 158, 438
– Osteoporose 438
– Wirkungen 437
Pubertät 467, 494, 545
Pulpahöhle 363
Pulsatile Hormonausschüttung 425
Pumpen, Plasmamembran 13
Punctum adhaerens 34
Pupille 585
Purkinje-Fasern, Herz 261, 262
Purkinje-Zellen (Kleinhirn) 172, 196
Pyknose, Zellkern 102
Pylorusdrüsen 377
Pyramidenzelle 172
– Isokortex 193

Q

Qualitätskontrolle, rER 43
Querstreifung, Muskulatur 214

R

Rab-27 23
Rab-Proteine 60
Rachen, Epithelausstattung 332
Rachendach-Hypophyse 418
Rachenring, lymphatischer 321
Rachitis 164
Randsinus, Lymphknoten 312
RANK, Osteoklast 156
RANKL, Osteoblast 156
Ranvier-Knoten 188
Ranvier-Schnürring 186, 188
Raschkow-Plexus, Zahnpulpa 363
Raster-EM 604
Rathke-Tasche 418
Raues ER (endoplasmatisches Retikulum) 42
– Basophilie 42
– Proteinsynthese 43
– Zisternen 43
Rb-Protein 81
5-α–Reduktase 477
– Prostata 482
Reduktionsteilung 87
Reepithelialisierung 131
Refluxösophagitis 372
Refsum-Krankheit, Peroxisomen 66
Regenbogenhaut s. Iris 585
Regulatorische T-Lymphozyten, induzierte 301
Regulatorische T-Lymphozyten, natürliche 292, 293
Reifeteilung s.a. Meiose 87
Reifeteilung I 88 ff
– Oogenese 490[T], 474, 491, 492, 497
Reifeteilung II 91
– Oogenese 490[T], 474, 492, 497, 515
Reifeteilungen, Spermatogenese 473
Reinke-Kristalle, Leydig-Zellen 476
Reinke-Ödem 334
Reinke-Raum, Kehlkopf 333
Reissner-Membran 564
Rekombination (somatic rearrangement) 293
Rekombination (Meiose) 89
Rekombination, DNA 87
Rektum, Muskularis 387
Relaxin 509
Renin 462
Renin-Angiotensin-System 462
– Nebennierenrinde 430
Replikation, DNA 77
Repolarisation 171
Reproduktionsmedizin 492
RES (Retikulo-Endotheliales System) 275
Reservezellen, Zervixepithel 509
Reservezone, Wachstumsplatte 163

Resorption
– Dünndarmepithel 383
– Epithel 100
Resorptionslakune 151
Respiratorisches Epithel 99, 330
Restriktionspunkt, Zellzyklus 77
Rete testis 470
Reteleisten 527
Retikuläre Fasern 119
– Bestandteile 119
– Endomysium 213
– Färbung 119
– Fettgewebe 135
– Funktion 119
– Lamina fibroreticularis 128
– Leber 399
– Lymphknoten 312
– Milz 318
– retikuläres Bindegewebe 133
– Vorkommen 119
Retikuläres Bindegewebe
– Knochenmark 277
– lymphatische Organe 306
– Milz 315
Retikulozyt 283
– Supravitalfärbung 282[T]
Retikulumzellen, fibroblastische 133
– Milz 318
– Knochenmark 278
– Lymphknoten 312
Retina 587–595
– Bipolare Zellen 587
– Blutgefäße 594 f
– Entwicklung 587
– Ganglienzellen 588
– Gliazellen 588
– Neurone 587 ff
– Schichten 587–589
– Verschaltungen 593
Retinacula cutis 534
Retina-Ganglienzellen, magnozelluläre 593
Retina-Ganglienzellen, parvozelluläre 593
Retinal 591
Retromer 51
Retronukleäre Vakuolen, Uterusdrüsen 507
Retzius-Streifen, Schmelz 361
Rezeptives Feld, Retina 593
Rezeptor(en) 14
– Lymphozyten 304G
– sensorischer (Sensor) 551
– Fremdantigene 293
Rezeptorische Endigung 208, 552
Rezeptormoleküle, Synapse 177
Rezeptorpotenzial, abgestuftes 551, 552
Rezeptor-Rezirkulation 57
Rezirkulation
– Lymphozyten 275, 310
– T-Gedächtniszelle 301
RH (releasing hormone) 425
Rheumatoide Arthritis 130
Rhinitis 332, 345
Rho-Proteine 22
Ribosomale RNA (rRNA) 72
Ribosomen 41
– Entstehung 72
Riechepithel, Zelltypen 556 f
Riechschleim(haut) 556
Riechzellen
– Lebensdauer 557
– Regeneration 557
Riesenspermatiden 476
Riesenwuchs, hypophysärer 424
Rindengranula, Oozyte 491, 515
Rindenlabyrinth, Niere 444, 448
Ringfalten, Dünndarm 380
Ringfasern, Milz 318
Ringfaserscheide, Spermatzoon 475
Riolan-Muskel, Augenlid 596
Rippenfell (Pleura parietalis) 346
Rippenfellentzündung 346
Rohrleitungen (conduits), Lymphknoten 312
Rokitansky-Aschoff-Krypten, Gallenblase 407
rRNA (ribosomale RNA) 41, 72
rRNA-Synthese 72
Rückenmark 198 f
– Neurontypen 199
– Segment 199
– Bahnen 198
Rückkopplung
– negative 416
– tubuloglomeruläre 461
Ruffini-Körperchen 553
Ruffled border, Osteoklast 151
Ruhemembranpotenzial 13, 171
Ryanodinrezeptor 221

S

Sacculus 570
– alveolaris 337, 338
– endolymphaticus 555
Salzsäure, Magen 375
Samen 485
Samenblase
s. Bläschendrüse
Samenkanälchen
s. Hodenkanälchen 469
Samenleiter
s. Ductus deferens 480
Samenstrang (Funiculus spermaticus) 480
Samenwege 478 ff
– akzessorische Drüsen 478, 481 ff
– Entwicklung 478
– Teile 478
Samenwege/akzessorische Drüsen, Mikroskopierhilfe 486
Samenweg-Stereozilien 15, 479
Sammelrohr, Niere 445
– Adiuretin (ADH) 460
– Aldosteron 460
– Aquaporine 460
– Hauptzelle 460
– Schaltzellen 461
– Ultrastruktur 460
– Zelltypen 460
Sammelvenolen 250
Sarcoglycan 222
Sarkolemm 214
– Zerreißung/Reparatur 222
Sarkomer 214
– Banden 214
– Länge 214
– Myofilamente 216 ff
Sarkoplasma 214
Sarkoplasmatisches Retikulum (SR) 219, 220
– glatte Muskulatur 231
– Herz 230
Satellitenzellen, Glia 183
– sensorisches Ganglion 209
– Skelettmuskulatur 214, 226
– vegetatives Ganglion 210
Saumepithel, Zahn 362, 365
– Basallaminae 365
– Entwicklung 362, 365
– Funktion 365
Saumzellen
s. Enterozyten 383
Saure Hydrolasen, Lysosom 50

Saure Phosphatase
– Lysosomen 49
– Prostata 482
Scala media s. Ductus cochlearis 563 ff
Scala tympani 563
Scala vestibuli 563
Schallwellen, Frequenzen 561
Schaltlamelle 154, 156
Schaltstück, Speicheldrüsen 350
Schaltzellen, Sammelrohr 461
Scheidencuticula, Haar 539
Scheidenmilieu, pH 511
Schilddrüse 432–436
– Entwicklung 433
– Hormone 432
– Organkapsel 433
– Regulation 435
– Über-/Unterfunktion 435
– Follikel 433
– – Hormonausschüttung 435
– – Hormonbildung 434 f
– – Struktur/Funktion 434 f
– Hormone 416
– – Wirkungen 435
Schilddrüsenkarzinom, medulläres 436
Schiller-Jod-Probe, Portio 103, 512
Schleimbeutel 143
Schleimhaut 108
Schleimteppich
– Hydratation 345
– Magen 373, 378
– respiratorisches Epithel 345
Schlemm-Kanal 586
Schlitzdiaphragma, Filtrationsporen 454 f
Schluckimpfung 324
Schlussleistenkomplex s. junktionaler Komplex 35, 99
Schlussleistennetz 99
Schmelz 361 f
– Bildung 359
– interprismatischer 361
– Zusammensetzung 361
Schmelzepithel
– äusseres 356
– inneres 356
– reduziertes 362
Schmelzglocke 356
Schmelzkappe 356
Schmelzknospe 356
Schmelzmatrix-Proteine 361
Schmelzorgan 355, 356
Schmelzprismen 361
Schmelzpulpa 356
– Stratum intermedium 356
– Stratum reticulare 356
Schmelzreifung 361
– Proteasen 361
Schmidt-Lanterman-Einkerbung 189
Schneckenkanal 562
Schneidetechnik 599
Schnellschnitt 599
Schuppenflechte 530
Schwangerschaftsnachweis 508
Schwangerschaftswochen 514
Schwann-Zelle 183, 186 ff
– Proliferation 208
– Waller-Degeneration 208
Schweigger-Seidel-Hülse, Milz 316
Schweißdrüsen 543 f
– apokrine 544
– ekkrine 543
– – Ausführungsgang 544
– – Endstück 544
– – Struktur/Funktion 544
– Mikroskopierhilfe 550
Schweißdrüsenabszess 544
Schweißvolumen 544
Schwesterchromatiden s. Chromatiden 74
Schwesterzentrosomen 77
Sebum (Talg) 542
Securin 77
Segelklappen 260
Segmentbronchien 337
Sehne 131
Sehnenansatzzonen 152
Sehnenfäden, Herz 260
Sehnenscheiden 143
Sehnervenpapille 581, 594
– Duchmesser 587
– Glaukom 594
Sehpigment 591
Sehrinde 196
Seitenhorn 199
Sekretgranula(um) 6, 46, 415
Sekretin 440^{T}
– Brunner-Drüsen 386
– Magen 378
Sekretion 46
– apokrine 47, 108
– autokrine 414
– ekkrine 47, 107
– endokrine 414
– Epithel 101
– holokine 47, 108, 542
– konstitutive 46
– merokrine 107
– parakrine 414
– regulierte 46
– unkonventionelle 47
– verschiedene Mechanismen 47
Sekretionsphase, frühe 507
Sekretionsphase, späte 507, 508
Sekretvesikel 6, 46
Sekundärantwort 295, 298
Sekundärfollikel, lymphatischer 306–309
Sekundärfollikel, Ovar 492, 493^{T}, 494
Sekundärsekret 111
Selbsterneuerung, Stammzellen 82
Selbst-Toleranz 293, 301
– Thymus 327, 328
Selektin 245, 276
Selektion
– Keimzentrum 308
– klonale 298
– Thymus 327
Semenogelin 481
Seminalplasma, pH 485
Seminalplasma, Quellen
Seminom 468
Sensibilität, somatoviszerale 551–555
Separase 77, 80
Sepsis 317
Septulum testis 469
Serglycin 125
Serosa, Magen-Darm-Kanal 368
Serosa, Epikard 259
Seröser Halbmond, Speicheldrüse 350
Serotonin 440^{T}
Sertoli-Zellen 468, 469, 470 ff
Serum 265
Sharpey-Fasern 151
– Zement 362
Sialinsäuren 10
Signalsequenz, rER 43
Signaltransduktion 14
Silikose 346
Sinneszelle, primäre 551
Sinneszelle, sekundäre 551
Sinus
– durae matris 200
– lactifer 546
– renalis 450
– venosus sclerae 586
Sinusendothelzellen, Lymphknoten 312
Sinusitis 340

Sinusknoten 261, 262
Sinusoide 249, 253
– Knochenmark 253, 279
– Leber 253,393, 394, 399 f
– – Kapillarisierung 399
– Milz 253, 315, 318
Sinusoid-Endothel, Leber 399
Sinusoid-Endothel, Milz 318
Sjögren-Syndrom 352
Skelettmuskelfaser 212, 213 ff
– Aktionspotenzial 219
– Basalmembran 214, 227
– Durchmesser 237
– Polarisationsmikroskop 214
– Reißfestigkeit 213
– Zytoskelett 221
Skelettmuskulatur 212–227
– Denervation 226
– elektromechanische Kopplung 219
– Entwicklung 226
– Fasertypen 223
– Hypertrophie 226
– Inaktivitätsatrophie 227
– Innervation 224
– Intermediärfilamente 215
– Kontraktionsvorgang 219
– Myofibrillen 214 f
– Regeneration 227
– Satellitenzellen 226
– segmentale Nekrose 227
– Wachstum 226
Sklera 578
Sklera-Sporn 583, 586
Skrotum 485
Slavianski-Membran 499
SNARE-Proteine 60
– Synapse 181
Sodbrennen 372
Soma s. Perikaryon 166
Somatic hypermutation, B-Zellen 299
Somatic rearrangement (Lymphozytenreifung) 293
Somatische Mutation 75
Somatische Zellen 88
Somatomedine 424
Somatorelin 426[T]
Somatostatin
– Hypophyse 426[T]
– Magendrüsen 375
– Pankreasinseln 413
– GEP 440[T]
Somatotrope Zellen 423, 426[T]
SP-A/SP-D 344
– Clara-Zelle 340
– antimikrobielle Wirkung 346
– Opsonierung 346
SP-B 344
SP-C 344
Spaltheilung 165
Spaltlinien, Haut 534
Speichel, Inhaltsstoffe 351 f
Speichel, Primär-/Sekundär- 352
Speicheldrüsen 350–354
– Organisation 350
– histologische Kennzeichen 352
– Innervation 352
– Mikroskopierhilfe 354
– muköse 350
– seromuköse 350
– seröse 350
Speichelsekretion, Struktur-Funktions-Beziehungen 352
Speicherkrankheiten, lysosomale 52
Speiseröhre s. Ösophagus 371 f
Spektrin 21
– Erythrozyt 267
– Neuron 175
Sperma 485
– Infertilitätsdiagnostik 486
Spermatide 471, 472[T],473, 474
Spermatide frühe/späte 474
– Kernkondensierung 474
– Protamine 474
Spermatogenese 87, 470, 471–474
– Ablauf 471 ff
– endokrine Regulierung 477
– Mikroskopierhilfe 486
– Residualkörper 474
– Zeitangaben 472, 473, 476
Spermatogonie 471, 472[T], 473
– Vermehrung 473
– Typen 473
Spermatozoenreifung, Dauer 479
Spermatozoenspeicher 480
Spermatozoon 471
– Definition 474
– funktionelle Ausreifung 478
– funktionelle Unreife 475
– progressive Motilität 17, 475
– Ultrastruktur 474
– Teile 474 f
Spermatozyten I/II 471, 472[T],473
Spermiation 474
Spermien, Immotilität 28
Spermienkonzentration 486
Spermiogenese 474
Spermium s.a. Spermatozoon 471, 474
S-Phase, prämeiotische 87
S-Phase, Zellzyklus 77
Spinalganglion 205, 208
Spinalnerv 199, 205
Spindelgifte 80
Spindel-Kontrollpunkt 80, 81
Spindel-Mikrotubuli 79
Spindelpol 78, 79, 80
Spiralarterien, Endometrium 508
Spiralarterien, Plazenta 523
Splenektomie 320
Spongiosa 145, 153
– Osteoporose 157
– primäre 160, 161
– Umbaurate 155
Sprungreifer Follikel, Durchmesser 493[T], 495
SR (Sarkoplasmatisches Retikulum) 220
SRY-Gen (sex-determining region of Y) 468
Stäbchen/Zapfen
– topographische Verteilung 591
– Verhältnis, Makula 591
Stäbchenbipolare 593
Stäbchenzellen 590
Stabkerniger 272, 286
Stachelsaumgrübchen (coated pit) 57
Stachelsaumvesikel (coated vesicle) 57
Stachelzellschicht 529
Stamm-Spermatogonie 472[T], 473
Stammzellen 82 ff
– ABC-Transporter 83
– adulte 84
– Brustdrüse 546
– Dickdarm 388
– Dünndarmepithel 385
– embryonale 84, 518
– Epidermis 529
– Geschmacksknospe 558
– Haarfollikel 539, 540
– hämatopoietische 277, 280, 281[T]
– Herzmuskulatur 230
– induzierte pluripotente 84
– Korneaepithel 576
– Leber 401
– Magenschleimhaut 377
– mesenchymale 114
– – Endost 151
– neurale 171

– Oberflächenepithel 106
– Plastizität 84
– Potenz 83
– Riechepithel 557
– Spermatogenese 473
Stammzell-Nische 83
– Hämatopoiese 281
Stammzellvorrat, Sicherung 83
Standardfärbungen 601
Statokonien(membran) 570
Staublunge 346
Staubpartikel, Atemwege 345
Steigbügelplatte 563
Stereozilien 15, 99
– Corti-Organ 564, 566
– Innenohr 15, 21
– Samenwege 15, 479
– Vestibularapparat 570
Sternhimmel-Makrophagen 309
Sternzellen, Leber 399
Sternzellen, Pankreas 410
Steroidhormone 416
Steroidhormon-produzierende Zellen, Ultrastruktur 429
Stickstoffmonoxid (NO), Neuron 180
Stigma, Ovar 497
Stimmband 333
Stimmfalte 332
– Epithel 333
Stimmritze 333
Stimulus-Sekretions-Kopplung 47
Stoffaustausch, parazellulär/transzellulär 37
Strangzellen, Rückenmark 199
Stratum
– basale (Basalis), Endometrium 504
– basale (Epithel) 102, 104, 529
– chondrogenicum 139
– compactum (Kompakta), Endometrium 508
– corneum 104, 529, 530
– fibrosum, Perichondrium 139
– fibrosum, Periost 151
– functionale (Funktionalis), Endometrium 504
– granulosum 104, 529
– intermedium 102
– lucidum 529
– nervosum, Retina 587
– osteogenicum 151
– parabasale 102
– pigmentosum, Retina 587, 588
– spinosum104, 529
– spongiosum (Spongiosa), Endometrium 508
– superficiale 102
Streifenstück 350
– Struktur-Funktions-Beziehungen 352
Stressfasern 20, 36
Stria vascularis 561, 564, 568 f
– Na^+/K^+-ATPase 569
– Zelltypen 568
Stroma 95, 116
Struma 435
Stützgewebe 114
Subarachnoidalblutung 201
Subarachnoidalraum 201
Subdurales Hämatom 201
Subendokardiales Bindegewebe 258
Subendotheliale Schicht 245
– Atherosklerose 246
– Extrazellulärmatrix 245, 246
– glatte Muskelzellen 245
Subintima, Synovialmembran 142
Subkutis 527, 534
Submukosa, Magen-Darm-Kanal 367
Subneuraler Faltenapparat, motorische Endplatte 225
Subserosa, Magen-Darm-Kanal 368
Substantia nigra 174
Substanz P 180, 209
Sulcus spiralis externus 564
Sulfatierte Glykosaminoglykane, Färbung 602
Sulkus-Epithel, Zahn 365
Surfactant 342
– Rezirkulation 344
Surfactant-Proteine (SP) 342
– Opsonierung 346
Switch recombination, Ig-Isotypen 299
Sympathikoblasten 432
Sympathikus 210
Symport 12
Synapse 167, 176–182
– axoaxonale 178
– axodendritische 178
– axosomatische 178
– Ca^{2+}-Ionen 181
– chemische 177–182
– – Klassifizierung 177
– elektrische 176
– en passant 177
– Exozytose/Endozytose 181
– exzitatorische 179
– inhibitorische 179
– neuromuskuläre 224 f
– Struktur 177
Synaptische Vesikel 177
– Größe/Form 180
– Rezirkulation 180, 181
– Vorrat 181
Synaptischer Spalt 177
Synaptonemaler Komplex 88
Syndecan 125, 126
– Basallamina 129
Synovia (Gelenkflüssigkeit) 142
Synovialmembran 142
– Schichten 142
– Zellen 143
Synoviozyten 143
Synzytialknoten 524
Synzytiotrophoblast 521, 524
– Diffusionsbarriere 524
– Funktionen 524
– Hormone 524
Synzytium 70, 521
S-Zellen 440[T]

T

Talgdrüse 108, 536, 539, 542
– Androgene 542
– freie 542
– Zellumsatz 542
Talin 21, 33[T]
Tänien, Kolon 387
Tanyzyten 205
Tarsus (Lidplatte) 595
Taschenfalte 332
Taschenklappen 260
Tau(τ)-Proteine 175
Taubheit, erbliche 24, 569
Taxol 27
TAZ (Transit-Amplifizierungszelle) 82
Tectorine 566
T-Effektorzellen 311
Teilungsfurche 80
Tektorialmembran 564 f
– Produktion 566
– Zusammensetzung 564, 565
Tela subconjunctivalis 578
Telogen 540
Telolysosom 51
Telomer 74
Telophase 80
Tendinozyten 132
Terminalduktus, Brustdrüse 546

Terminalduktus-Lobulus-Einheit (TDLE) 546
Terminale Zisternen, SR 220
Terminales Netz (terminal web) 21
Terminalhaar 536
Terminalzotten, Plazenta 524
Territorium, Knorpel 138
Tertiärfollikel 492, 493[T], 494 f
Testes s. Hoden 467
Testosteron
– Leydig-Zellen 476
– Wirkungen 476
Tetanus, Skelettmuskulatur 221
Tetanustoxin 182
T-Gedächtniszelle 301, 311
TGF-β (transforming growth factor-β) 305[G]
TGN, Trans-Golgi-Netzwerk 44
T_H1-Zelle 299
T_H2-Zelle 299
TH17-Zelle 301
Theca folliculi 494
– externa 494
– interna 494, 496
Theka-Luteinzellen 497
Theka-Organ (Ovar) 499
T-Helfer-Lymphozyten (T_H-Zellen) 292, 299
– Keimzentrum 309
Thermogenin 65, 136
Thermorezeptoren 555
Thrombopoietin 281, 284
Thrombozyten 268 ff
– Adhäsion 270
– – Endothel 245
– Aggregation 270
– Funktion 269, 270
– Kontraktilität 269, 270
– Speichergranula 269[T]
Thrombozytopenie 271
Thrombozytopoiese 284
Thymozyt 325, 327
Thymus 292, 325–328
– Altersinvolution 328
– Blutgefäße 327
– Entwicklung 325
– epitheliales Gerüst 325
– Funktion 327
– Hassall-Körperchen 327
– Makrophagen 327
– Mark 325, 327
– myoide Zellen 327
– Rinde 325, 327
– Epithelzellen 326, 327
– Restkörper 325
Thyroglobulin 434
Thyroliberin (TRH) 420[T]
Thyroperoxidase (TPO) 435
Thyrotrope Zellen 423, 426[T]
Thyrotropin (TSH) 426[T]
Thyroxin (T_4) 434 f
T_H-Zellen s.a. T_H-Lymphozyten 292
Tight junction 37 ff
– Aufbau 37
– Funktionen 37, 38
– Gallenkanälchen 402
– Permeabilität 38
– selektive Durchlässigkeit 38
– Dünndarmepithel 383
– Epidermis 530
– Hoden 471
– Kapillarendothel 252
– mehrschichtiges Plattenepithel 104
– Nierenkanälchen 456
– Perineuralscheide 207
– Plexus choroideus 202
– Sammelrohr 460
– Urothel 464
TIMP (tissue inhibitors of matrix metallo-proteinases) 130
Tip links, Corti-Organ 567
Tip links, Vestibularorgan 570
Titin 216, 218
– (Kardio)myopathie 218
T-Lymphozyten (T-Zellen) 275, 292
– Funktionen 300[T]
– naive 309, 311
– T-Zell-Rezeptor (TZR) 327
– zytotoxische (CTL) 292
TNF (Tumornekrosefaktor) 305[G]
– Leukozytenemigration 276
– Makrophage 275, 289
Toleranz, immunologische, MALT 321, 324
Toll-like Rezeptoren (TLR) 289
Toluidinblau 600, 602
Tomes-Faser, Odontoblasten 360
Tomes-Fortsatz, Ameloblasten 361
Tomes-Körnerschicht, Wurzeldentin 361
Tonofilamente 30
– Epidermis 529
Tonsilla(e) 321f
– lingualis 322, 349
– palatina 321
– pharyngealis 322, 332
Tonsillitis 322
Tonusfasern (Muskulatur) 223
Totipotente Stammzelle 83
Totipotenz, Acht-Zell-Stadium 517
Trabekel
– Kammerwinkel 586
– Knochen 145
– Milz 314
Trabekelarterien, Milz 315
Trabekelvenen, Milz 315
Trachea 334
– elastische Fasern 334
– Knorpel 334
– Mukosa 334
Tractus hypothalamo-hypophysialis 420
Trajektorielle Ausrichtung, Knochentrabekel 145
Tränendrüse 597
Tränenfilm 576, 598
Tränenflüssigkeit, Inhaltsstoffe 598 f
Tränennasengang 331
Transduktion, Retina 591
Transduktion, Sinnesrezeptoren 551
Transduktionskanäle, Innenohr 567
Transferrin 319
Trans-Golgi-Netzwerk (TGN) 44
Transit-Amplifizierungszelle 82
Transitionszone, Prostata 483
Transkription 69
Transkriptionsfaktor Foxp3 301
Translation 69
Translokasen, Mitochondrium 65
Translokationskanal, rER 43
Transmembranproteine 9
– Fesselung 21
– Lateraldiffusion 39
– Zellkontakte 32 ff
Transmissions-EM 604
Transmitter 180
Transport
– Zellorganellen 26
– axonaler 26, 176
– Chromosomen 26
– primär/sekundär aktiver 13
– transneuronaler 182
– vesikulärer 46
Transport-ATPasen 13
Transporter 12
Transportierendes Epithel 100

Transversalsepten, Wachstumsplatte 163
Transversal-Tubuli,
– Herzmuskulatur 230
– Skelettmuskulatur 219, 220
Transzellulärer Stoffdurchtritt, Endothel 252
Transzytose 58
– Beispiele 59
– Endothel 252
– Enterozyten 324
– M-Zellen 324
– Osteoklast 151
– Synzytiotrophoblast 524
T_{reg}-Zelle (regulatorischer T-Lymphozyt) 301
Tretmühlenmechanismus 20, 24
TRH (thyrotropin releasing hormone) 426[T], 435
Triade, Skelettmuskulatur 221
Triadenfüßchen 221
Trijodthyronin (T_3) 434 f
Trisomie 91
tRNA(Transfer-RNA) 41
Trockenes Auge 352, 598
Trommelfell 559
Trophoblast 516, 517
– extravillöser 521, 523
Tropoelastin 123
Tropokollagen s. Kollagen 123
Tropomyosin 20, 217
Troponin 217
Troponin C 219
Troponine, kardiale 217
Trypsin(ogen) 410
TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon) 423, 426[T], 435
T-System 220
T-Tubuli
– Herzmuskulatur 230
– Skelettmuskulatur 219, 220
Tuba auditiva 332, 560
Tuba uterina s. Tube 501 ff
Tubargravidität 502
Tube 501 ff
– Epithel, Zelltypen 502
– Flimmerepithel 502
– Peristaltik 502
– Teile 501
– Wandaufbau 501
– Zyklusstadien 502
Tubenruptur 502
Tubenwanderung 515, 516
Tubuli renales 445
Tubulin, α, β 24
Tubulin, γ 27
Tubulus rectus, Hoden 470
Tubulus seminifer contortus 469, 470 ff
Tubulus, Niere 445
Tubulus-Segmente 446, 447[T]
Tumoren 85
– benigne 85
– endokrin aktive 418
– maligne 30, 37, 73, 85
– – Angiogenese 254
– neuroendokrine 441
Tumor-Suppressor-Gene 81, 85
Tunica albuginea
– penis 484
– testis 469
– Ovar 488
Tunica dartos 485
Tunica fibro-musculo-cartilaginea 334
Tunica vaginalis testis 468
Tunica vasculosa bulbi 581
Tunnel, äußerer/innerer, Corti-Organ 565
γ-TuRC (γ-Tubulin-Ring-Complex) 27
Turgor, Haut 534
Typhus 324
Tyrosinase 61
T-Zell-Antwort 299
T-Zellen
s. T-Lymphozyten 292
T-Zell-Rezeptor (TZR) 296
T-Zone, lymphatische Organe 309 f
– Lymphknoten 312
– Milz 316
– Tonsillen 321
TZR (T-Zell-Rezeptor) 296

U

Übergangsepithel s. Urothel 104
Ubiquitin 68
UCP-1 (uncoupling protein-1) 65, 136
Ulkus/Erosion, Magen/Duodenum 378
Ultimobranchialkörper 433
Unipotente Stammzelle 83
Ureter (Harnleiter) 465
Ureterknospe 445
Urethra, Anhangsdrüsen 484
– männlich, Epithelien 466
– männlich, Teile 466
– weiblich 465
– weiblich, Tunica spongiosa 465
Urkeimzellen 88, 467, 473
– Herkunft 520
– Hoden 467
– Ovar 487, 489, 490[T]
Urniere 445
Urnierengang (Wolff-Gang) 445, 478
Uroplakine 105, 464
Urothel 104, 464
– Deckzellen 464
– Plaques/Scharniere 464
– Wasserundurchlässigkeit 464
Ursprungskegel (Axon) 174
Uterinsegment, unteres 509
Uterus 503–509
Utriculus 570
Utriculus prostaticus 482
Utrophin 226
Uvea 581–585
Uveoskleraler Abflußweg 587
Uvula 348

V

Vagina 511
– Epithel 511
– Wandschichten 511
Varikosität (Axon) 177
Vas afferens/efferens 445
Vas afferens 450
– Renin 462
Vasa recta (Niere) 451
– Gefäßbündel 451
– Gegenstrom-Multiplikation 459
– Permeabilität 451
Vasa vasorum , Venen 248
Vasa vasorum, Arterien 246
Vasopressin s. ADH 420
Vater-Pacini-Körperchen 553
VE-Cadherin, Endothel 244
Vegetatives Nervensystem, glatte Muskulatur 235
VEGF (vascular endothelial growth factor) 164, 254, 305[G]
– Wachstumsplatte 164
Vellushaar 536
Venae portales hypophyseales 425
Venen 248
– Druckverhältnisse 242
– Herzmuskelzellen 249
– Klappen 248
– Wandaufbau 248

Venolen 250
– hoch-endotheliale (HEV) 309, 310
– muskuläre 250
– postkapilläre 250, 253
– – Entzündung 253
– – Leukozytenemigration 253, 254, 276
– – Permeabilität 253, 254
Ventilebene, Herz 260
Ventrikel (Hirn) 170, 201
Verbindungstubulus, Niere 447[T], 460
Verhornungsprozess 104, 530
Verschlusskontakt 37 f
Verschlussleisten 37
Versican 125
– Aorta 247
Versilberung (Gomori) 602
– retikuläre Fasern 119
Vesikelbildung 60
Vesikulärer Transport 46
Vestibularapparat 570 f
- Haarzellen 570
Vestibularis-Schwannom 571
Vestibulum 560
Villin 20
Vimentin(filamente) 30
– Fettzelle 135
– Gefäßmuskulatur 233
Vincristin 27
Vinculin 21, 33[T]
Virchow-Robin-Raum 201
Vitamin B_{12} (Cobalamin) 283
– Resorption, Ileum 387
Vitamin D-Hormon s.a. Calcitriol 157
– Niere 462
Volkmann-Kanäle 153
Von Willebrand-Faktor 245, 270
Vorderhorn 199
Vorderwurzel 199
Vorhof-Myozyten 230
Vorkern, mütterlicher/väterlicher 515
Vorsteherdrüse s. Prostata 482
Vortexvenen 581
Vulva 513

W

Wachstum 84
Wachstumsfaktoren (growth factors) 76, 82, 84, 305[G]
– Speichel 352
Wachstumsfuge 161
Wachstumshormon (growth hormon) 423, 426[T]
– Knochenwachstum 164
Wachstumsplatte 161, 162 ff
– Zonen 162
Waller-Degeneration 208
Wanderwelle, Innenohr 567
Wasser/Luft-Grenze, Lunge 344
Wasserdurchlässigkeit, Epithel 101
Wasserkopf 203
Wasserresorption 100
– Dünndarm 383
Wassersekretion 101
– Cholangiozyten 401
– Pankreas 410, 411
Wehentätigkeit 422, 505
Weibel-Palade-Granula 245
Weibliche Geschlechtsorgane 487–525
– Entwicklung 487
Weisse Substanz 169, 170
Wharton-Sulze 133
Widerstandsgefäße 249
Windkesselfunktion 247
Wolff-Gang 445, 478
Wulst, Haarfollikel 539, 540
Wundheilung130
– Makrophagen 275
Wundstarrkrampf 182
Wurzeldentin 358
Wurzelkanal 363
Wurzelscheide
– äussere (Haar) 539
– bindegewebige (Haar) 539
– epitheliale (Zahn) 358
– innere (Haar) 539
Wurzelzellen
– Innenohr 564
– Rückenmark 199

X

X-Inanktivierung, Chromomsom 73

Z

Zähne 354–365
– Entwicklung 355
– Feinbau 359–363
– histologische Technik 354
– Lagebeschreibung 354
– Mineralgehalt 354
– Teile 354
Zahndurchbruch 366
Zahnhals 354
Zahnhalteapparat 363 ff
– Bestandteile 363
– Kieferorthopädie 364
Zahnkeim 356
Zahnkrone 354
– Bildung 357
Zahnleiste
– Ersatz- 357
– generelle 356
Zahnmesenchym 355
Zahnpapille 355, 357
Zahnpulpa 363
– Nervenfasern 363
Zahnsäckchen 355, 357
Zahnwechsel 366
Zahnwurzel 354
– Bildung 358
Zapfenbipolare 593
Zapfenzellen 590
Zeis-Drüse 595
Zelladhäsion
– Funktionen 36
– Signalketten 36
Zelladhäsionsmoleküle 36
– Synapse 181
Zellerneuerung, Epithel 106
Zellkern 5, 69–91
– Bestandteile 70
– Chromosomengehalt 73
– DNA-Gehalt 73
– Färbung 70
– Form 70
– Größe 70
– Zahl 70
Zellkontakte 6, 31–40
– Auflösung 36
– Bauprinzip 31
– Dynamik 36
Zellkortex 21
Zellleib 5
Zell-Matrix-Beziehungen 125
Zell-Matrix-Kontakte 35 f
Zellmembran s. Plasmamembran 8
Zellmigration 24, 36
Zellorganellen 6, 41–68
– Mitose 80
Zelltod 85 f
– programmierter 85 f
Zellumsatz 82
– Epidermis 529
– Oberflächenepithel 105
– Saumepithel 365
Zellwanderung 24, 36
– Geschwindigkeiten 24
Zellweger-Syndrom, Peroxisomen 66

Zellzyklus 75–81
– Dauer 75
– Interphase 77
– Kontrollpunkte 81
– M-Phase 77
– Phasen 75, 76, 77
– Regulierung 81
– Restriktionspunkt 81
Zement 362
– Bildung 358, 362
– Kollagenfibrillen 362
– Mineralgehalt 362
– Sharpey-Fasern 362
– Typen 362
Zementlinie, Lamellenknochen 153
Zementozyten 362
Zementzungen 363
Zentralarterie, Milz 315
Zentralkanal 199
Zentralnervensystem 193–205
Zentralvene, Leber 393, 394
Zentralvenen-Läppchen 394 ff, 398
Zentriol 27
– Mitose 77
Zentroazinäre Zelle 410
Zentroblasten 299, 308
Zentromer 74
Zentrosom 27
– Mitose 77, 78
Zentrozyten 299, 308
Zerumen 559
Zeruminaldrüsen 544, 559
Zervikale Schlinge, Zahn 357
Zervikalkanal 509
– Schleimhaut 509
Zervikalschleim 510
Zervix 509
– Geburtsvorgang 509
– reife 509
– Teile 509
Zervixdrüsen 509
Zervixkarzinom 512
– Impfung 512
Zigarettenrauchen 340
Ziliarepithel 582
– Aquaporine 586
– Blut-Kammerwasser-Schranke 595
– Kammerwassersekretion 586
– Na^+/K^+-ATPase 586
– pigmentiert/nicht-pigmentiert 582, 586
– Schichten 582, 586
Ziliarfortsätze 582
Ziliarkörper 582
– Kapillaren 582
Zilienschlag, Frequenz 15, 345
Zirbeldrüse 441
Zirkumventrikuläre Organe 205
Zisterne, perinukleäre 71
Zitratzyklus, Mitochondrien 64
Z-Linie/Scheibe, Muskulatur 214
ZNS (Zentralnervensystem) 169, 193–205
– Diffusionsbarrieren 204
– Extrazellulärflüssigkeit 185
– Extrazellulärraum 185, 204
ZO-1, ZO-2, Zonula occludens-Proteine 37
Zollinger-Ellison-Syndrom 441
Zölomepithel 467
– Ovar 487
Zona
– alba 391
– colorectalis 391
– fasciculata 428
– glomerulosa 428
– pellucida 491, 494
– – Befruchtung 514
– reticularis 428
– squamosa 391
– transitionalis 391
Zonula-occludens-Proteine (ZO-1,ZO-2) 37
Zona-Reaktion 515
Zonula
– adhaerens 34
– ciliaris s. Zonulafasern 582
– occludens s.Tight junction 37
Zonulafasern 579, 582
Zotten, Dünndarm 381
Zottenstroma, Dünndarm 382
Z-Scheibe 216
Zuckerkandl-Organ 432
Zuckungsfasern 223
Zugsehnen 132
Zugübertragung, Skelettmuskel 221
Zunge 348 f
Zungenbälge, Tonsilla lingualis 349
Zungenpapillen 349
Zuwachszähne 357
Zwischenwirbelscheibe 144
Zwischenzellen s. Leydig-Zellen 476
Zygotän 88
Zygote, diploide 88, 514, 515
Zyklus, ovarieller 487
Zylinderepithel 98
– mehrschichtig 101
Zymogen(-Granula)
– Magen 377
– Pankreas 410
Zystische Fibrose (CF) 75
– ekkrine Schweißdrüsen 544
– Lunge 340
– Pankreas 411
Zytogenetik 80
– Untersuchungen 75
Zytokeratin(filamente) 30
– Vielfalt 30
– harte 536
– saure/basische 30
– weiche/harte 30
– Epidermis 529
– – Typen 30
– Hemidesmosomen 129
– mehrschichtige Plattenepithelien 102
Zytokine 305[G]
– Endothelaktivierung 276
– Epidermis 532
– Hämatopoiese 281
– Wundheilung 130
Zytokinese 80
Zytoplasma 5
Zytoplasmabrücken, Spermatogenese 467
Zytoplasmafärbung 600 f
Zytoskelett 6, 18–30
– Begleitproteine 19
– Filamente 19
– Funktionen 19
– glatte Muskulatur 233
– Neuron 175
– Skelettmuskulatur 221
Zytosol 41, 66 f
– Aktinskelett 66
Zytotoxischer T-Lymphozyt, Funktion 299
Zytotrophoblast 521
Zytotrophoblastschale 521