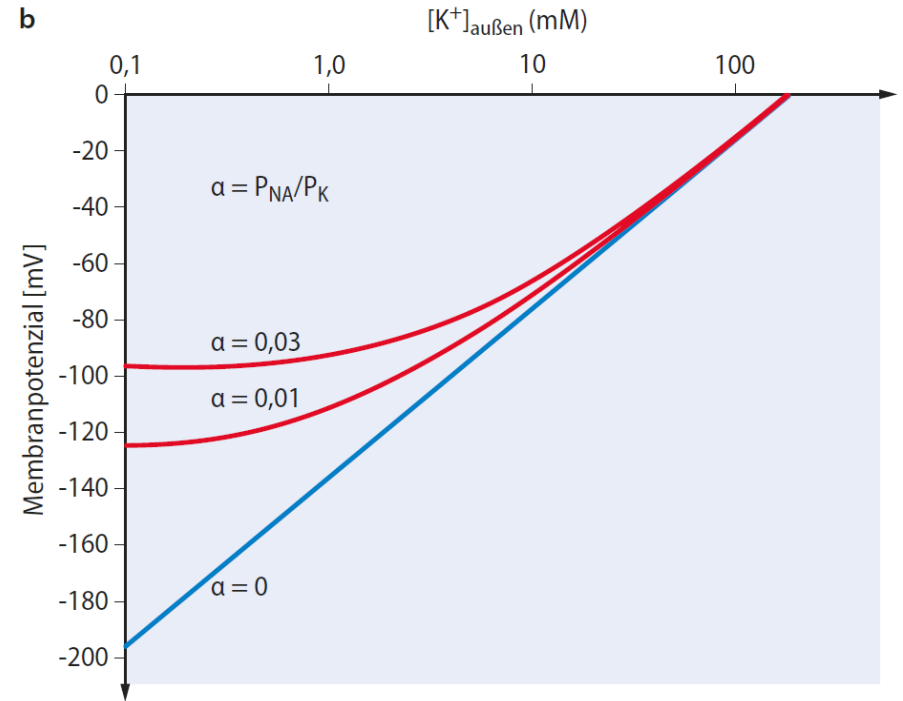
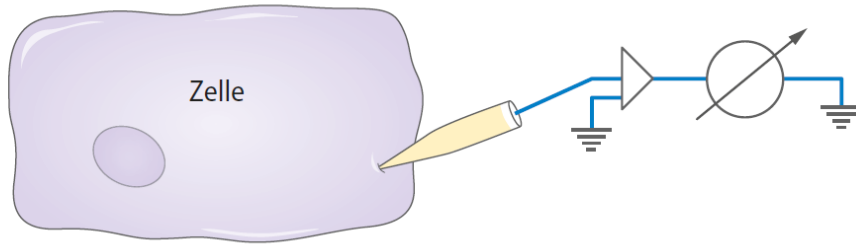


Elektrische Eigenschaften der Zellmembran



$$E_{\text{Ion}} = -\frac{RT}{zF} \times \ln \frac{[\text{Ion}]_i}{[\text{Ion}]_a}$$

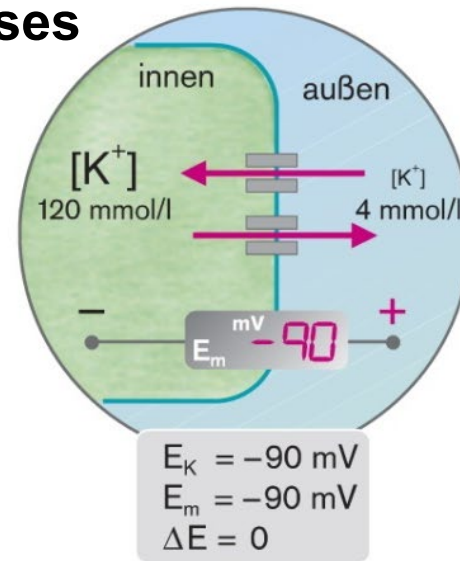
$$E_m = \frac{R \times T}{F} \times \ln \frac{P_K \times [K^+]_a + P_{Na} \times [Na^+]_a + P_{Cl} \times [Cl^-]_i}{P_K \times [K^+]_i + P_{Na} \times [Na^+]_i + P_{Cl} \times [Cl^-]_a}$$

I.1 Elektrische Triebkraft des Ionenflusses

Ohm: $U=R \cdot I$; $I=U/R$

$U=\Delta E=E_m-E_{ion}$, $g_{ion}=1/R$

$I_{ion}=g_{ion}(E_m-E_{ion})$

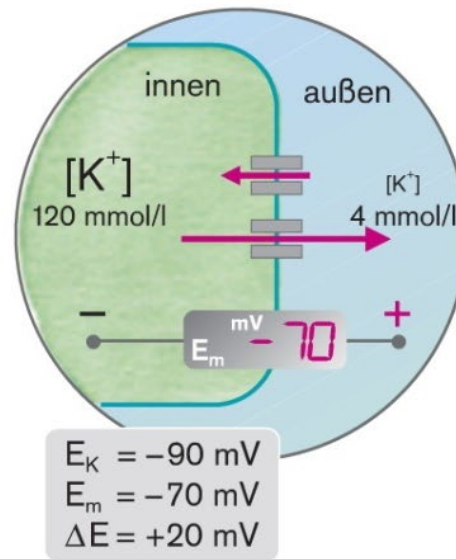


K^+ -Ausstrom = K^+ -Einstrom

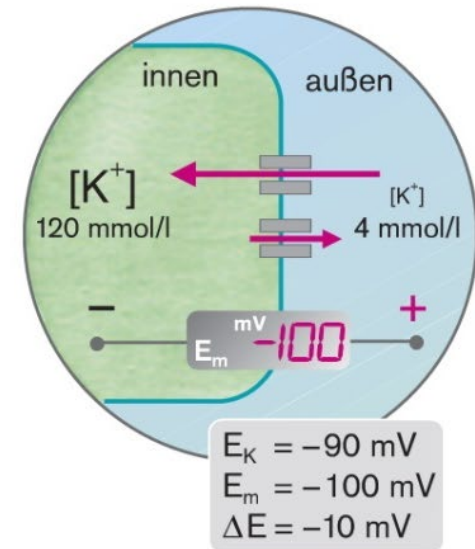
$$\Delta E = E_m - E_K$$

$$E_K = -61 \cdot \log \frac{120}{4}$$

$$E_K = -90 \text{ mV}$$



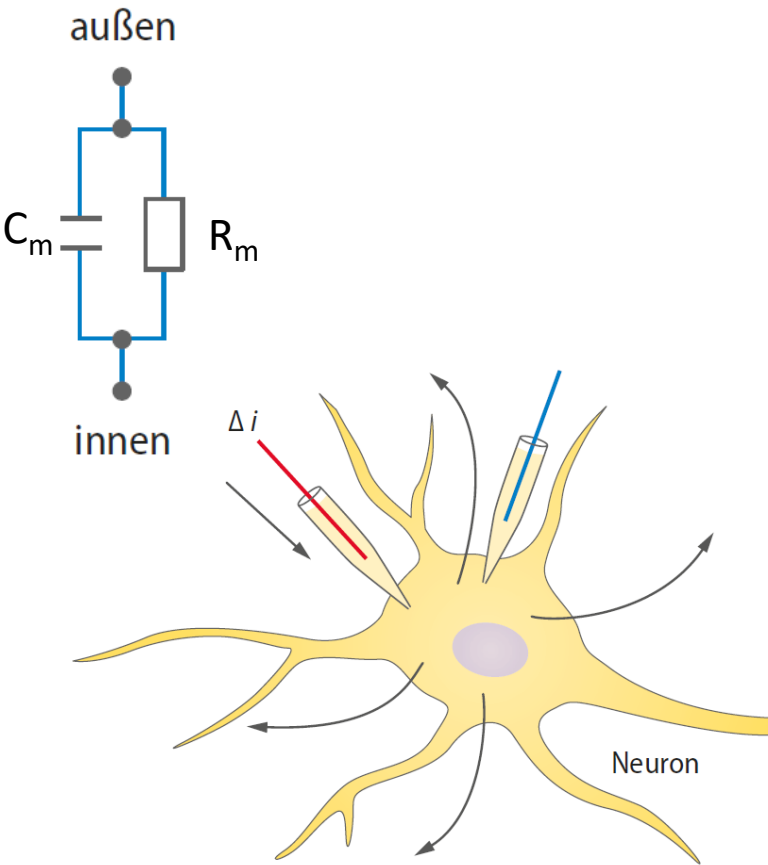
K^+ -Ausstrom



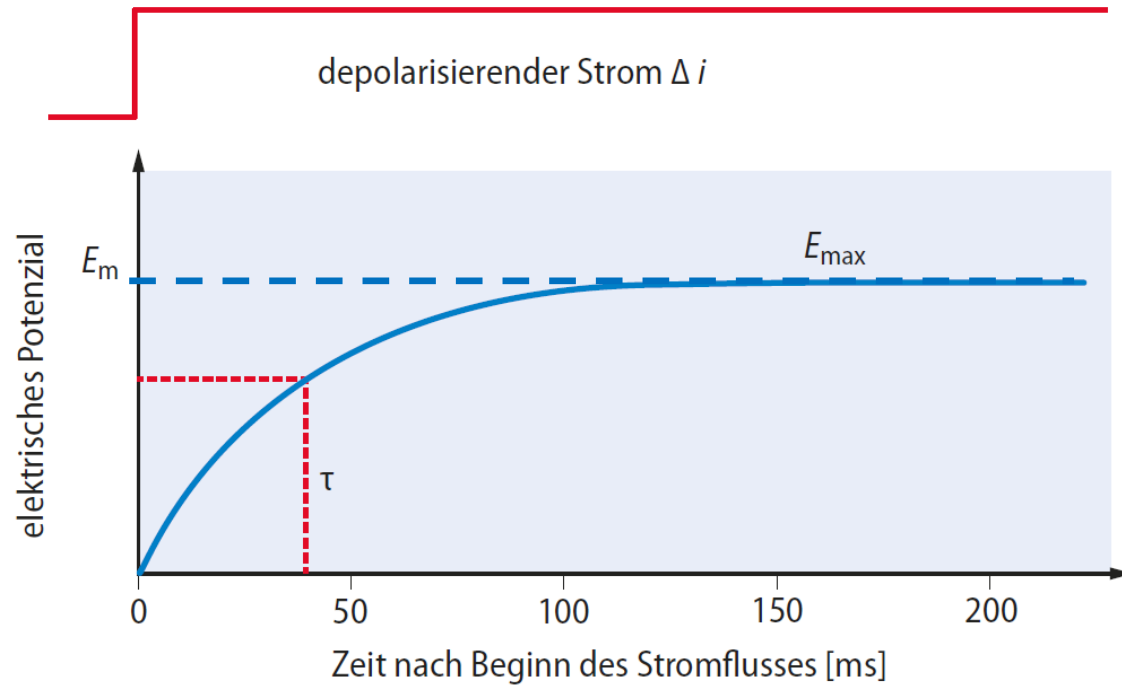
K^+ -Einstrom

I.1

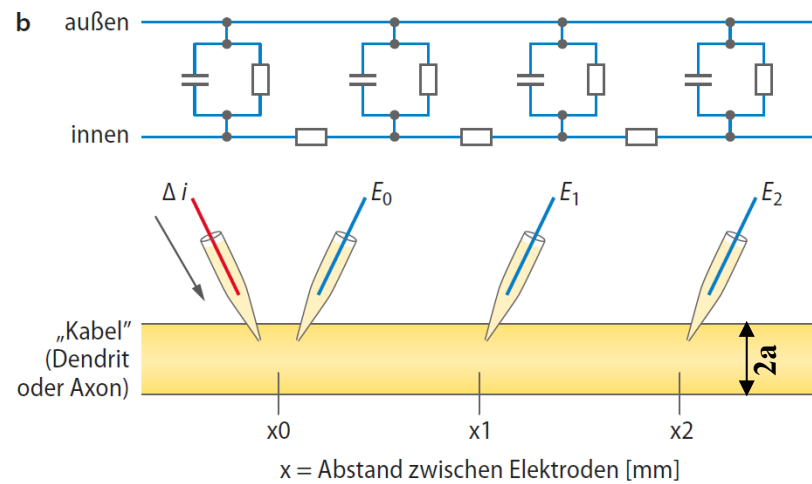
Elektrotonisches Potential & Membranzeitkonstante



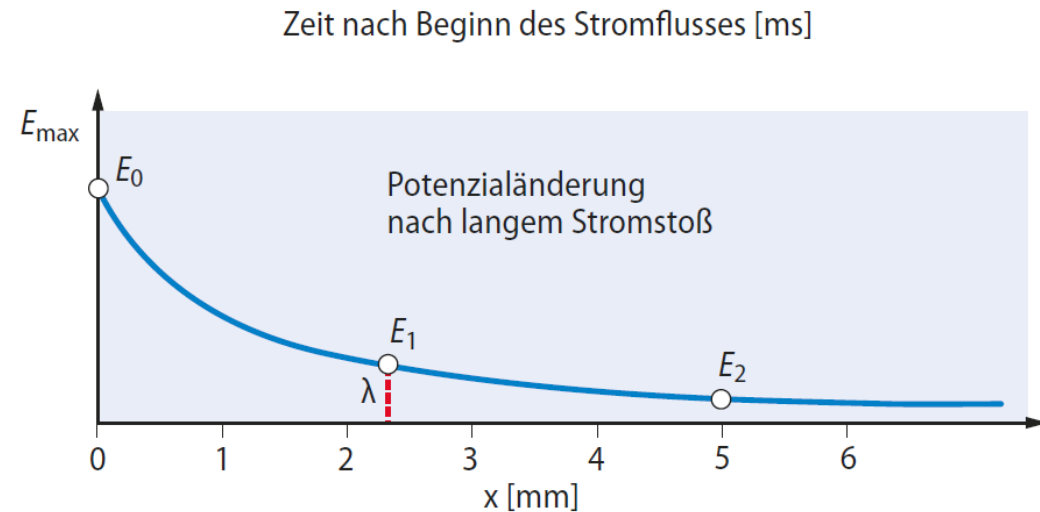
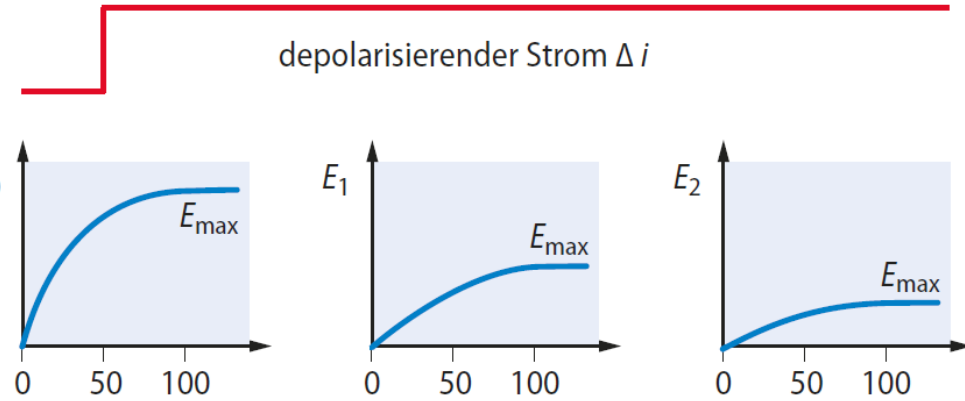
$$\tau = R_m \cdot C_m$$



$$E_m = E_{\max} \cdot (1 - \exp(-t/\tau))$$



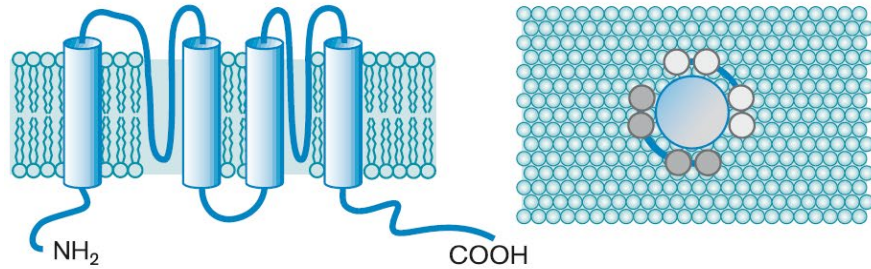
$$\lambda = \sqrt{(a R_m / 2 R_i)}$$



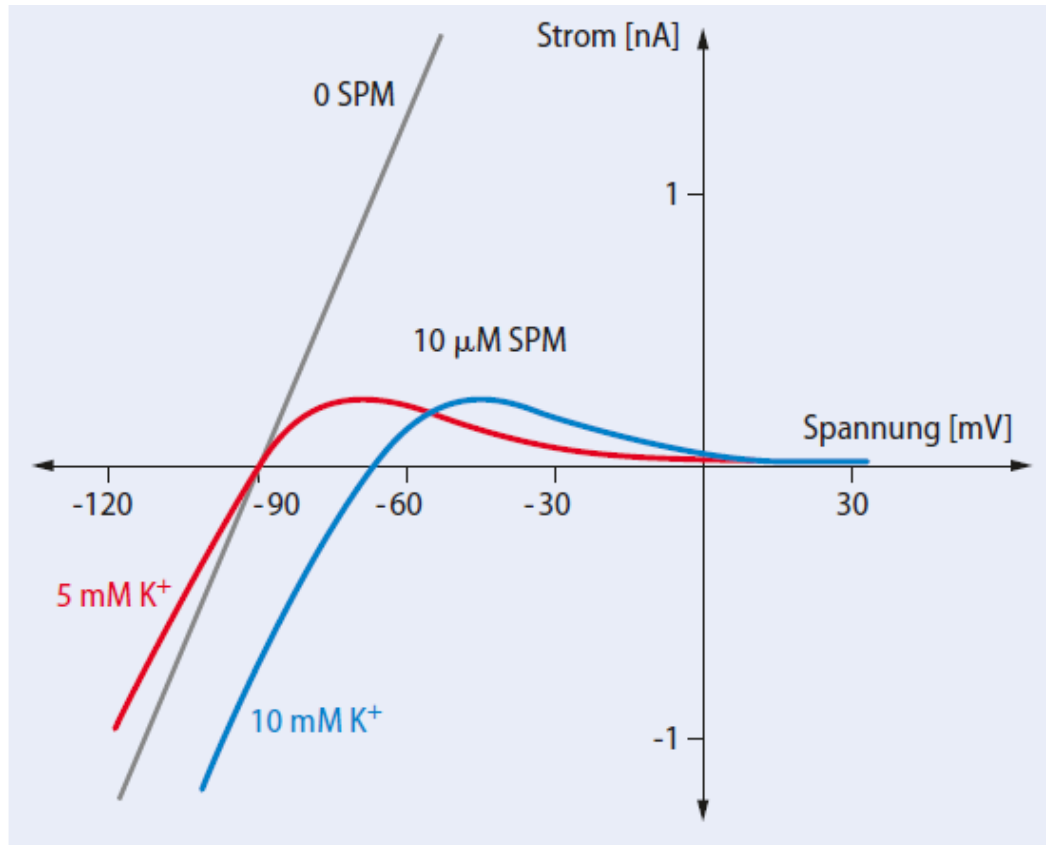
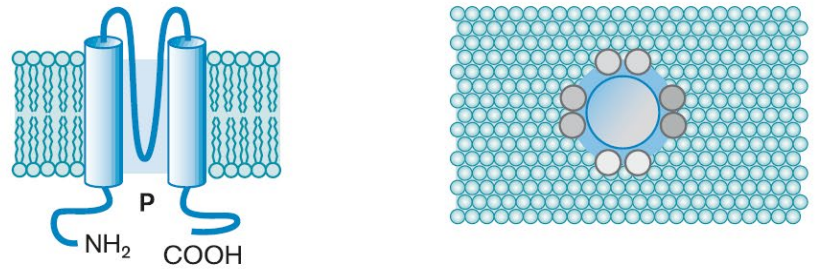
I.1

Molekulare Korrelate der Ruheleitfähigkeit

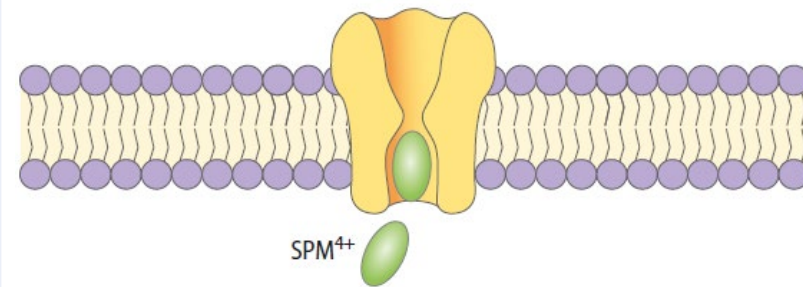
K⁺-Tandemporen-Kanal (K_{2P})



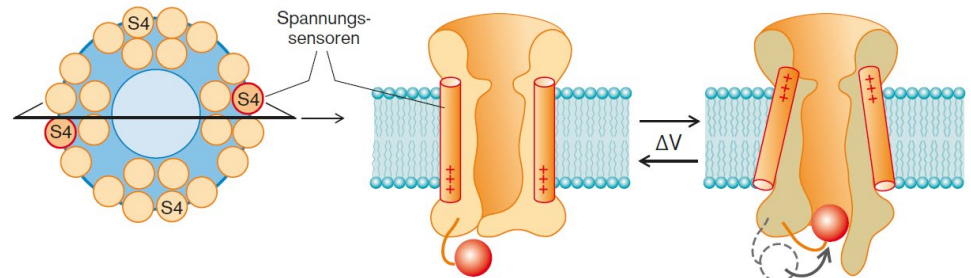
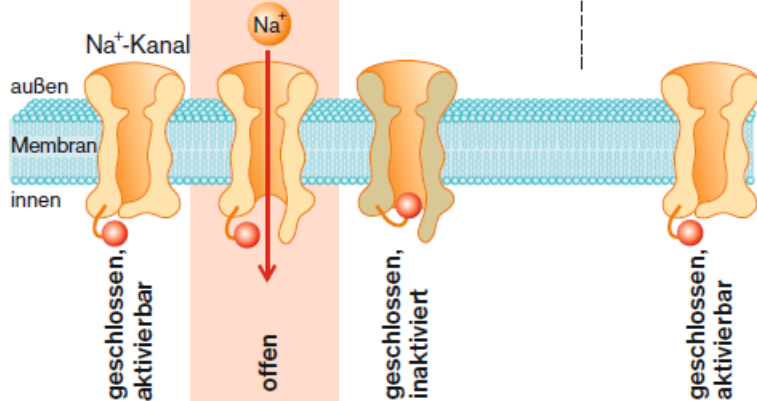
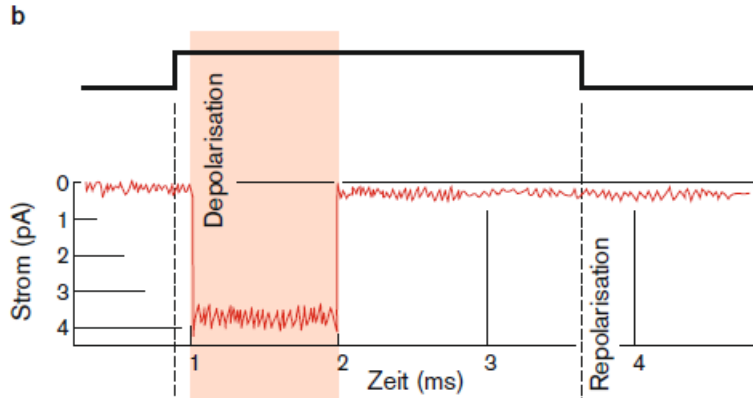
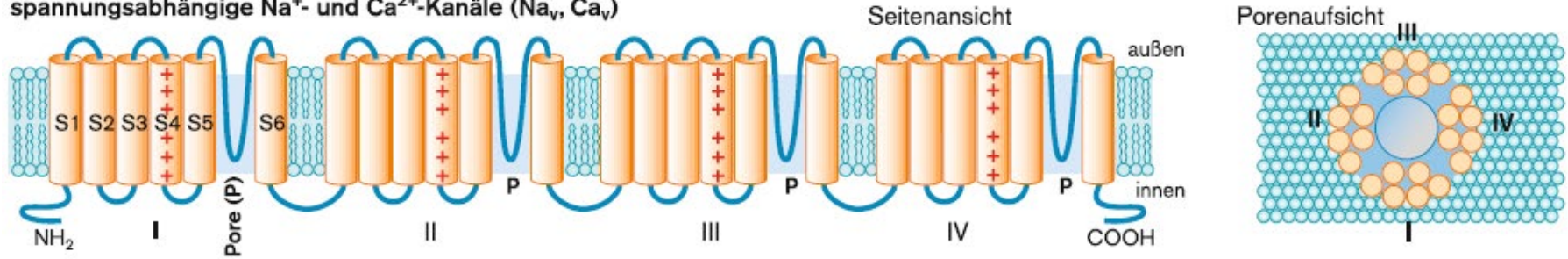
einwärts gerichteter K⁺-Kanal (K_{IR})



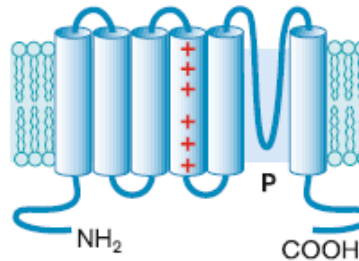
Spermin-Block K_{IR}-Kanal



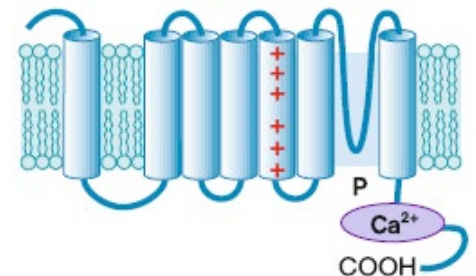
a spannungsabhängige Na^+ - und Ca^{2+} -Kanäle (Na_v , Ca_v)



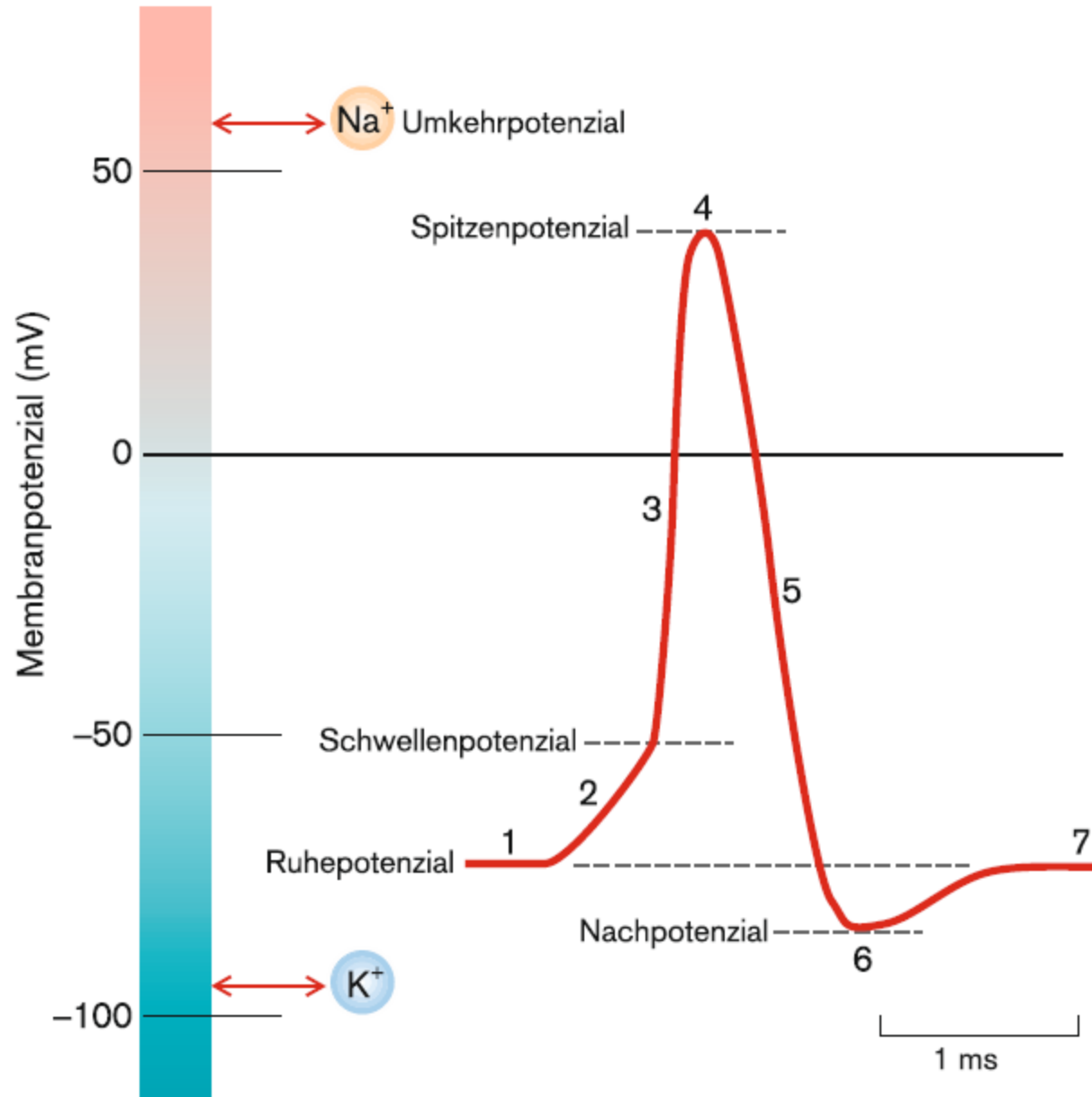
1 spannungsabhängiger K^+ -Kanal (K_v)



2 Ca^{2+} -abhängiger K^+ -Kanal (K_{Ca})

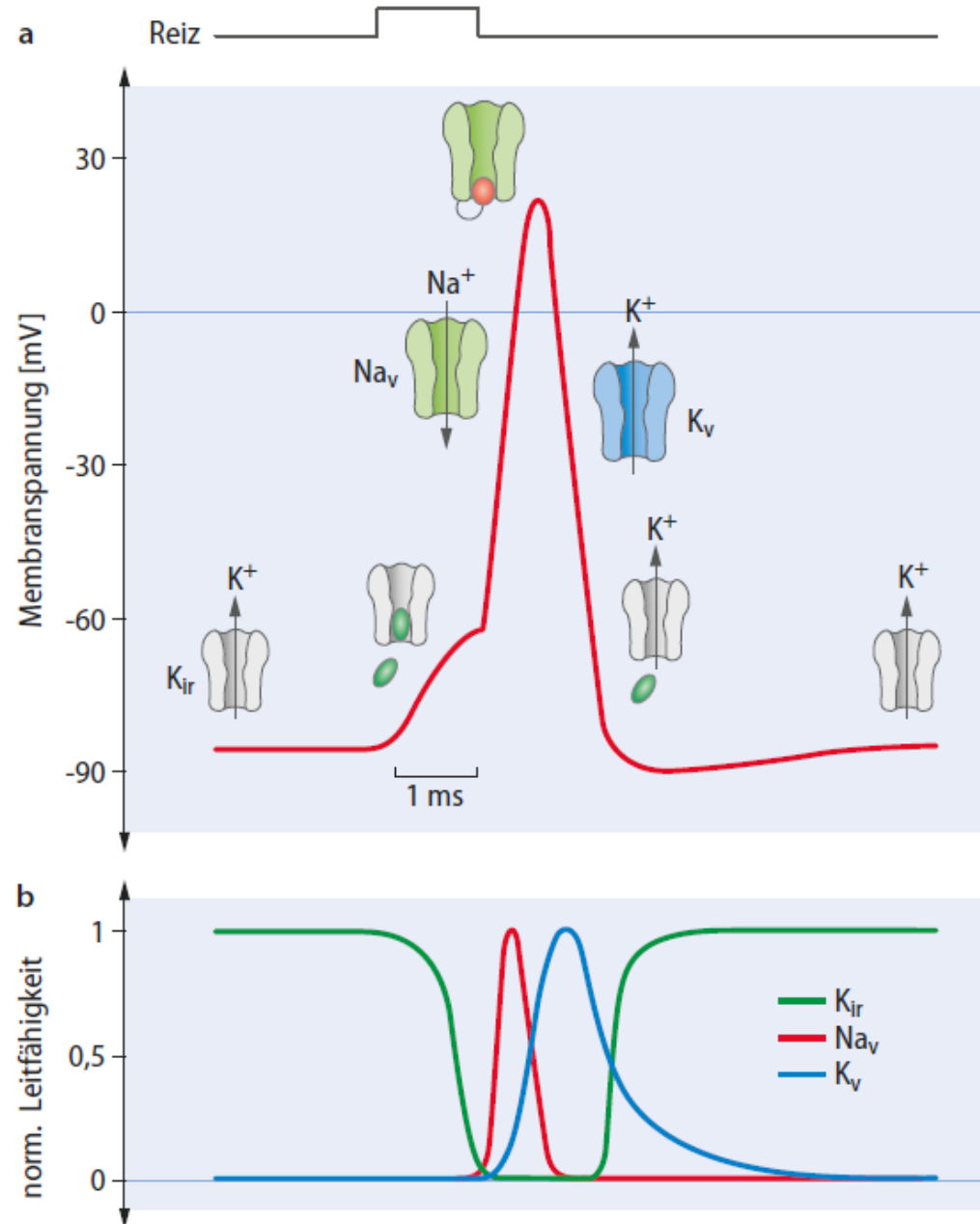


Aktionspotential einer Nervenzelle



I.2

Aktionspotential einer Nervenzelle

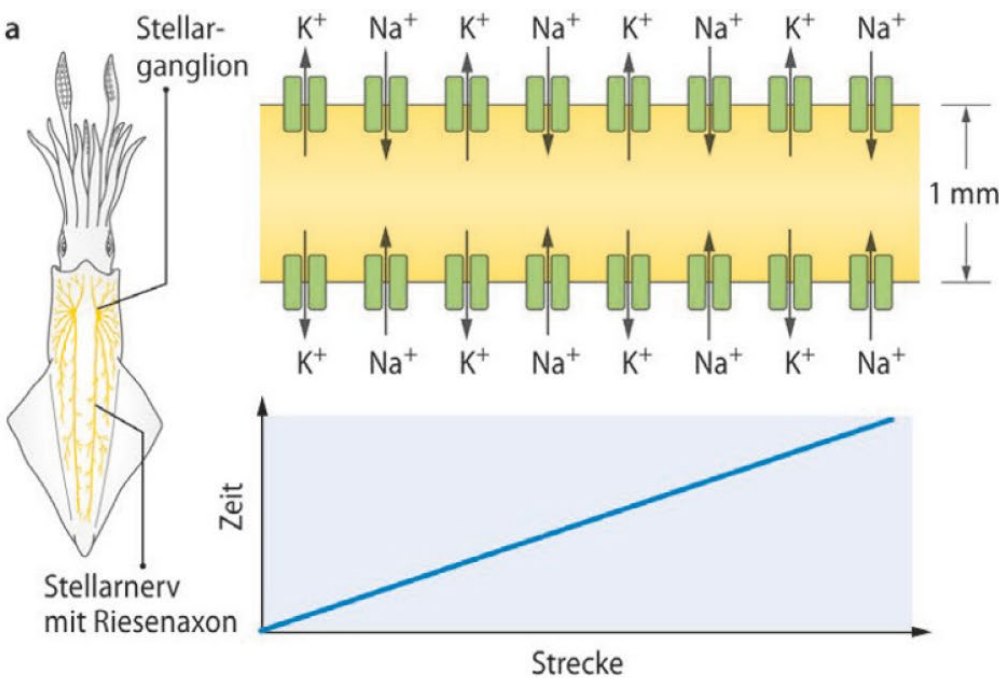


I.2 Fortleitung von Aktionspotentialen

Erregungsleitung

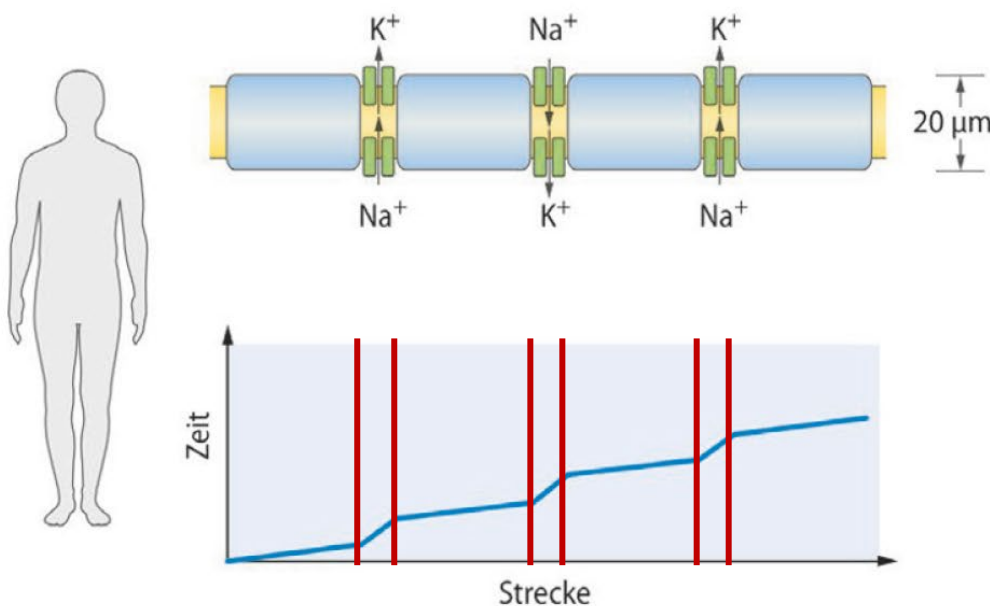
1. elektrotonisch

- nur für wenige mm bis cm
- schnelle Weiterleitung
- Amplitude der Erregung nimmt kontinuierlich ab



2. kontinuierlich

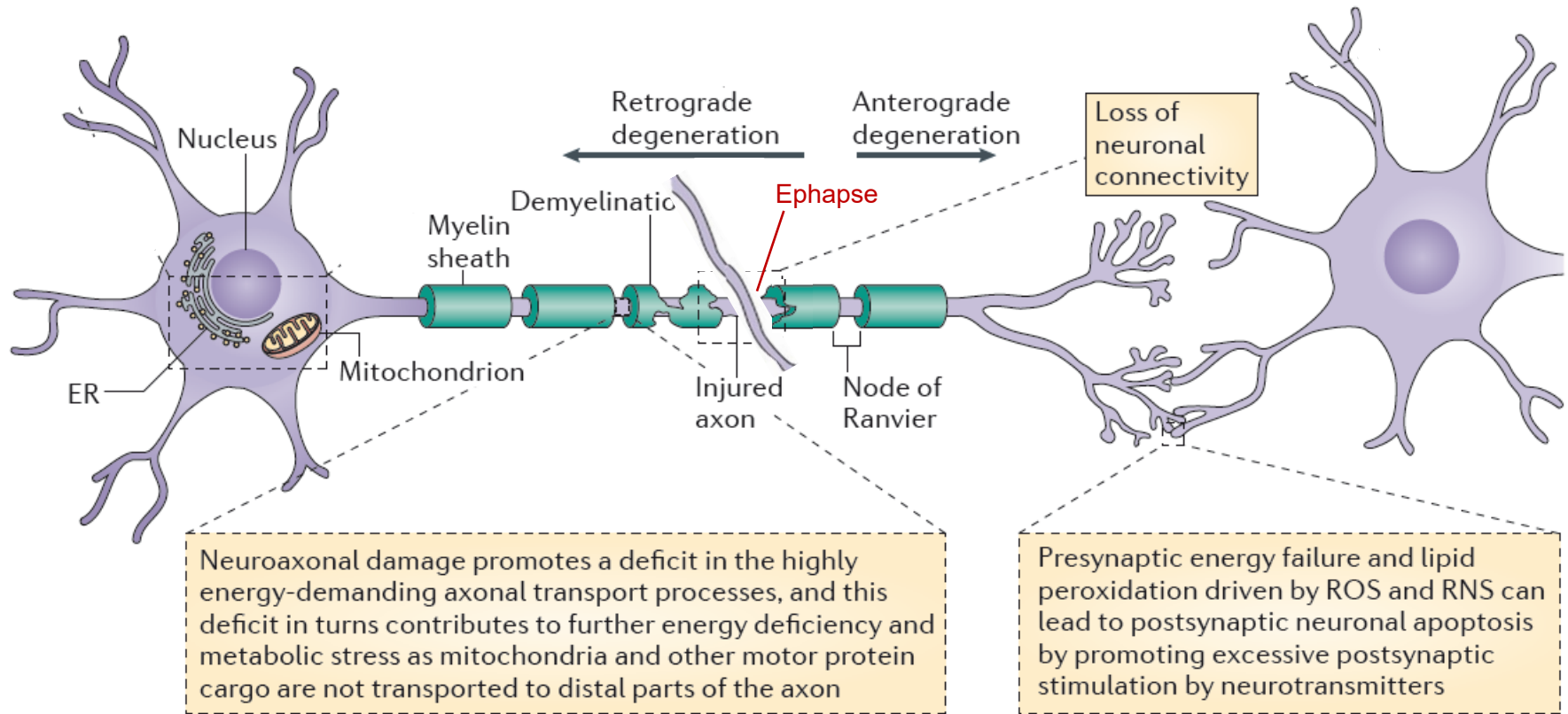
- für unbegrenzte Strecken
- NLG bis zu 1 m/s
- nicht-myelinisierte Fasern



3. „saltatorisch“

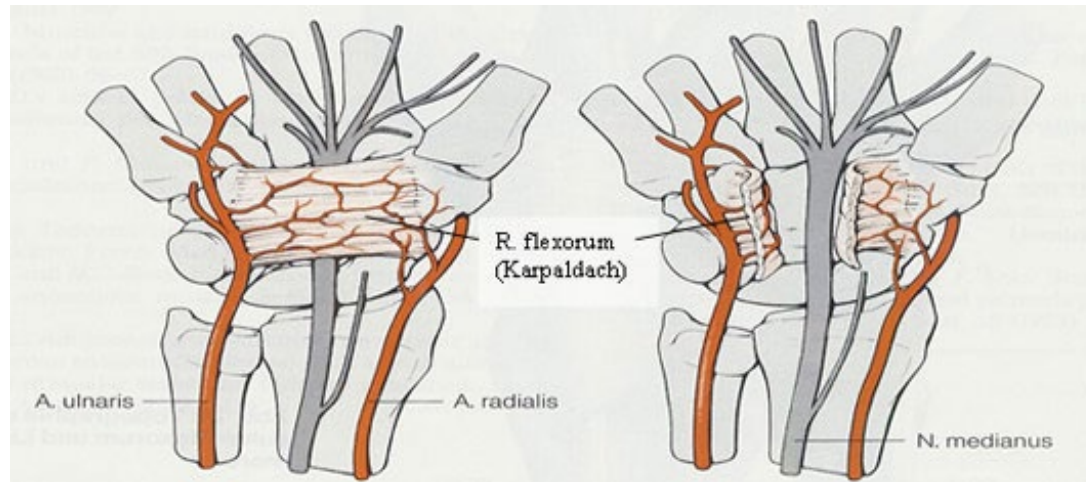
- für unbegrenzte Strecken
- NLG bis zu 100 m/s
- myelinisierte Fasern

Multiple Sklerose

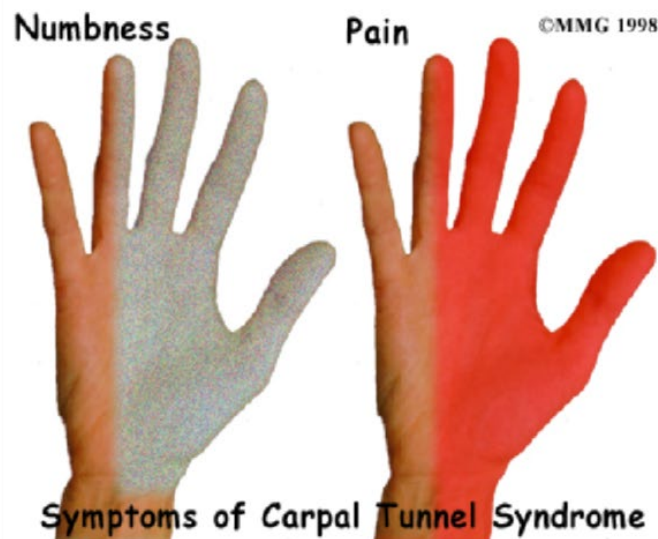


Fokale Neuropathie

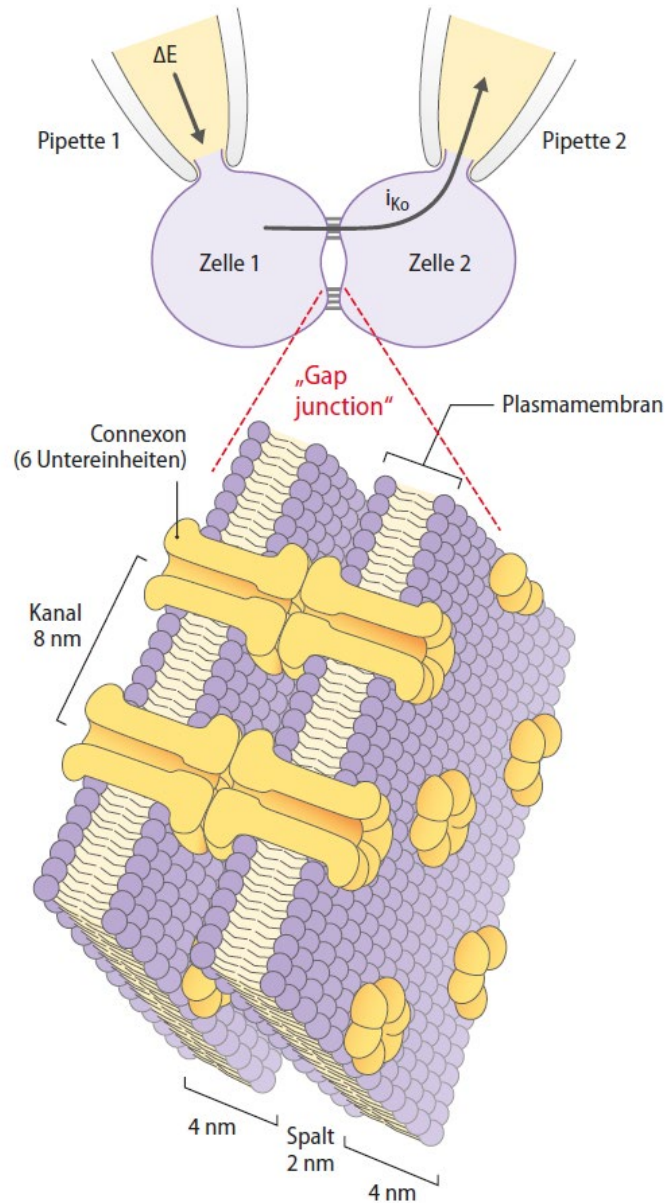
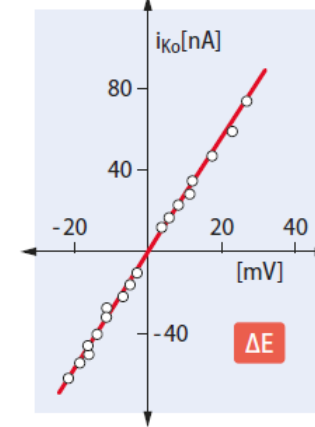
Karpaltunnel-Syndrom



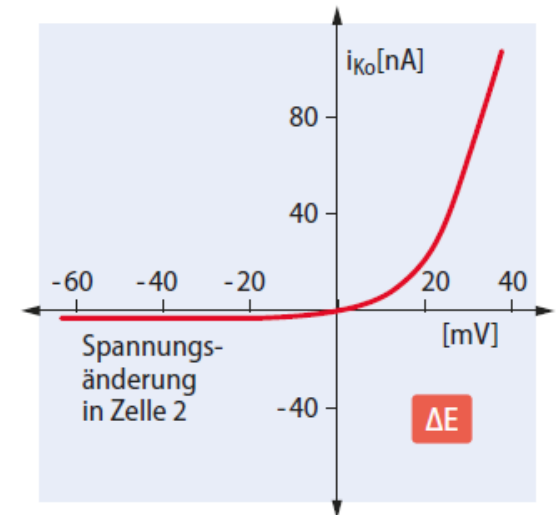
Karpaltunnel-Symptome



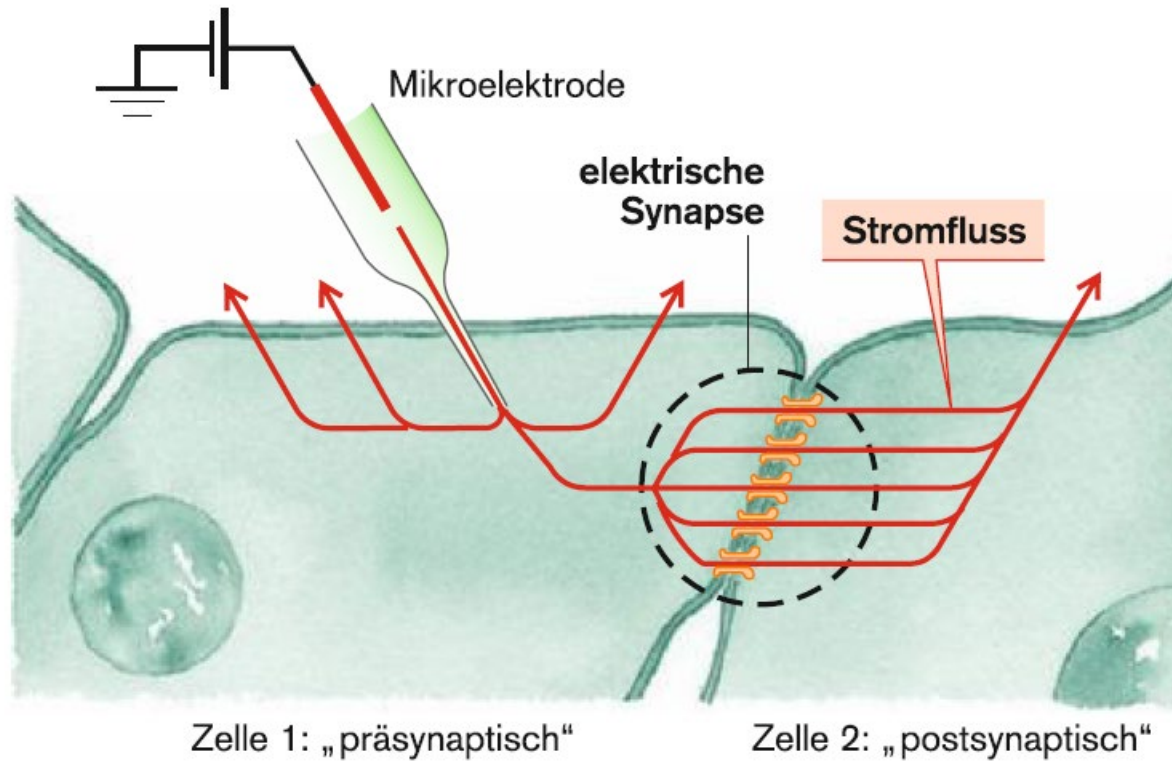
a

b nichtgleichrichtende
Kopplung

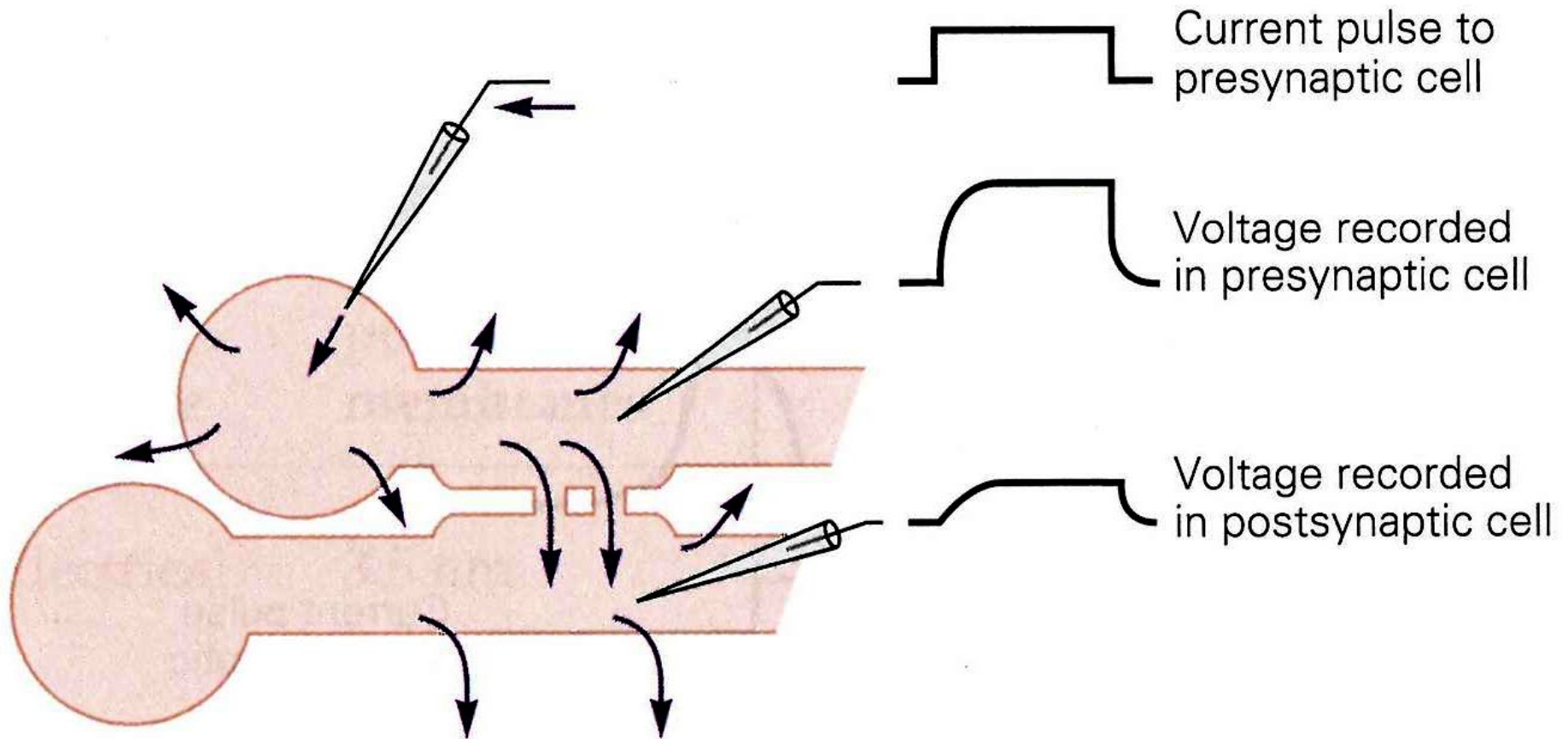
c gleichrichtende Kopplung



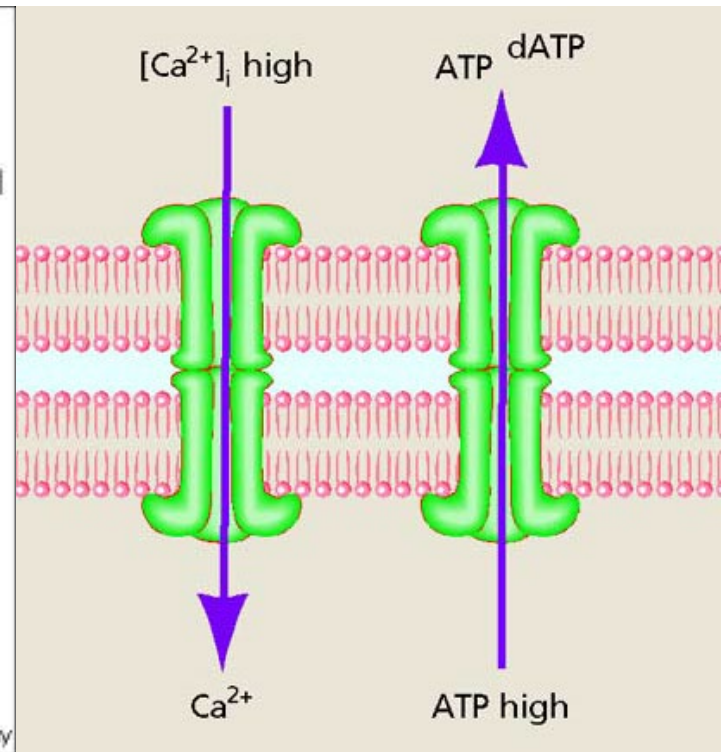
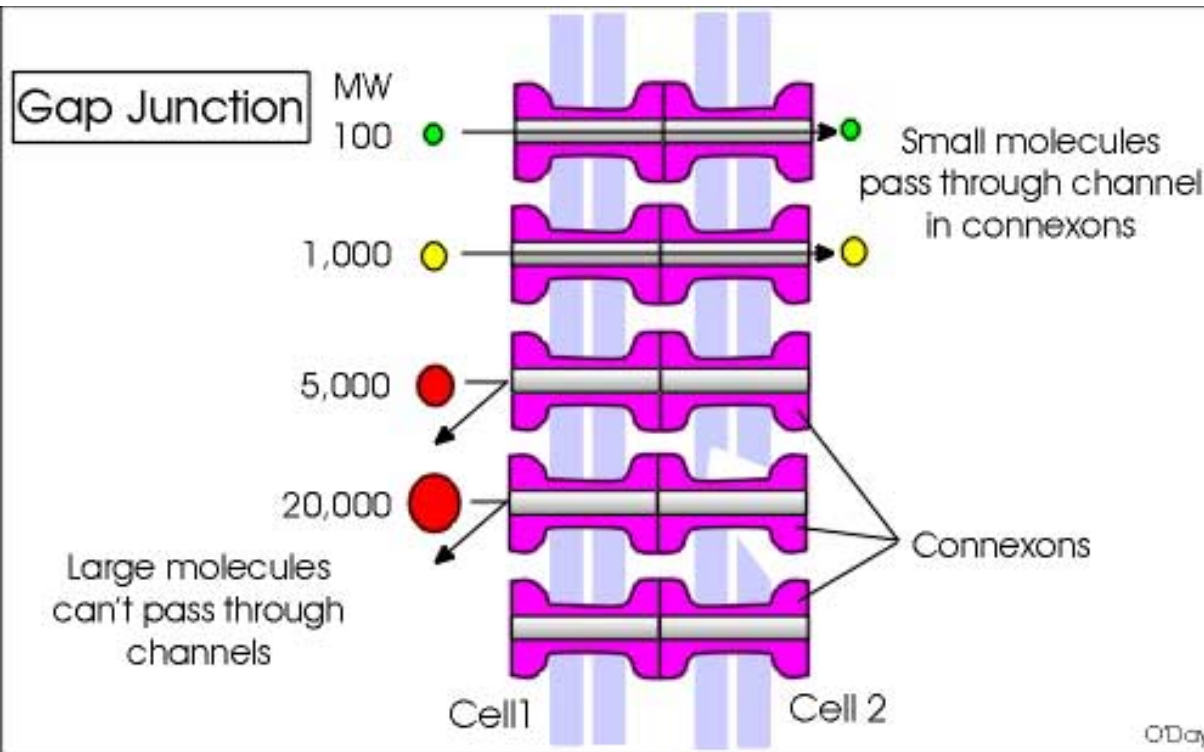
Elektrotone Ausbreitung der Erregung an der elektrischen Synapse



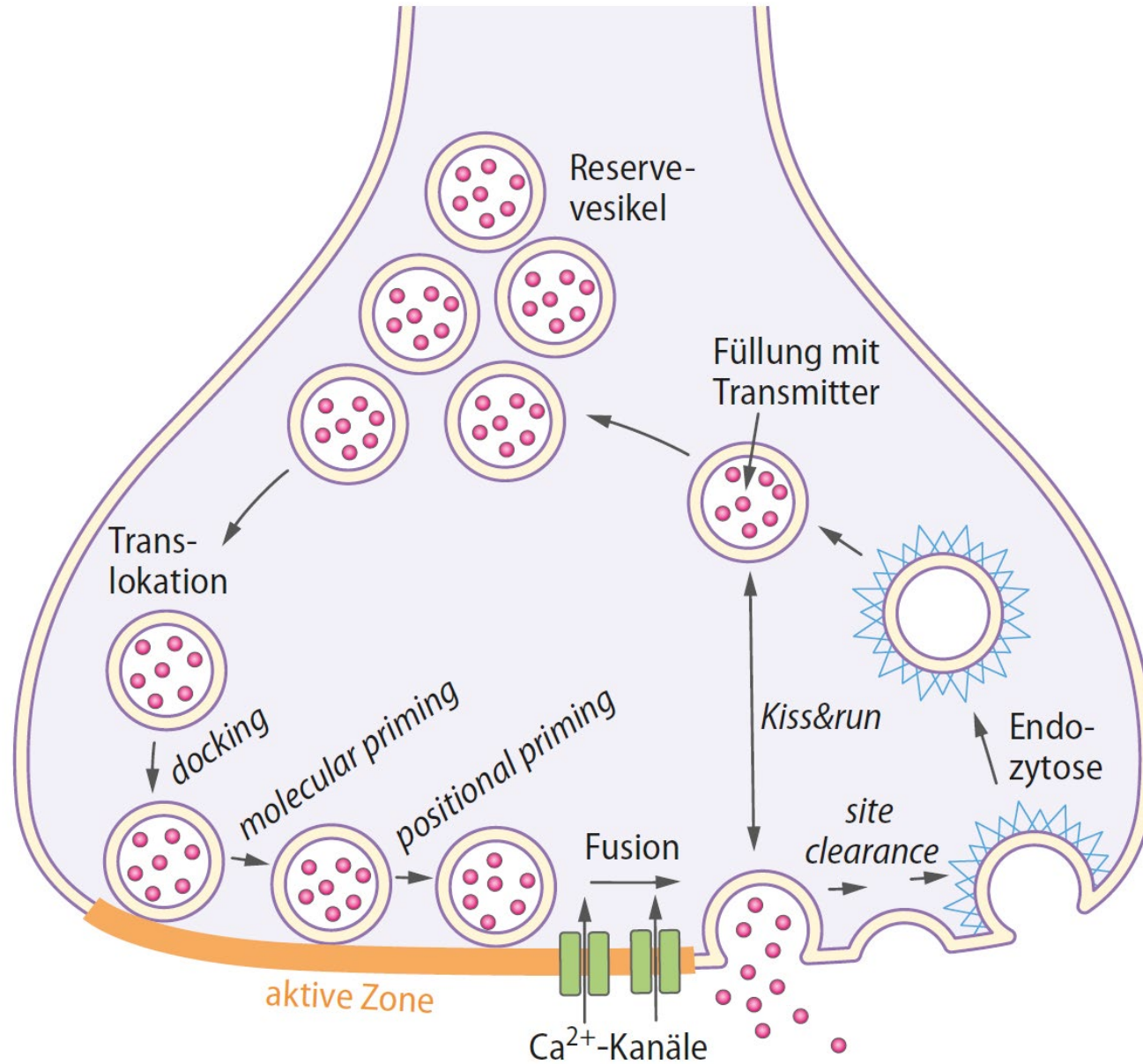
Auch unter-schwellige Reize werden weitergeleitet



Weiterleitung chemischer Substanzen durch elektrische Synapsen

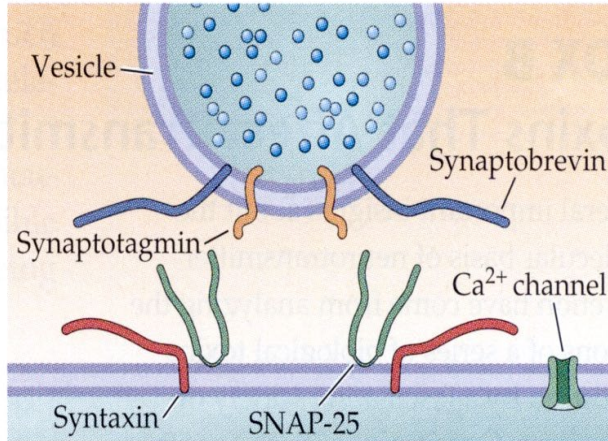


Chemische Synapse - Prä-Synapse -

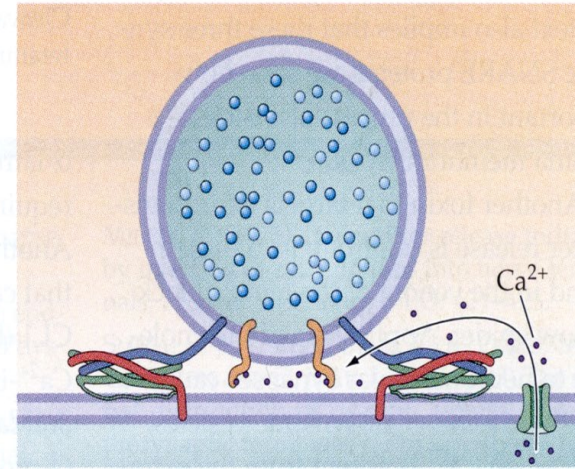


SNARE-Modell der Exocytose

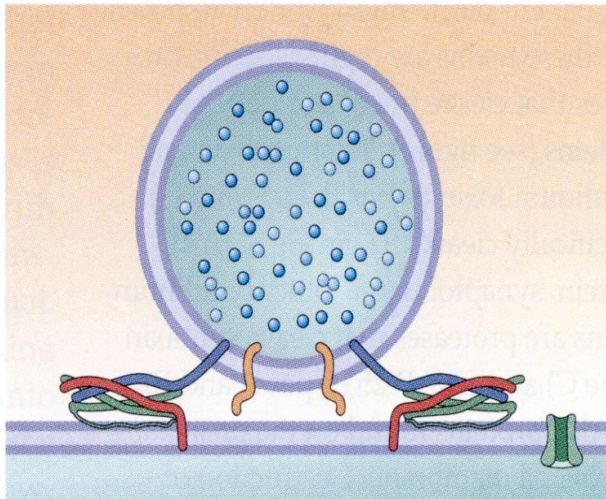
(1) Vesicle docks



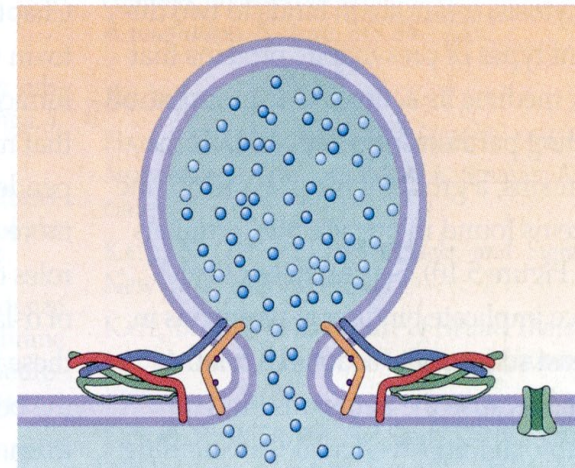
(3) Entering Ca^{2+} binds to synaptotagmin

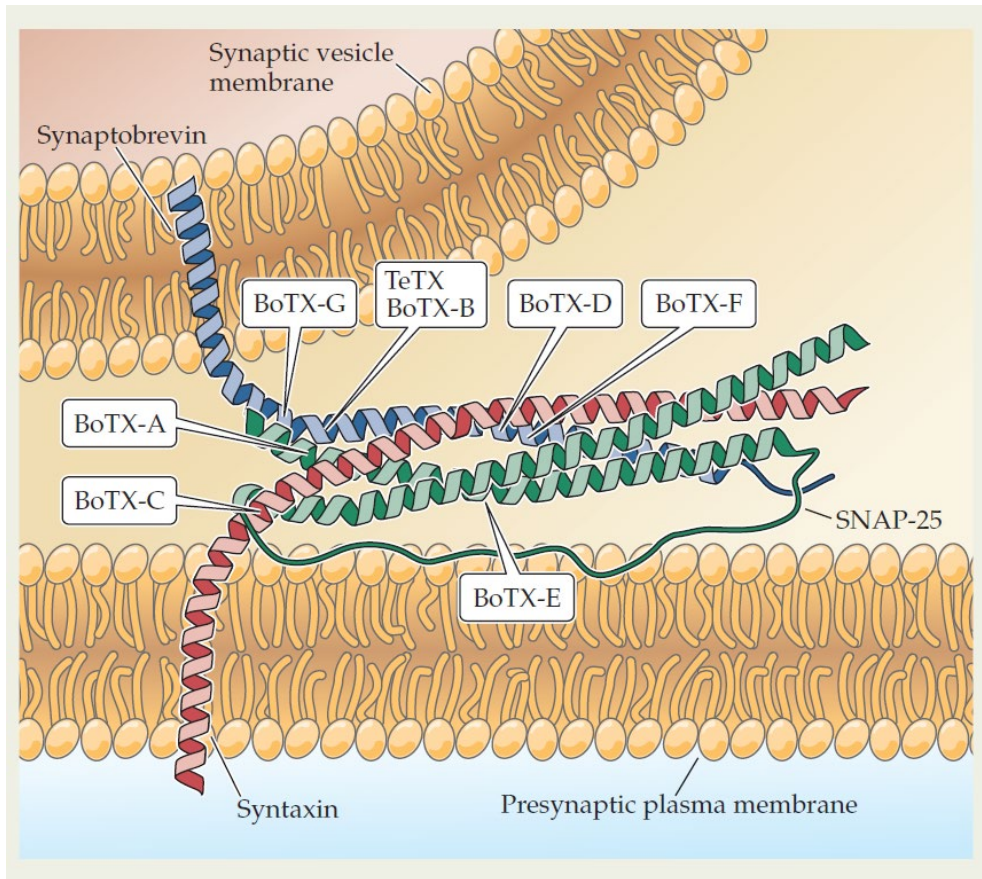


(2) SNARE complexes form to pull membranes together



(4) Ca^{2+} -bound synaptotagmin catalyzes membrane fusion





Botulismus

Botulinus-Toxin (Clostridium)

Wundstarrkrampf

Tetanus-Toxin (Clostridium)

Gift der schwarzen Witwe

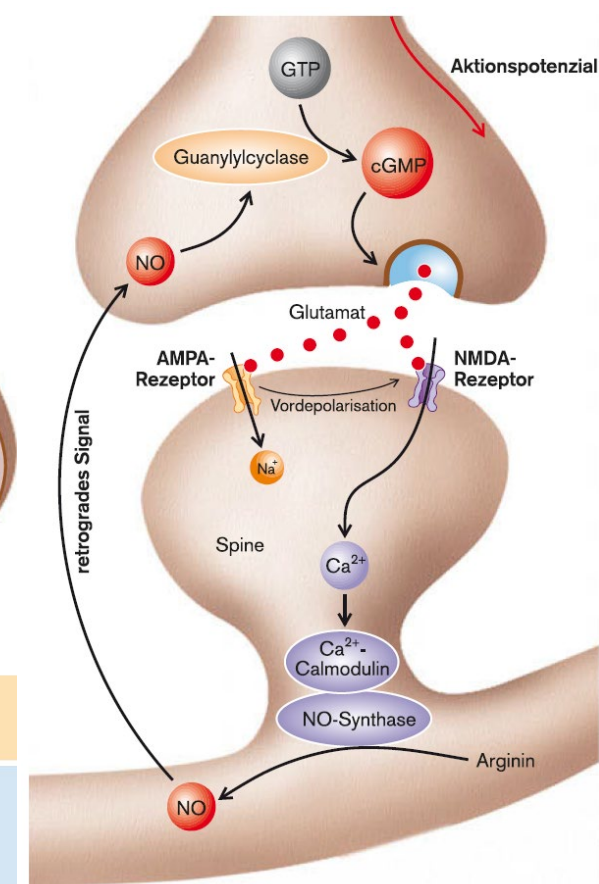
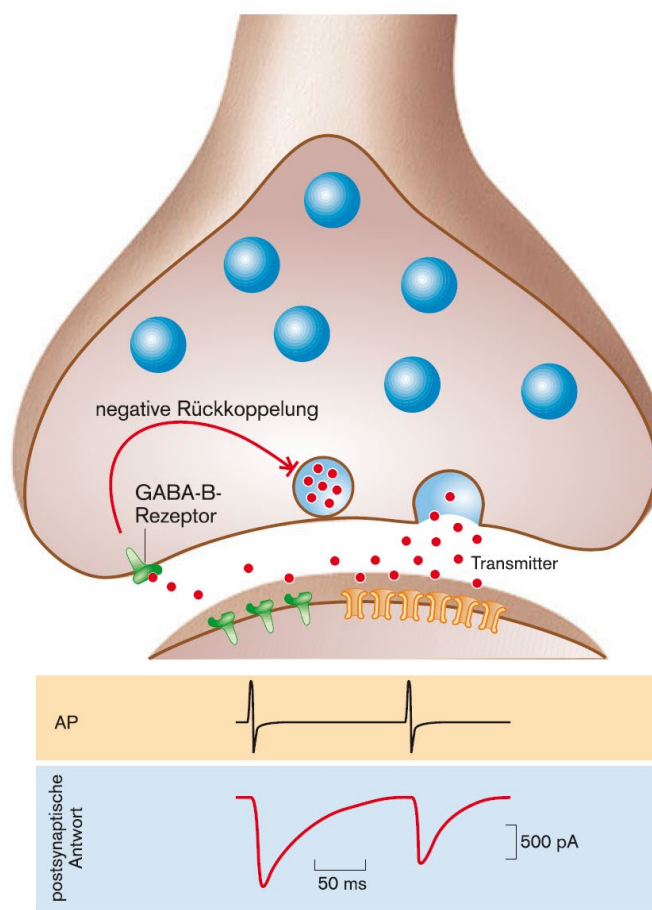
α -Latrotoxin



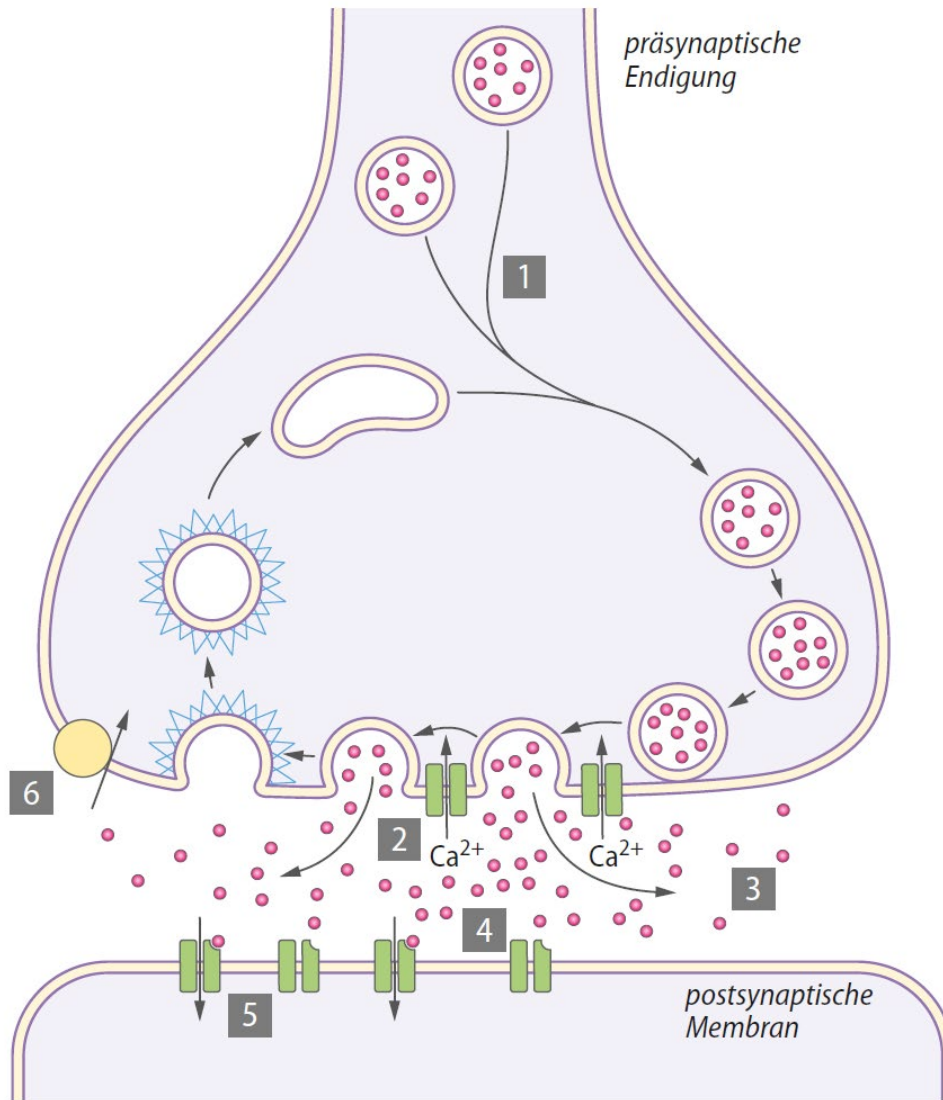
■ Abb. 9.7 Wirkung einer Infektion mit Tetanusbakterien. Die durch die Muskelkrämpfe erzwungene Stellung wird Opisthotonus genannt. (Sir Charles Bell 1809)

Modulation präsynaptischer Funktionen

1 Faszilitierung (bei geringer Freisetzungswahrscheinlichkeit)

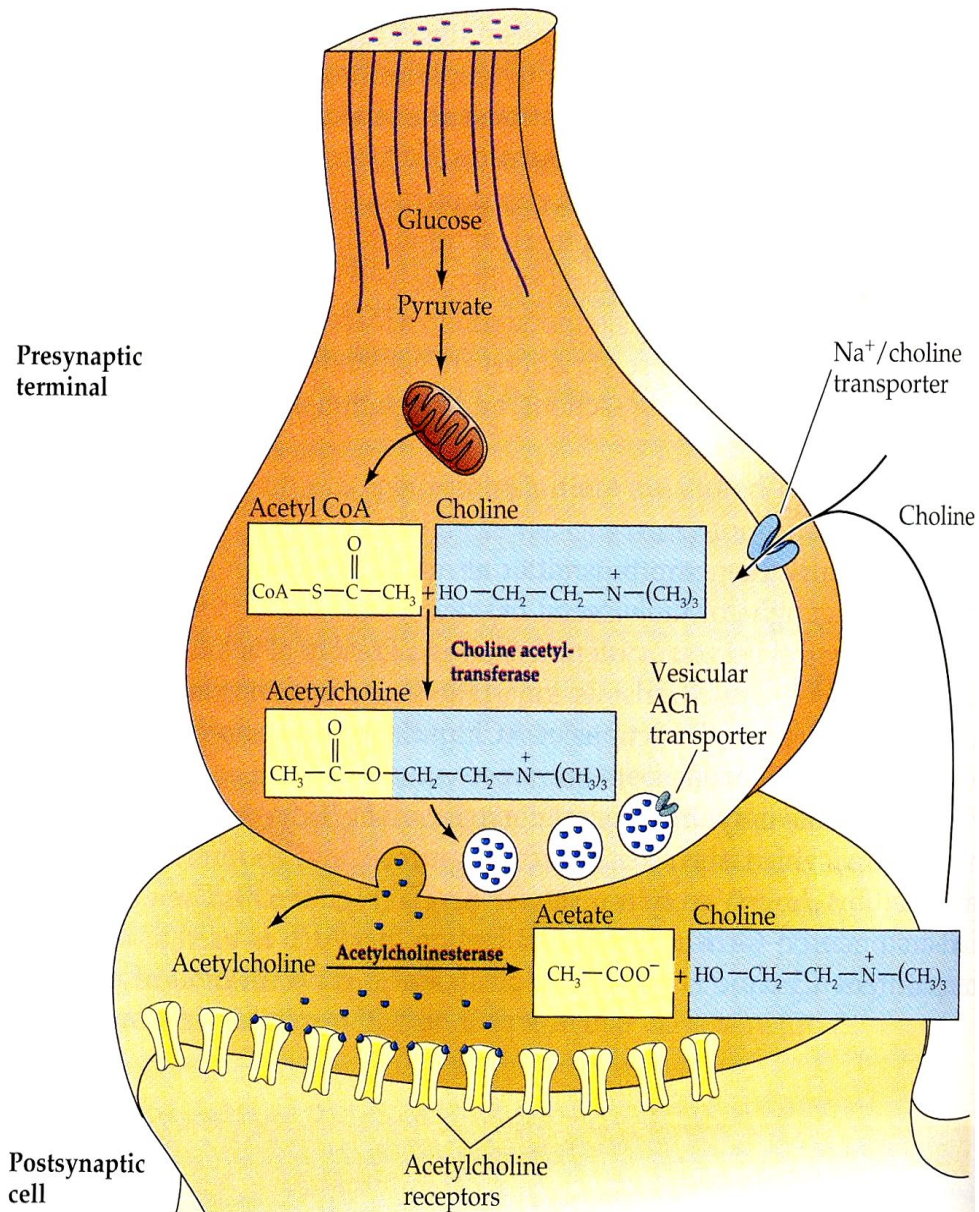


Synaptische Übertragung an der chemischen Synapse

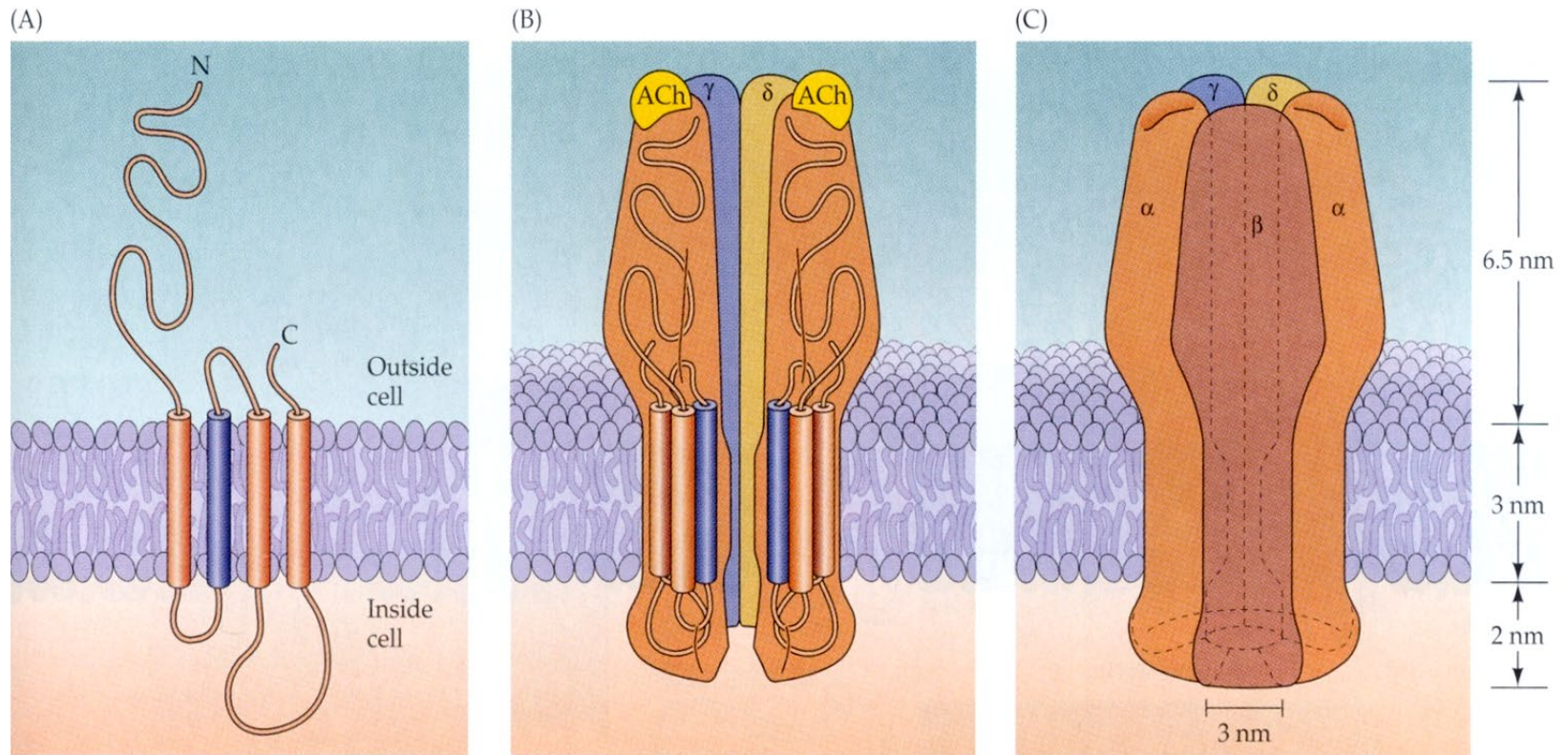


1. Synaptische Anreicherung
des Neurotransmitters
2. Ca^{2+} -Einstrom
3. Vesikelfusion
4. Transmitterdiffusion
5. Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren
6. Beendigung der Transmitterwirkung

Cholinergic Synapse

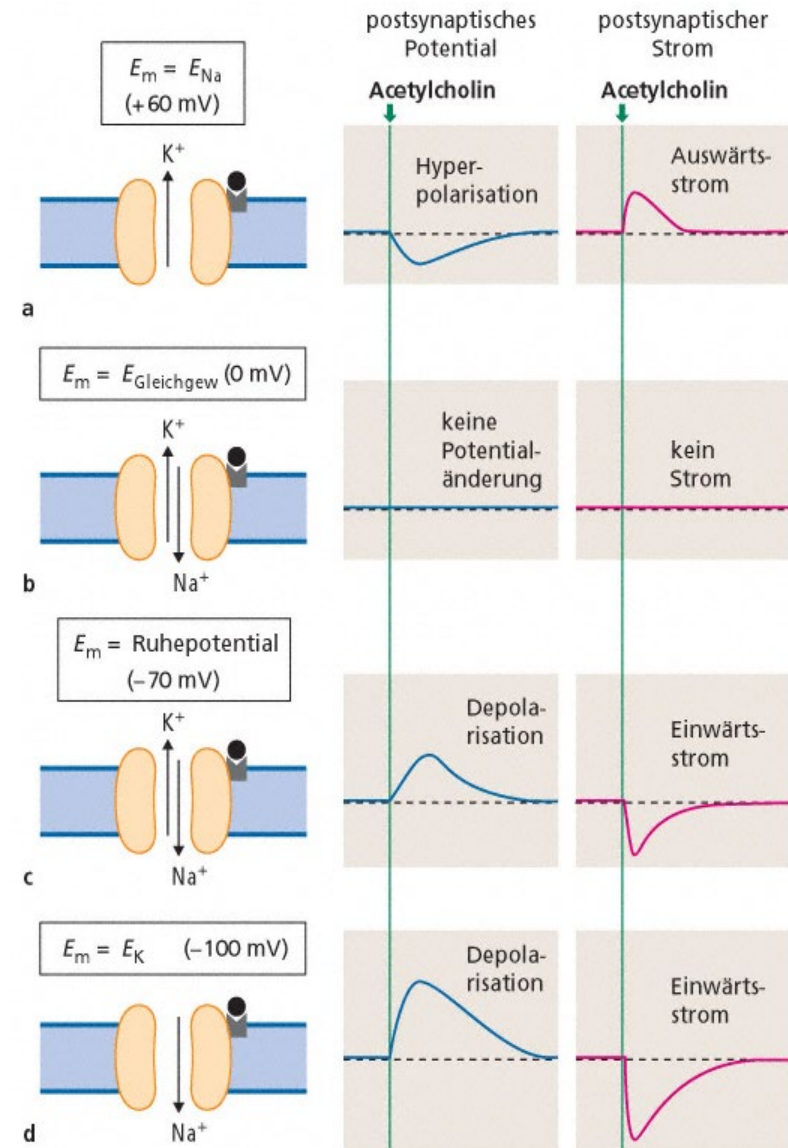
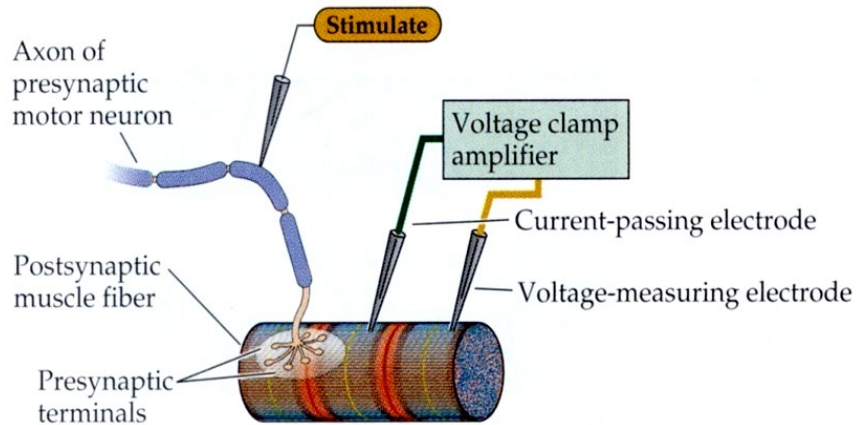


Nikotinischer Acetylcholin-Rezeptor

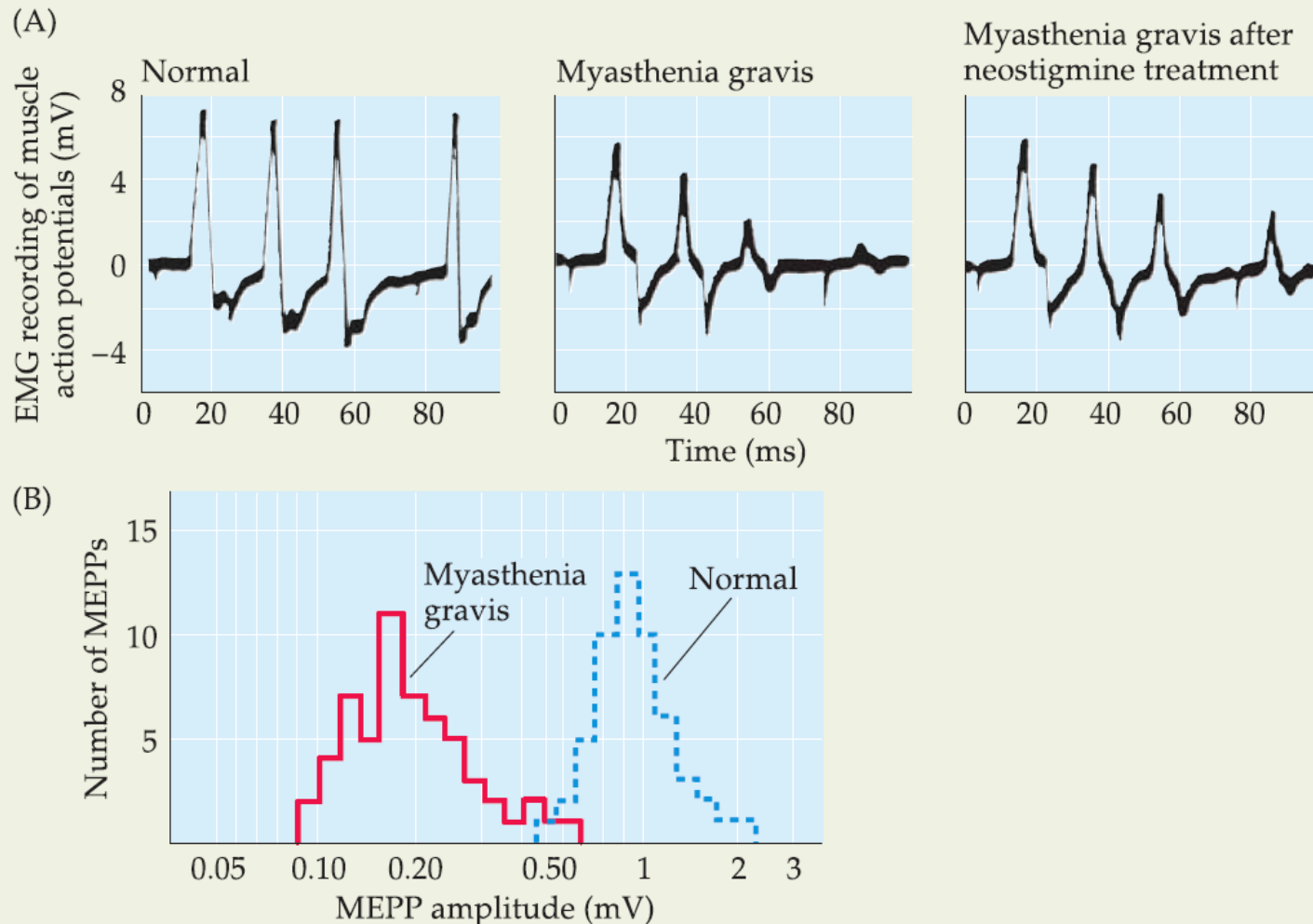


Umkehrpotential des Endplattenstroms

(A) Scheme for voltage clamping postsynaptic muscle fiber

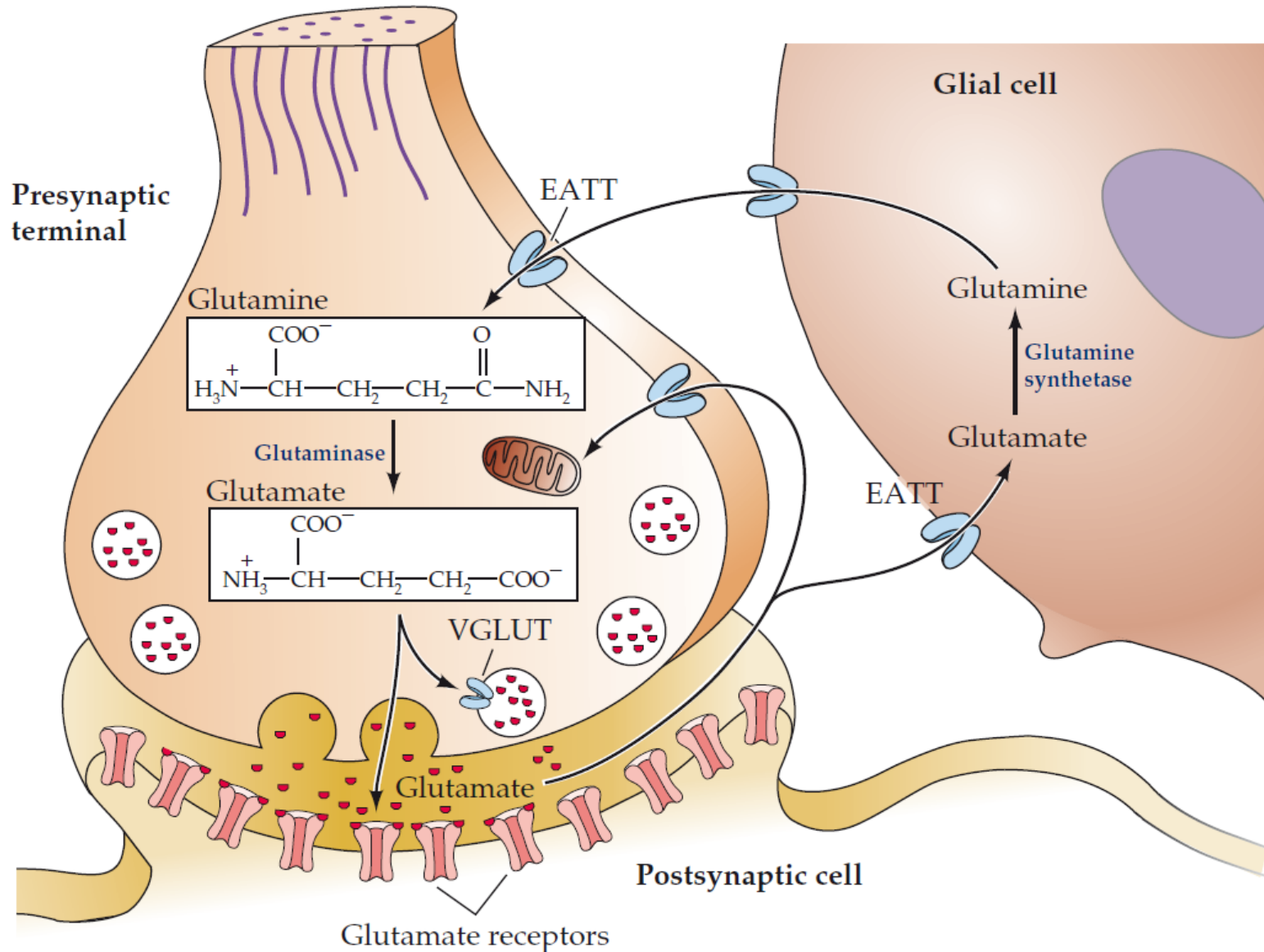


Myasthenia gravis

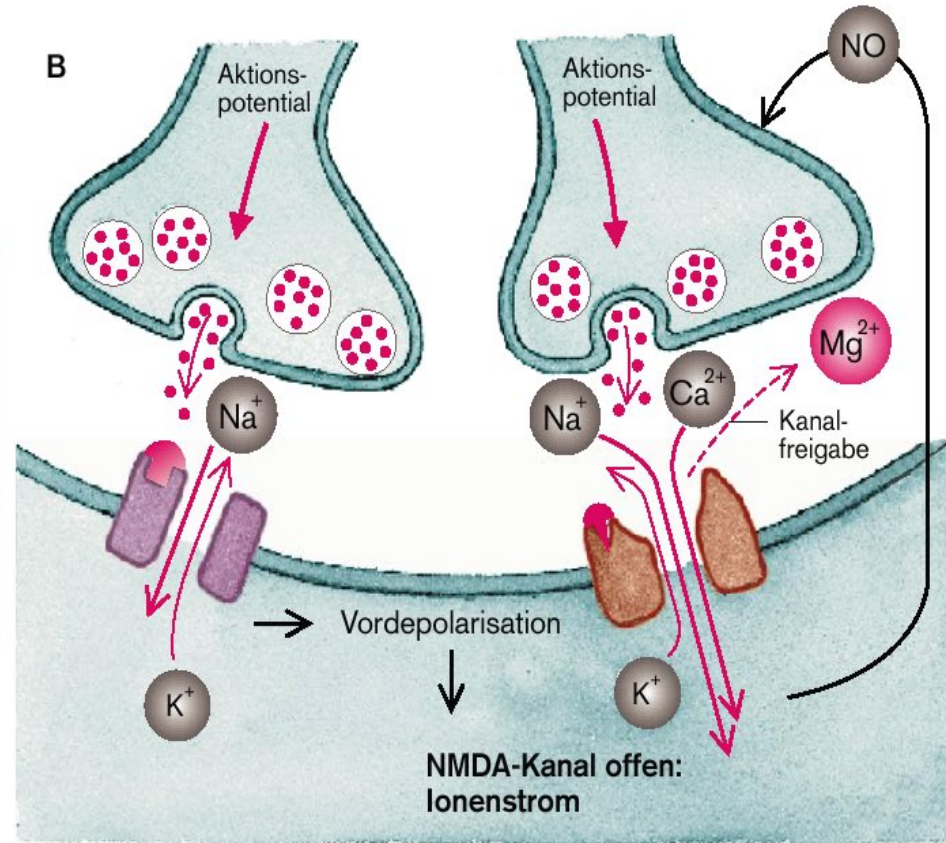
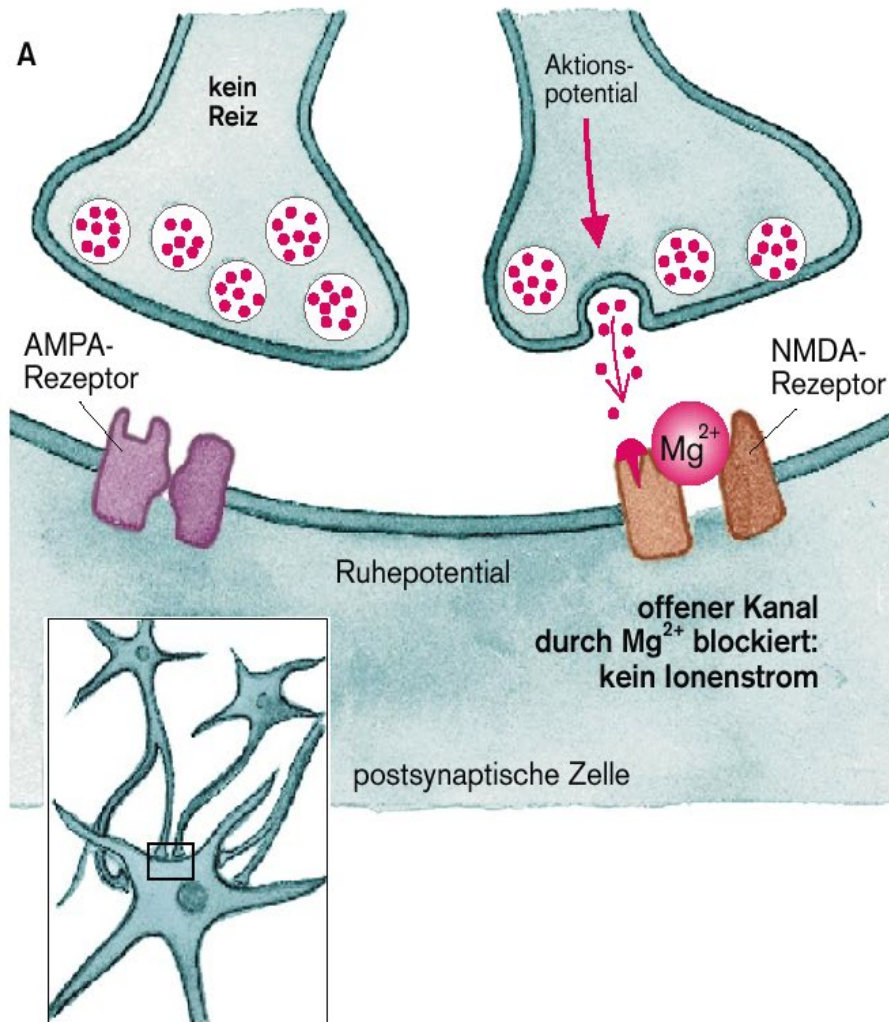


Myasthenia gravis reduces the efficiency of neuromuscular transmission. (A) Electromyographs show muscle responses elicited by stimulating motor nerves. In normal individuals, each stimulus in a train evokes the same contractile response. In myasthenic patients, transmission rapidly fatigues, although it can be partially restored by administration of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine. (B) Distribution of MEPP amplitudes in muscle fibers from myasthenic patients and normal controls. The smaller size of MEPPs in myasthenics is due to a diminished number of postsynaptic receptors. (A after Harvey and Lilienthal, 1941; B after Elmquist et al., 1964.)

Glutamatergic Synapse



Synaptische Vorgänge an Glutamat-Rezeptoren



II.3 Untereinheiten ionotroper Glutamatrezeptorkanäle

Receptor	AMPA	NMDA	Kainate
Subunits (combination of 4 is required for each receptor type)	GluA1	GluN1	GluK1
	GluA3	GluN2A	GluK2
	GluA3	GluN2B	GluK3
	GluA4	GluN2C	GluK4
		GluN2D	GluK5
		GluN3A	
		GluN3B	

Agonisten:

AMPA: α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionat

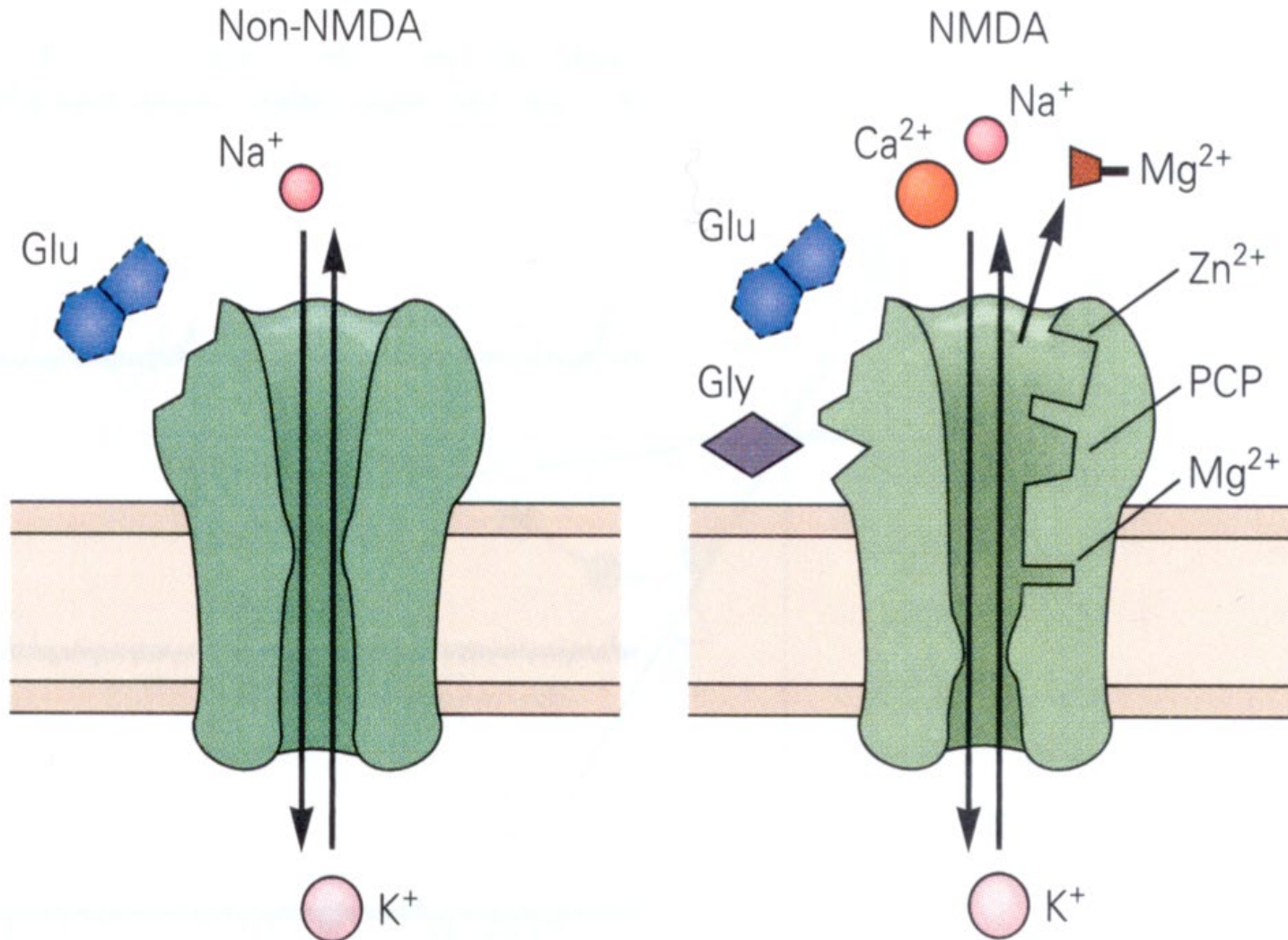
NMDA: *N*-methyl-D-aspartat

Kainat

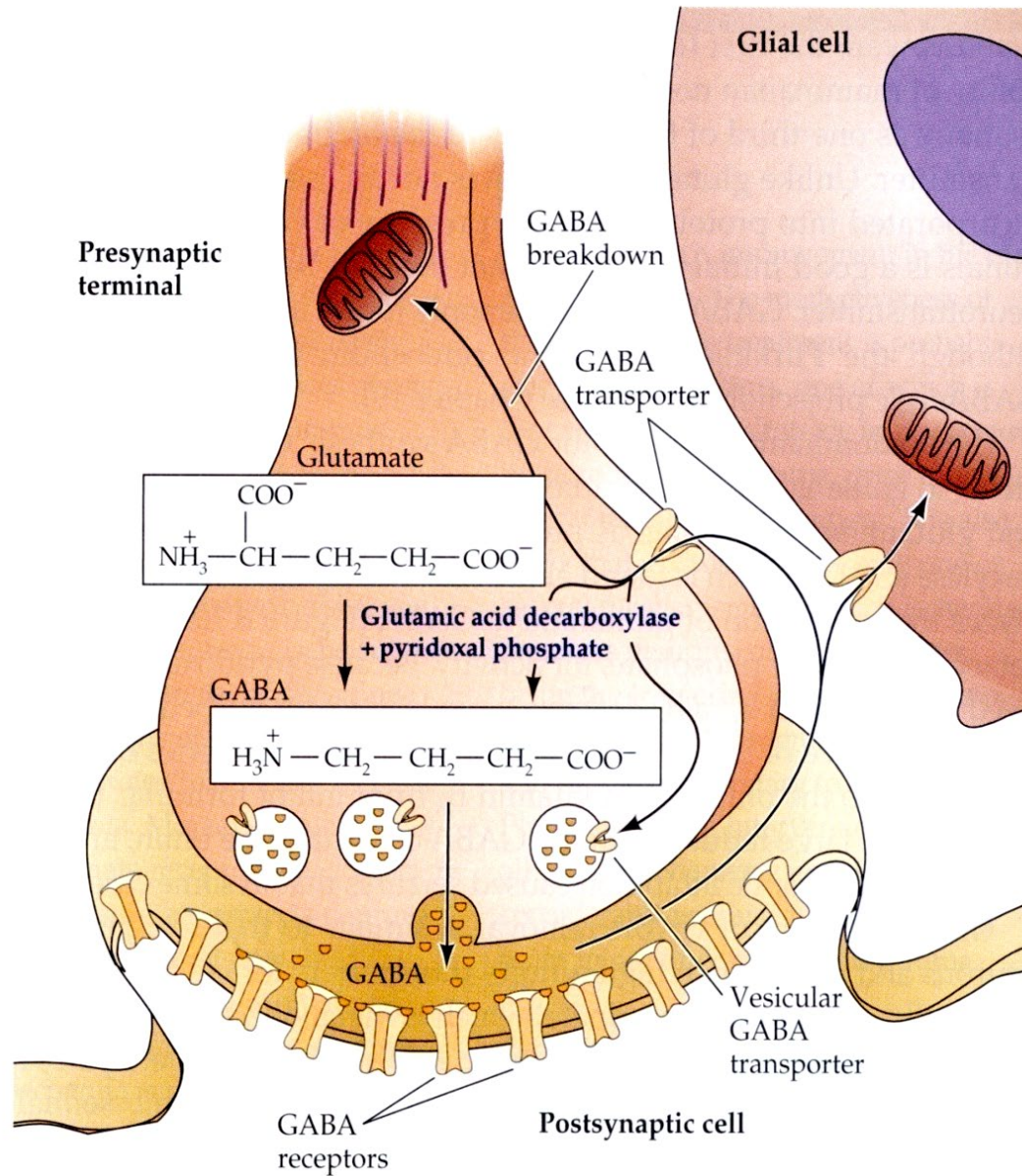
II.3

Vergleich

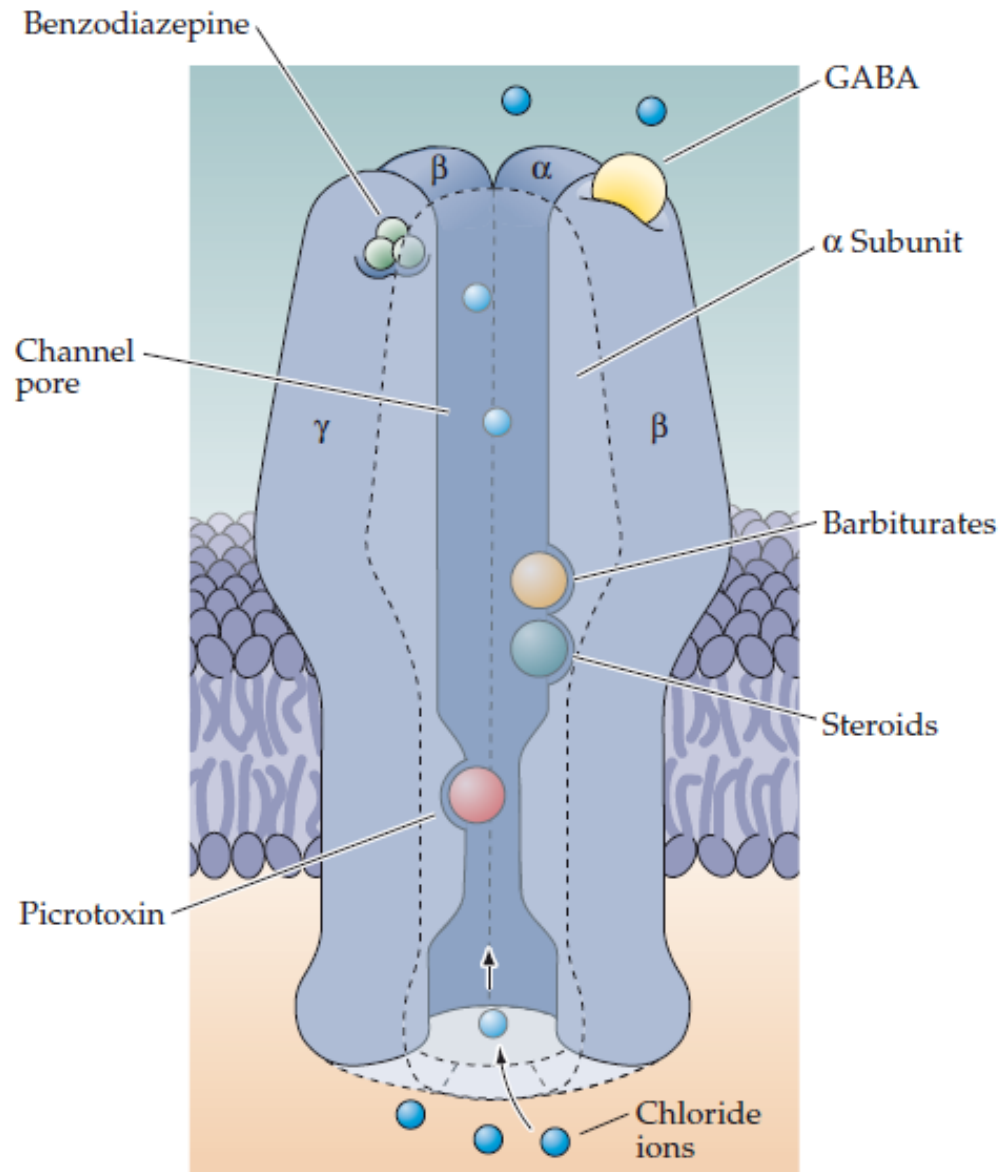
AMPA/Kainat – NMDA-Rezeptoren



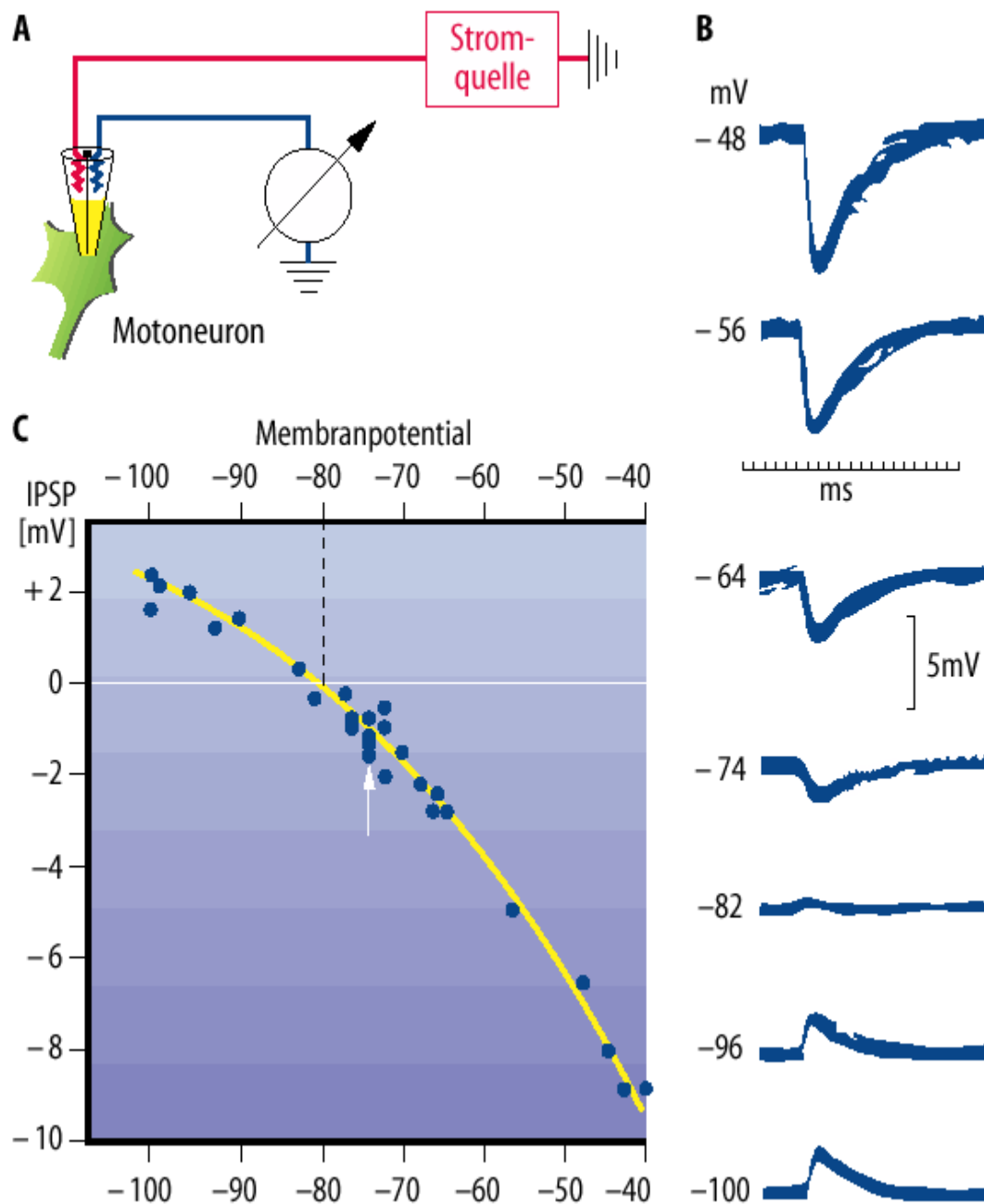
GABAergic Synapse



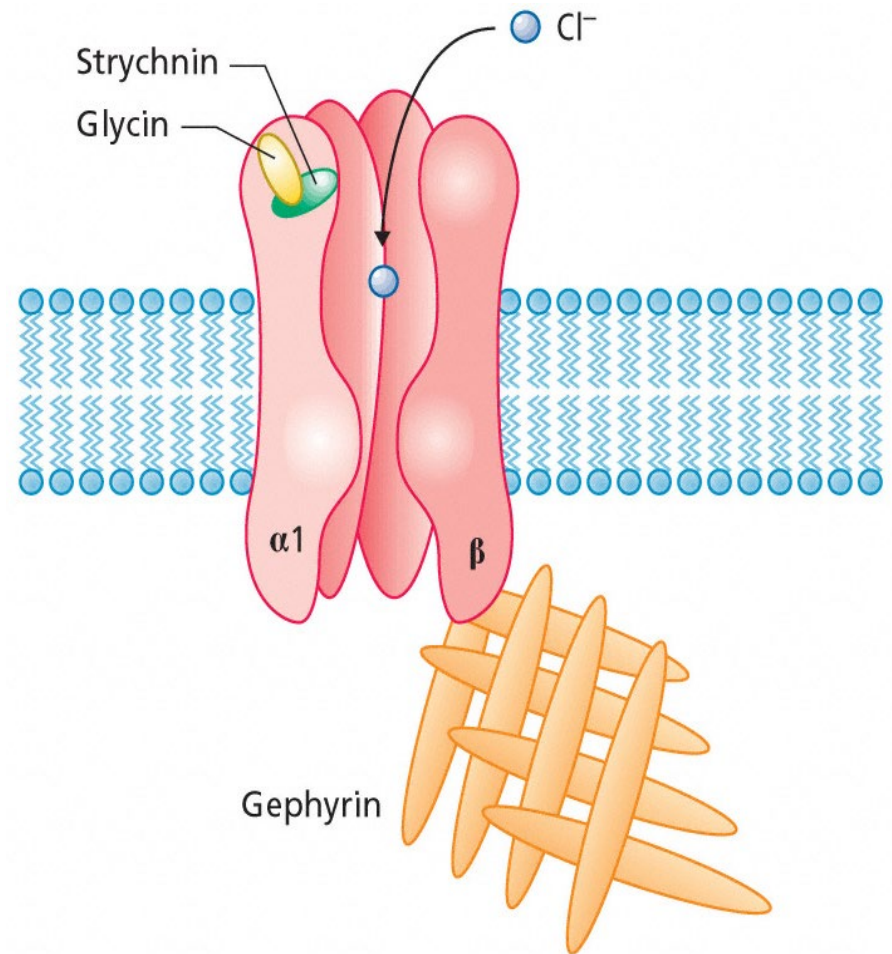
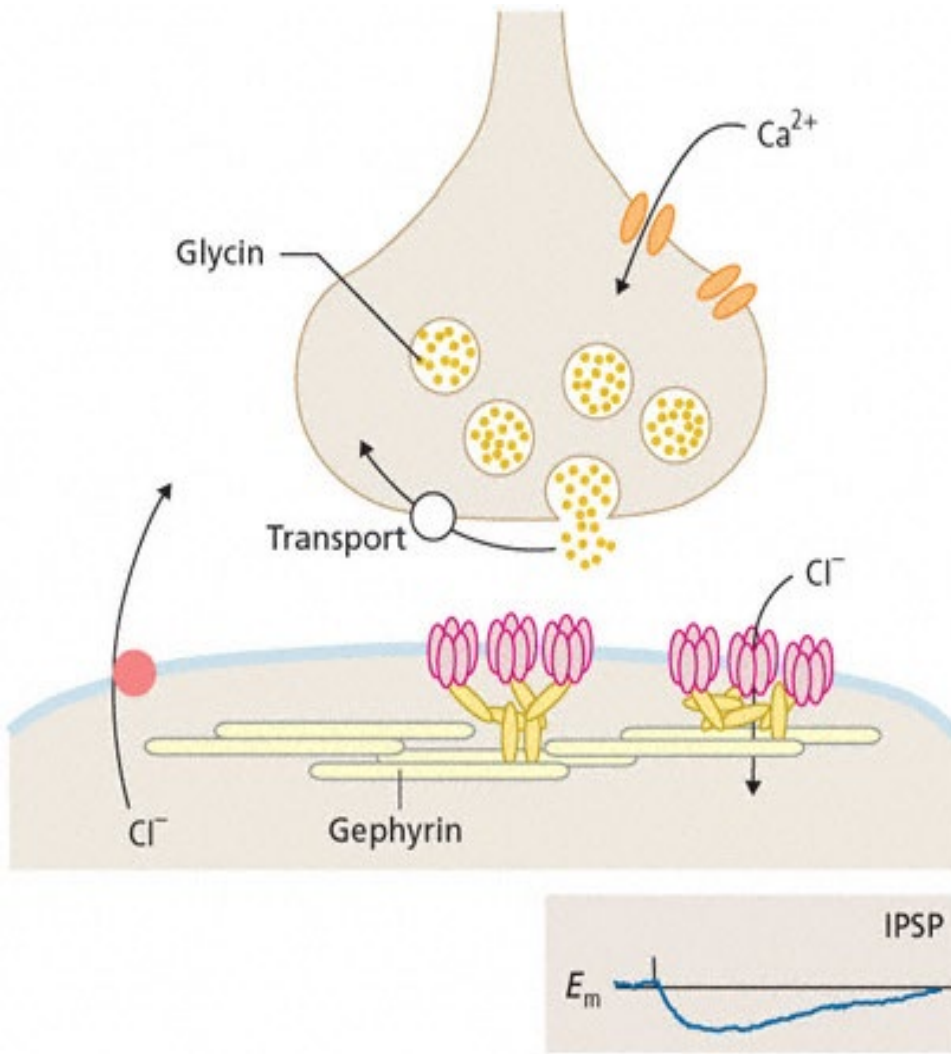
GABA_A-Rezeptor



II.4



Glycin-Rezeptor



II.4 Funktionsstörung glyzinerger Rezeptorkanäle

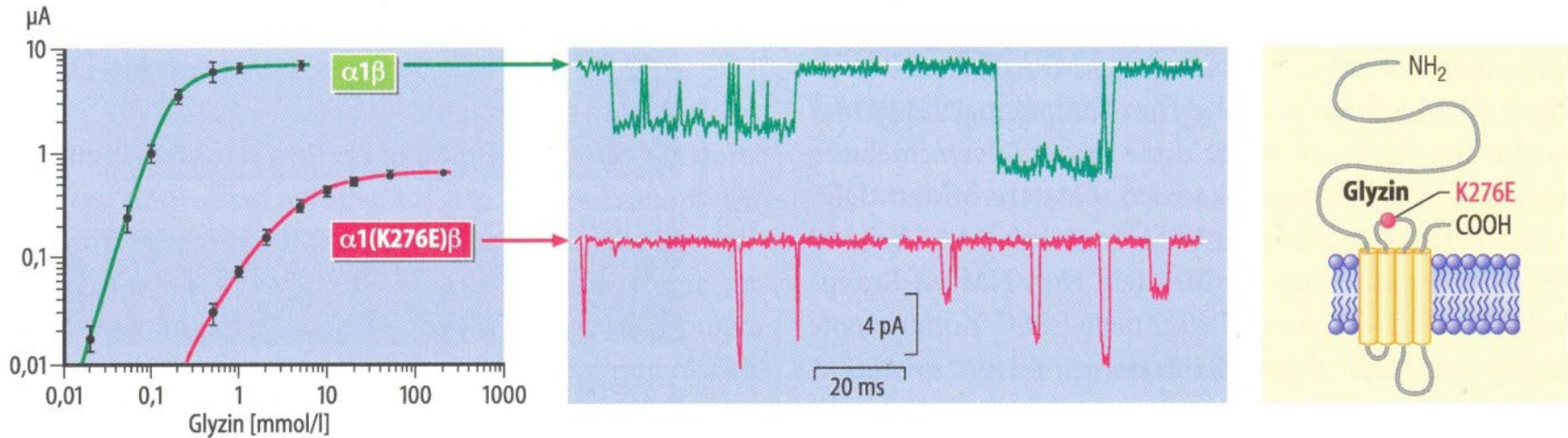
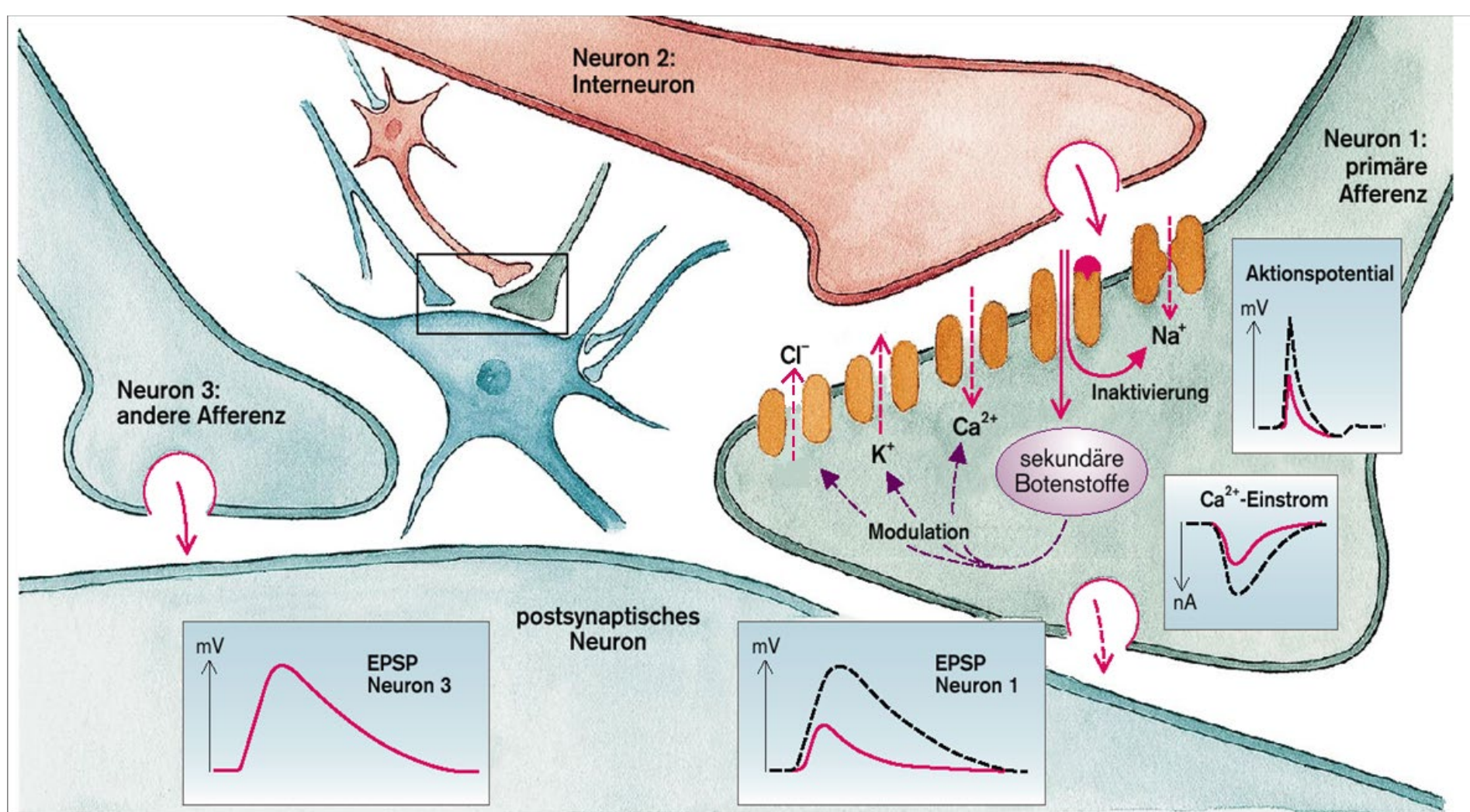


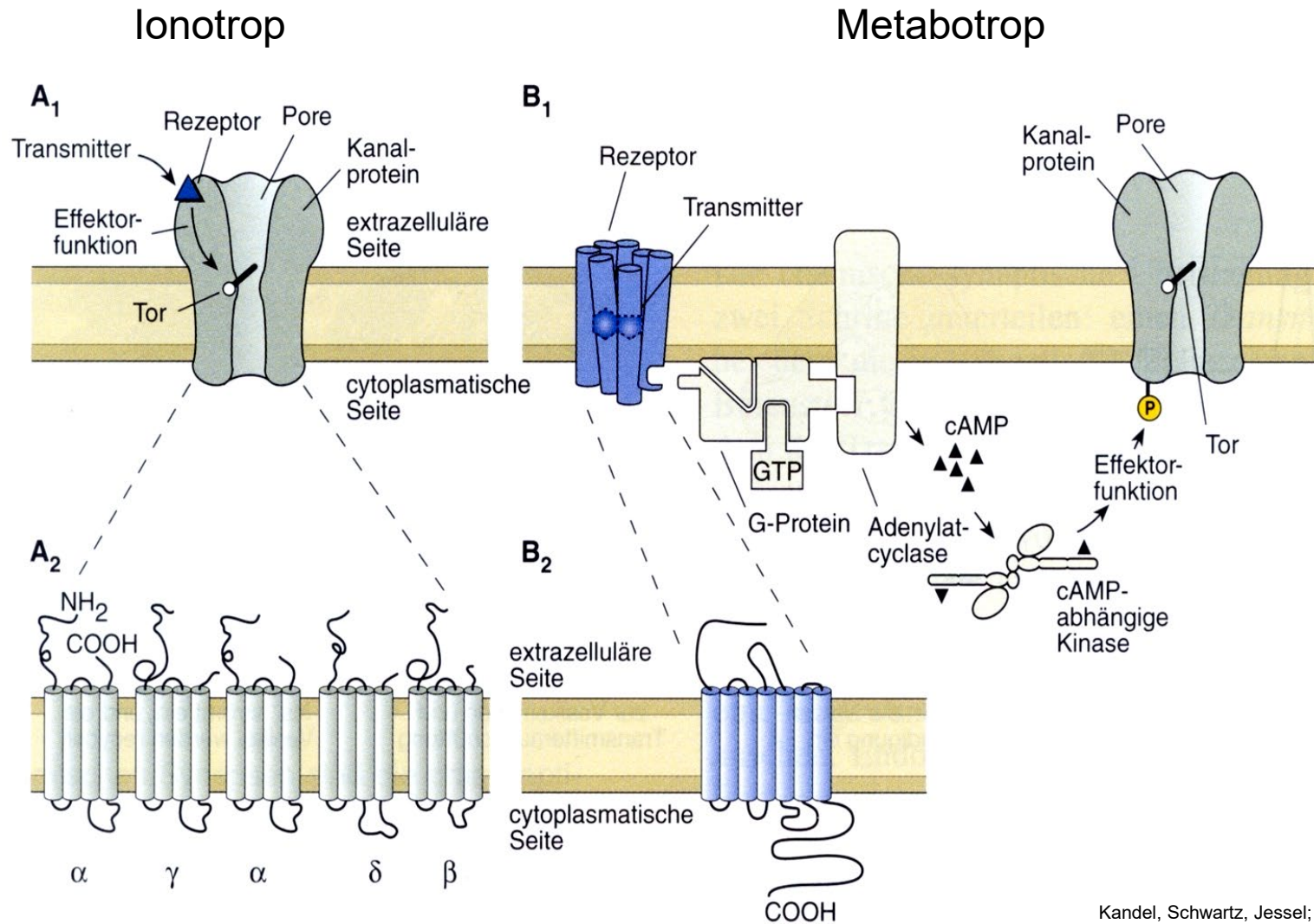
Abb. 5.13. Funktionsstörung glyzinerger Rezeptorkanäle durch den Austausch einer Aminosäure. Dosiswirkungskurven und Einzelkanalstromspuren normaler (grün) und mutierter (rot) glyzinerger Rezeptorkanäle.

le. Der Austausch einer Aminosäure an Position 276 reduziert die Wirkung des Glyzins. Infolgedessen ist die spinale Hemmung vermindert und es treten übersteigerte Schreckreaktionen auf

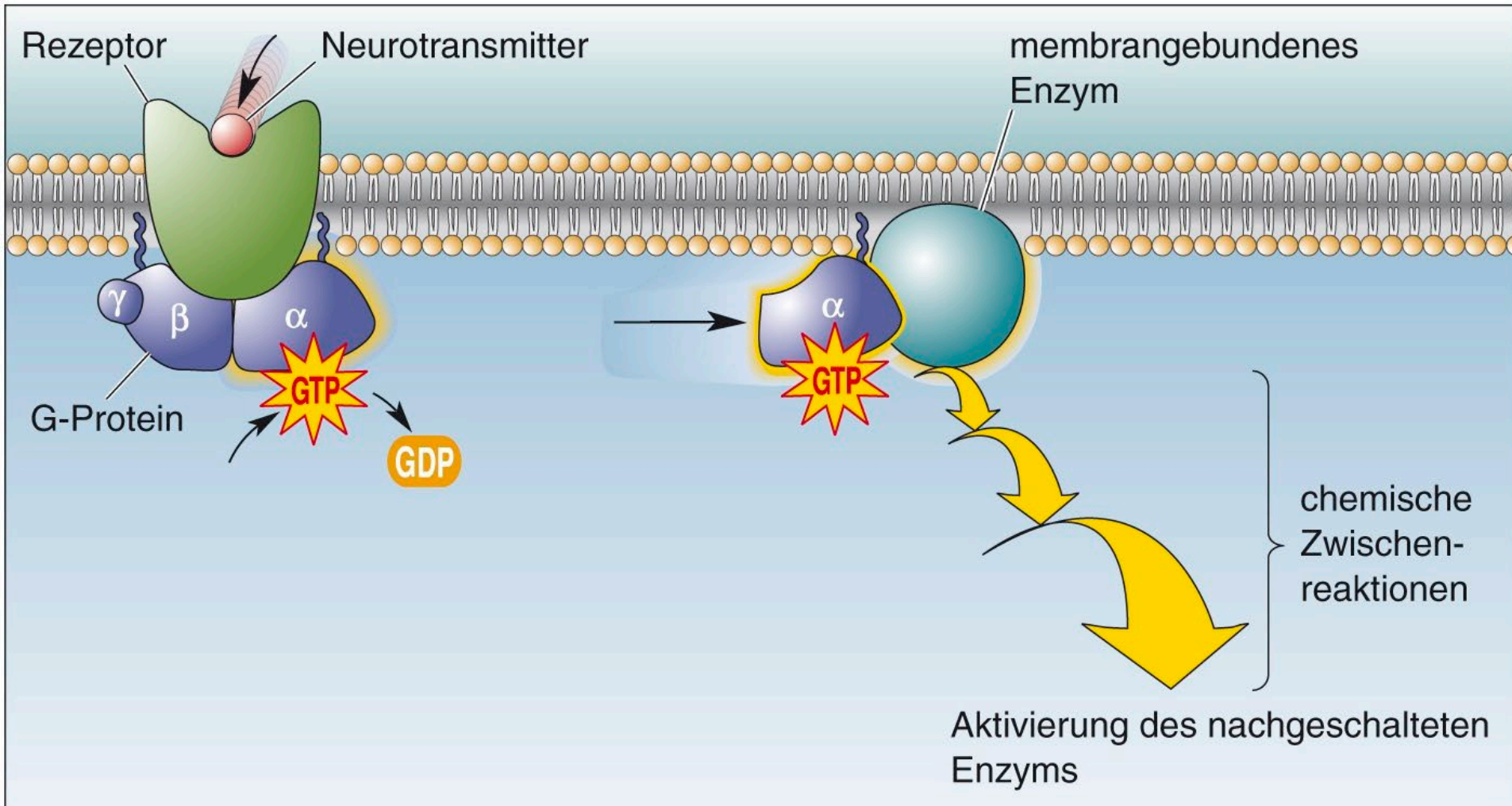


Metabotrope Rezeptoren

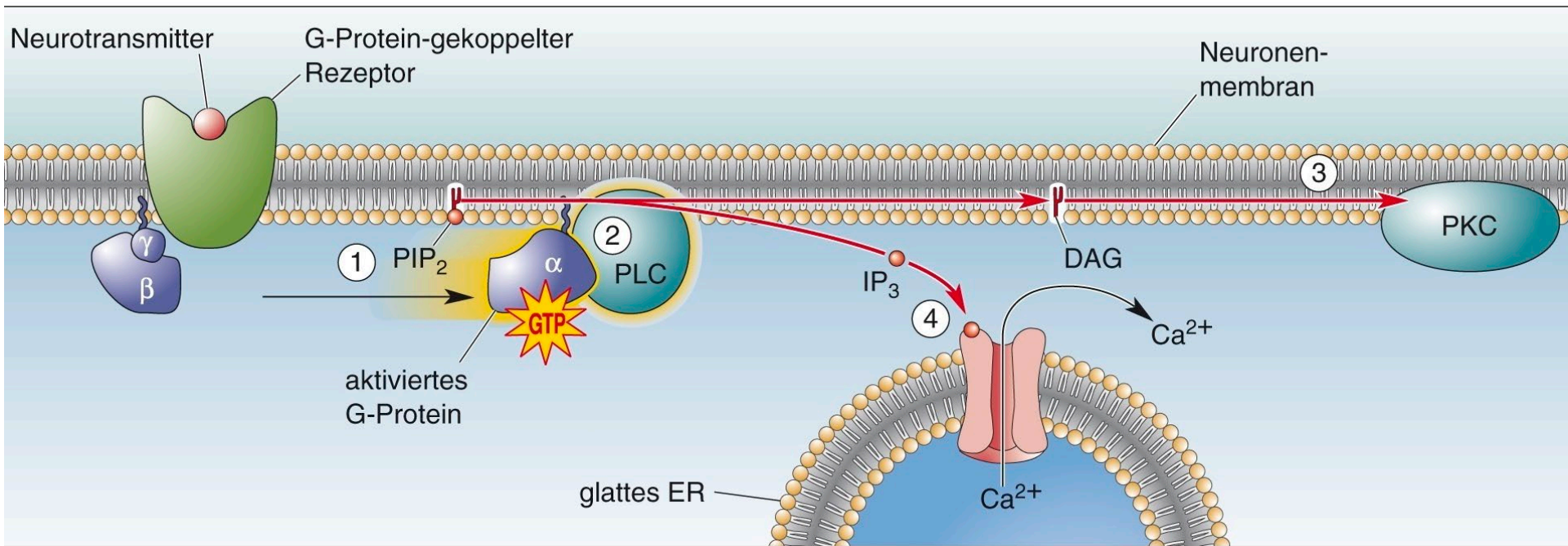
Molekularer Aufbau



Langsame synaptische Übertragung

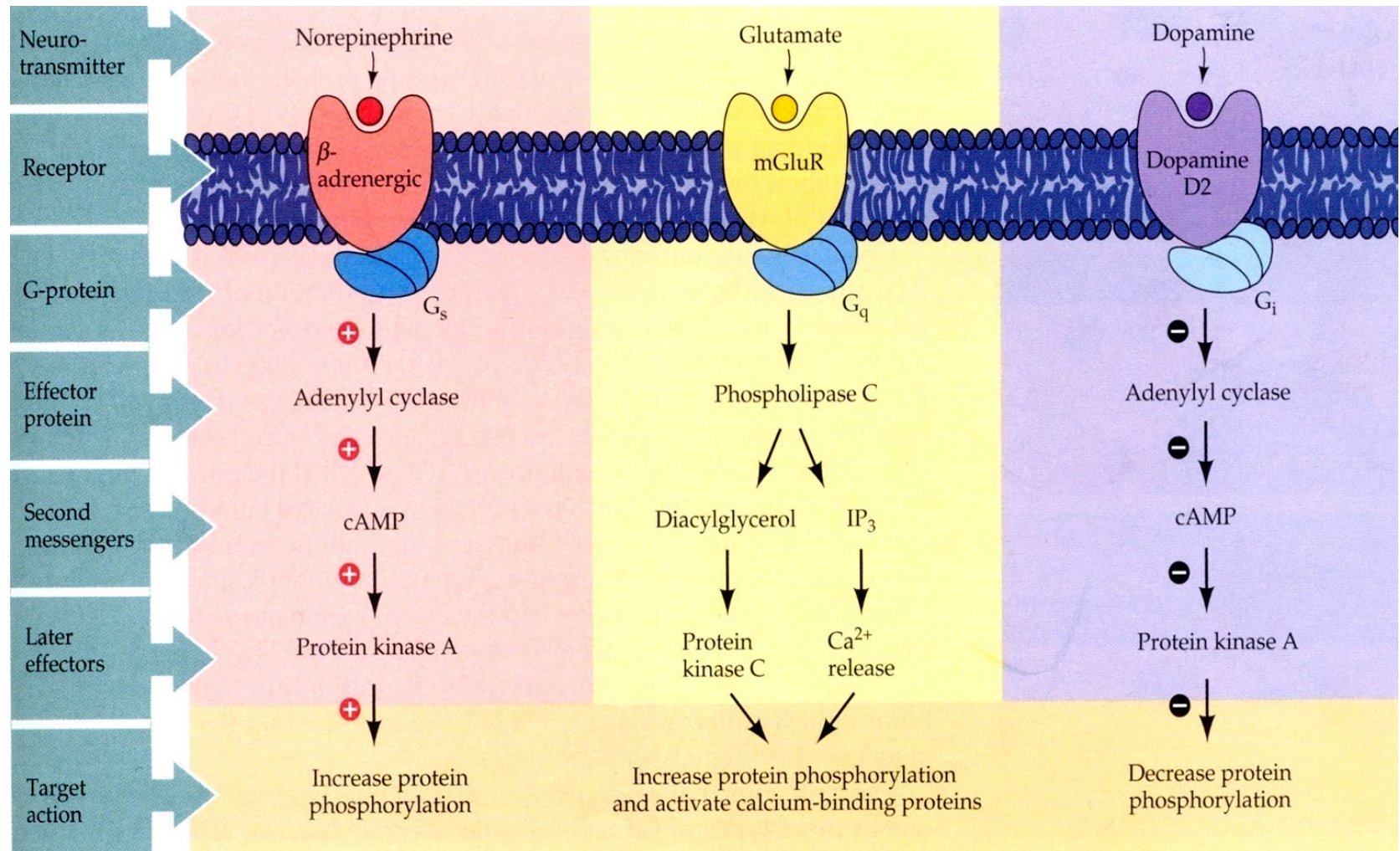


Metabotrope Glutamat-Rezeptoren

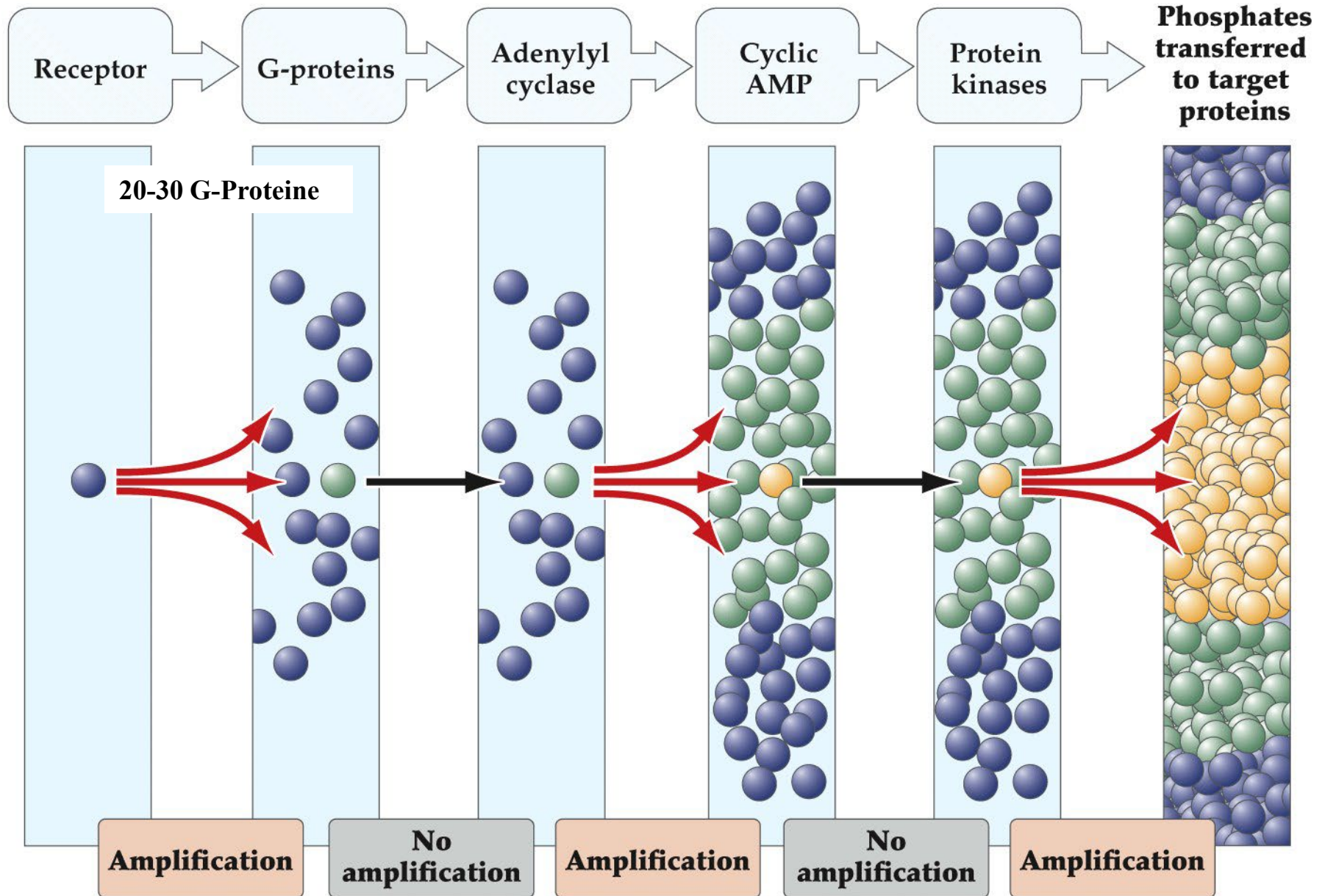


II.5

Verschiedene Effektoren von G-Proteinen

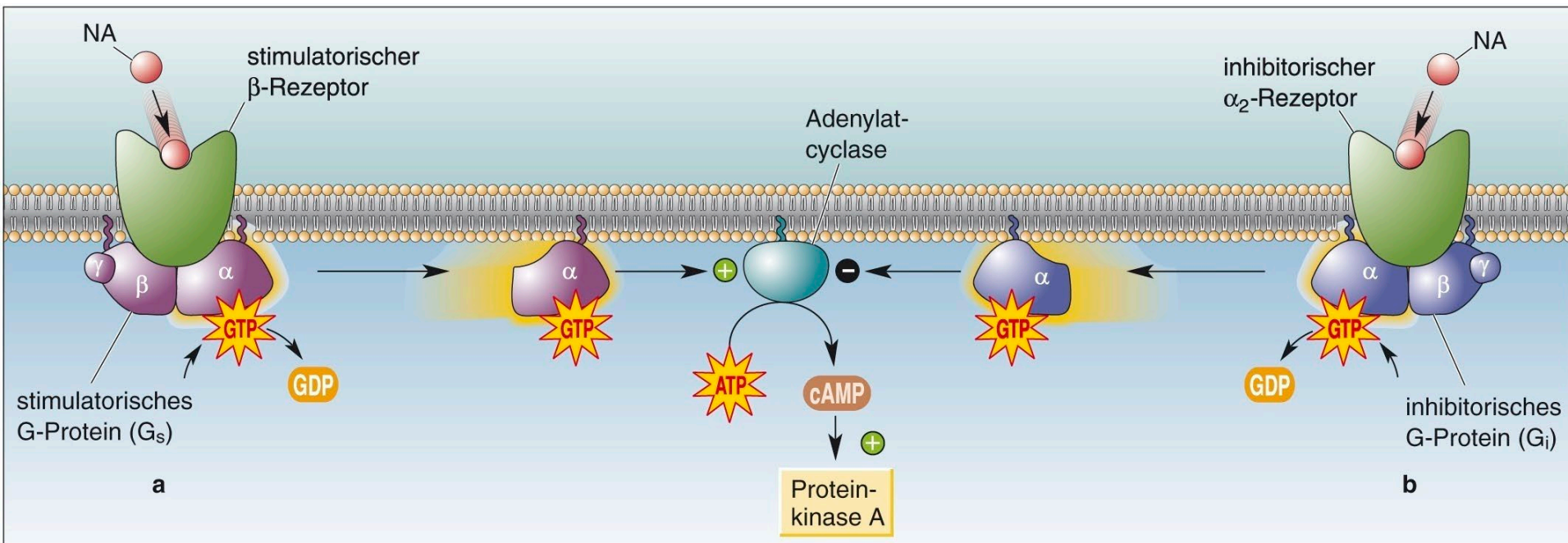


II.5 Signalverstärkung durch Second-Messenger-Kaskaden

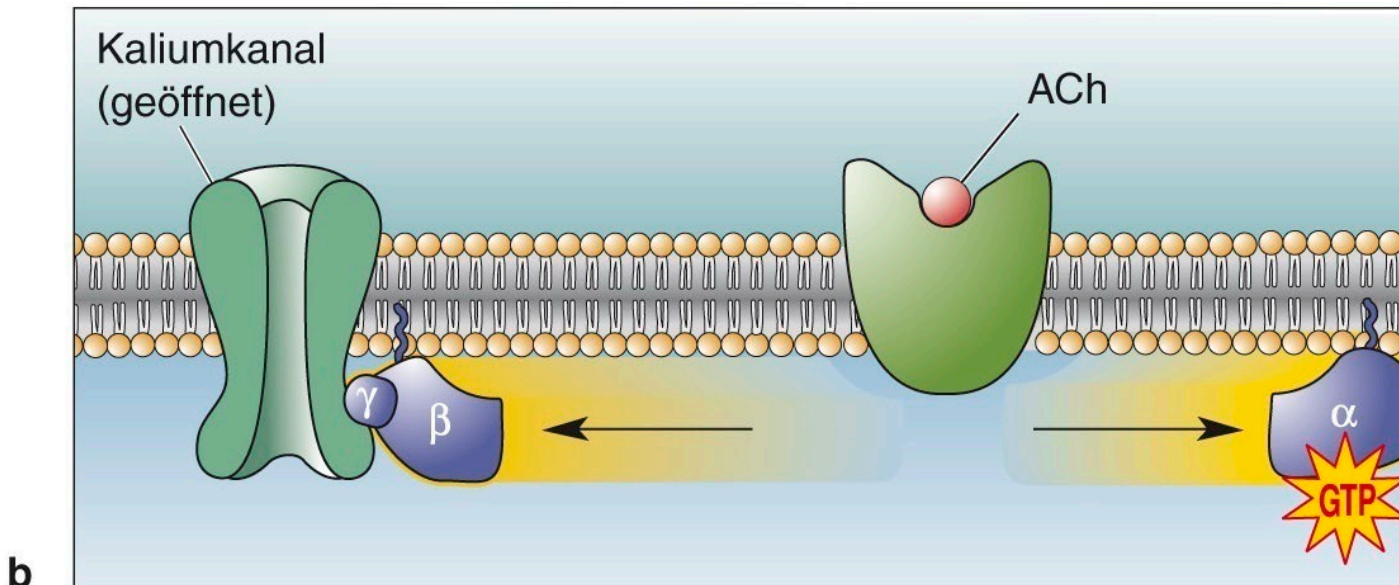
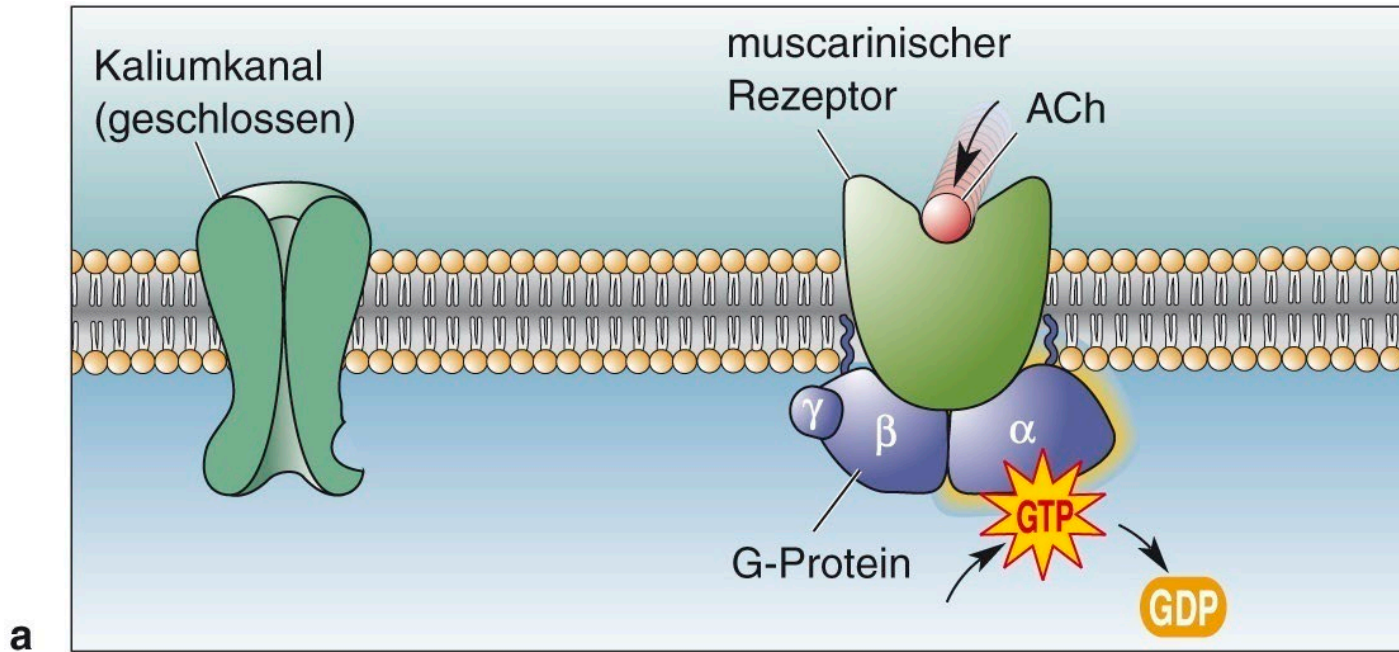


II.5

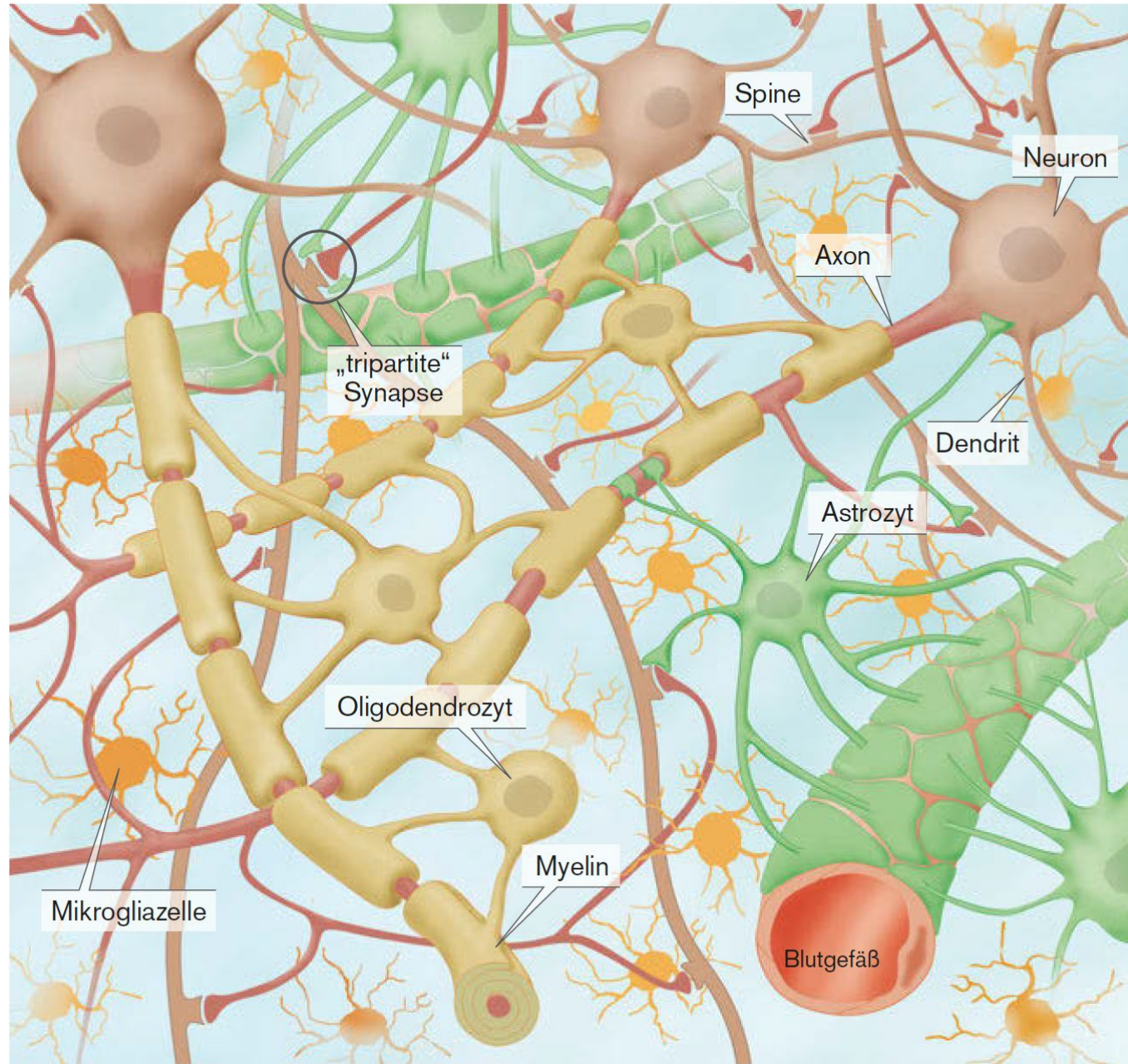
Gleichzeitige („Push-Pull“) Kontrolle der Adenylatcyclase durch Gs und Gi Proteine



Der verkürzte Signalweg im Herzmuskel

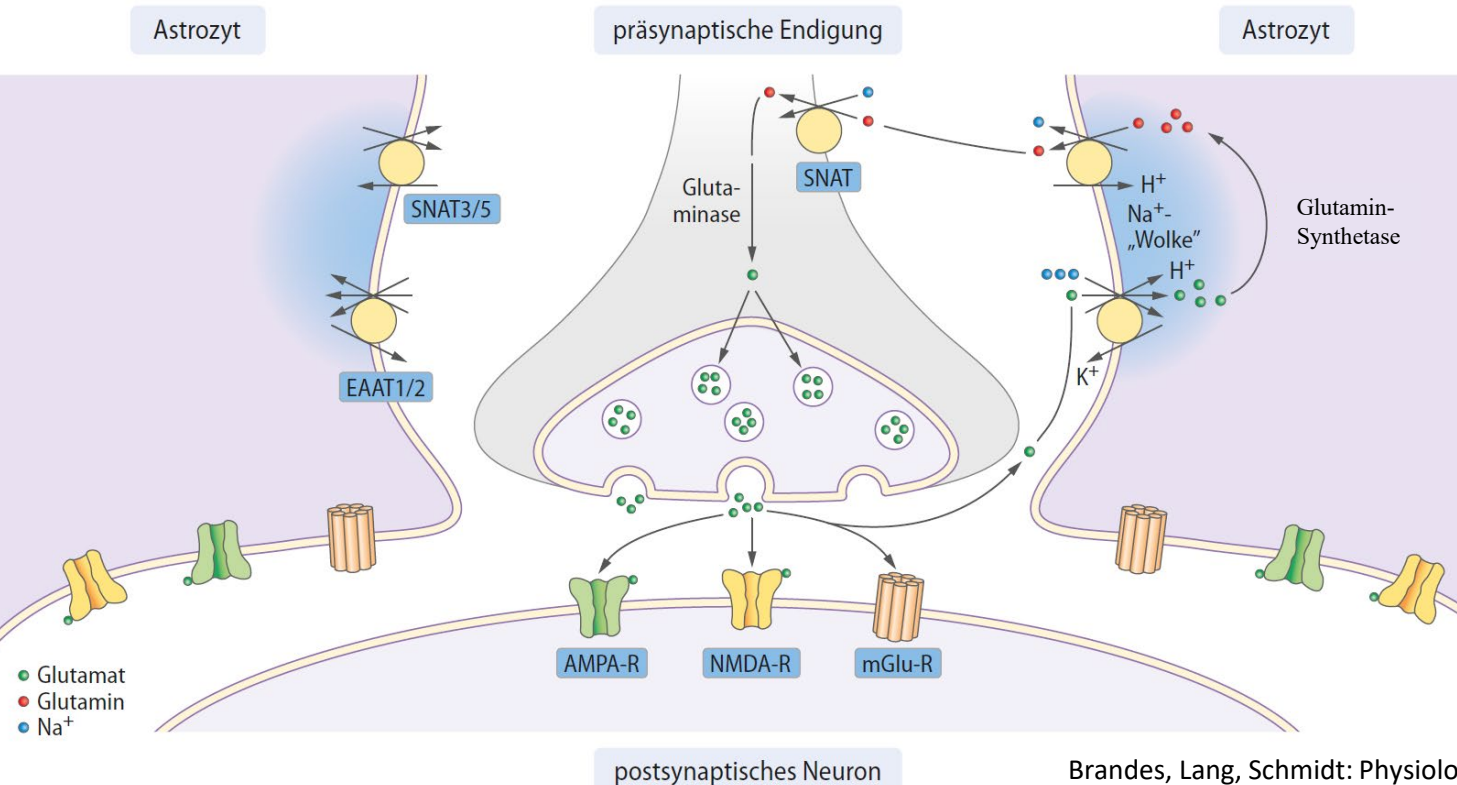
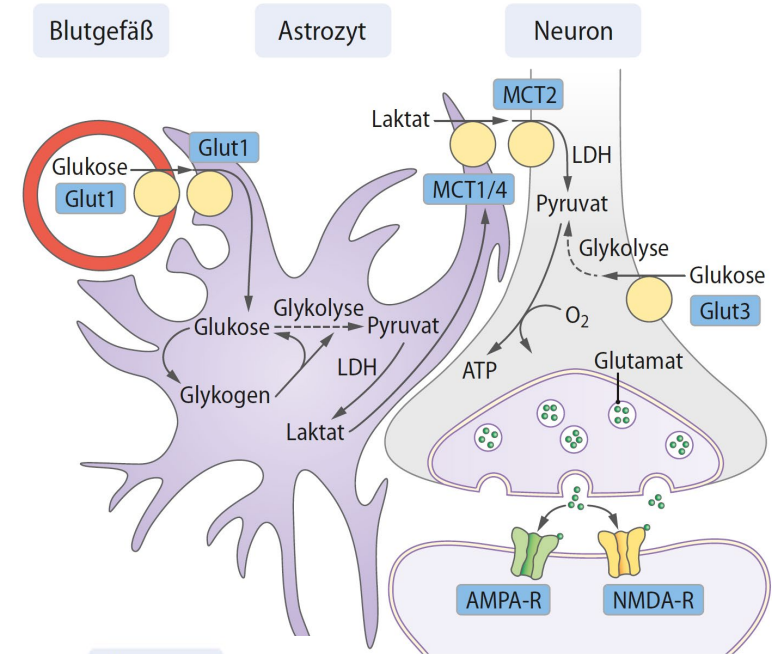


Gliazellen des Gehirns



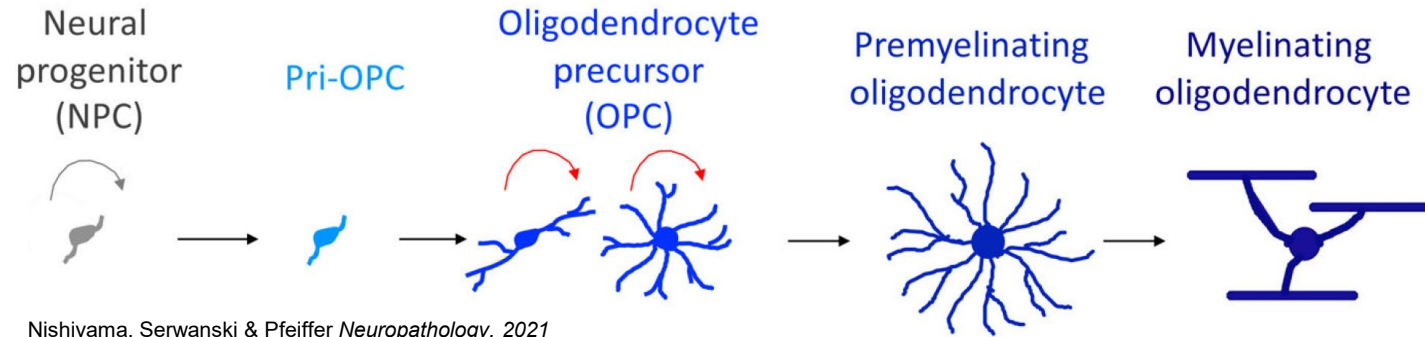
II.6

Funktionen von Astrozyten



II.6

Oligodendrogliale Zellen



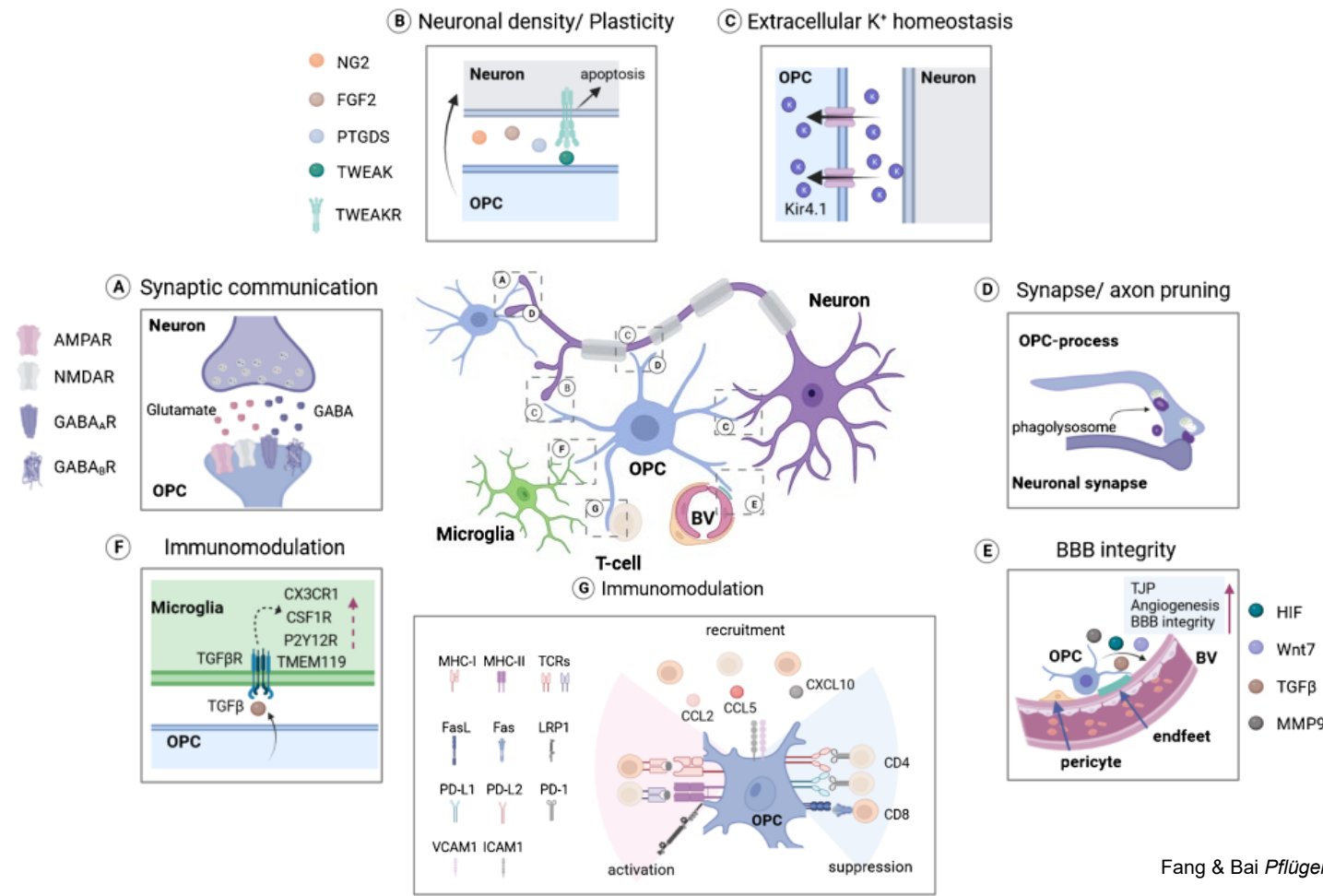
Funktionen von Oligodendrozyten:

Myelinisierung im ZNS

Funktionen von Oligodendrozyten Vorläuferzellen (oligodendrocyte precursor cells, OPCs):

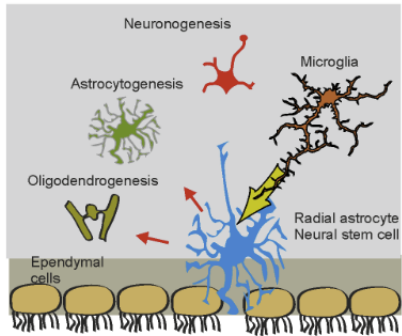
- Kommunikation mit Neuronen/Einfluss auf neuronale Netzwerke

- Immun-Modulation
- Einfluss auf die Blut-Hirn-Schranke

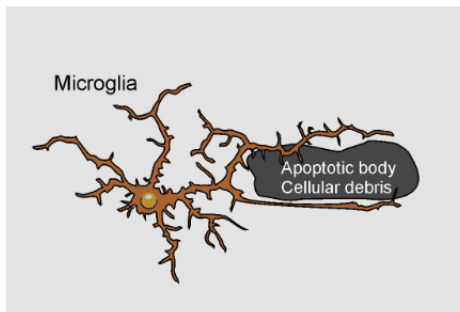


Funktionen der Mikroglia

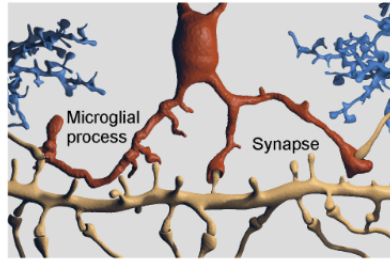
Regulation of neurogenesis



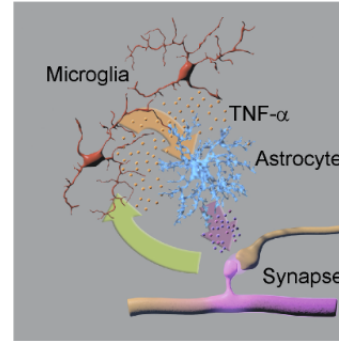
Clearance of apoptotic neurones and cellular debris



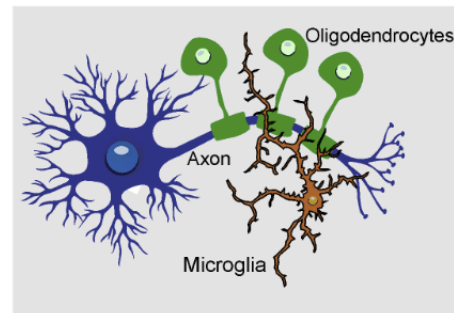
Synaptic pruning



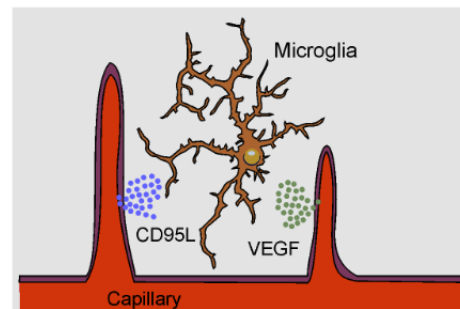
Regulation of synaptic transmission



Regulation of myelination



Regulation of angiogenesis



Physiologische Funktionen

ZNS-Entwicklung

Neuronale Plastizität

Rolle bei der Immunabwehr

Erkennung von Pathogenen

Phagozytose

Antigen-Präsentation

Immunantwort

Reparatur

Pathologie

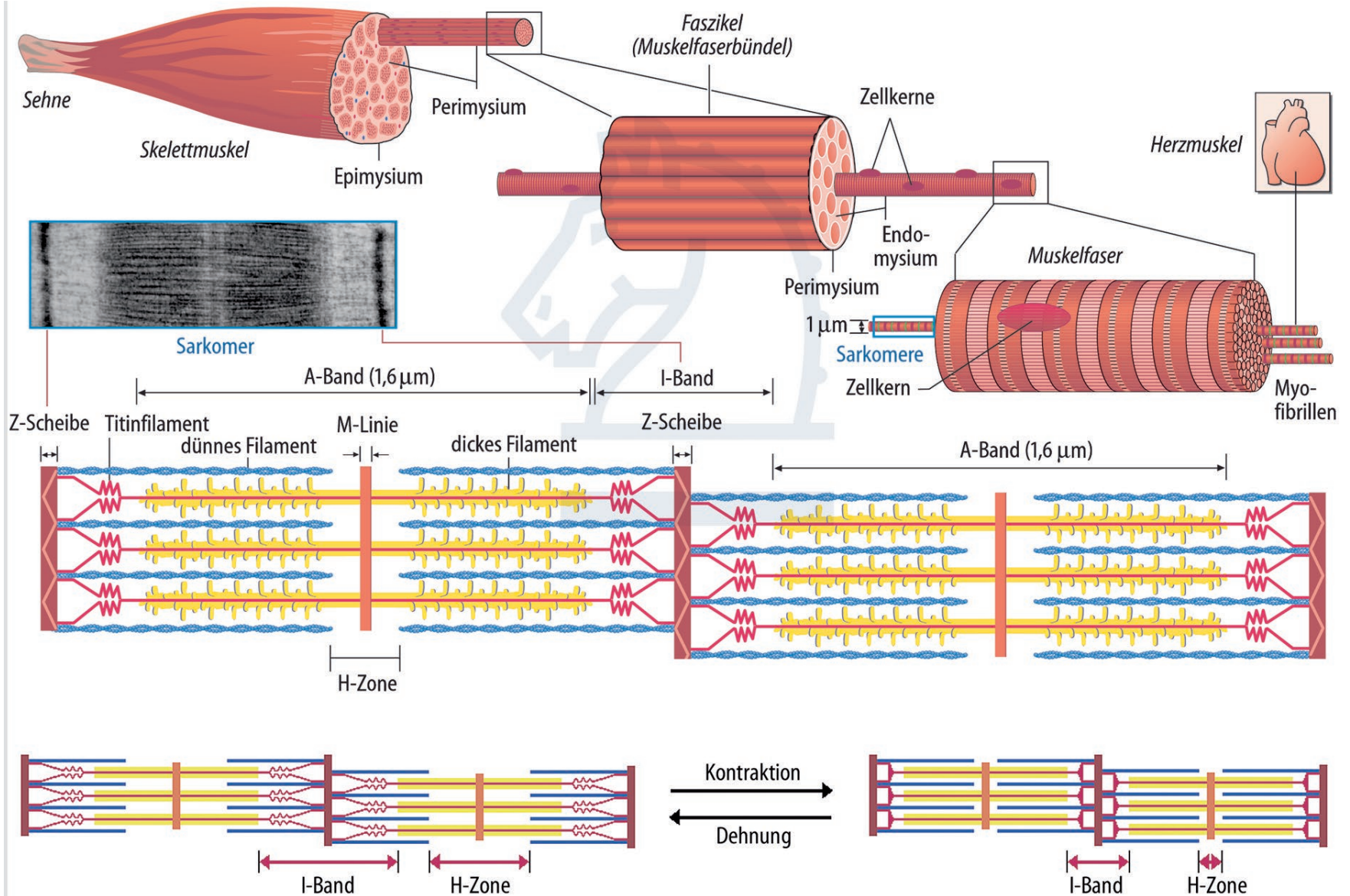
Zytotoxizität

Tumorstromungsförderung

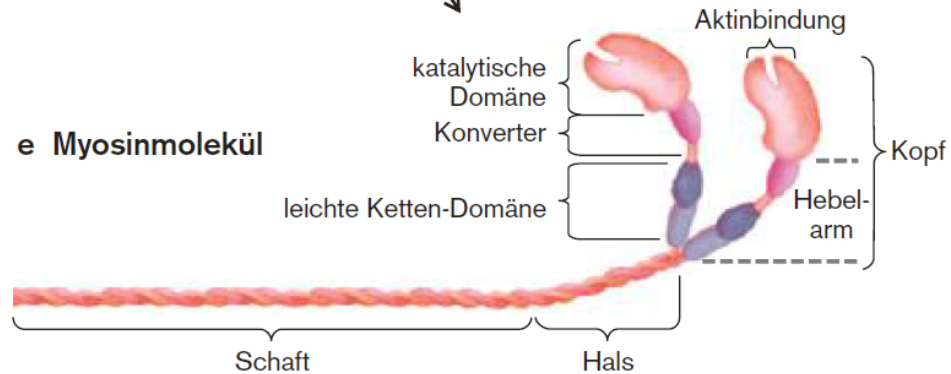
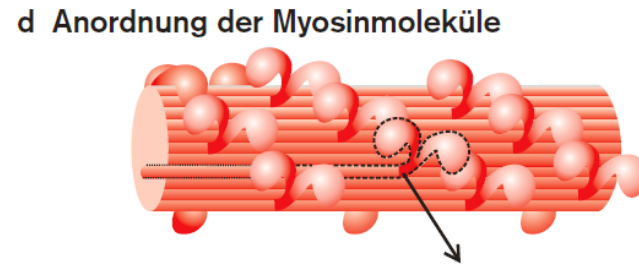
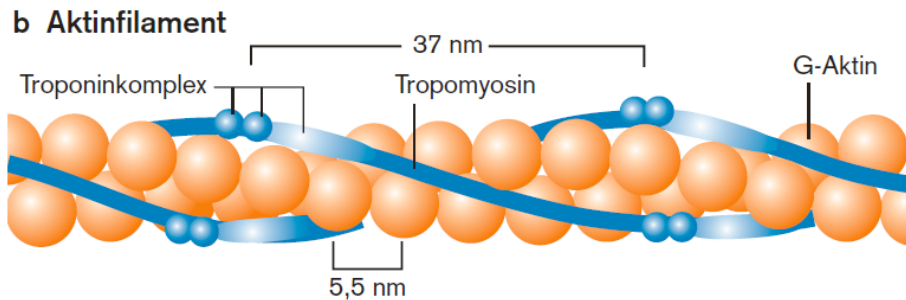
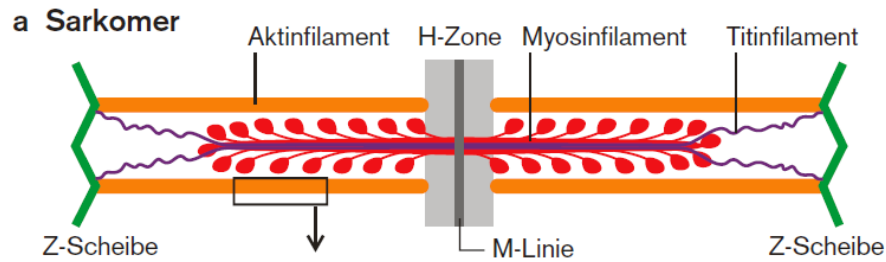
Demyelinisierung

Infektion

Skelettmuskulatur



Aufbau von Myosin- und Aktinfilamenten



III.1

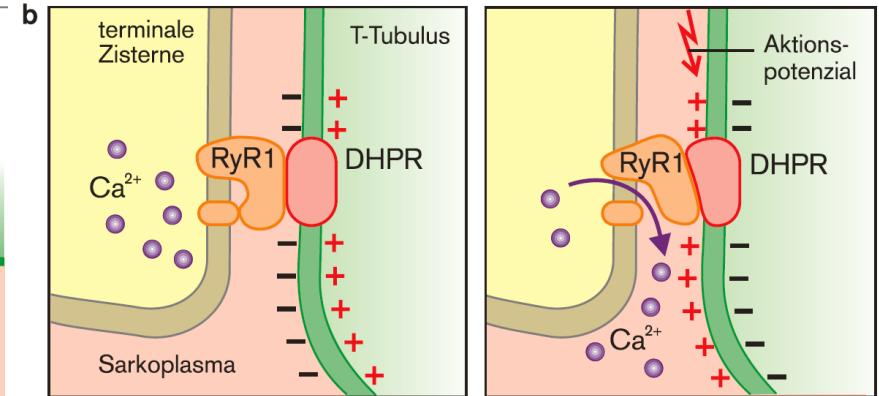
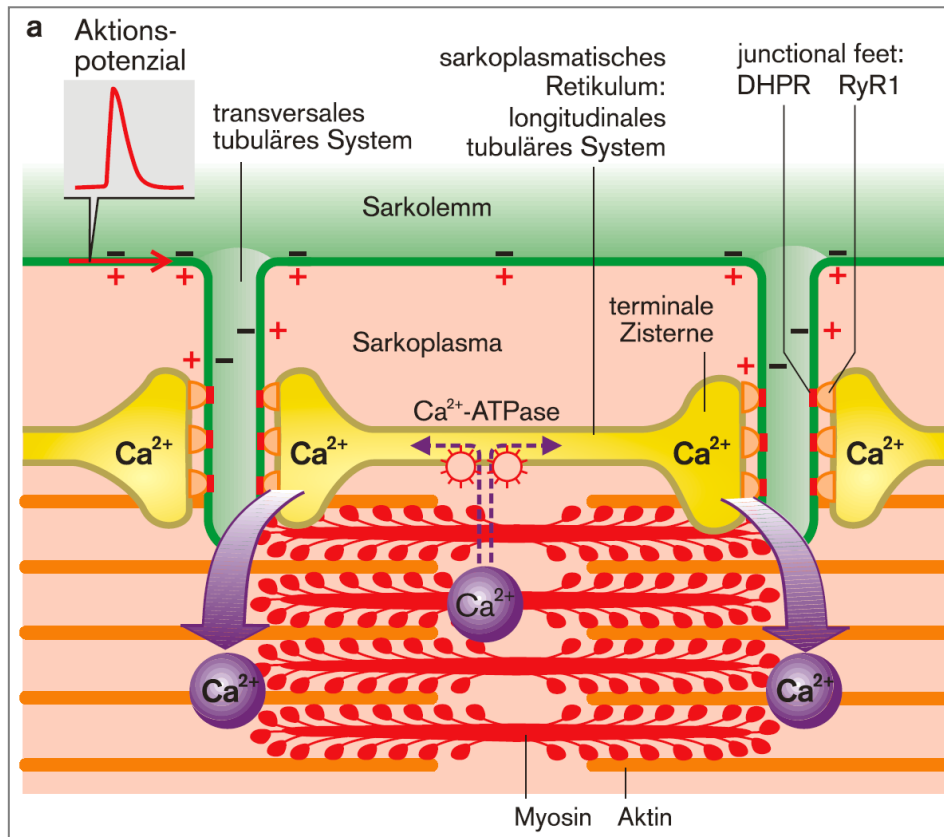
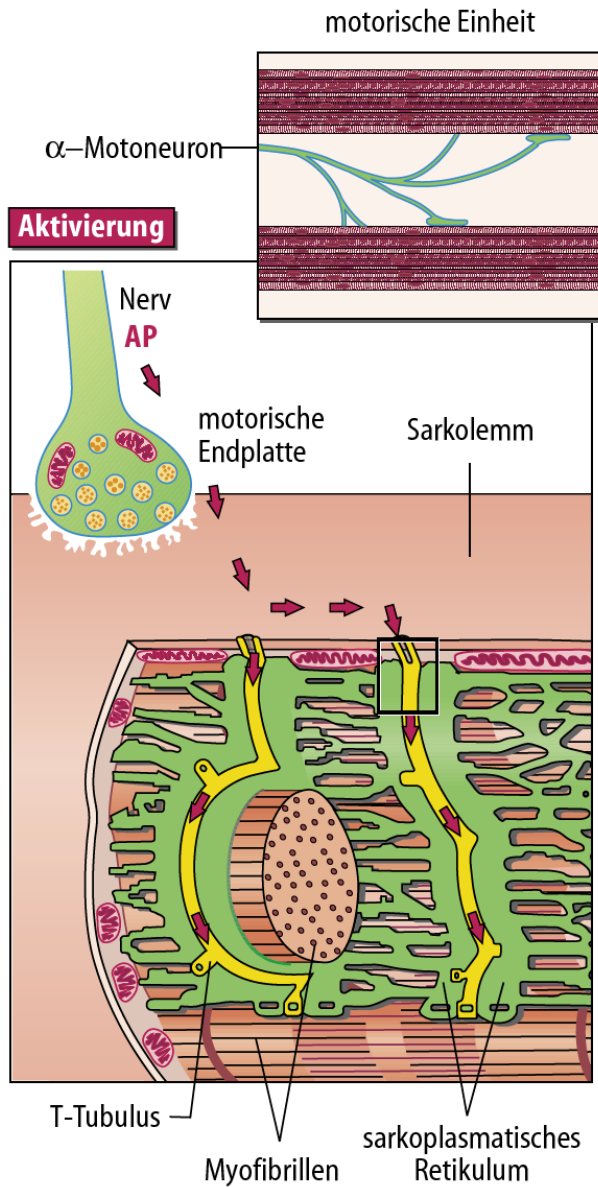


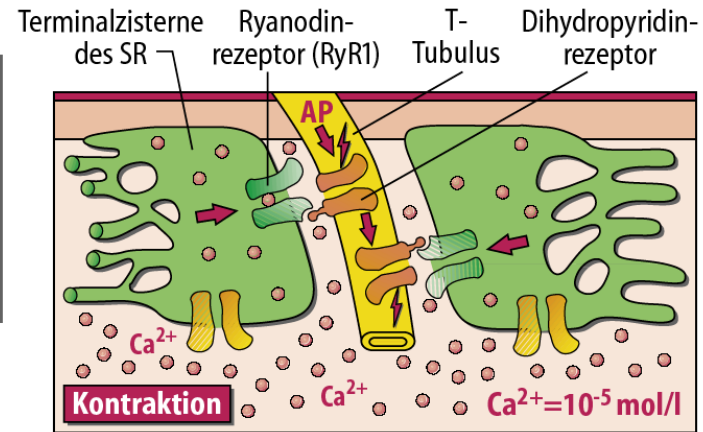
Abb. 4.7 Elektromechanische Kopplung im Skelettmuskel.

- a** Freisetzung von Ca²⁺ aus terminalen Zisternen nach Ausbreitung des Aktionspotenzials in den T-Tubuli. Signalübertragung von Dihydropyridinrezeptor (DHPR) zu Ryanodinrezeptor (RyR1), der den Spalt zwischen T-Tubulismembran und terminaler Zisterne überbrückt. Rücktransport von Ca²⁺ in das longitudinale System des sarkoplasmatischen Retikulums durch primär aktive Ca²⁺-Pumpen.
- b** Schema zur Kopplung zwischen Aktionspotenzial-induzierter Umlagerung des Dihydropyridinrezeptors und Öffnung des Ryanodinrezeptors mit Ca²⁺-Freisetzung aus den terminalen Zisternen (modifiziert nach [1]).

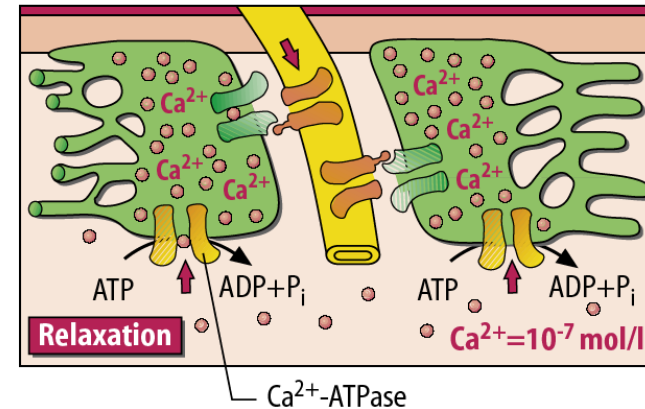
A



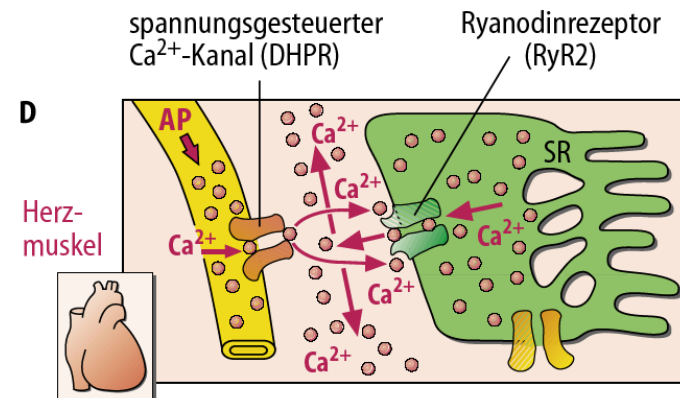
B



C



D



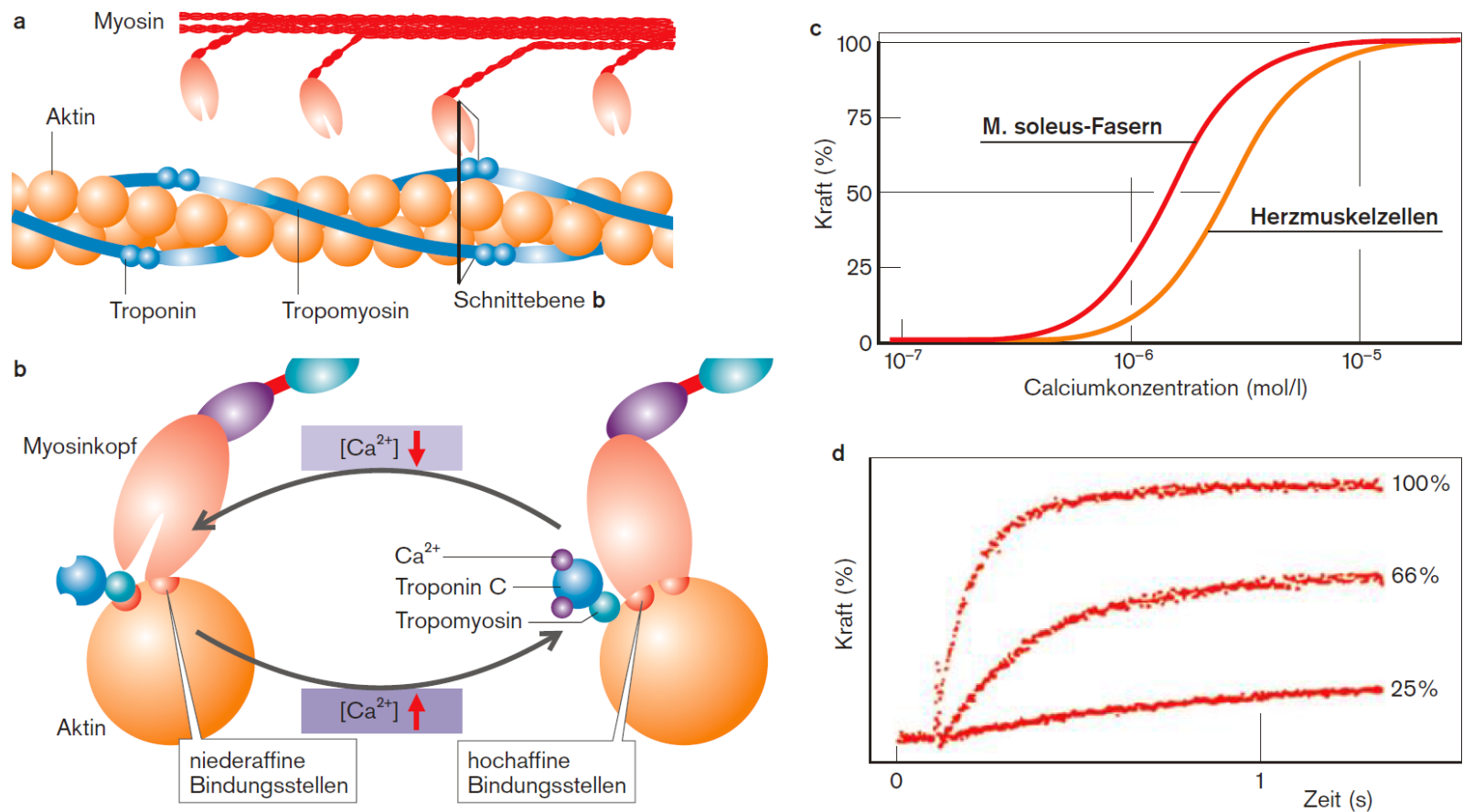
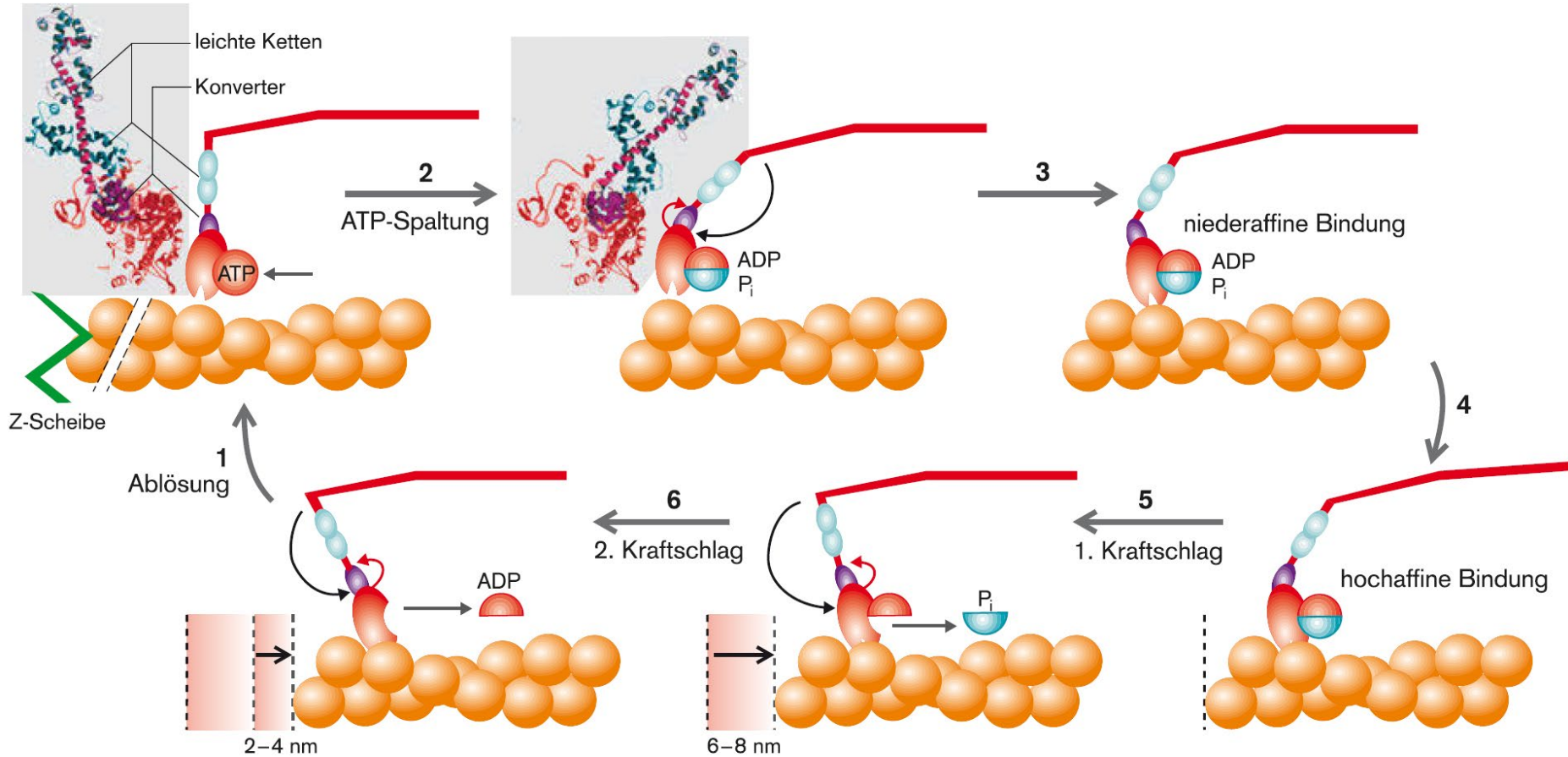


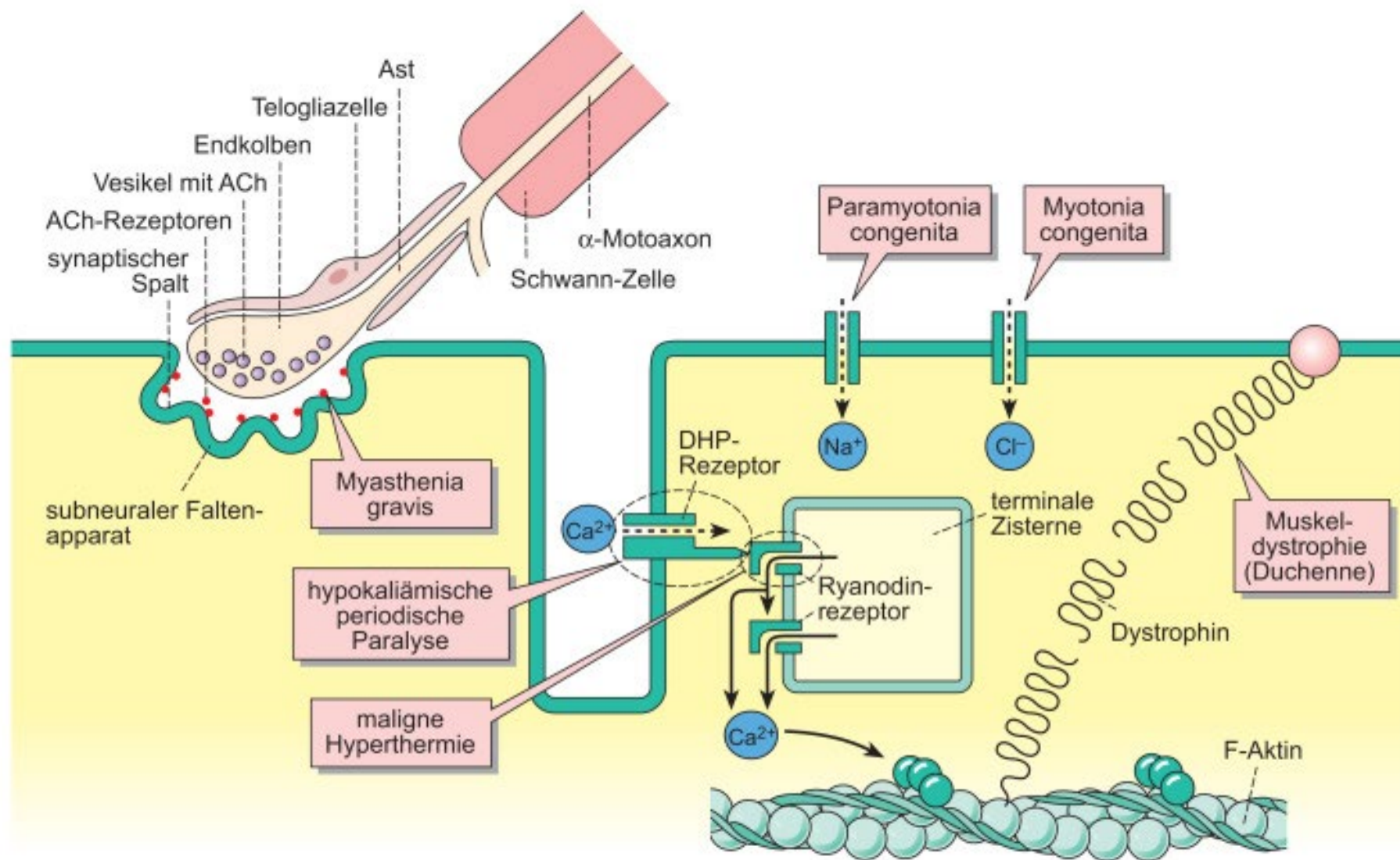
Abb. 4.8 Ca²⁺-abhängige Aktivierung des kontraktile Apparates beim quergestreiften Muskel.

- a** Anordnung der Aktinfilamente mit den Regulatorproteinen Troponin und Tropomyosin relativ zu den Myosinköpfen im kontraktilem Apparat.
- b** Umlagerung von Tropomyosin relativ zu nieder- und hochaffinen Bindungsstellen für Myosin an der Oberfläche der Aktinmonomere. Bei Anstieg der zytoplasmatischen Ca²⁺-Konzentration auf > 10⁻⁷ mol/l werden mit Ca²⁺-Bindung an Troponin C und Umlagerung des Tropomyosins die hochaffinen Bindungsstellen an den Aktinmonomeren häufiger freigegeben. In der Folge können sich Myosinköpfe sowohl an niederaffine als auch hochaffine Bindungsstellen anlagern, und der Querbrückenzyklus kann vollständig durchlaufen werden (nach [28]).
- c** Aktive Kraft als Funktion der Ca²⁺-Konzentration von Muskelfasern aus dem humanen *M. soleus* und von humanen Herzmuskelzellen aus dem linksventrikulären Myokard.
- d** Verlauf der Kraftentwicklung einer Skelettmuskelfaser bei drei Ca²⁺-Konzentrationen von 0,9, 1,5 und 32 · 10⁻⁶ mol/l, die zu 25 %, 66 % und 100 % der maximalen Kraftentwicklung führen (nach [8]).

Querbrückenzyklus



III.1



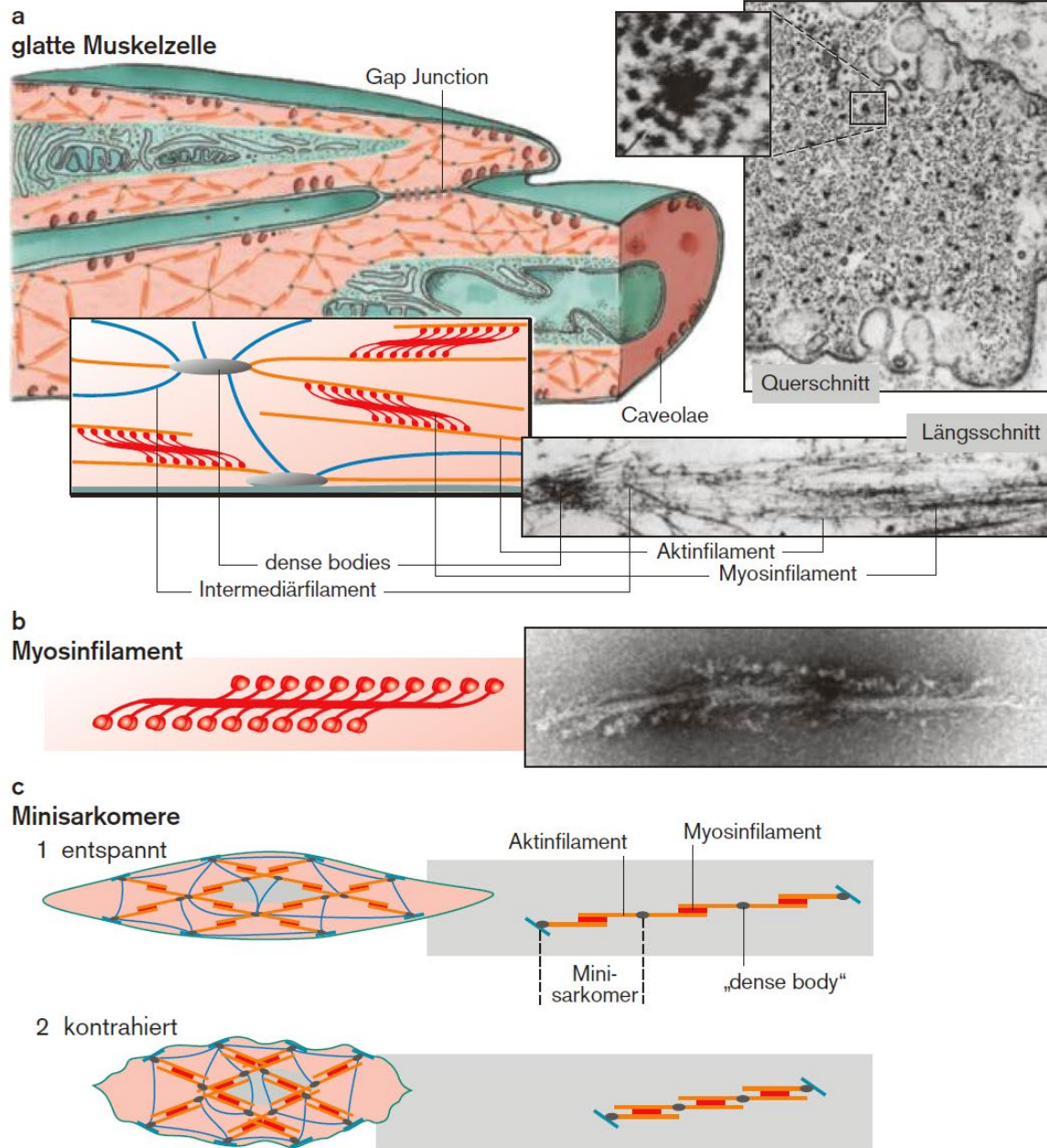


Abb.4.16 Organisation von Aktin- und Myosinfilamenten in glatten Muskelzellen.

a Glatte Muskelzellen mit Gap Junctions und Anordnung der Aktin- und Myosinfilamente im Längs- und Querschnitt. (EM Bilder modifiziert nach Ashton FT, Somlyo AV, Somlyo AP. The contractile apparatus of vascular smooth muscle: intermediate high voltage stereo electron microscopy. J Mol Biol. 1975; 98: 17–29 und Bond M, Somlyo AV. Dense bodies and actin polarity in vertebrate smooth muscle. J Cell Biol. 1982; 95: 403–413)

b Schema und EM-Bild eines Myosinfilaments mit seitenpolarer bzw. antiparalleler Anordnung der Myosinmoleküle. (modifiziert nach Bond M, Somlyo AV. Dense bodies and actin polarity in vertebrate smooth muscle. J Cell Biol. 1982; 95: 403–413)

c Organisation von Aktin- und Myosinfilamenten in Minisarkomeren, deren Anordnung in glatten Muskelzellen und Mechanismus der Zellverkürzung über Annäherung der *dense bodies* durch Gleiten der Aktinfilamente entlang der Myosinfilamente (nach [25]).

a Querbrückenzyklus beim glatten Muskel

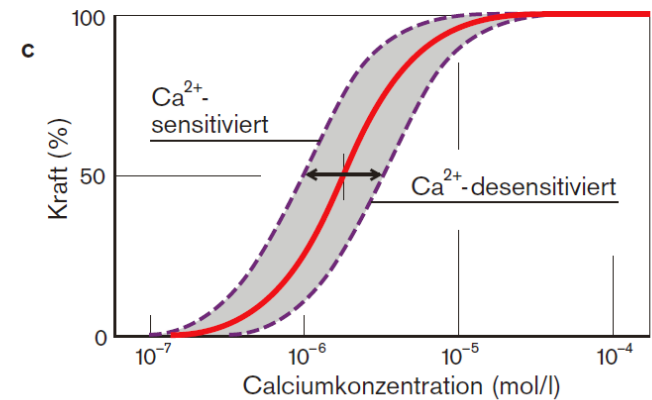
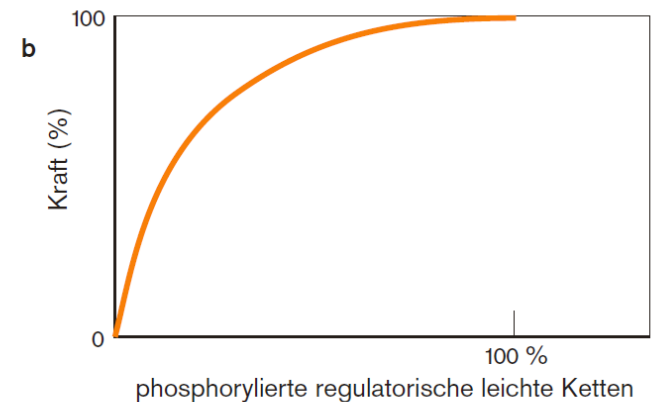
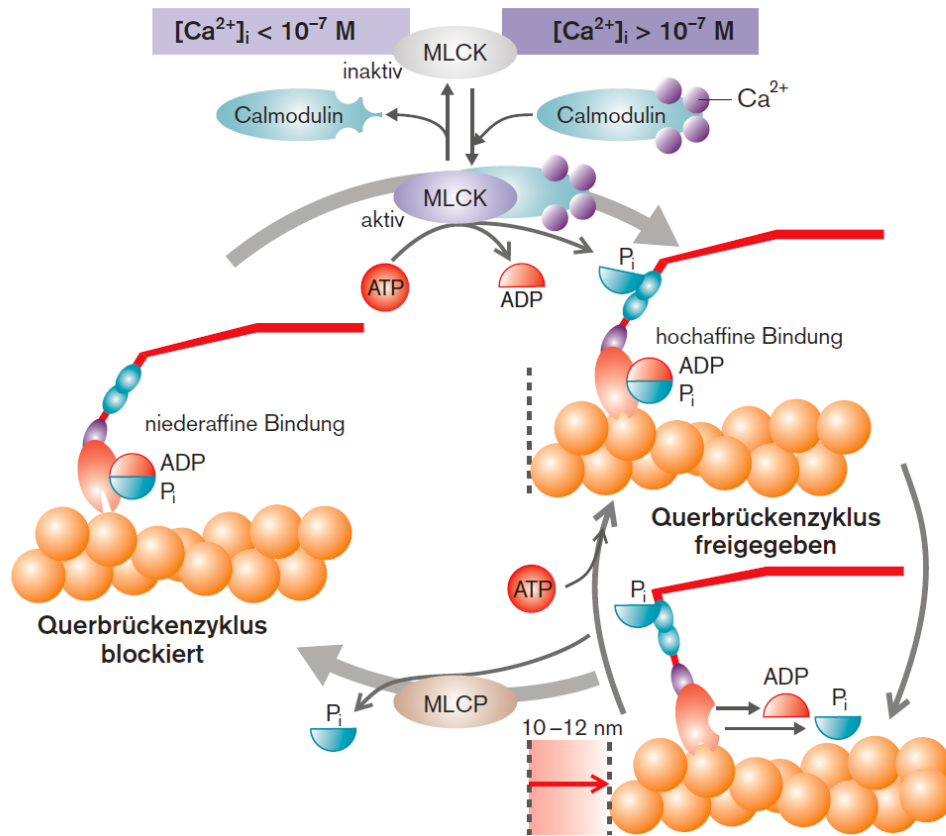
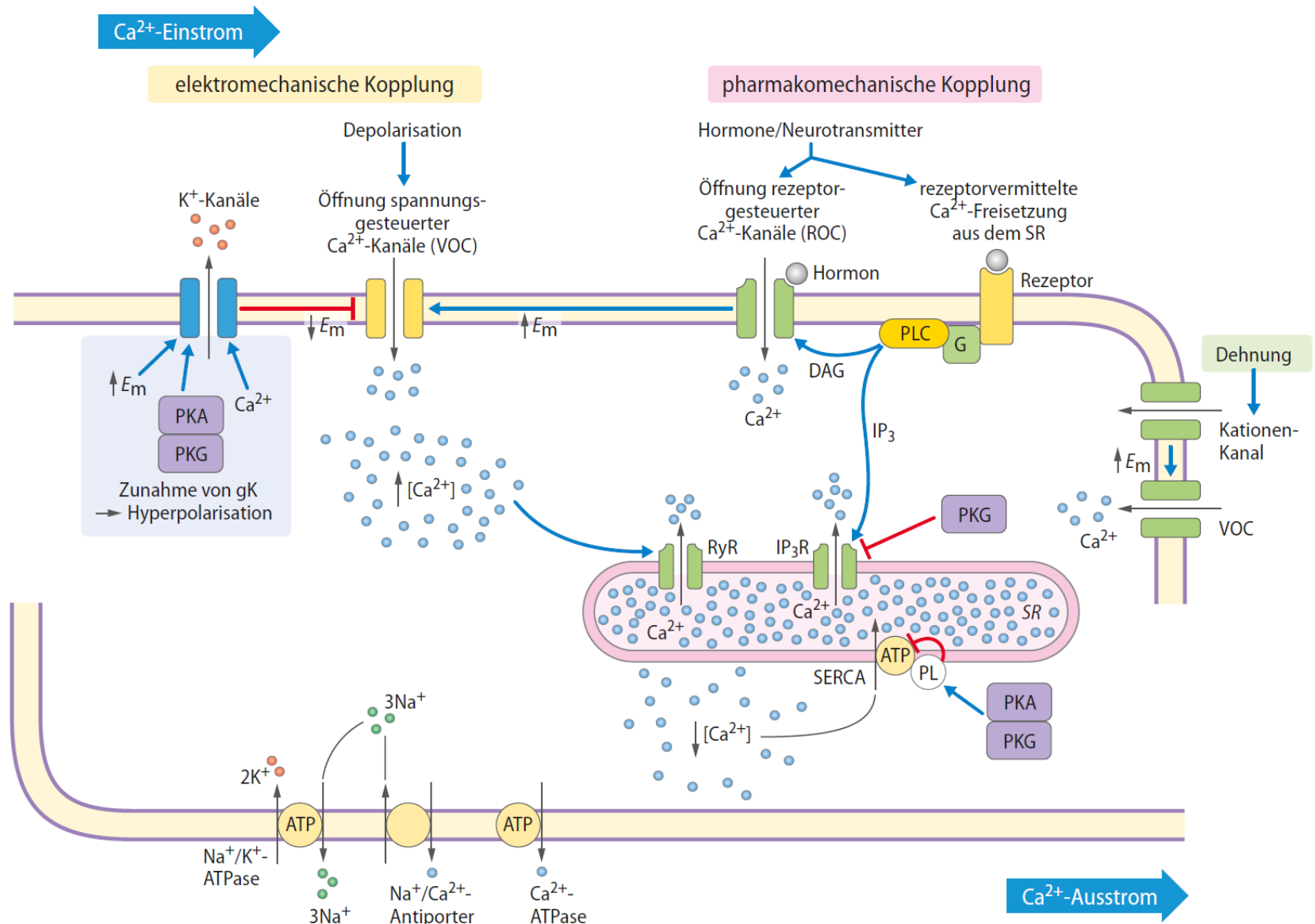


Abb.4.17 Regulation des Querbrückenzyklus beim glatten Muskel.

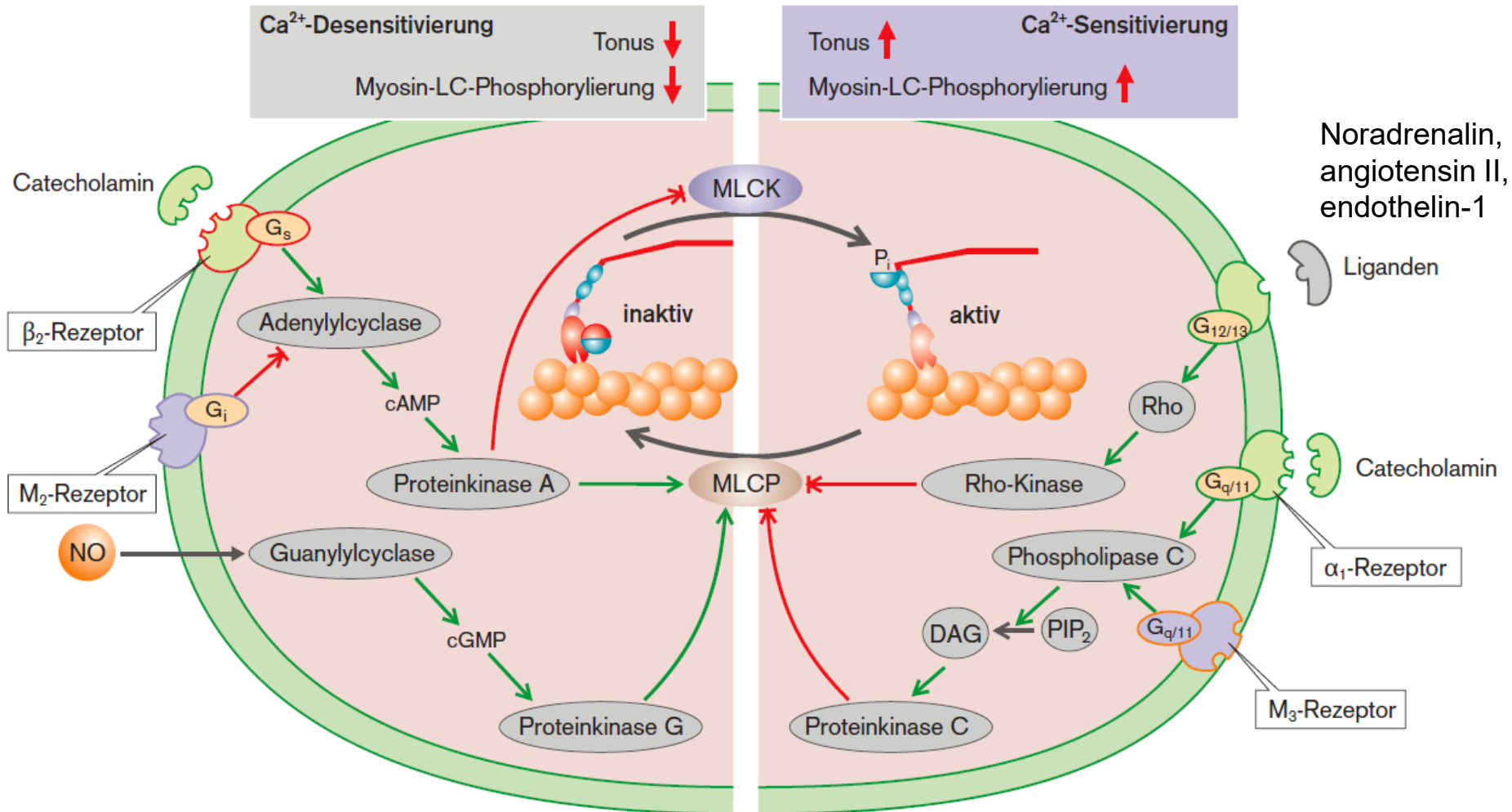
- a** Schema der Regulation auf Querbrückenebene. Mit dephosphorylierter regulatorischer leichter Kette kann sich der Myosinkopf des glatten Muskels nicht hochaffin an Aktin anlagern. Der Querbrückenzyklus ist blockiert, und der glatte Muskel dementsprechend relaxiert. Ca^{2+} -Aktivierung führt über den $(Ca^{2+})_4$ -Calmodulin-Komplex, Aktivierung der Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK) und Phosphorylierung der regulatorischen leichten Kette des glattmuskulären Myosins zur Freigabe des Querbrückenzyklus. Erschlaffung bei Dephosphorylierung der regulatorischen leichten Kette durch die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase (MLCP). Bei $[Ca^{2+}] < 10^{-7} \text{ mol/l}$ resultiert eine Dissoziation von Ca^{2+} aus dem $(Ca^{2+})_4CaM$ -Komplex und Inaktivierung der MLCK. Die Aktivität der MLCP überwiegt.
- b** Beziehung zwischen aktiver Kraft und Phosphorylierungsgrad der regulatorischen leichten Ketten.
- c** Kraft-Calcium-Kurve des glatten Muskels. Auswirkung einer Aktivierung oder Hemmung von MLCK oder MLCP. Linksverschiebung der Kraft-Calcium-Kurve bedeutet Ca^{2+} -Sensitivierung bei verstärkter Phosphorylierung der regulatorischen leichten Ketten, Rechtsverschiebung entspricht Ca^{2+} -Desensitivierung bei verminderter Phosphorylierung. Bei unveränderter Ca^{2+} -Konzentration wird bei Ca^{2+} -Sensitivierung eine höhere Kraft entwickelt, bei Ca^{2+} -Desensitivierung eine geringere (modifiziert nach [3]).

III.2 Erregungs-Kontraktions-Kopplung und Relaxation



III.2

Kalzium-Sensitivierung und Desensitivierung des kontraktiles Apparates



Geruchssinn

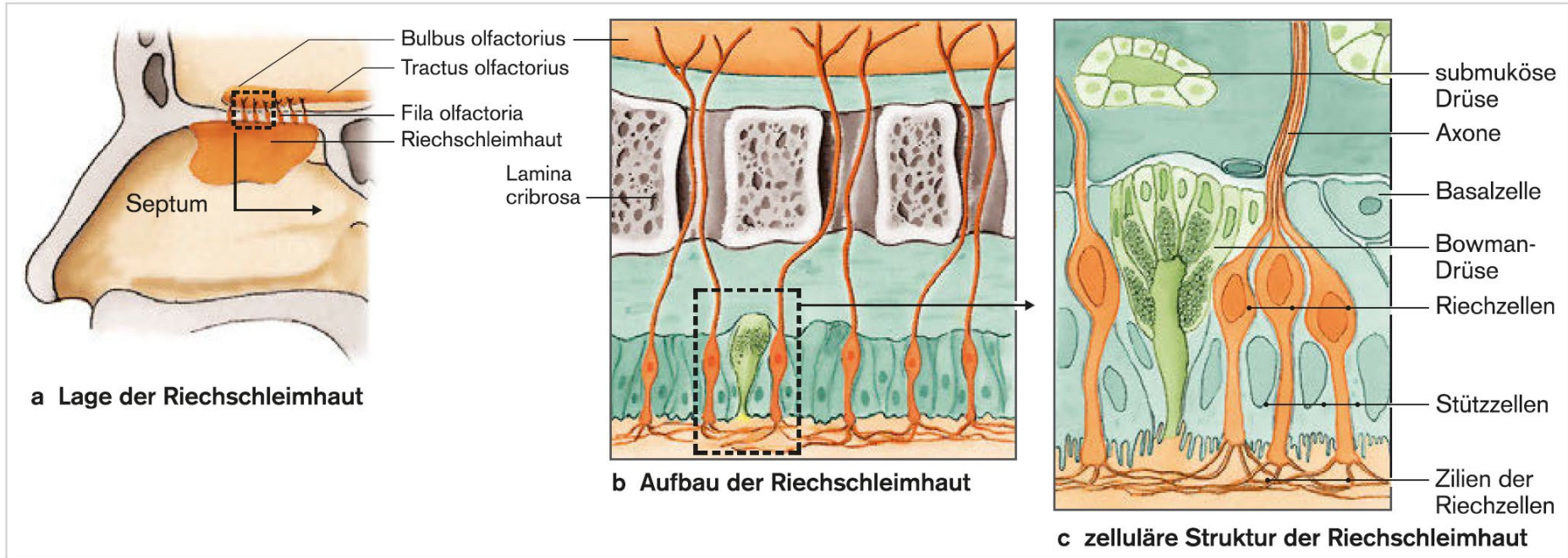
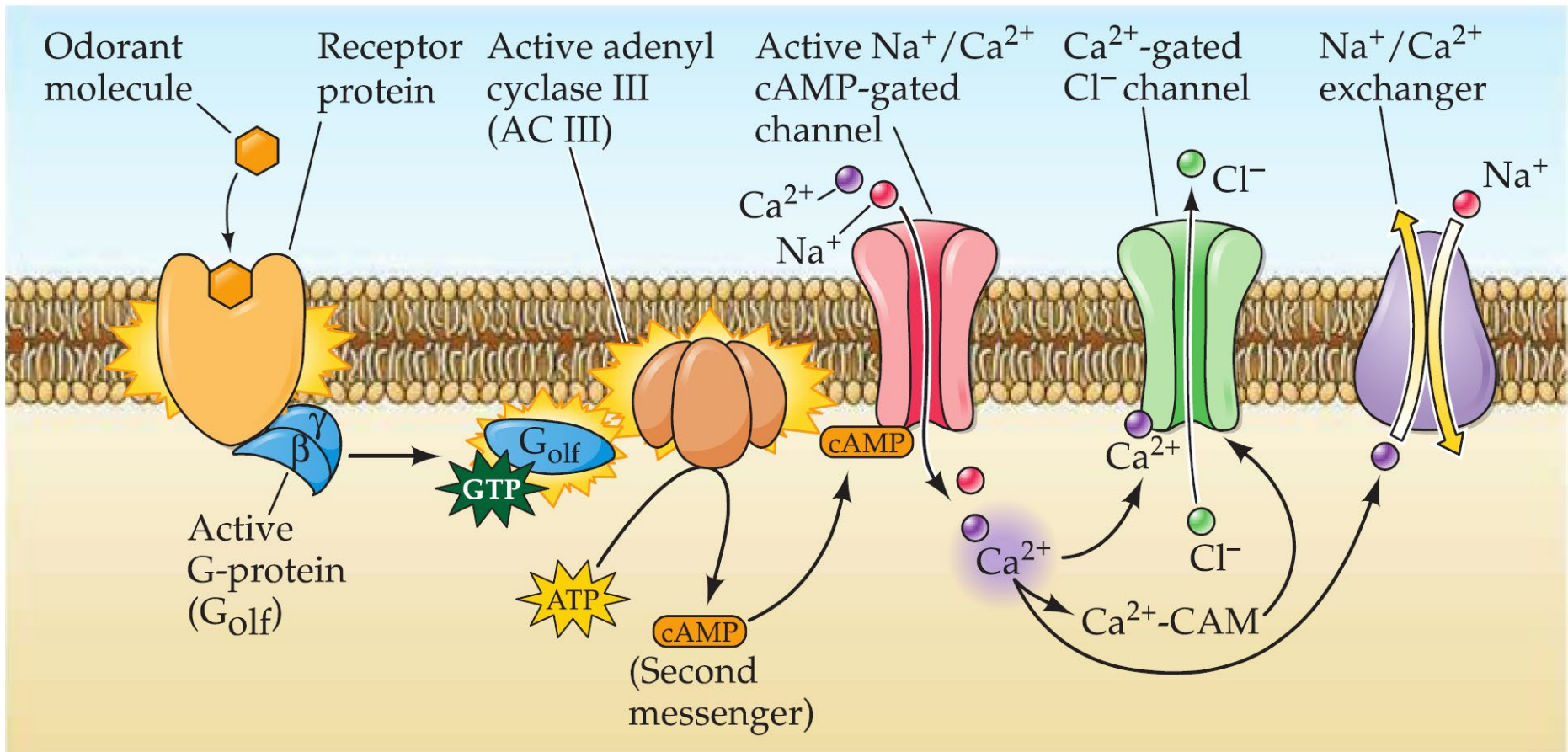
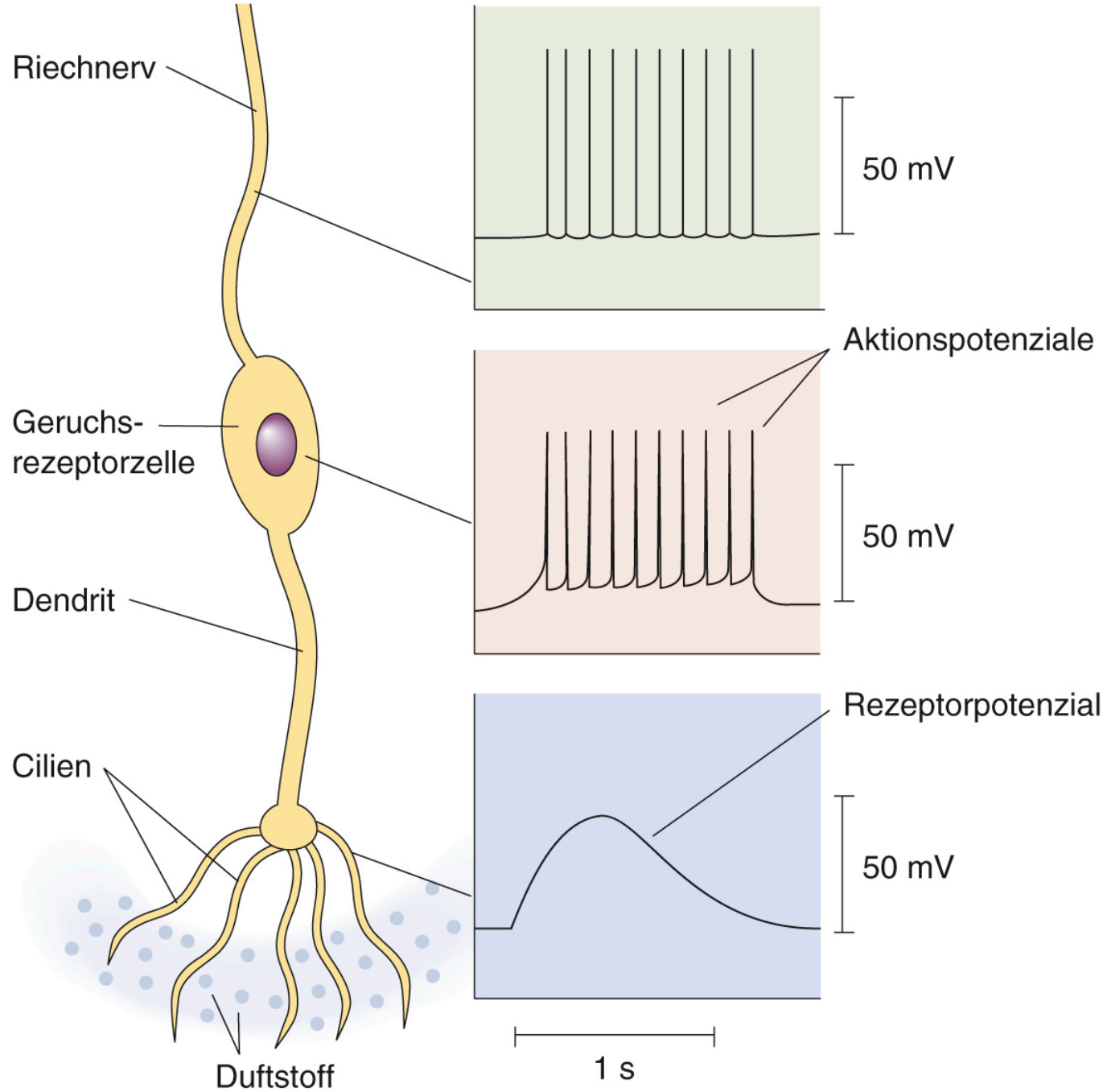


Abb.21.5 Lage und Aufbau der Riechschleimhaut.

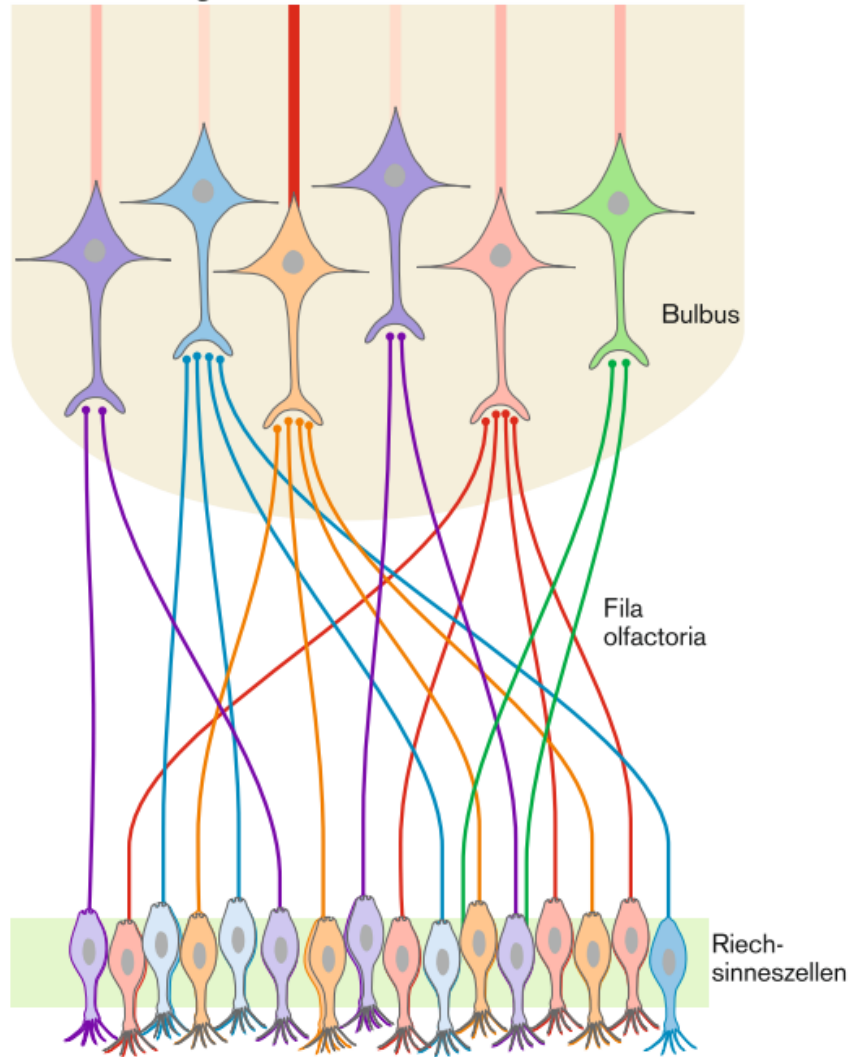
Mechanismen der Geruchstransduktion



III.3



a Musterbildung



b Aufbau eines Glomerulus

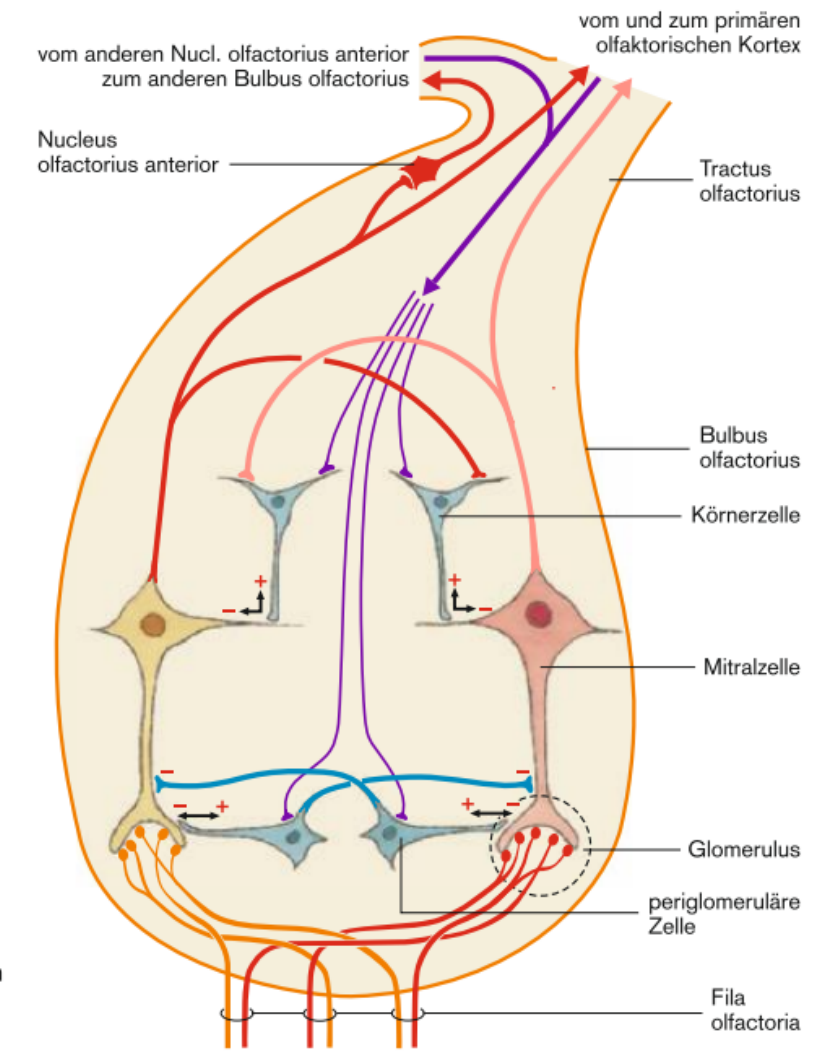


Abb.21.7 Musterbildung und Verschaltung des neuronalen Netzwerkes im Bulbus olfactorius.

- a** Verstreut liegende Riechsinneszellen mit gleicher Rezeptorspezifität projizieren in gleiche Glomeruli. Die Aktivität der Fasern des Tractus olfactorius bildet ein komplexes Muster, welches die unterschiedlich starke Aktivierung der Glomeruli widerspiegelt.
- b** Afferente Verschaltung und laterale Hemmung im Glomerulus. Die apikalen Dendriten der Mitralzellen erhalten Afferenzen vieler gleichartiger Sinneszellen. Die laterale Hemmung durch Körner- und periglomeruläre Zellen wird teilweise über dendro-dendritische Synapsen vermittelt. Büschelzellen sind zur Vereinfachung nicht eingezeichnet.

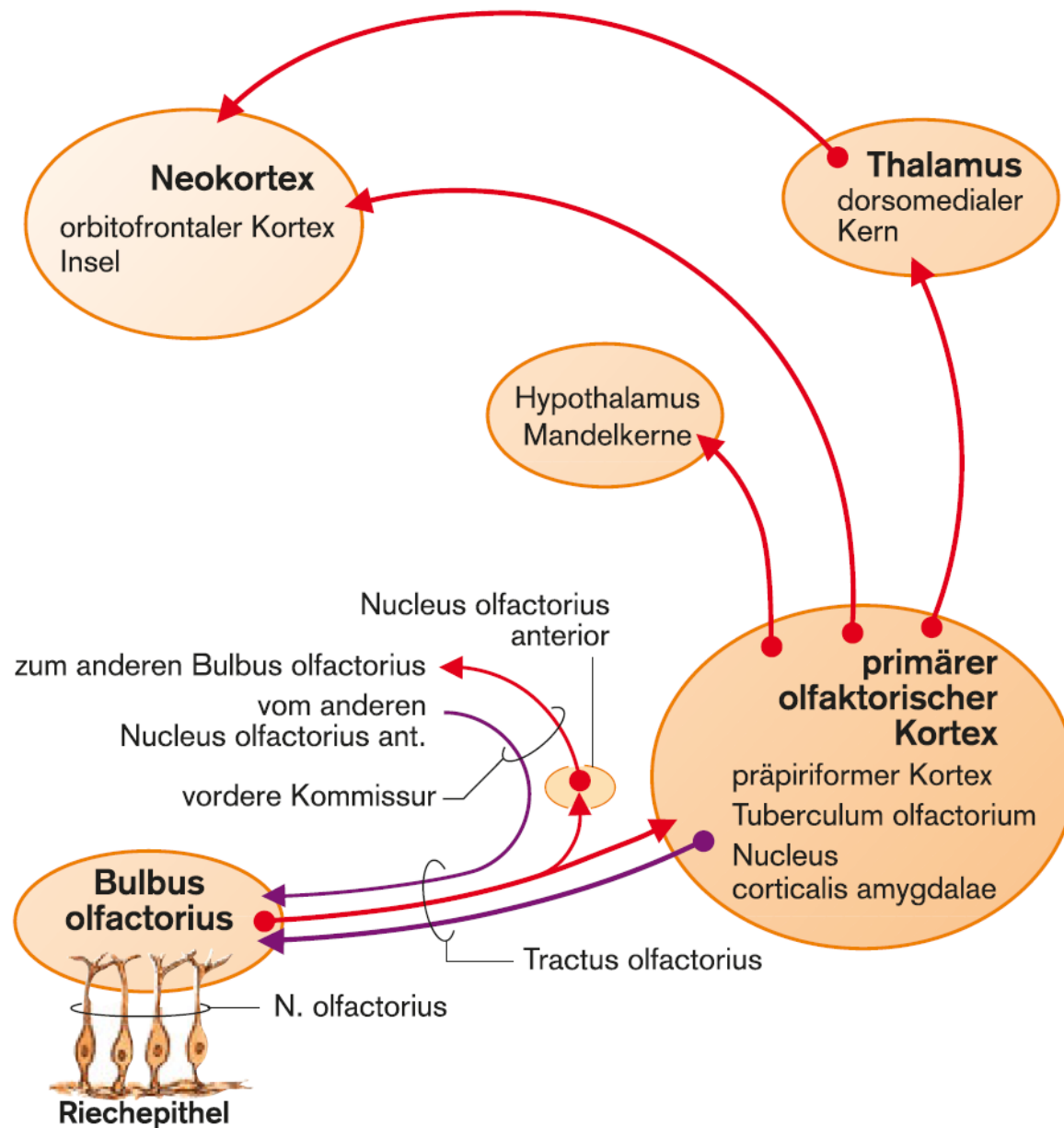
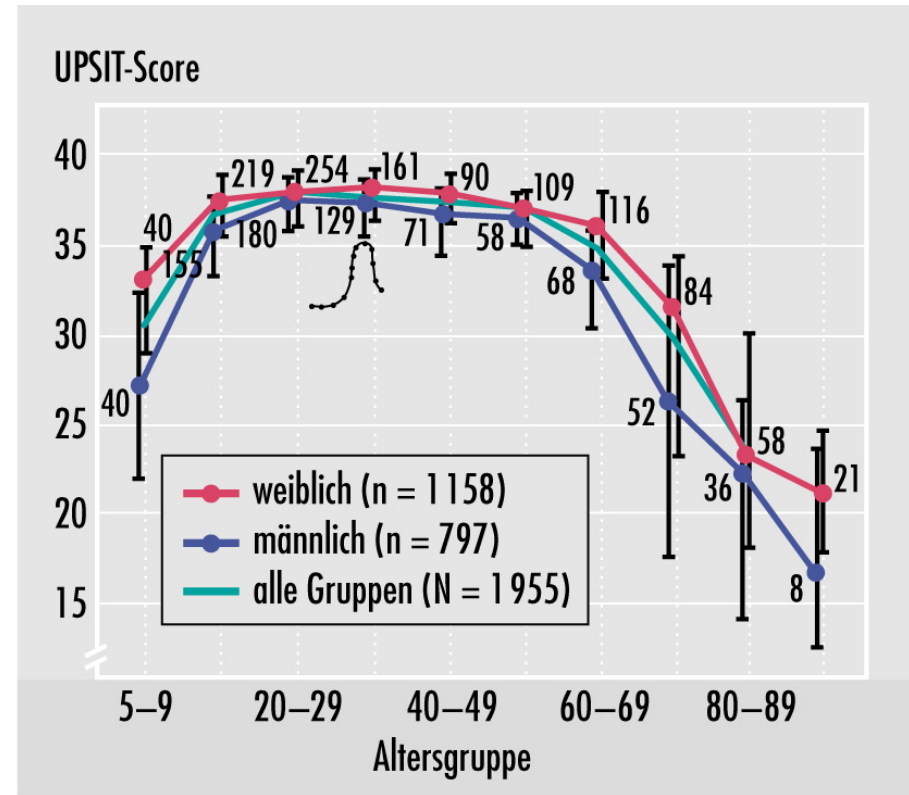


Abb. 21.8 Struktur der Riehbahn im zentralen Nervensystem.

Beeinträchtigungen des Riechvermögens

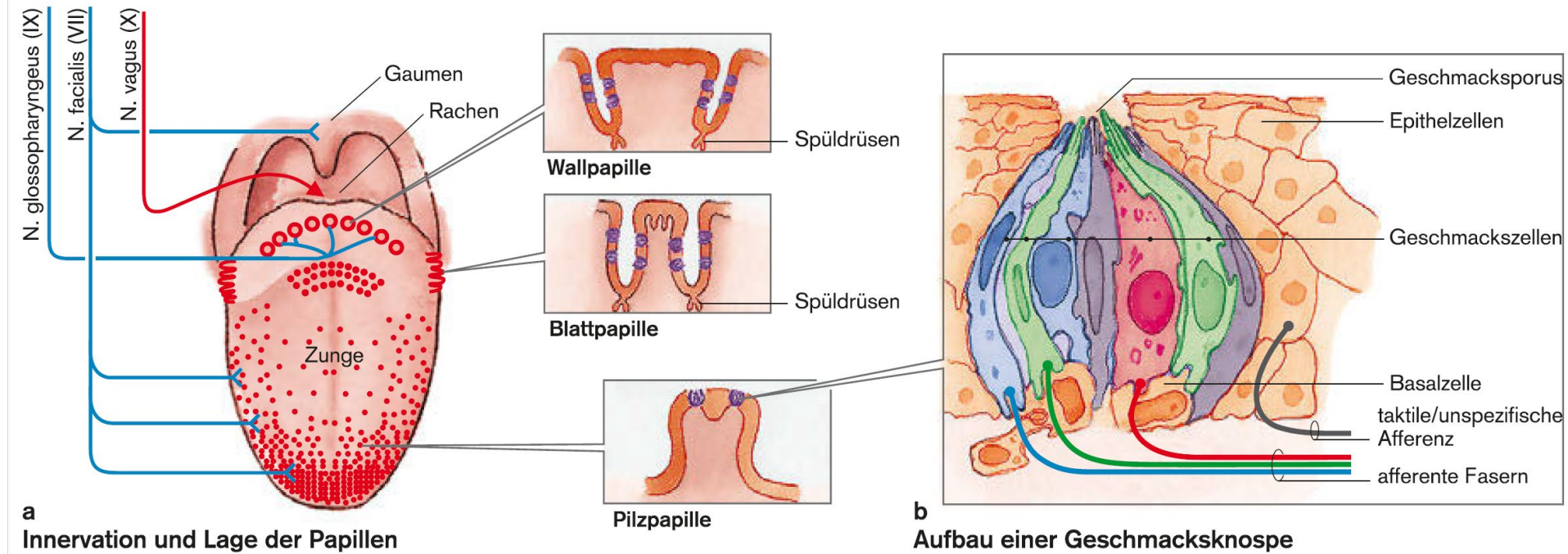
Mögliche Ursachen einer Hyposmie/Anosmie:

- Schwellung der Nasenschleimhaut
- Schädigung des Riechepithels (z.B. COVID-19, Virus-Grippe-Anosmie, Nasensprays)
- Abriss der Fila olfactoria oder Kontusionen des Bulbus olfactorius bei einem Schädel-Hirn-Trauma
- Neurologische und neurodegenerative Erkrankungen, z. B. multiple Sklerose, Morbus Alzheimer und vor allem Morbus Parkinson (Hyposmie kann bereits nachgewiesen werden, bevor andere neuronale Defekte auftreten (frühe Biomarker))
- Atrophie des Riechepithels mit zunehmendem Alter (Presbyosmie)
- Channelopathien (z. B. $Na_v1.7$)



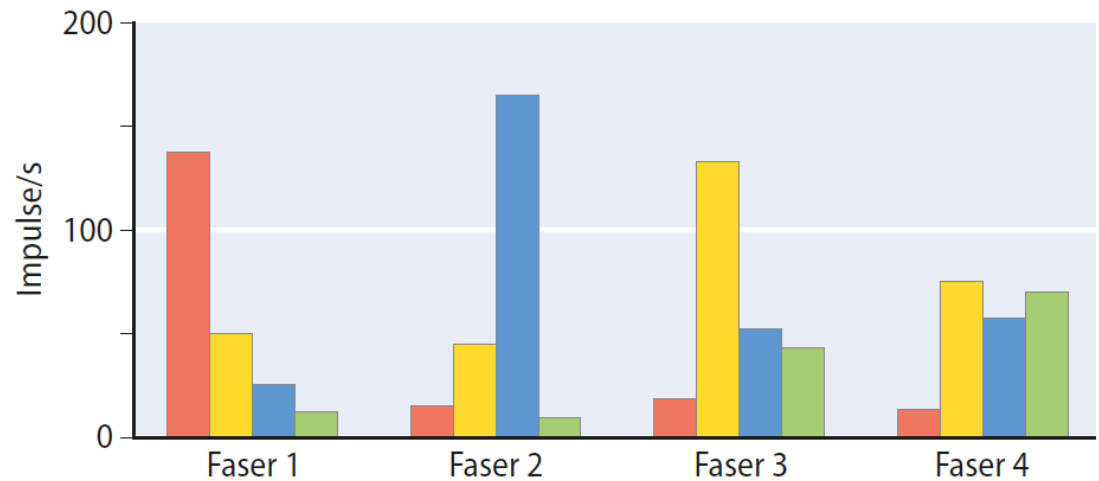
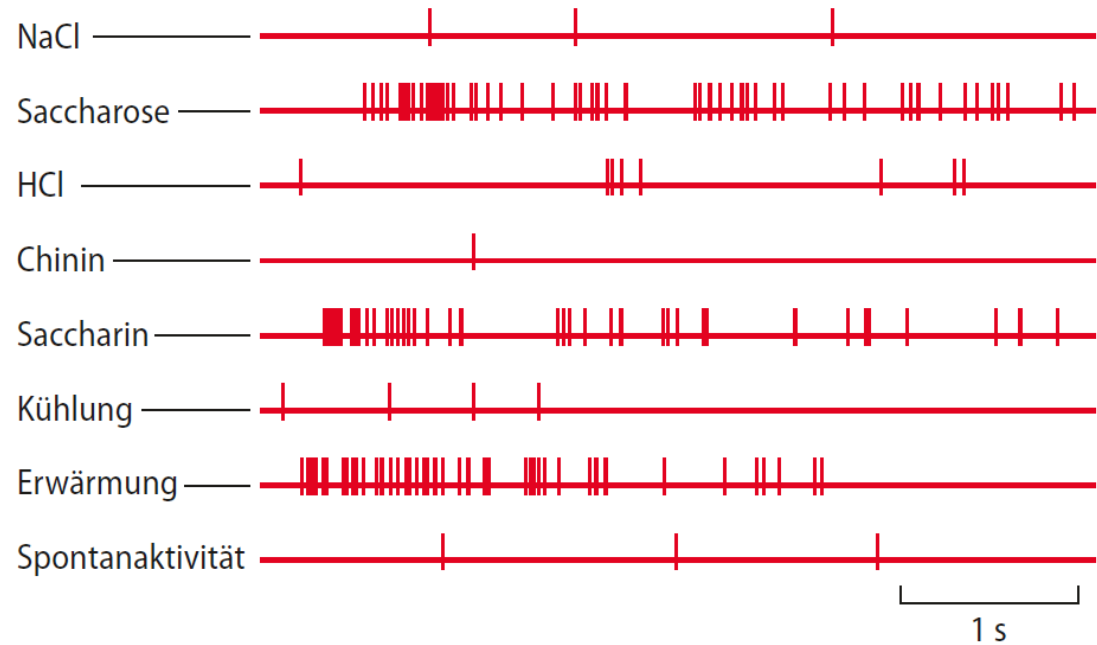
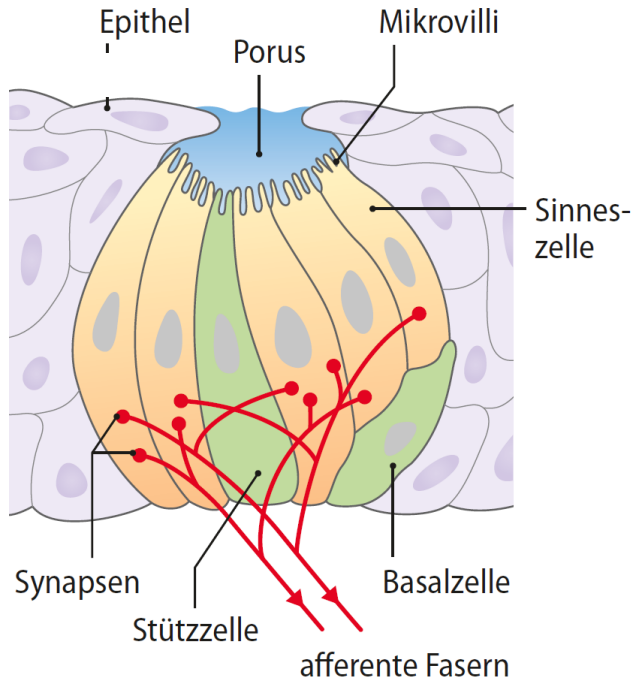
Altersabhängige Veränderung des Riechvermögens; UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test.

Geschmackssinn



III.4

Periphere Signalverarbeitung



Reizlösungen

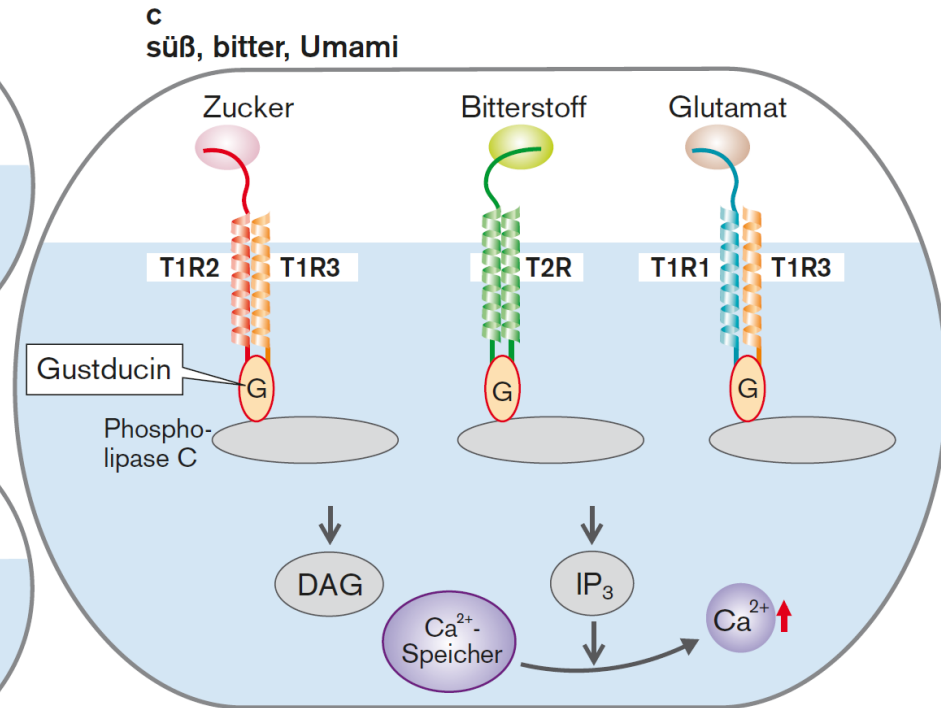
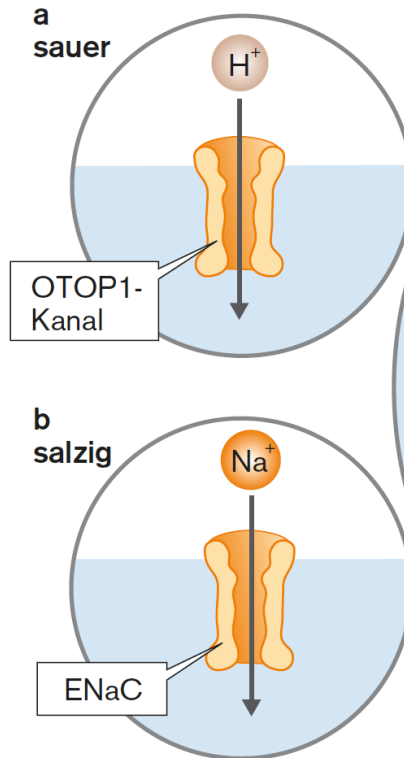
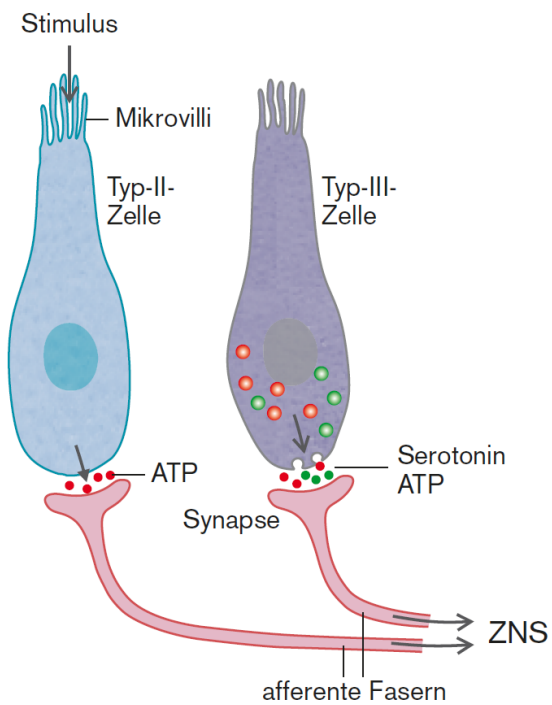
Saccharose (süß)

Natriumchlorid (salzig)

Salzsäure (sauer)

Chininsulfat (bitter)

III.4



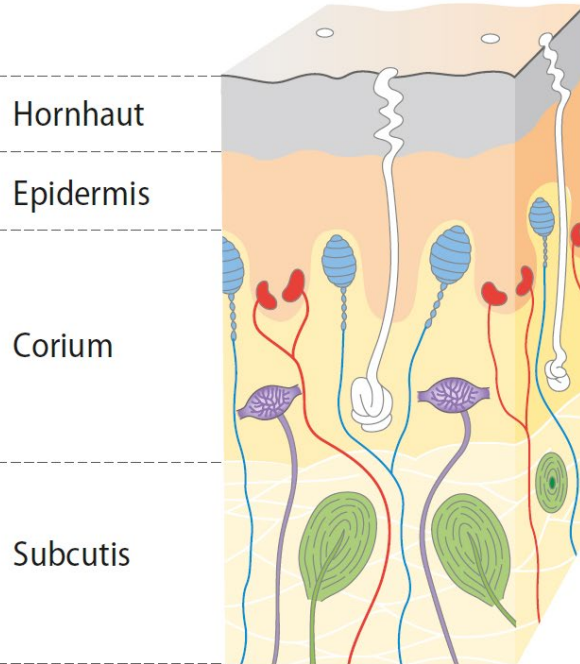
Lage und Kerngebiete der Geschmacksbahn im ZNS



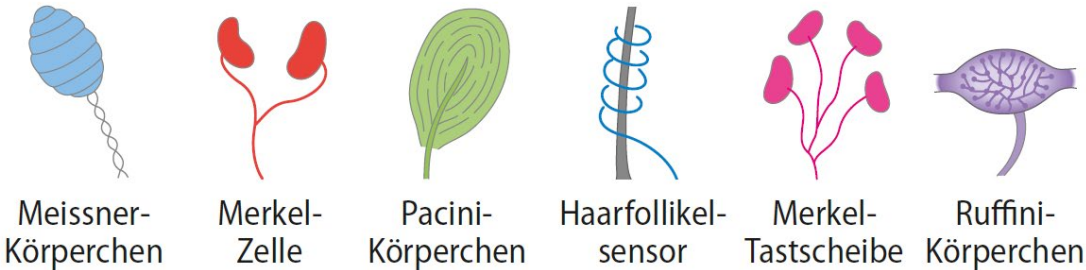
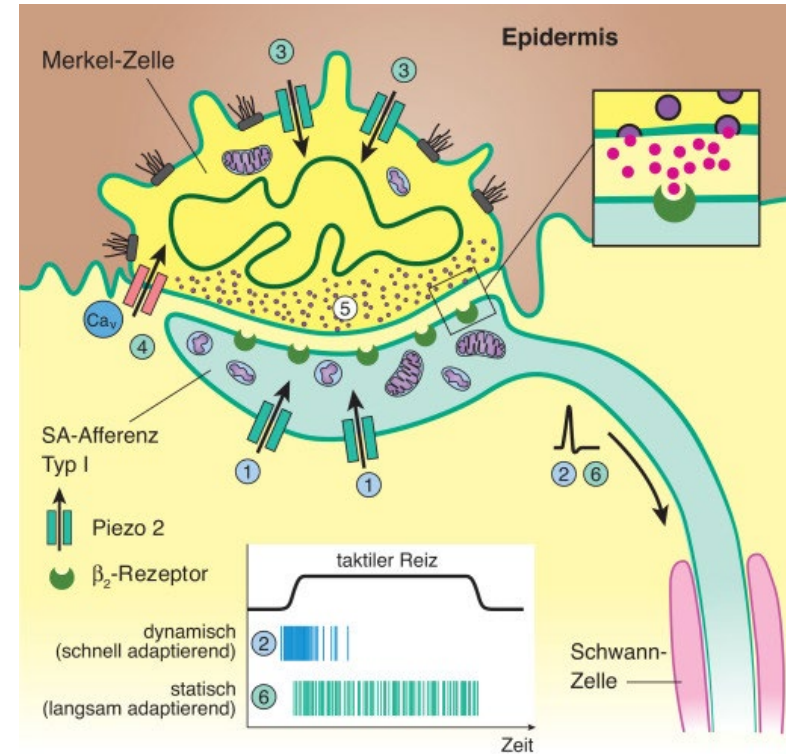
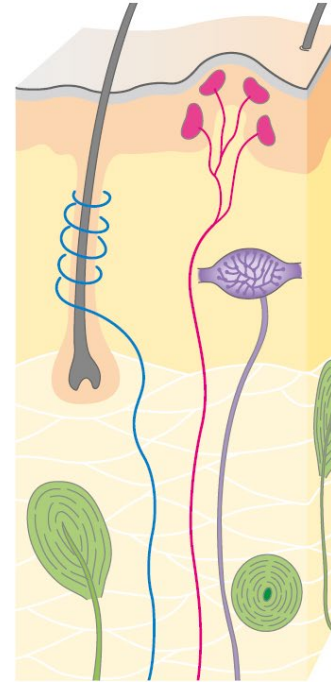
III.5

Tast- und Temperatursinn

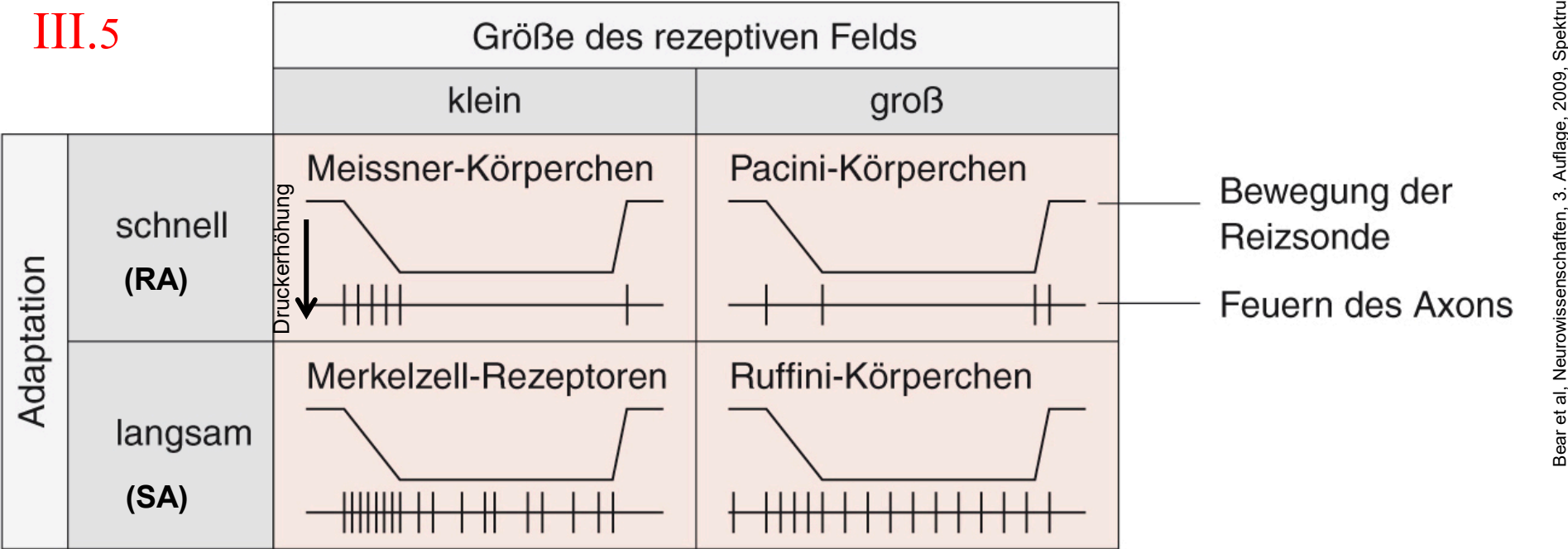
a unbehaarte Haut



b behaarte Haut

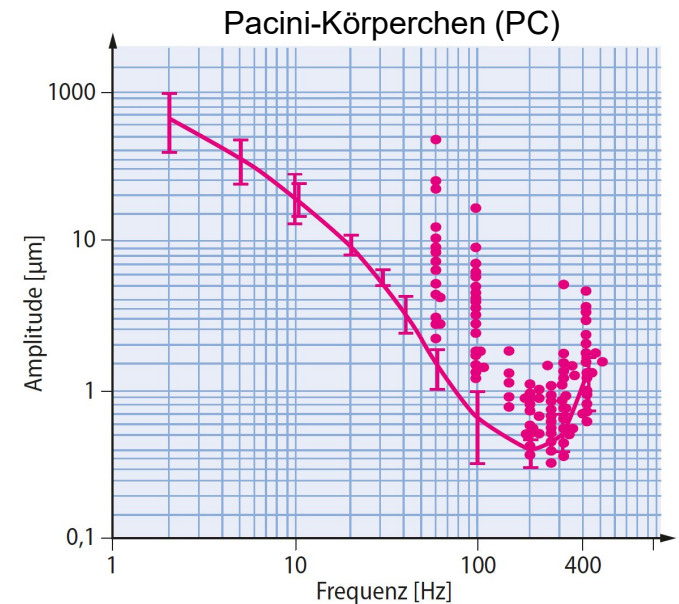
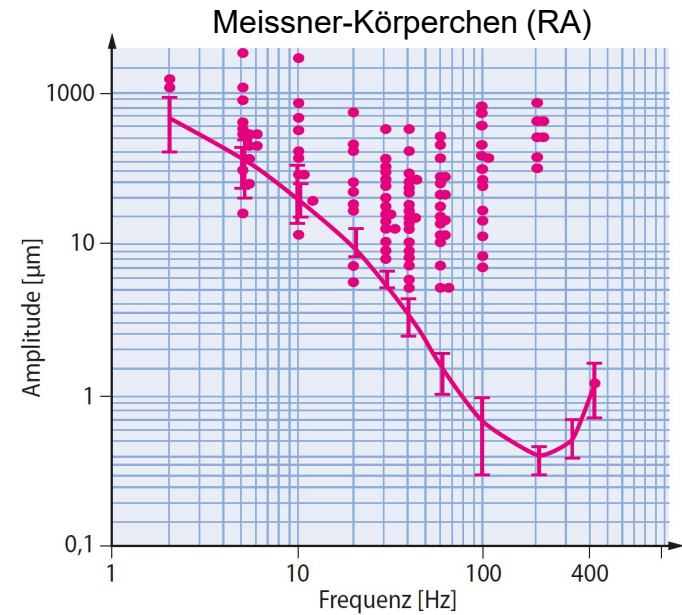
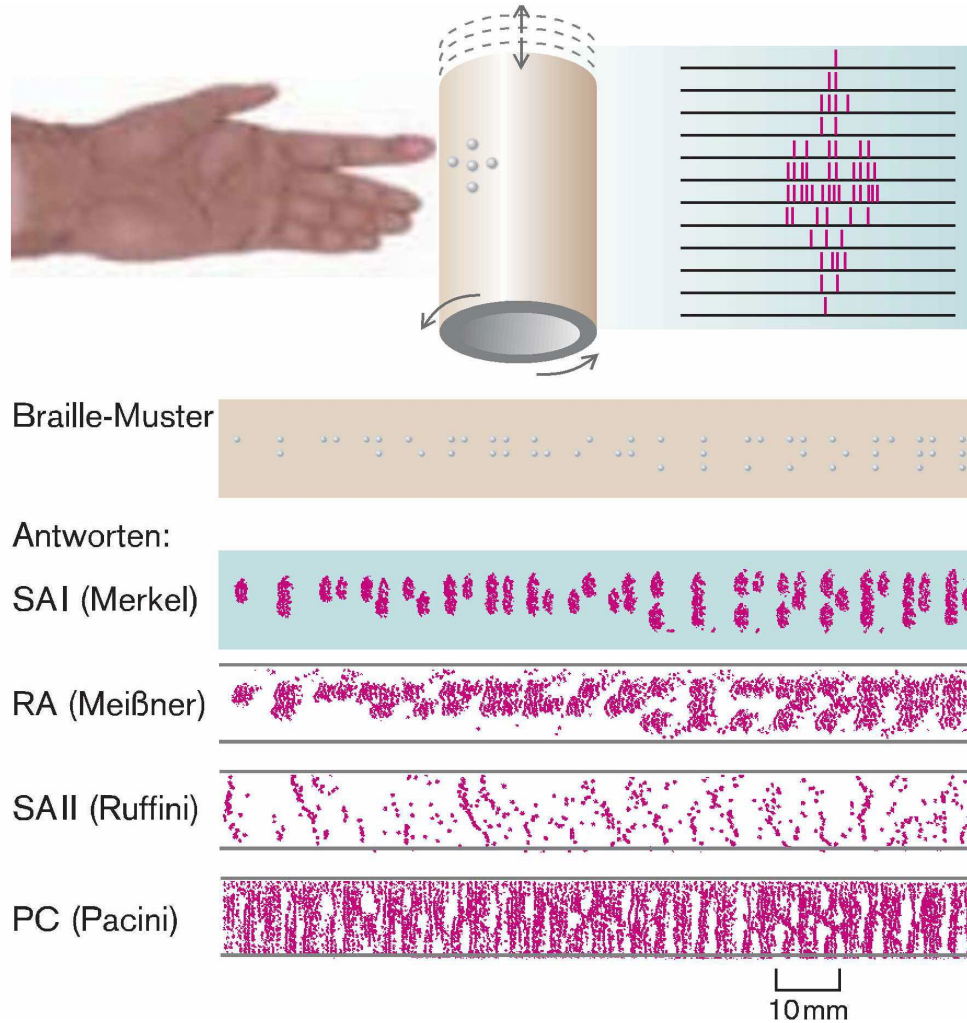


III.5



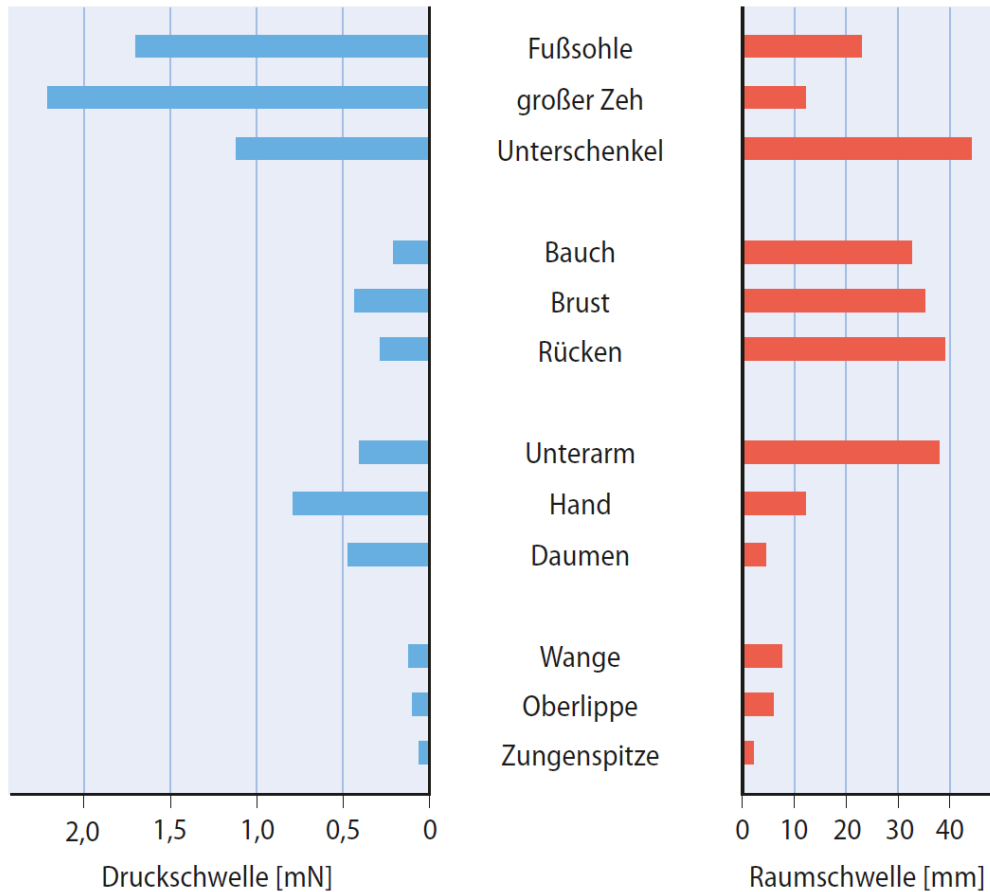
17.3 Spezialisierte Mechanosensoren der Leistenhaut						
Name	Lage	Adaptation	Typ	adäquater Reiz	rezeptives Feld	
oberflächliche Mechanosensoren:						
Merkel'sche Tastscheiben	Epidermis (Stratum basale)	langsam	SA I	Druck (<i>senkrecht</i> zur Hautoberfläche)	klein Ø 3 mm	
Meissner'sche Körperchen	Dermis (Stratum papillare)	schnell	RA	Geschwindigkeit (Änderungen des Drucks bei Berührungen bzw. Positionsänderungen von Gegenständen)		
tiefe Mechanosensoren:						
Ruffini'sche Körperchen	Dermis (Stratum reticulare)	langsam	SA II	Druck bzw. Dehnung (<i>horizontal</i> im Gewebe)	groß ≥ Ø 3 cm	
(Vater-)Pacini'sche Körperchen	Subkutis	sehr schnell	PC	Beschleunigung (besonders bei hochfrequenten Vibrationen)		
SA = slowly adapting (langsam adaptierend), RA = rapidly adapting (schnell adaptierend), PC = Pacinian Corpuscle (sehr schnell adaptierend)						

Aktivierung von Mechanosensoren durch Braille-Muster



III.5

a



b

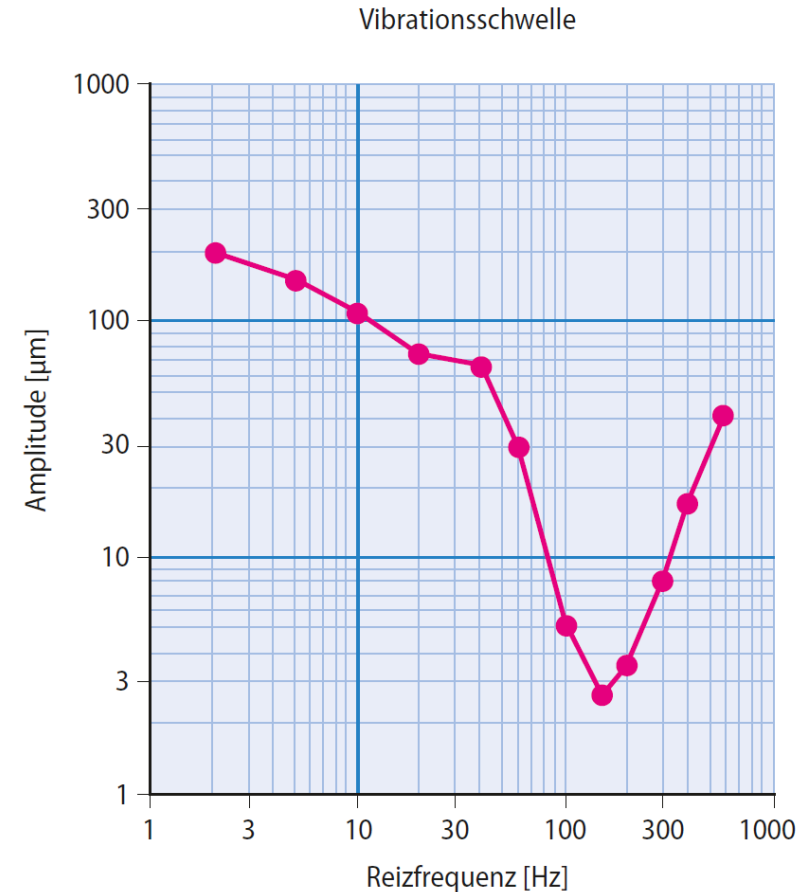


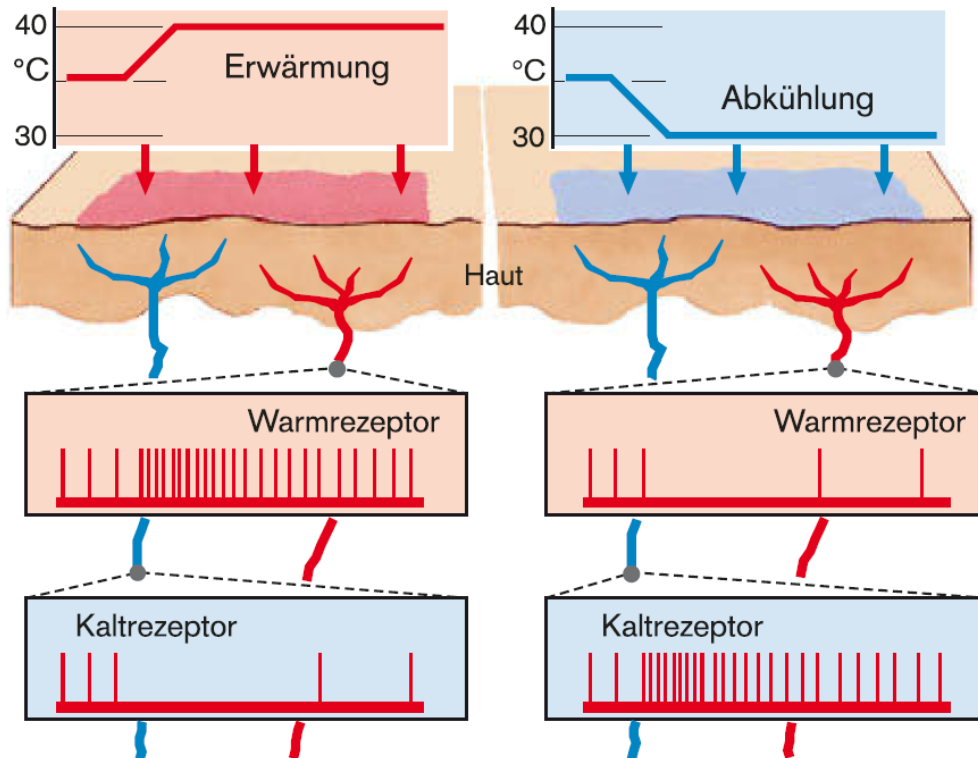
Abb. 50.7a,b Sinnesleistungen der Mechanorezeption. **a** Druckschwelle (**blau**): minimale Krafteinwirkung, die von einer Versuchsperson bemerkt wird; räumliche Unterschiedsschwelle (**rot**): minimaler Abstand

von zwei Kanten eines Gegenstands, die als getrennt wahrgenommen werden. **b** Vibrationsschwelle: minimale Amplitude der Bewegung der Hautoberfläche durch sinusförmige Schwingungsreize verschiedener Frequenz

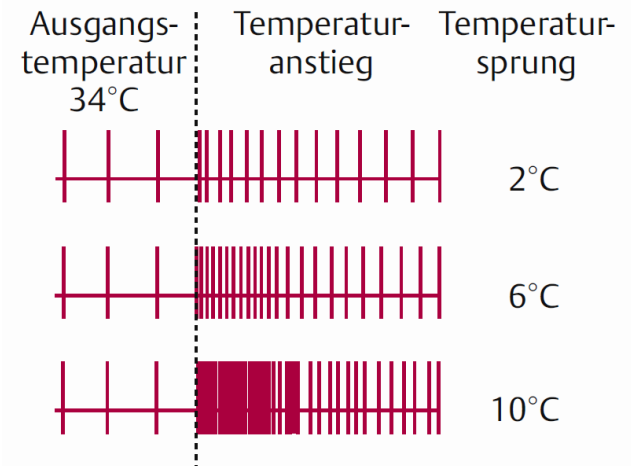
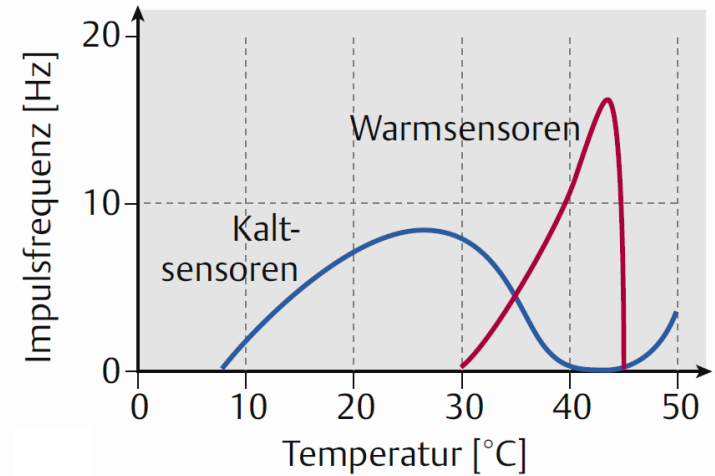
III.5 Temperatursinn

Proportional-Differenzial-Sensoren

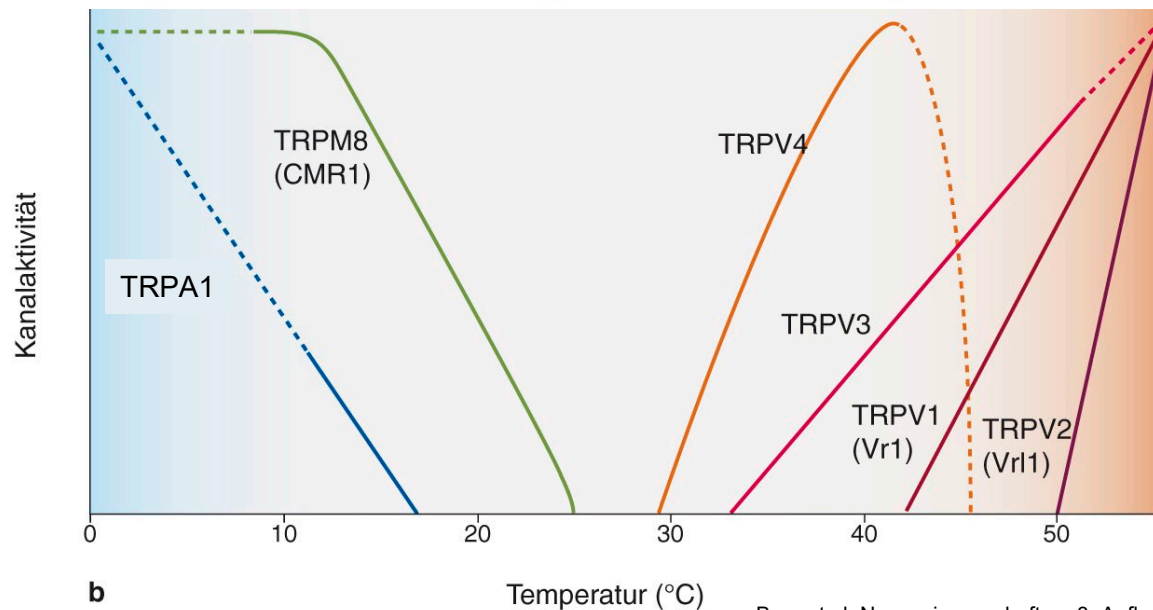
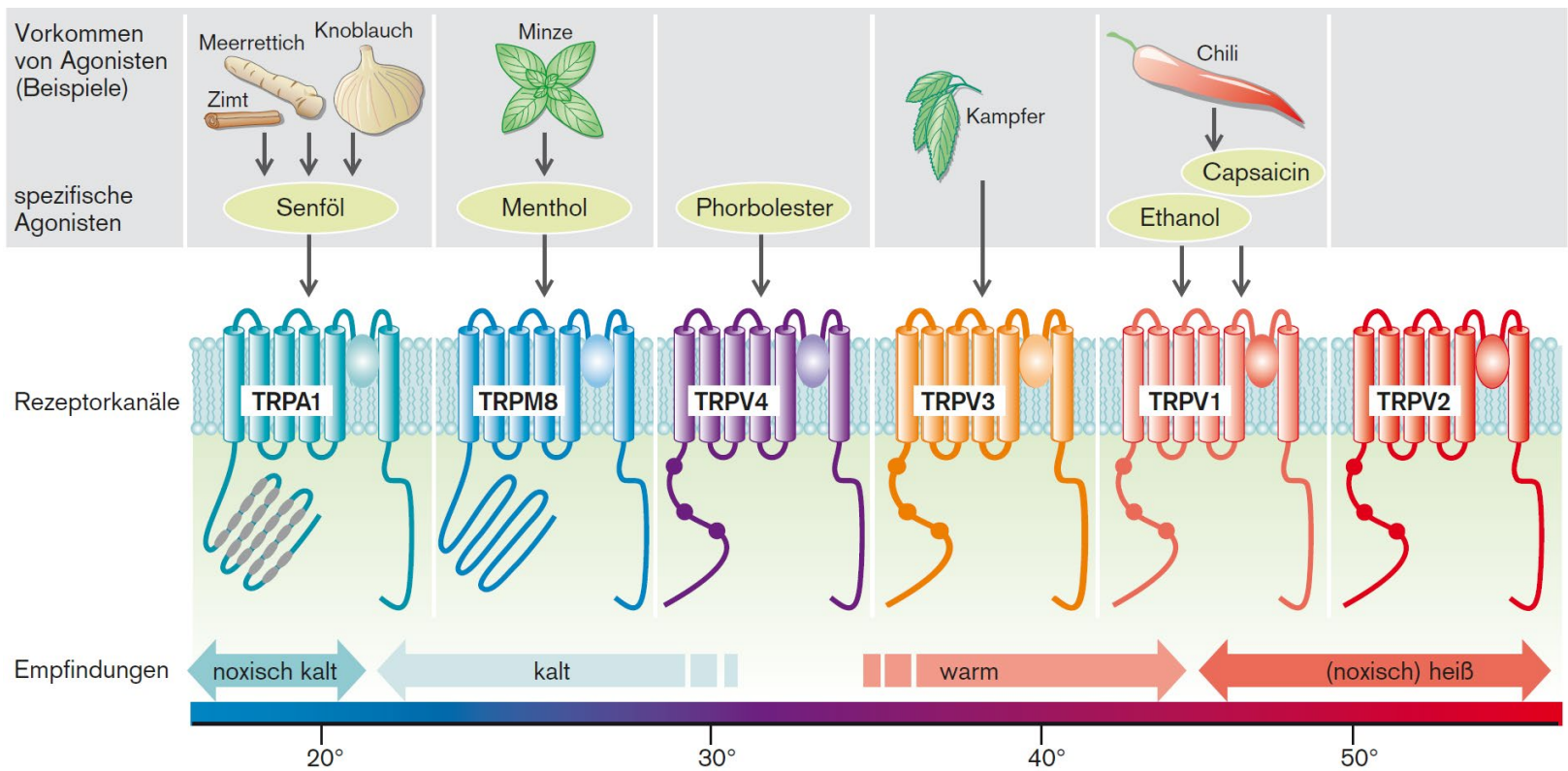
Rezeptorantworten



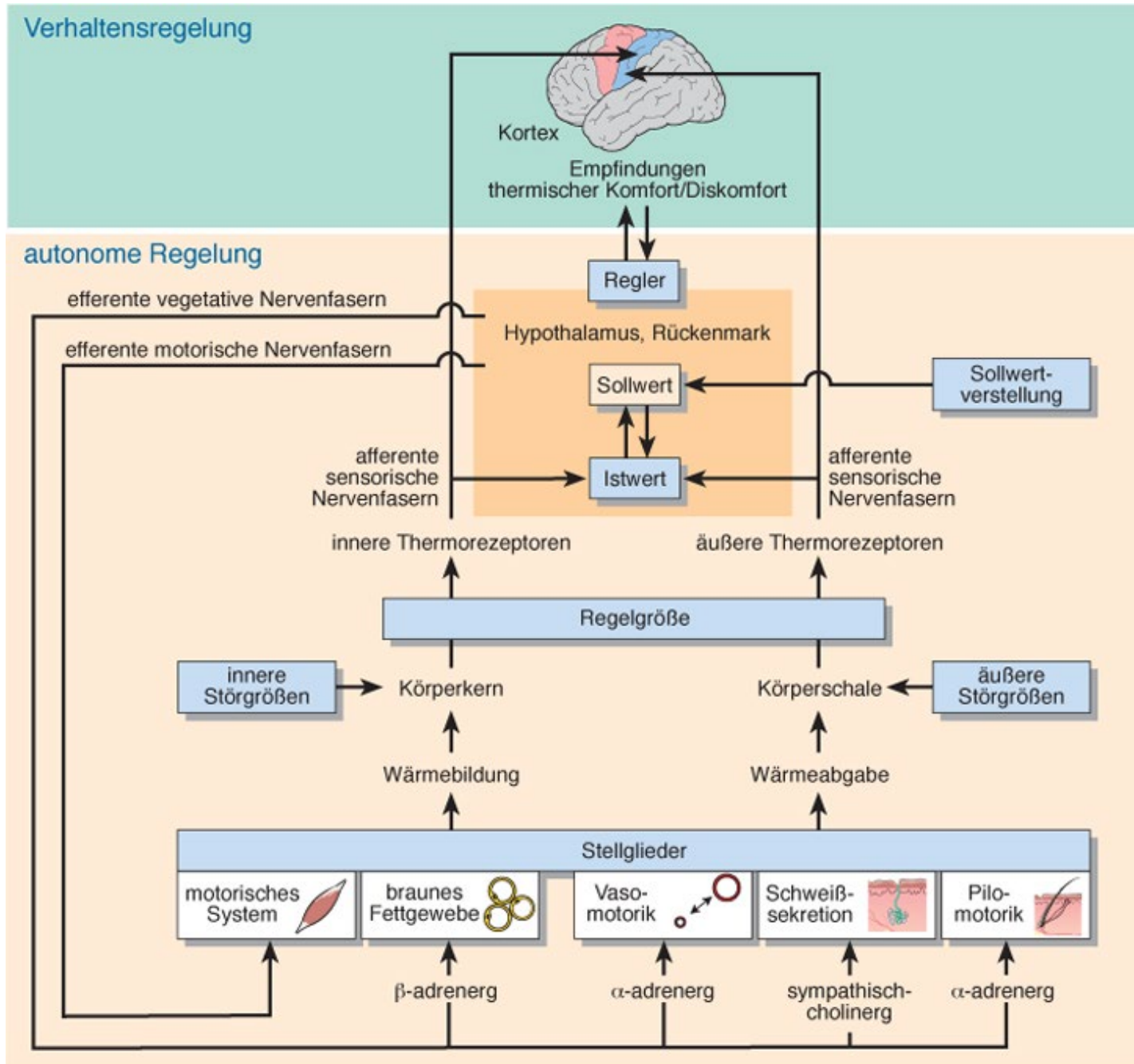
Statische Antworten peripherer Thermorezeptoren



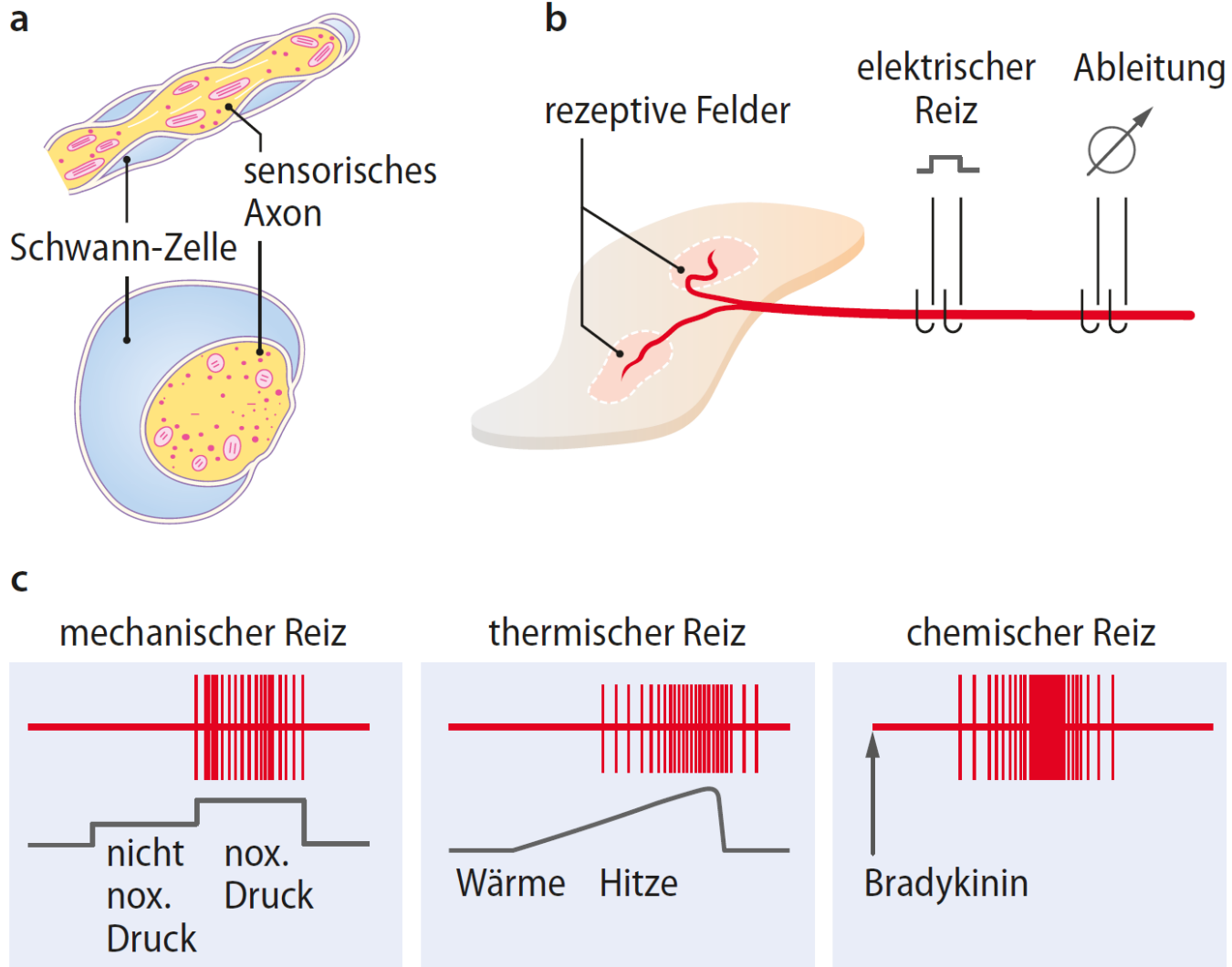
III.5



Temperaturregulation



Nozizeption



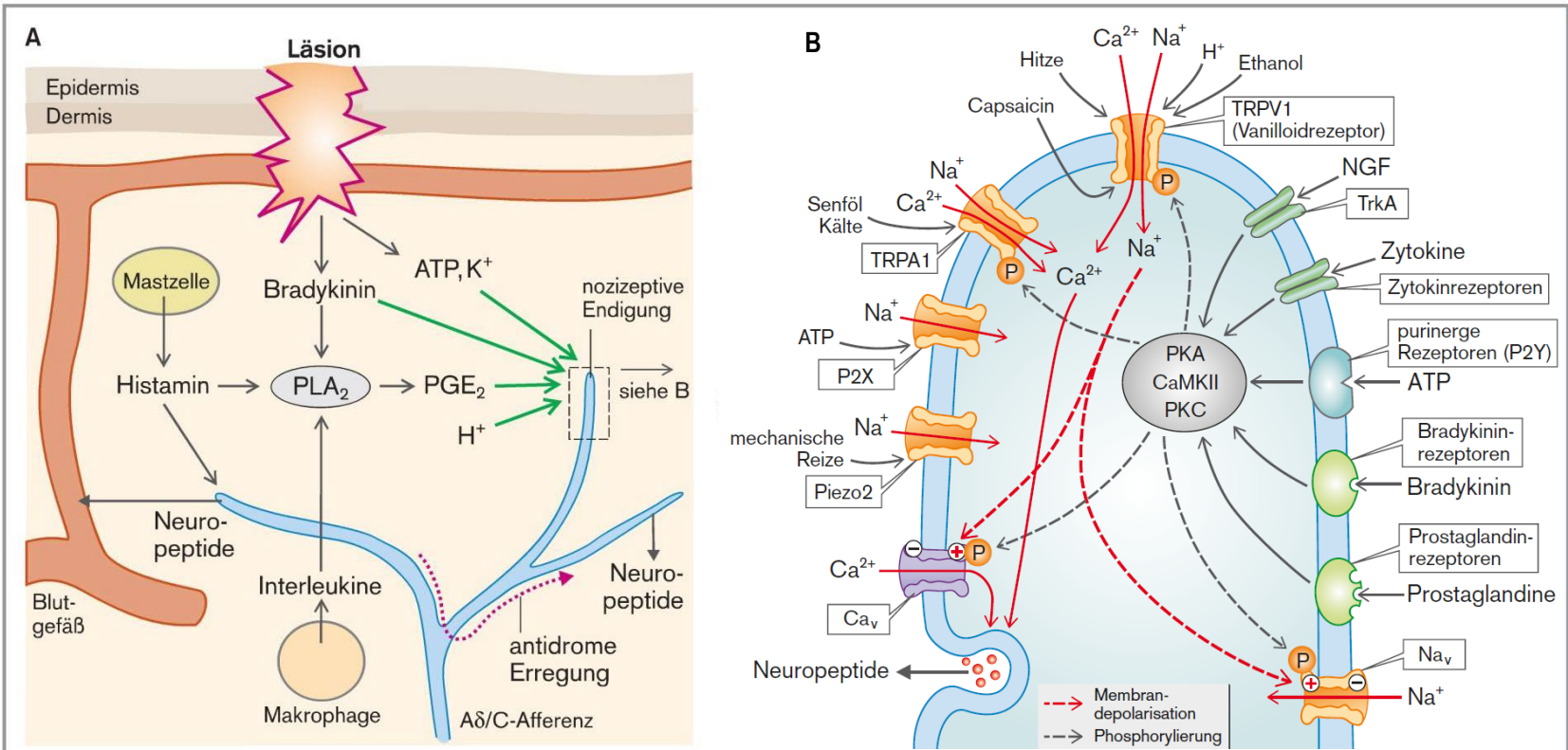
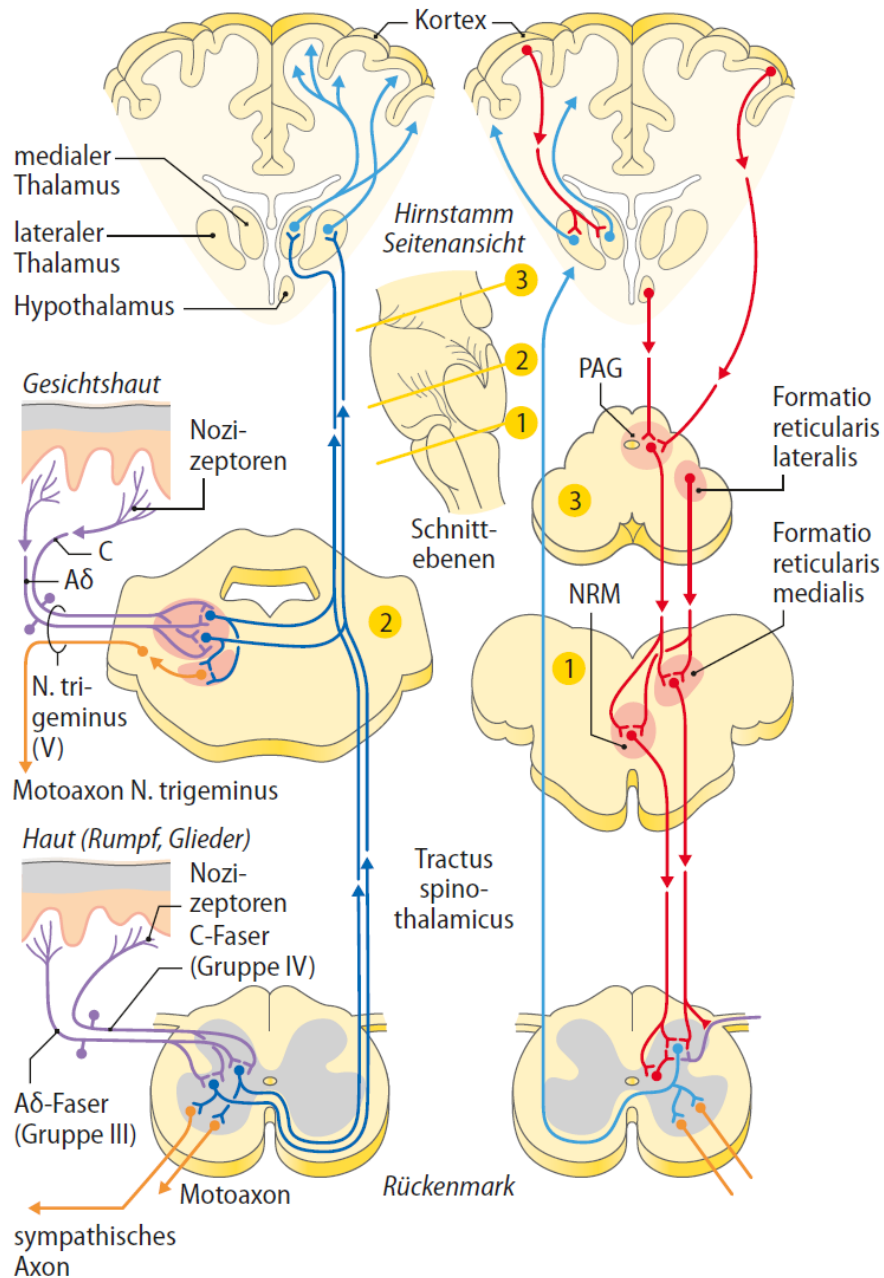


Abb. 20.7 Entstehung noxischer Substanzen bei einer Verletzung und Mechanismen der Nozitransduktion. **A** Durch die Zerstörung der Gewebe entstehen noxische Substanzen wie Bradykinin, das über die Aktivierung der Phospholipase A₂ (PLA₂) die Synthese von Prostaglandinen (hauptsächlich PGE₂) anregt. Diese Entzündungsmediatoren wirken zusammen mit den Protonen (H⁺) im Entzündungsgewebe auf die nozizeptive Endigung (Aktivierung, Sensibilisierung). Daneben können auch ATP und K⁺-Ionen aus den zerstörten Zellen den Nozizeptor aktivieren. Histamin, freigesetzt aus aktivierten Mastzellen, wirkt ähnlich wie Bradykinin. Makrophagen können noxische Interleukine wie z.B. IL-1 produzieren, das ebenfalls die PLA₂ aktiviert. Nozizeptive Endigungen setzen Neuropeptide frei, die auf Blutgefäße

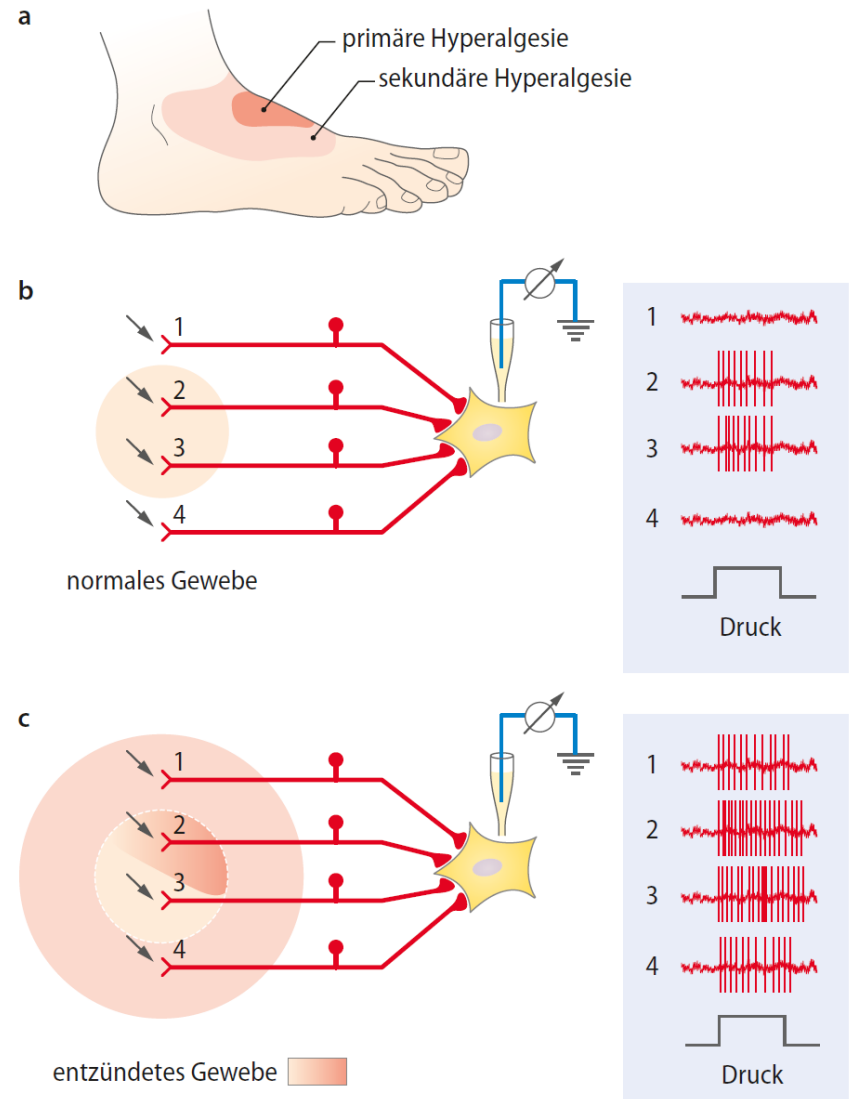
wirken. Die Erregung kann auch antidrom (rücklaufend) in andere Äste der nozizeptiven Endigung geleitet werden (Axonreflex). **B** Zusammenspiel von ionotropen und metabotropen Transduktionsmechanismen in der nozizeptiven Endigung. Chemische Mediatoren (hier Bradykinin, Prostaglandin E₂) aktivieren über klassische intrazelluläre Signalkaskaden Proteinkinasen und phosphorylieren Ionenkanäle (hier den TRPV1-Rezeptorkanal, der dadurch sensibilisiert wird). Hitze und Protonen tragen zur Öffnung des TRPV1-Rezeptorkanals bei. Der Kationenstrom depolarisiert die Membran, der Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration bewirkt die Freisetzung von Neuropeptiden. Schließlich werden durch die Aktivierung spannungsabhängiger Na⁺-Kanäle Aktionspotenziale ausgelöst.

aufsteigende
Bahnen

absteigende
Bahnen

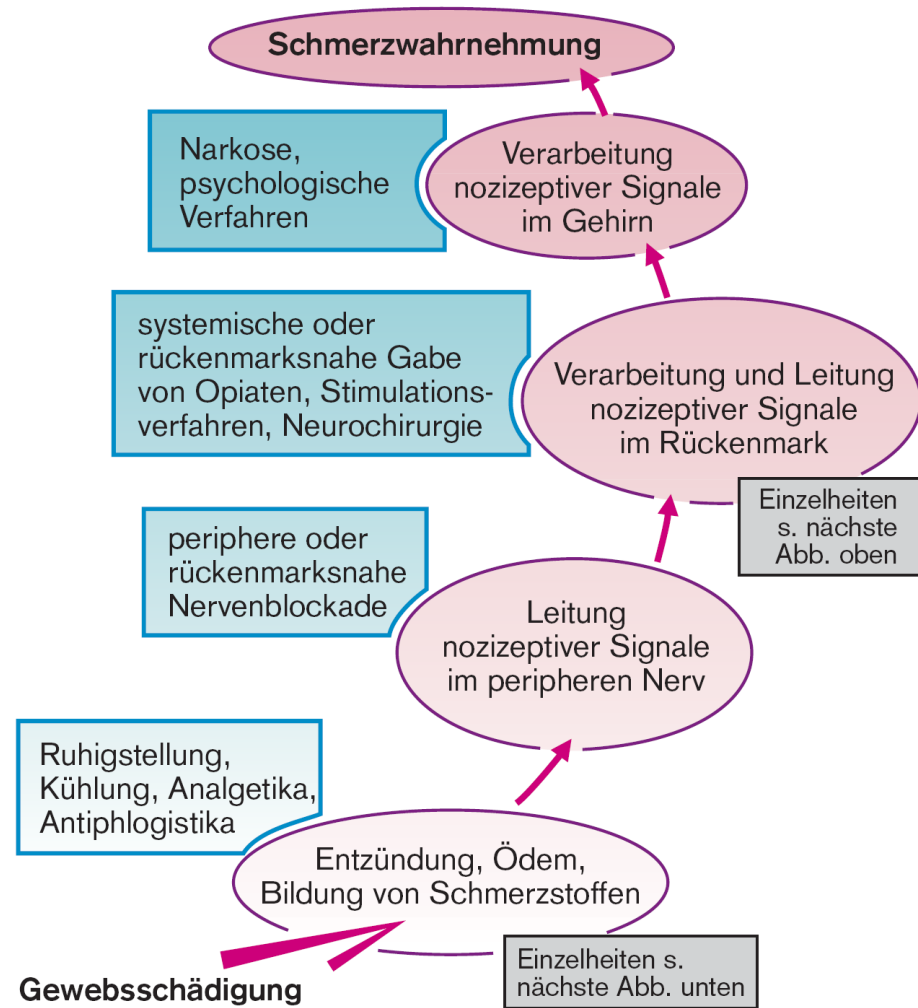
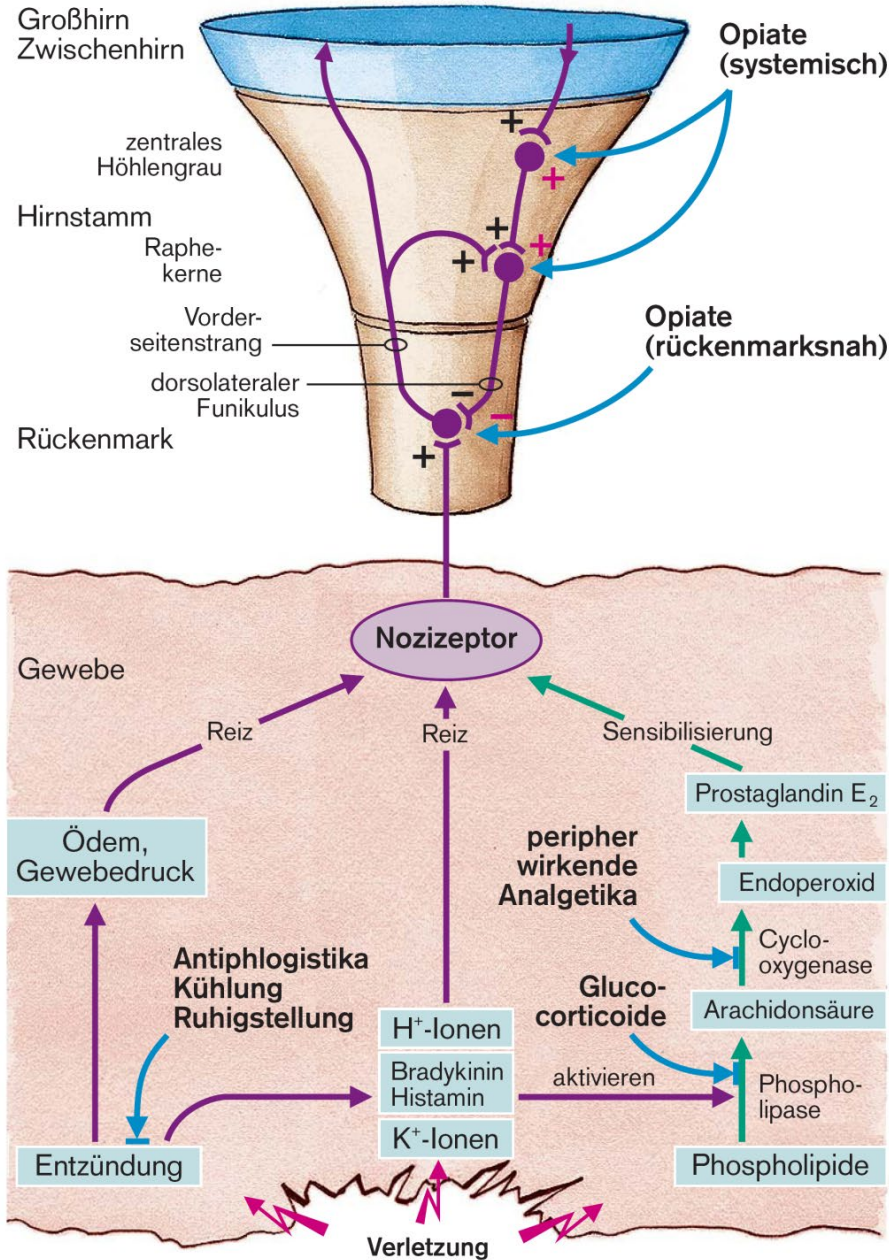


Spinale Sensibilisierung

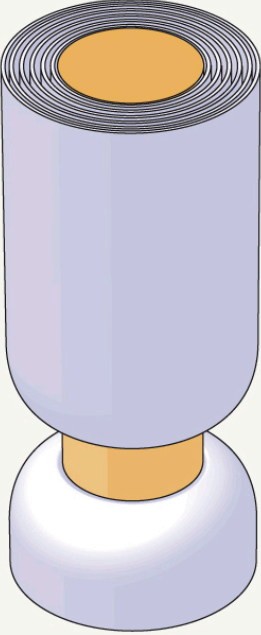
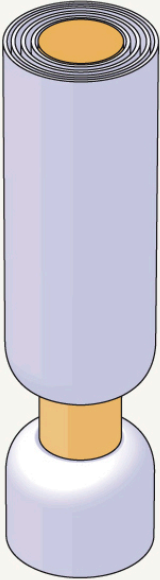
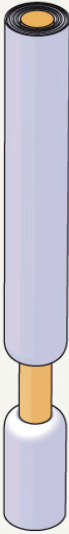


III.6

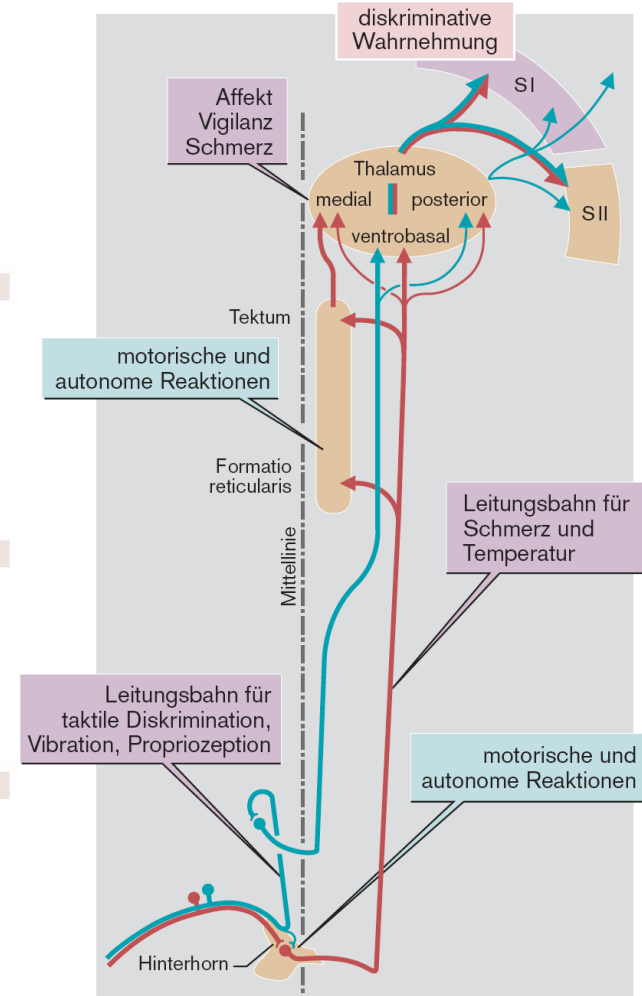
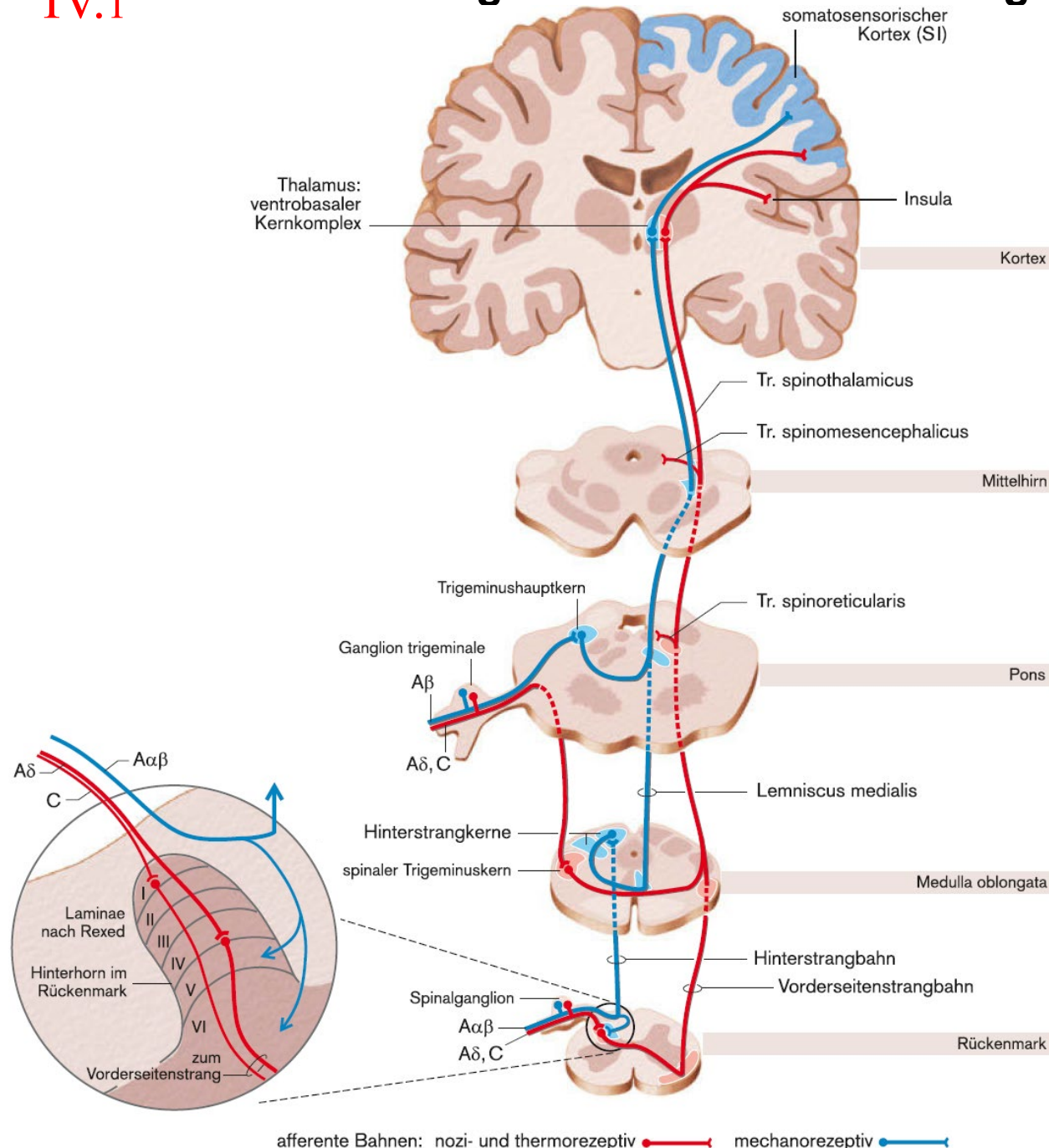
Schmerzhemmung



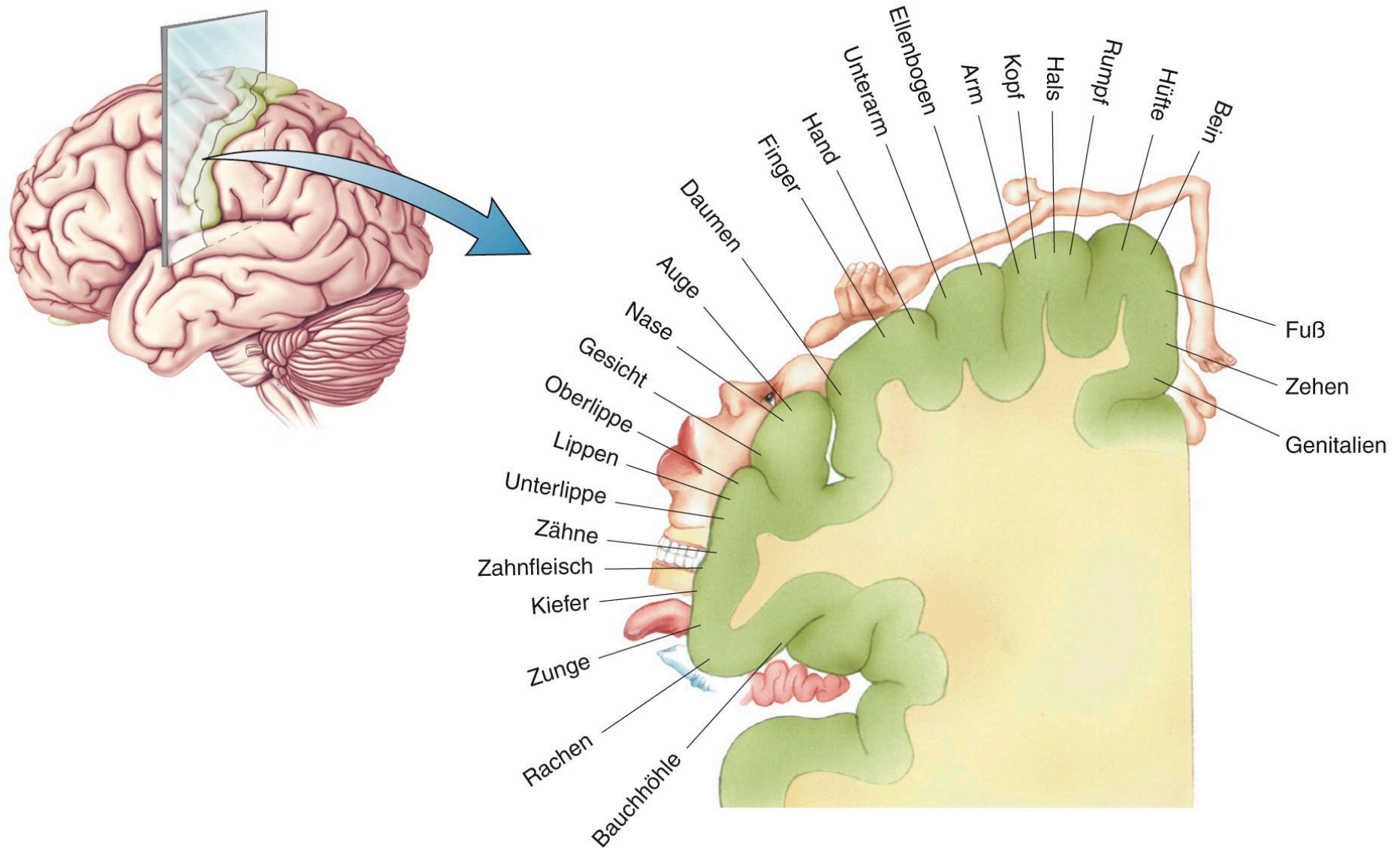
Hinterstrang- und Vorderseitenstrangbahnen

Axone von der Haut	A α	A β	A δ	C
Axone von Muskeln	Gruppe I	II	III	IV
				
Durchmesser (μm)	13–20	6–12	1–5	0,2–1,5
Geschwindigkeit (m/s)	80–120	35–75	5–30	0,5–2
Sinnesrezeptoren	Propriorezeptoren des Skelettmuskels	Mechanorezeptoren der Haut	Schmerz, Temperatur	Temperatur, Schmerz, Juckreiz

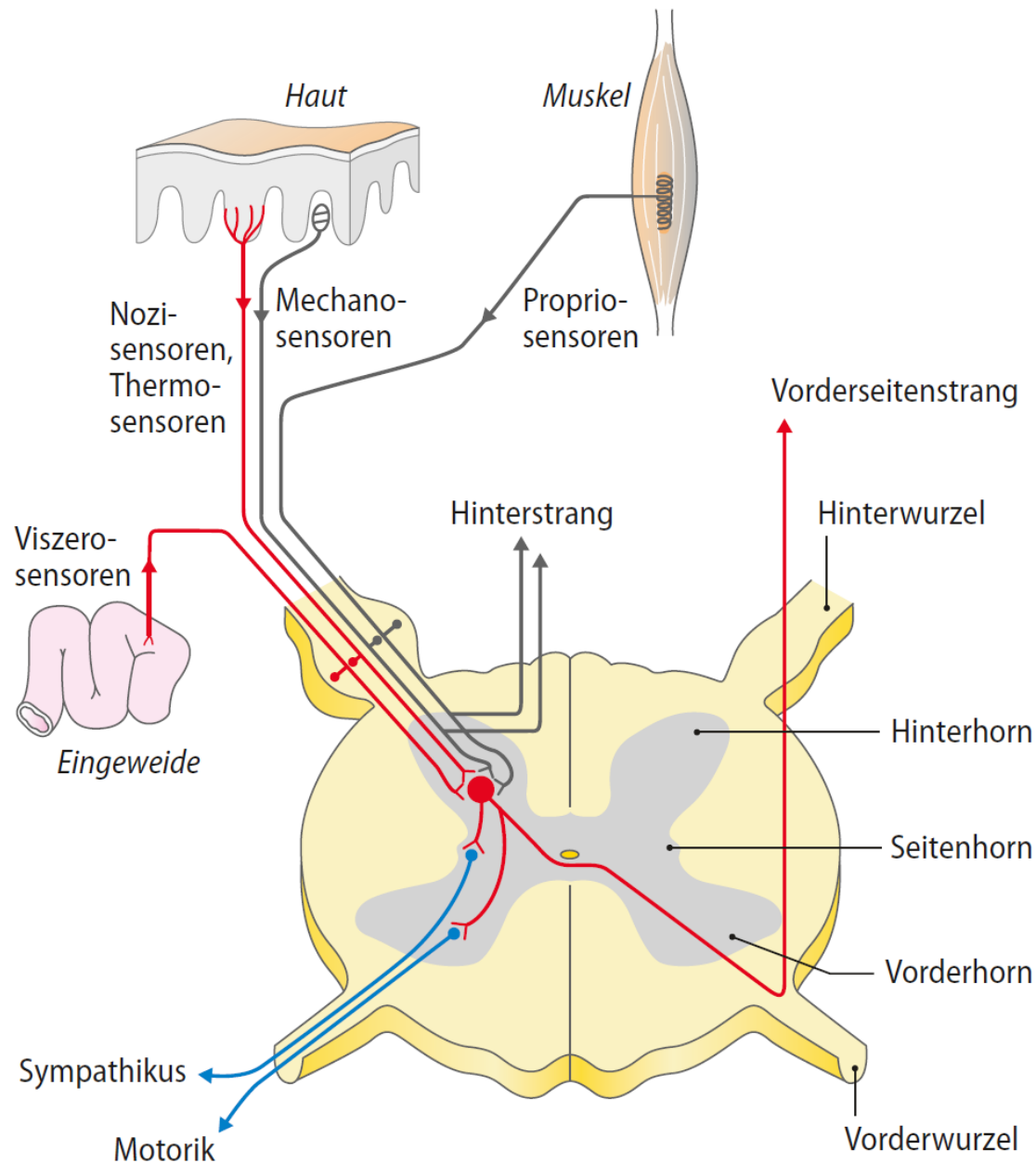
Hinterstrang- und Vorderseitenstrangbahnen



IV.1



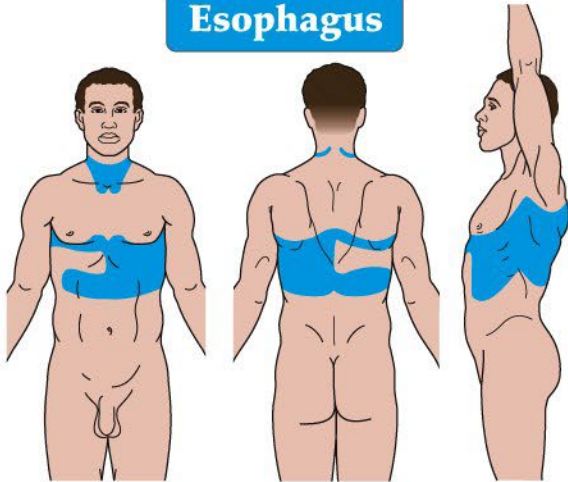
IV.1 Konvergenz von Afferenzen in den somatosensorischen Bahnen



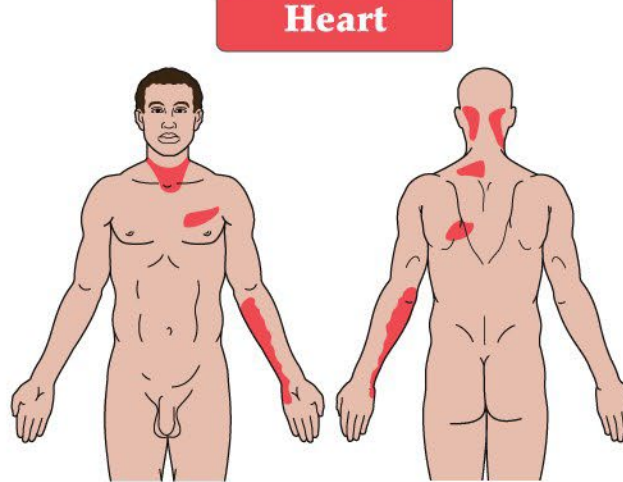
IV.1

Übertragener Schmerz

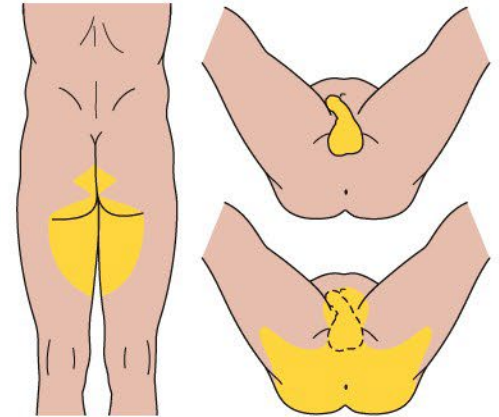
Esophagus



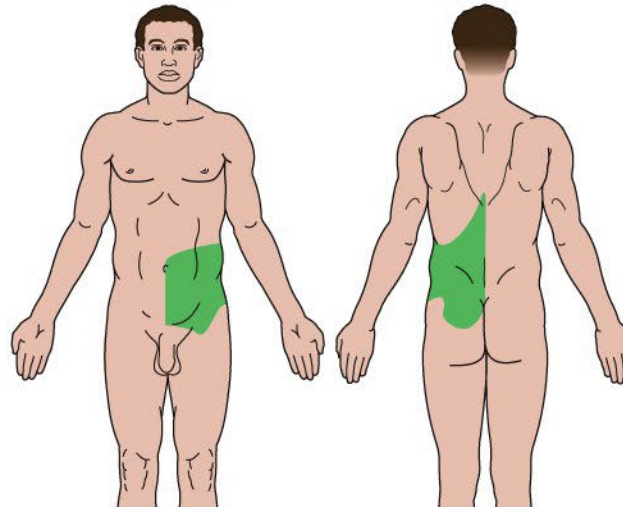
Heart



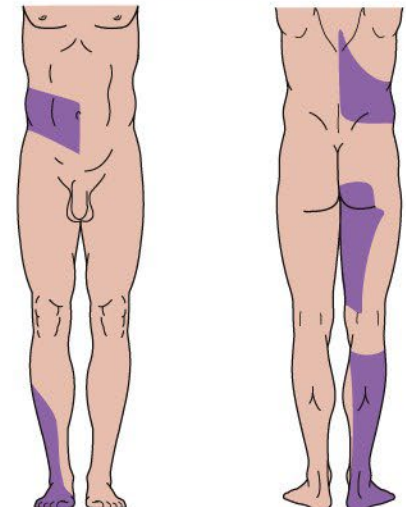
Urinary/bladder



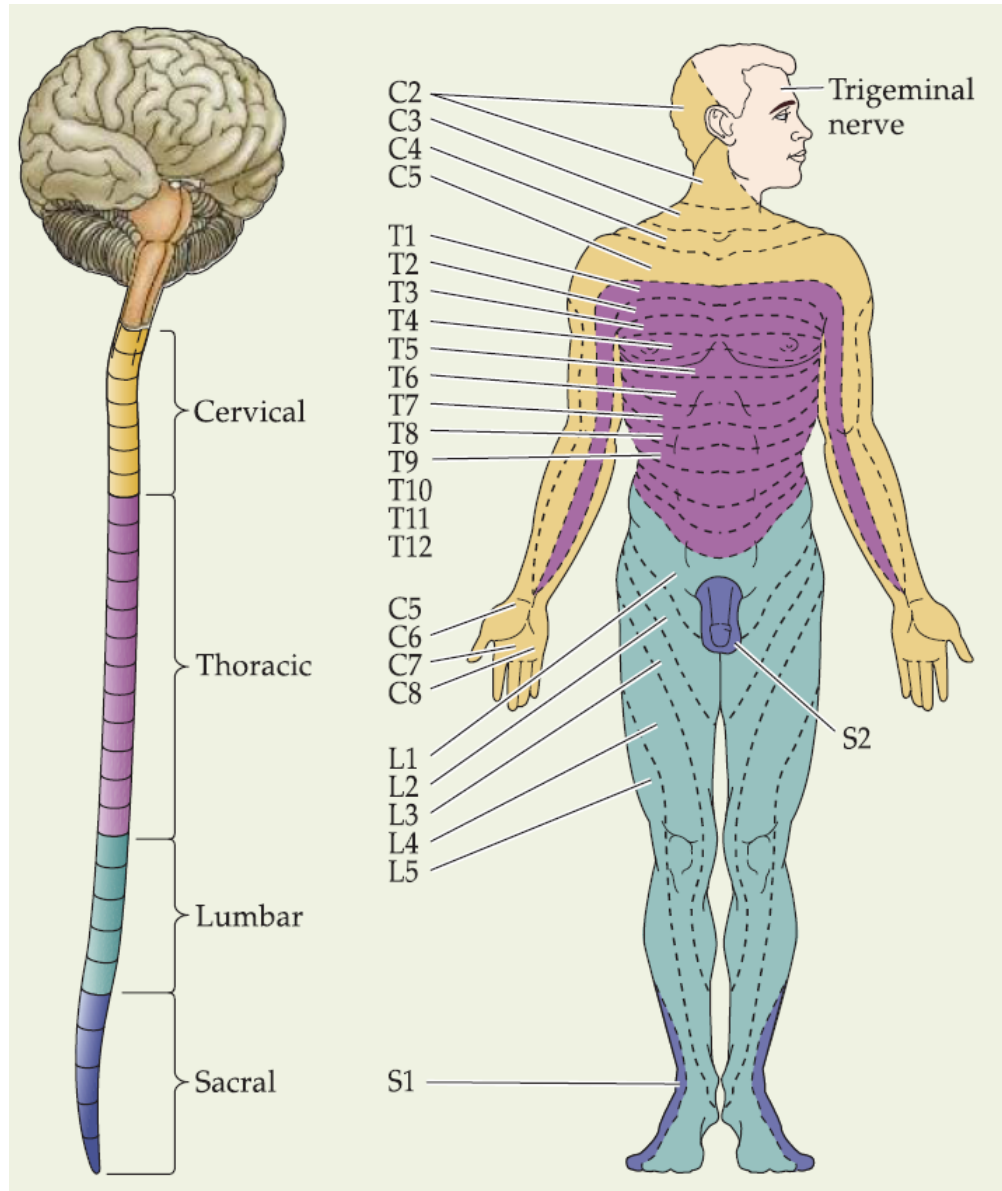
Left ureter



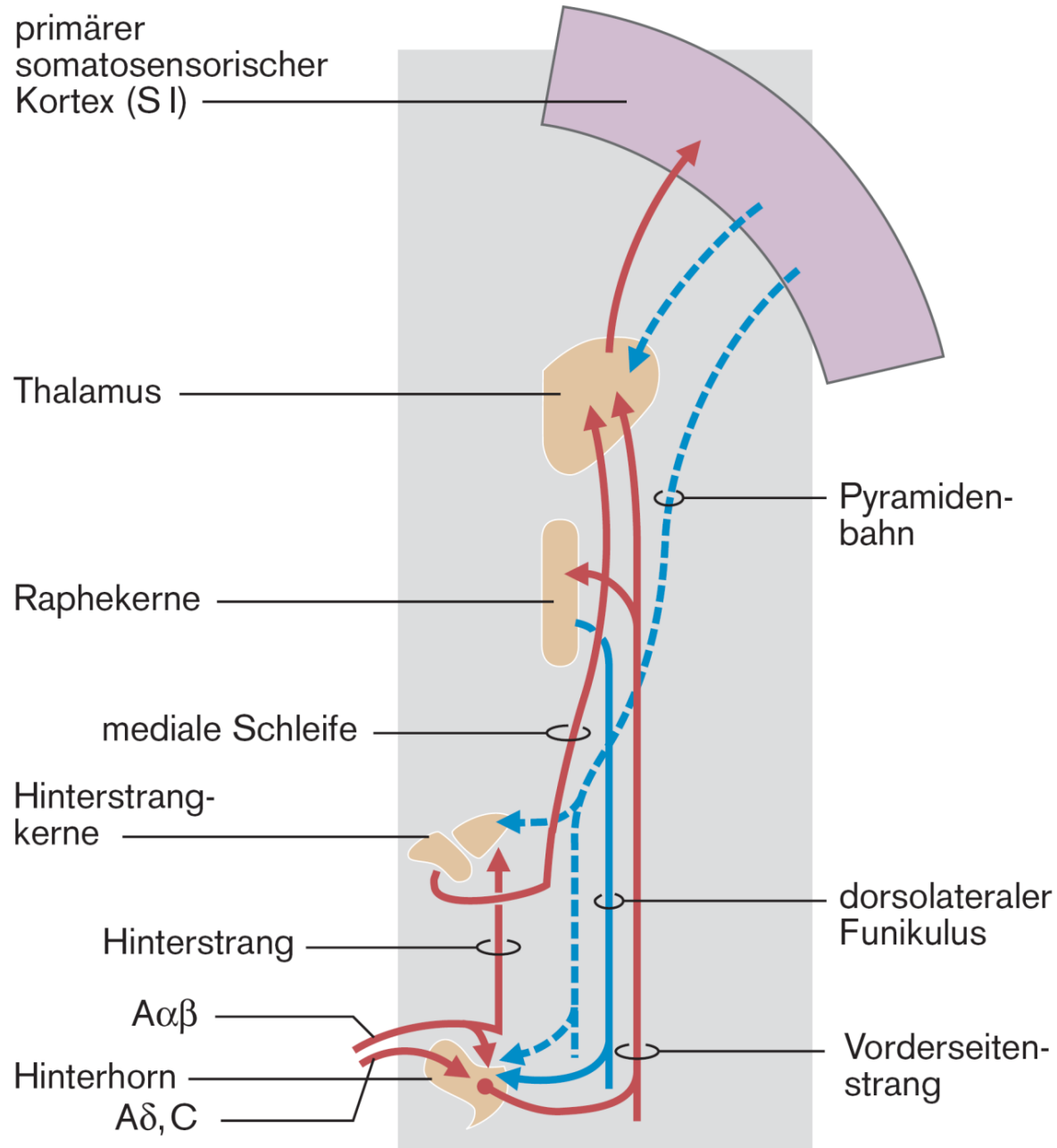
Right prostate



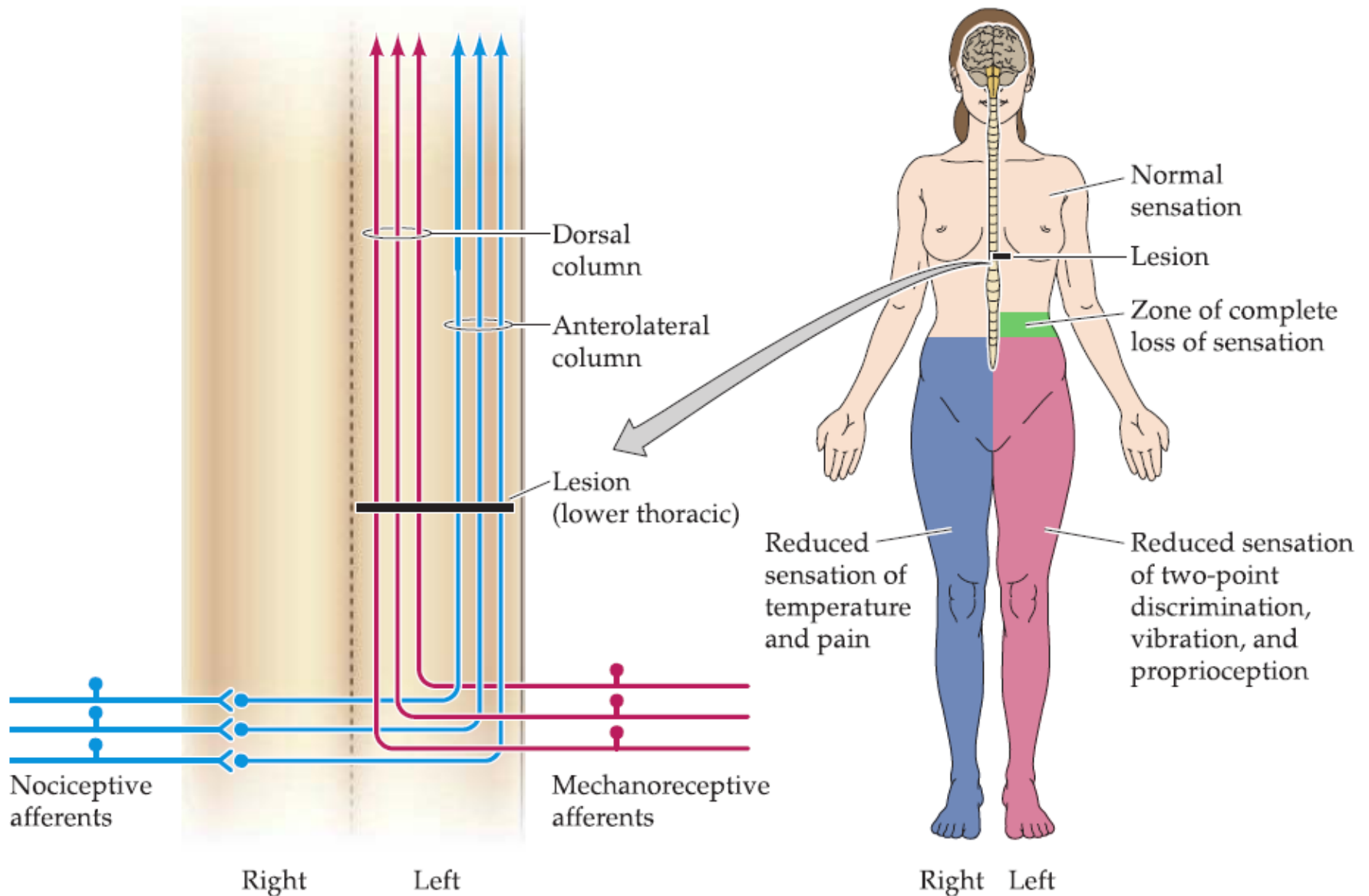
Dermatom



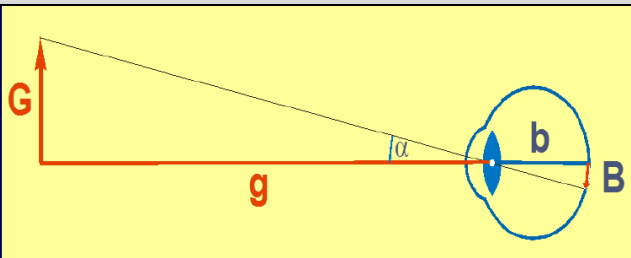
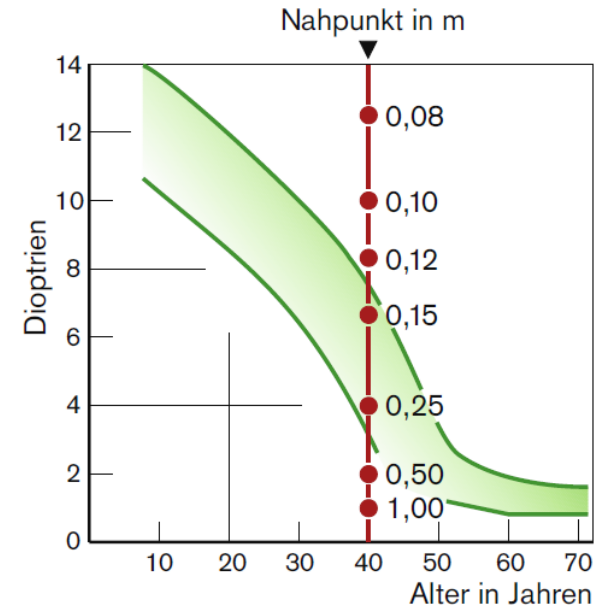
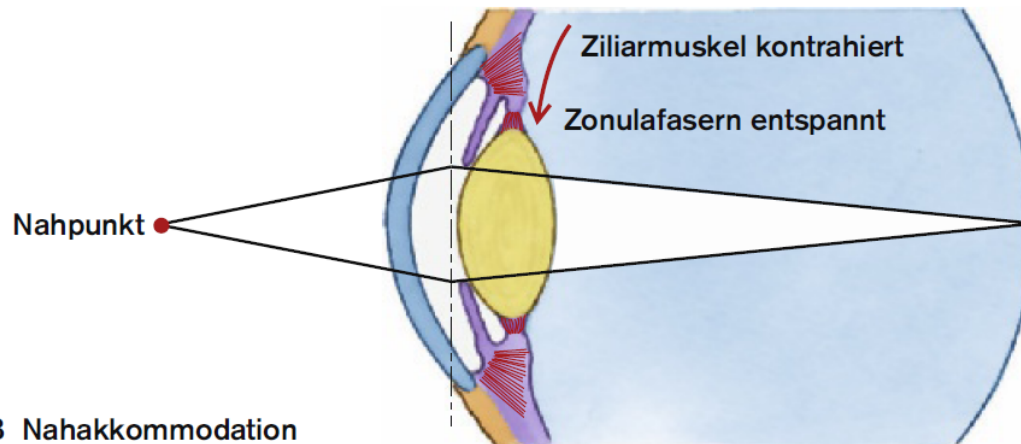
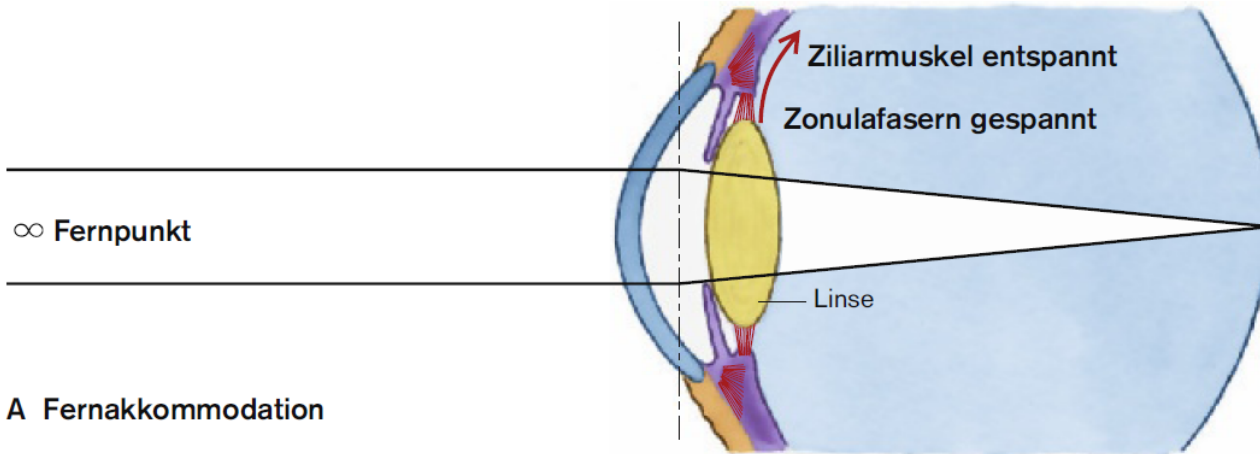
— Abb.21.14 Kontrolle des somatoviszeralen Informationsflusses —



Brown-Séquard-Syndrom



Gesichtssinn

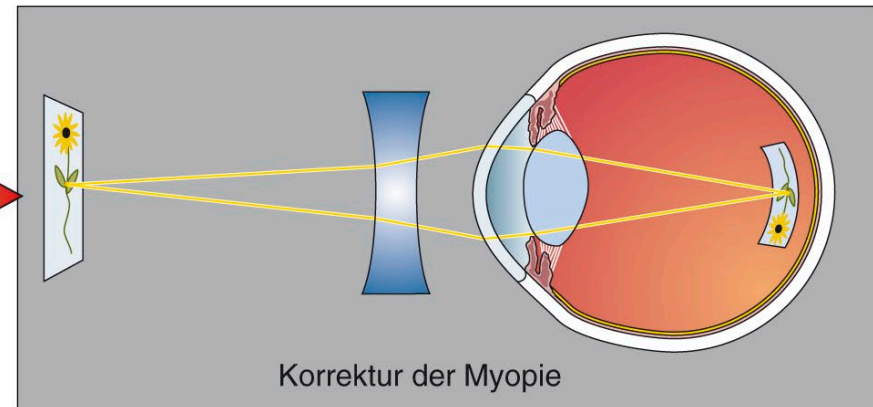
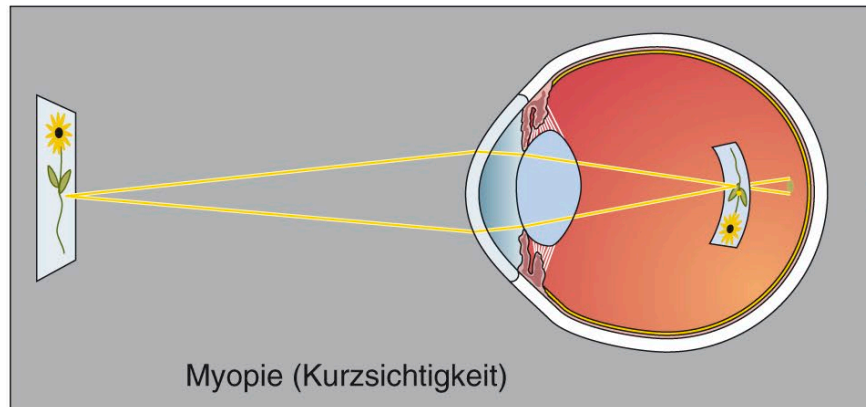
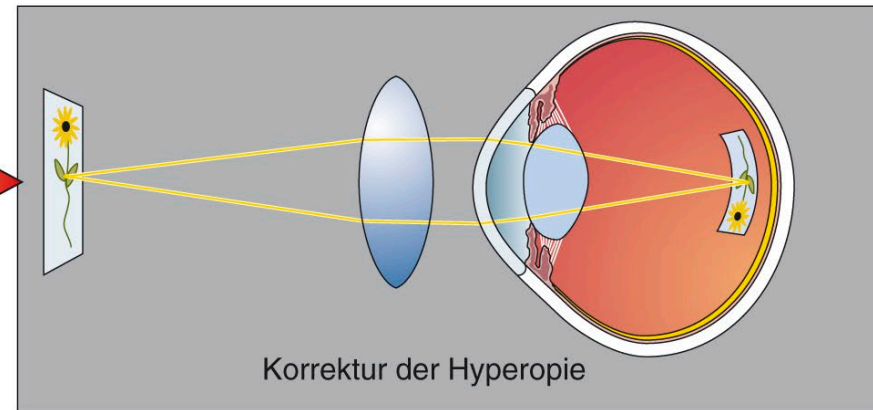
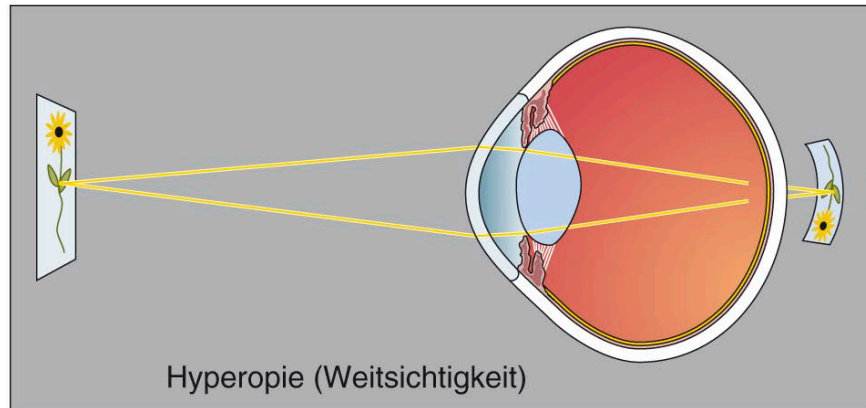
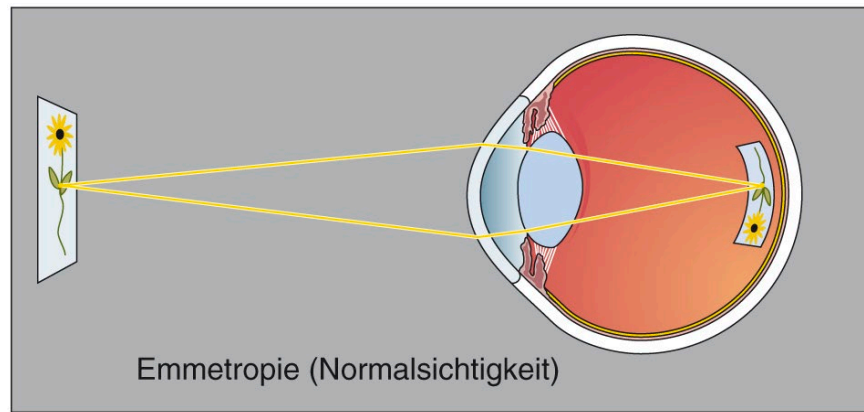


$$\frac{1}{f} = \frac{1}{b} + \frac{1}{g}$$

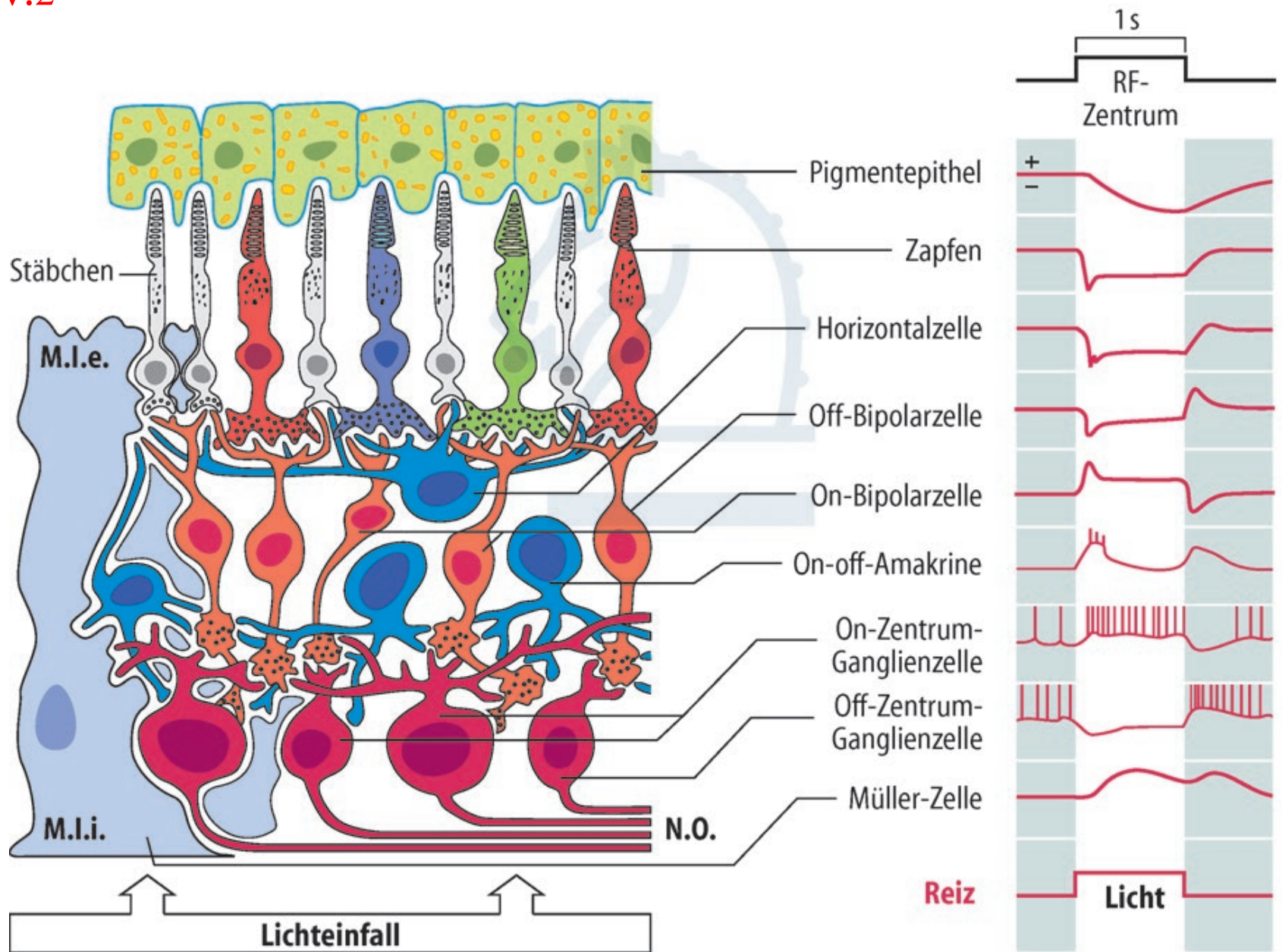
$$D = \frac{1}{f}$$

$$D_{\text{ges}} = D_1 + D_2 + \dots$$

IV.2



IV.2



IV.2

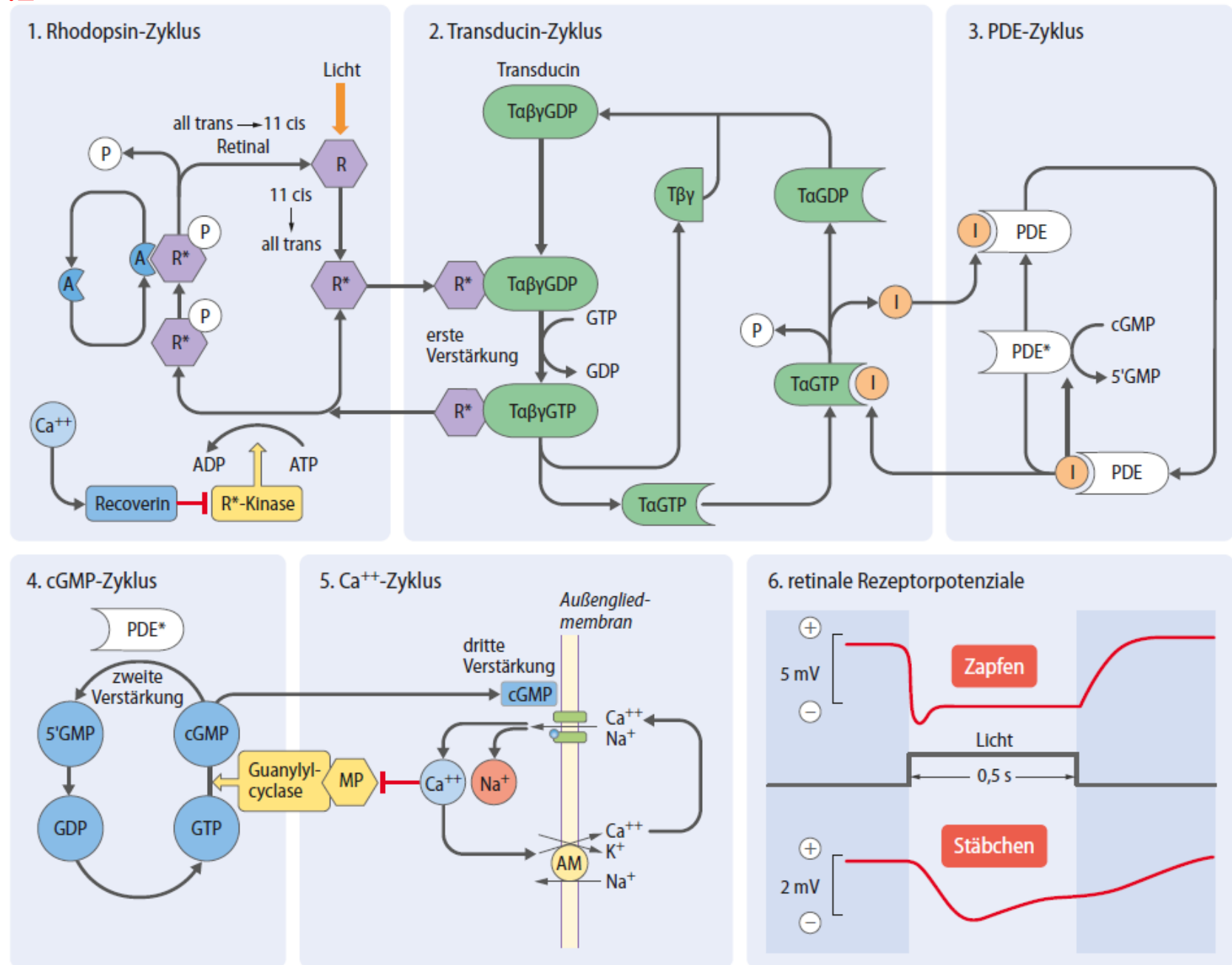
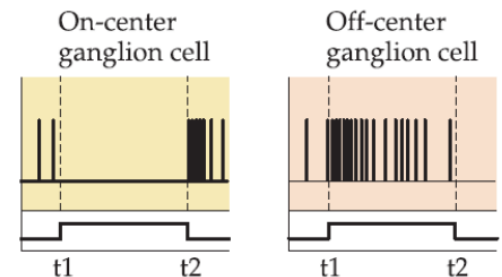
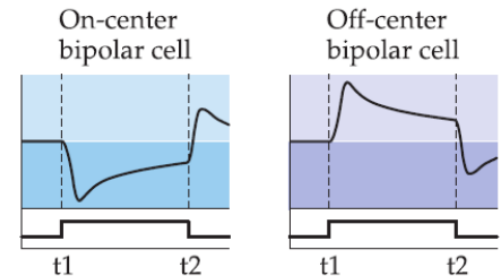
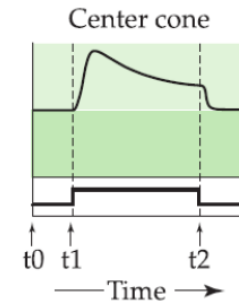
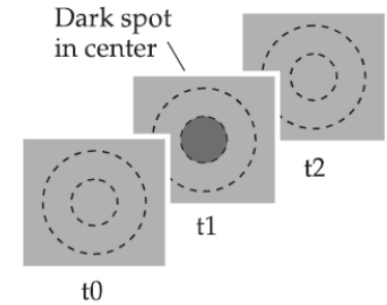
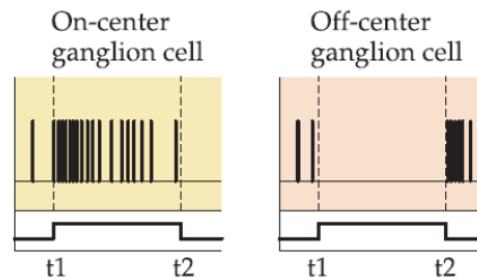
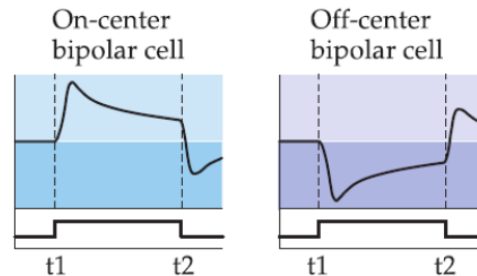
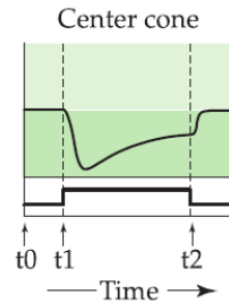
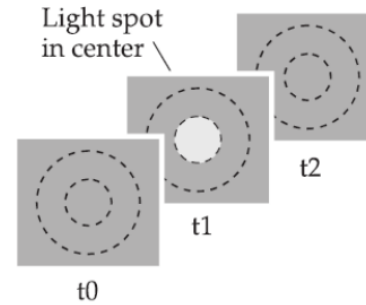
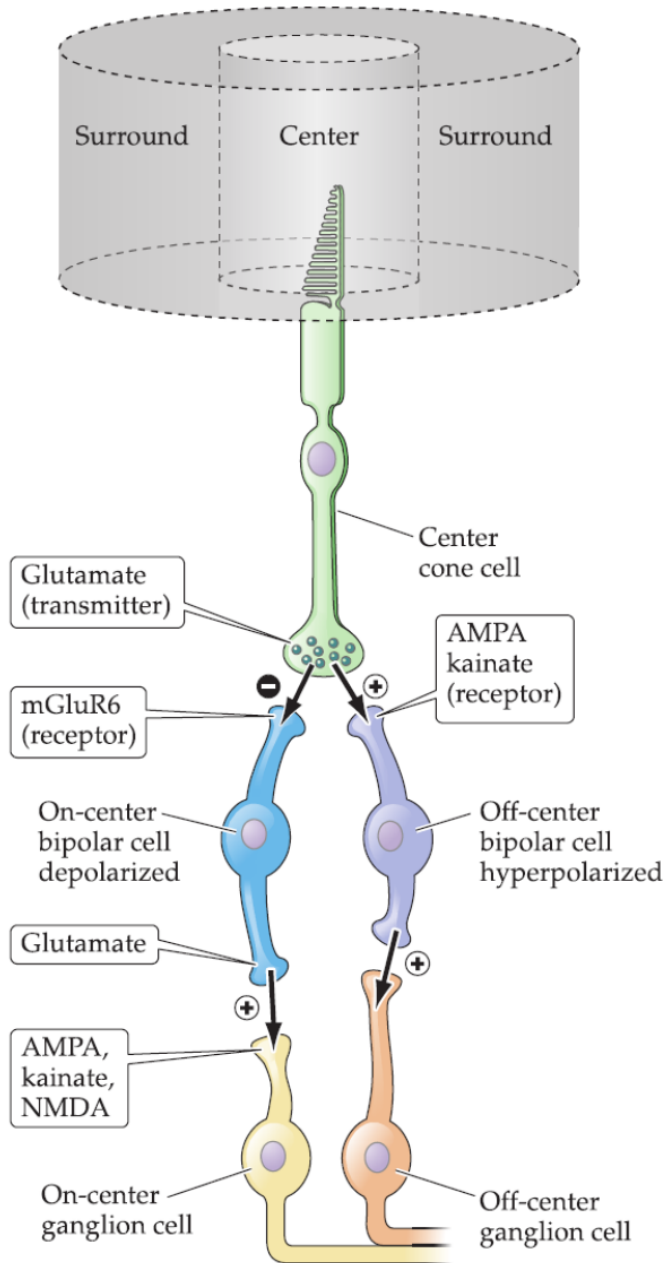


Abb. 57.4 Phototransduktion und retinales Rezeptorpotenzial.

IV.2 On- und Off-Zentrum-Antworten im retinalen Netzwerk



Gehörsinn

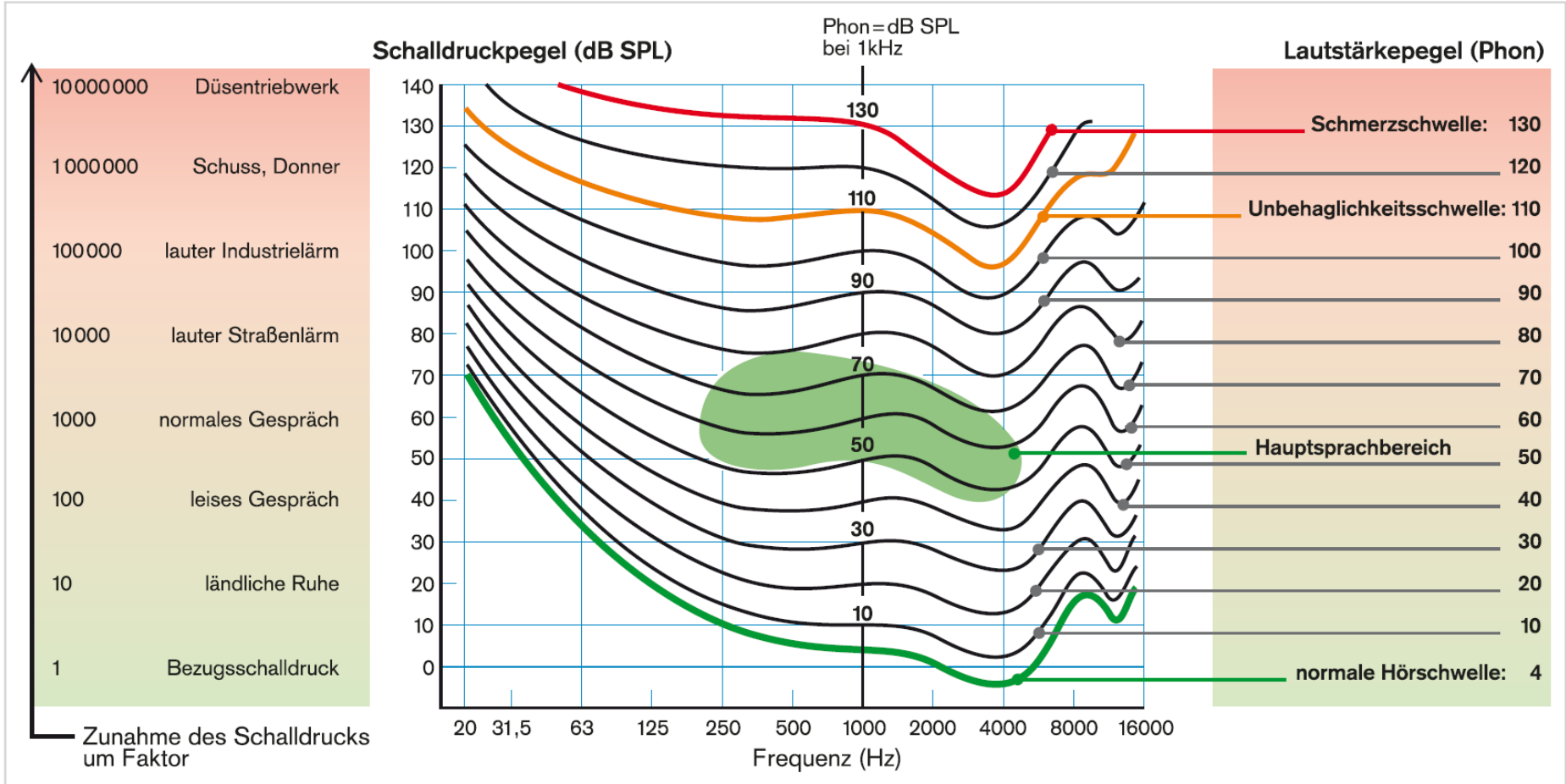
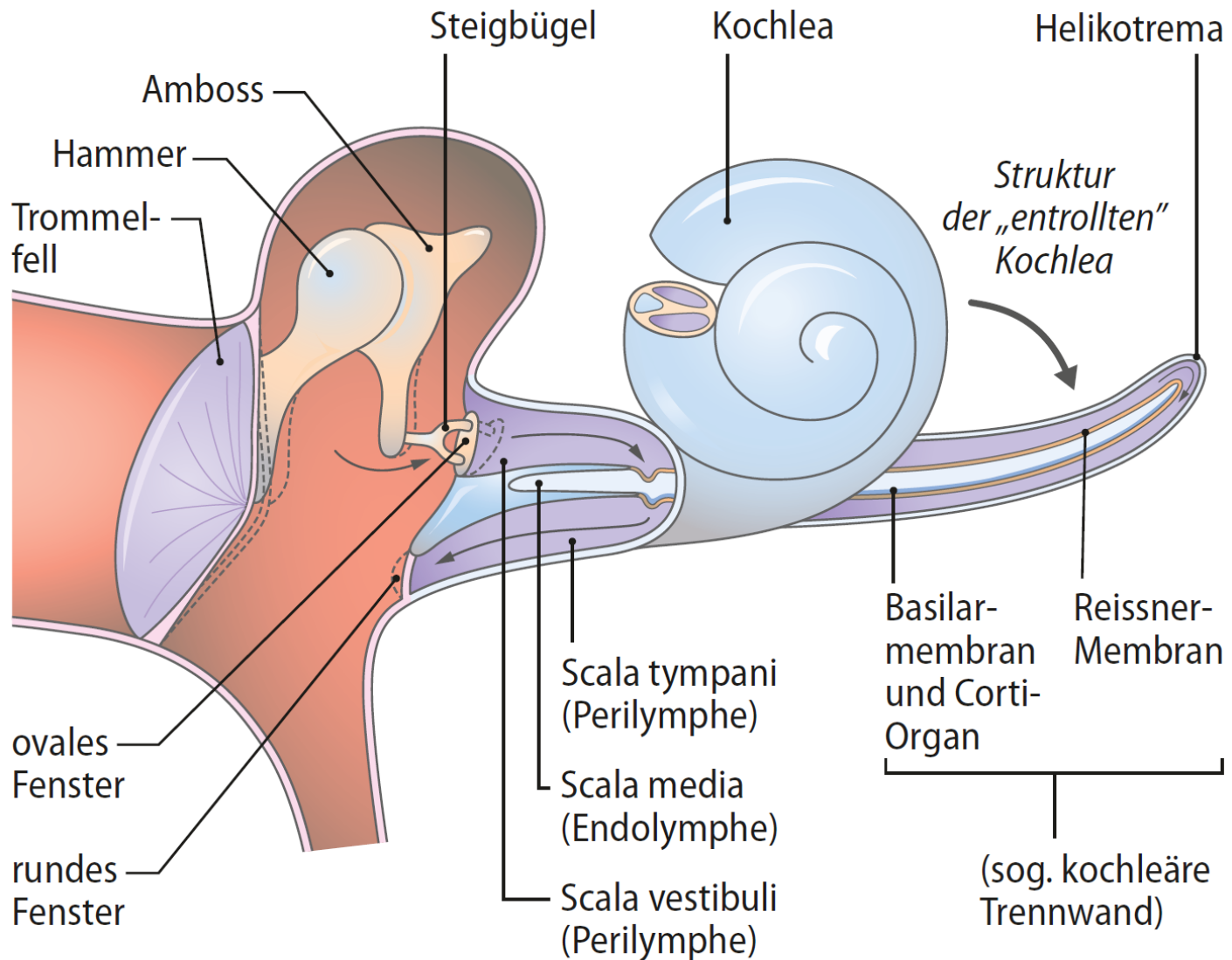


Abb. 18.2 Der Hörbereich des Menschen (nach DIN). Neben der Hörschwelle sind noch weitere Kurven gleicher Lautstärkepegel (Isophone) eingezeichnet. Bei 1000 Hz sind per definitionem die Zahlenwerte für Lautstärkepegel und Schalldruckpegel identisch.



■ **Abb. 52.4 Schema von Mittelohr und Kochlea.** Die Kochlea ist auch ausgerollt dargestellt, um die Skalen besser zu visualisieren

IV.3

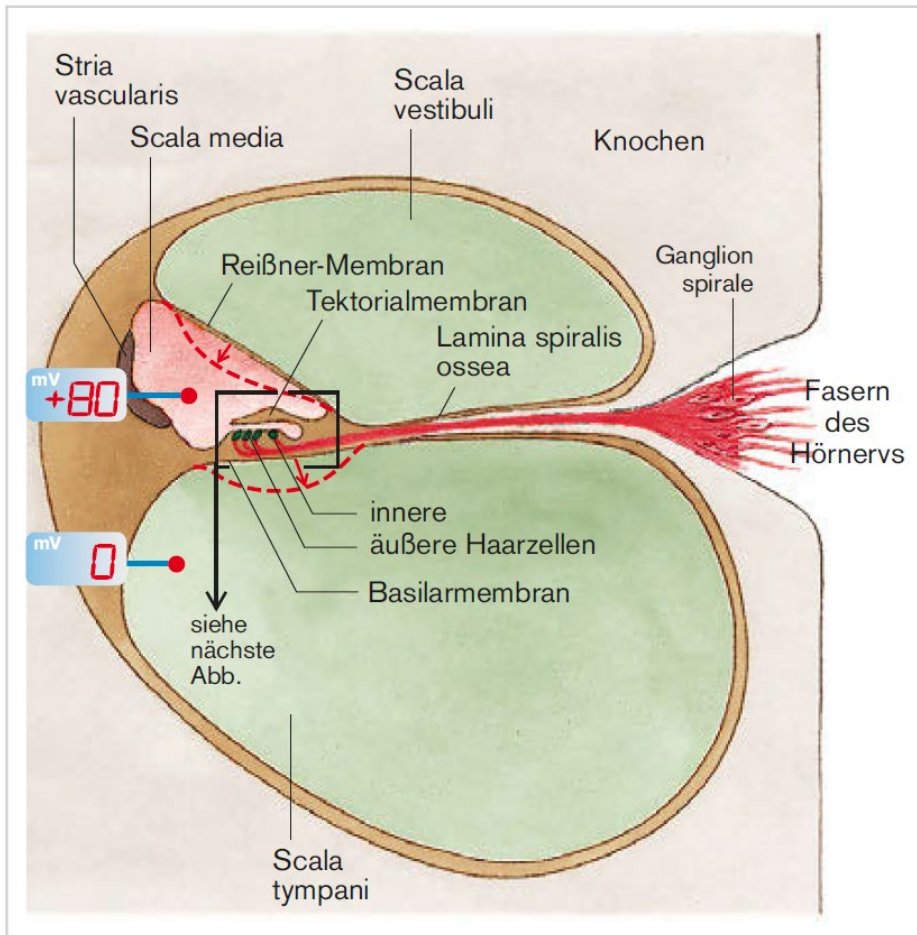


Abb. 18.4 Querschnitt durch die Cochlea. Angedeutet sind die Auslenkungen von Reißner-Membran und Basilarmembran bei Beschallung. Scala vestibuli und Scala tympani enthalten Perilymphe (grün), die Scala media Endolymphe (rot). Zwischen der Endolymphe und der Perilymphe besteht ein elektrischer Potenzialunterschied von etwa 80 mV: das endocochleäre Potenzial.

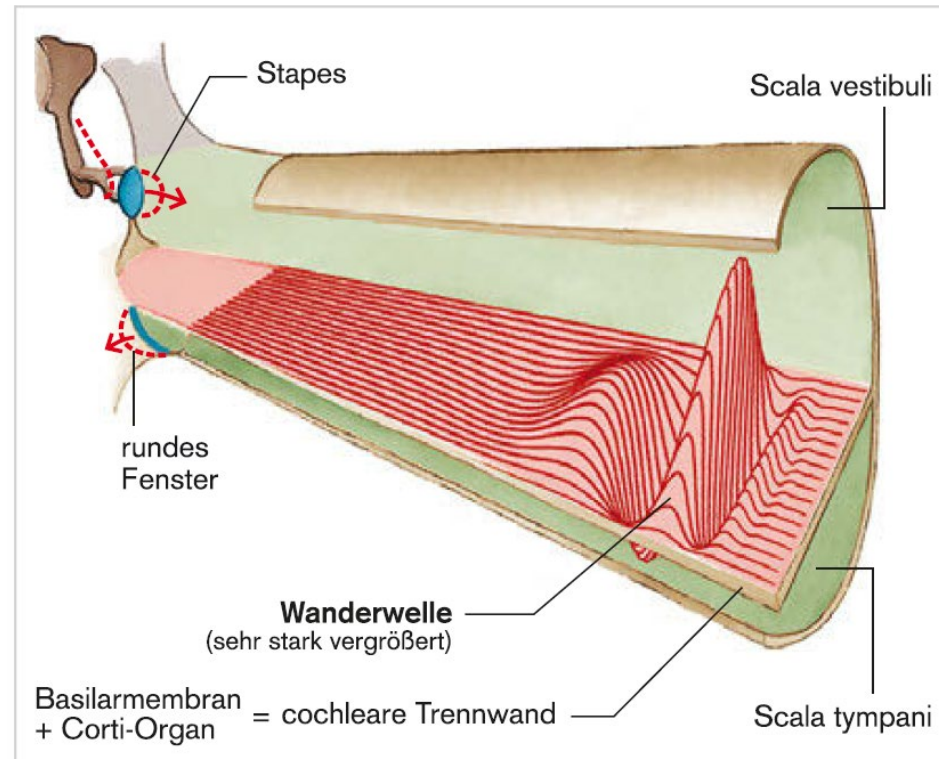
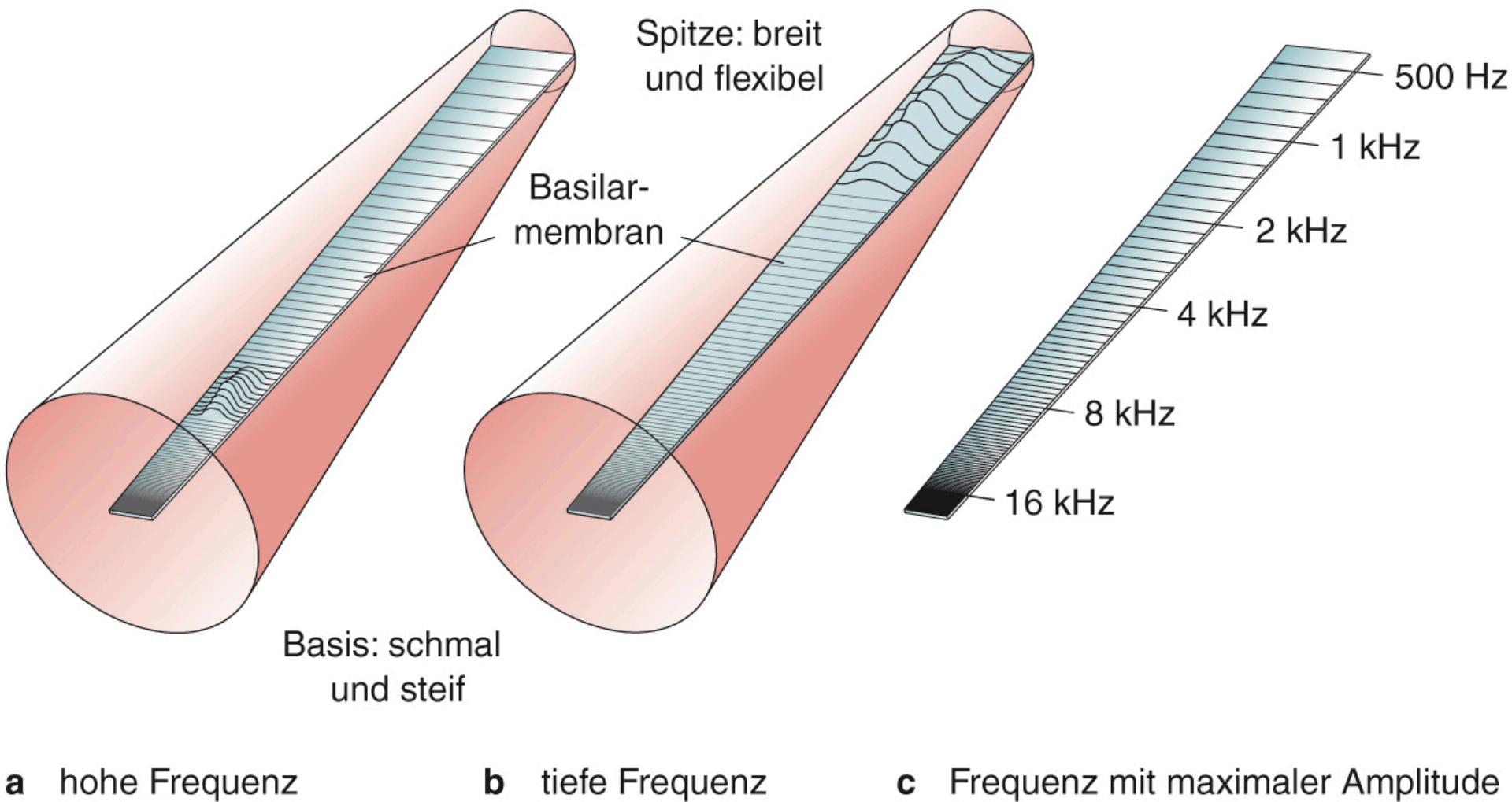
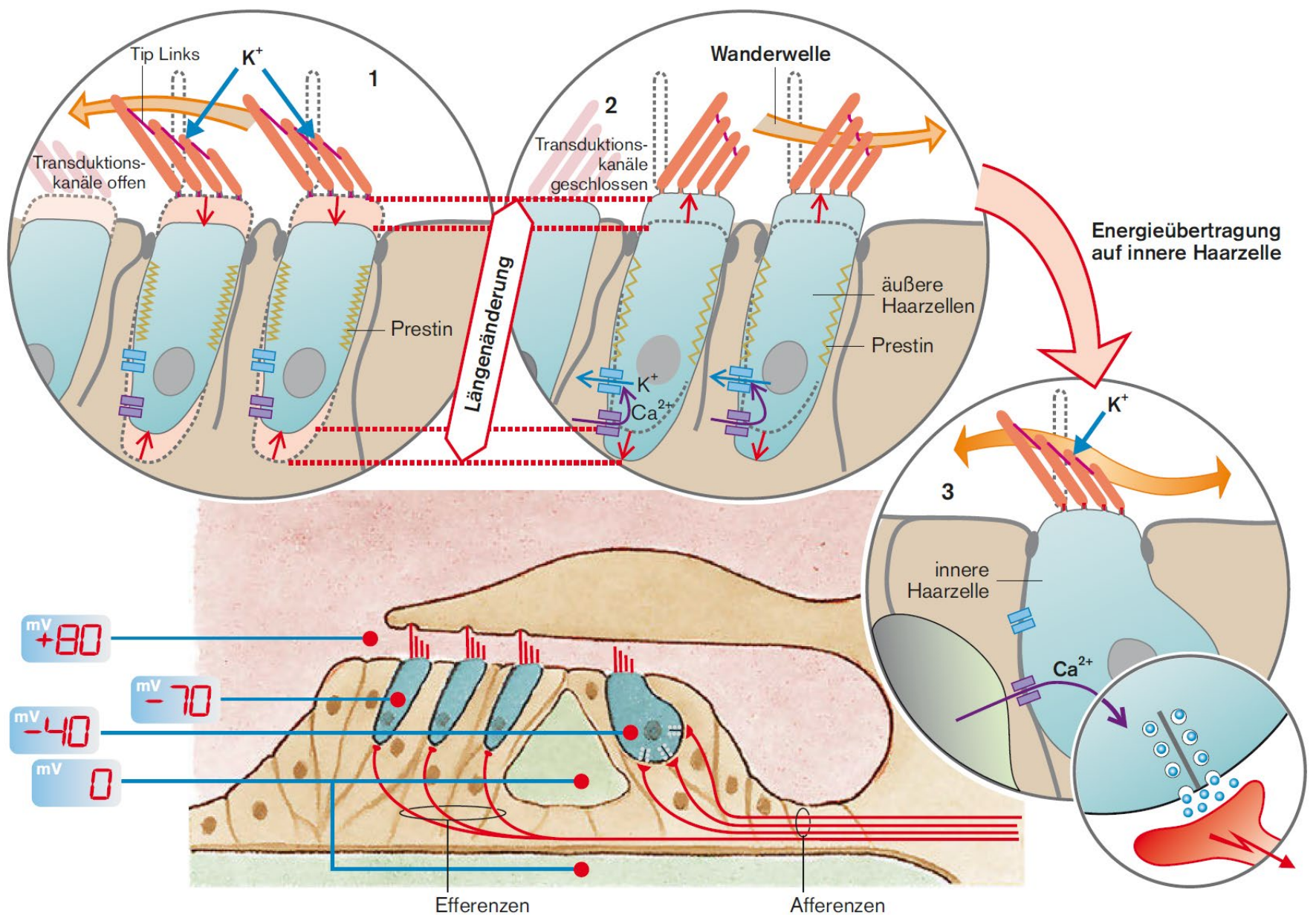


Abb. 18.7 Die Wanderwelle in der Cochlea. Die Welle läuft entlang von Basilarmembran, Tektorialmembran und Reißner-Membran vom Steigbügel in Richtung Schneckenspitze. Die Wellenamplitude ist aus didaktischen Gründen beträchtlich überhöht.

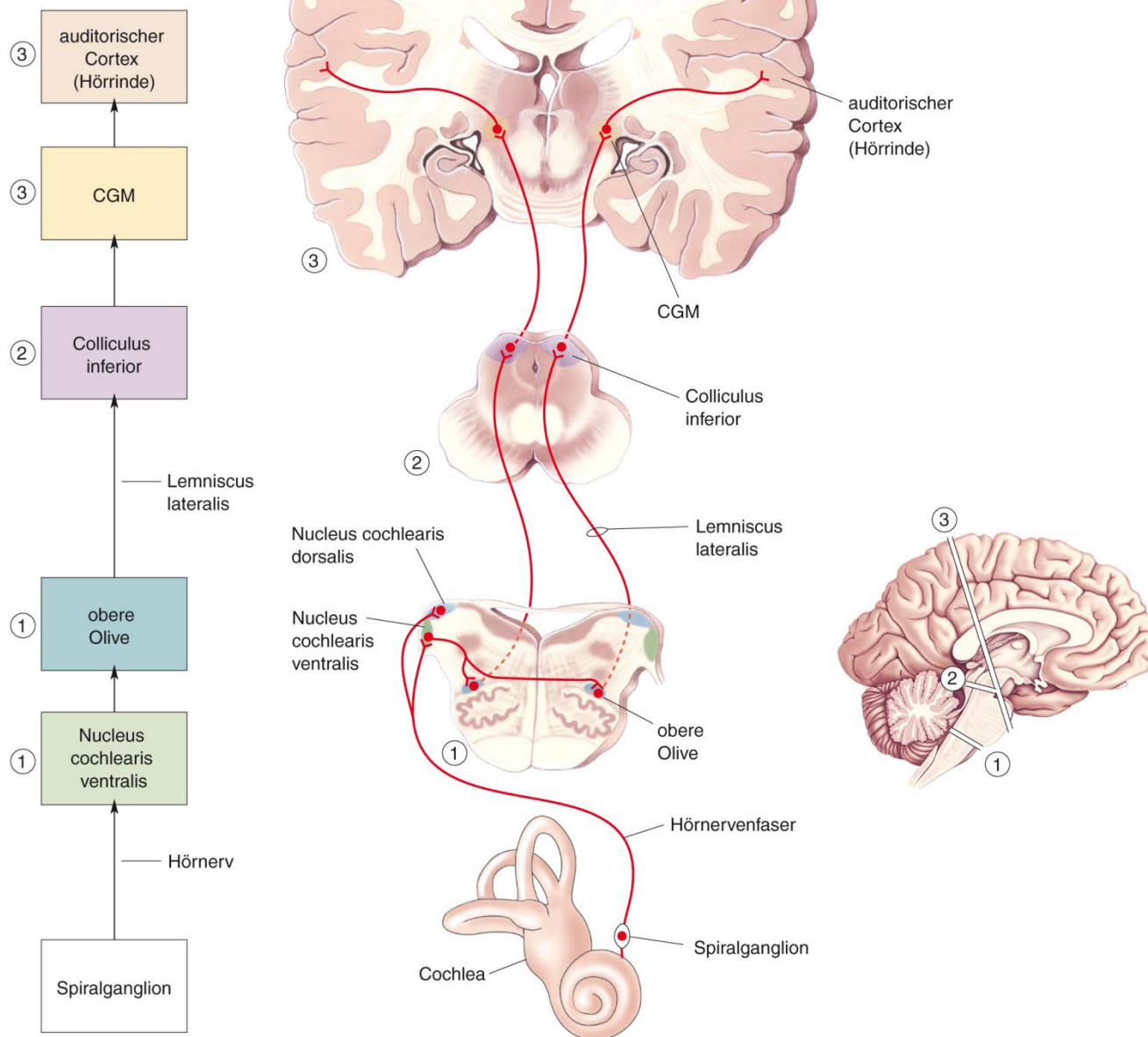
IV.3



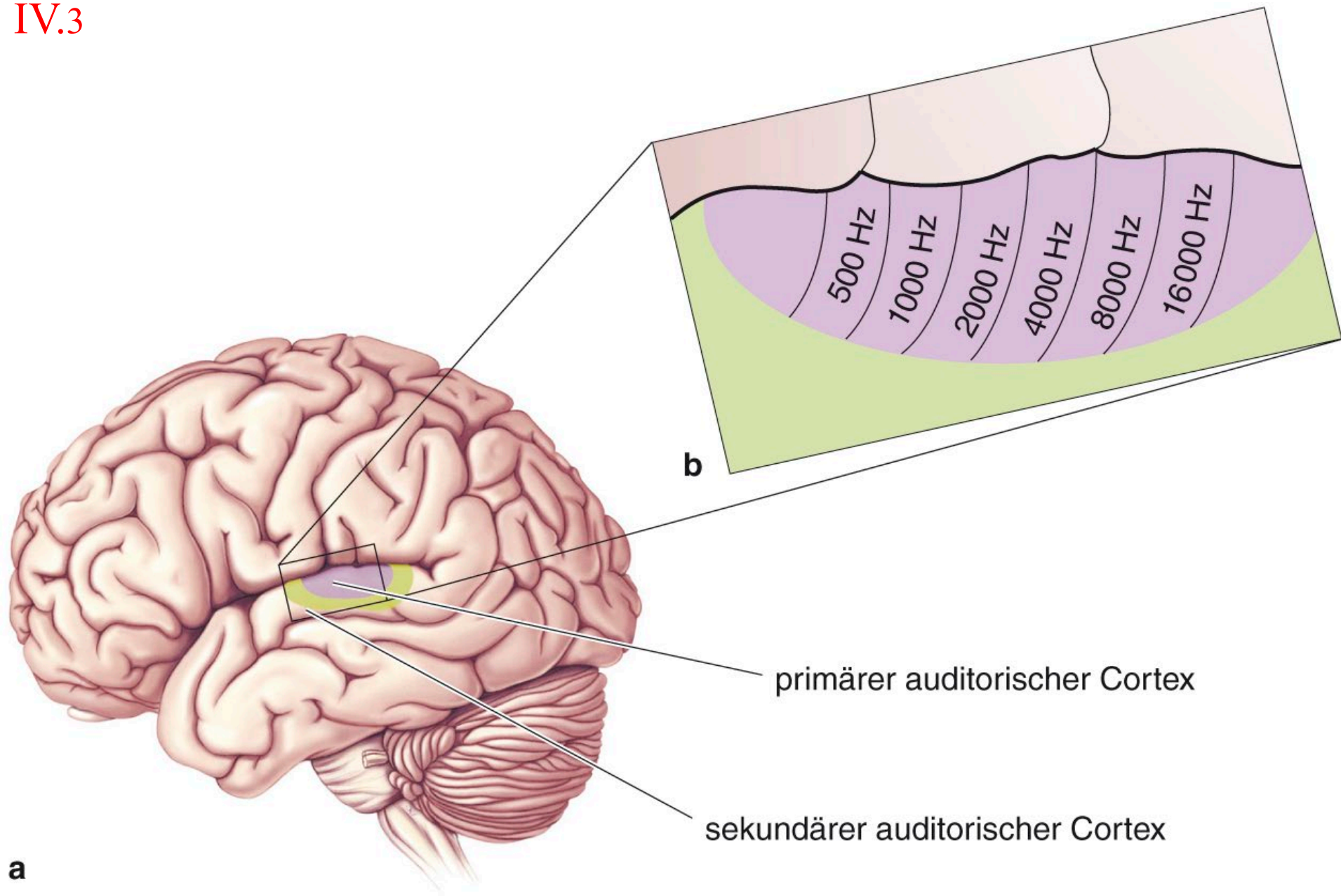
Gesamtschema des Transduktionsmechanismus



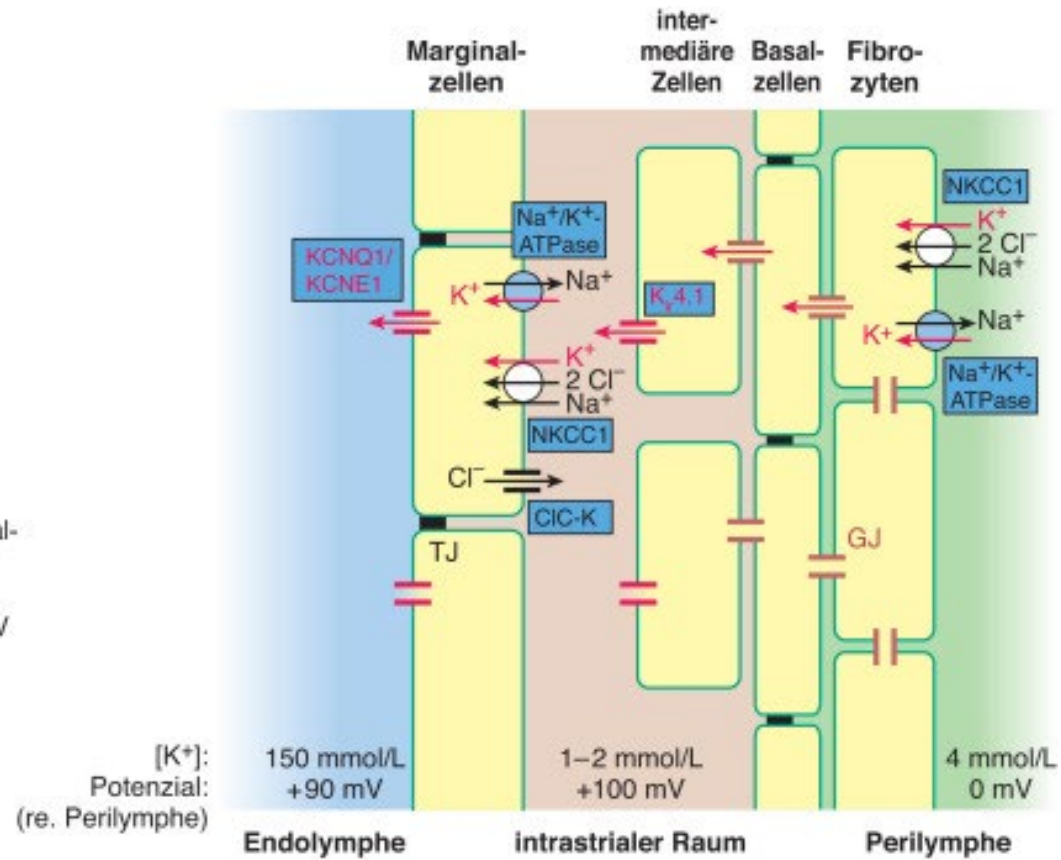
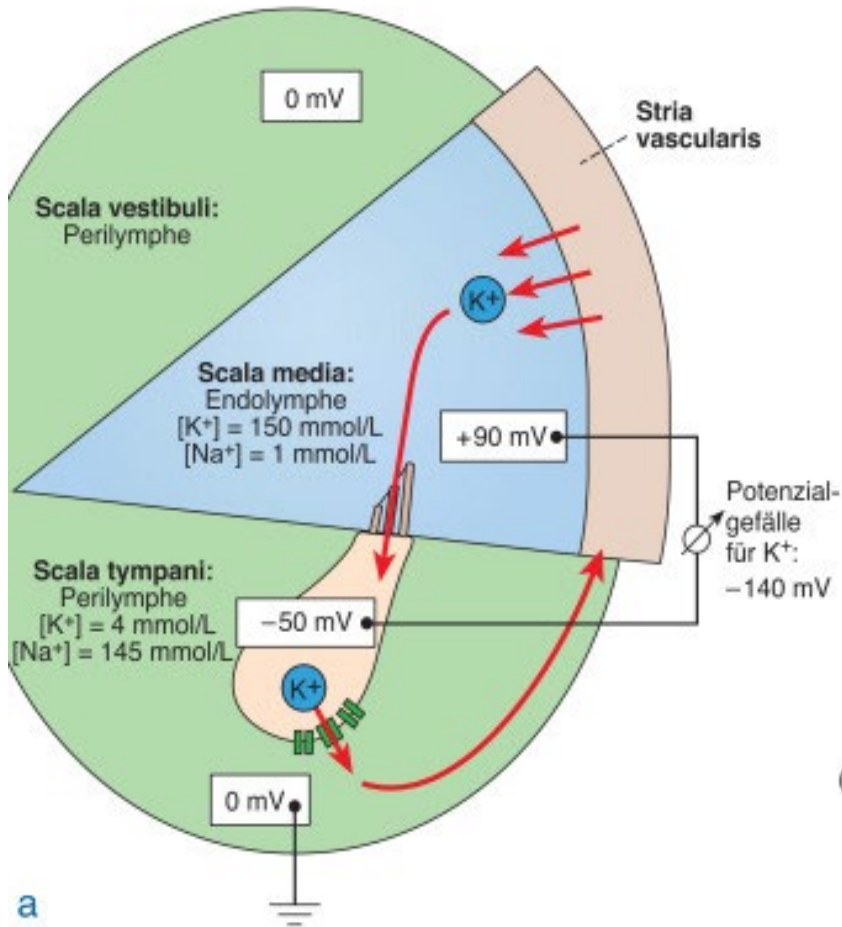
IV.3



IV.3



Ionentransport im Innenohr



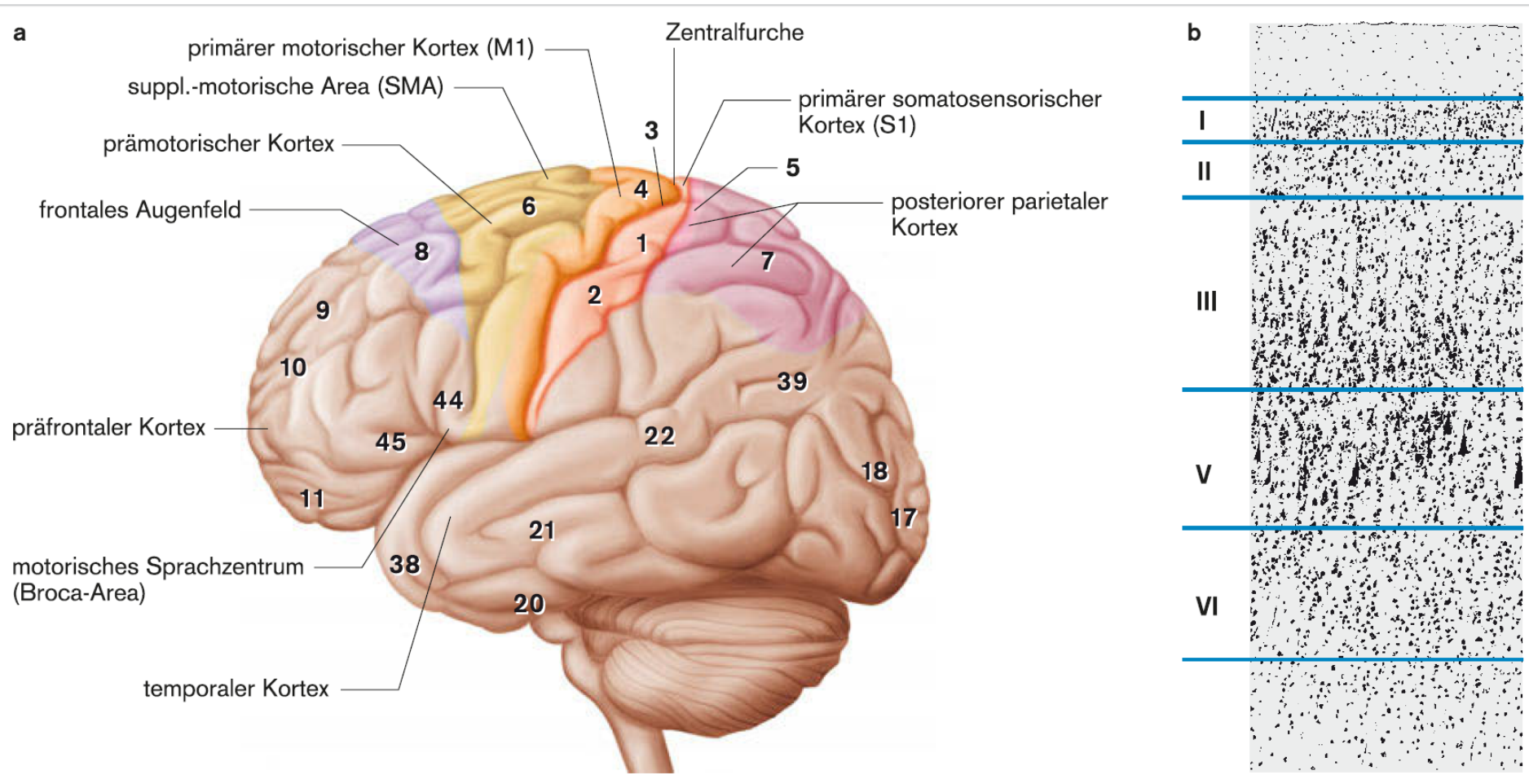
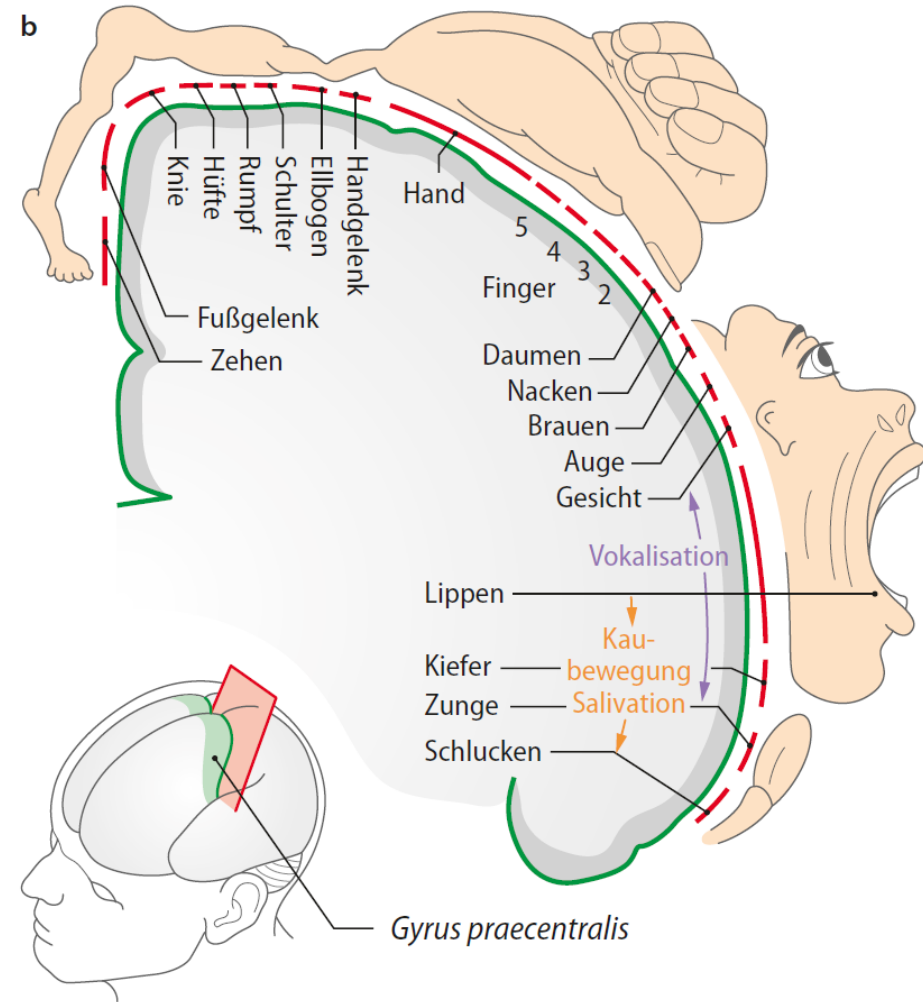
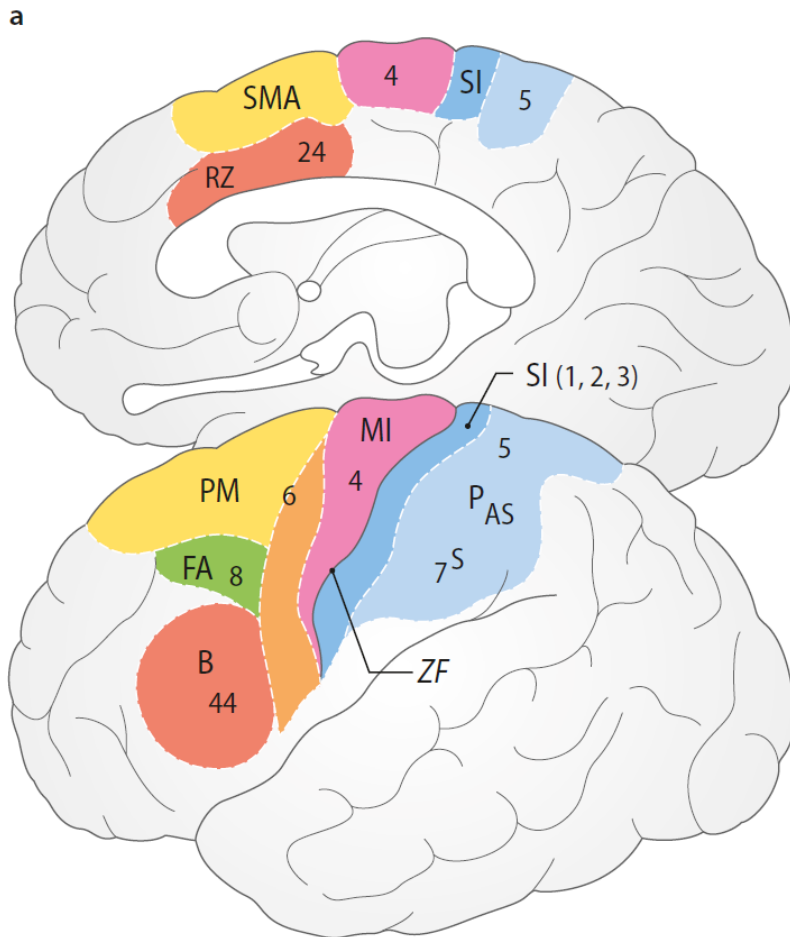


Abb. 22.15 Areale und Zytoarchitektur des motorischen Kortex.

IV.4



IV.4

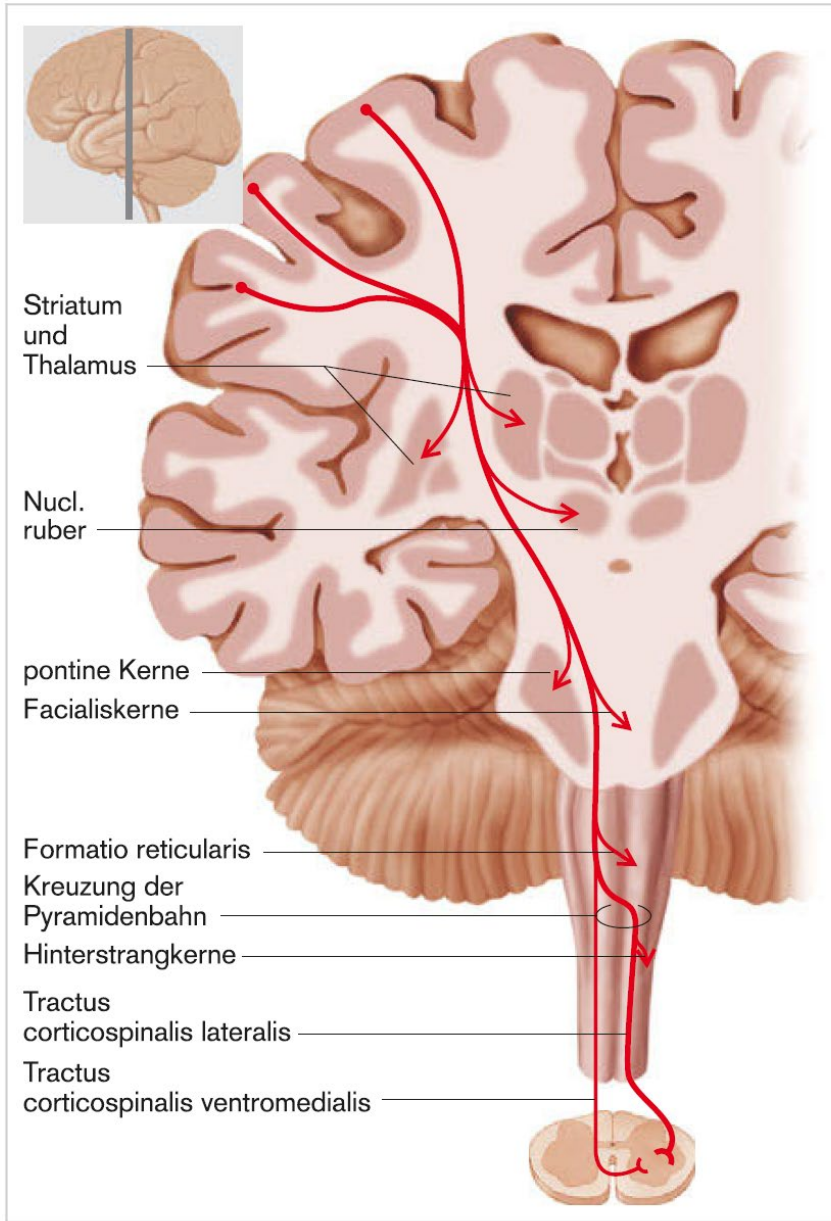
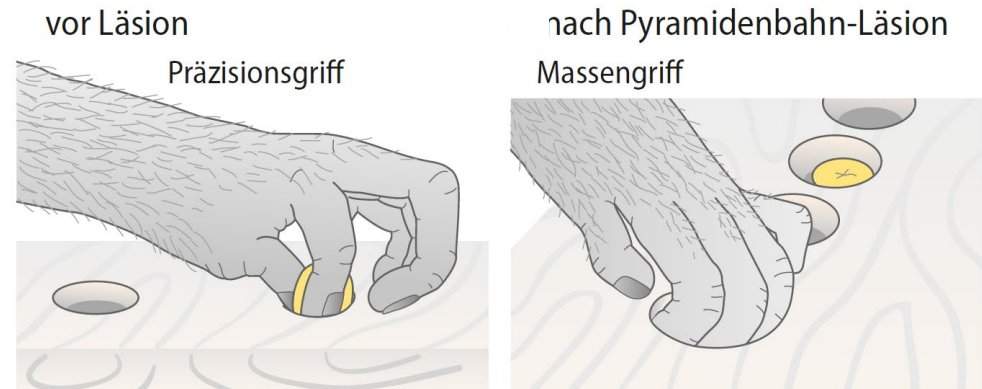


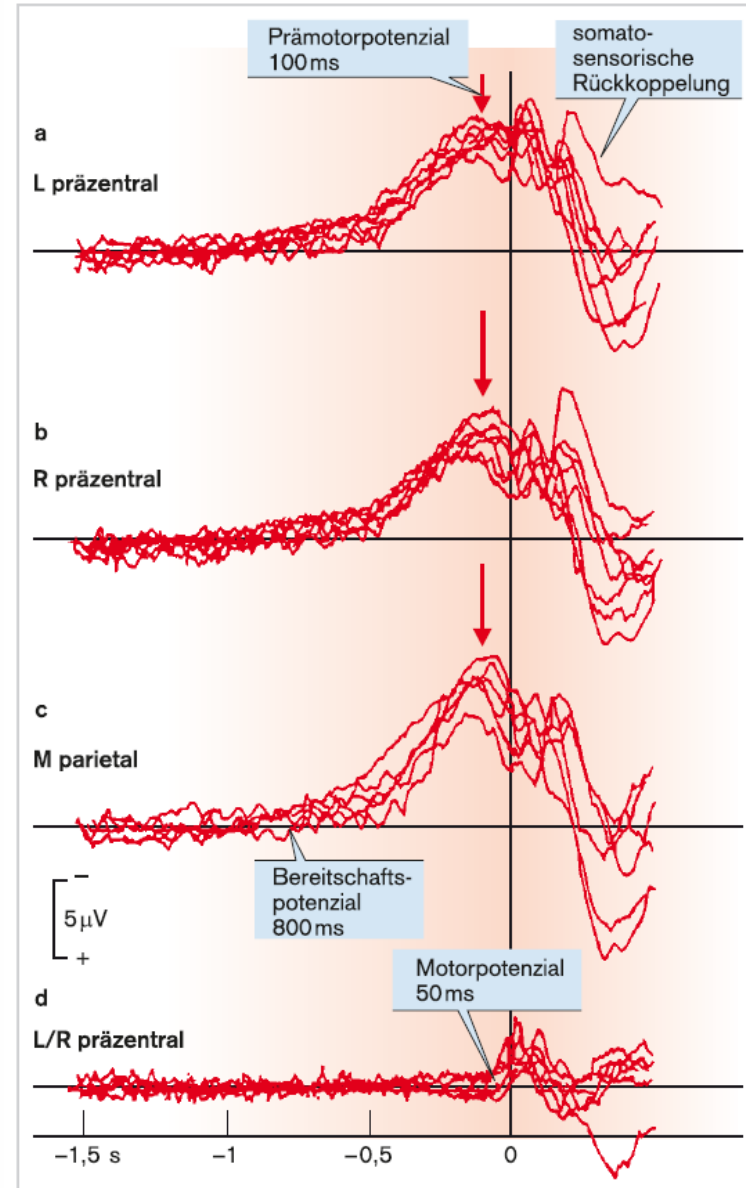
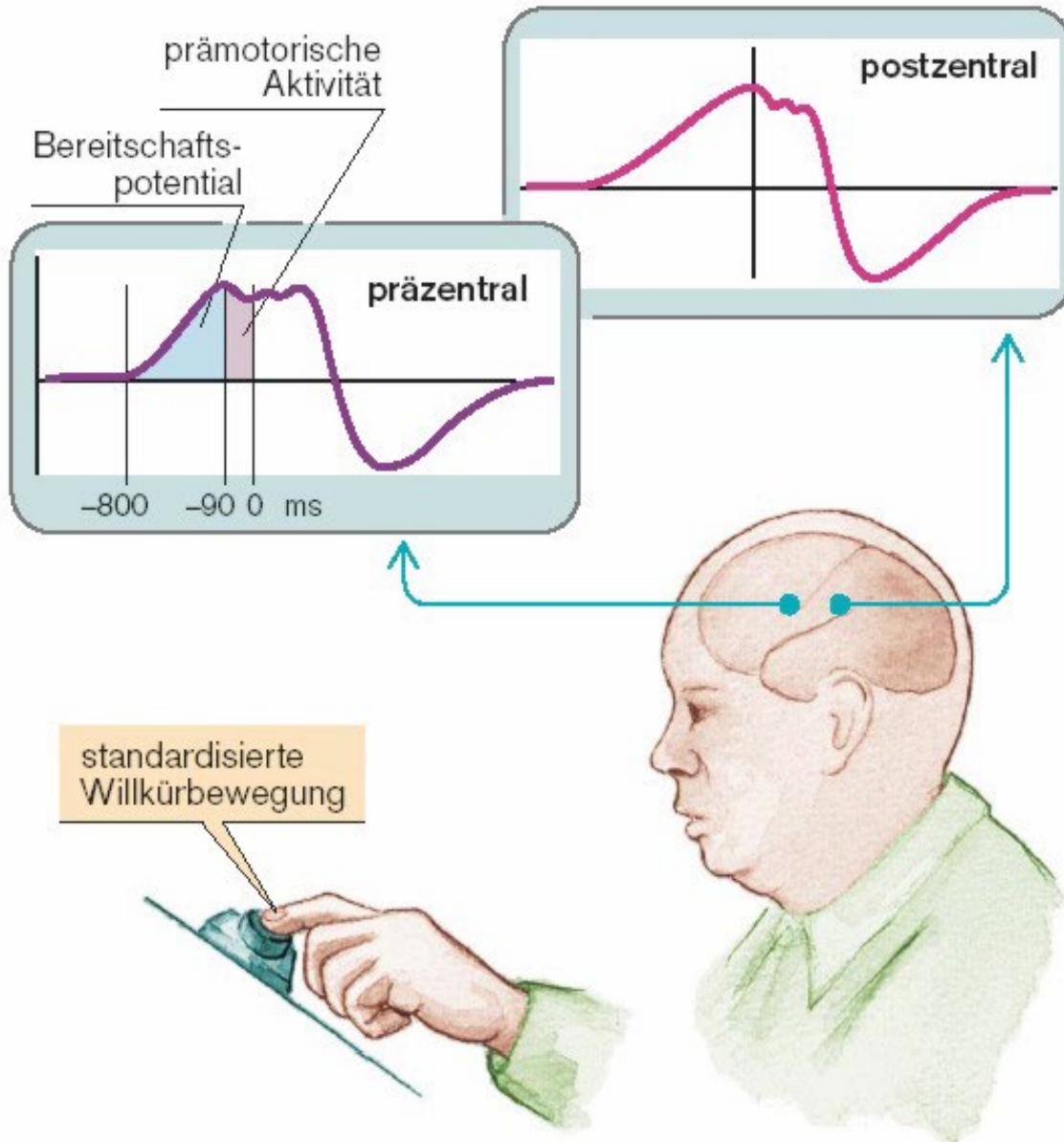
Abb. 26.18 Efferente Projektionen der Großhirnrinde. Faserbündel zu subkortikalen Kerngebieten (Striatum und Thalamus; Nucl. ruber; pontinen Kernen; Retikulärformation; untere Olive), zu Hinterstrangkernen und als lateraler bzw. medialer Kortikospinaltrakt (CST) ins Rückenmark. Der durch die Pyramide der Medulla oblongata absteigende Teil wird Pyramidenbahn genannt. Da sie vor Erreichen des Rückenmarks noch Fasern zu den Hinterstrangkernen abgibt, ist sie nicht völlig identisch mit dem CST. Supraspinale Projektionen sind teilweise eigenständig, teilweise Kollaterale der Pyramidenbahn.



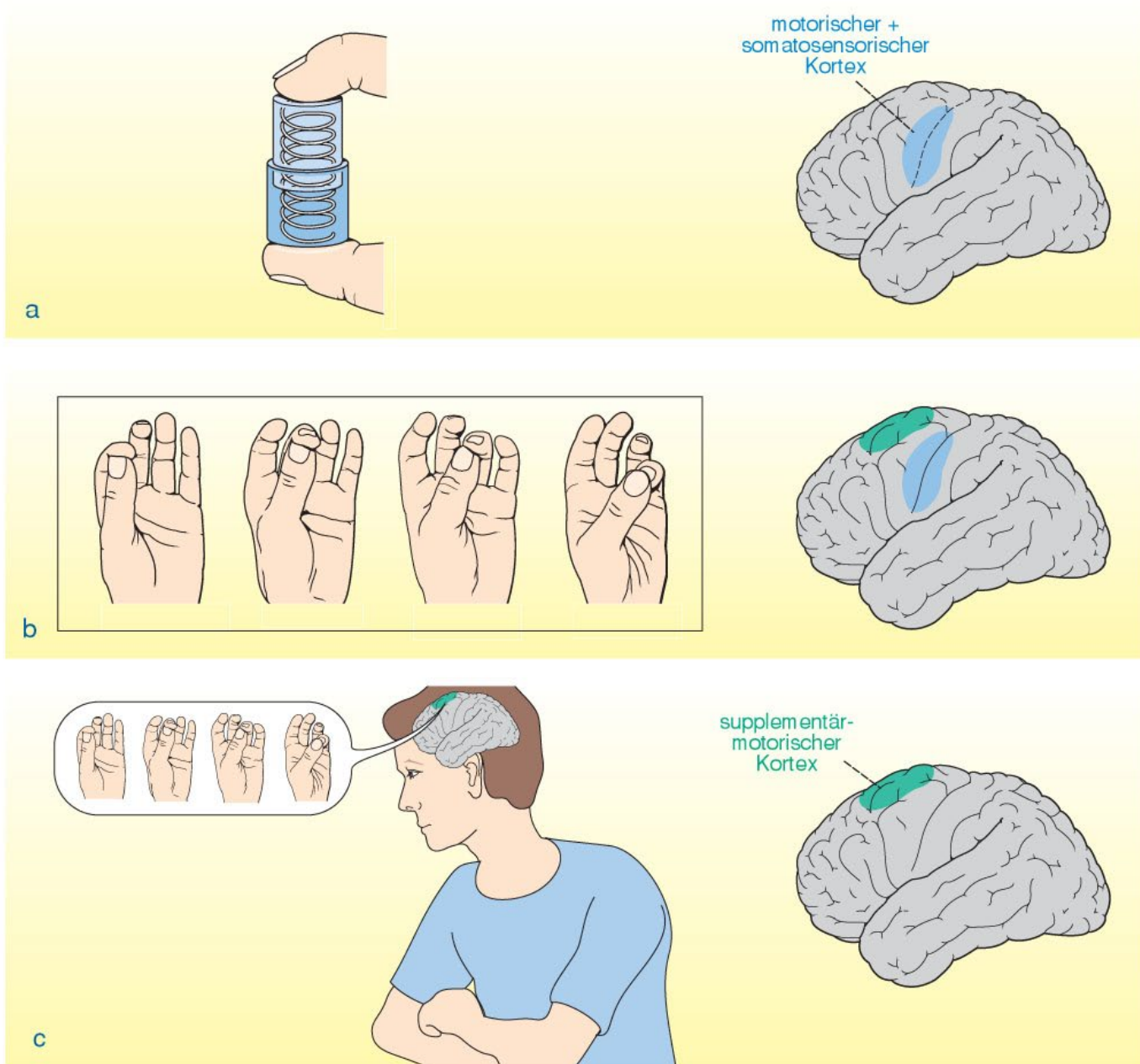
Brandes, Lang, Schmidt: Physiologie des Menschen; 32. Aufl., Springer

IV.4

Abb.27.25 Bereitschaftspotential



IV.4



Basalganglien

Eingangssysteme

1

a

interne Verschaltungen

b

c

Ausgangssysteme

3

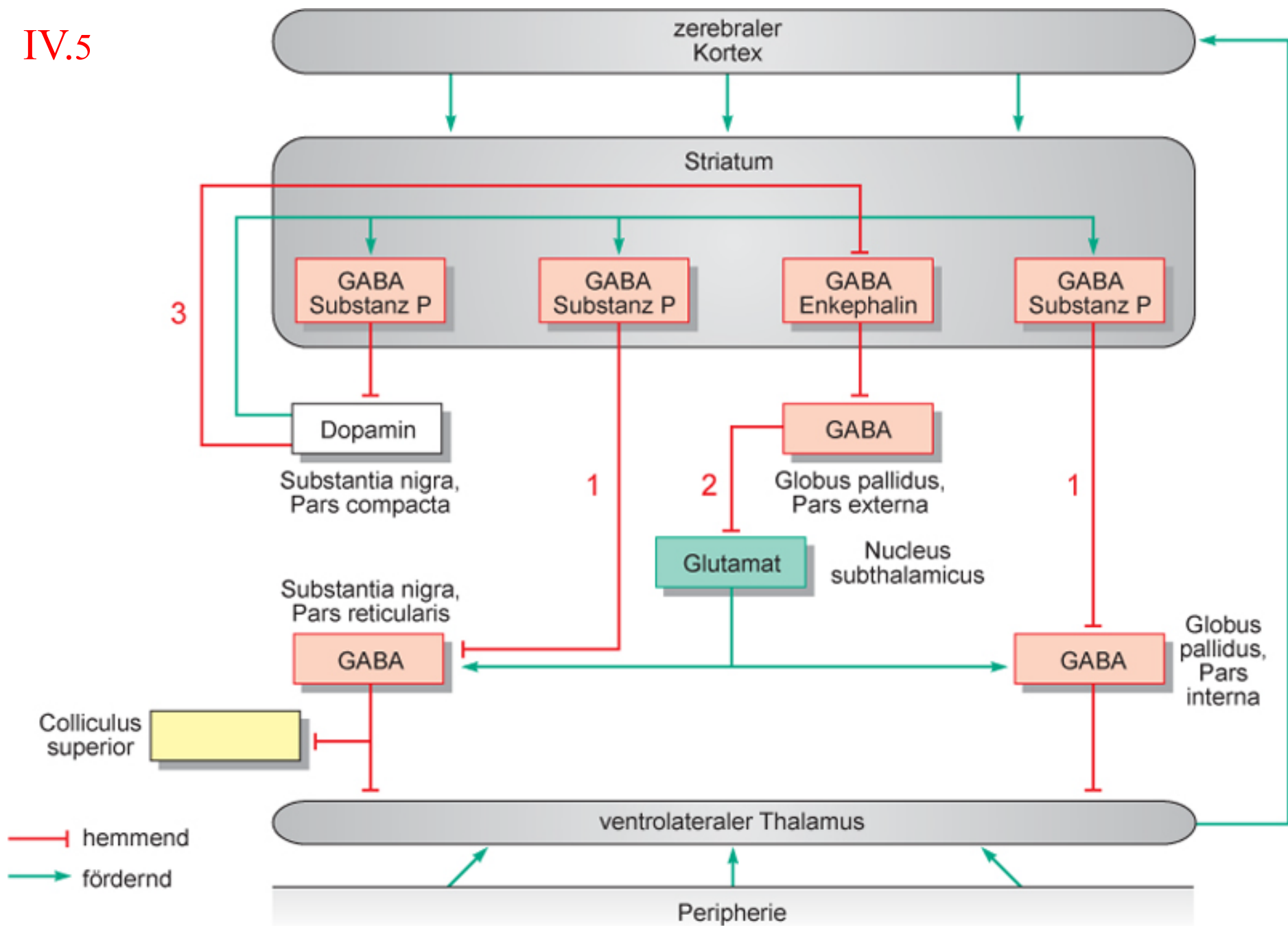
Nucleus caudatus

Thalamus:
Nucleus ventralis anterior
Nucleus ventrolateralis
Nucleus centromedianus

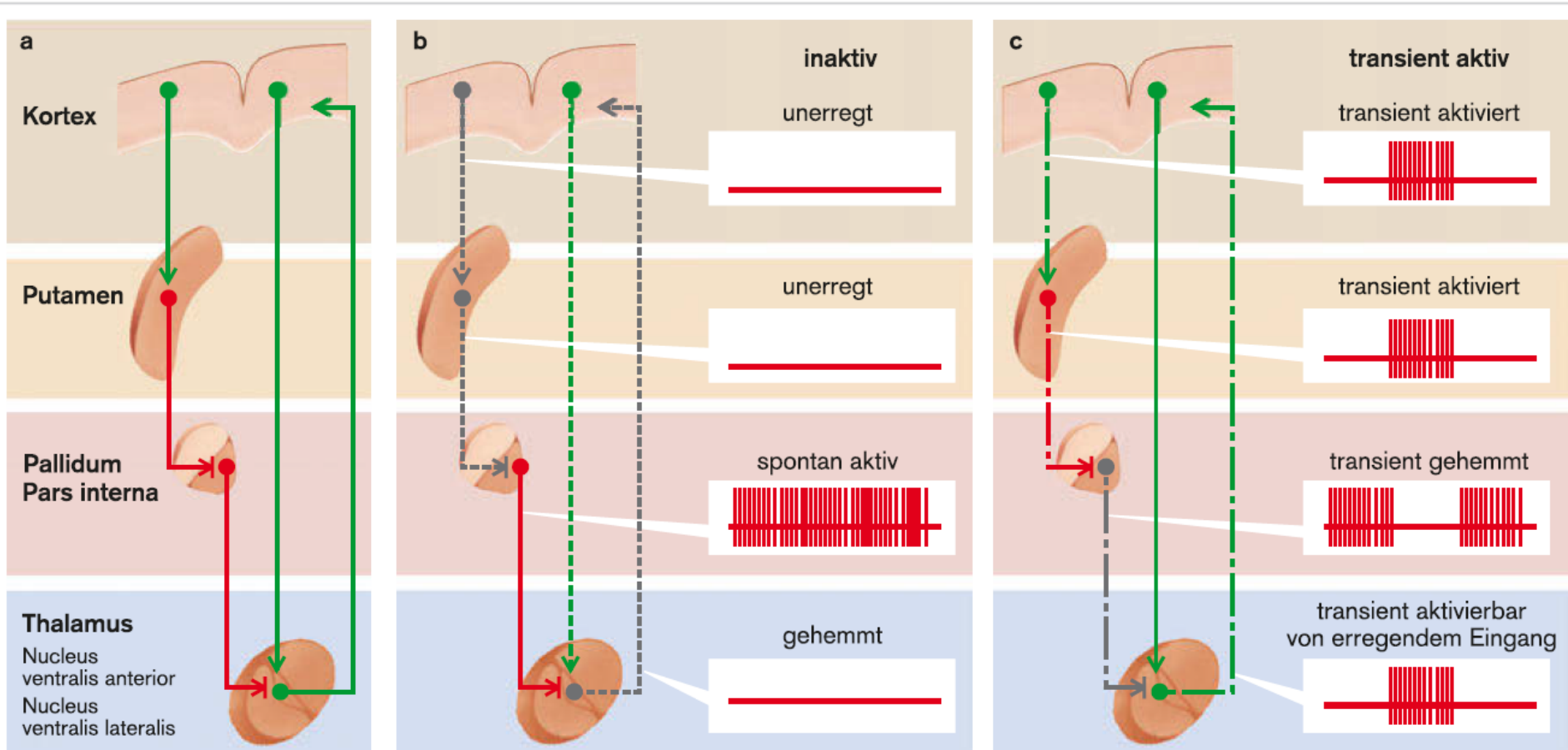
Putamen

Globus pallidus,
pars externaGlobus pallidus,
pars internaNucleus
subthalamicusSubstantia nigra,
pars reticularisSubstantia nigra,
pars compacta

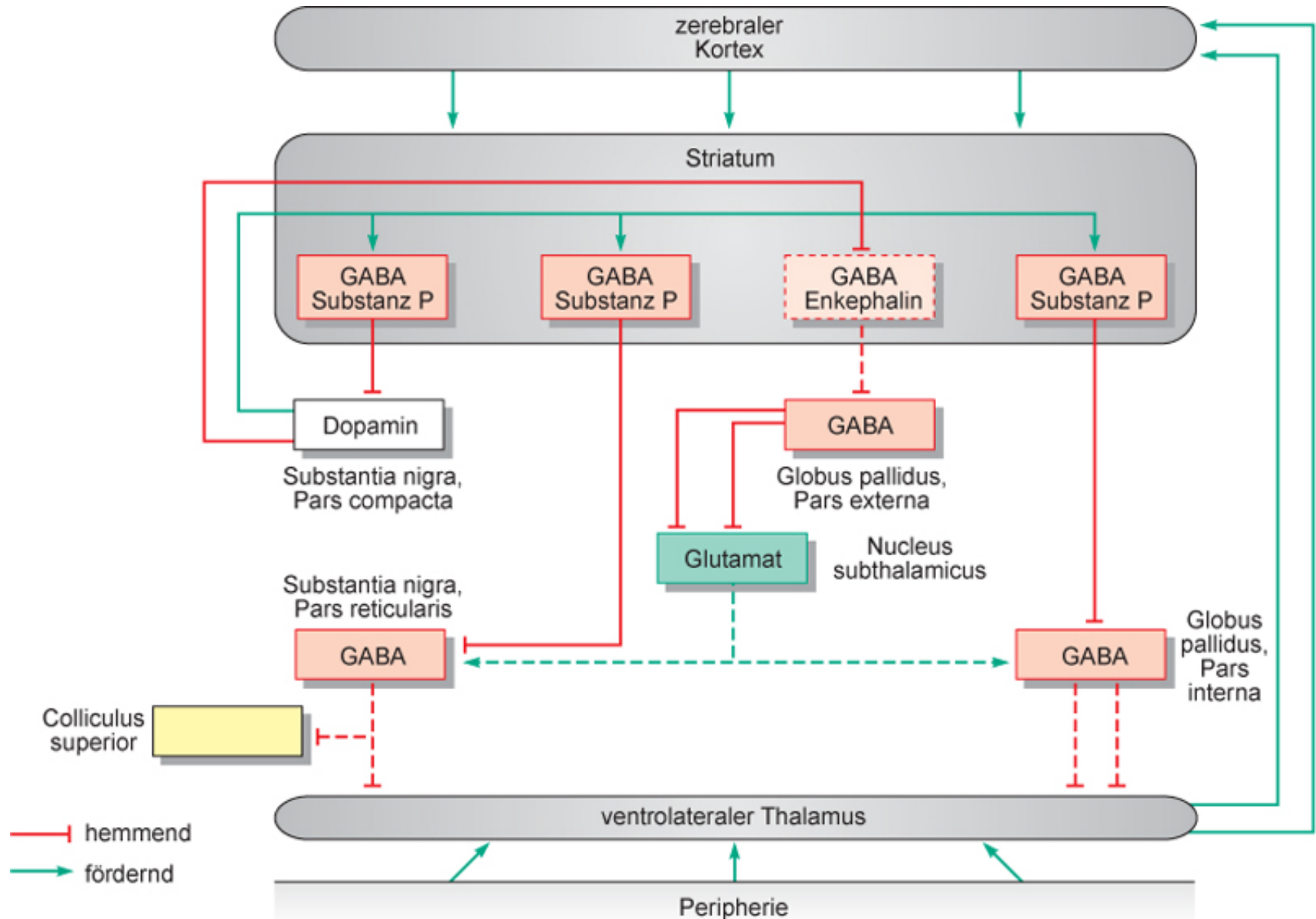
IV.5



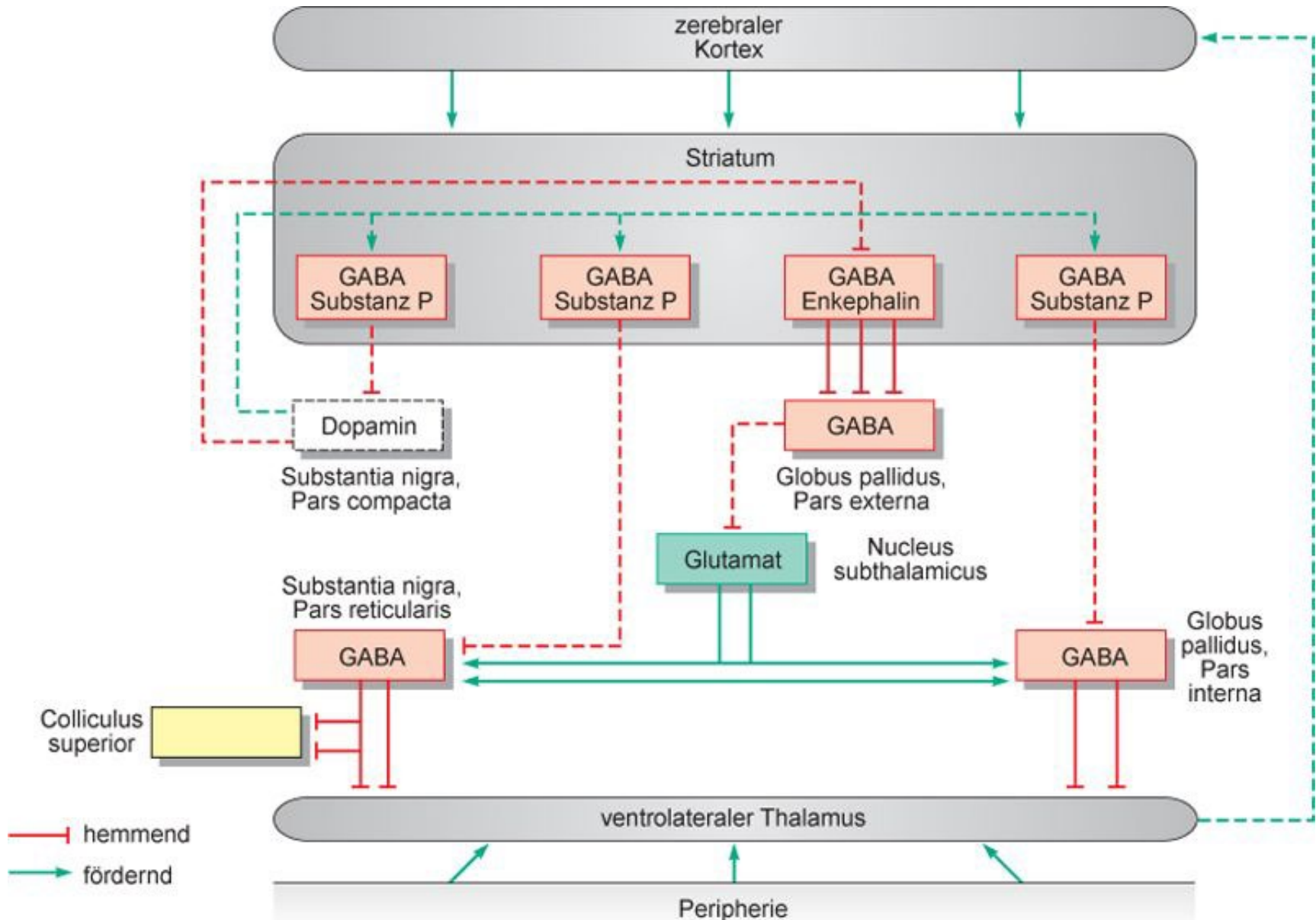
Prinzip der Disinhibition in den Basalganglien



Chorea Huntington



Morbus Parkinson

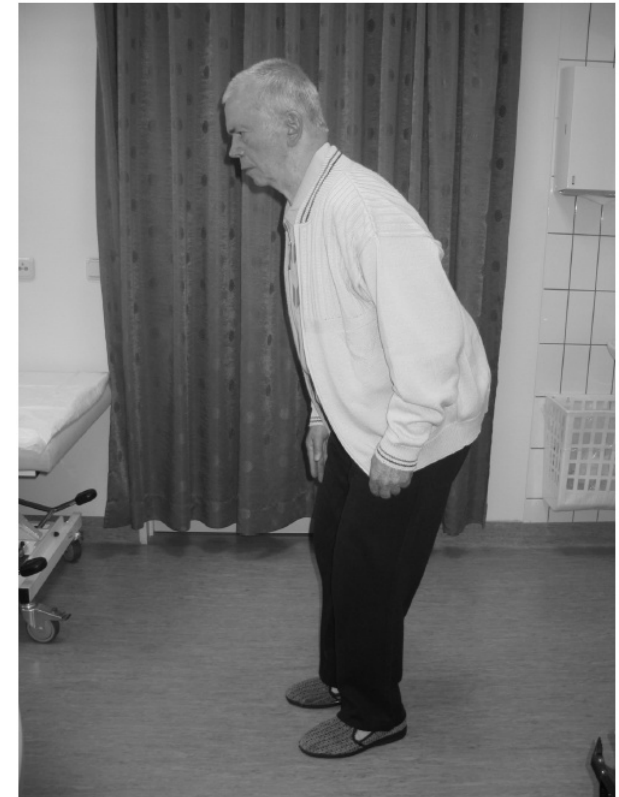


Hauptsymptome

- Akinese/ Hypokinese: z. B. Mimik/ physiol. Mitbewegung/ Haltung/ Augen/ Mikrographie
- Rigor: z.B. Nacken
- Ruhetremor: z.B. Hände/ Arme/ Augenlider/ Zunge/ Lippe

Weitere Symptome

- z.B. Depressionen/ Demenz/ Schlafstörung/ Schmerzen



fehlende Mimik

Nachlassen
der Geschicklich-
keit



Schwierig-
keiten beim
Schreiben



- Gebeugte Haltung
- Schultern fallen nach vorn
- Sämtliche großen Gelenke in Flexion gehalten
- Adduzierte und im Ellenbogengelenk gebeugte Arme
- Hüfte und Knie abgeknickt
- Kleinschrittiger Gang

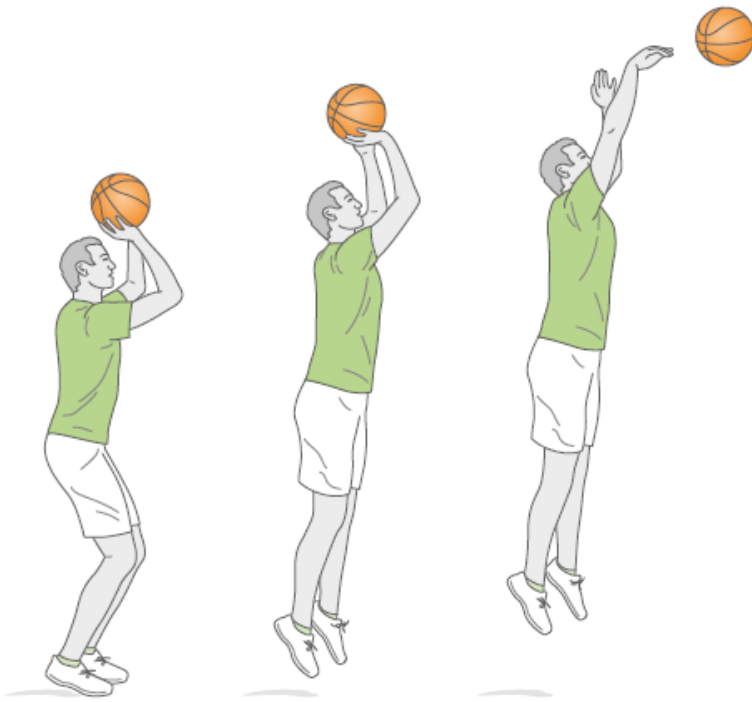
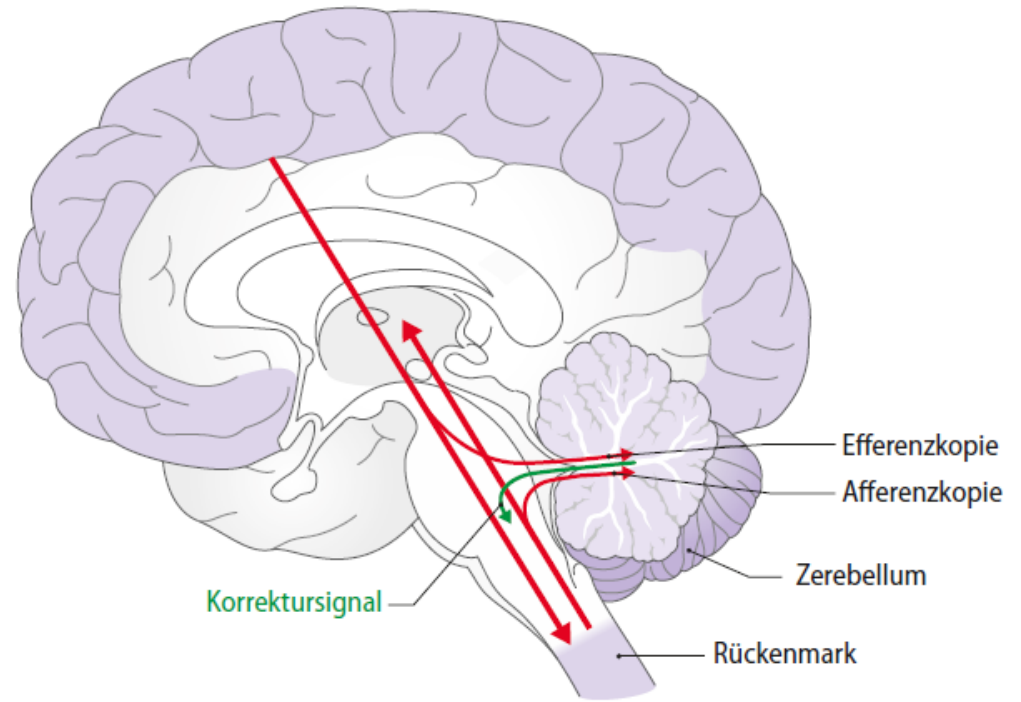
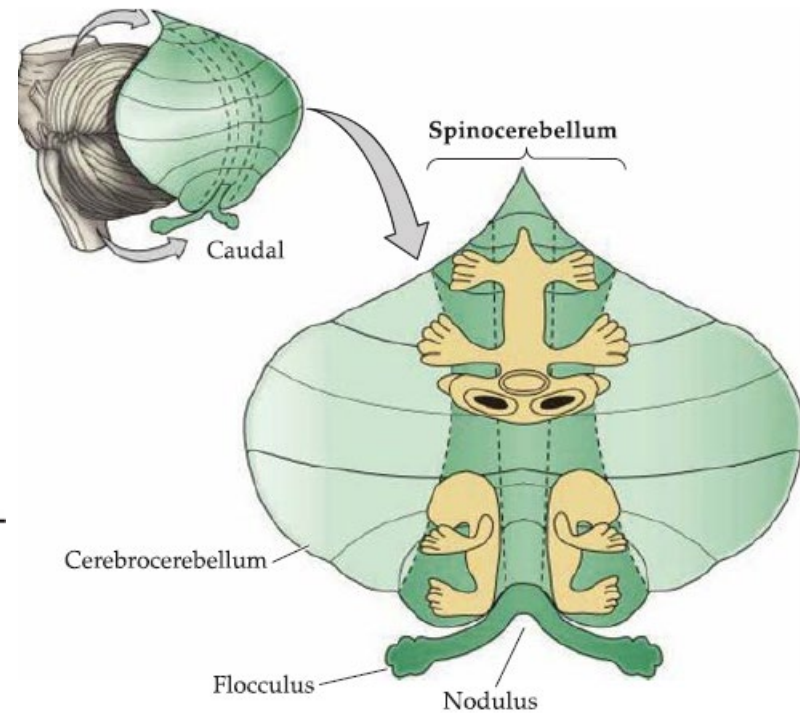
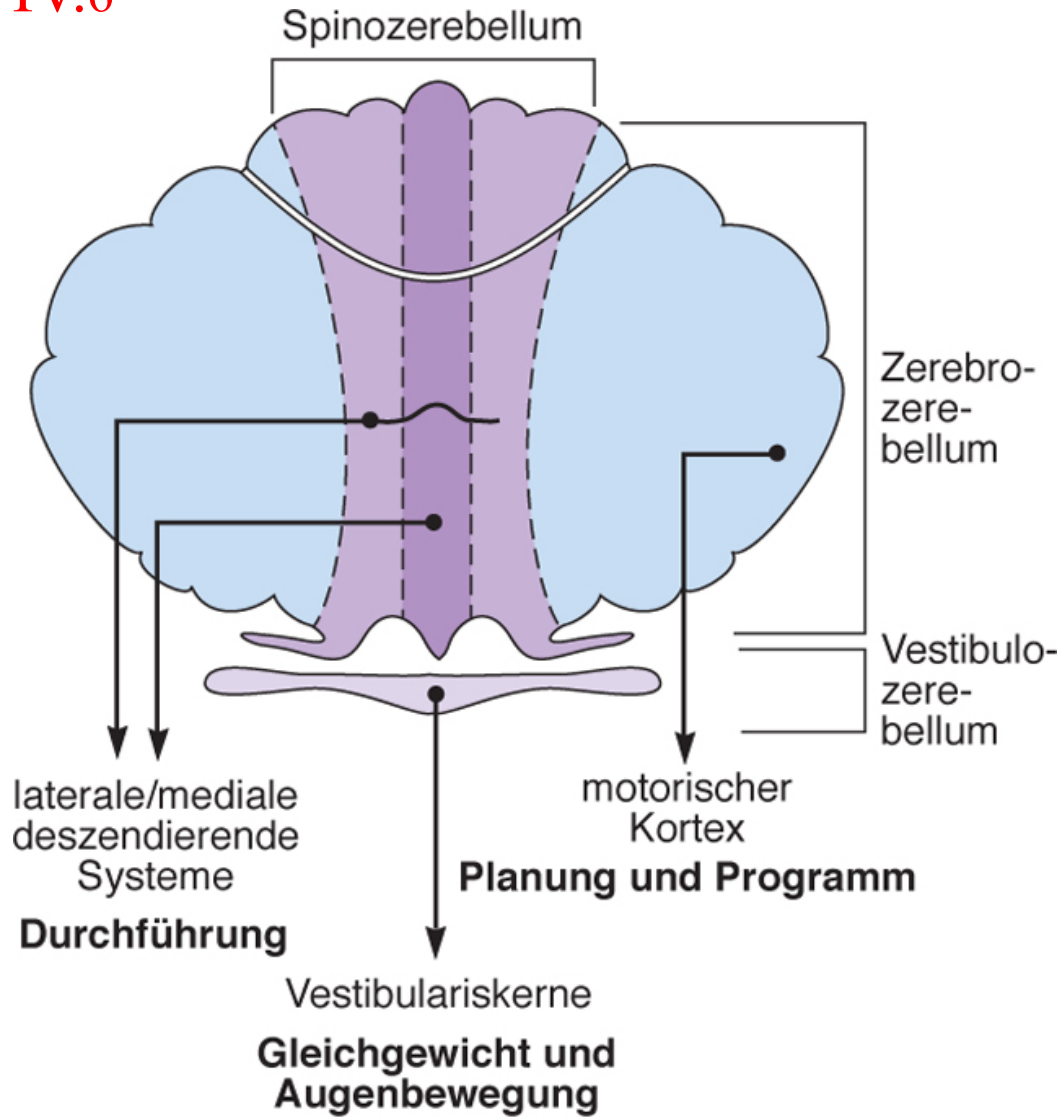


Abb. 46.1 Das Kleinhirn vermittelt die Koordination von Bewegung und Haltung. Am Beginn des Wurfs eines Balls in einen Korb (Position 1→2) ermittelt das Kleinhirn kontinuierlich und unbewusst die Abweichungen zwischen gewollter Bewegung, der Efferenzkopie,



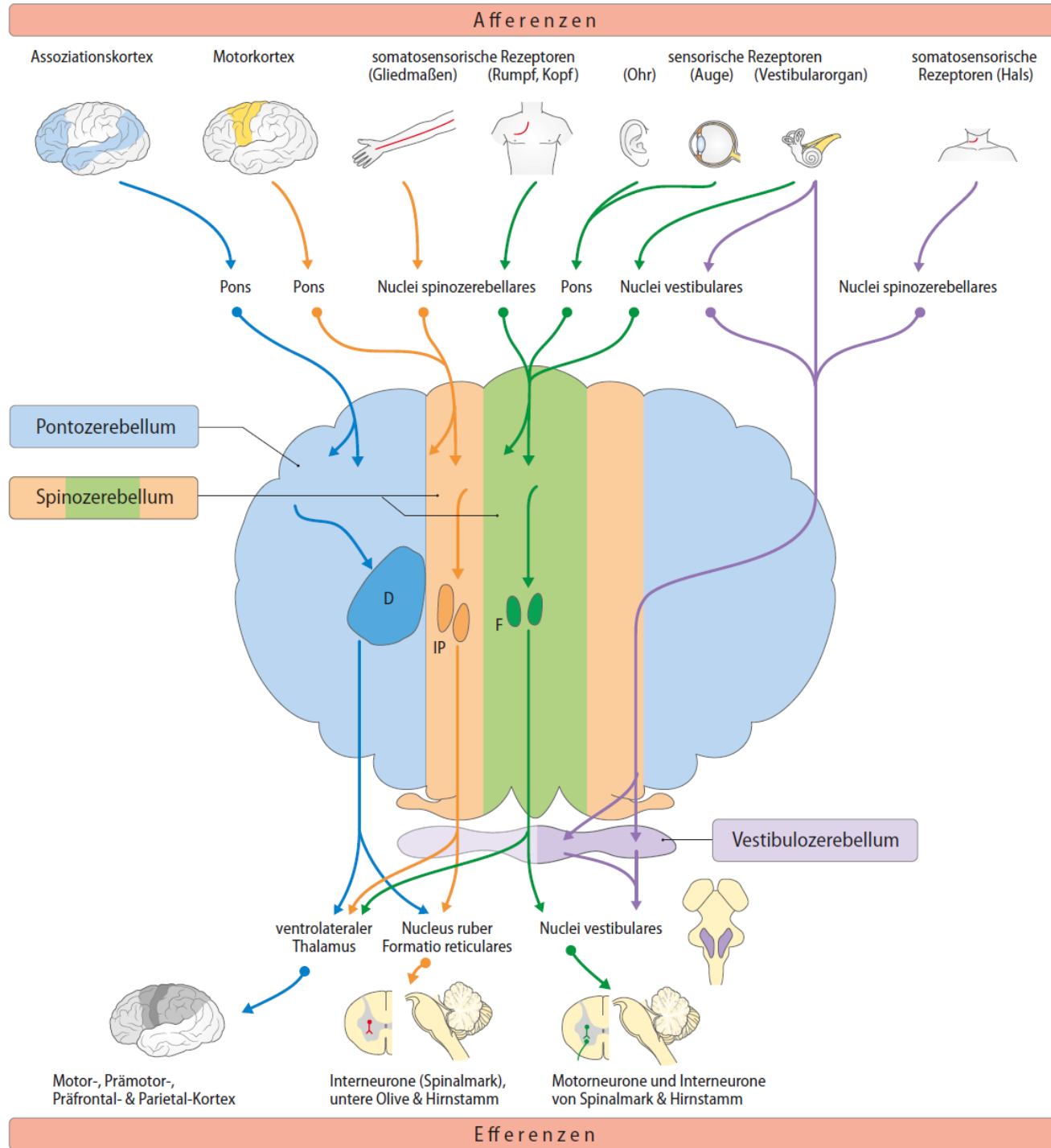
und tatsächlicher Bewegung und Haltung, der Afferenzkopie. Zum Ende (Position 2→3) wird die Bewegung ballistisch und ist somit nicht mehr korrigierbar.

IV.6



Purves; Neuroscience; 5. Aufl., Sinauer

IV.6



IV.6

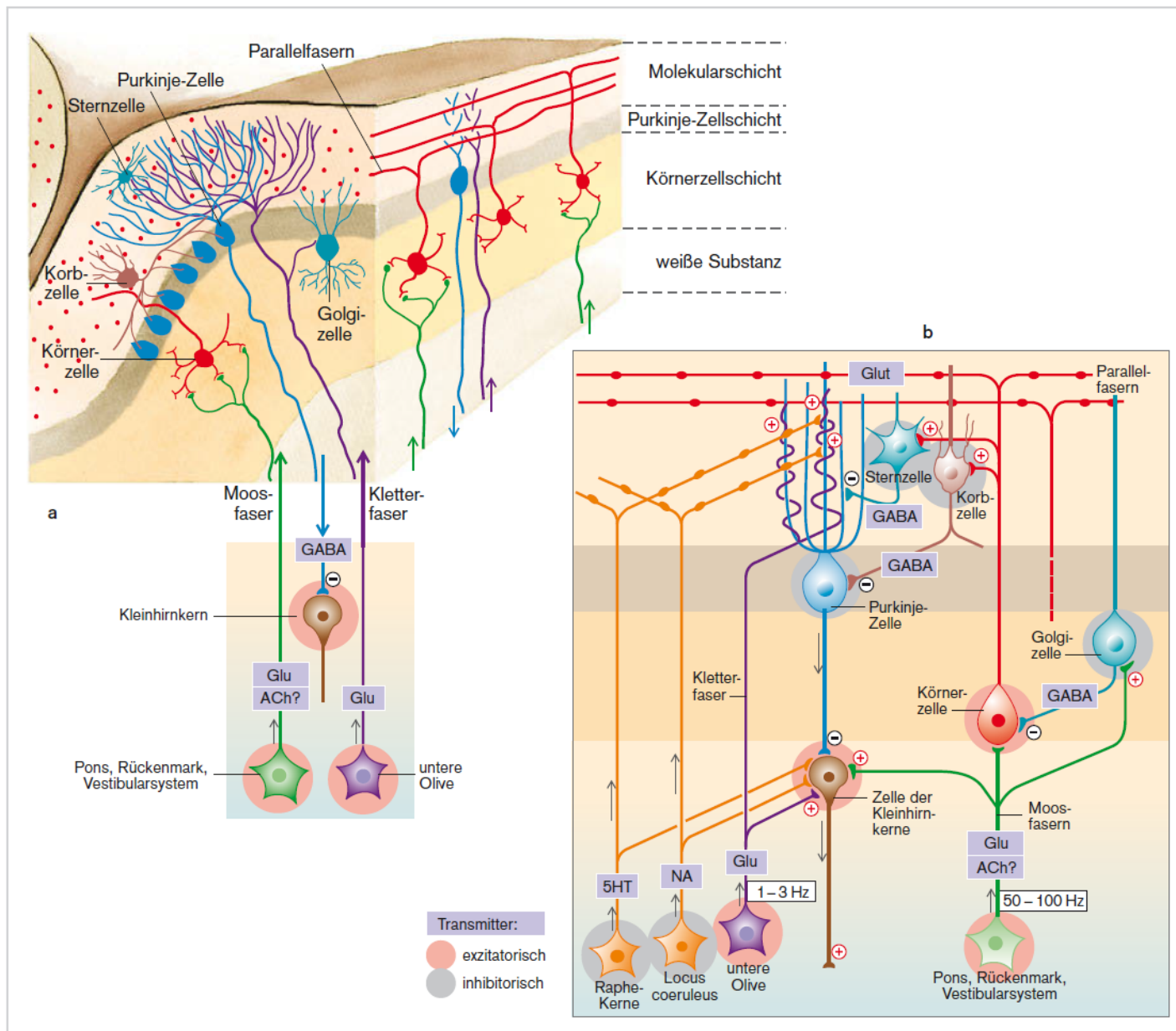
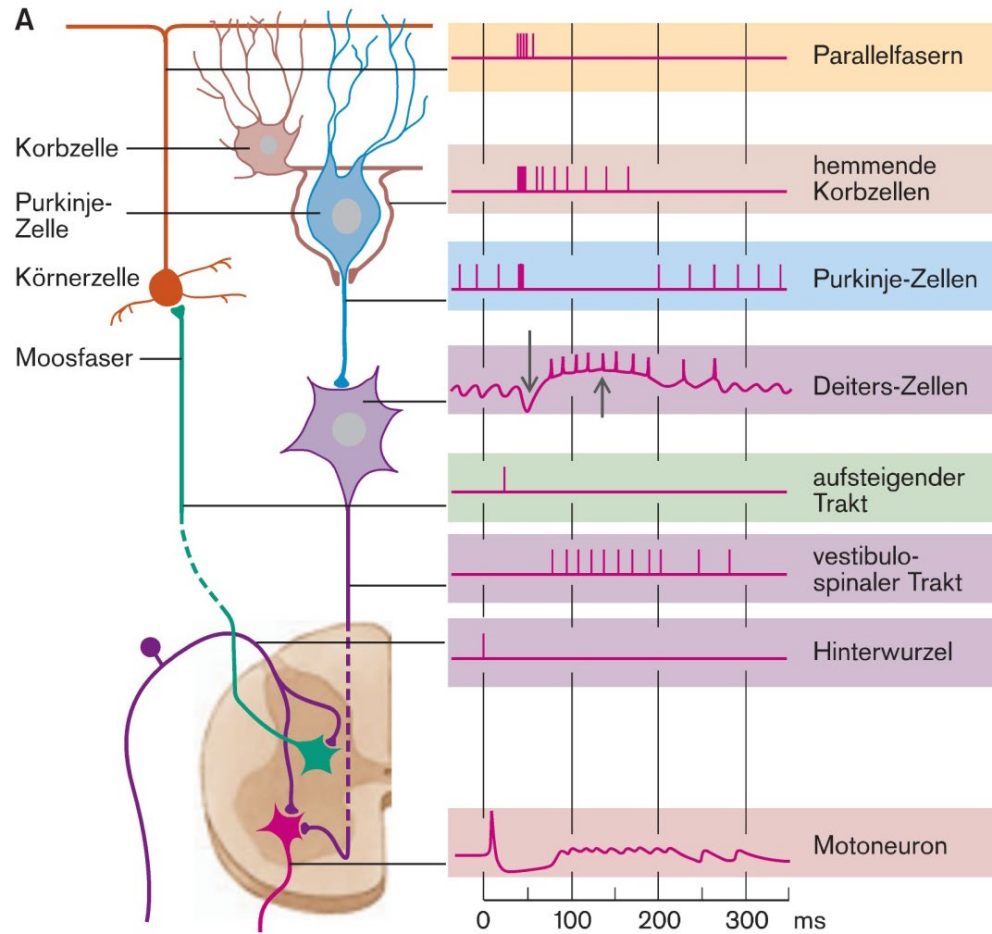


Abb.22.24 Zelluläre Organisation und synaptische Verschaltungen im Zerebellum.

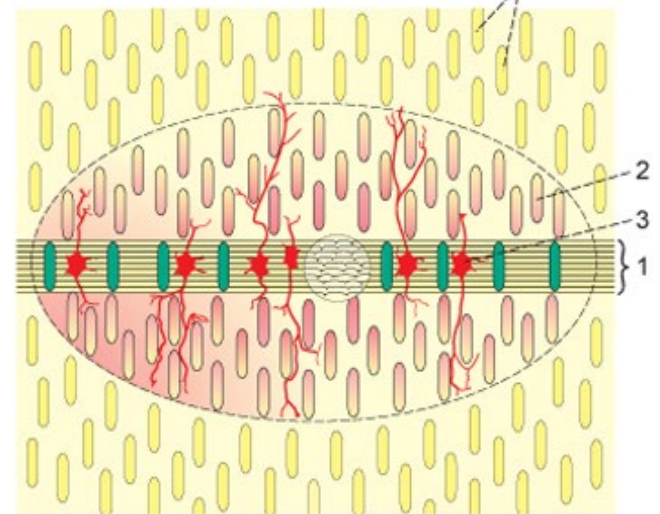
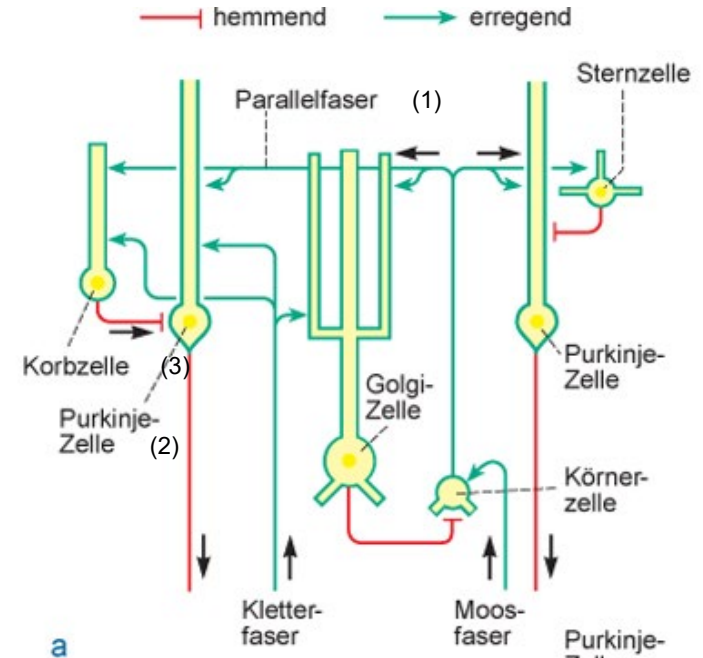
- a** Schichtförmiger Aufbau der Kleinhirnrinde (Molekular-, Purkinje-Zell- und Körnerschicht) mit Anordnung von fünf Zelltypen (Purkinje-, Körner-, Golgi-, Stern- und Korbzellen) und zwei Afferenzen (Moos- und Kletterfasern).
- b** Synaptische Verschaltung von Parallelfasern und einer Kletterfaser sowie monoaminerge Projektionen. Transmitter wie angegeben, $\ominus$ = hemmende, $\oplus$ = erregende Wirkung.

IV.6

Zeitliche und räumliche Erregungsmuster im Kleinhirn



Klinke, Pape, Silbernagl; Physiologie; 5. Aufl., Thieme



IV.6

Romberg-Test

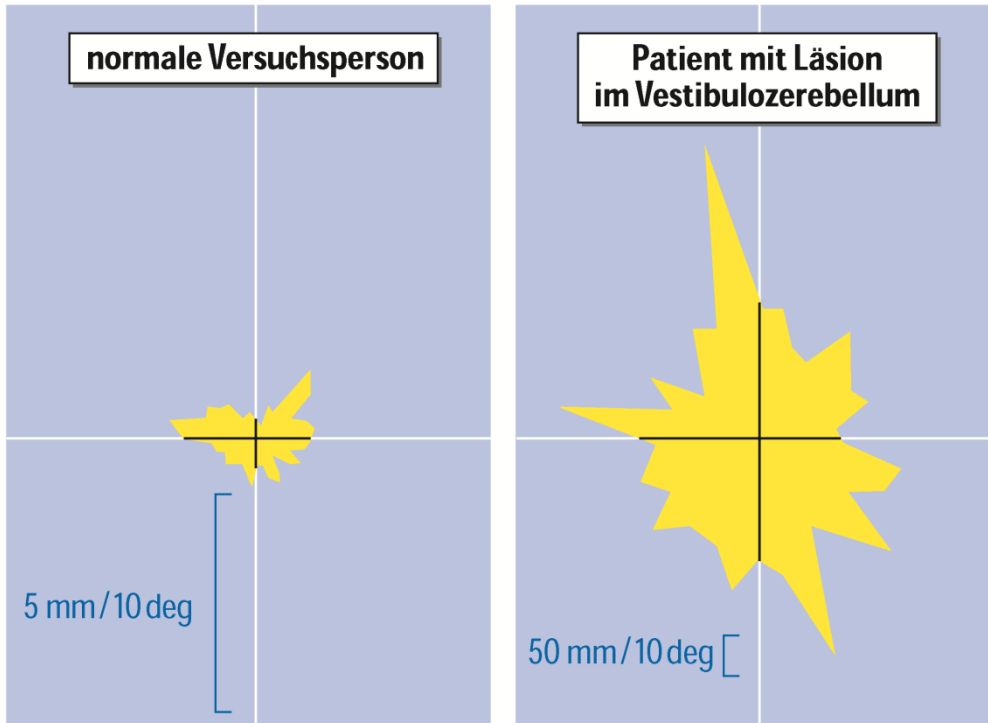
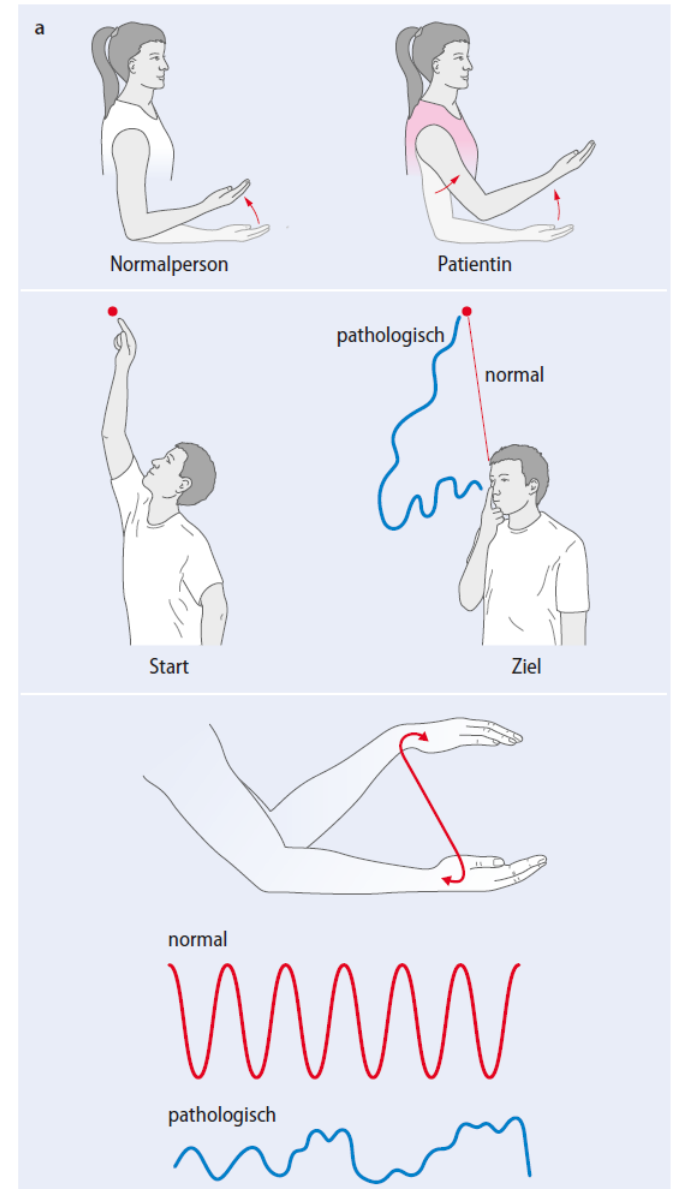


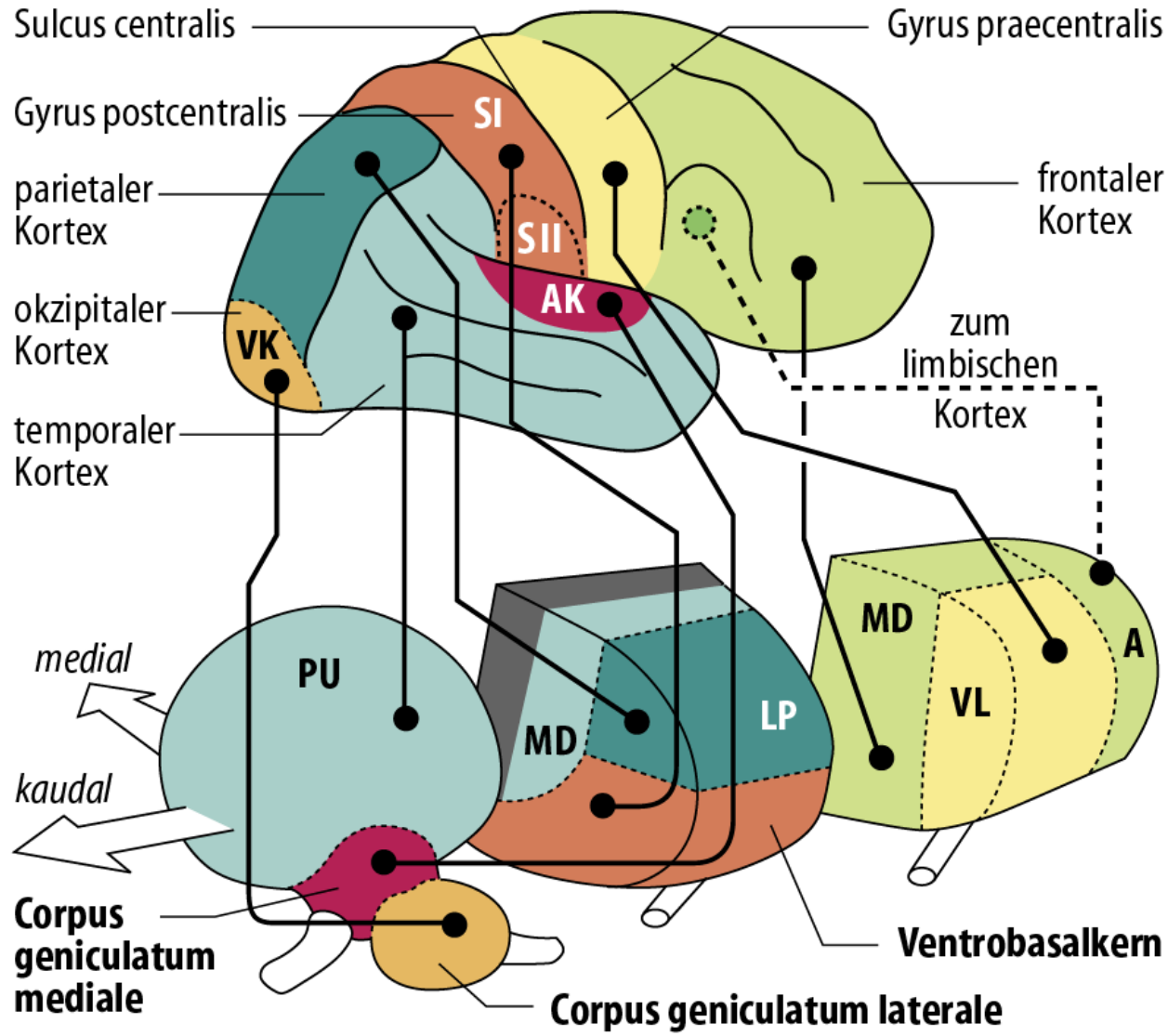
Abb 7.13: Schmidt, Lang, Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Aufl., S. 143, Springer

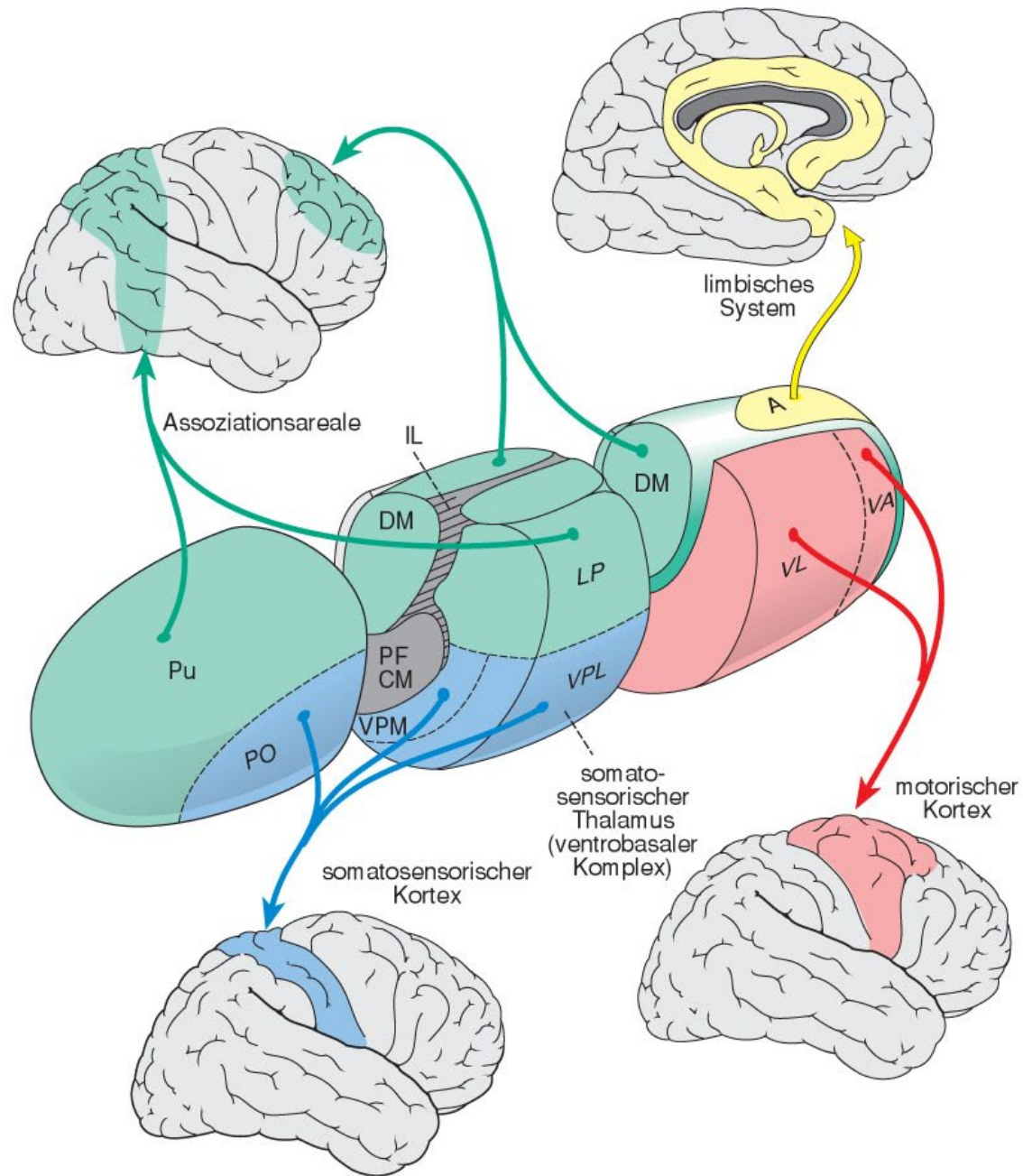


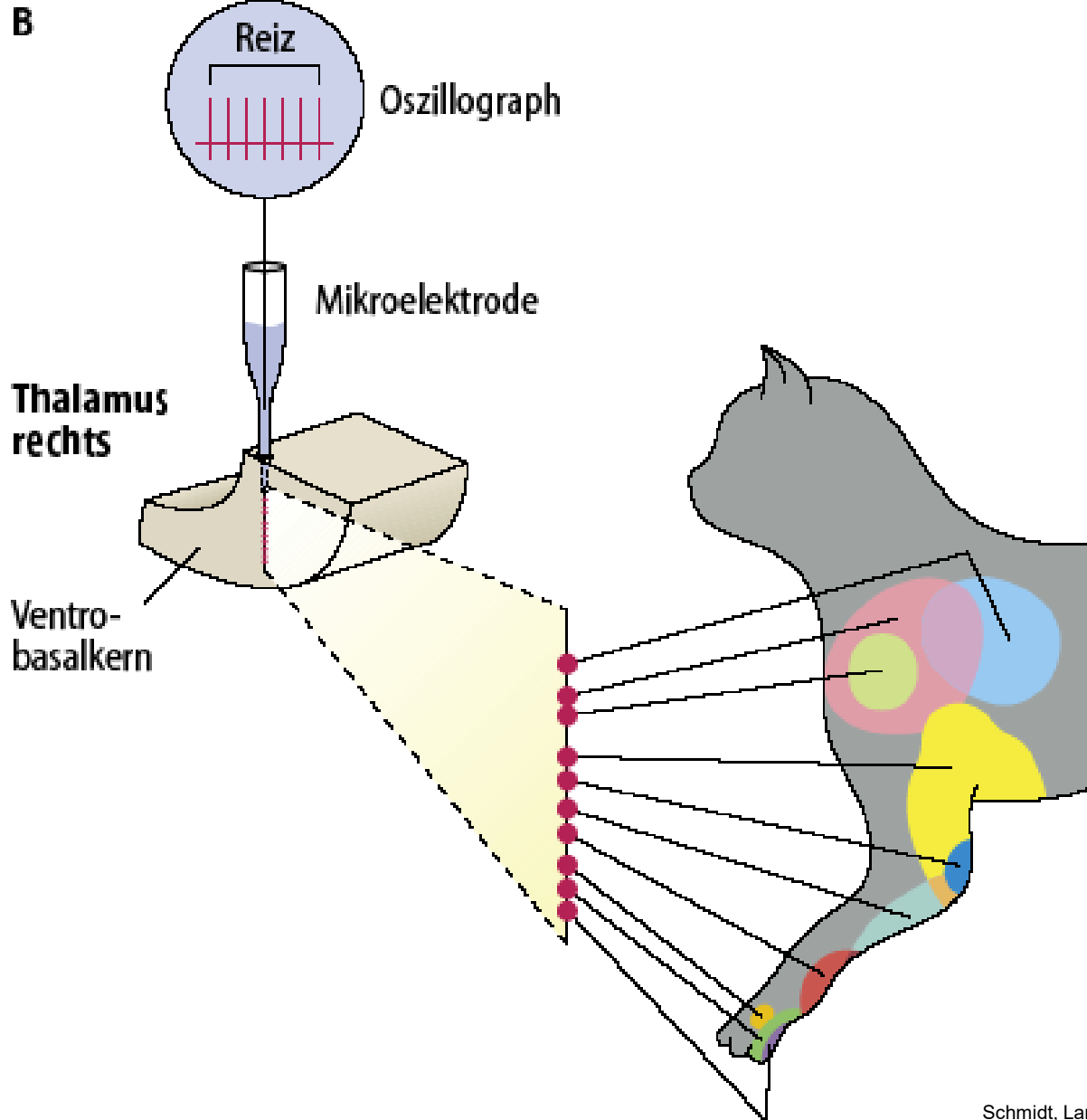
Brandes, Lang, Schmidt: Physiologie des Menschen; 32. Aufl., Springer

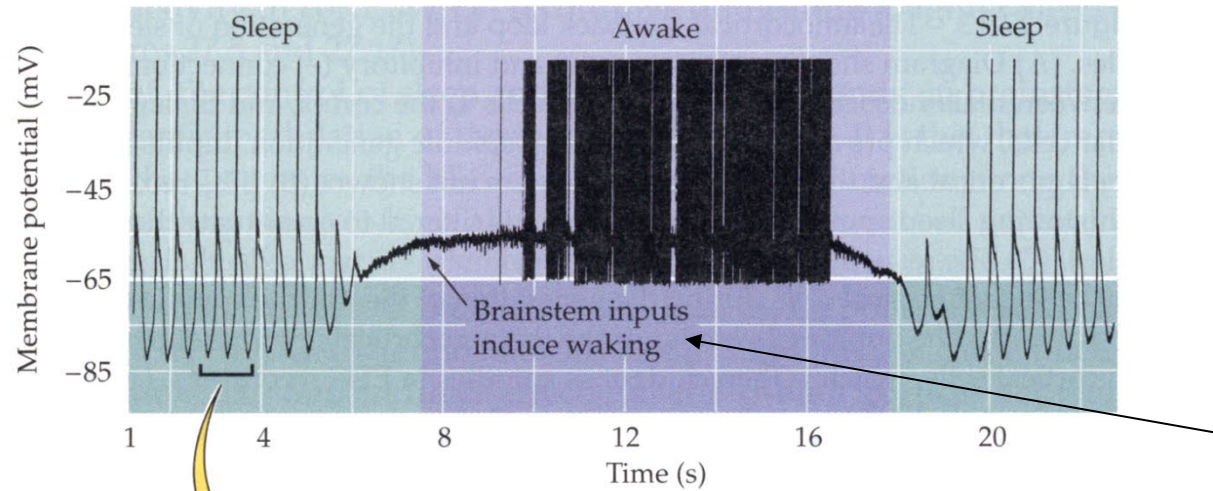
A

Thalamus









Brainstem nuclei:

Cholinergic nuclei of pons-midbrain junction (reticular activating system, Ach)

Locus coeruleus (NA)

Raphe nuclei (Ser)

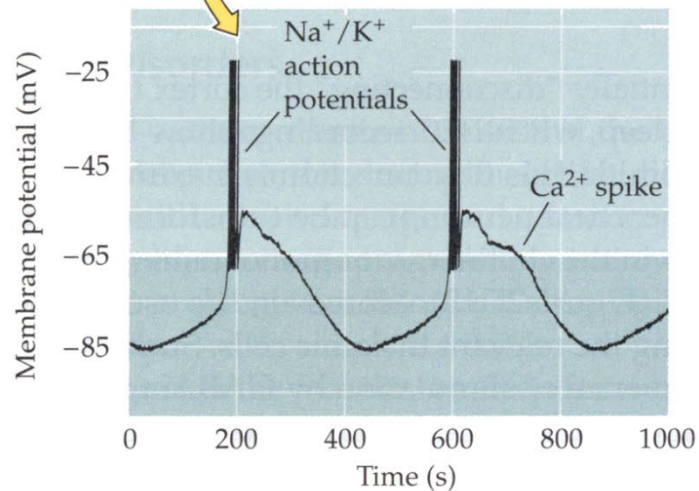


Figure 27.12 Recordings from a thalamocortical neuron, showing the oscillatory mode corresponding to a sleep state, and the tonically active mode corresponding to an awake state. An expanded view of oscillatory phase is shown below. Bursts of action potentials are evoked only when the thalamocortical neuron is hyperpolarized sufficiently to activate low-threshold calcium channels. These bursts account for the spindle activity seen in EEG recordings in stage II sleep (see Figure 27.6 and 27.13). Depolarizing the cell either by injecting current or by stimulating the reticular activating system transforms this oscillatory activity into a tonically active mode. (After McCormick and Pape, 1990.)

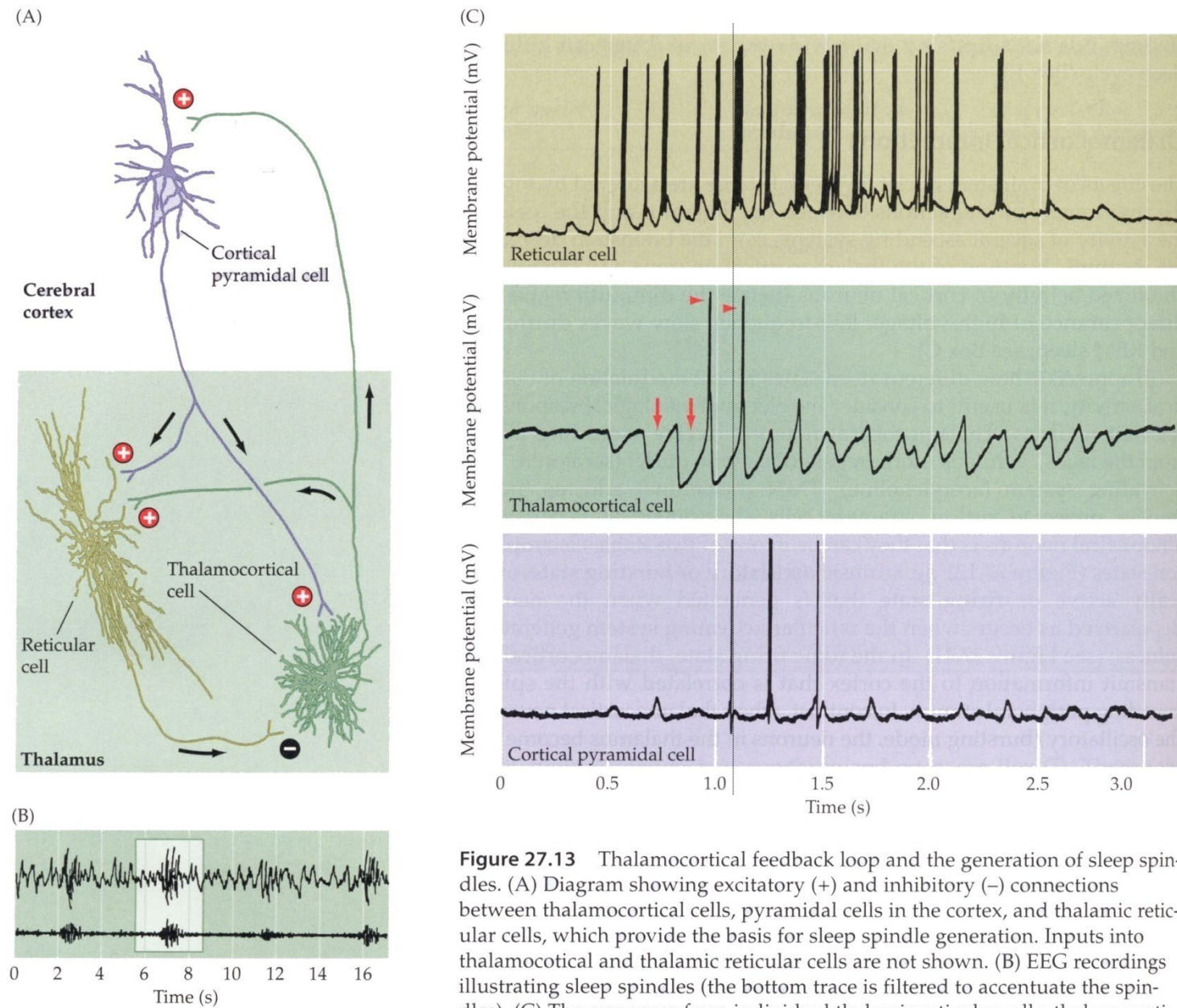


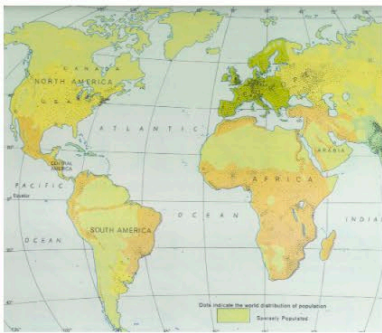
Figure 27.13 Thalamocortical feedback loop and the generation of sleep spindles. (A) Diagram showing excitatory (+) and inhibitory (–) connections between thalamocortical cells, pyramidal cells in the cortex, and thalamic reticular cells, which provide the basis for sleep spindle generation. Inputs into thalamocortical and thalamic reticular cells are not shown. (B) EEG recordings illustrating sleep spindles (the bottom trace is filtered to accentuate the spindles). (C) The responses from individual thalamic reticular cells, thalamocortical cells, and cortical cells during the generation of the middle spindle (boxed in panel B). The bursting behavior of the thalamocortical neurons elicits spikes in cortical cells, which is then evident as spindles in EEG recordings. (After Steriade et al., 1993.)

Lernen und Gedächtnis

deklaratives Gedächtnis (medialer Temporallappen, Zwischenhirn)

Fakten

Ereignisse



prozedurales Gedächtnis:
Fähigkeiten und Gewohnheiten
(Striatum)

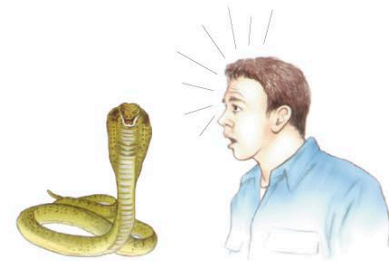
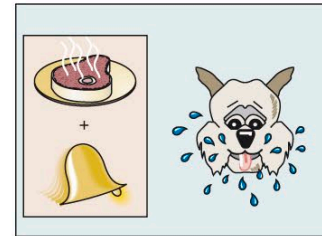


nichtdeklaratives Gedächtnis

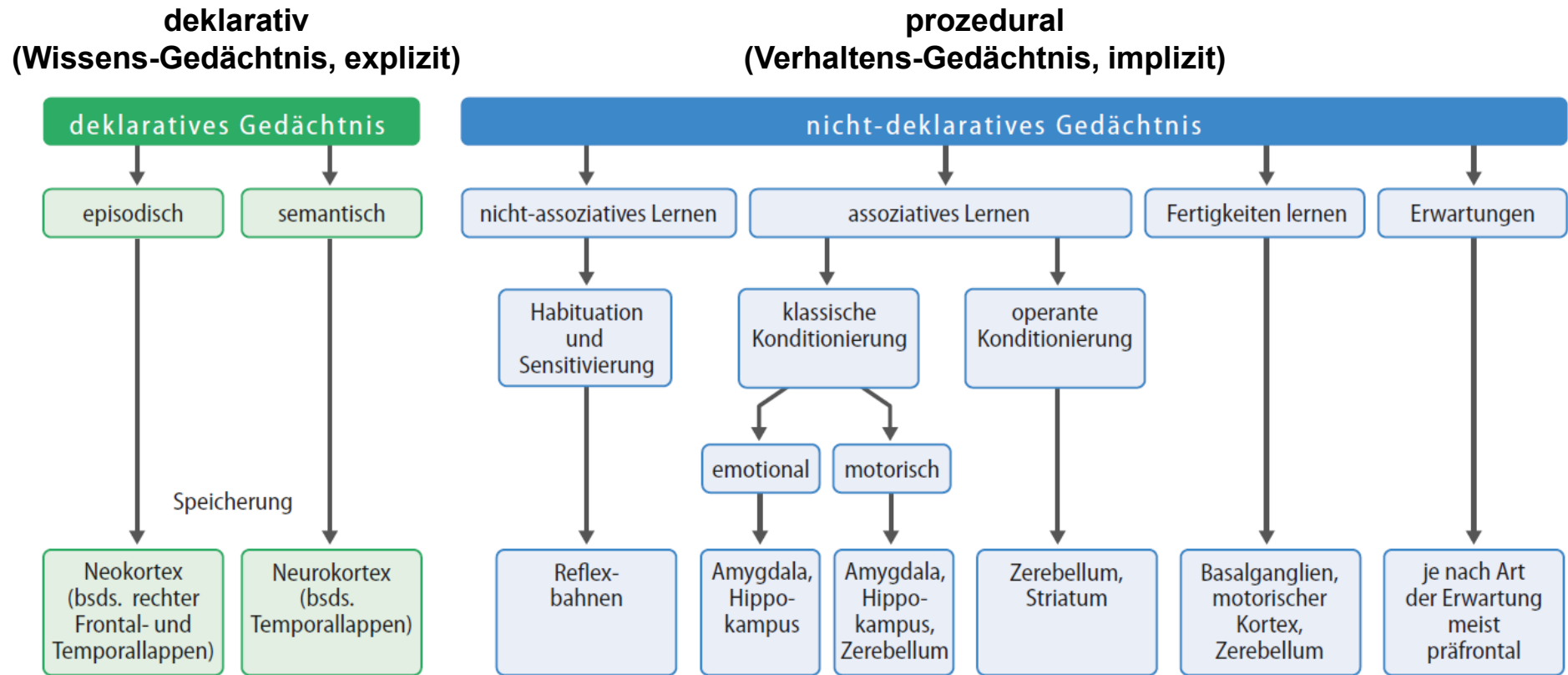
klassische Konditionierung

motorisches System
(Kleinhirn)

emotionale Reaktionen
(Amygdala)

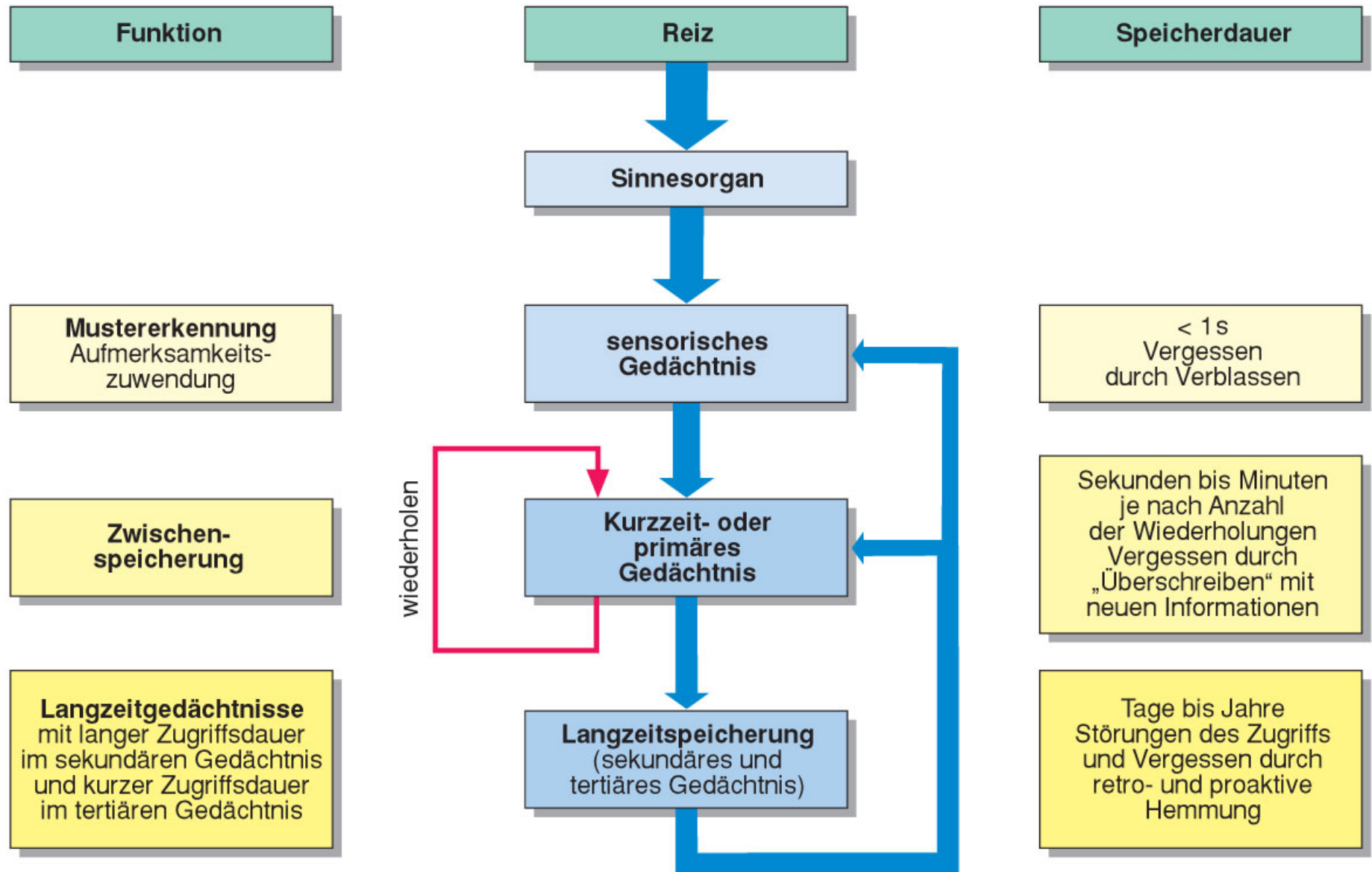


Lernen und Gedächtnis

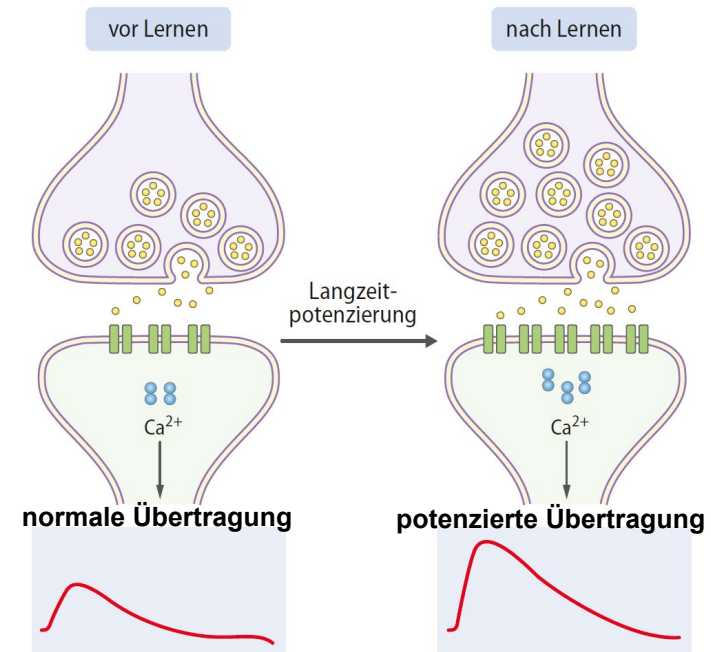


■ **Abb. 67.2 Gedächtnisarten und deren wichtigste neuronale Grundlagen.** Das deklarative (Wissens-)Gedächtnis umfasst das episodische und semantische Gedächtnis. Das nicht-deklarative (Verhaltens-)Gedächtnis bezieht sich auf assoziatives und nichtassoziatives Lernen (Habituation und Sensitivierung) und das Erwartungsgedächtnis (Priming)

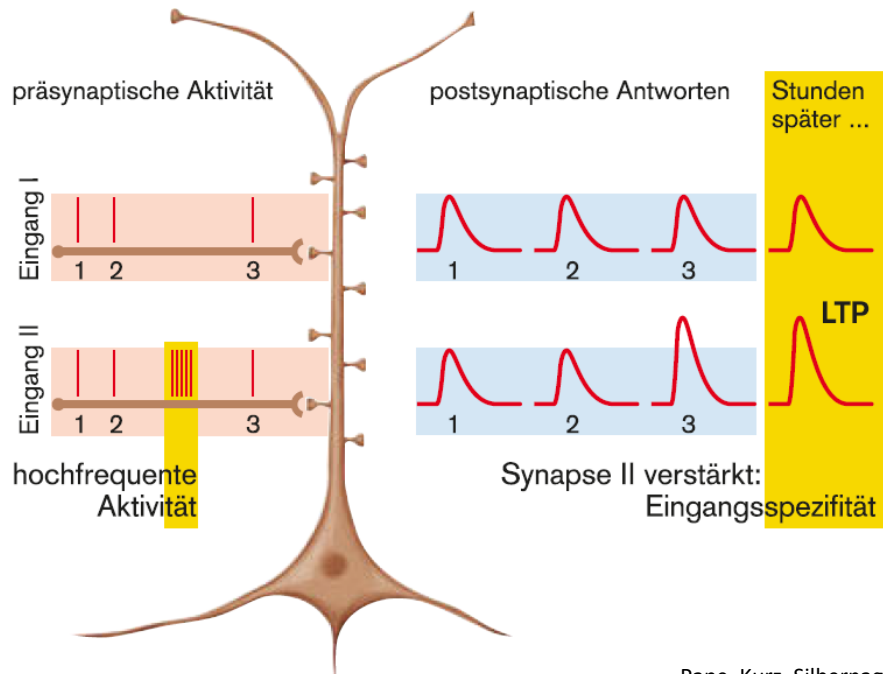
sowie das Erlernen von Fertigkeiten. Assoziatives Lernen wird in klassische und operante Konditionierung unterschieden. Bei der klassischen Konditionierung kann man emotionale und motorische Konditionierung unterscheiden. Die bezeichneten Hirnareale sind lediglich der Aktivierungsschwerpunkt. Es ist immer ein Netzwerk der Funktion zuzuordnen



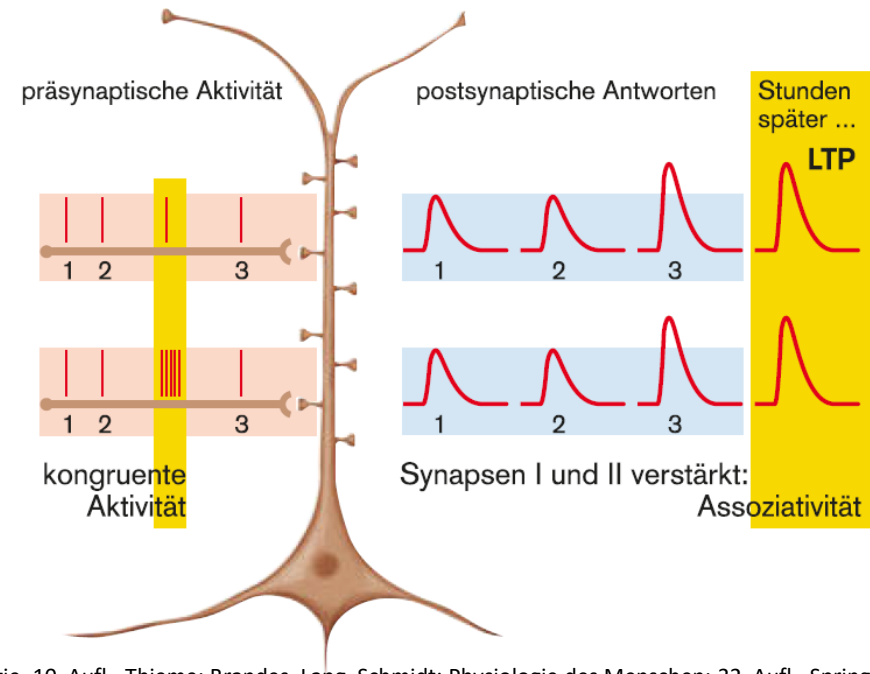
Synaptische Grundlagen der Langzeitpotenzierung



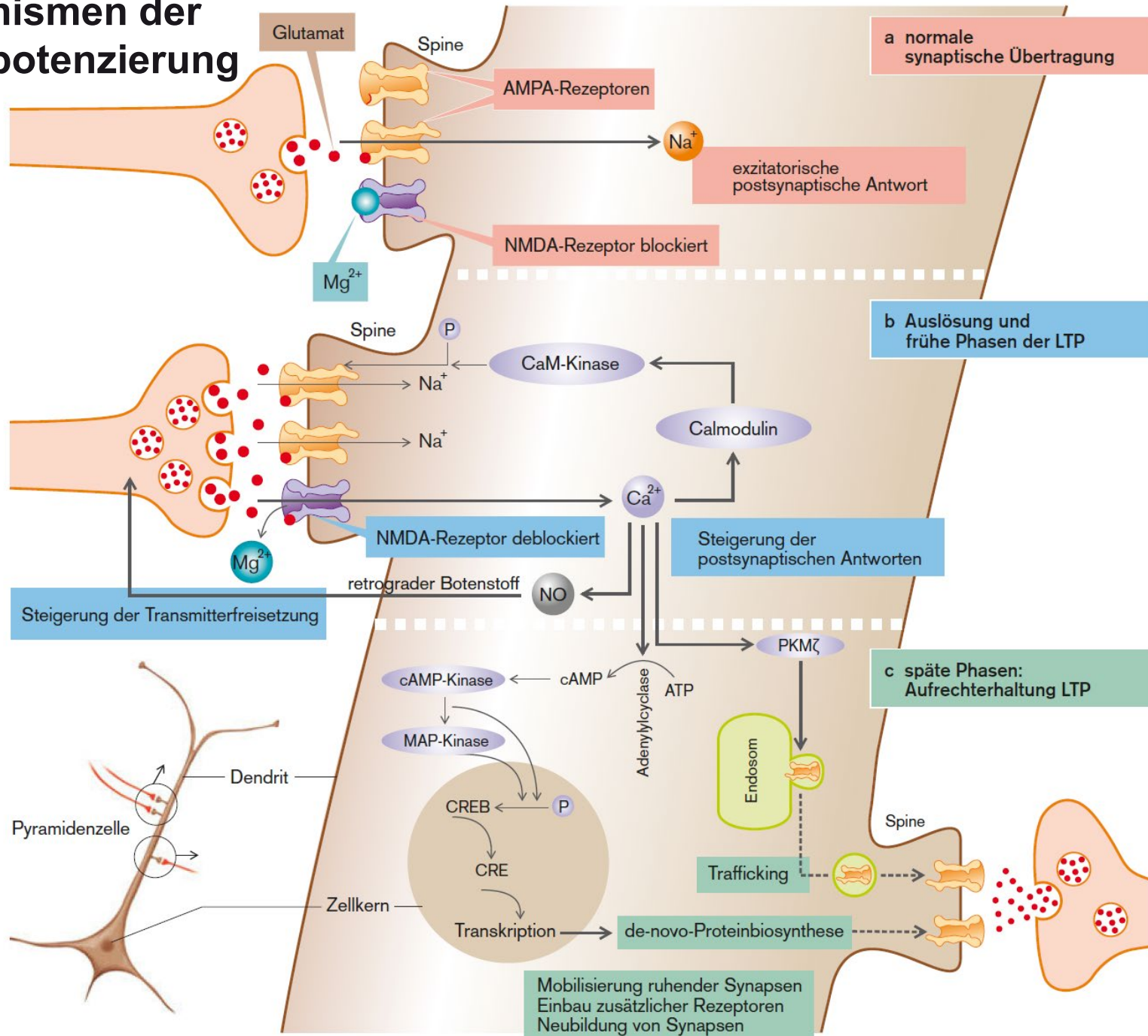
Eingangsspezifität



Assoziativität



V.2 Mechanismen der Langzeitpotenzierung



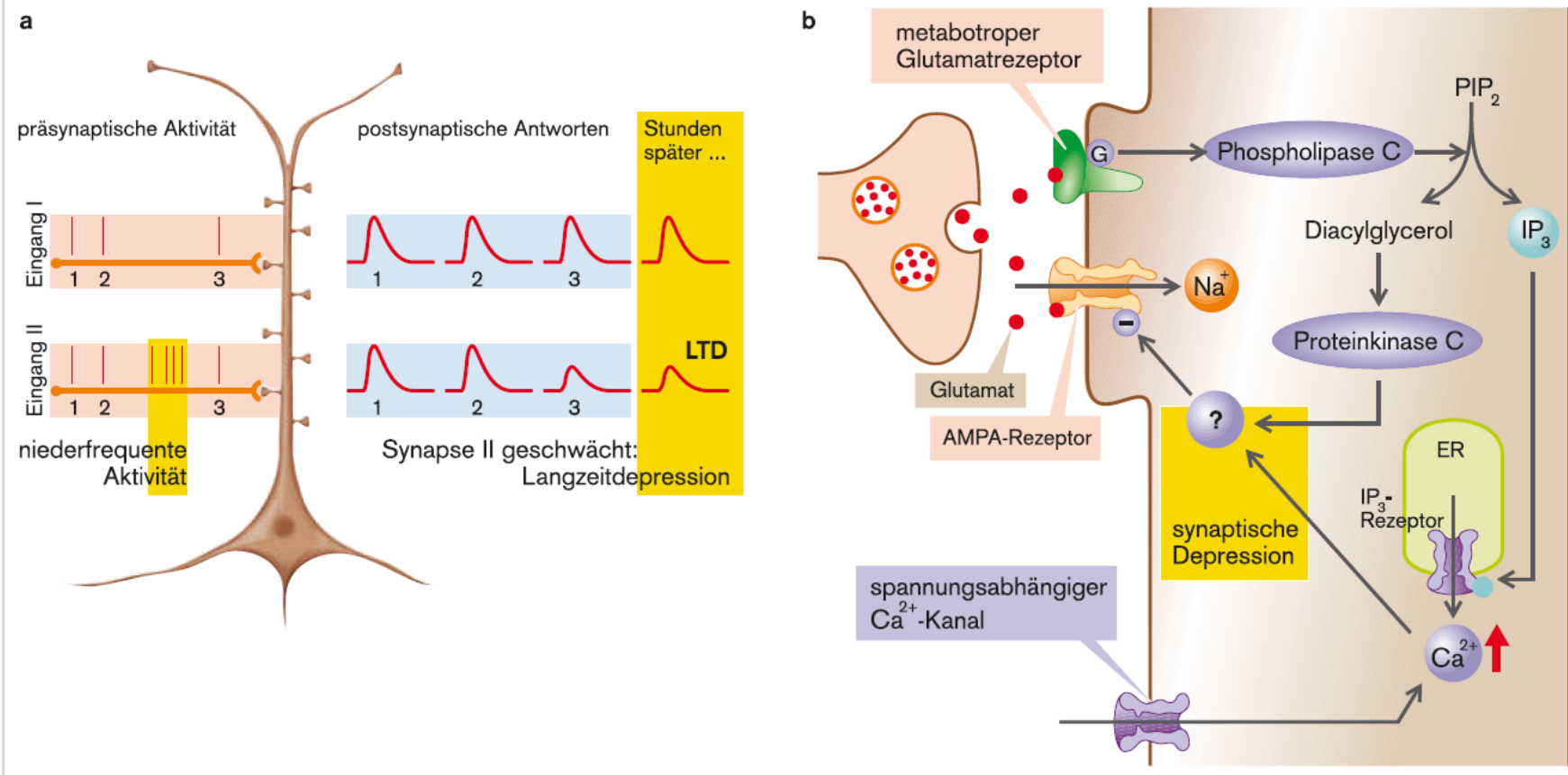
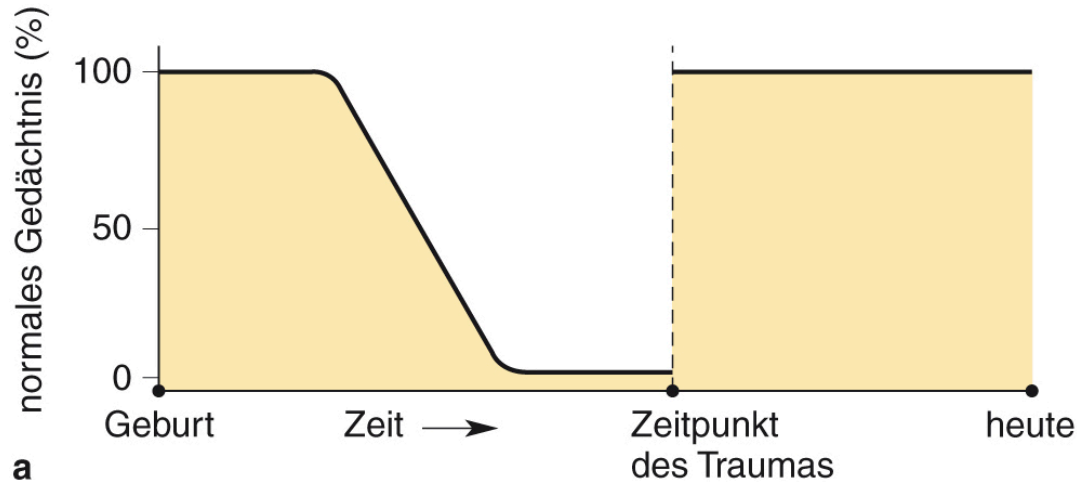


Abb. 24.13 Mechanismen der Langzeitdepression (LTD).

- a** Das Schema zeigt synaptische Verbindungen eines Neurons, die präsynaptische Aktivität von zwei verschiedenen Eingängen (I, II) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (angezeigt durch die Zahlen 1–3) und die entsprechenden exzitatorischen postsynaptischen Antworten. Eine kurze Phase niedrigfrequenter Aktivität des Eingangs II (gelb unterlegt) bewirkt eine Abschwächung (Depression) der nachfolgenden exzitatorischen postsynaptischen Antworten (vergleiche Amplitude der Antwort 3 mit den Amplituden 1 und 2). Die Depression ist auch Stunden später erhalten (Langzeitdepression, LTD).
- b** Schema einer synaptischen Verbindung mit präsynaptischer Terminale und postsynaptischen Strukturen. Bindung von Glutamat an metabotrope Glutamatrezeptoren induziert eine Kaskade von intrazellulären Botenstoffen, in der über ein G-Protein und die Phospholipase C die Spaltung von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) in Inositol-1,4,5-triphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG) katalysiert wird. Diacylglycerol aktiviert die Proteinkinase C, und IP₃ induziert die Freisetzung von Ca²⁺ aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER). Darüber hinaus werden spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle in der Plasmamembran aktiviert. Die Erhöhung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration bewirkt eine anhaltende synaptische Depression.

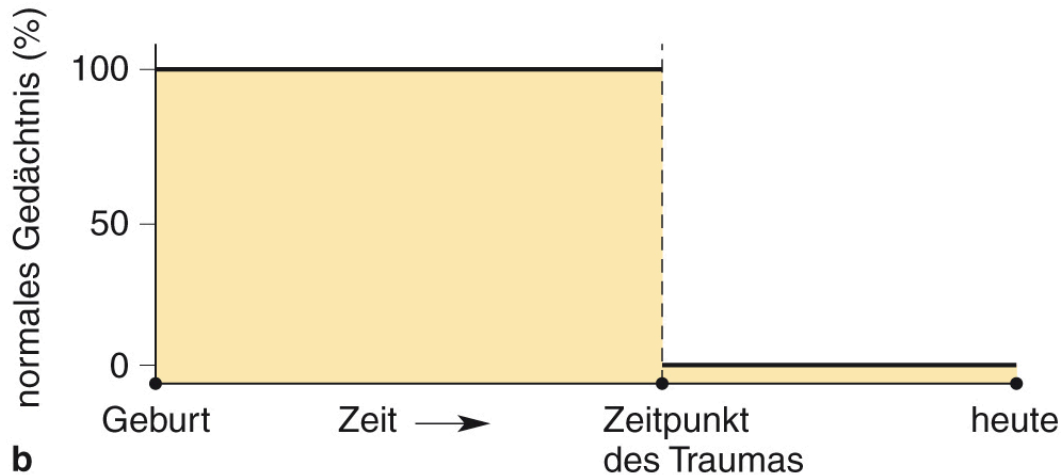
Retrograde Amnesie:



Ein Mann mittleren Alters sitzt entspannt in seinem Sessel und studiert sichtlich mit Interesse ein Heft von Reader's Digest. Er erzählt seinen Besuchern, welche faszinierende Geschichte er soeben gelesen hat und berichtet verschiedene Einzelheiten des Artikels. Am nächsten Tag liest der selbe Mann die selbe Geschichte mit großem Interesse und erzählt den selben Besuchern, welche faszinierende Geschichte er soeben zum ersten Mal gelesen hat, und das wiederholt sich Tag für Tag ...

Diesem Patienten H.M. war wegen einer lebensbedrohenden Epilepsie zum ersten Mal in der Medizingeschichte der Hippocampus in beiden Gehirnhälften neurochirurgisch entfernt worden.

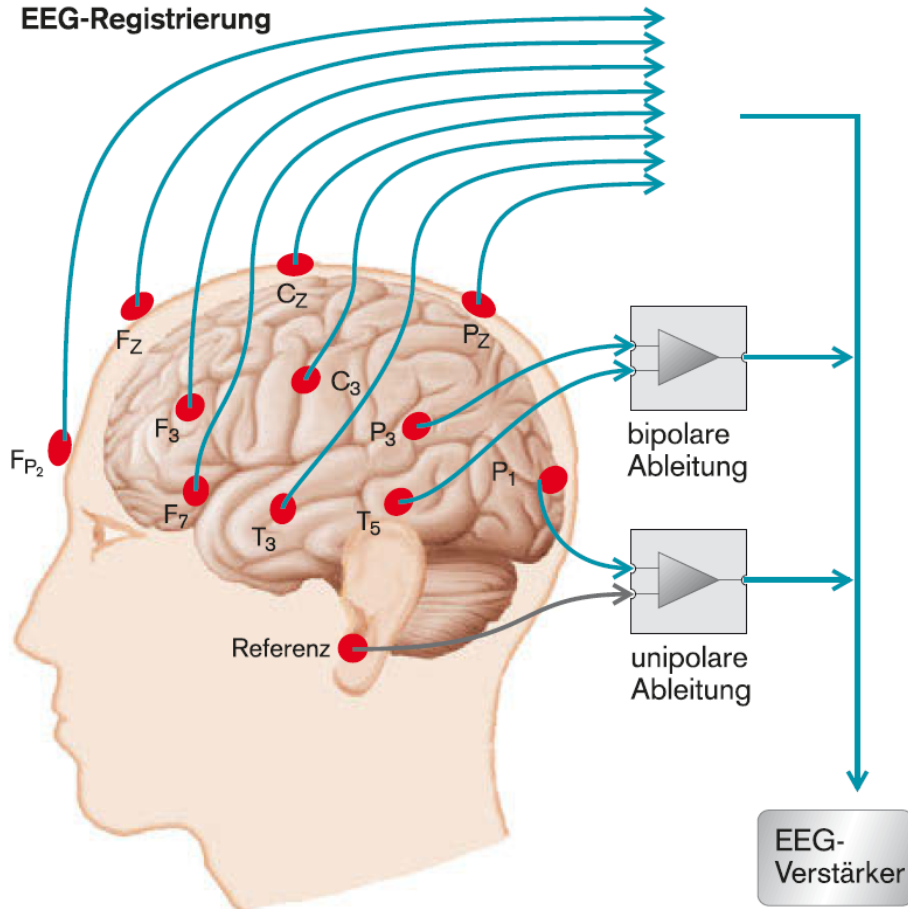
Anterograde Amnesie:



Offensichtlich war das langdauernde Abspeichern neuer Informationen durch die Zerstörung des Hippocampus unmöglich geworden.

Im Gegensatz dazu erinnerte sich H.M. aber gut an Ereignisse, die vor der Operation lagen. Somit war der Zugang zu bereits gespeicherter Information intakt geblieben.

a EEG-Registrierung



b Potenzialentstehung

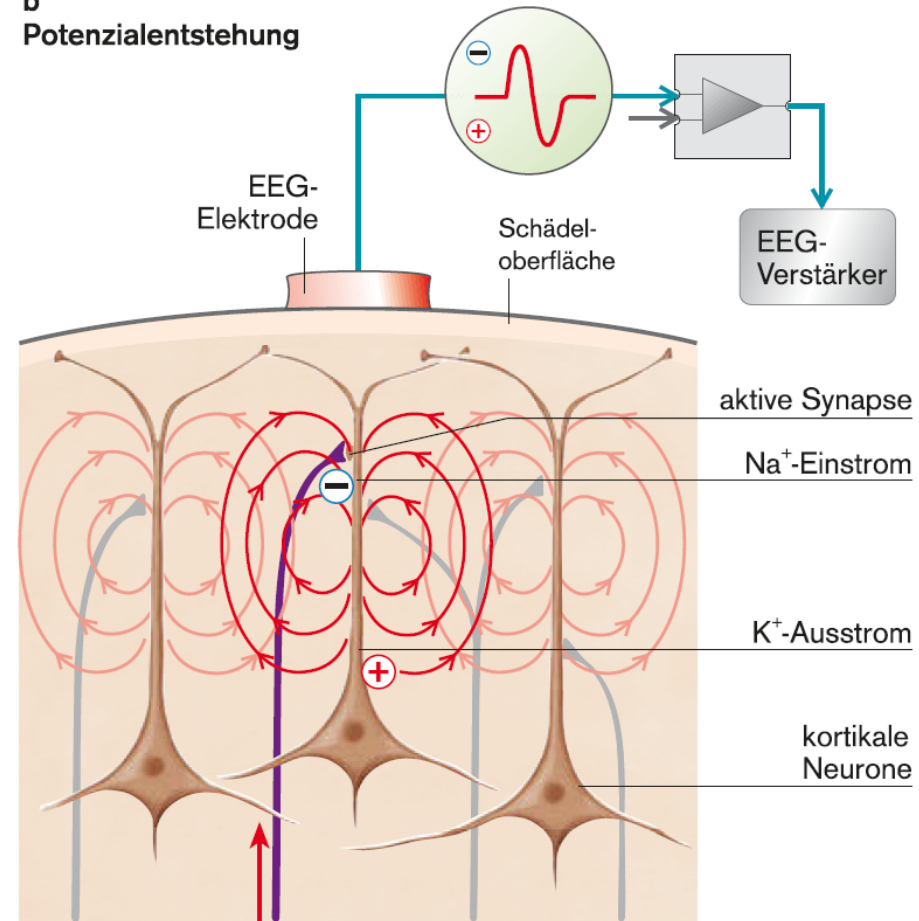
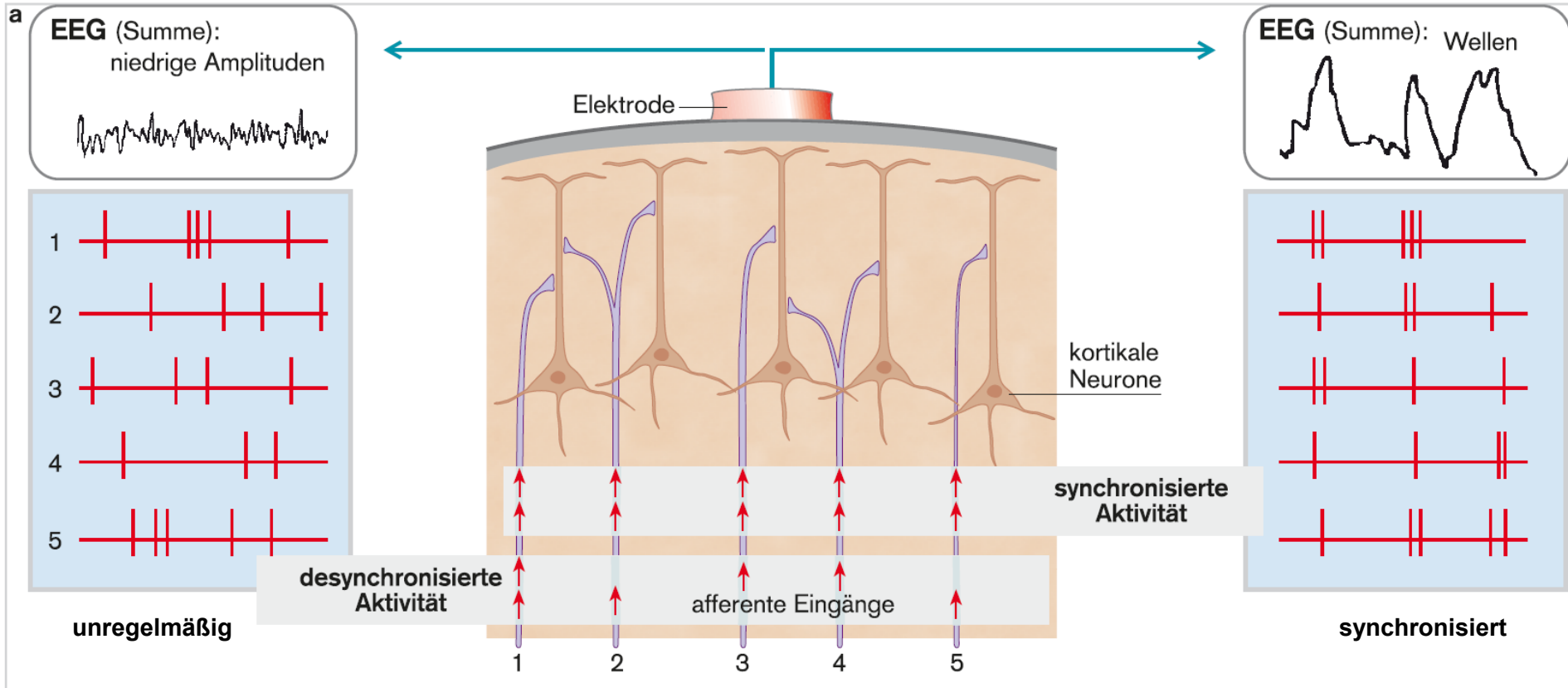
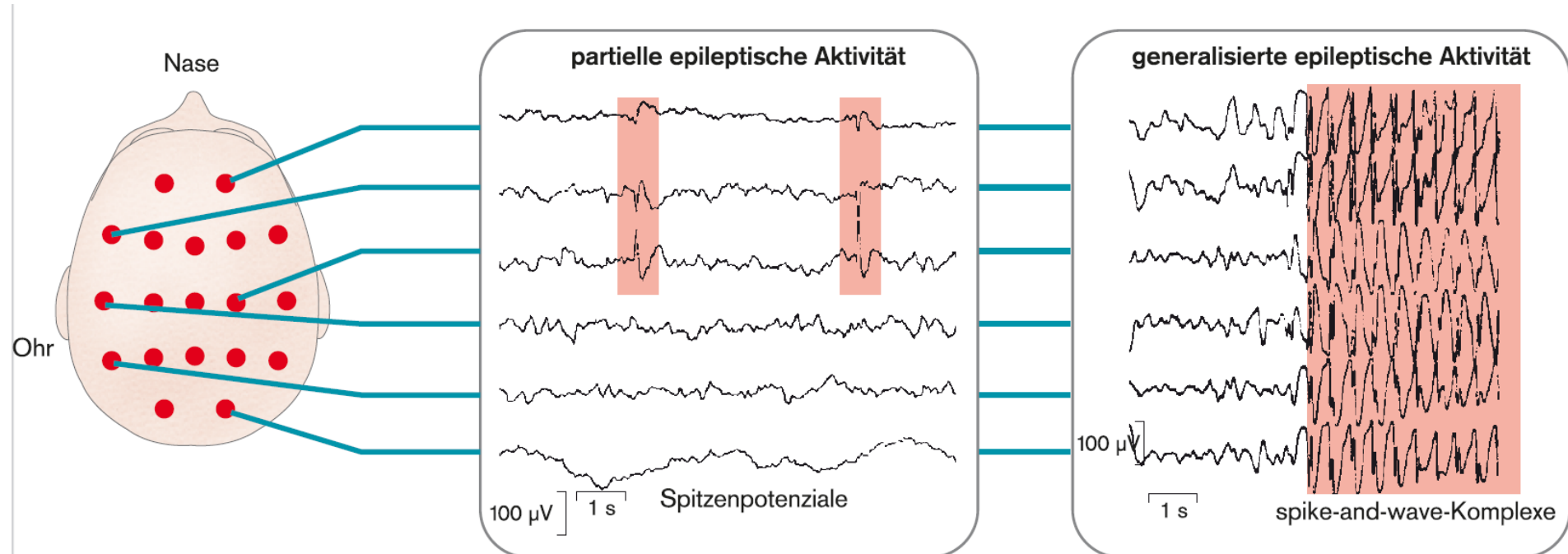
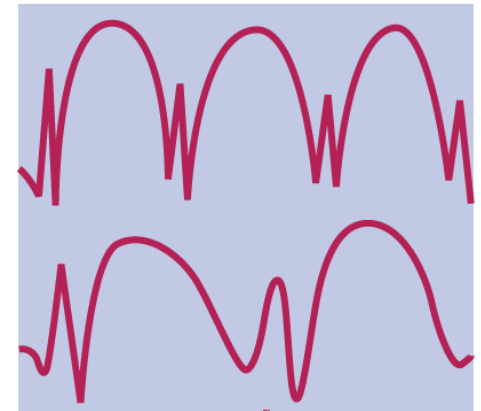


Abb. 25.1 Grundlagen des EEG.

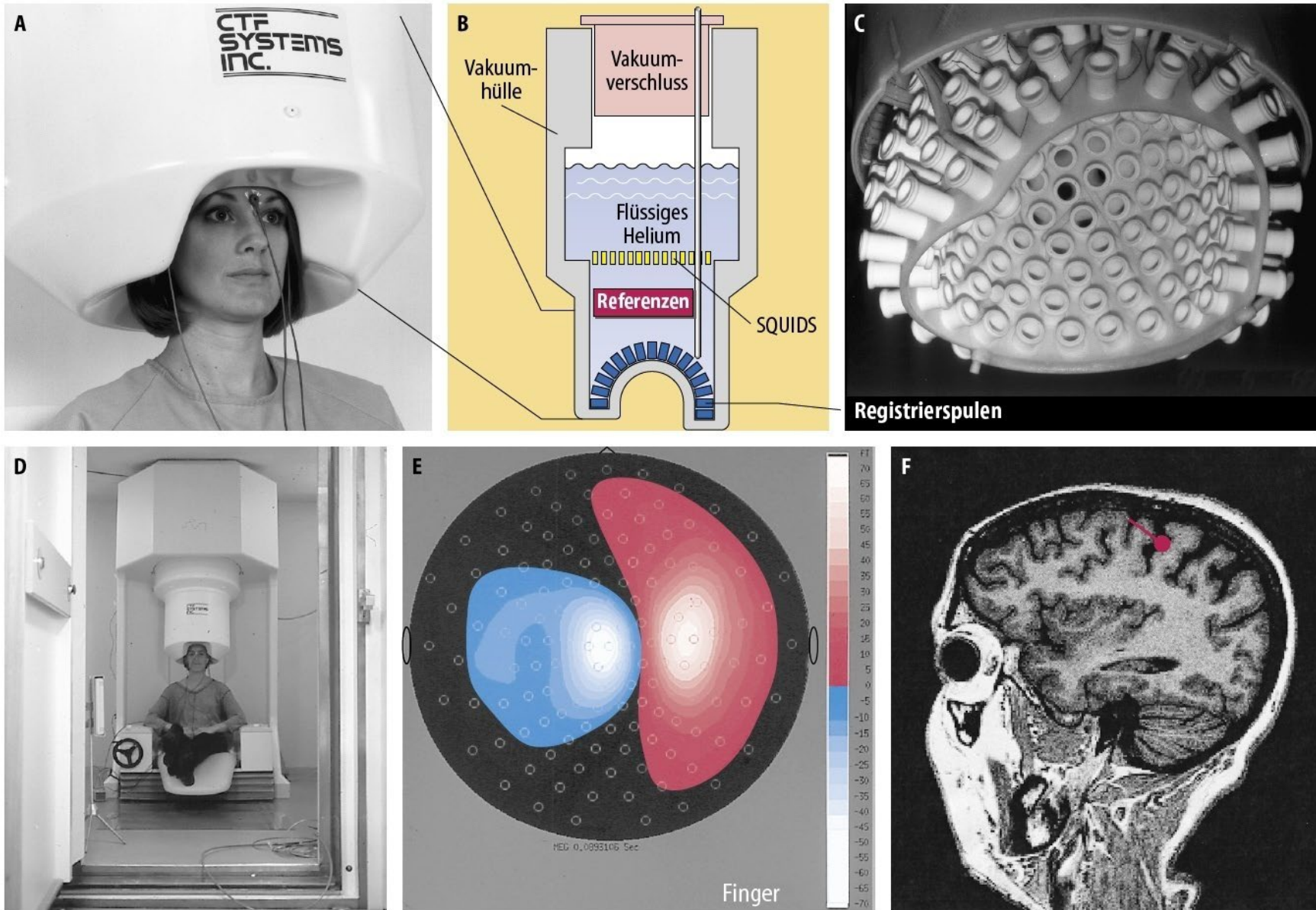
- a** Registrierung des EEG mit Hilfe von Elektroden, die nach dem internationalen 10–20-System an definierten Standardorten an der Schädeloberfläche angebracht werden. Schema einer bipolaren Messung zwischen zwei differenten Elektroden und einer unipolaren Messung zwischen einer differenten und einer indifferenten Referenzelektrode.
- b** Zelluläre Mechanismen der Entstehung des EEG. Durch aktive Synapsen in kortikalen Neuronen werden elektrische Felder generiert, deren Summe mit einer EEG-Elektrode an der Schädeloberfläche registriert wird (nach [2]).

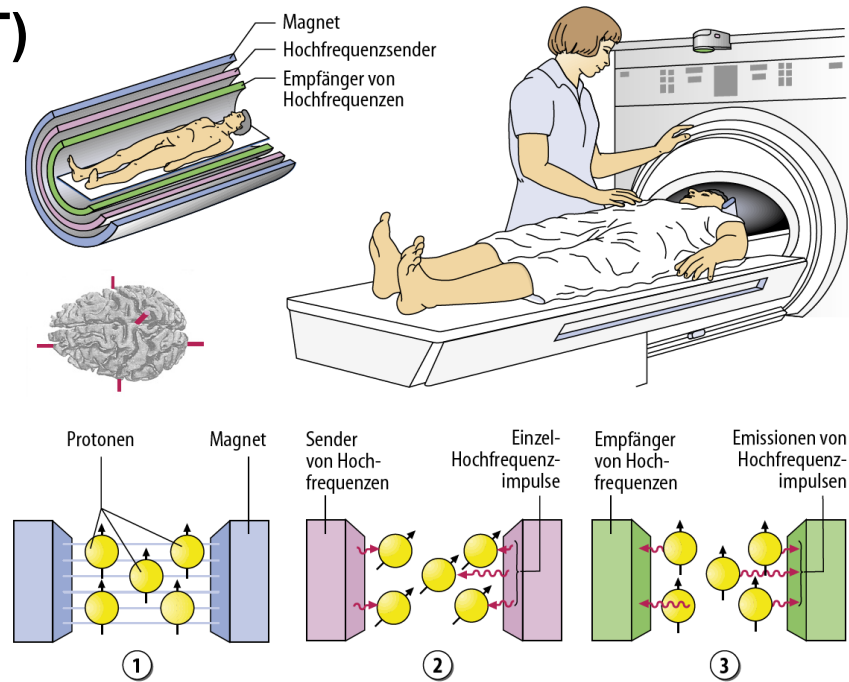
Entstehung der EEG-Wellen



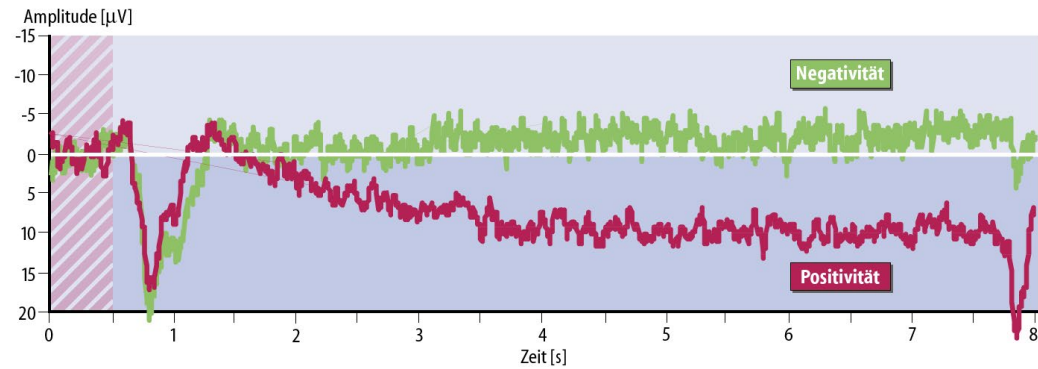


Magnetoenzephalographie

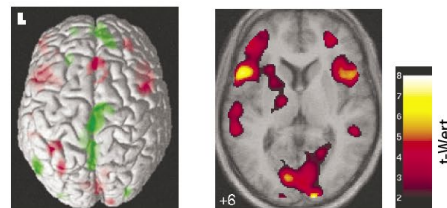




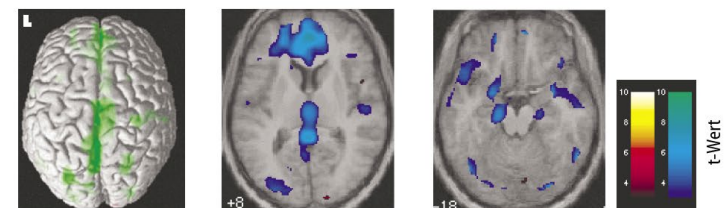
B langsame kortikale Hirnpotenziale



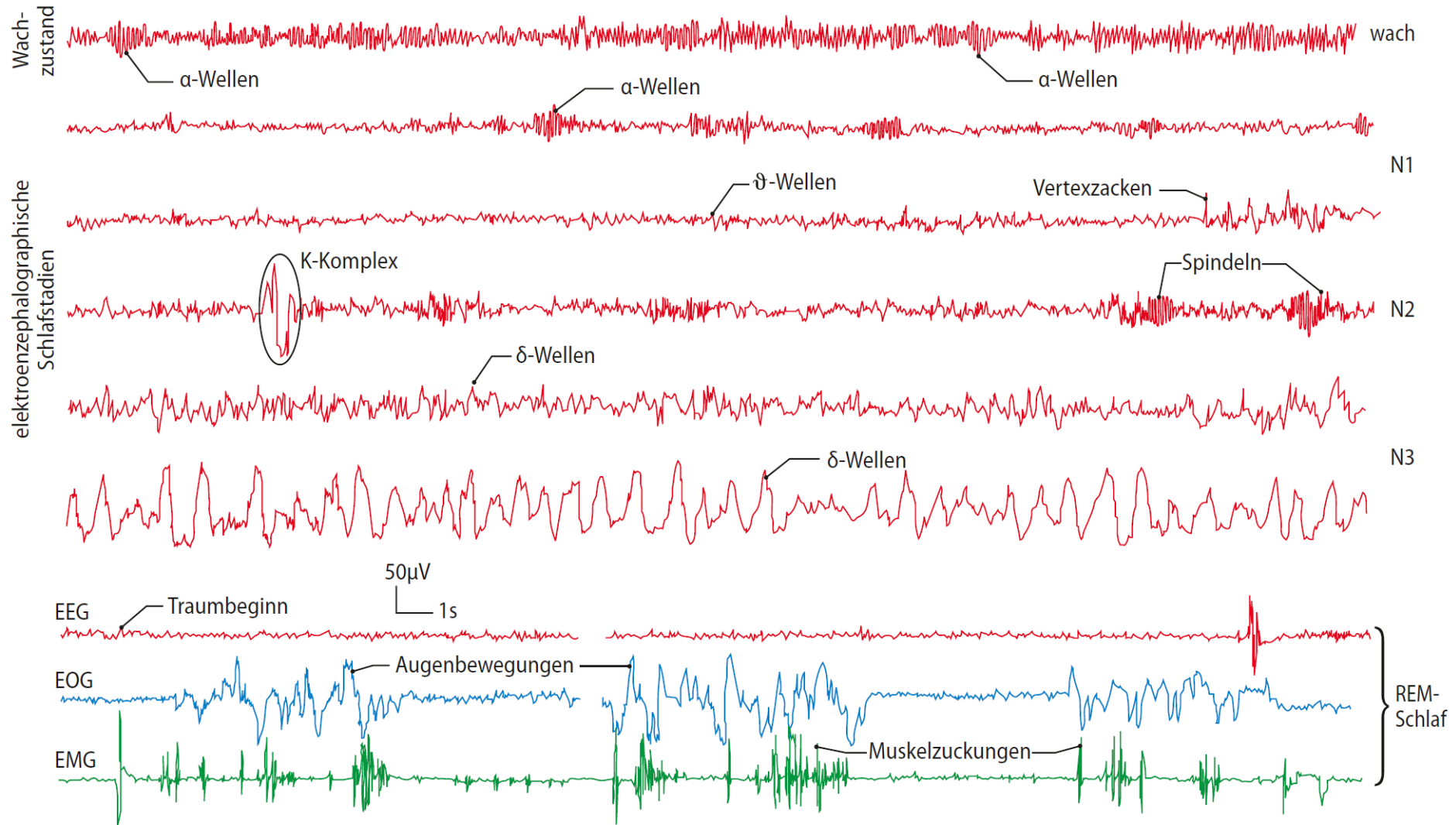
fMRI während kortikaler Negativierung



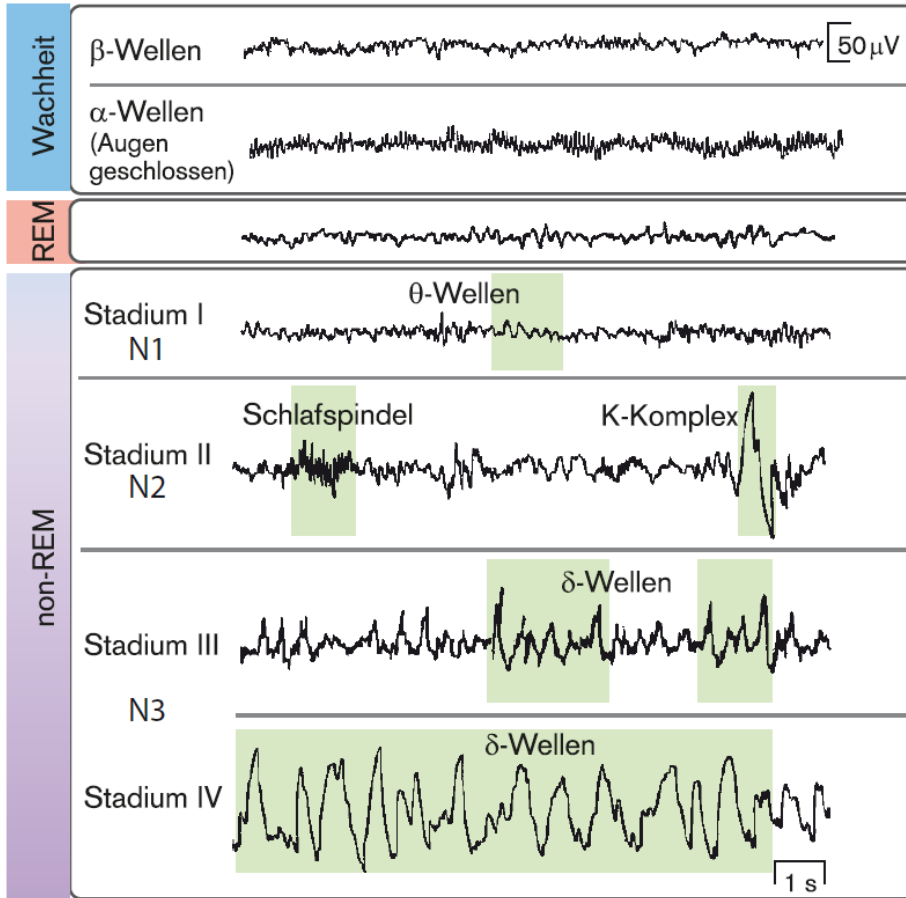
fMRI während kortikaler Positivierung



Rhythmen des Gehirns



a Elektroenzephalogramm



b Schlafprofil

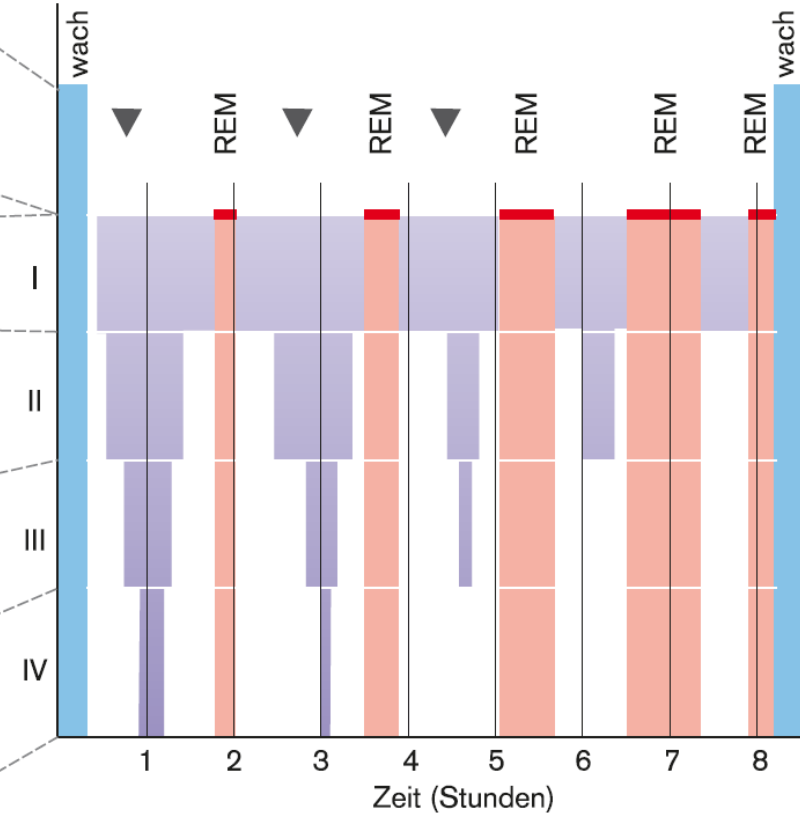


Abb. 25.3 Elektroenzephalografisches Profil der Wach-Schlaf-Stadien eines erwachsenen Menschen.

- a** Elektroenzephalogramm bei Wachheit, non-REM- und REM-Schlaf. Zu beachten ist das vermehrte Auftreten von EEG-Wellen hoher Amplitude mit zunehmender Schlaftiefe (nach [10]). Die Einteilung des non-REM-Schlafes in die Stadien N1–N3 folgt den Empfehlungen der American Academy of Sleep Medicine [26].
- b** Schlafprofil. Phasen von non-REM-Schlaf (violett) und REM-Schlaf (rot) werden mehrfach durchlaufen. Zu beachten sind die Abnahme von Tiefschlafstadien (III, IV) und die Verlängerung der REM-Phasen im Verlaufe des Schlafes sowie das Auftreten von posturalen Reaktionen (markiert durch Dreiecke) im non-REM-Schlaf (nach [4]).

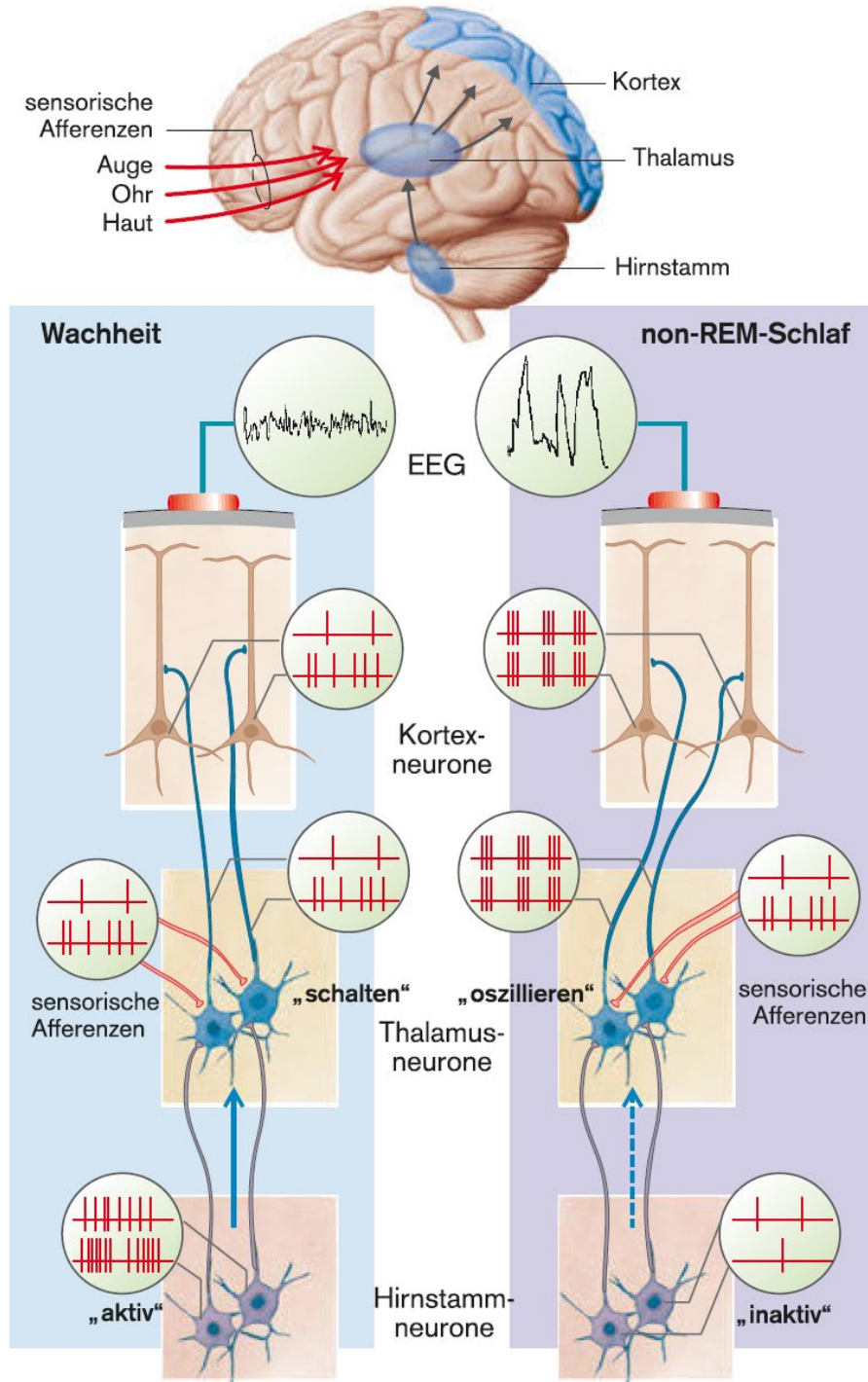
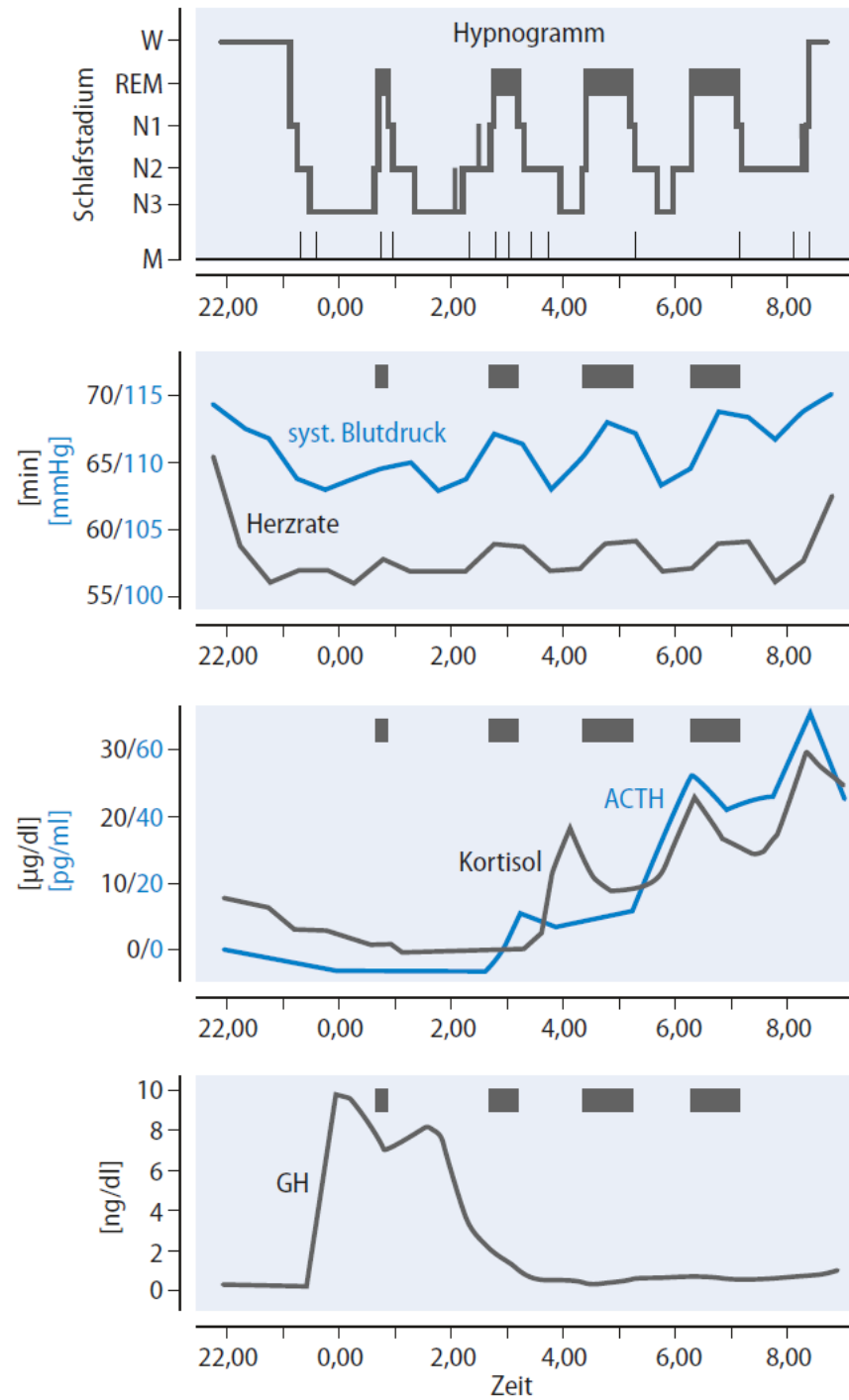
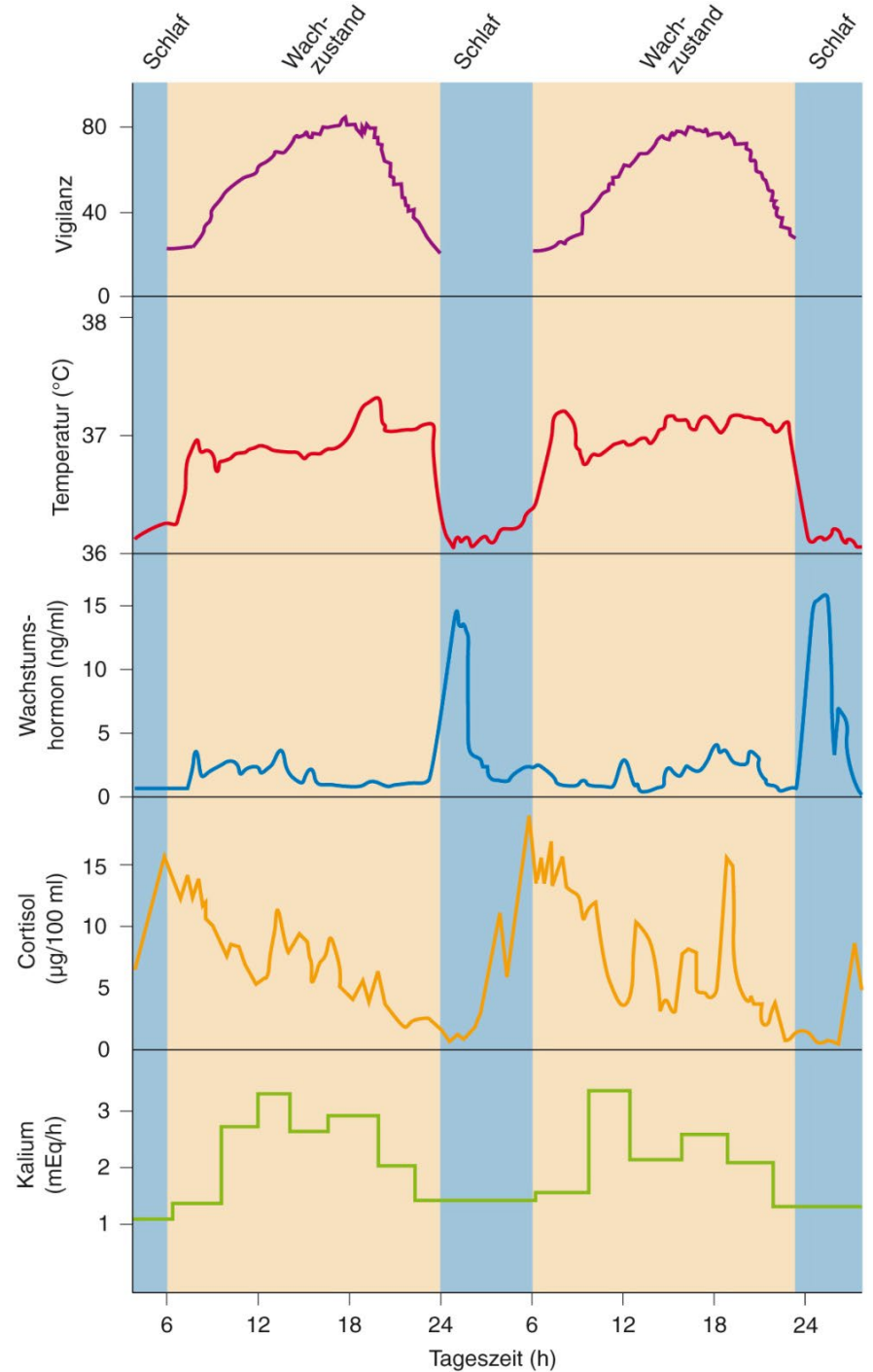
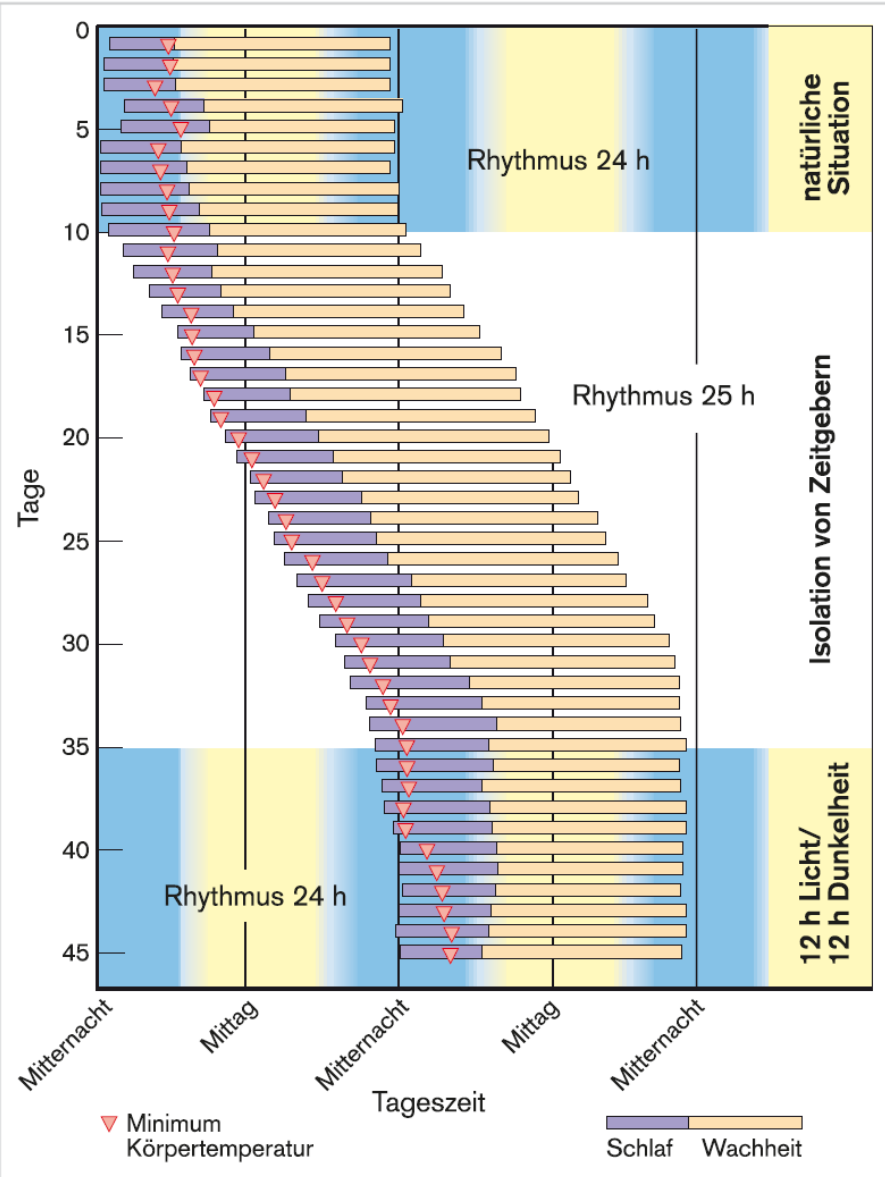


Abb. 25.5 Grundlagen der Regulation von Wachheit und Schlaf (non-REM-Phasen) durch das System Hirnstamm-Thalamus-Kortex. Das Hirnschema oben zeigt die Lagebeziehungen Hirnstamm-Thalamus-Kortex und verdeutlicht die Eingänge sensorischer Afferenzen. Die Ausschnitte unten zeigen die Aktivitätsmuster von Neuronen in Hirnstamm, Thalamus und Kortex sowie die Aktivität sensorischer Afferenzen. **Wachheit:** Die hohe Aktivität von Neuronen des aufsteigenden Hirnstammsystems wird synaptisch auf Thalamusneurone vermittelt; infolge depolarisieren die Thalamusneurone und sind damit in der Lage, Signale sensorischer Afferenzen getreu an Kortexneurone zu vermitteln („schalten“); Konsequenz der zeitlich unregelmäßigen Aktivität ist ein EEG niedriger Amplitude. **Non-REM-Schlaf:** Die Hirnstammneurone sind inaktiv, der depolarisierende Einfluss auf die Thalamusneurone entfällt; in Folge produzieren die Thalamusneurone spontan-rhythmische Entladungssalven („oszillieren“), die in verschiedenen Neuronen von Thalamus und Kortex zeitlich synchronisiert werden; Konsequenzen der synchronisierten Aktivität sind EEG-Wellen und eine drastisch verminderte Antwortbereitschaft auf Signale sensorischer Afferenzen. Weitere Details im Text (nach [20], [25]).

Polysomnographie



V.4 Zirkadianer Rhythmus

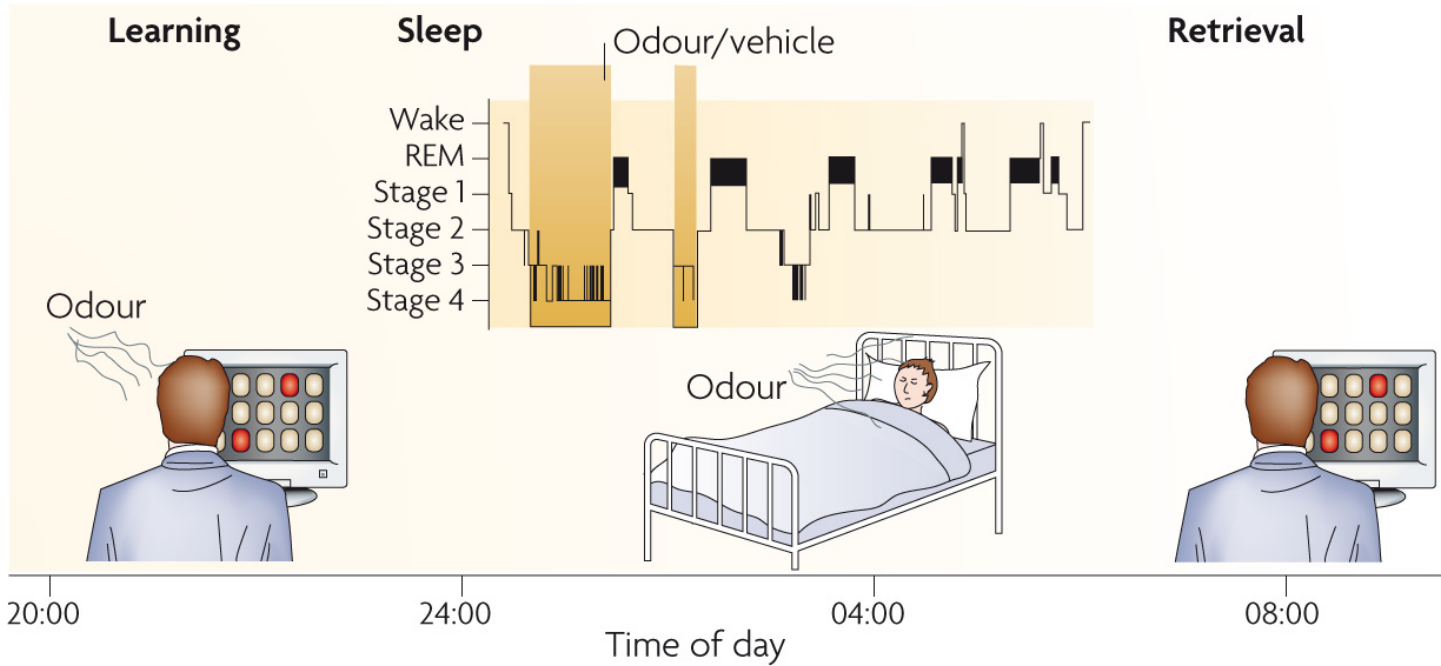


Bildsequenz einer
Patientin mit
Kataplexien



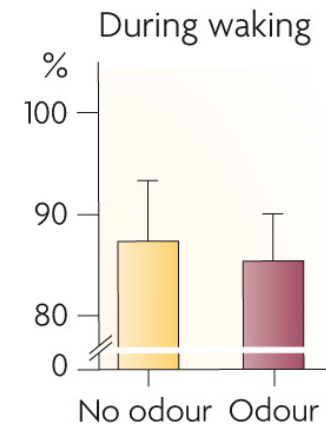
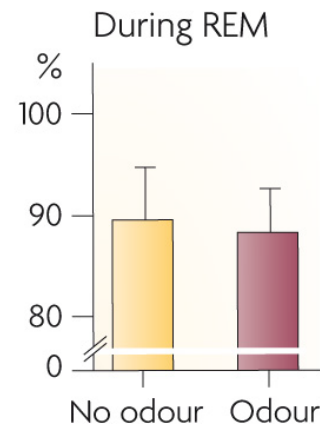
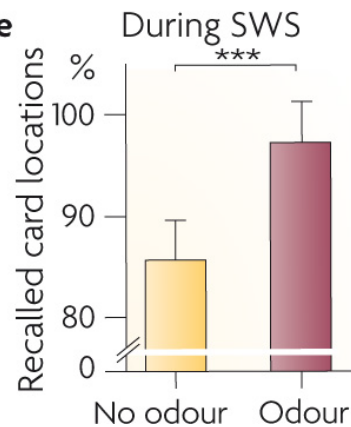
Lernen im Schlaf

b

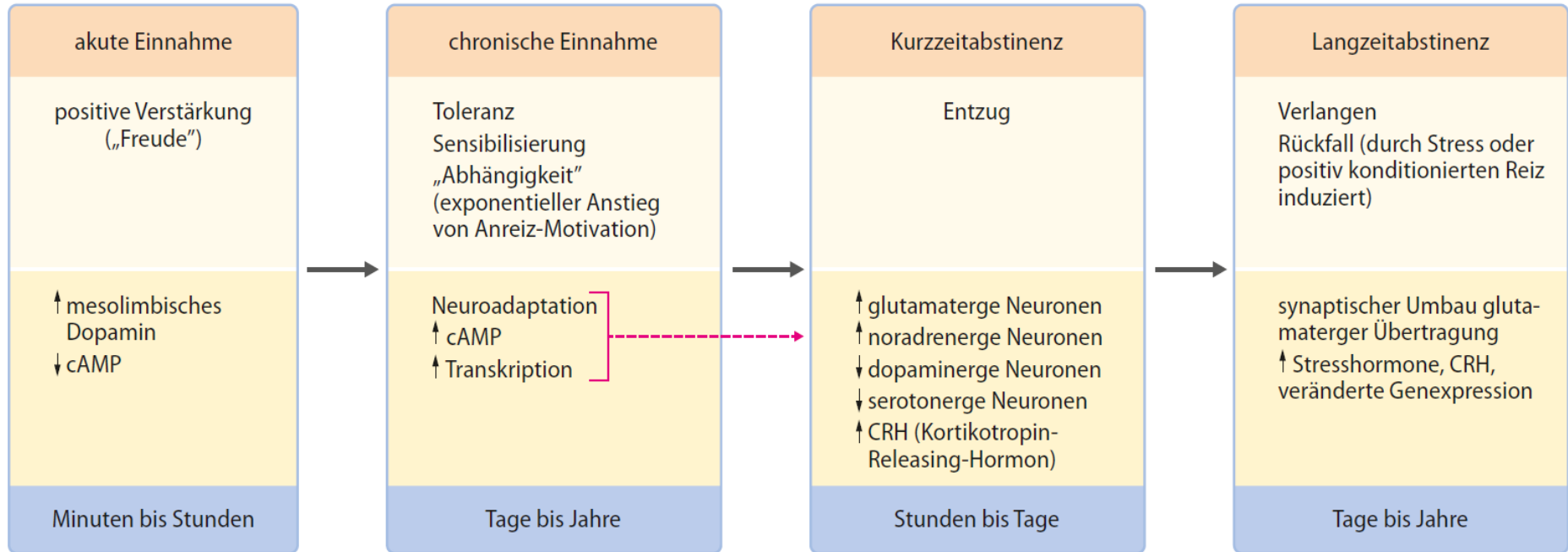


Odour re-exposure

**Retrieval
performance**



Sucht



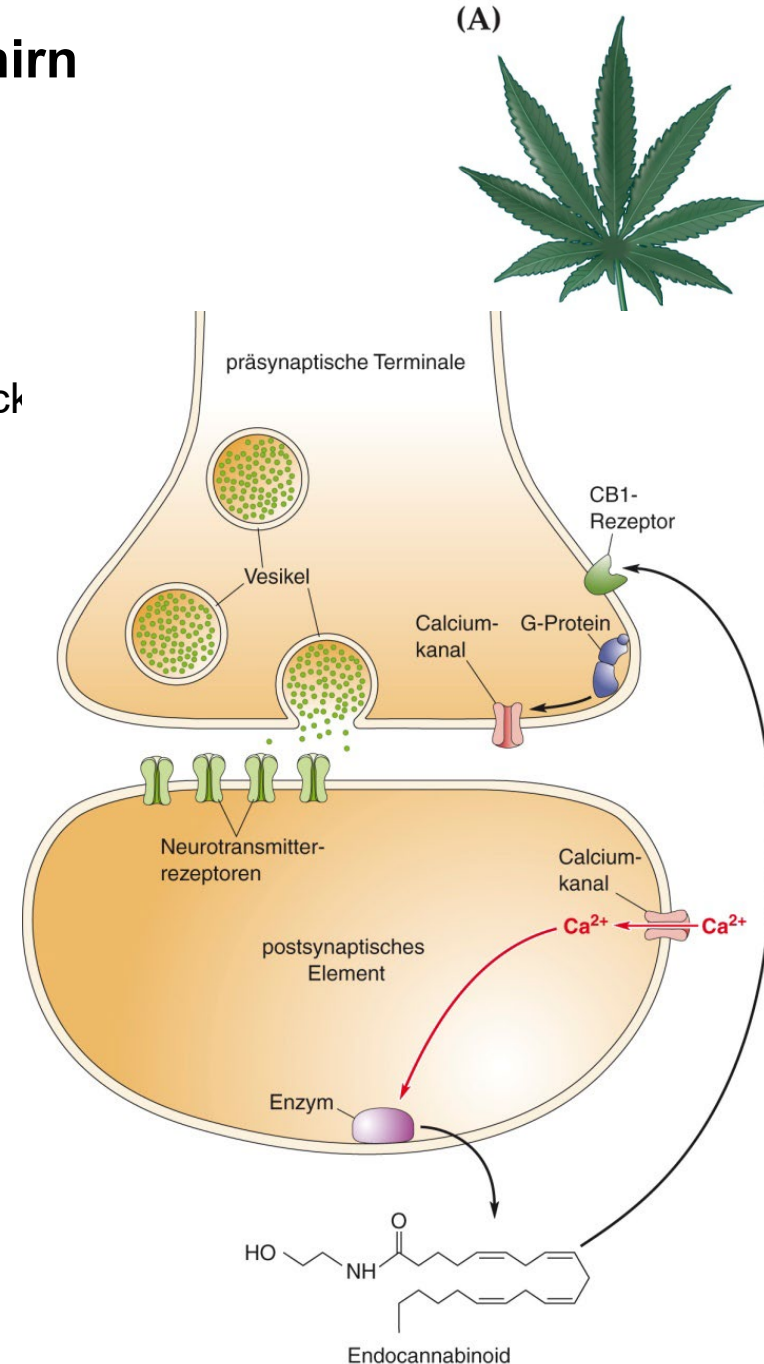
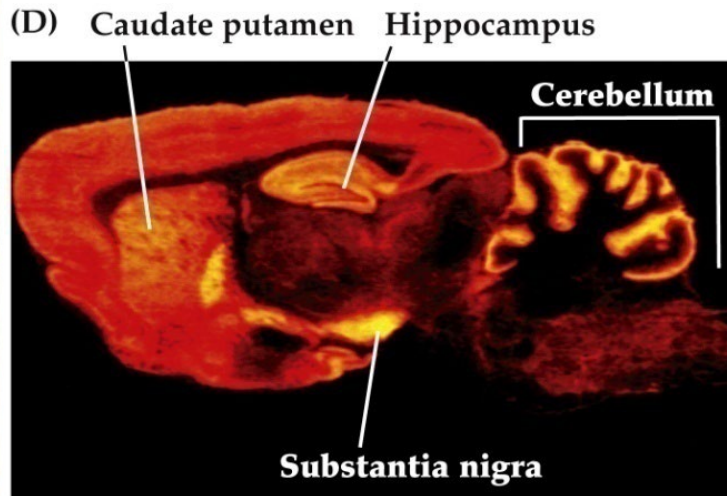
Cannabis und das Gehirn

Wirkung: Relaxation, Euphorie, Halluzinationen

Als Droge: Rauschmittel

In der Medizin: Sedierung, Schmerztherapie, Unterdrückung von Übelkeit und Brechreiz, bei Depressionen und Autoimmunerkrankungen (z.B. Multipler Sklerose)

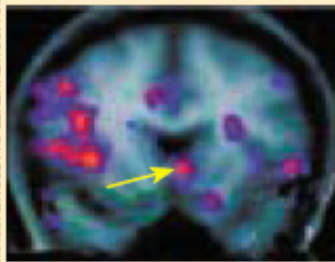
Transmitter	Rezeptor	G -Protein	Effektor
Cannabinoide	CB1	Go	↓Ca-Kanäle ↓Transmitter Freisetzung



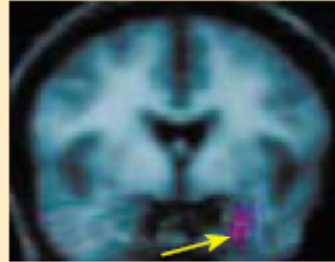
Das Gehirn Kokainsüchtiger

Hotspots nach dem Konsum

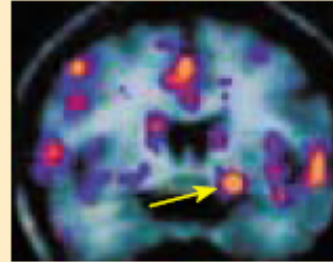
ALLE SCANS: HANS C. BREITER,
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL



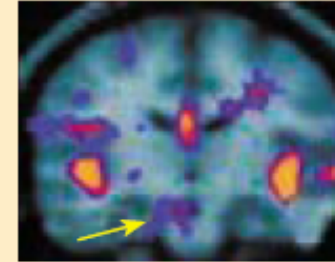
Nucleus accumbens



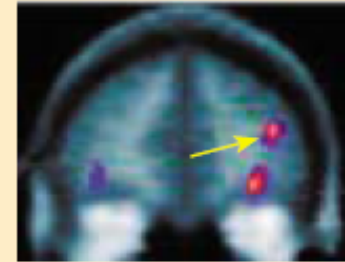
Amygdala



Ausläufer der Amygdala

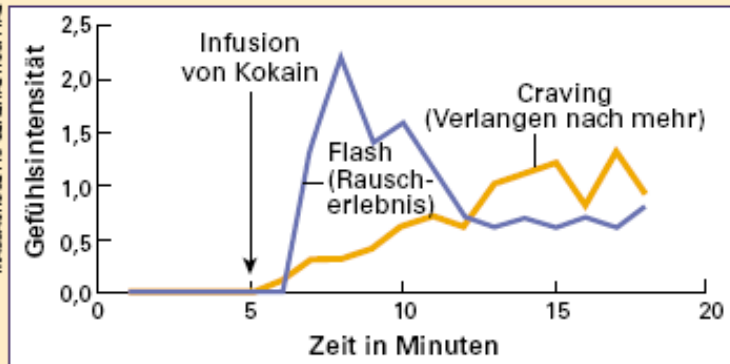


Area tegmentalis ventralis



präfrontale Großhirnrinde

HANS C. BREITER,
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL



Gehirnaufnahmen von Kokainsüchtigen bestätigen, dass sich die Aktivität vieler Hirnregionen direkt nach der Drogenzufuhr verändert. Hier sind nur einige davon markiert: Je heller die Farbe, desto mehr ist das Gebiet beeinflusst.

Die Teilnehmer der Studie gaben während des Versuchs an, wie stark jeweils das Rauscherlebnis und der Drang nach mehr Drogenkonsum in den Minuten nach der Gabe waren. Die *Area tegmentalis ventralis* und der Ausläufer der Amygdala sind demnach für den »Flash« wichtig, die Amygdala sowie der *Nucleus accumbens* für »Craving« (Grafik). Der Drang nach mehr Stoff steigt, wenn das Rauscherlebnis abflaut.

Das dopaminerge mesolimbische positive Verstärkungssystem

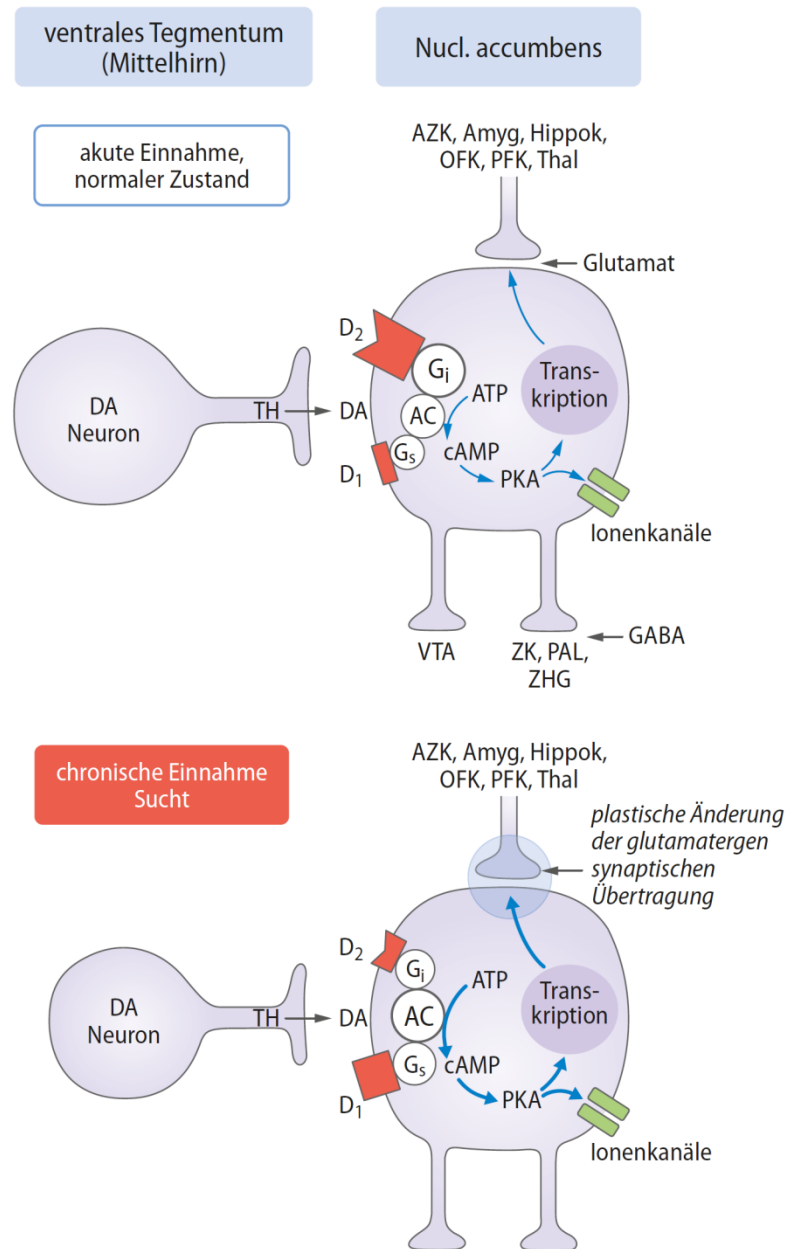
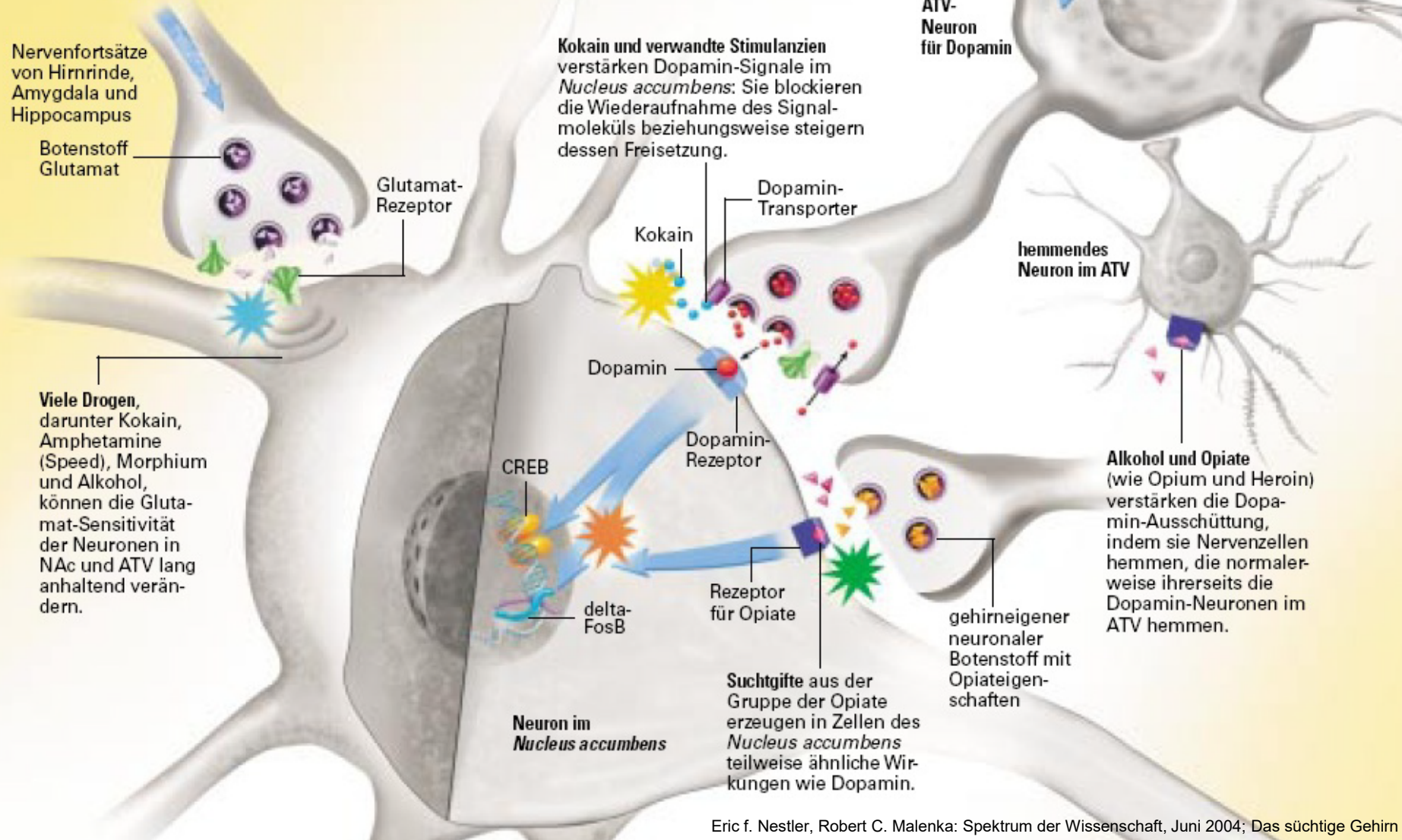


Abb. 68.11 Biochemische, anatomische und physiologische Neuroadaptation des mesolimbischen Systems im Suchtzustand. Links, dopaminerge (DA) Neurone im ventralen Tegmentum. Rechts, GABAerge Neurone im Nucleus accumbens. Im **normalen Zustand** aktivieren die DA-Neurone die Accumbensneurone über D₂-Rezeptoren. Über ein inhibitorisches G-protein (G_i) wird die Adenylzyklase (AC) gehemmt und die Aktivität des cAMP-Systems nimmt ab. Im **Suchtzustand** (nach chronischer Einnahme einer süchtig machenden Substanz) schrumpfen die DA-Neurone. Die DA-Neurone aktivieren jetzt die Accumbens-Neurone über D₁-Rezeptoren. Die AC wird über ein stimulierendes G-Protein (G_s) aktiviert und die Aktivität des cAMP-Systems nimmt zu. Dieses führt über die Proteinkinase A (und andere Enzyme) zur Phosphorylierung von Ionenkanälen und über Transkriptionsvorgänge zu plastischen Veränderungen der glutamatergen synaptischen Übertragung auf die Accumbensneurone. (Abb. 68.10). D₁, D₂=Dopamin-(DA-) Rezeptoren (die D₁ und D₂ DA-Rezeptoren sind weitgehend auf zwei getrennten Gruppen von Neuronen des Nucl. accumbens lokalisiert); ATP=Adenosintriphosphat; cAMP=zyklisches Adenosinmonophosphat; GABA=Gamma-Amino-Buttersäure; G_i=inhibitorisches G-Protein; G_s=stimulierendes G-Protein; PKA=cAMP-abhängige Proteinkinase A; TH=Tyrosinhydroxylase. Neuronale Strukturen: Amyg=Amygdala; AZK=anterioren zingulärer Kortex; Hippok=Hippokampus; OFK=orbitofrontaler Kortex; PAL=Pallidum; PFK=präfrontaler Kortex; Thal=Thalamus; VTA=ventrales tegmentales Areal im Mesenzephalon; ZHG=zerebraler Kortex

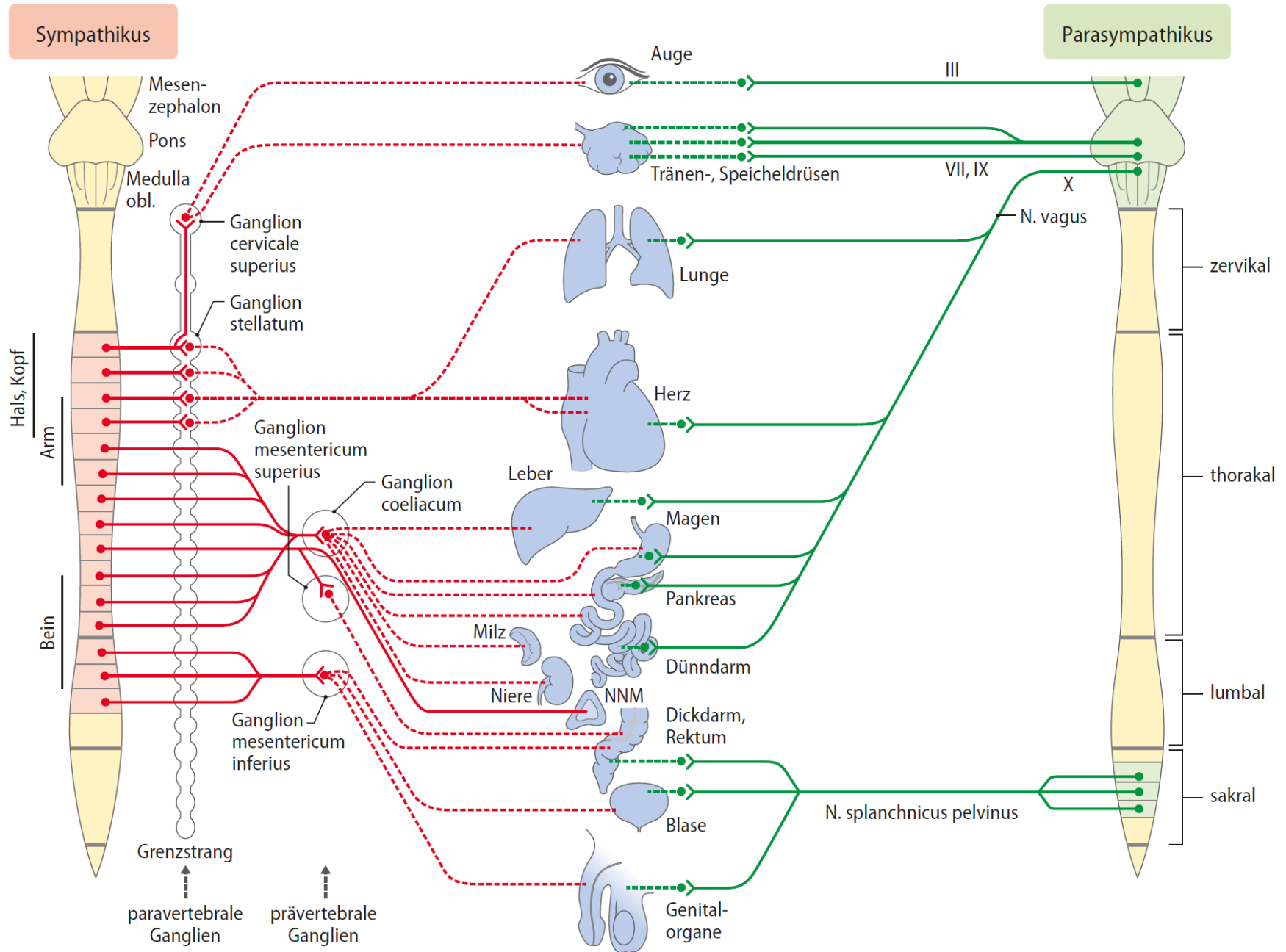
V.5

Dopamin als zentraler Botenstoff

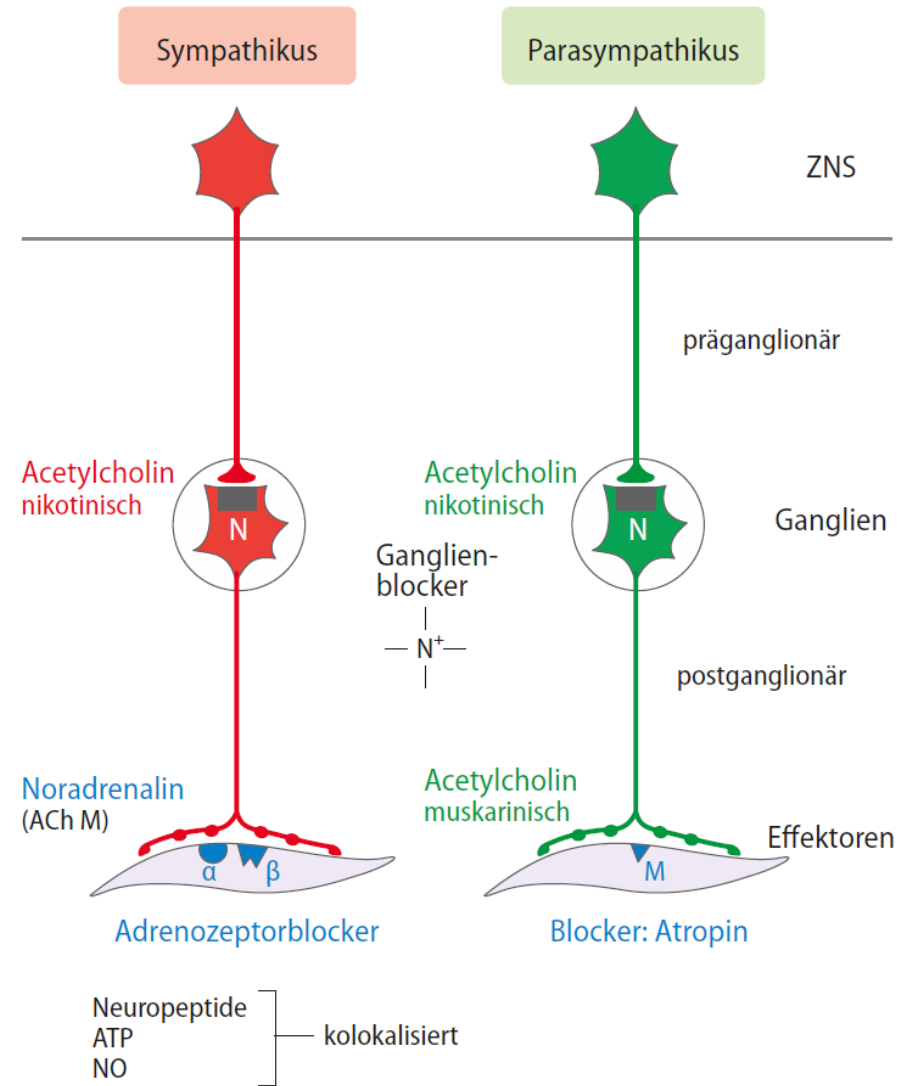
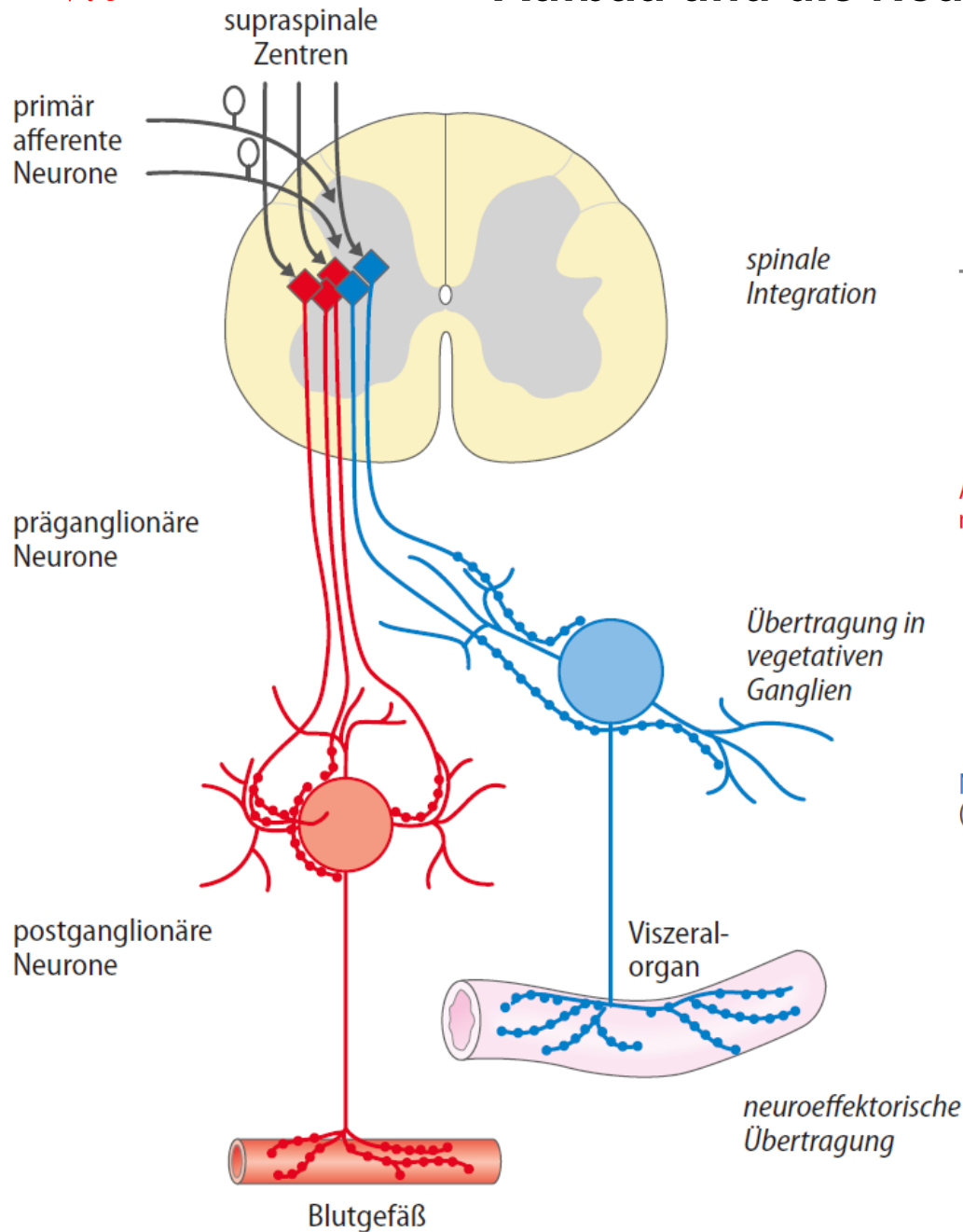
So verschieden die einzelnen Rauschgifte wirken: Direkt oder indirekt tragen sie alle dazu bei, dass im *Nucleus accumbens* (NAc) mehr Dopamin vorhanden ist und zur Suchtentwicklung beiträgt.



Vegetatives Nervensystem



Aufbau und die Neurotransmitter



Spinaler vegetativer Reflexbogen

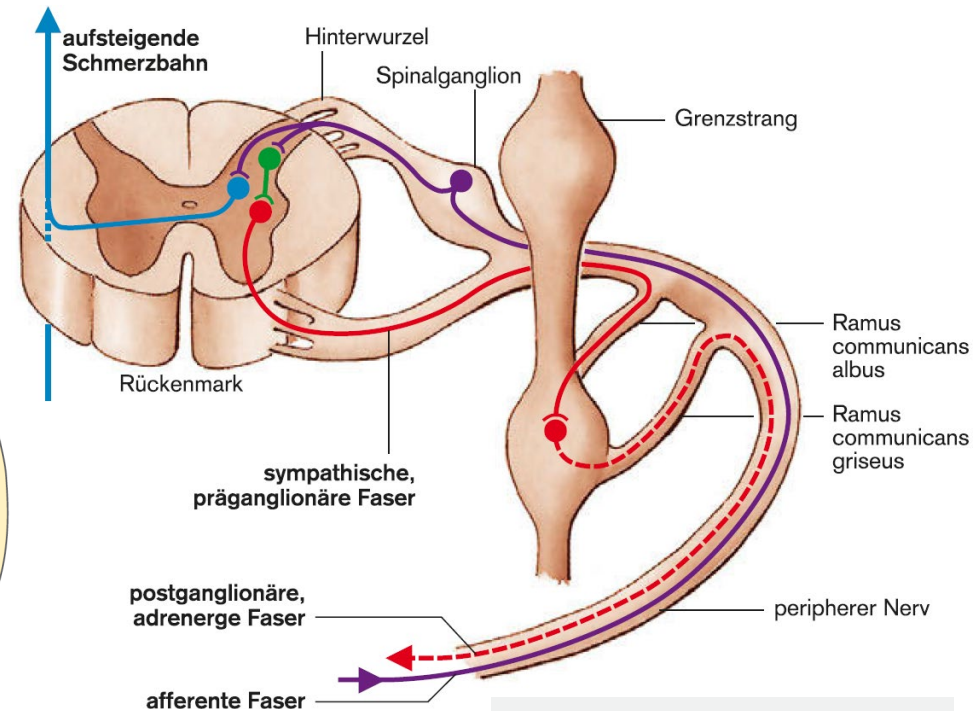
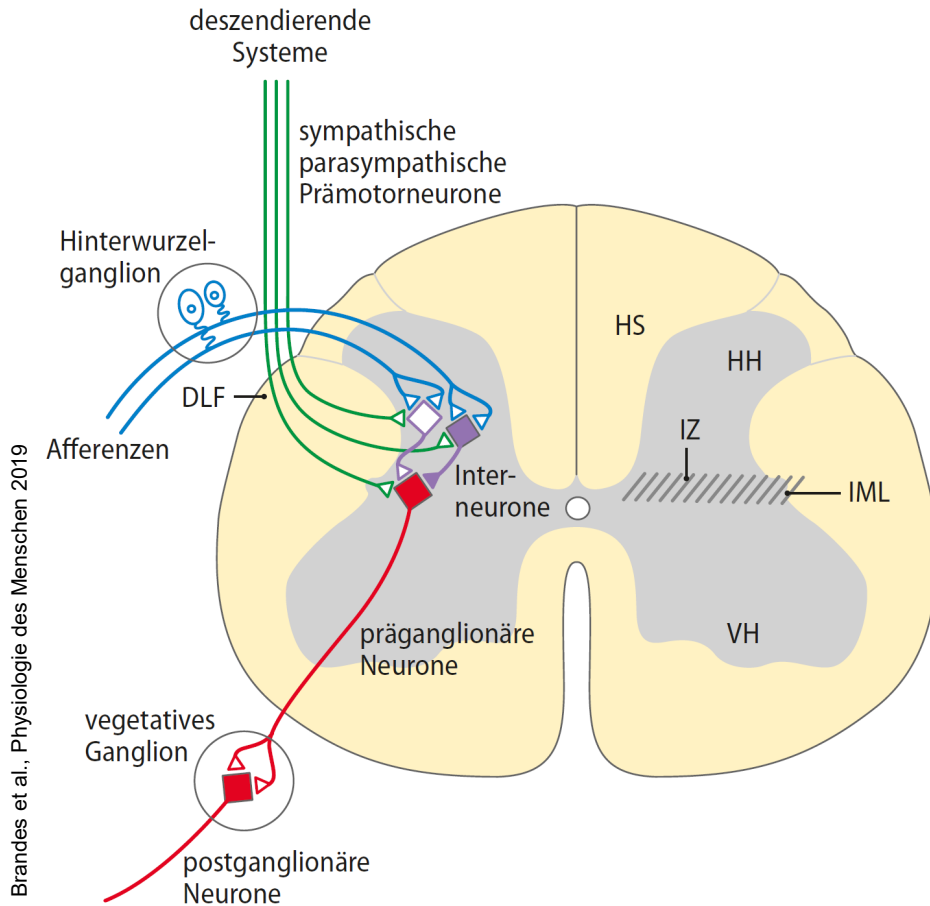


Abb. 23.9 Verschaltung eines somato- oder viserosympathischen spinalen Reflexbogens.

■ **Abb. 71.3 Spinaler vegetativer Reflexbogen und seine supraspinale Kontrolle.** **Rechts:** Lage der präganglionären Neurone in der intermediären Zone (IZ) des Rückenmarks. **Links:** Spinaler vegetativer Reflexbogen bestehend aus afferenten Neuronen (blau), erregenden oder hemmenden Interneuronen (violett) und präganglionären Neuronen. Der spinale Reflexbogen steht unter supraspinaler Kontrolle von Hirnstamm und Hypothalamus (grün), deren Neurone durch den dorso-lateralen Funiculus (DLF) projizieren. HH=Hinterhorn, HS=Hinterstrang, IML=Nucl. intermediolateralis, VH=Vorderhorn

Tab. 23.1 Muskarinische Rezeptorsubtypen im vegetativen Nervensystem

Rezeptor-subtyp	Second messenger	Hauptsächliche Expression	Agonisten	Antagonisten
M1	G _q , PLC, Calcium, PKC	Gehirn, Speicheldrüsen	Acetylcholin, Muskarin, Carbachol	Atropin, Scopolamin, Haloperidol, Chlorpromazin
M2	G _i , verringert cAMP	Herzvorhöfe und Sinusknoten	Acetylcholin, Muskarin, Carbachol	Atropin, Scopolamin, Chlorpromazin
M3	G _q , PLC, Calcium, PKC	Glatte Muskulatur der Gefäße, Bronchien, Magen-Darmtrakt, Auge, Speicheldrüsen, ekrine Schweißdrüsen	Acetylcholin, Muskarin, Carbachol, Pilocarpin	Atropin, Scopolamin, Tiotropium
M4	G _i , verringert cAMP	Gehirn	Acetylcholin, Muskarin, Carbachol	Atropin, Scopolamin, Diphenhydramin
M5	G _q , PLC, Calcium, PKC	Substantia nigra	Acetylcholin, Muskarin, Carbachol	Atropin, Diphenhydramin

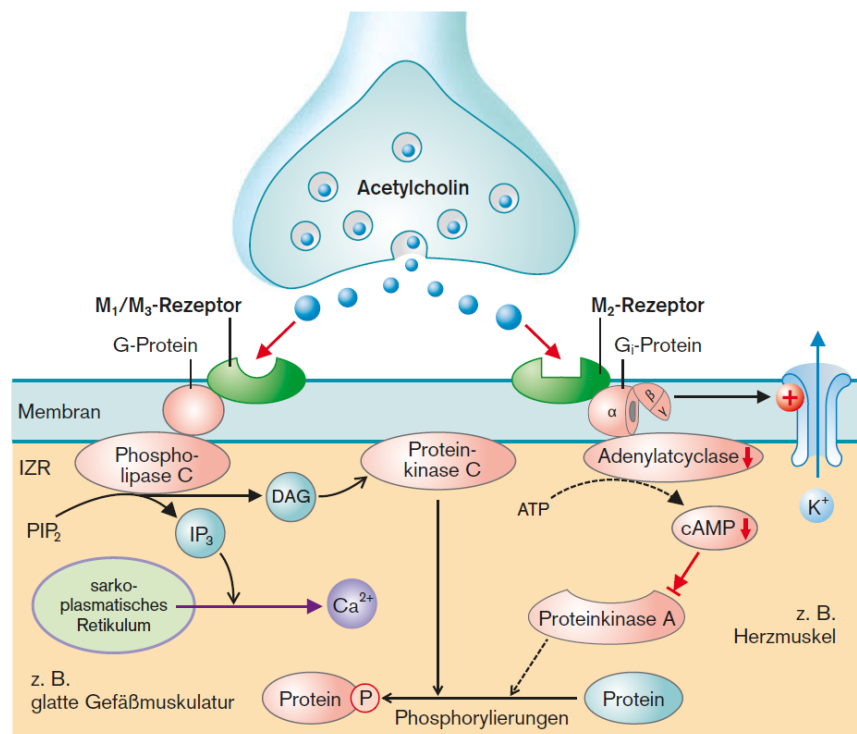
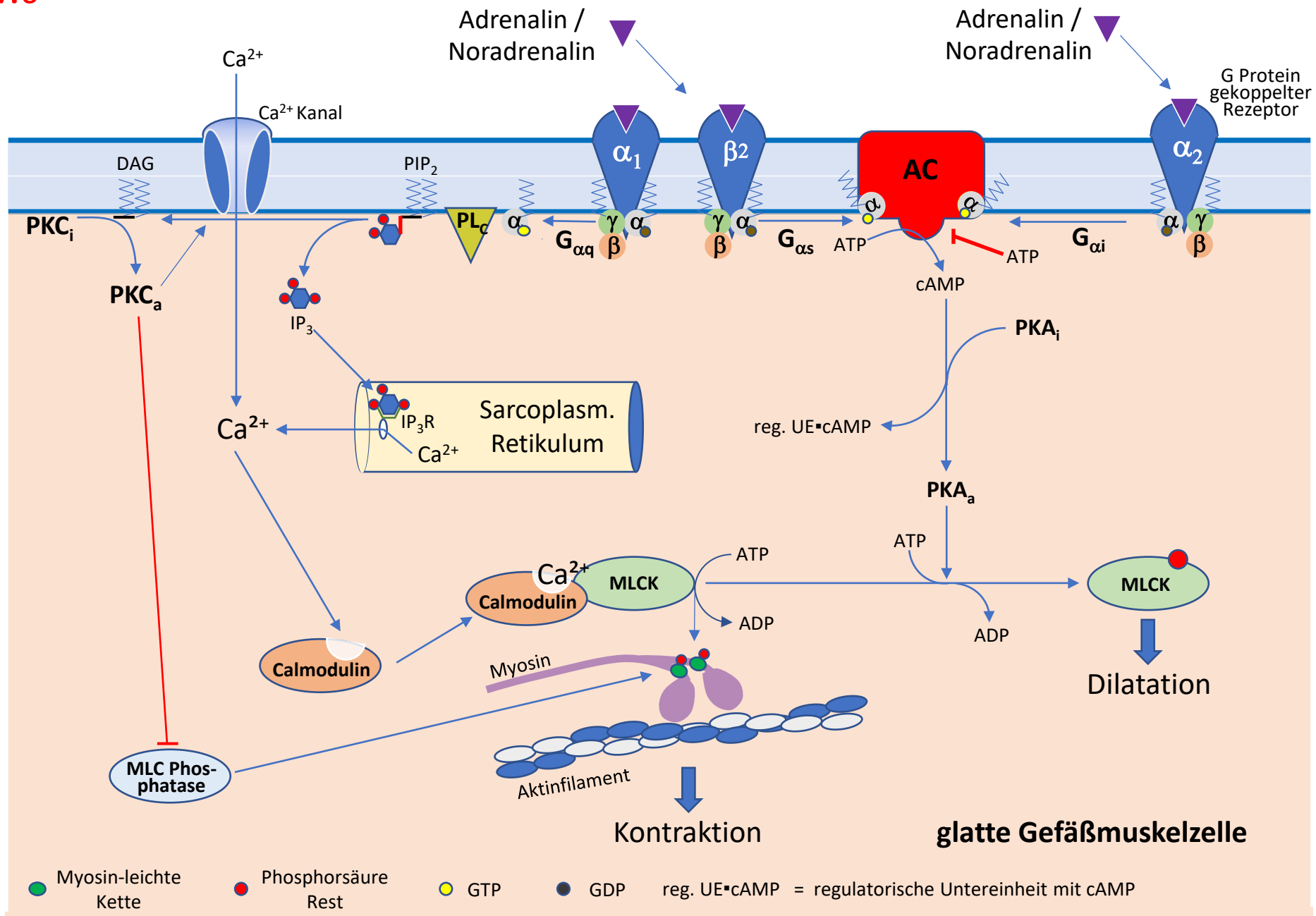


Abb. 23.3 Postganglionäre parasympathische Übertragung durch muskarinische Acetylcholinrezeptoren. Eine Aktivierung der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren M1/M3 führt zur Freisetzung von Inositoltrisphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG). IP₃ induziert eine Calciumfreisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum, DAG aktiviert die Proteinkinase C. Der M2-Rezeptor hemmt über ein inhibitorisches G_i-Protein die Adenylatcyclase, und verringert damit die Aktivität der Proteinkinase A. Zudem können β/γ-Untereinheiten der G-Proteine die Kaliumleitfähigkeit der Zellmembran erhöhen (v. a. am Herzen).



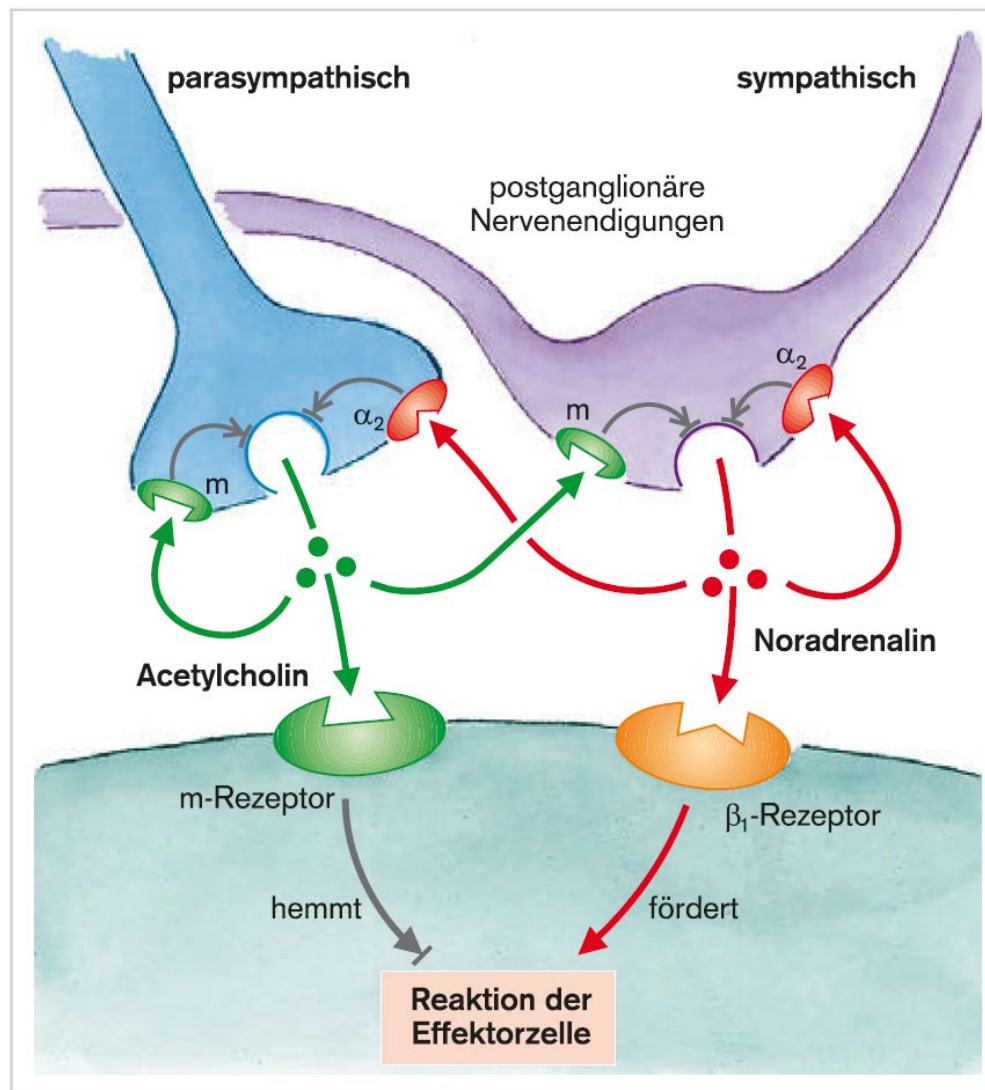
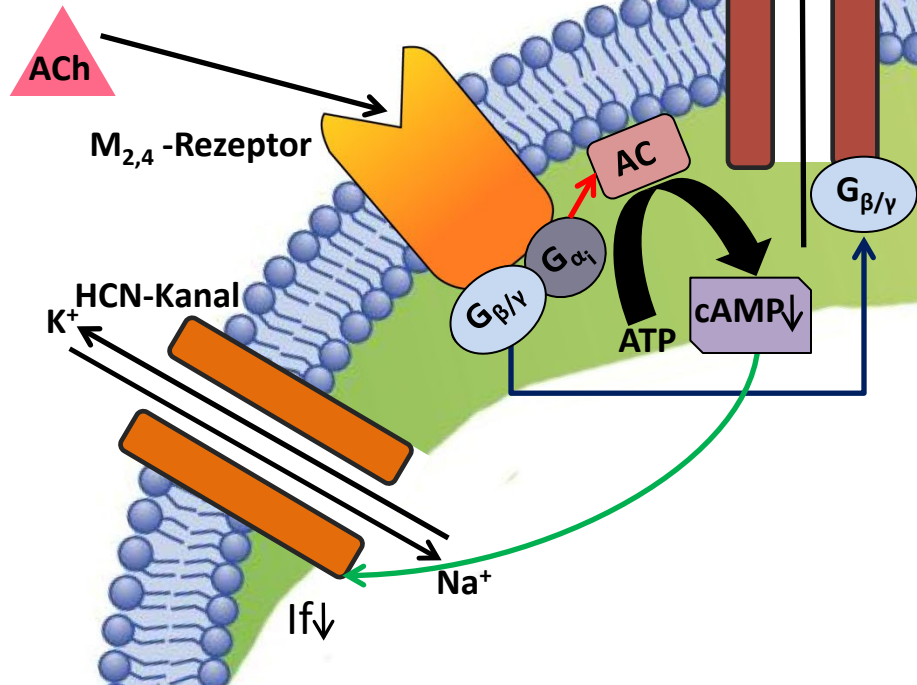


Abb. 23.5 Prä- und postsynaptische Interaktionen zwischen sympathischer und parasympathischer Innervation einer Effektorzelle. Die Transmitter können nicht nur postsynaptisch gegensätzliche Effekte auslösen, sondern auch präsynaptisch gegenseitig ihre Freisetzung hemmen.

Vegetatives Nervensystem am Herzen

Parasympathikus:

negative: - Chronotropie
- Dromotropie

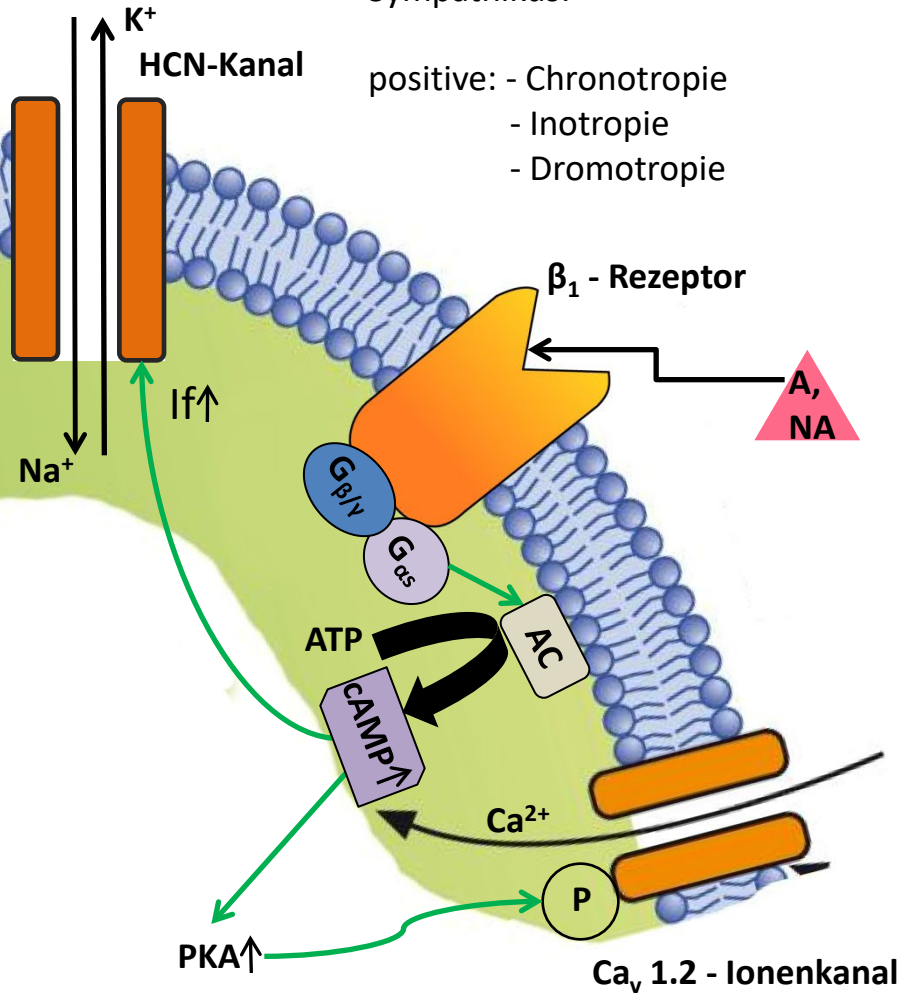


AC: Adenylatcyclase

G_{α_i} : α -Untereinheit eines inhibitorischen G-Proteins

Sympathikus:

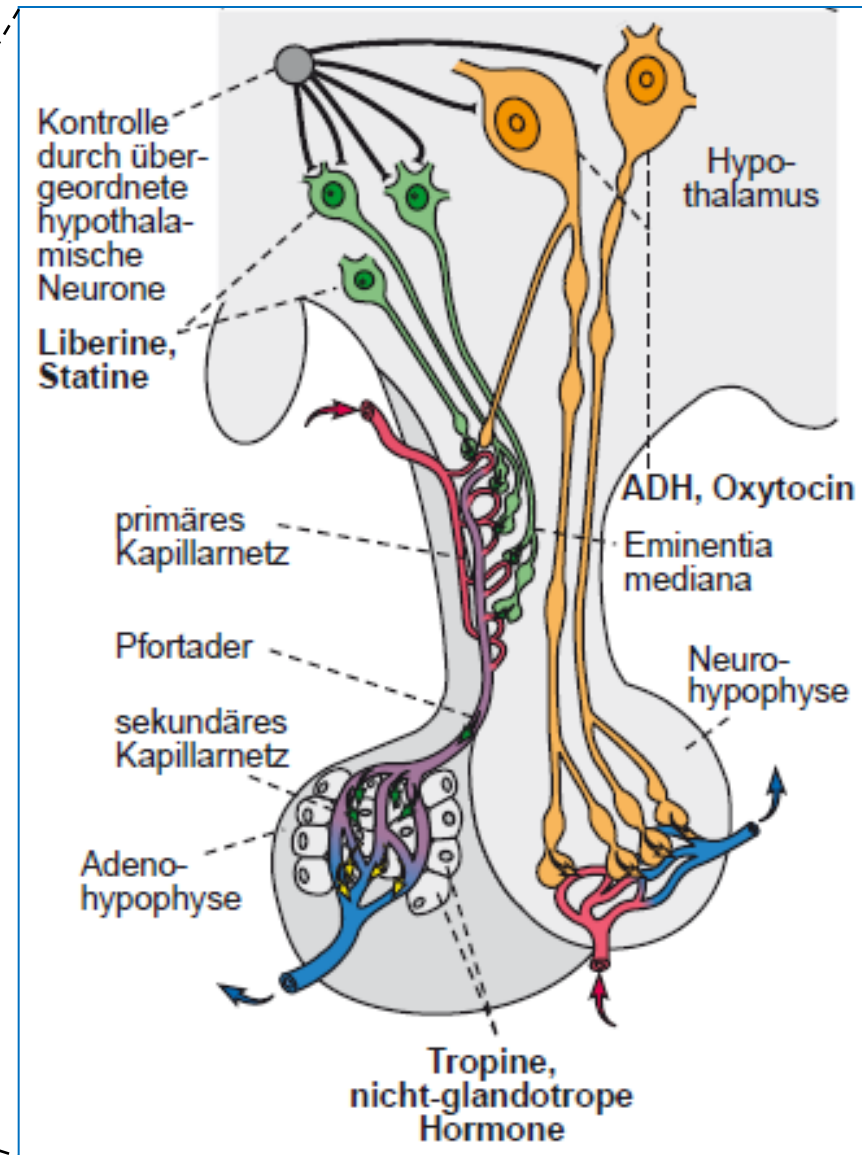
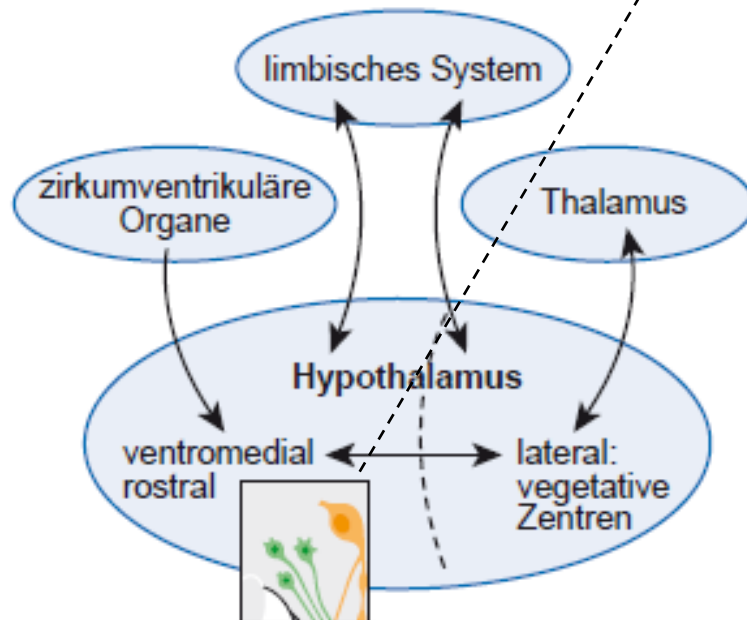
positive: - Chronotropie
- Inotropie
- Dromotropie



G_{α_s} : α -Untereinheit eines stimulierenden G-Proteins

PKA: Proteinkinase A

Hypothalamus- Hypophysen-System



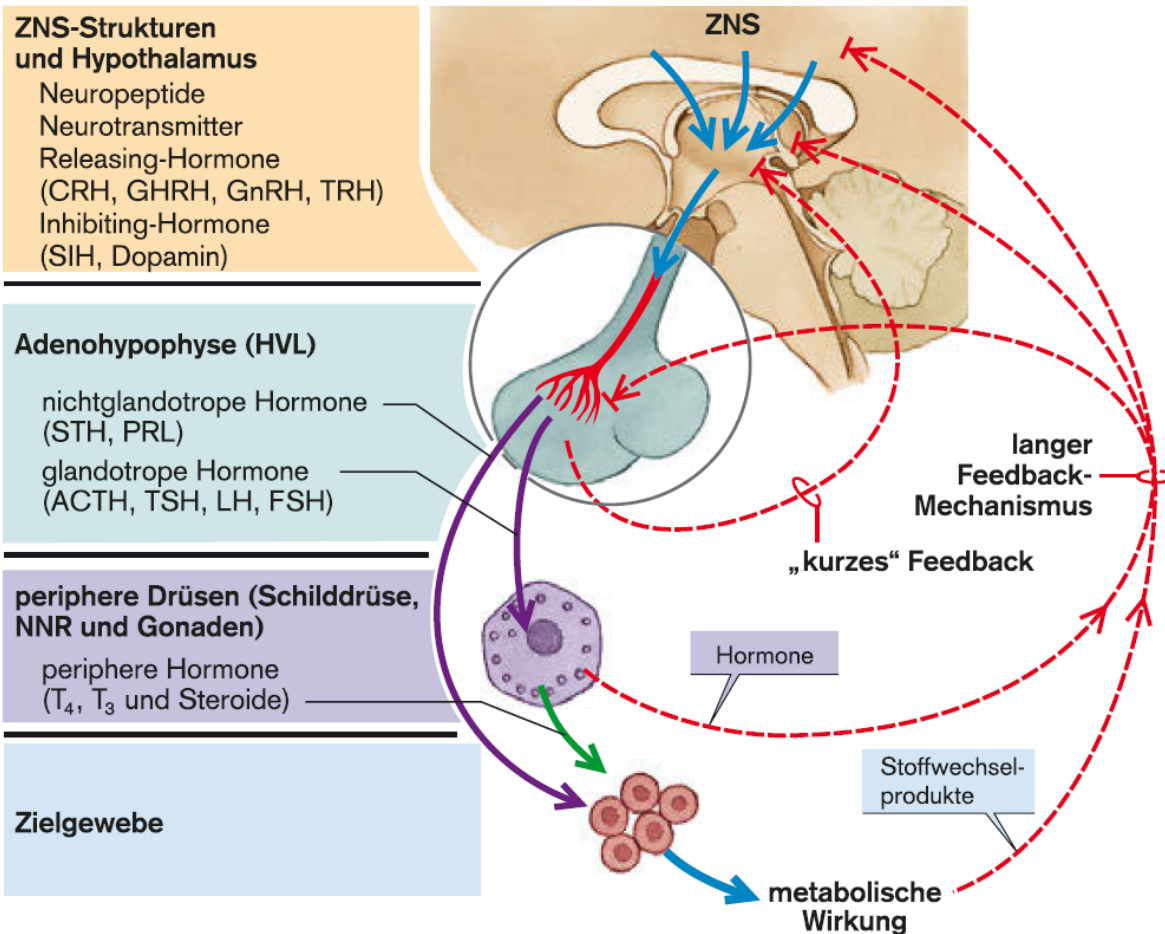


Abb. 14.12 Regulation in neuroendokrinen Hormonsystemen. Die neuroendokrinen Regelkreise bestehen aus den Ebenen Hypothalamus, Hypophyse und periphere Drüsen. Die Hormone der peripheren Drüsen hemmen über einen negativen Feedback-Mechanismus die Sekretion der hypothalamischen und hypophysären Hormone ihrer „Hormon-Achse“. Das „nicht-glandotrope“ Hypophysenhormon STH wird durch Produkte seiner metabolischen Wirkung (z. B. Aminosäuren und Glucose) reguliert. (Neben den hier geschilderten Prinzipien des negativen Rückkopplungsmechanismus werden die endokrinen Systeme auf allen Ebenen der Biosynthese, der Sekretion, des Transports, der Wirkung und der Ausscheidung spezifisch reguliert.)

Hormone des Hypothalamus

A. Releasing-Hormone (Liberine)

Bezeichnung	Abk.	Synonyma	setzt frei
Somatotropin-Releasing Hormon	GRH (GH-RH)	Somatoliberin, Growth Hormone-Releasing-Hormon	Somatotropin (STH)
Thyreotropin-Releasing Hormon	TRH	Thyreoliberin	Thyreotropin (TSH), Prolaktin (PRL)*
Kortikotropin-Releasing Hormon	CRH	Kortikoliberin	Kortikotropin (ACTH)
Gonadotropin-Releasing Hormon	GnRH	Gonadoliberin	FSH und LH

B. Release-Inhibiting-Hormone (Statine)

Bezeichnung	Abk.	Synonyma	hemmt Freisetzung von
Somatotropin-Release-Inhibiting Hormon	GIH (GH-IH)	Somatostatin	Somatotropin (STH)
Prolaktin-Release-Inhibiting-Hormon	PIH (PRL-IH)	Dopamin (Prolaktostatin)	Prolaktin (PRL)

* Die Existenz eines eigenständigen PRL-Releasing-Hormons ist umstritten

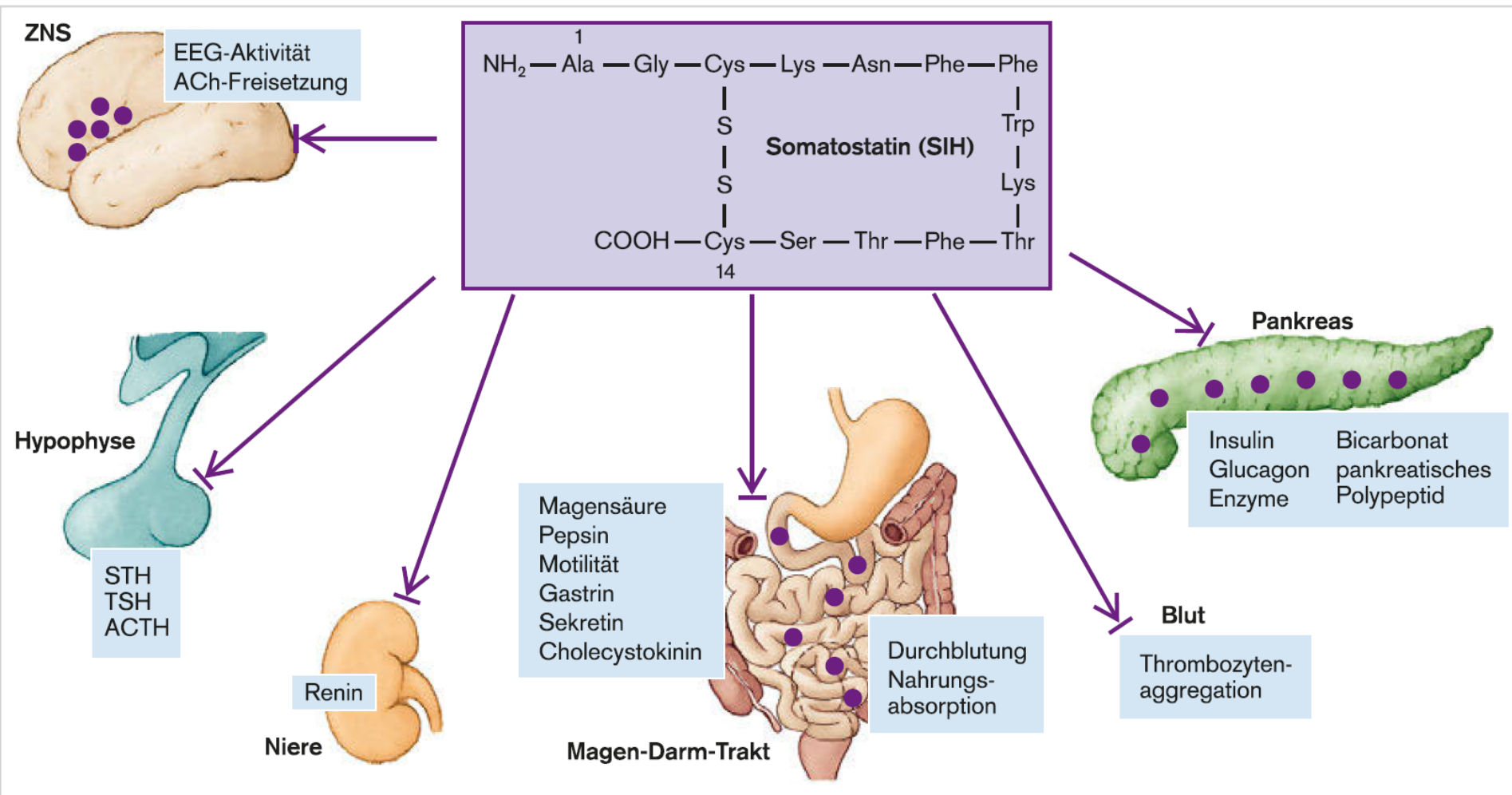
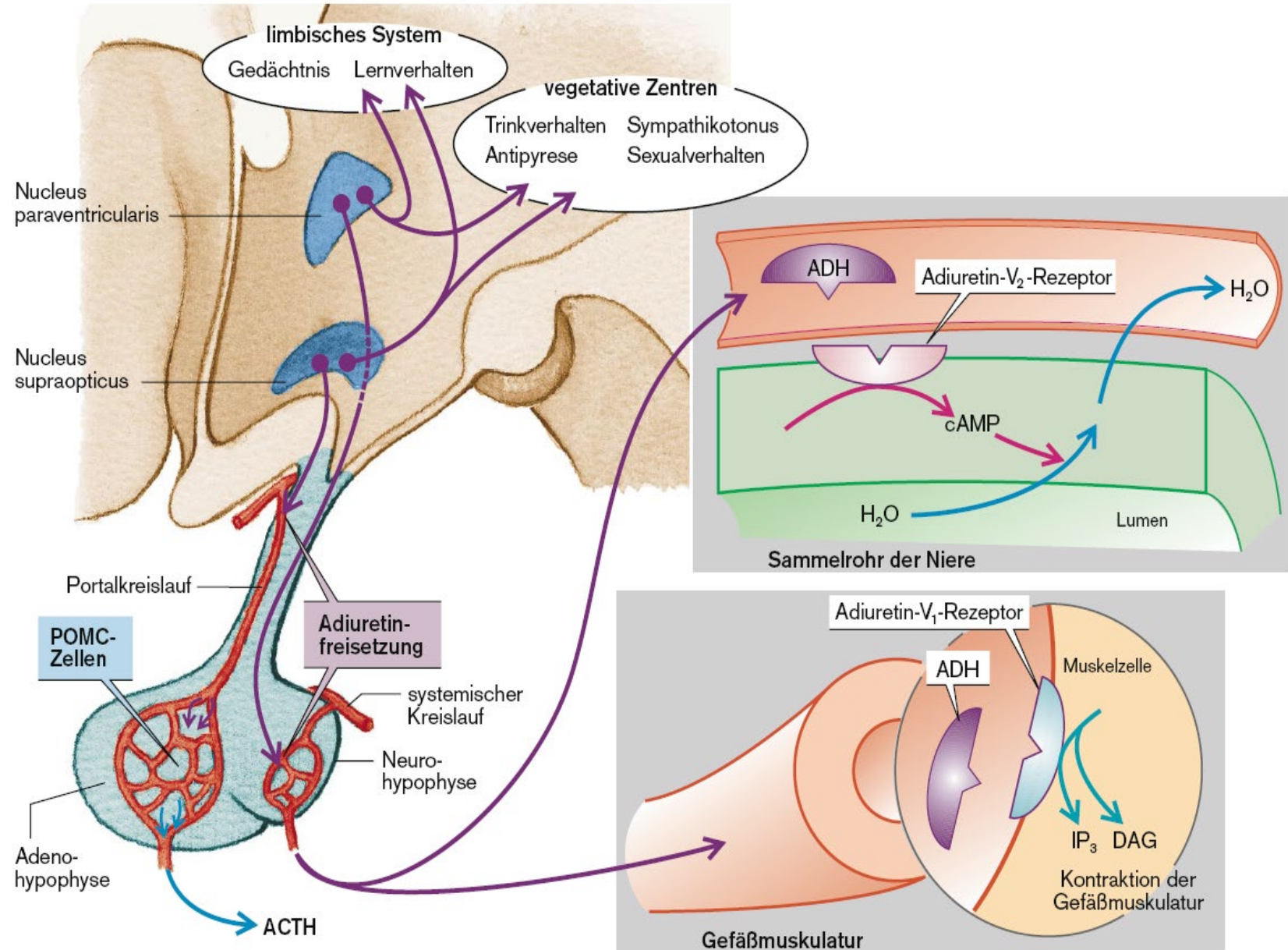


Abb. 14.19 Multiple Funktionen von Somatostatin. Somatostatin kommt in vielen Geweben vor. Es wirkt als Hormon auf dem Blutweg, auf parakrine Weise in den Organen, in denen es auch synthetisiert wird (violette Punkte) wie im Pankreas und im Magen-Darm-Trakt, oder als Neuromodulator und Neurotransmitter im ZNS und im vegetativen Nervensystem. Die in den Kästchen angegebenen Hormone oder Funktionen werden durch Somatostatin gehemmt (ACh = Acetylcholin).

Abb. 17.15 Funktion von Adiuretin (Vasopressin)



Diabetes insipidus centralis

Ca. 5 000 Patienten leiden in Deutschland unter einem Diabetes insipidus

Symptome: Polyurie (15-20 l)

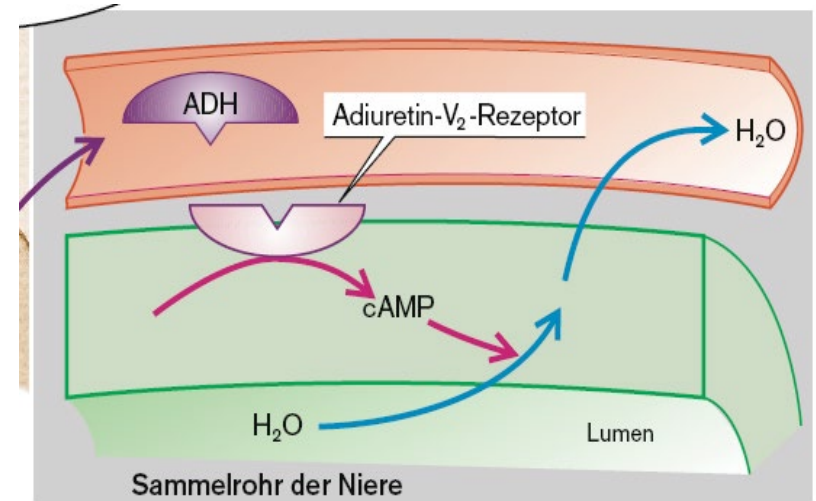
Krankheitssymptome: Flüssigkeitsmangel
(vermehrte renale Ausscheidung):

Durstgefühl

trockene Haut und Schleimhäute
bei Säuglingen „Durstfieber“

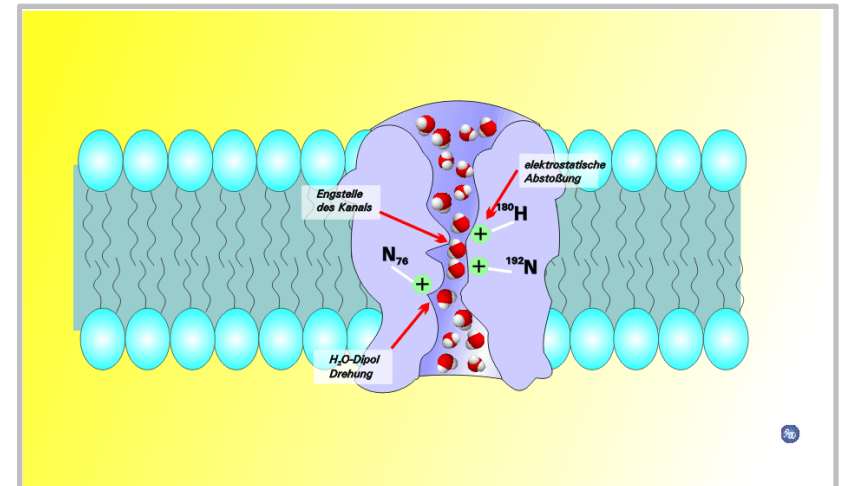
Ursache: Fehlen/Mangel des
antidiuretischen Hormons (ADH,
Vasopressin)

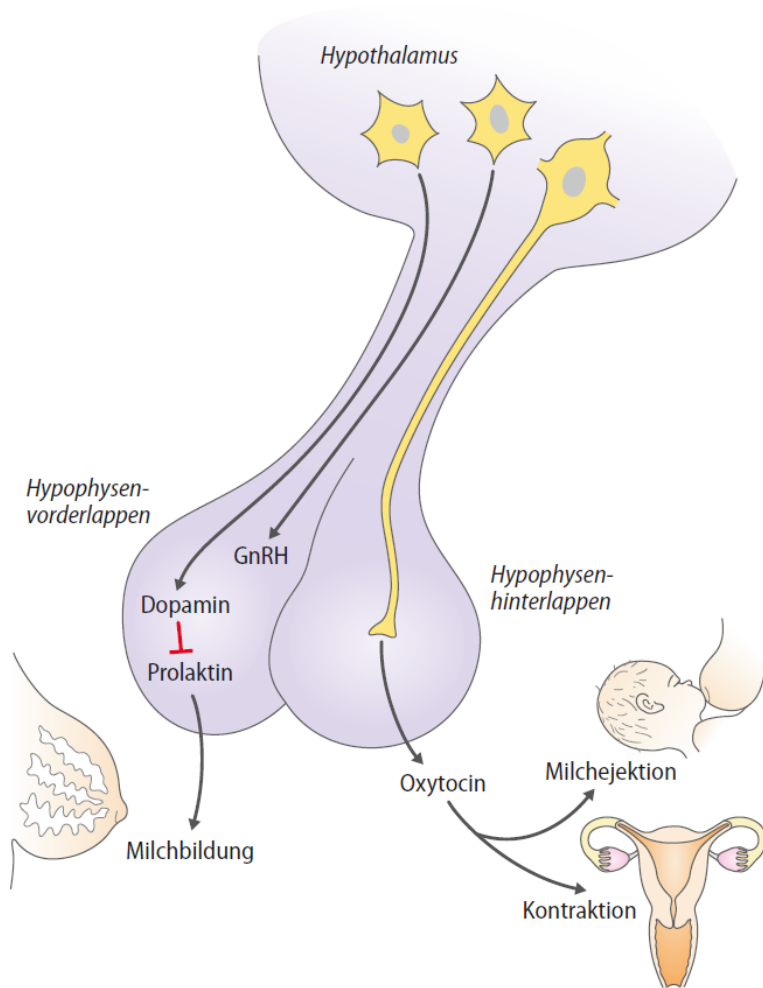
Ursachen ADH-Mangel: Schädel-Hirn-
Trauma, Tumor im Hypothalamus oder der
Hypophyse oder Autoantikörper gegen die
vasopressinproduzierenden Zellen



Klinke, Silbernagl: Lehrbuch der Physiologie, 2. Auflage, 1997, Thieme Verlag

Aquaporin 2 in der Niere





■ **Abb. 74.4 Oxytocin und Prolaktin.** Oxytocin wird im Hypothalamus produziert, im Hypophysenhinterlappen freigesetzt und bewirkt die Kontraktion myoepithelialer Zellen der Brustdrüse (Milchejektion) und des Uterus. Prolaktin wird im Hypophysenvorderlappen produziert, fördert das Wachstum und die Differenzierung der Brustdrüse und hemmt die LH-, FSH-Bildung

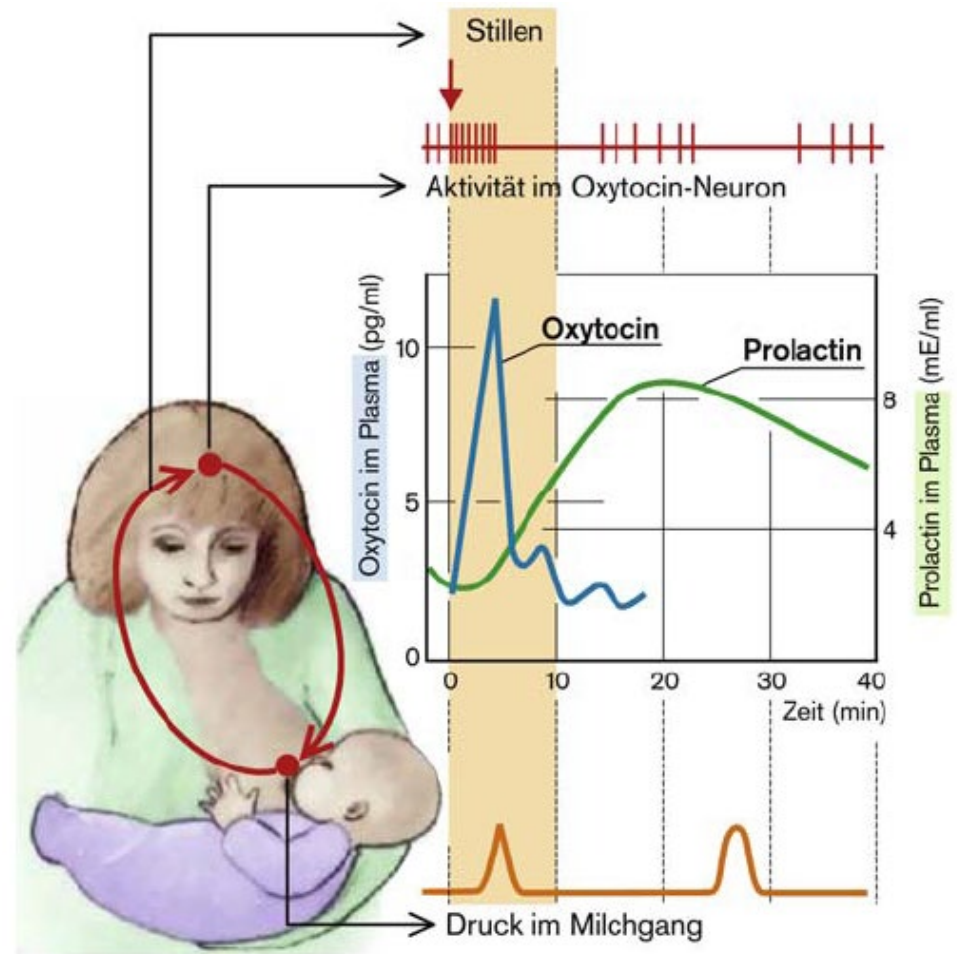
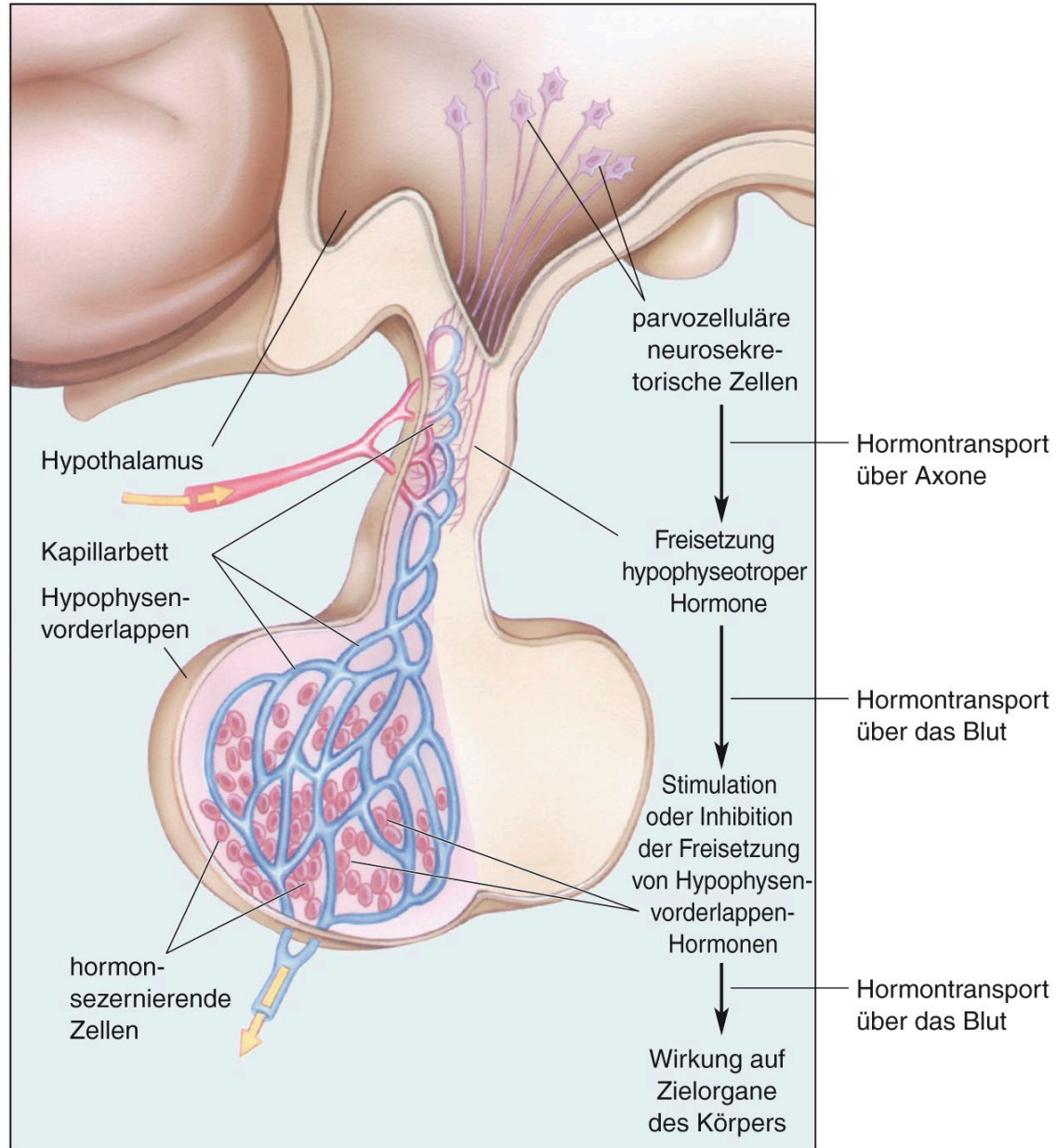
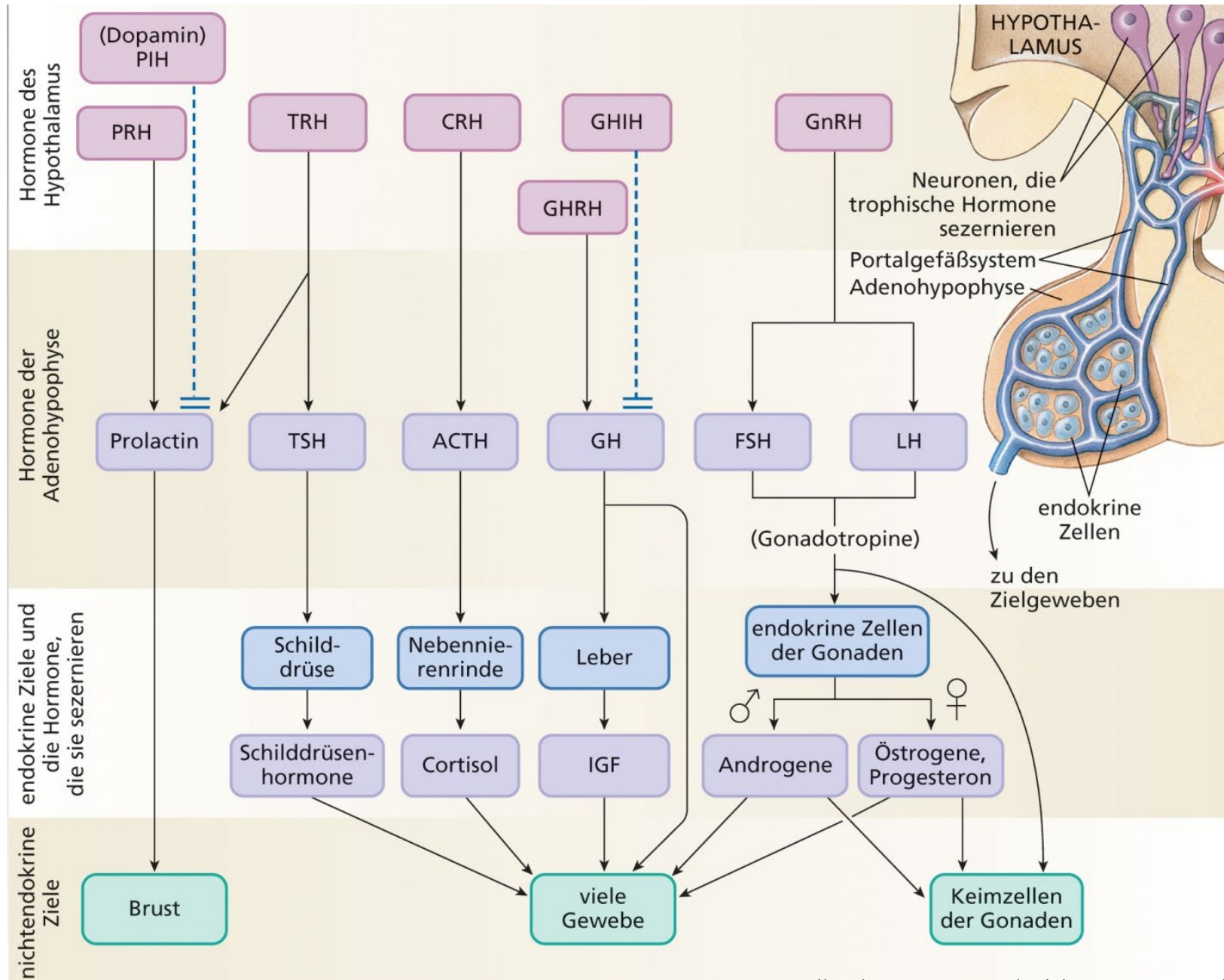


Abb. 14.20 Sekretion von Oxytocin und Prolaktin beim Stillen.

Adenohypophyse



Hormone der Adenohypophyse



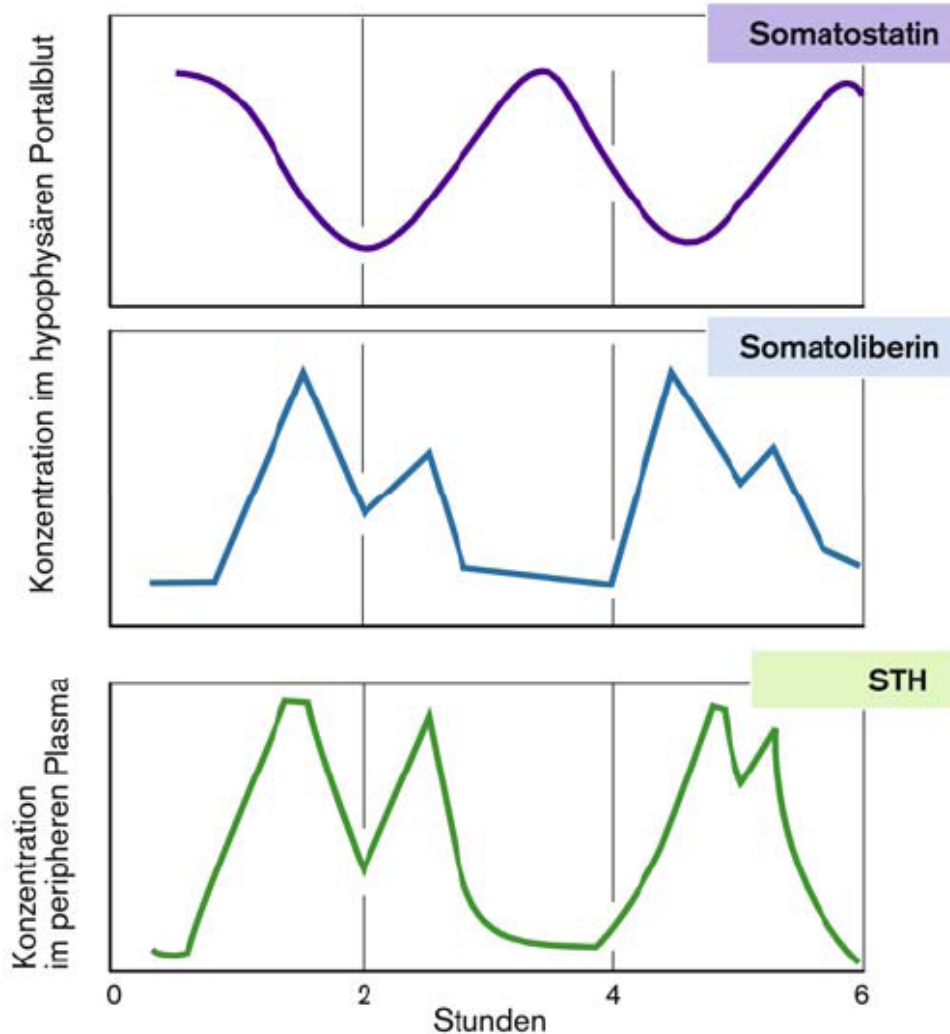


Abb. 14.17 Sekretionsrhythmus von Somatostatin, Somatoliberin und STH.

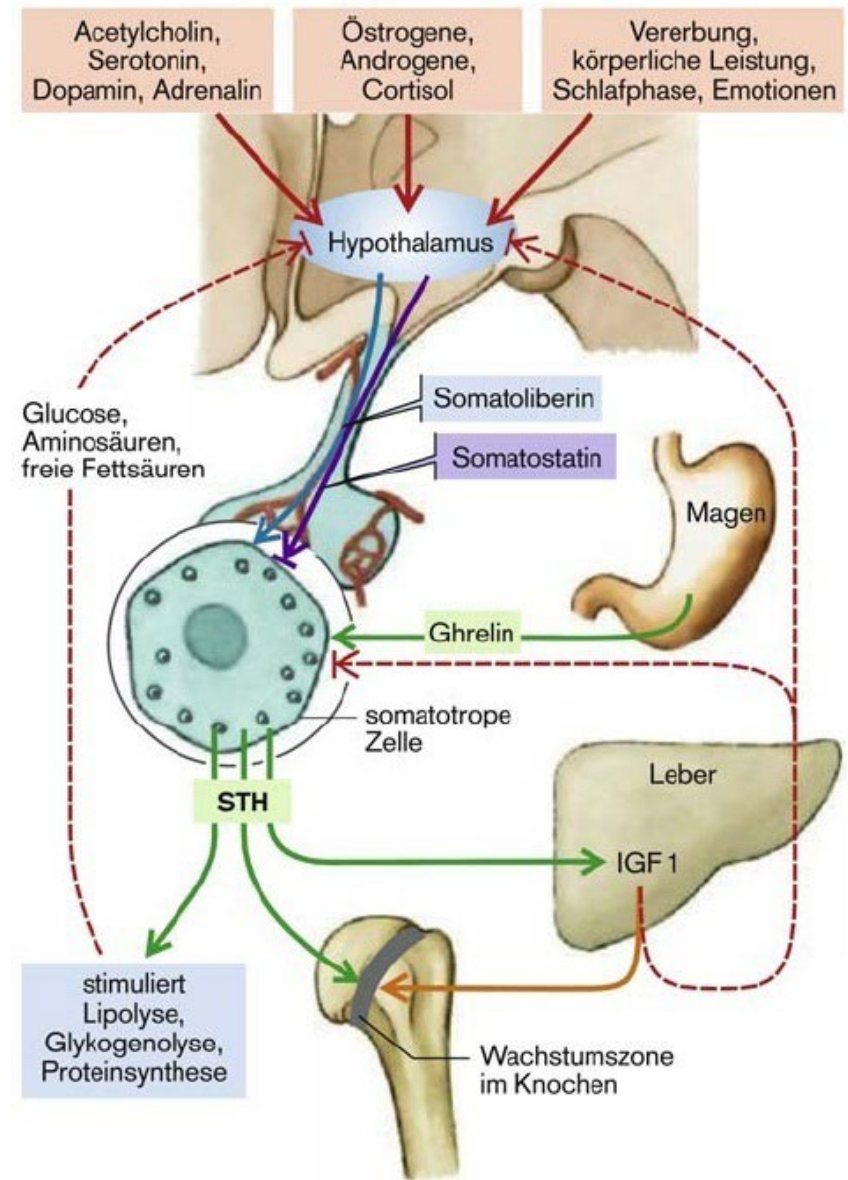


Abb. 14.18 Funktionen und Regulation des Wachstumshormons STH.

Somatotropin Mangel beim Kind:

Kleinwuchs

Ein Überschuss an Somatotropin tritt bei einem Tumor von Somatotropin produzierenden Zellen auf.

Vor Abschluss des Längenwachstums:

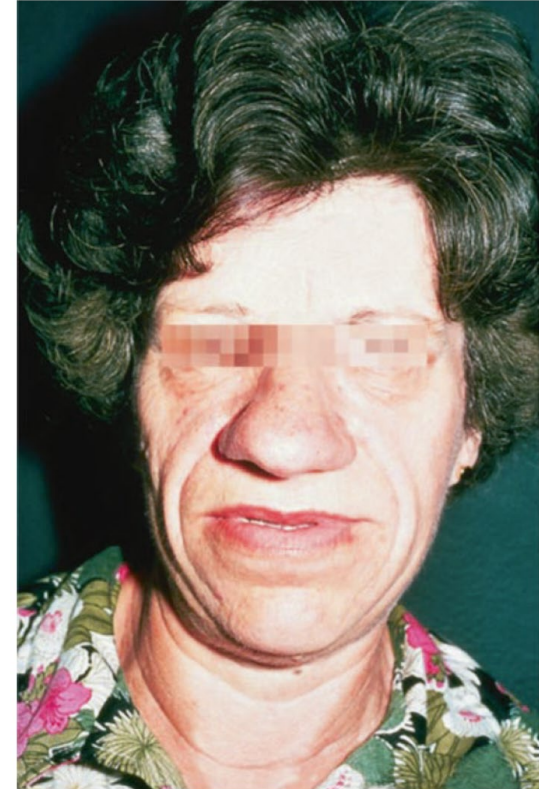
Riesenwuchs

Beim Erwachsenen: **Akromegalie**

Nach Abschluss des Längenwachstums kommt es zu keiner Änderung der Körpergröße.

Besonders auffällig sind bei Akromegalie-Patienten die Vergrößerung von Kinn und Nase, sowie eine Verbreiterung von Kiefer- und Backenknochen, Händen und Füßen.

Besonders relevant ist die Vergrößerung der inneren Organe, wie Herz, Leber, Niere und Schilddrüse, sowie der Zunge (Makroglossie).



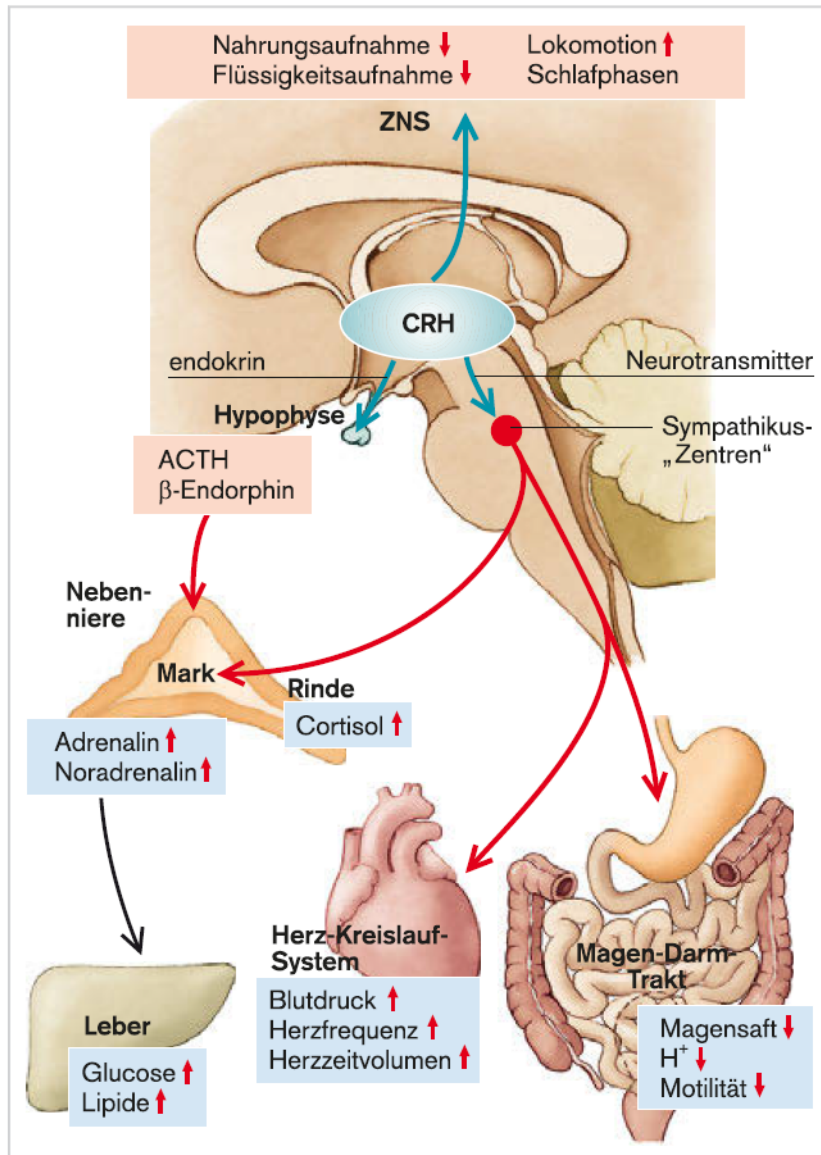
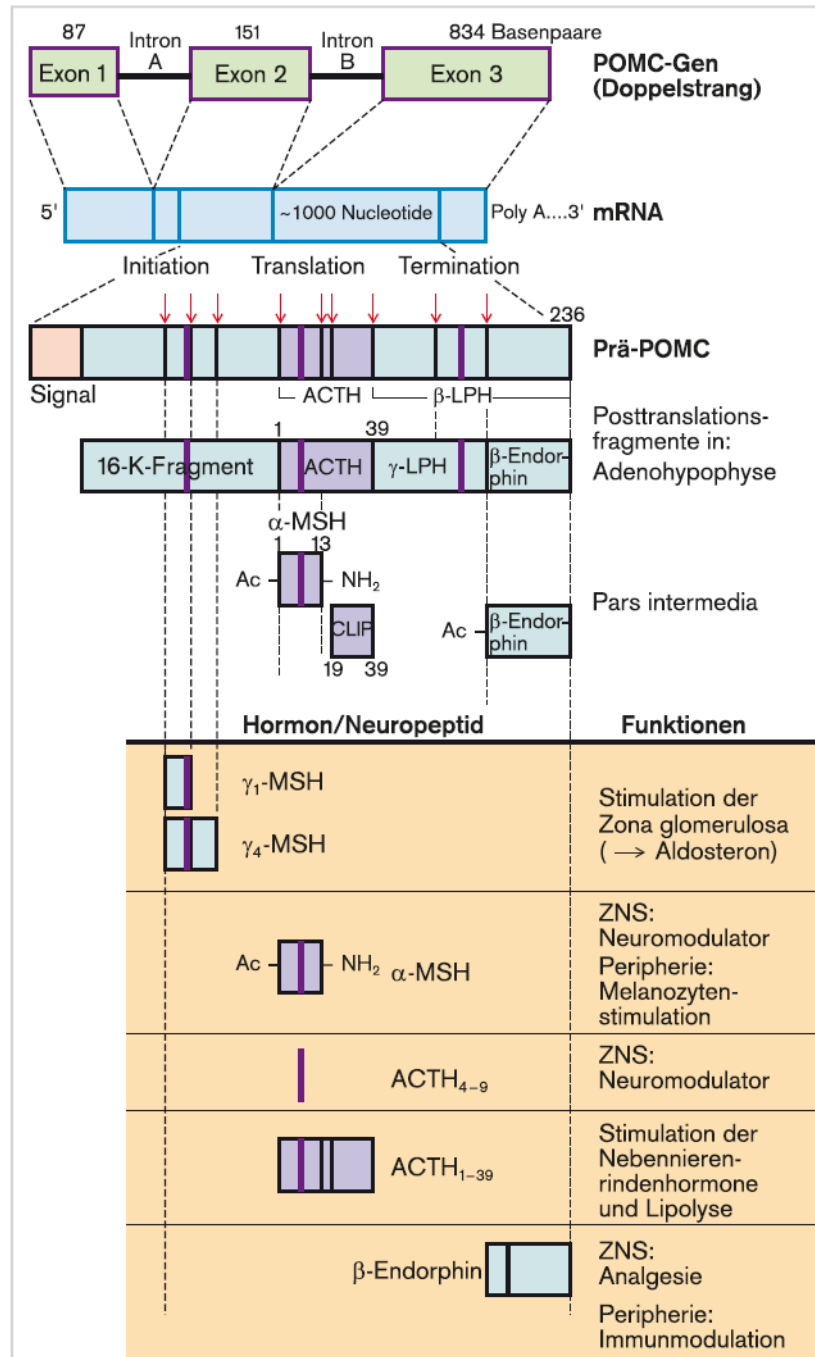


Abb. 14.24 Multiple Wirkungen von CRH. CRH wirkt als Neurotransmitter/Neuromodulator im ZNS und bei der Steuerung von Zentren des vegetativen Nervensystems. Zusammen mit seiner Wirkung als Releasing-Hormon für ACTH ist CRH somit ein wichtiger Faktor bei der Steuerung vieler Reaktionen des Organismus auf Stress.



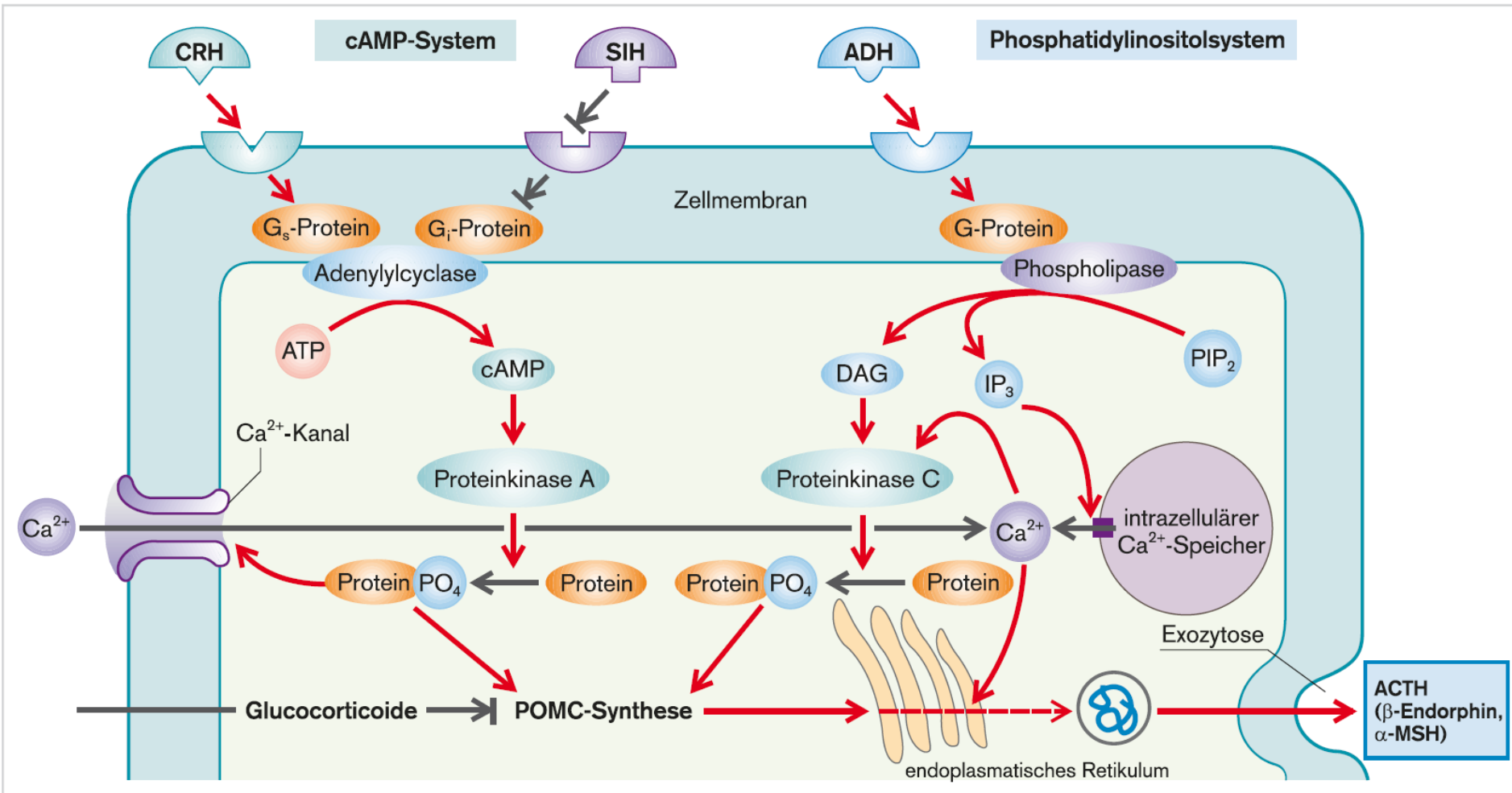
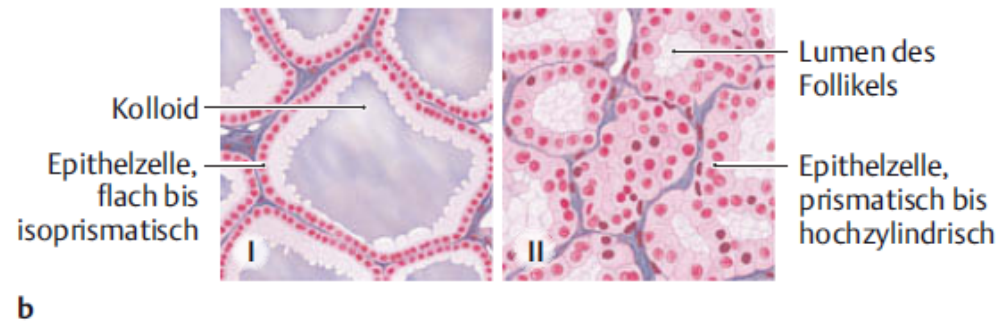
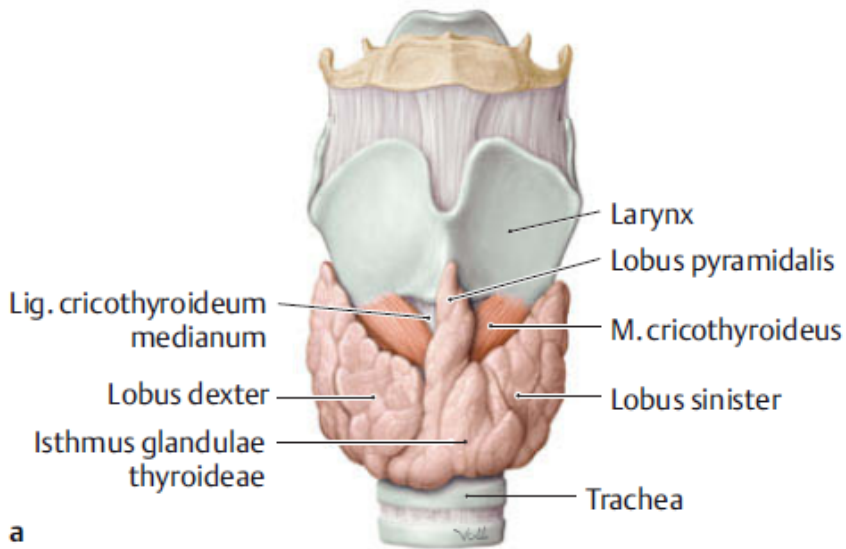


Abb. 14.23 Regulation der Synthese und Freisetzung von POMC-Peptiden in einer Adenohypophysenzelle. Der wesentliche Stimulator ist CRH (cAMP als Second Messenger), welches synergistisch mit Adiuretin (ADH) wirkt, das das Phosphatidylinositolsystem aktiviert. Zusätzlich beeinflussen verschiedene andere hypothalamische (z. B. Hemmung durch Somatostatin [SIH]) und hypophysäre Faktoren die ACTH-Sekretion. Die Hemmung von Synthese und Freisetzung der POMC-Peptide wird hauptsächlich durch Glucocorticoide bewirkt (negative Rückkopplung).

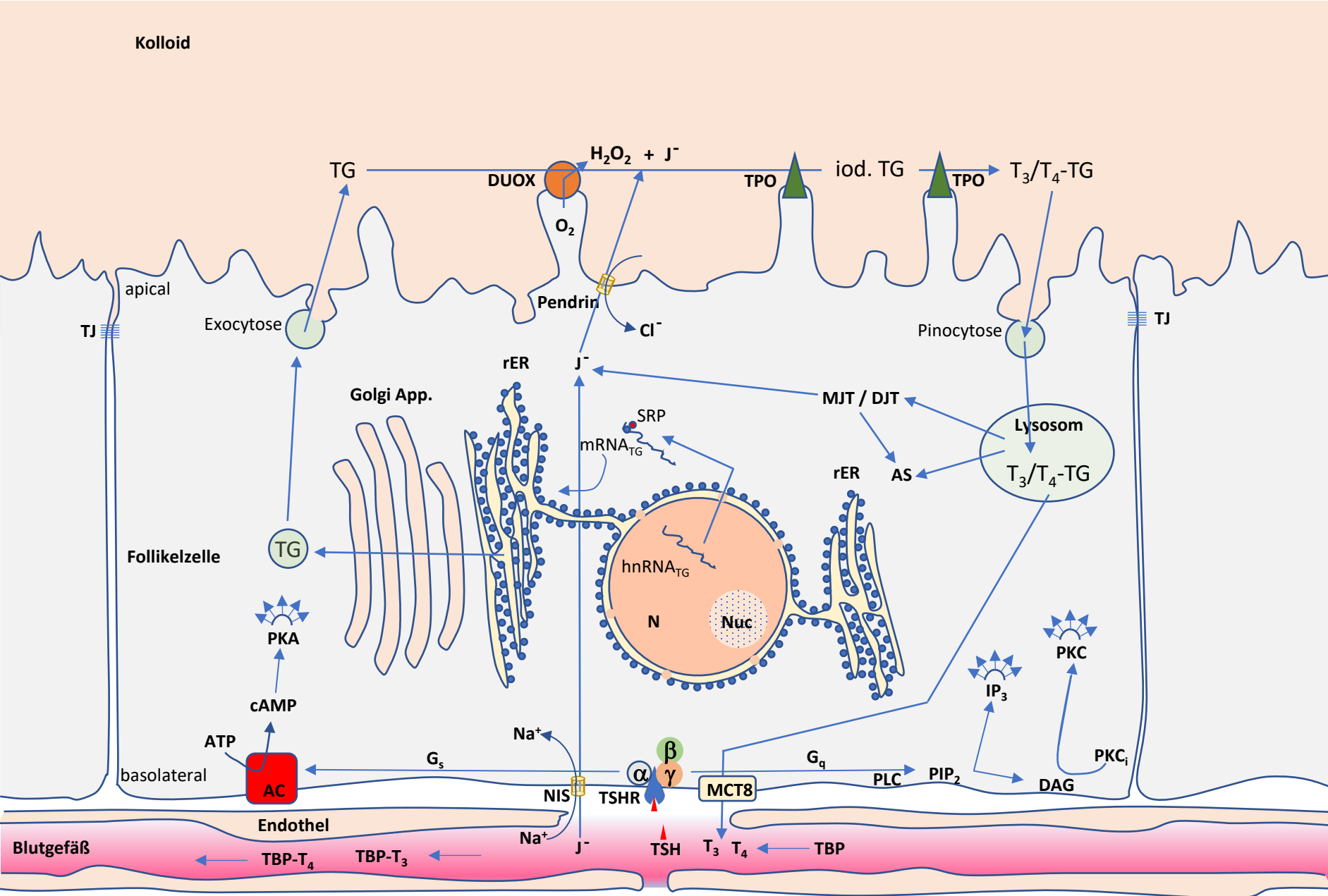
⊙ L-2.15 Lage und Aufbau der Schilddrüse



(Prometheus LernAtlas, Thieme, 3. Aufl.)

- a Lage der Schilddrüse vor dem Kehlkopf und der Trachea in der Ventralansicht. Von dem die beiden Seitenlappen verbindenden Isthmus geht ein Lobus pyramidalis ab.
- b Feinbau der Schilddrüse mit Darstellung der Unterschiede zwischen ihren beiden Funktionszuständen: während der Speicherung (I) und nach Freisetzung (II) des Kolloids.

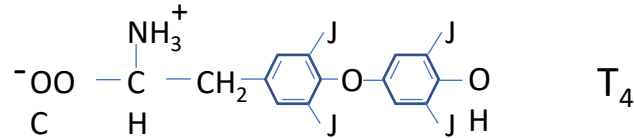
VI.3



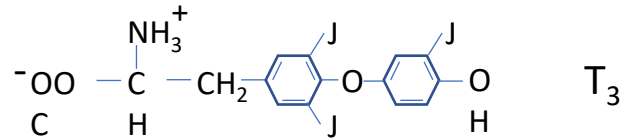
VI.3

Variationen des Thyroxins

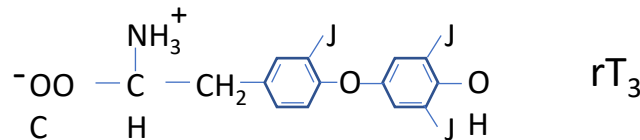
Durch die Iodierung von etwa 10-20% der Tyrosinreste des Thyreoglobulin durch das Enzym Thyreoperoxidase (TPO) entsteht hauptsächlich DIT, in geringer Menge aber auch MIT. Anschließend erfolgt ebenfalls durch die TPO die Kopplung eines abgespaltenen iodierten Tyrosinrestes an einen bestehenden iodierten Tyrosinrest über Etherbindung. So entsteht ein Tyrosin mit zwei iodierten aromatischen Ringen und ein Alanin bleibt zurück. Aufgrund der unterschiedlichen Iodierungen enthält das Thyreoglobulin also T_4 , T_3 und rT_3 Reste, sowie MIT- und DIT-Reste von Aminosäuren, die nicht gekoppelt wurden. Dabei macht T_4 etwa 90% und T_3 fast 10% aus. Dieses modifizierte TG wird durch Pinocytose in die Follikelzelle aufgenommen und das Endosom verschmilzt wie üblich mit dem Lysosom. Durch die sauren Hydrolasen wird TG komplett in die Aminosäuren gespalten, die durch Transporter wieder ins Cytosol gelangen und zur Proteinbiosynthese verwertet werden. MIT und DIT werden durch Deiodasen wieder zu Iodid und Tyrosin gespalten und T_4 und T_3 werden mittels des Monocarboxyltransporter (MCT8) ins Blut abgegeben, wo sie an Thyroxin-Bindeprotein (TBP) zu den Zielzellen transportiert werden.



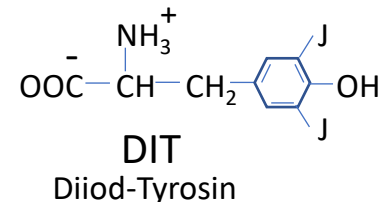
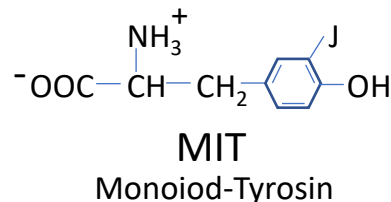
L-Thyroxin, Tetraiod-Thyronin;
Transportform im Blut (> 80% im Blut, < 20% in Zellen). Als Hormon gering aktiv bzw. inaktiv



L-Thyronin, Triiod-Thyronin;
Konzentration im Blut < 20%, in den Zielzellen > 80%; aktives Hormon

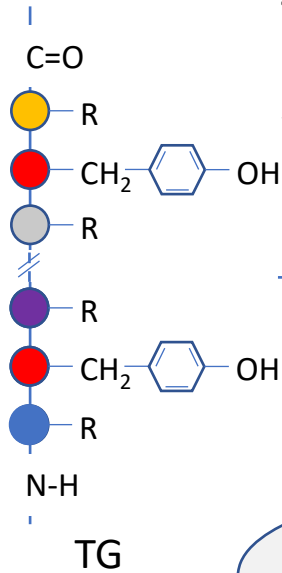


Reverses L-Thyronin; Konzentration in Blut und Zielzellen gering, entsteht insbesondere in den Zielzellen aus T_4 ; als Hormon inaktiv.

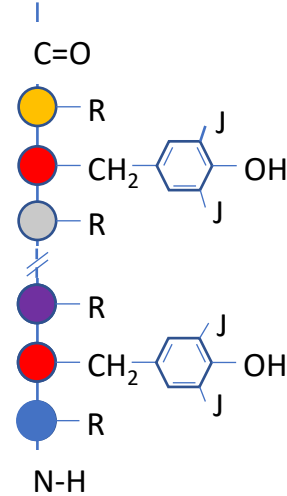


Kolloid

Thyreoglobulin (TG): Glykoprotein, Homodimer mit einem MG von 660 kD (~6000 AS), darunter 130 Tyrosinreste, von denen etwa 10-20% zu T₃/T₄ werden; enthält etwa 10% KH-Anteil.

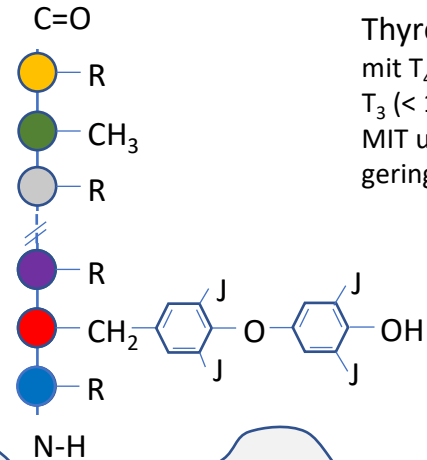


Iodiertes Thyreoglobulin



Thyreoperoxidase

1. Iodierung der Tyrosinreste
2. Übertragung und Kopplung durch Etherbindung



Thyreoglobulin mit T₄ (~90%), T₃ (< 10%) sowie MIT und DIT in geringer Menge

apical

Exocytose

TG

Follikelzelle

2H₂O₂

DUOX
NADPH → NADP

2O₂

Cl⁻

J⁻

Pendrin

J⁻

Cl⁻

MIT + DIT

Deiodasen

AS

T₄ + T₃

Lysosom

AS ← TG

Pinocytose

TG

2H₂O + O₂

Cl⁻

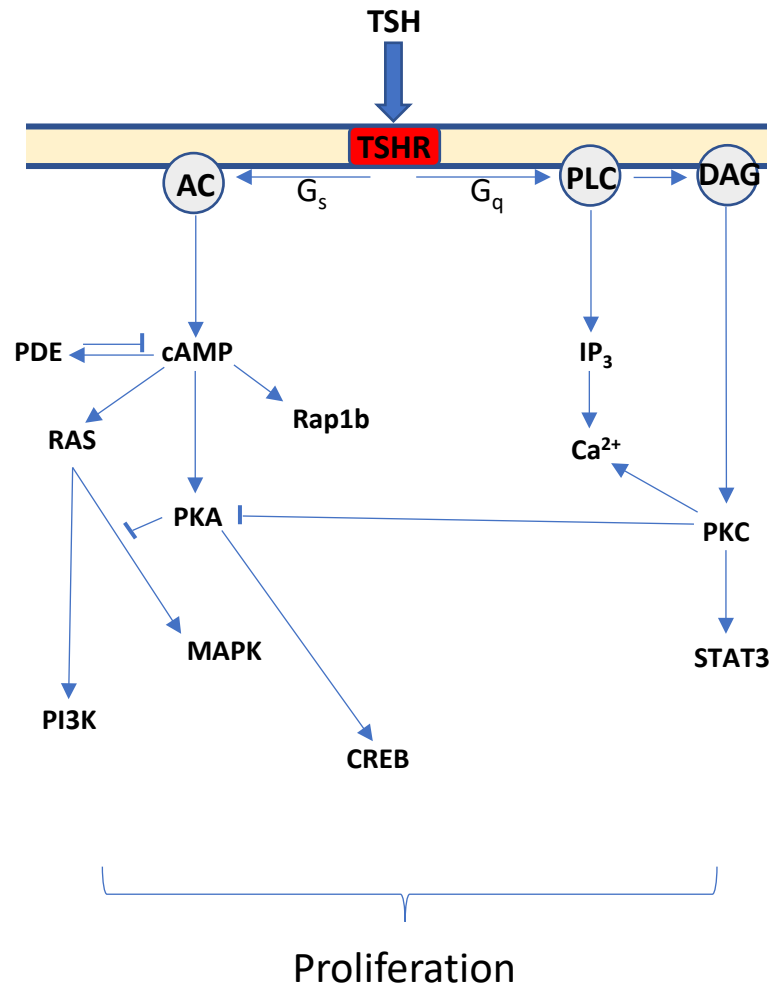
J⁻

J⁻

Cl⁻

AS

TG



Wirkungen der TSHR-Aktivierung

Ca ²⁺	→	Stimuliert Exocytose (TG) und Pinocytose (T ₃ /T ₄ -TG). Reguliert die DUOX und die TPO Aktivität.
cAMP	→	Stimuliert die NIS Aktivität. Aktiviert Hormonfreisetzung
PKA	→	Induziert über CREB die Transcription von NIS, Thyroglobulin und TPO.
PKC	→	Differenzierung und Zellwachstum.
PDE	→	Phosphodiesterase: spaltet cAMP
PI3K	→	Phosphoinositid-3-Kinasen sind in eine Vielzahl von zellulären Schlüsselfunktionen wie etwa Zellwachstum, Proliferation, Migration, Differenzierung involviert.
MAPK CREB STAT3	→	Transkriptionsfaktoren

Regulation der Schilddrüsenhormone

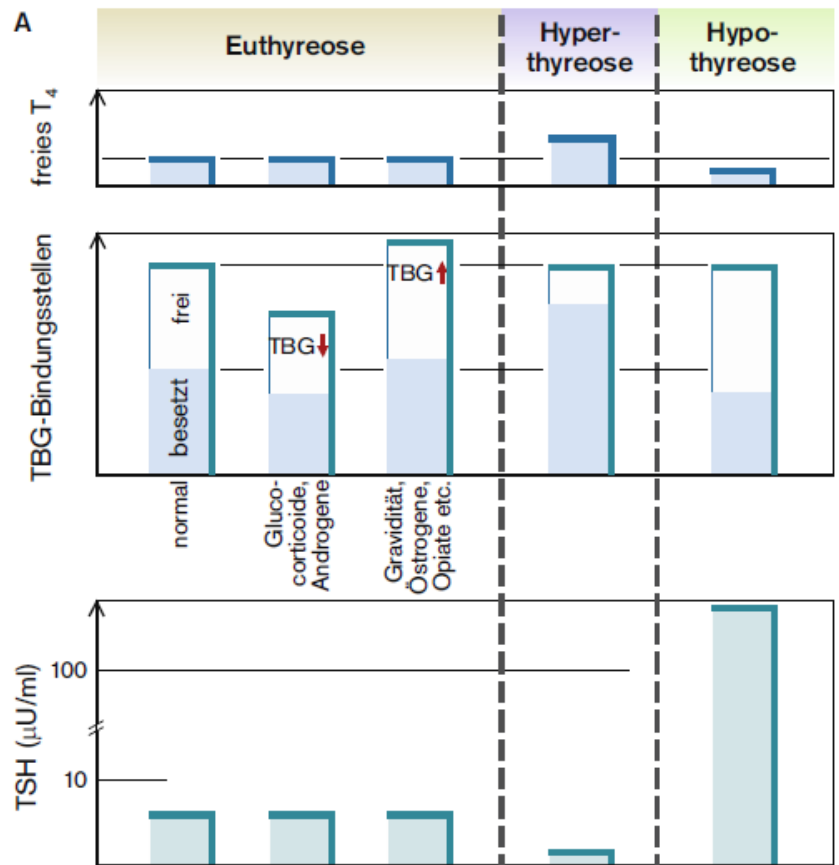
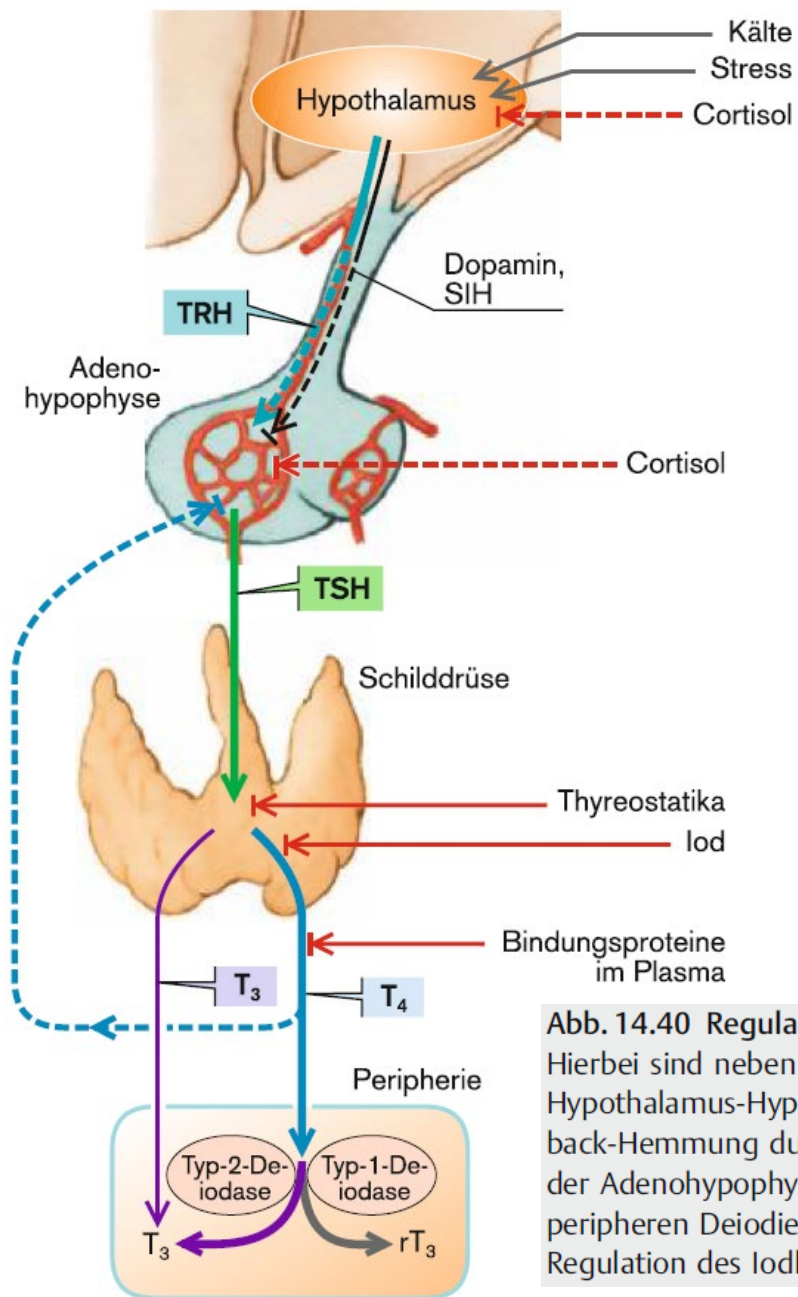


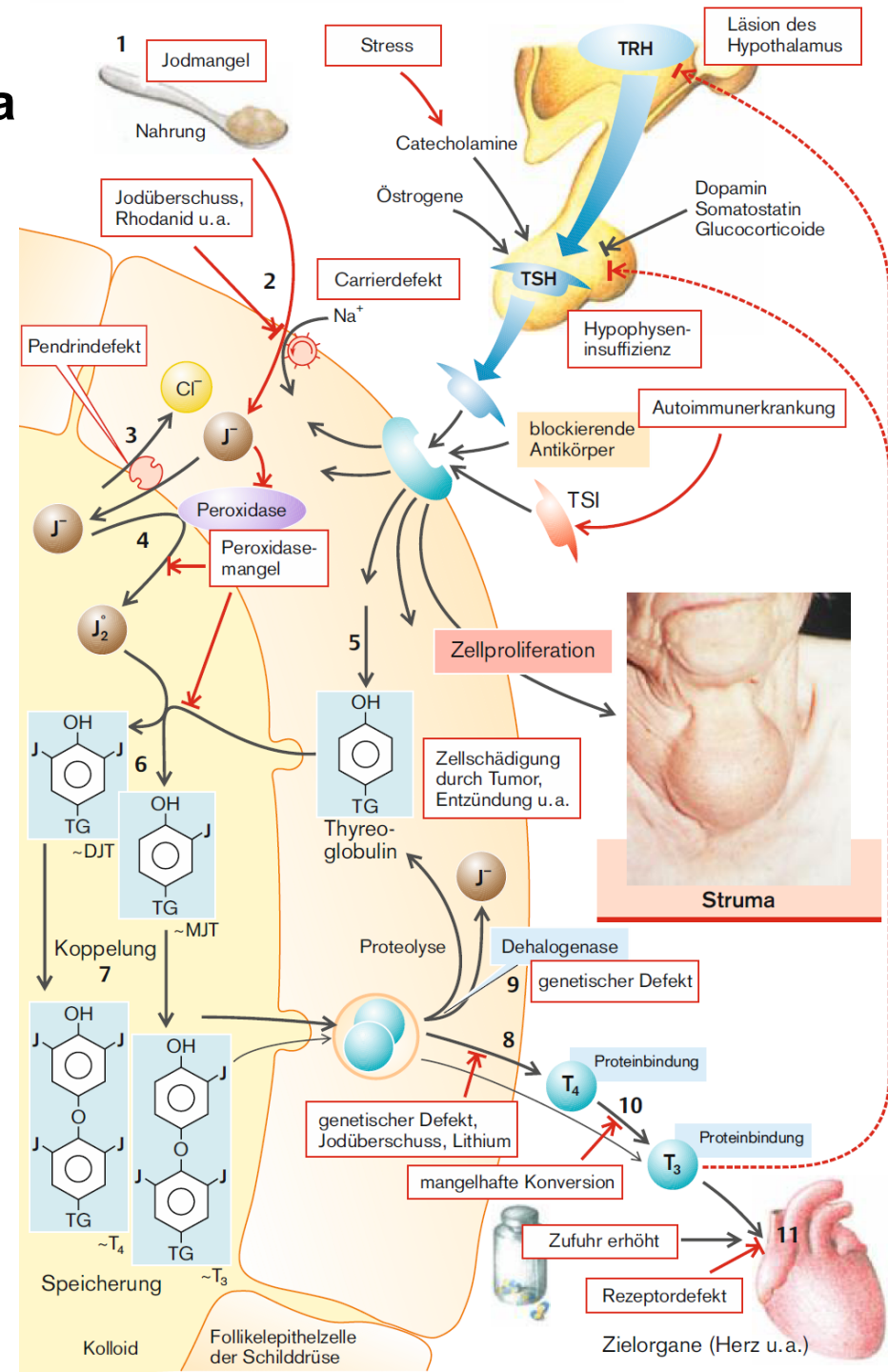
Abb. 14.40 Regulation der Schilddrüsenhormonaktivität. Hierbei sind neben der Regulation der neuroendokrinen Achse Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüse mit der negativen Feed-back-Hemmung durch T₄ (wirksam als T₃ nach Deiodierung in der Adenohypophyse) auch die differenzielle Regulation der peripheren Deiodierung von T₄ zu T₃ und rT₃ sowie die Regulation des Iodhaushalts mit einzubeziehen (s. Text).

Ursachen von Hypothyreose und Struma

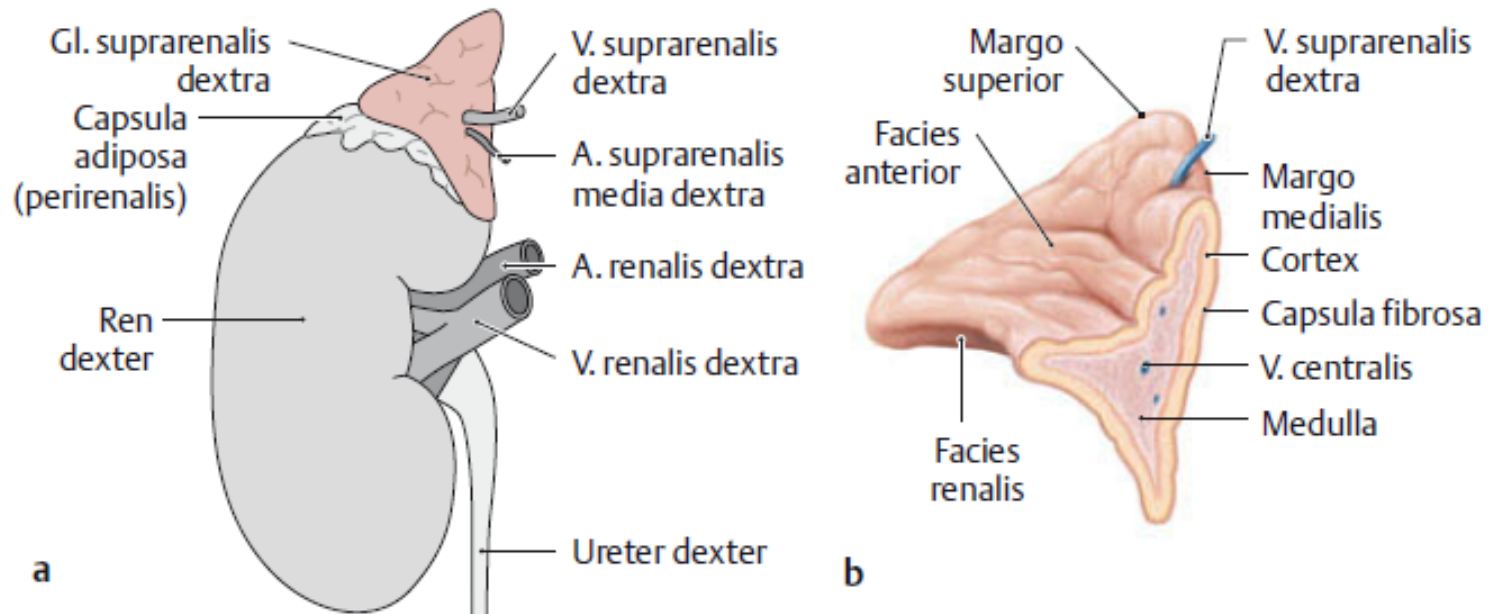
In Deutschland weisen mehr als 30 Prozent der Erwachsenen eine Schilddrüsenvergrößerung oder Schilddrüsenknoten auf.

Die weltweit häufigste Ursache der Struma ist mit etwa 90 Prozent ein ernährungsbedingter, sogenannter alimentärer, Jodmangel.

Schilddrüsen Initiative Papillon 2



⊙ J-2.1 Lage, Form und Aufbau der Nebenniere



(Prometheus LernAtlas. Thieme, 3. Aufl.)

- a Rechte Nebenniere in ihrer natürlichen Lage, in der sie i. d. R. durch eine Fettschicht von der Capsula fibrosa der Nieren getrennt ist
- b und im Anschnitt zur Darstellung von Mark und Rinde.

Synthese der Nebennierenrindenhormone

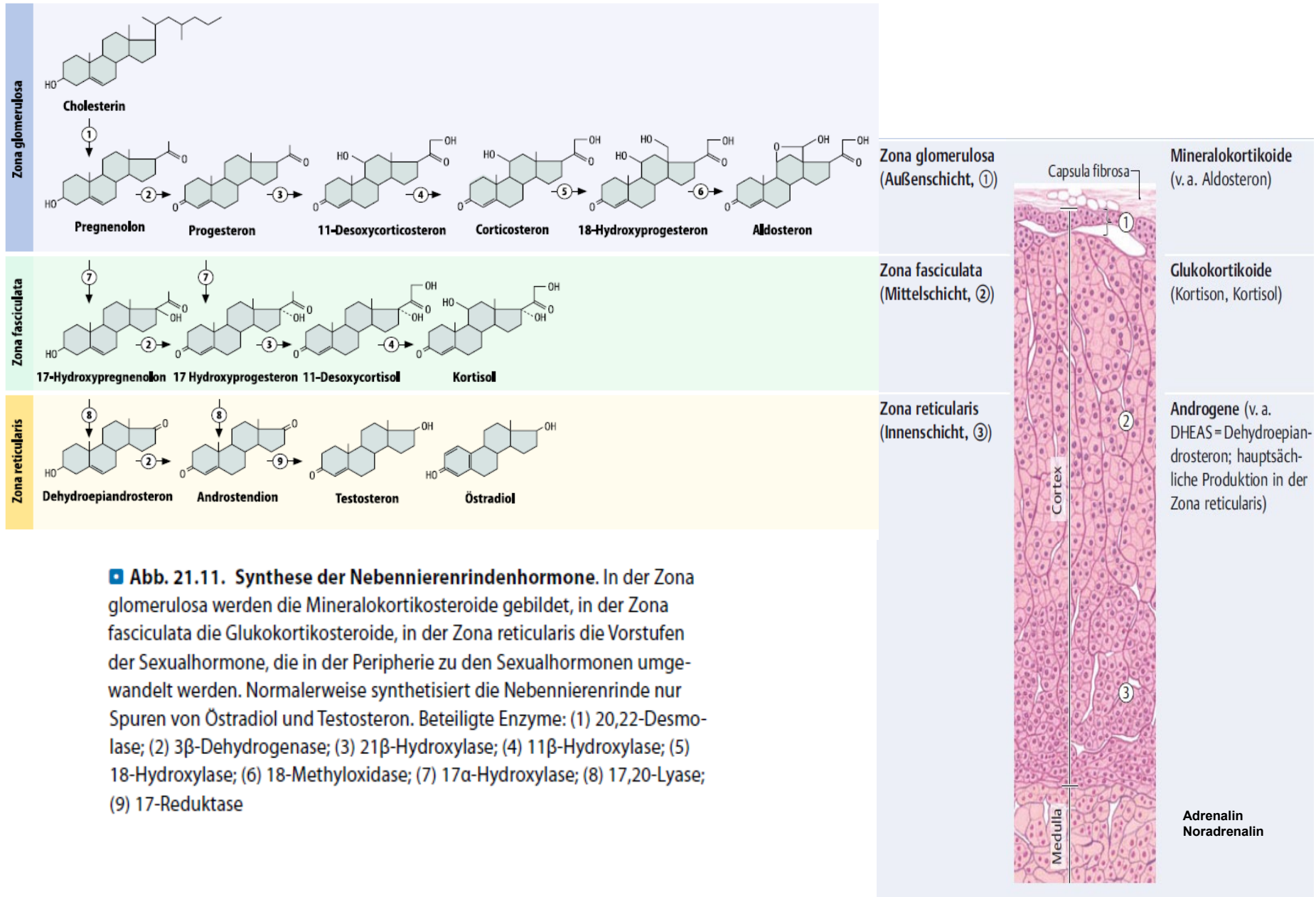


Abb. 21.11. Synthese der Nebennierenrindenhormone. In der Zona glomerulosa werden die Mineralokortikosteroide gebildet, in der Zona fasciculata die Glukokortikosteroide, in der Zona reticularis die Vorstufen der Sexualhormone, die in der Peripherie zu den Sexualhormonen umgewandelt werden. Normalerweise synthetisiert die Nebennierenrinde nur Spuren von Östradiol und Testosteron. Beteiligte Enzyme: (1) 20,22-Desmolase; (2) 3 β -Dehydrogenase; (3) 21 β -Hydroxylase; (4) 11 β -Hydroxylase; (5) 18-Hydroxylase; (6) 18-Methyloxidase; (7) 17 α -Hydroxylase; (8) 17,20-Lyase; (9) 17-Reduktase

Wirkungen der Mineralo- und Glucocorticoide

Glucocorticoide dienen in erster Linie der Mobilisierung von Reserven in Stresssituationen

Das Mineralocorticoid Aldosteron dient in erster Linie der Konservierung von Na^+ bei Verminderung des Blutvolumens

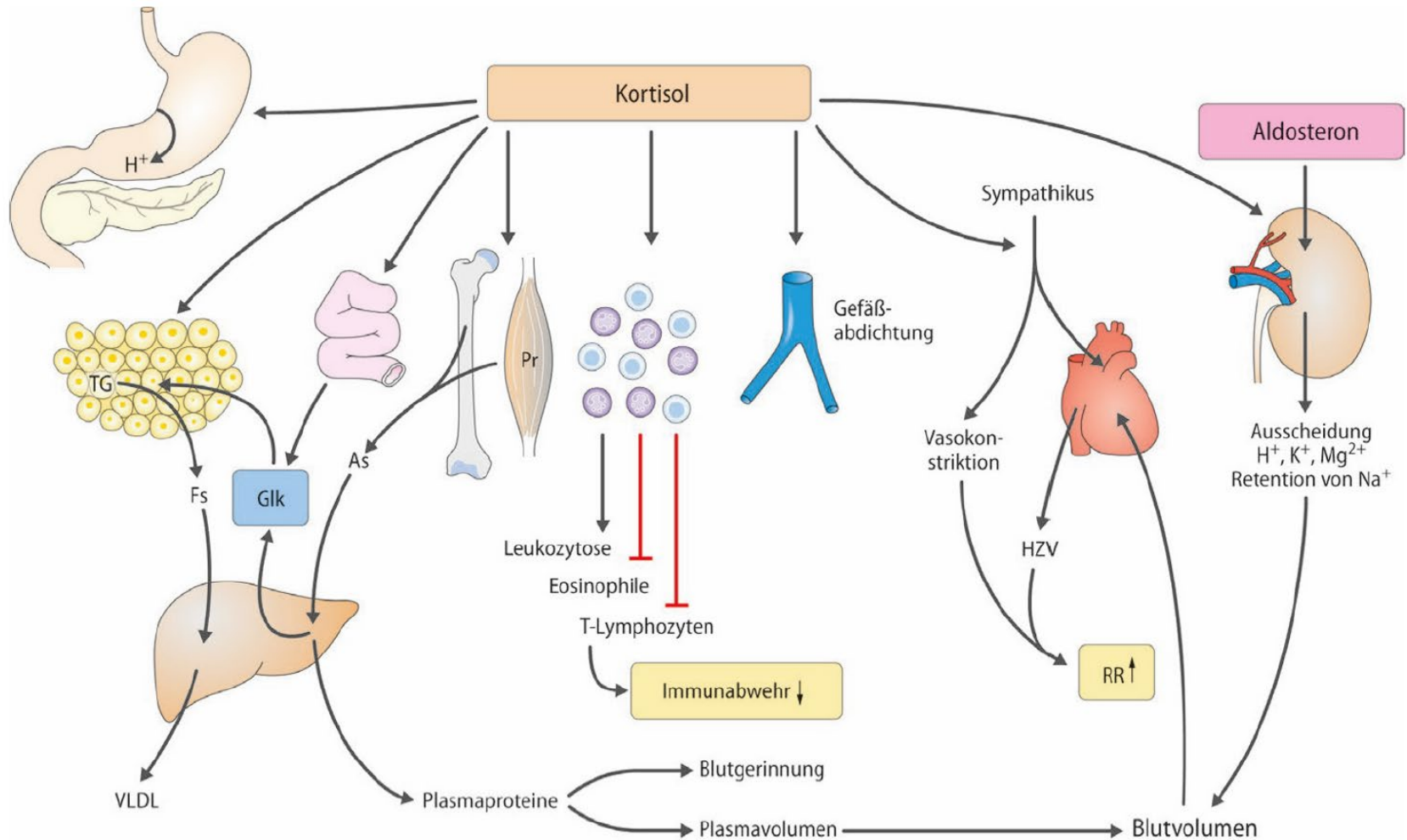
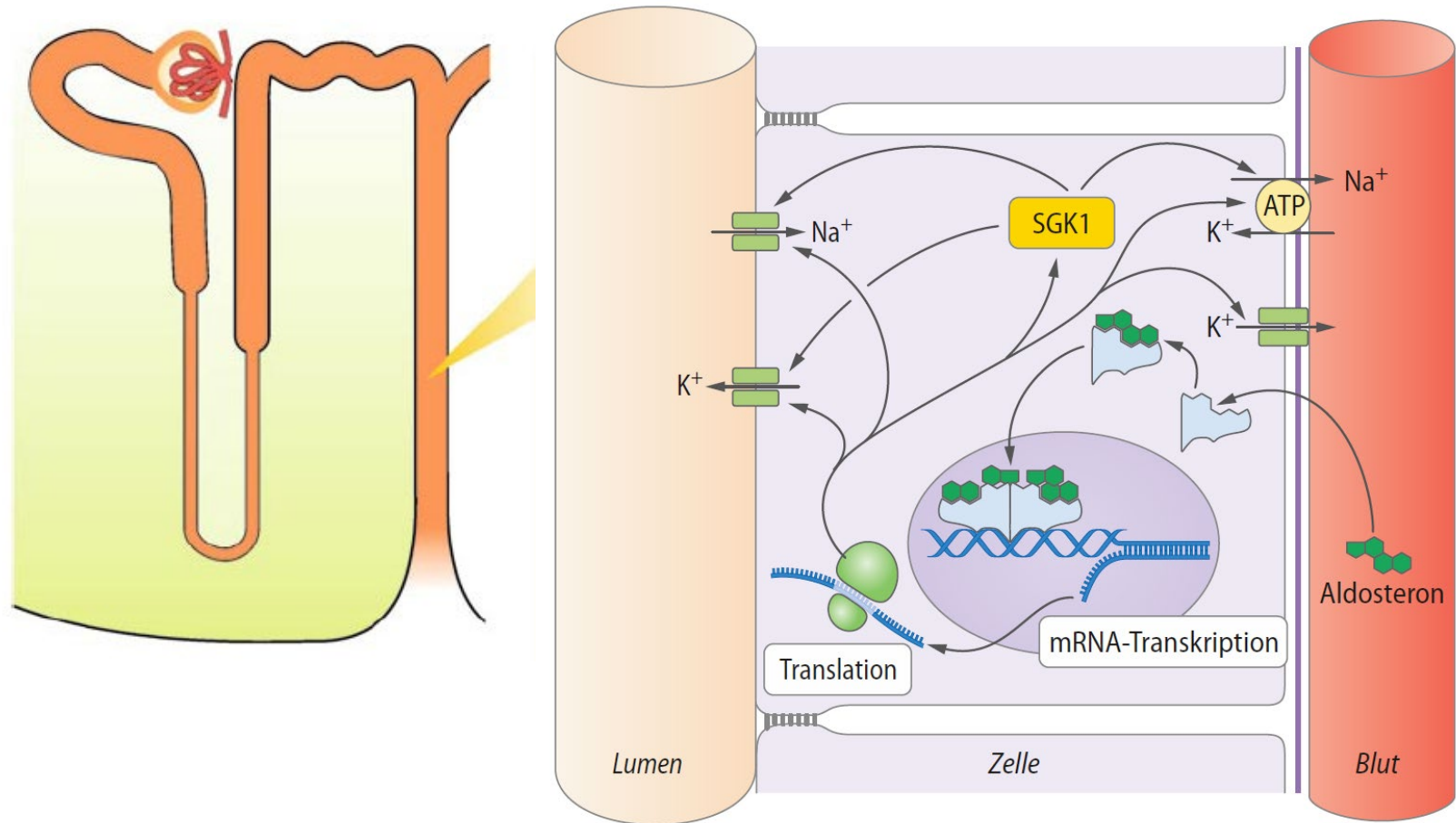
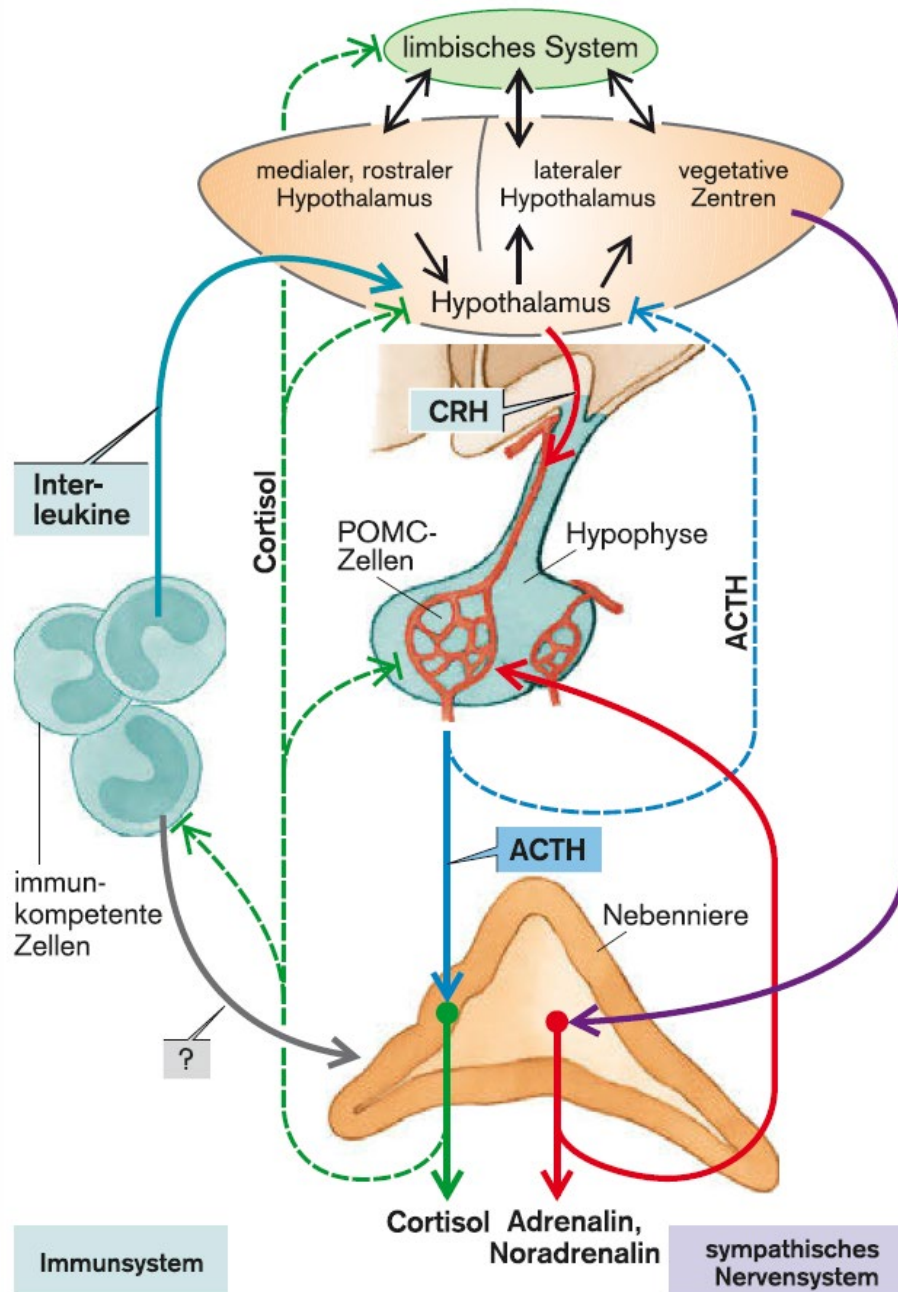


Abb. 77.2 Wirkungen von Glukokortikoiden. Glk=Glukose; As=Aminosäuren. Fs=freie Fettsäuren; Pr=Proteine; TG=Triglyzeride; RR=Blutdruck; HZV=Herzzeitvolumen

Wirkung von Aldosteron in den Hauptzellen des distalen Nephrons



Nebennierenrindenhormone diffundieren aufgrund ihrer Lipophilität durch die Membran ihrer Zielzelle, wo sie an spezifische Rezeptoren im Zytosol und im Kern binden. Ihre Rezeptoren enthalten eine Domäne für die Bindung an die DNA und eine für die Bindung an das Hormon.

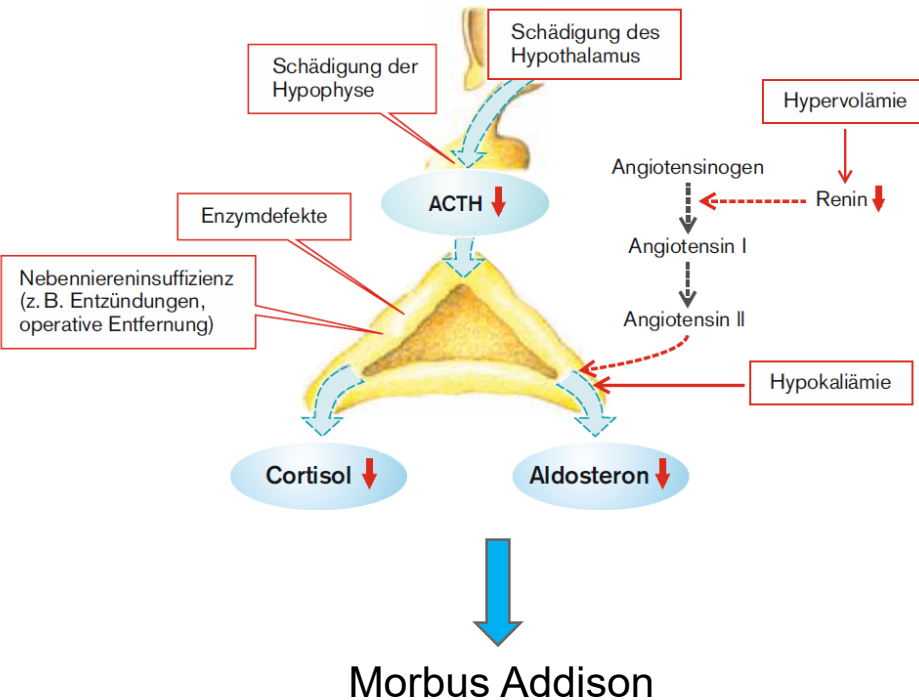


Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

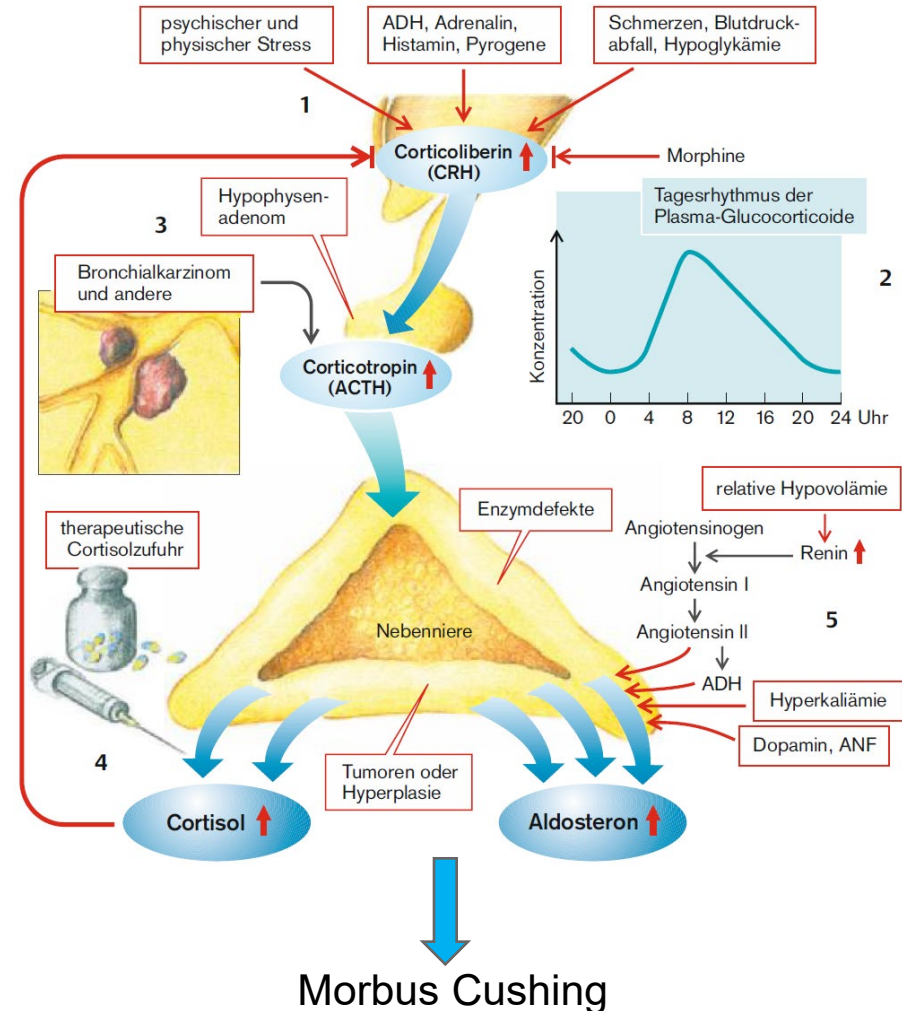
Abb. 14.22 Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Neben der neuroendokrinen Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde und der Feedback-Wirkung durch Cortisol sind auch die Interaktionen mit dem Immunsystem und dem sympathischen Nervensystem auf allen Ebenen dargestellt (s. a. ► Abb. 14.24).

Ursachen von NNR-Hormon- Mangel bzw. Überschuss

Mangel



Überschuss



Funktionsdiagnostik der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

			Test			
normal			Insulin-hypoglykämie	CRH	Dexa-methason (1 mg)	ACTH
Erkrankung	Plasmacortisol	Plasma-ACTH				
hypothalamo-hypophysäres Cushing-Syndrom	↑	↑	●	●	●	
paraneoplastisches Cushing-Syndrom	↑	↑↑			●	
Cushing-Syndrom bei Nebennierenrinden-Adenom	↑	↓	●	●	●	
primäre NNR-Insuffizienz (Morbus Addison)	↓	↑↑↑				●
sekundäre (hypophysäre) NNR-Insuffizienz	↓	↓	●	●		●
			↑ erhöht ↓ erniedrigt ● pathologisches Testergebnis			

Sexualhormone

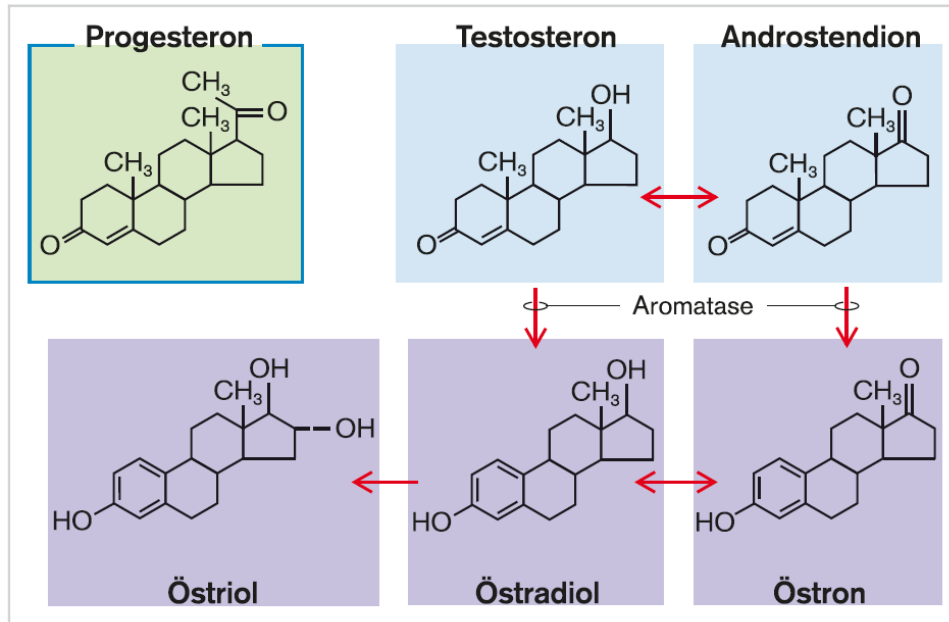
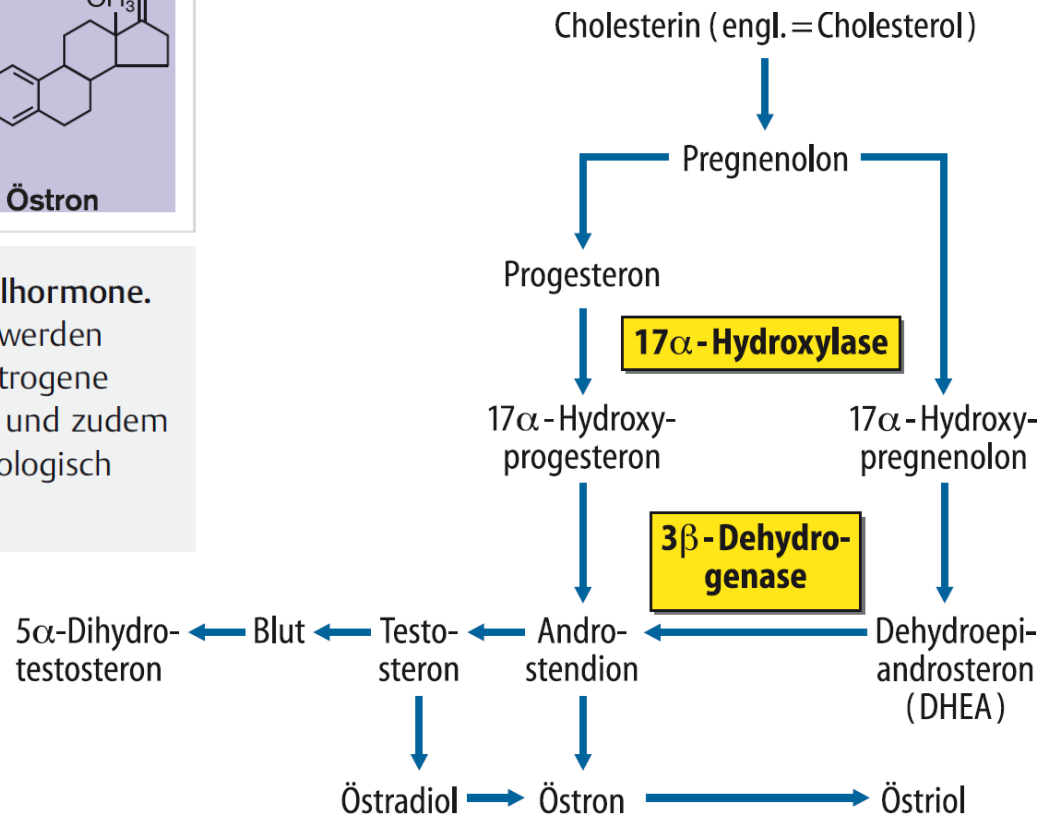


Abb. 15.2 Strukturformeln der wichtigsten Sexualhormone.

Die Androgene, hauptsächlich das Androstendion, werden unter der Einwirkung des Enzyms Aromatase in Östrogene umgewandelt. Dabei entstehen zunächst Östradiol und zudem geringe Mengen Östron. Östradiol kann zu dem biologisch weniger wirksamen Östriol umgewandelt werden.

Pape, Kurz, Silbernagl, Physiologie, 10. Aufl., Thieme

Steroidbiosynthese



Männlicher Genitaltrakt und Samenkanal

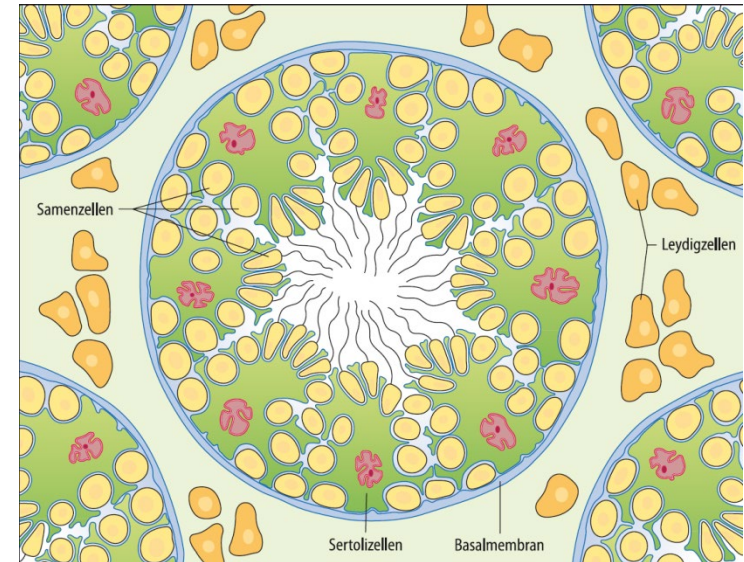
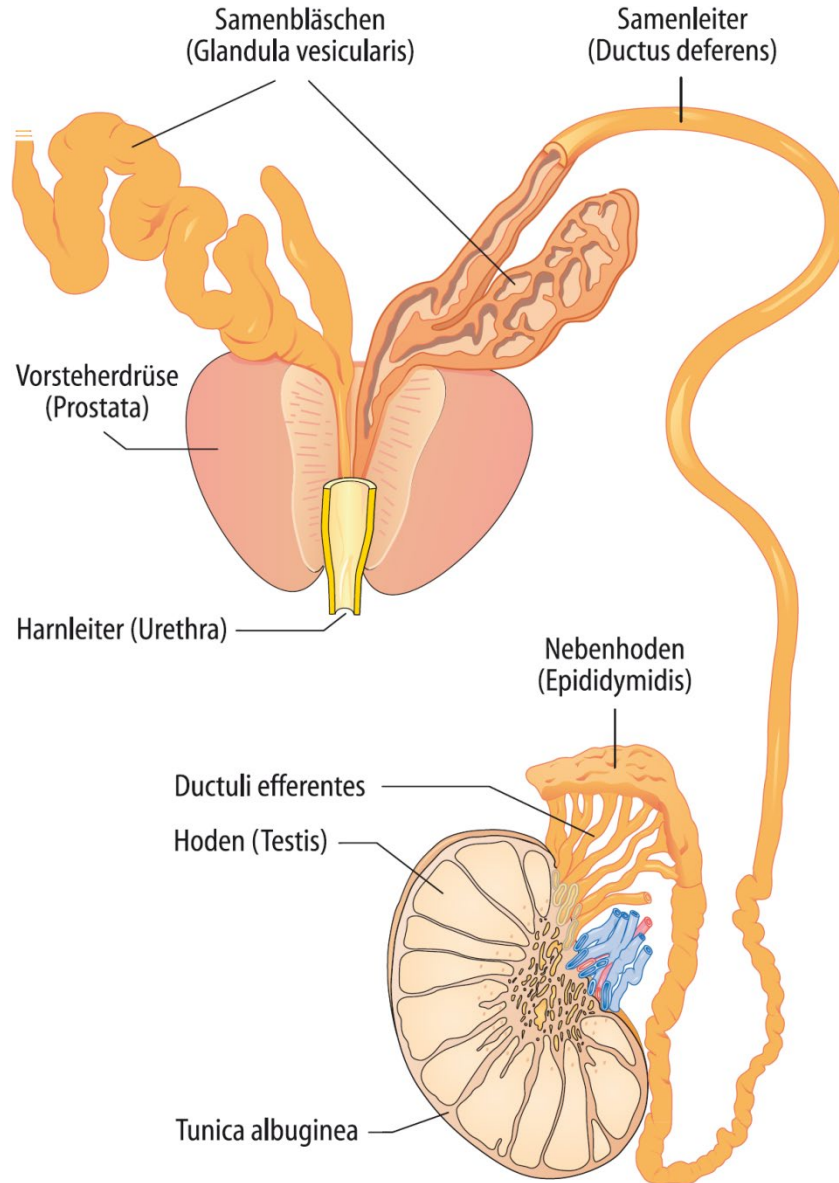


Abb. 22.5. Samenkanal

Abb. 22.3. Männlicher Genitaltrakt

VI.5 Hypothalamo-Hypophyse-testikulärer Regelkreis

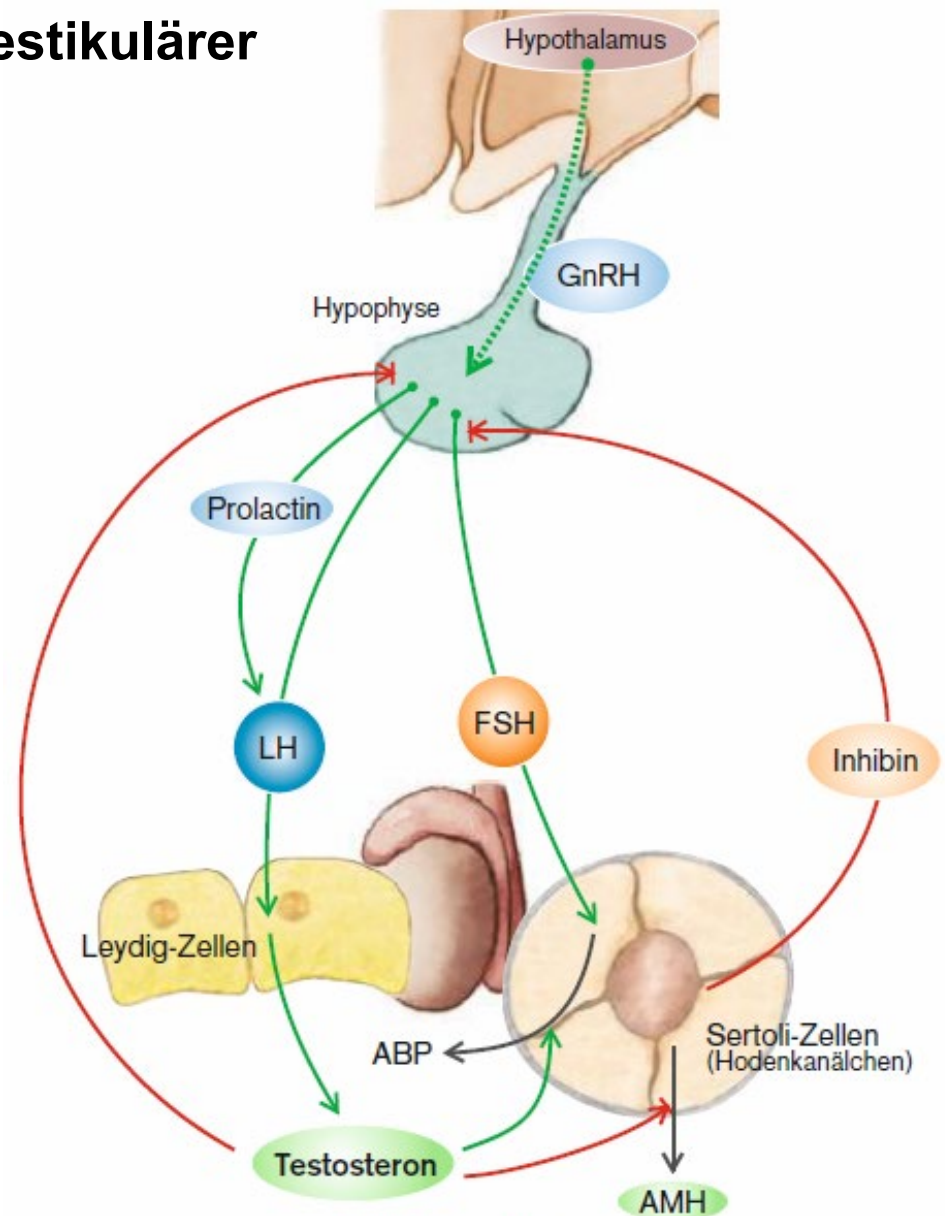
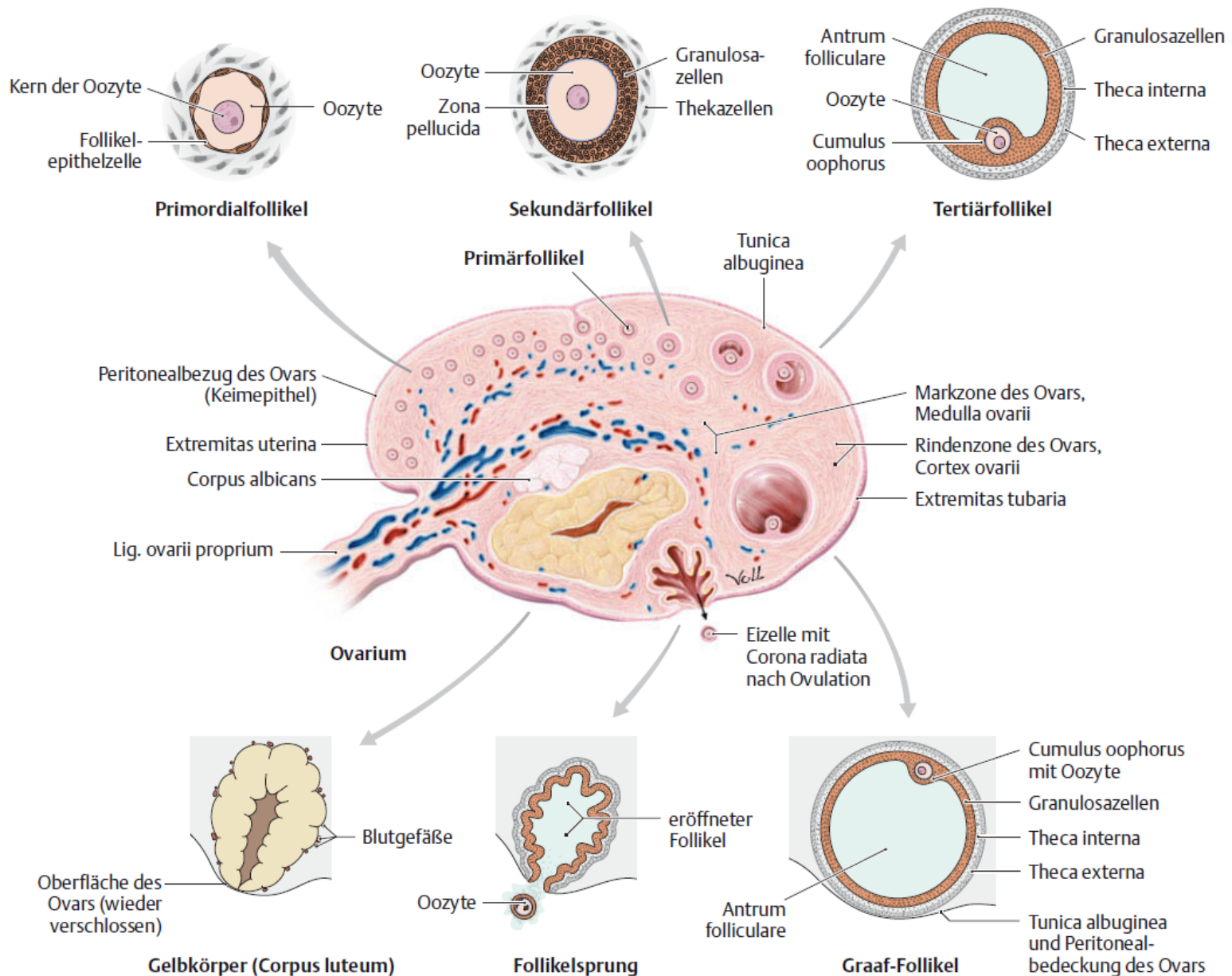


Abb. 15.4 Die wichtigsten hormonellen Regelzyklen der Hodenfunktion. Das im Hypothalamus pulsatil gebildete GnRH stimuliert in der Hypophyse die Sekretion der Gonadotropine LH und FSH. LH regt in den Leydig-Zellen die Bildung von Testosteron an. FSH stimuliert die Sertoli-Zellen zur Bildung von Androgen bindendem Hormon (ABP), welches verstärkt das Testosteron in die Zelle bringt. Ferner bilden die Sertoli-Zellen das Anti-Müller-Hormon (AMH) und Inhibin. Letzteres unterdrückt in einer negativen Rückkopplung die Bildung von FSH in der Hypophyse. Testosteron wirkt ebenfalls negativ rückkopplend auf die Gonadotropinbildung und reduziert auch die AMH-Sekretion durch die Sertoli-Zellen.

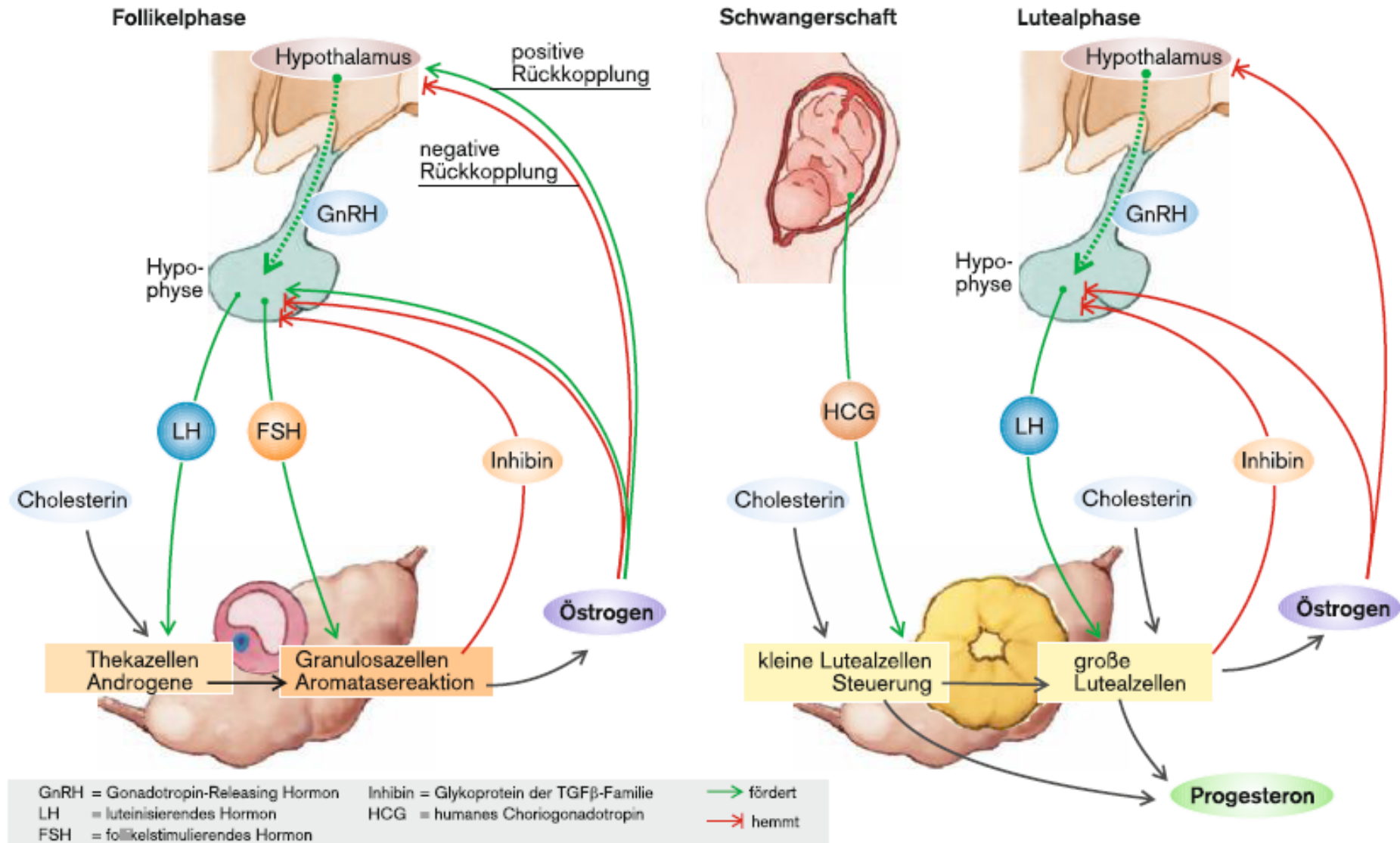
→ fördert → hemmt
 GnRH = Gonadotropin-Releasing Hormon Inhibin = Glykoprotein der TGFβ-Familie
 LH = luteinisierendes Hormon ABP = Androgenbindendes Protein
 FSH = follikelstimulierendes Hormon AMH = Anti-Müller-Hormon

Follikelreifung

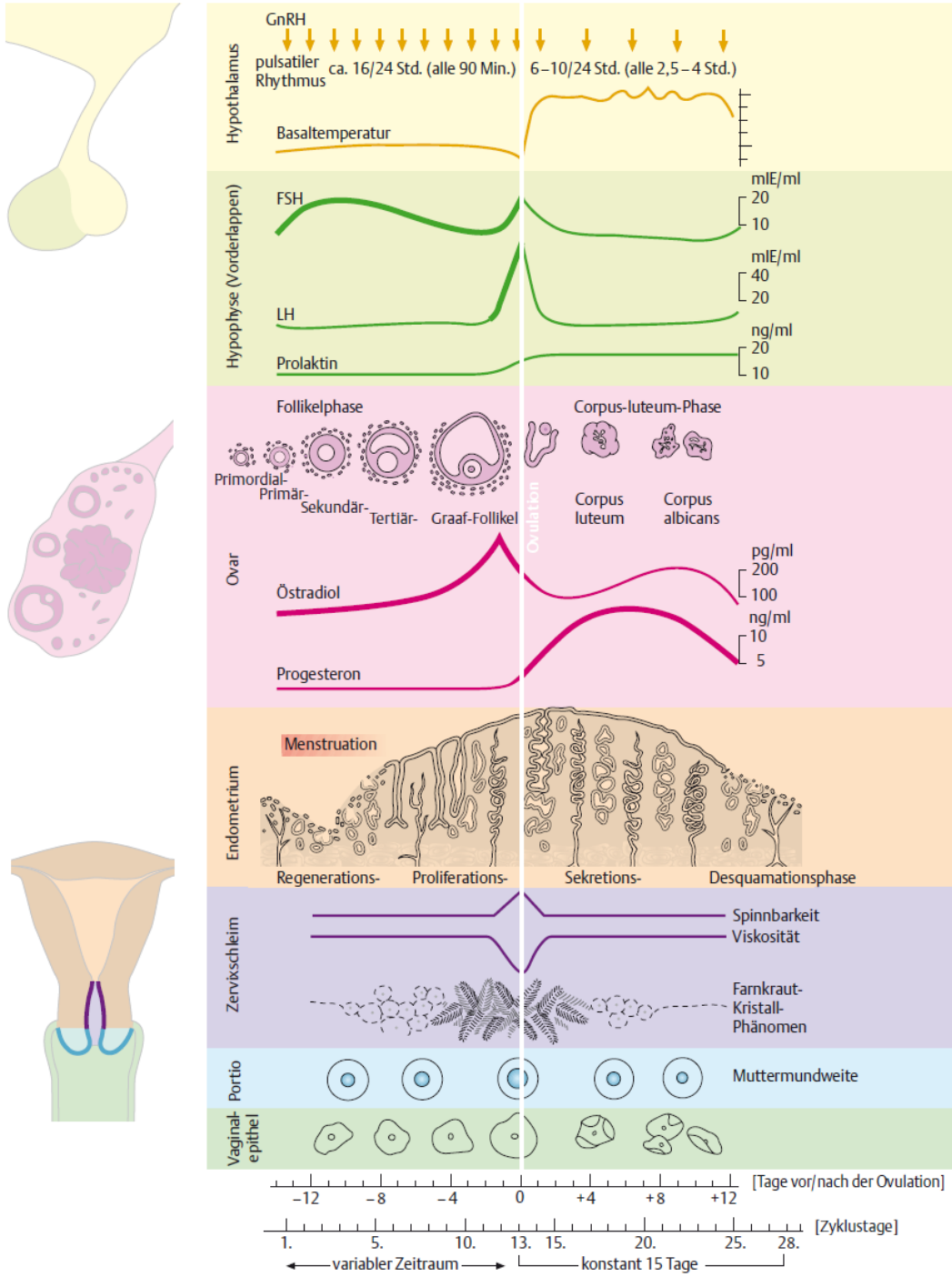


Im Schnitt durch ein schematisiertes Ovar sind mehrere Follikel in unterschiedlichen Entwicklungsstadien sowie der postovulatorisch entstehende Gelbkörper sichtbar. Einzelne Stadien sind im Urzeigersinn um das Organ herum vergrößert dargestellt. Die Verhältnisse sind nicht maßstabsgetreu wiedergegeben. (Prometheus LernAtlas, Thieme, 3. Aufl.)

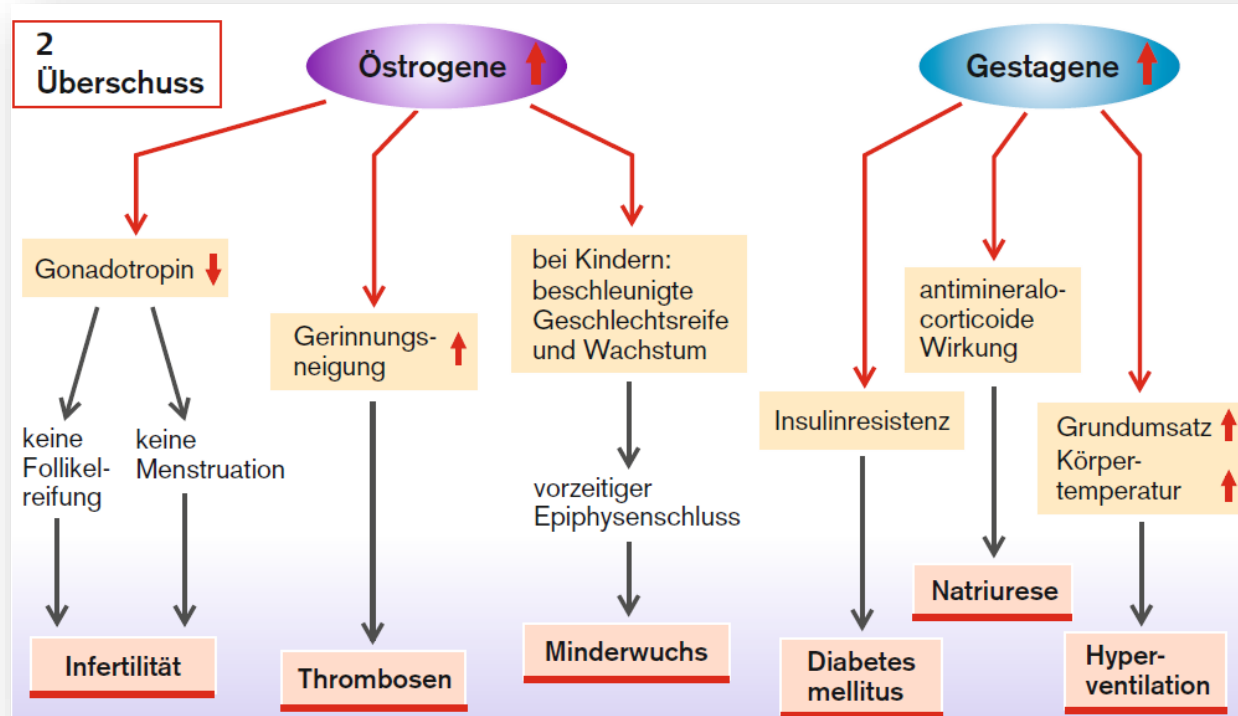
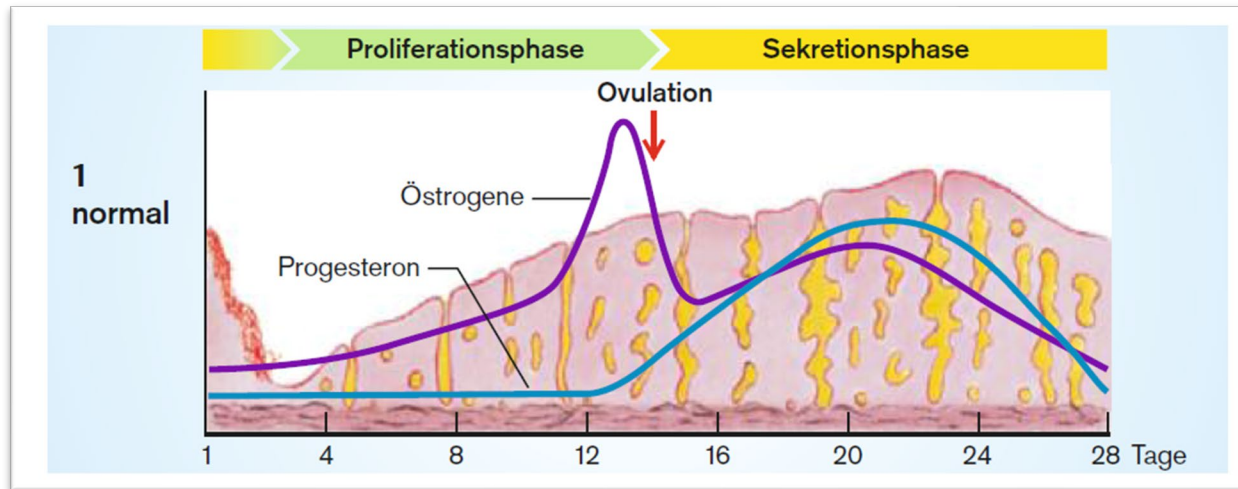
Hypothalamo-Hypophyse-ovarieller Regelkreis



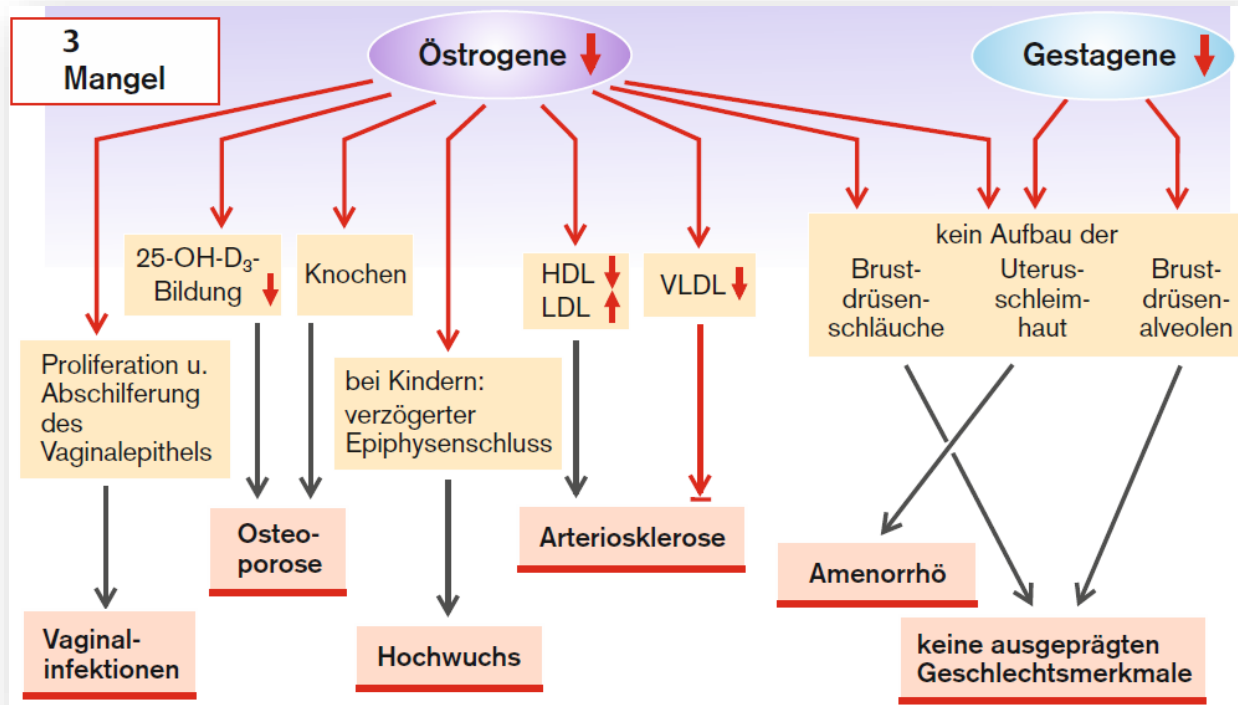
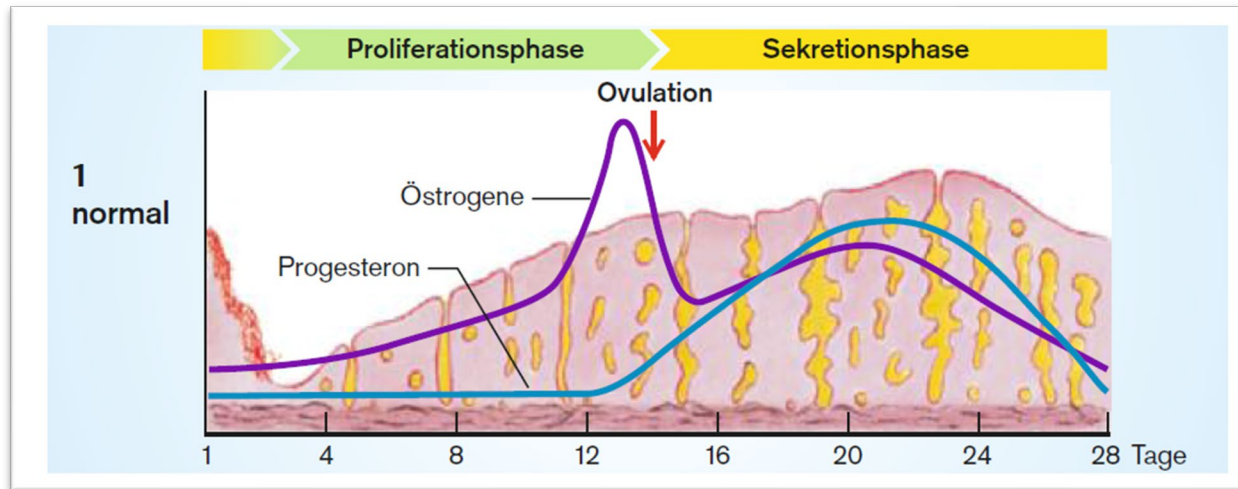
Menstruationszyklus



Wirkungen weiblicher Sexualhormone -Überschuss-

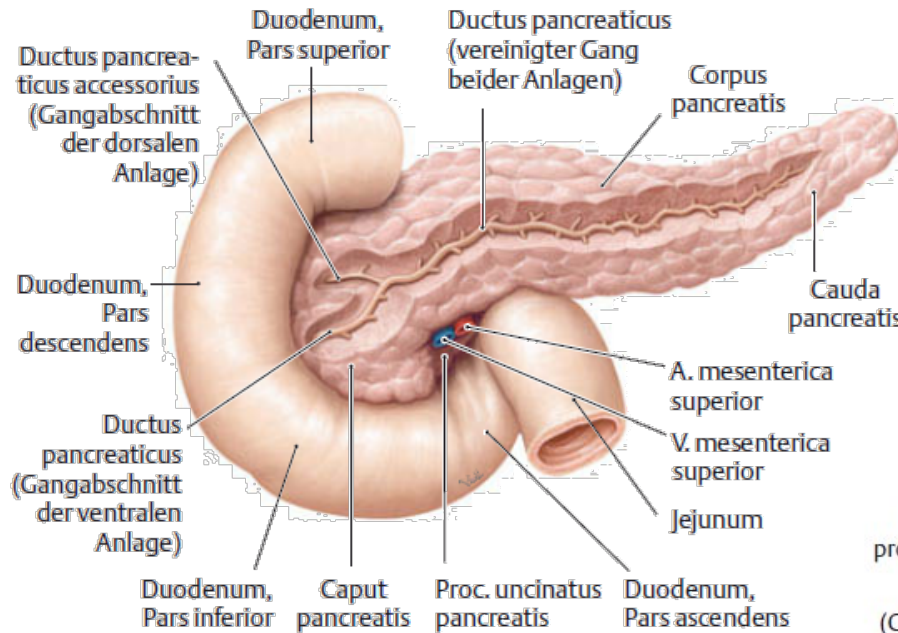


Wirkungen weiblicher Sexualhormone - Mangel-

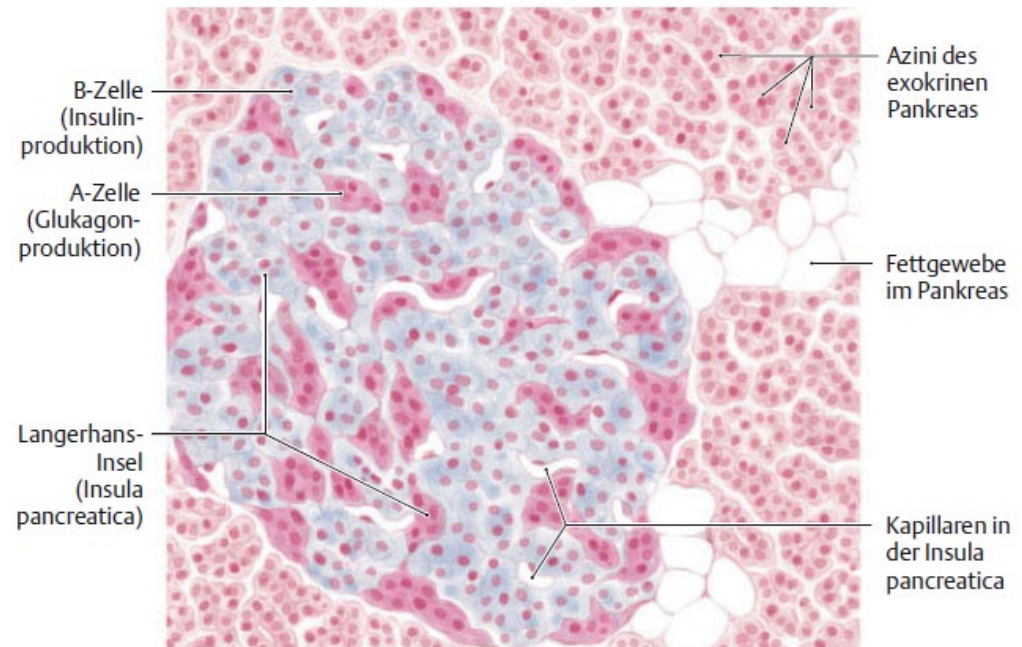


VI.6 Hormone der Bauchspeicheldrüse

Pankreas



Langerhans-Insel des Pankreas



Histologische Darstellung: Die Langerhans-Insel ist von Azini des exokrinen Pankreasgewebes umgeben.

VI.6 Zelltypen des endokrinen Pankreas und ihre Sekretionsprodukte

Zelltyp	Lage	Hormon	Effekt
B-Zellen (70 %)	gleichmäßige Verteilung über eine Insel	Insulin	Durch Bindung an spezifischen Rezeptor (u. a. in Muskulatur und Fettgewebe) Auslösung des Einbaus von Glukosetransportproteinen in die Plasmamembran → Steigerung der Glukoseaufnahme in die Zellen mit einhergehender Senkung des BZ[*]-Spiegels
A-Zellen (20 %)	v. a. in der Inselperipherie	Glukagon	Freisetzung von Glukose aus dem in der Leber gespeicherten Glykogen und Neusynthese von Glukose aus Aminosäuren → Erhöhung des BZ[*]-Spiegels
D-Zellen (5 %)	Inselperipherie	Somatostatin	Hemmung der Ausschüttung von Glukagon (in hoher Konzentration auch von Insulin)
PP-Zellen (bis 5 %)	gleichmäßige Verteilung	pankreatisches Peptid^{**}	Steigerung der Dünndarmmotilität

* BZ = Blutzucker

** wird auch von enteroendokrinen Zellen des Darmes produziert

Insulin und Glukagon

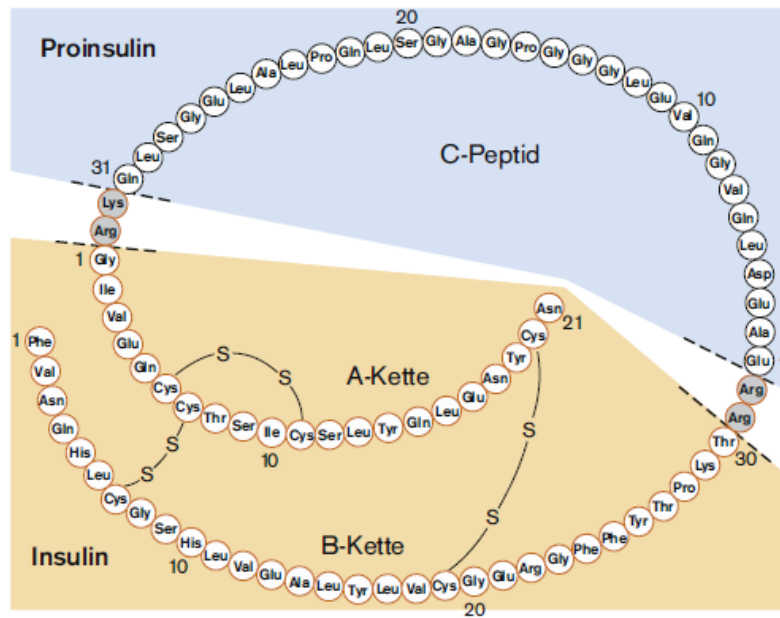
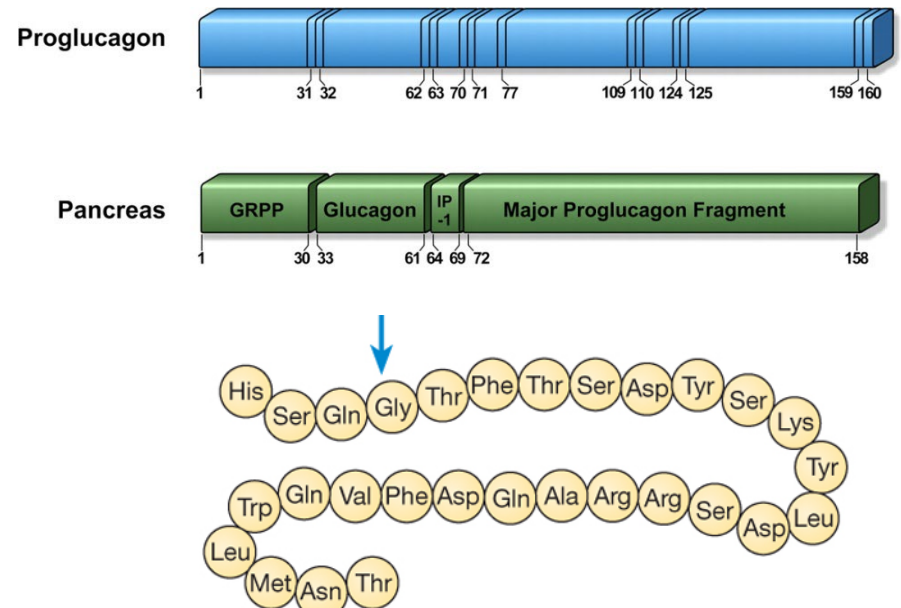


Abb. 14.42 Struktur von Proinsulin und Insulin. Durch Abspaltung des C-Peptids an den gekennzeichneten Stellen entsteht Insulin mit seinen Ketten A und B.



Speckmann et al.: Physiologie, 5.A. © Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

Wirkungen der Hormone des Pankreas

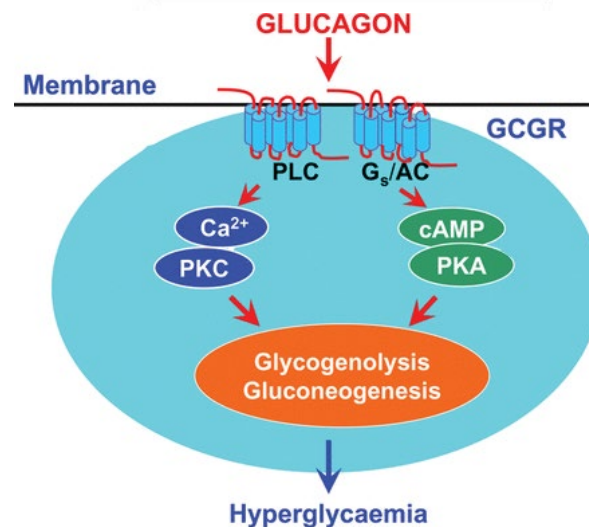
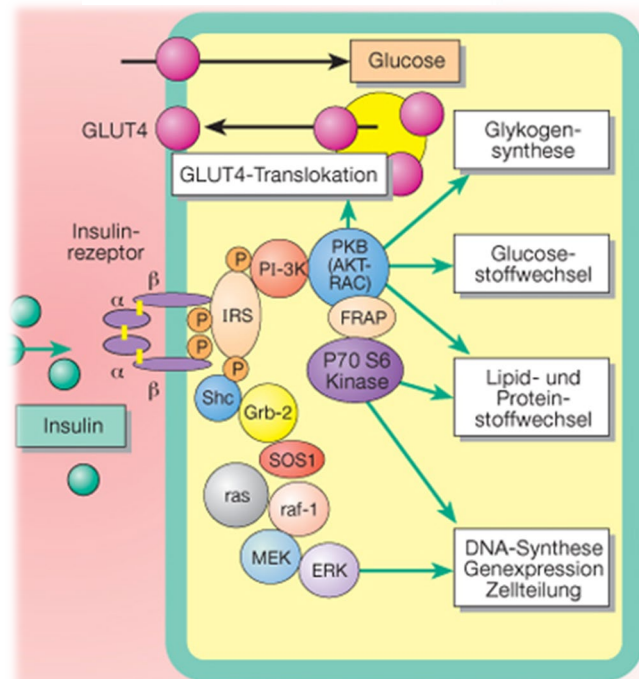
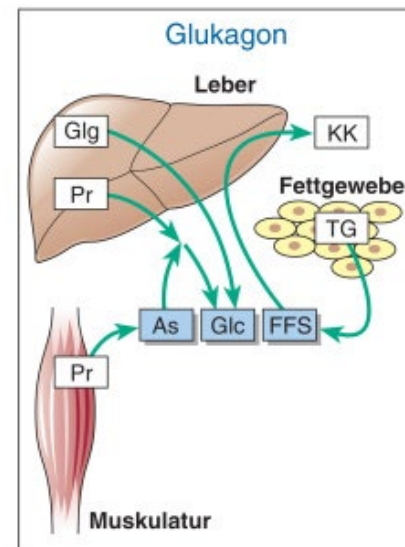
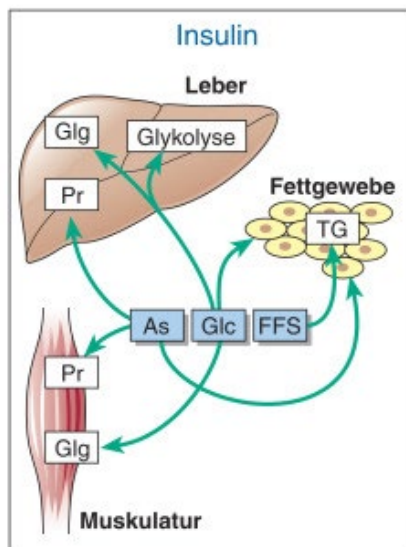
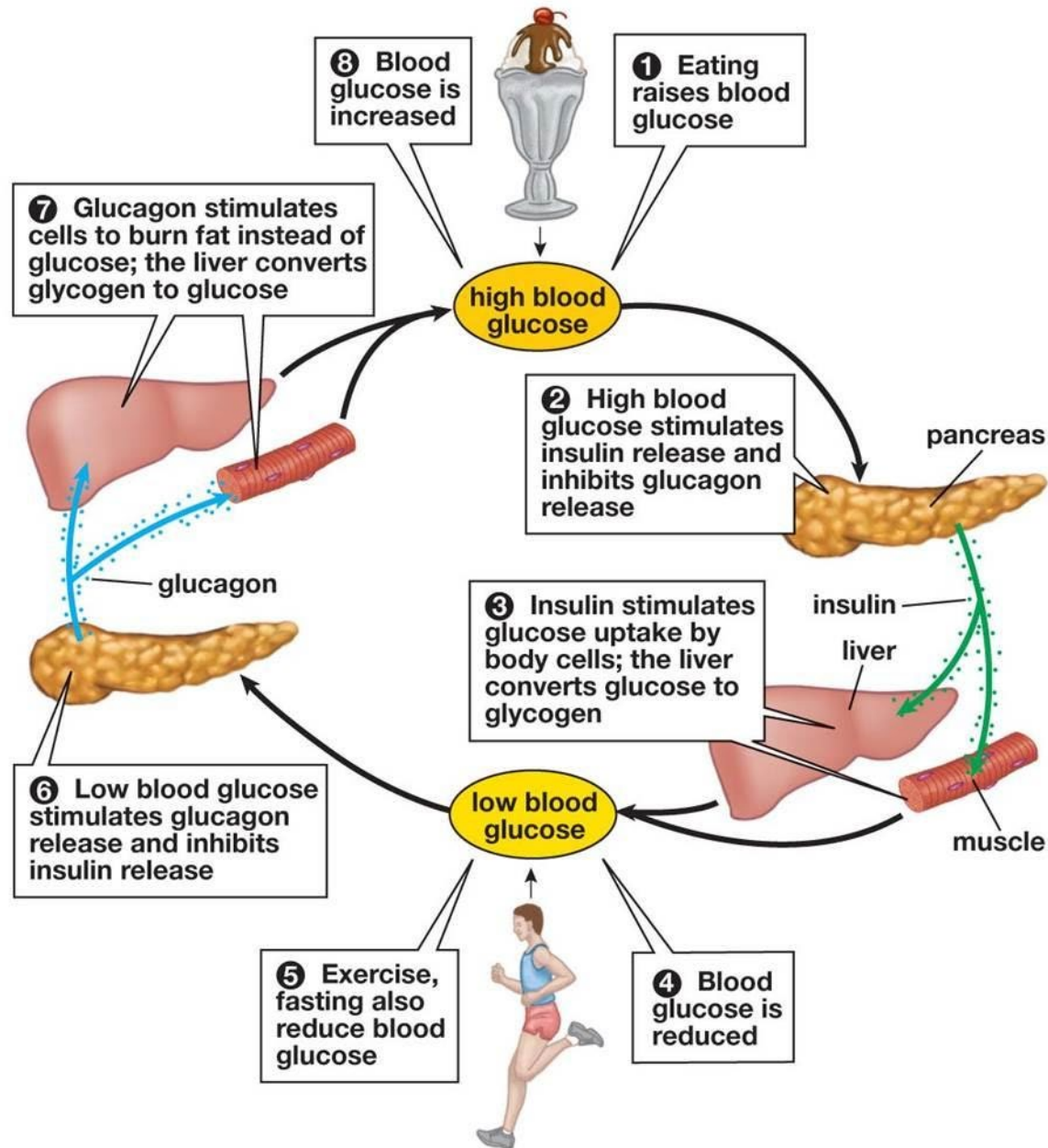
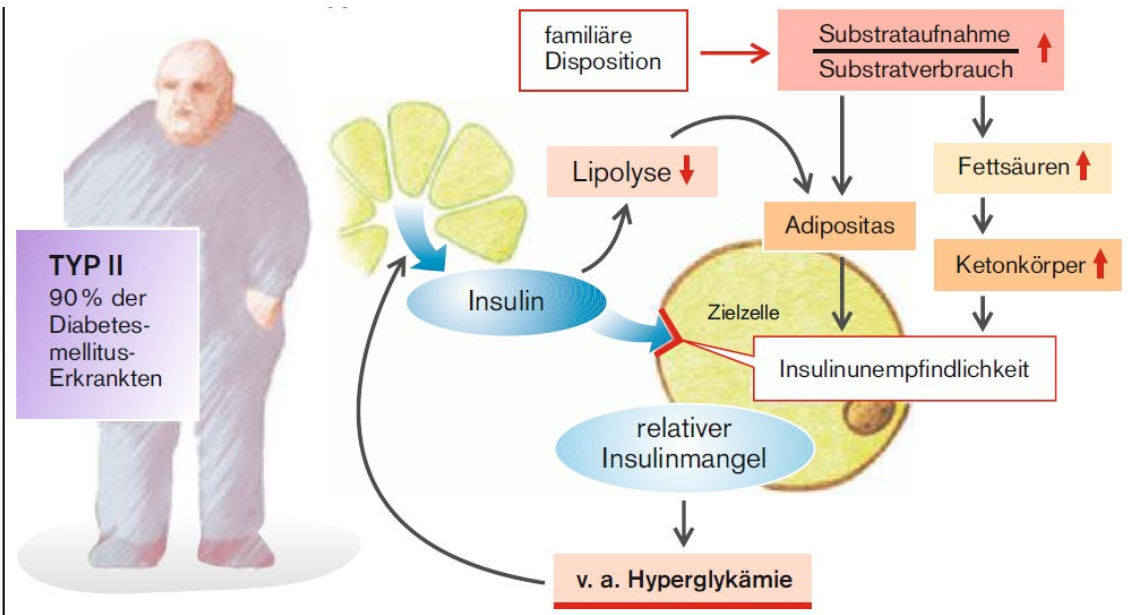
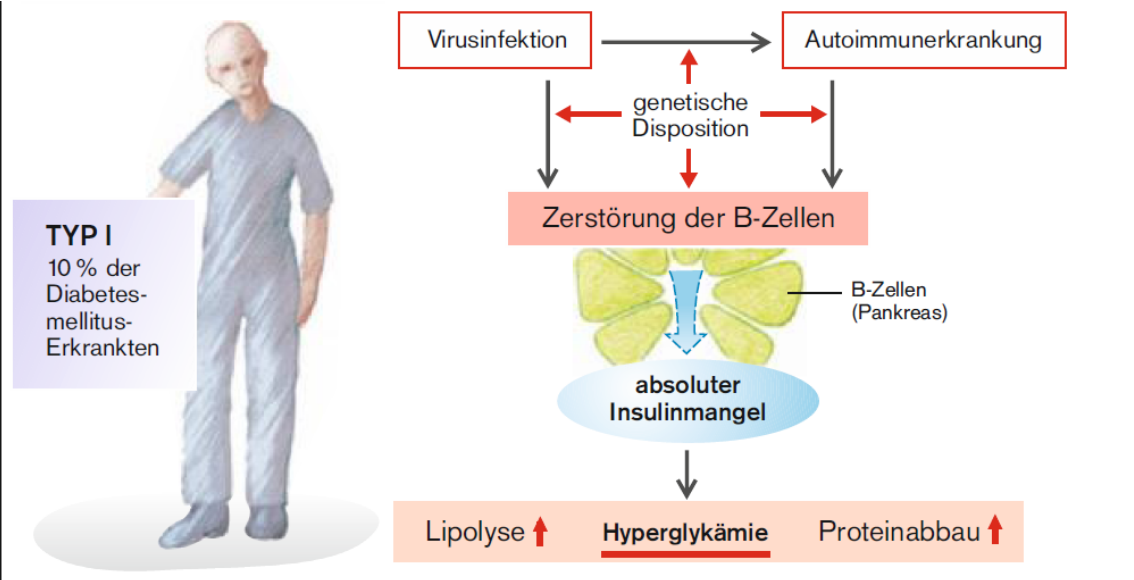


Abb. Zwei klassische GCGR-vermittelte intrazelluläre Signalwege in Glukagon-zielgerichteten Zellen. Um einen Effekt zu induzieren, bindet Glukagon an Zell-Oberflächen-Gs-Protein-gekoppelte Rezeptoren und aktiviert die PLC / IP3 / Ca²⁺ - und PKA-Signalwege. Beide Signalwege sind eng mit der Vermittlung von Glukagon-induzierter Glykogenolyse und Glukoneogenese verbunden, was zu Hyperglykämie führt.

Regulation der Glukose-Konzentration in Blut



Ursachen



Komplikationen

Bei akutem Insulinmangel:

Hyperglykämie → Hyperosmolarität
 Glukose im Urin → Polyurie
 Na⁺ und K⁺ Verlust → Hypokaliämie
 Dehydratation → Hypovolämie
 Muskelabbau und Elektrolytstörung → Muskelschwäche
 Fettabbau → Hyperlipidazidämie
 Azidose → Kuss-Maul-Atmung
 Hypertryacylglycerinämie → Fettleber
 Gewichtsverlust

Bei langfristiger Hyperglykämie:

Linsentrübung, Katarakt
 Polyneuropathie
 Gesteigerte Infektanfälligkeit
 Thromboserisiko
 Glomerulosklerose
 Retinopathie
 Nieren-Insuffizienz