



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

Vienna University of Technology



OPTIONAL



DIPLOMARBEIT

Mathematische Betrachtung des Gegenstrommechanismus der Henle-Schleife

zur Erlangung des akademischen Grades

Diplom-Ingenieur

Im Rahmen des Studiums

E 066 394 Technische Mathematik

eingereicht von

John BECHARA

Matrikelnummer 08126681

ausgeführt am Institut für Analysis und Scientific Computing
der Fakultät für Mathematik und Geoinformation der Technischen Universität Wien

Betreuung: Ao.Univ.Prof. Dipl.-Ing. Dr.rer.nat. Dr.sc.med. Dr.techn. Frank Rattay

Wien, am 21.04.2019

(Unterschrift des Verfassers)

(Unterschrift des Betreuers)

Mathematical consideration of the countercurrent mechanism of the Henle loop

Abstract

The German physician Friedrich Gustav Jakob Henle (1809 - 1885) discovered the *Henle loop* named after him. The *Henle loop* is located in the renal medulla renalis. It is called a "loop" because it has a "U-shaped tube" and is part of the kidney tubule system.

In both engineering and biology, the *countercurrent principle* is an exchange *mechanism* between two opposing streams, exchanging energy and matter. In biological systems, mammalian kidneys are an example of the *countercurrent principle*: kidneys use *countercurrent* exchange to remove water from the urine so that the body can retain the water used to move the nitrogenous waste products.

In the *rising Henle loop*, the liquid flows to pump ions using the *countercurrent mechanism principle*. Among other things, sodium ions in the proximal tubule are transported in the stream. In this work a mathematical modeling of the countercurrent principle is considered to calculate the amount of sodium ion transport. Subsequently, numerical solution methods according to Gauss, Euler and Runge-Kutta are compared on the basis of the calculated differential equations. It is programmed with MATLAB and graphics are displayed.

Mathematische Betrachtung des Gegenstrommechanismus der Henle-Schleife

Zusammenfassung

Der deutsche Arzt Friedrich Gustav Jakob Henle (1809 - 1885) entdeckte die nach ihm genannte *Henle-Schleife*. Die Henle-Schleife befindet sich in der Nierenmark *Medulla renalis*. Sie wird eine "Schleife" genannt, da es eine "U-förmige Röhre" hat und Teil des Nierentubulussystems ist.

Sowohl in der Technik als auch in der Biologie ist das *Gegenstromprinzip* ein *Austauschmechanismus* zwischen zwei entgegengesetzten Strömen, wobei Energie und Materie ausgewechselt wird. In den biologischen Systemen sind die Nieren von Säugetieren ein Beispiel für das *Gegenstromprinzip*: Nieren nutzen den Gegenstromaustausch, um Wasser aus dem Urin zu entfernen, damit der Körper das Wasser zurückhalten kann, das zum Bewegen der stickstoffhaltigen Abfallprodukte verwendet wird.

Bei der aufsteigenden Henle-Schleife strömt die Flüssigkeit, um Ionen unter Verwendung des *Gegenstrommechanismusprinzips* zu pumpen. In der geströmten Flüssigkeit werden auch unter anderem Natriumionen im proximalen Tubulus transportiert. In dieser Arbeit wird eine mathematische Modellierung des Gegenstromprinzips betrachtet, um die Menge des Natriumionentransports zu berechnen. Anschließend werden numerische Lösungsmethoden nach Gauß, Euler und Runge-Kutta anhand der berechneten Differentialgleichungen verglichen. Es wird mit MATLAB programmiert und Grafiken werden angezeigt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Danksagung	5
Allgemeines Wissen über Niere, Nebenniere, Nephron und Henle-Schleife	6
1. Zusammenfassende Inhalte und Aufbau vorliegender Arbeit	39
1.1 Einleitung	39
1.2 Zusammenfassende Inhalte der Arbeit	53
1.2.1 Überblick	54
1.2.2 Problemstellung	55
1.2.3 Material	55
1.2.4 Methode und Zielsetzung	55
1.2.5 Ergebnisse	56
2. Mathematische Betrachtung des Gegenstrommechanismus der Henle-Schleife und die numerischen Lösungsverfahren mit dem Gauß-Verfahren, dem expliziten Euler-Verfahren sowie mit dem Runge-Kutta-Einschrittverfahren	57
2.1 Mathematisch-theoretische Darstellung des Gegenstrommechanismus der Henle-Schleife	57
2.2 Numerische Lösungsverfahren	92
2.2.1 Gauß	92
2.2.2 Euler	95
2.2.3 Runge und Kutta	97
2.2.4 Exakte Lösung	99
2.2.5 Numerische Lösung mit dem expliziten Eulerverfahren	101
2.2.5 Numerische Lösung mit dem expliziten Runge-Kutta-Verfahren	104
2.2.6 Numerische Lösung mit dem Gaußverfahren	107
2.2.7 Euler, Runge-Kutta und Gauß im Vergleich	110
Literatur	112
Internetseiten	113
Abbildungsverzeichnis	113

Danksagung

Für die Betreuung der vorliegenden Arbeit bedanke ich mich bei Herrn Prof. Frank Rattay recht herzlichst.

Allgemeines Wissen über Niere, Nebenniere, Nephron und Henle-Schleife

„Die Niere ist das wichtigste Ausscheidungsorgan; außerdem reguliert sie den Elektrolyt-, Wasser-, Mineral- und Säure-Basen-Haushalt und damit indirekt den Blutdruck und die Mineralisierung des Knochens“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 630).

„Die Nieren enthalten über 2 Millionen Nephrone, die jeweils aus einem Glomerulum und dem Tubulusapparat bestehen; im Glomerulum wird Plasmaflüssigkeit abfiltriert, aus der während der Passage durch das Tubulussystem Urin entsteht“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 630).

„Durch tubuläre Resorption und Sekretion entsteht aus der in den Glomerula filtrierten Flüssigkeit letztlich der Endharn. Bei den Transportprozessen steht quantitativ die Na^+ Resorption im Vordergrund, der überwiegende Teil des filtrierten Natriums wird im proximalen Tubulus resorbiert“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 632).

„Die Niere erfüllt mehrere unterschiedliche Aufgaben. Die Niere:

1. eliminiert als Ausscheidungsorgan des Körpers harnpflichtige Substanzen,
2. kontrolliert Volumen und Elektrolytzusammensetzung des Extrazellulärtraumes sowie den Säure-Basen-Haushalt,
3. beeinflusst Blutdruck und Knochenmineralisierung,
4. ist zur Glukoneogenese befähigt,
5. reguliert über Erythropoietin die Erythropoese und über $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ den Mineralhaushalt und die Immunabwehr,
6. beeinflusst über Klotho das Altern“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 632).

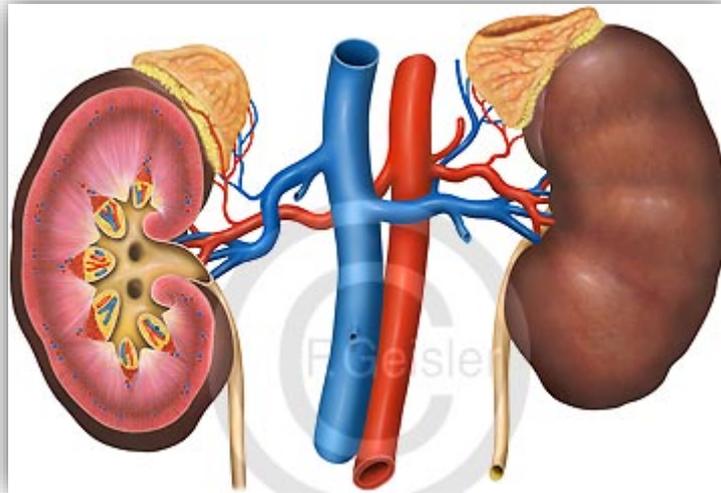
„In den Nierengefäßen weisen vor allem die Vasa afferentia und die Vasa efferentia einen hohen Widerstand und damit einen hohen Druckabfall auf“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 633).

„Etwa 20% des Herzminutenvolumens passiert die Niere; die Nierenrinde ist hervorragend, das Nierenmark eher schlecht durchblutet“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 633).

„Die Aufgaben der Niere werden von etwa einer Million Nephrone pro Niere wahrgenommen. Es gibt kortikale und juxtamedulläre Nephrone. Jedes Nephron besteht aus zu und abführenden Gefäßen, dem Glomerulum sowie dem Tubulussystem.

Am Tag werden etwa 150 Liter Plasmawasser in den Glomerula filtriert und damit der Kontrolle durch die Niere unterworfen.

Die Tubuli nehmen den weitaus größten Teil filtrierter Flüssigkeit durch Resorption zurück. H^+ sowie einige organische Säuren und Basen werden sezerniert“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 633).



*Abbildung 1: Linke Niere von vorn und rechte im Längsschnitt mit Nebenniere und große Blutgefäße (Aorta, Hohlvene) sowie paarig angelegte Harnröhre (Ureter). Die Niere (Ren) ist ein paariges bohnenförmiges Organ und gehört zu den Organen des Harnsystems. Nieren sind für die Ausscheidung von Endprodukten des Stoffwechsels aus dem Körper, den sogenannten harnpflichtigen Substanzen und Giftstoffen, durch Bildung von Harn zuständig. Sie ist an den Regulationen von Wasser- und Elektrolythaushalt beteiligt. Die Nebenniere (Glandula adrenali, Glandula suprarenalis) ist eine paarige endokrine Hormondrüse. Sie ist eine Kombination zweier endokriner Drüsen: die Nebennierenrinde synthetisiert Steroidhormone (Mineralokortikoide, Glukokortikoide und Geschlechtshormone); das Nebennierenmark setzt Neurohormone Noradrenalin und Adrenalin frei (Grafiken © Frank Geisler).
Quelle: http://www.anatomie-physiologie.de/ana_site/anato055.html
(Zugriff am 24.02.2016)*

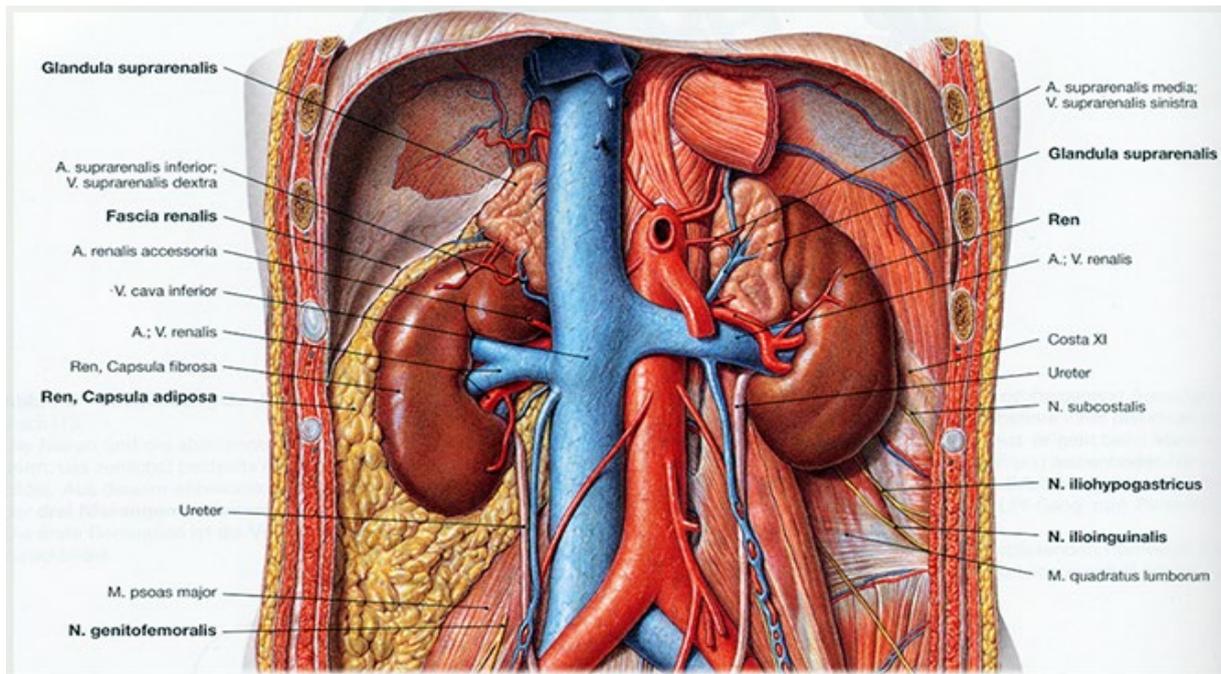


Abbildung 2: Lage von Niere, Ren [Nephros], und Nebenniere, Glandula suprarenalis, im Retroperitonealraum (Ansicht von ventral).

Niere und Nebenniere liegen im Retroperitonealraum um ventral des M. psoas major und des M. quadratus lumborum. Hüllsysteme.

Die Niere besitzt auf ihrer Oberfläche eine Organkapsel aus straffem Bindegewebe (Capsula fibrosa).

Zusammen mit der Nebenniere ist die Niere von einer Fettkapsel (Capsula adiposa) umhüllt. Diese ist von einem Faszienbeutel (Fascia renalis) umgeben, der nach unten medial für den Durchtritt der Leitungsbahnen und des Harnleiters offen ist. Das vordere Blatt des Faszienbeutels wird von den Klinikern als GEROTA-Faszie bezeichnet.

Nähe zu den Nerven des Plexus lumbalis: Zwischen der Nierenfaszie im Bereich des unteren Nierenpols und den Muskeln der dorsalen Rumpfwand verlaufen der N. iliohypogastricus und der N. ilioinguinalis aus dem Plexus lumbalis, die u. a. die Leistenregion sensibel innervieren.

Der N. genitofemoralis dagegen verläuft weiter kaudal und hat daher keinen Kontakt zur Niere, sondern nur zum Harnleiter.

Weiter kranial liegen der Nierenrückseite unterhalb der beiden untersten Rippen der 11. und 12. Interkostalnerven an (der 12. Interkostalnerf = N. subcostalis).

(nach Sobotta 2011: 164)

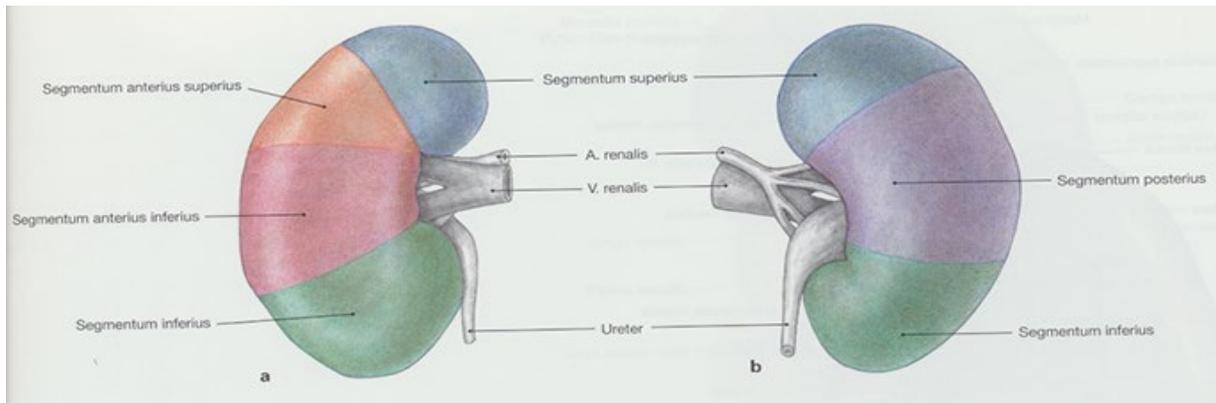


Abbildung 3: Nierensegmente, Segmenta renalia, rechts; Ansicht von ventral (a) und von dorsal (b).

Die Nierenarterie (A. renalis) verzweigt sich im Bereich des Hilums in einen R. principalis anterior, der mit verschiedenen Ästen das obere, die beiden vorderen und das untere Segment versorgt, und einen R. principalis posterior für das hintere Segment. Bei Verschluss der Äste der A. renalis entspricht die Ausdehnung der Niereninfarkte den Segmentgrenzen. Die Verzweigungsmuster sind jedoch sehr variabel.

(nach Sobotta 2011: 165)

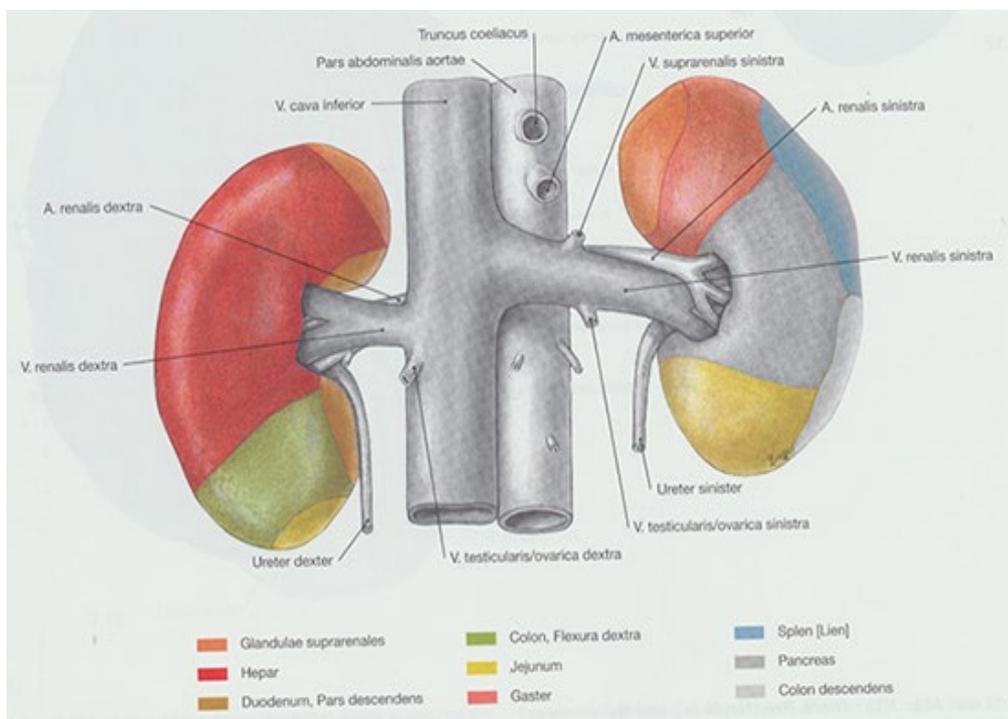


Abbildung 4: Kontaktflächen der Niere, Ren [Nephros], mit benachbarten Organen; Ansicht von ventral.

Während die Dorsalseite der Niere der hinteren Rumpfwand anliegt, haben die Vorderseiten zu verschiedenen Organen Kontakt. Zusammen mit den Nebennieren sind die Nieren von den Bauchorganen durch Peritoneum parietale, Nierenfaszie und Fettkapsel getrennt, so dass die Kontaktflächen keine klinische Bedeutung haben.

(nach Sobotta 2011: 165)

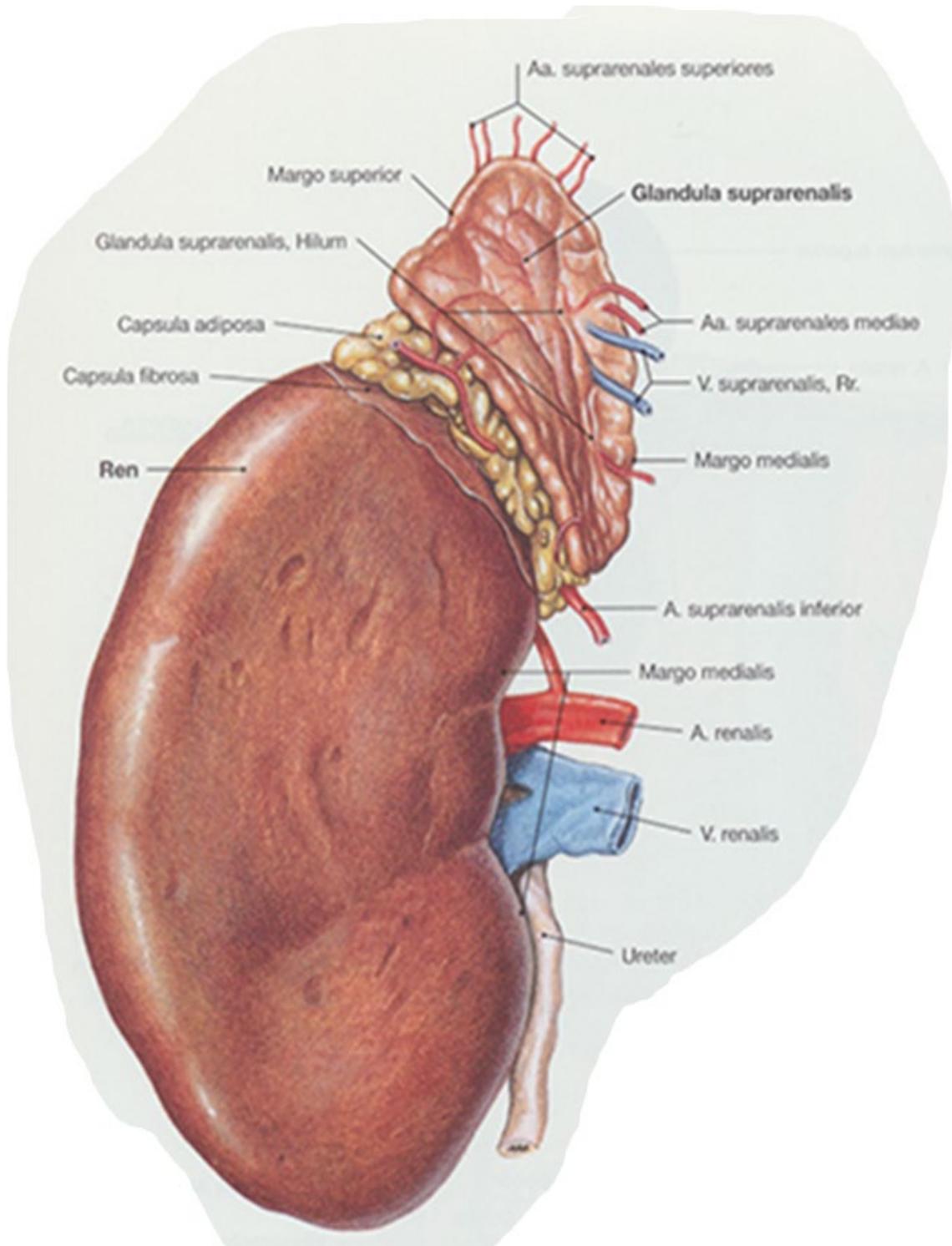


Abbildung 5: Niere, Ren [Nephros], und Nebenniere (1): Glandula suprarenalis; Ansicht von ventral. Die Niere ist „nierenförmig“. Sie besitzt einen oberen und einen unteren Pol und dazwischen nach medial ausgerichtet das Nierenhilum (Hilum renale), das den Zugang zu einer Einbuchtung im Inneren (Sinus renalis) darstellt und von Leitungsbahnen und Harnleiter als Ein- und Austrittsöffnung genutzt wird. Die Nebenniere sitzt mit einer abgeplatteten Basis der Niere auf. Die Eintrittsstelle der Blutgefäße am medialen Rand wird manchmal ebenfalls als Hilum bezeichnet.

(nach Sobotta 2011: 166)

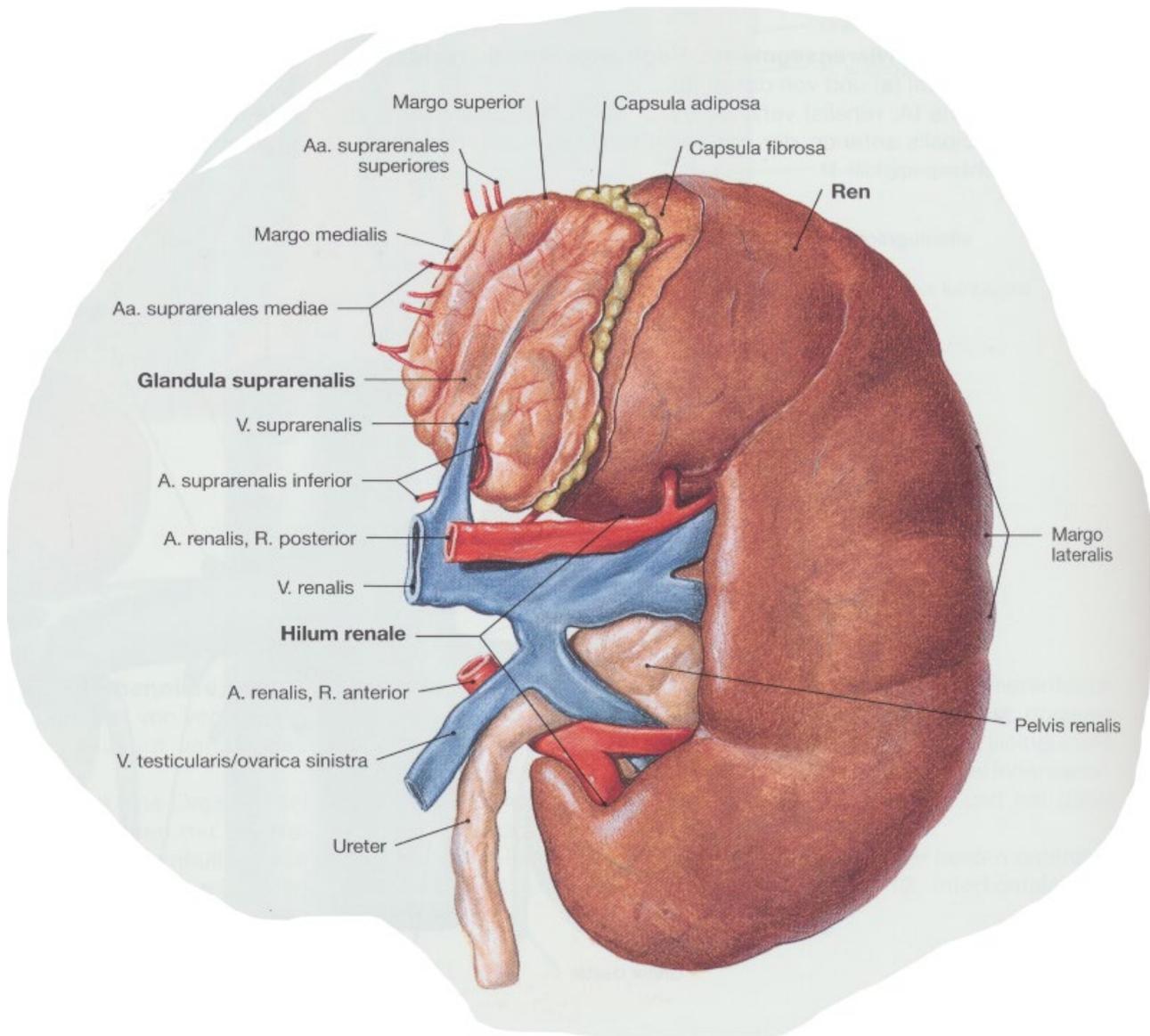


Abbildung 6: Niere, Ren [Nephros], und Nebenniere (2): Glandula suprarenalis; Ansicht von ventral. Die Niere ist „nierenförmig“. Sie besitzt einen oberen und einen unteren Pol und dazwischen nach medial ausgerichtet das Nierenhilum (Hilum renale), das den Zugang zu einer Einbuchtung im Inneren (Sinus renalis) darstellt und von Leitungsbahnen und Harnleiter als Ein- und Austrittsöffnung genutzt wird. Die Nebenniere sitzt mit einer abgeplatteten Basis der Niere auf. Die Eintrittsstelle der Blutgefäße am medialen Rand wird manchmal ebenfalls als Hilum bezeichnet.

(nach Sobotta 2011: 166)

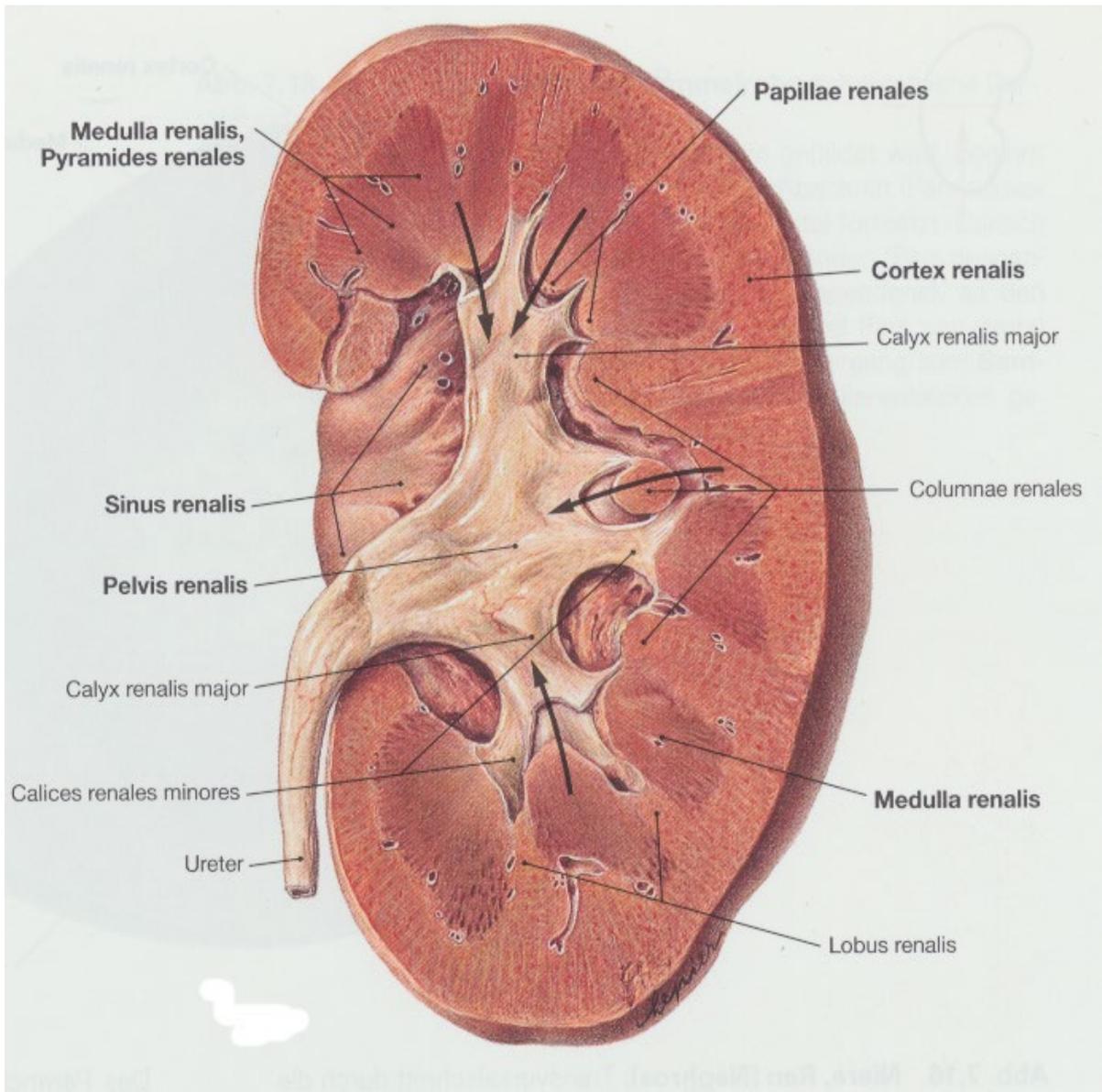


Abbildung 7: Niere, Ren, Nephros (1); Ansicht von ventral ; nach vertikaler Halbierung. Die Niere gliedert sich in Rinde (Cortex renalis) und Mark (Medulla renalis). Das Mark ist in verschiedene Abschnitte gegliedert, die nach ihrer Form als Markpyramiden (Pyramides renales) bezeichnet werden. Zwischen den Pyramiden liegen Rindenanteile (Columnae renales). Eine Pyramide mit den angrenzenden Rindenanteilen wird als Nierenlappen (Lobus renalis) bezeichnet. Die Grenze zwischen den meist ca. 14 Lappen ist auf der äußeren Oberfläche in der Regel beim Erwachsenen nicht erkennbar. Die Pyramiden münden mit ihren Spitzen (Papillae renales) in die Nierenkelche (Calices renales majores und minores), wo der Harn abgegeben wird (Pfeile). Das Nierenbecken (Pelvis renalis) liegt zusammen mit Fettgewebe und den Leitungsbahnen in einer Einbuchtung des Nierenparenchyms (Sinus renalis).

(nach Sobotta 2011: 167)

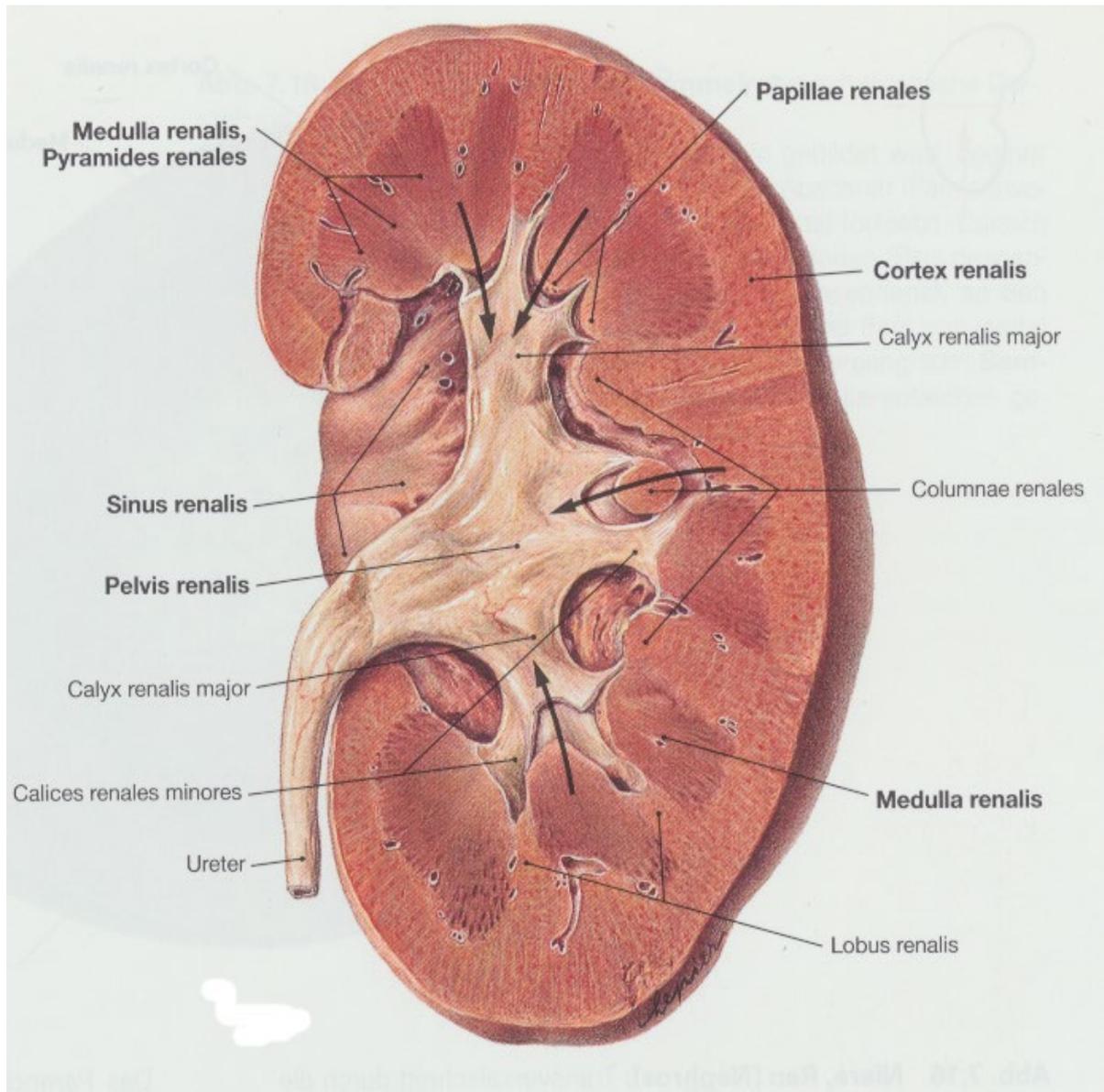
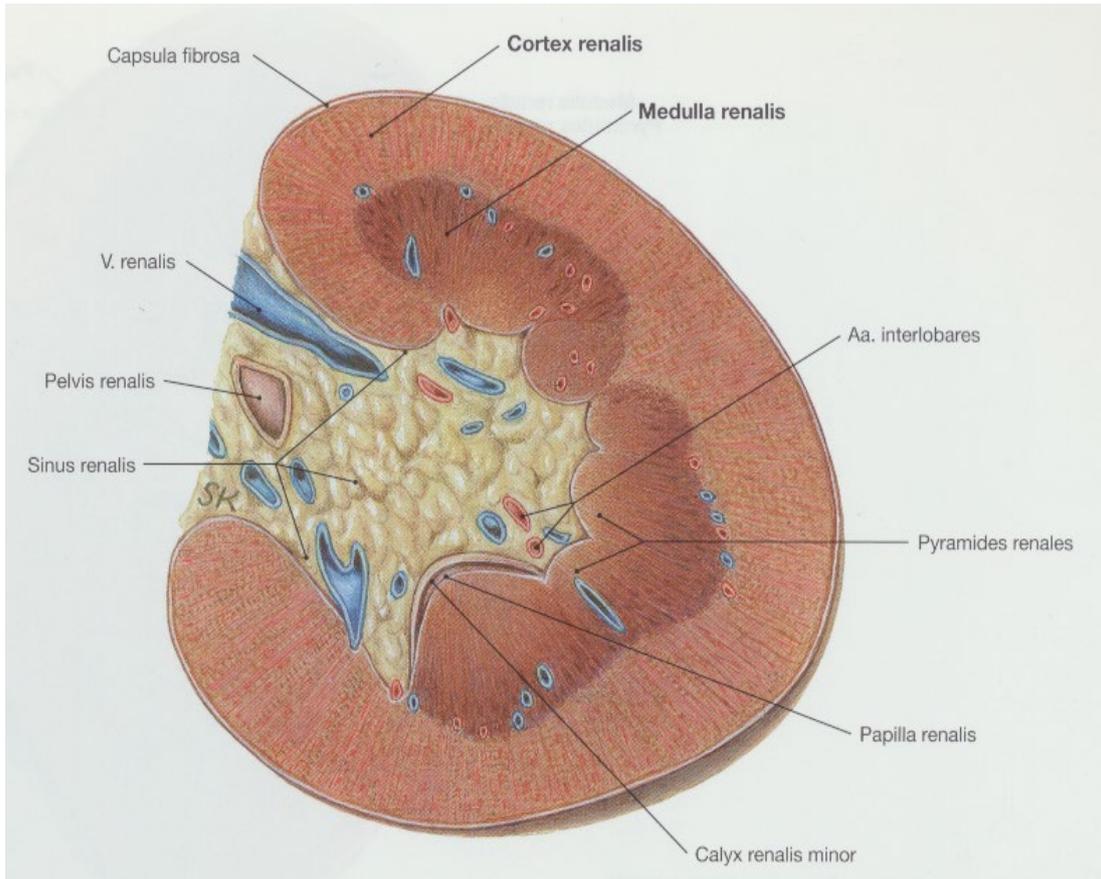


Abbildung 8: Niere, Ren, Nephros (2); Ansicht von ventral; mit freigelegtem und eröffnetem Nierenbecken.

Die Niere gliedert sich in Rinde (Cortex renalis) und Mark (Medulla renalis). Das Mark ist in verschiedene Abschnitte gegliedert, die nach ihrer Form als Markpyramiden (Pyramides renales) bezeichnet werden. Zwischen den Pyramiden liegen Rindenanteile (Columnae renales). Eine Pyramide mit den angrenzenden Rindenanteilen wird als Nierenlappen (Lobus renalis) bezeichnet. Die Grenze zwischen den meist ca. 14 Lappen ist auf der äußeren Oberfläche in der Regel beim Erwachsenen nicht erkennbar. Die Pyramiden münden mit ihren Spitzen (Papillae renales) in die Nierenkelche (Calices renales majores und minores), wo der Harn abgegeben wird (Pfeile). Das Nierenbecken (Pelvis renalis) liegt zusammen mit Fettgewebe und den Leitungsbahnen in einer Einbuchtung des Nierenparenchyms (Sinus renalis).

(nach Sobotta 2011: 167)



*Abbildung 9: Niere, Ren [Nephros]; Transversalschnitt durch die Nierenbucht (Sinus renalis); Ansicht von kaudal.
Das Parenchym der Niere gliedert sich in Rinde (Cortex renalis) und Mark (Medulla renalis).*

(nach Sobotta 2011: 168)

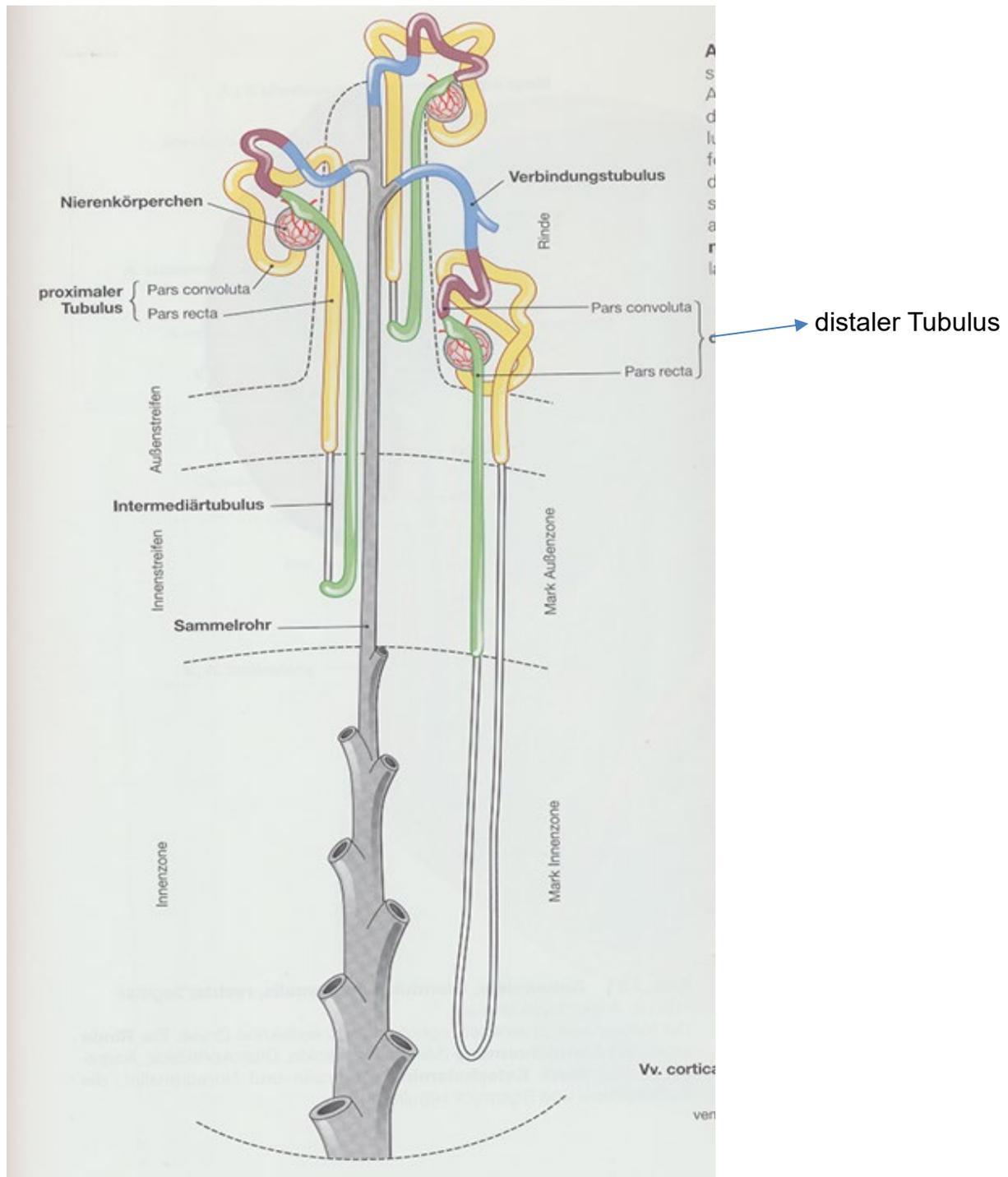


Abbildung 10: Bau von Nephron und Sammelrohr; schematische Darstellung.
Am Nierenkörperchen, in dem der Primärharn gebildet wird, beginnt der proximale Tubulus mit einem gewundenen Abschnitt (Pars convoluta), der sich in einen geraden Abschnitt (Pars recta) fortsetzt. Danach folgt der intermediäre Tubulus mit einem absteigenden (Pars descendens) und einem aufsteigenden Schenkel (Pars ascendens), an den sich der distale Tubulus (wieder mit Pars recta und Pars convoluta) anschließt. Der Verbindungstubulus bildet den Übergang zum Sammelrohr, aus dem der Endharn schließlich in das Nierenbecken gelangt.

(nach Sobotta 2011: 169)

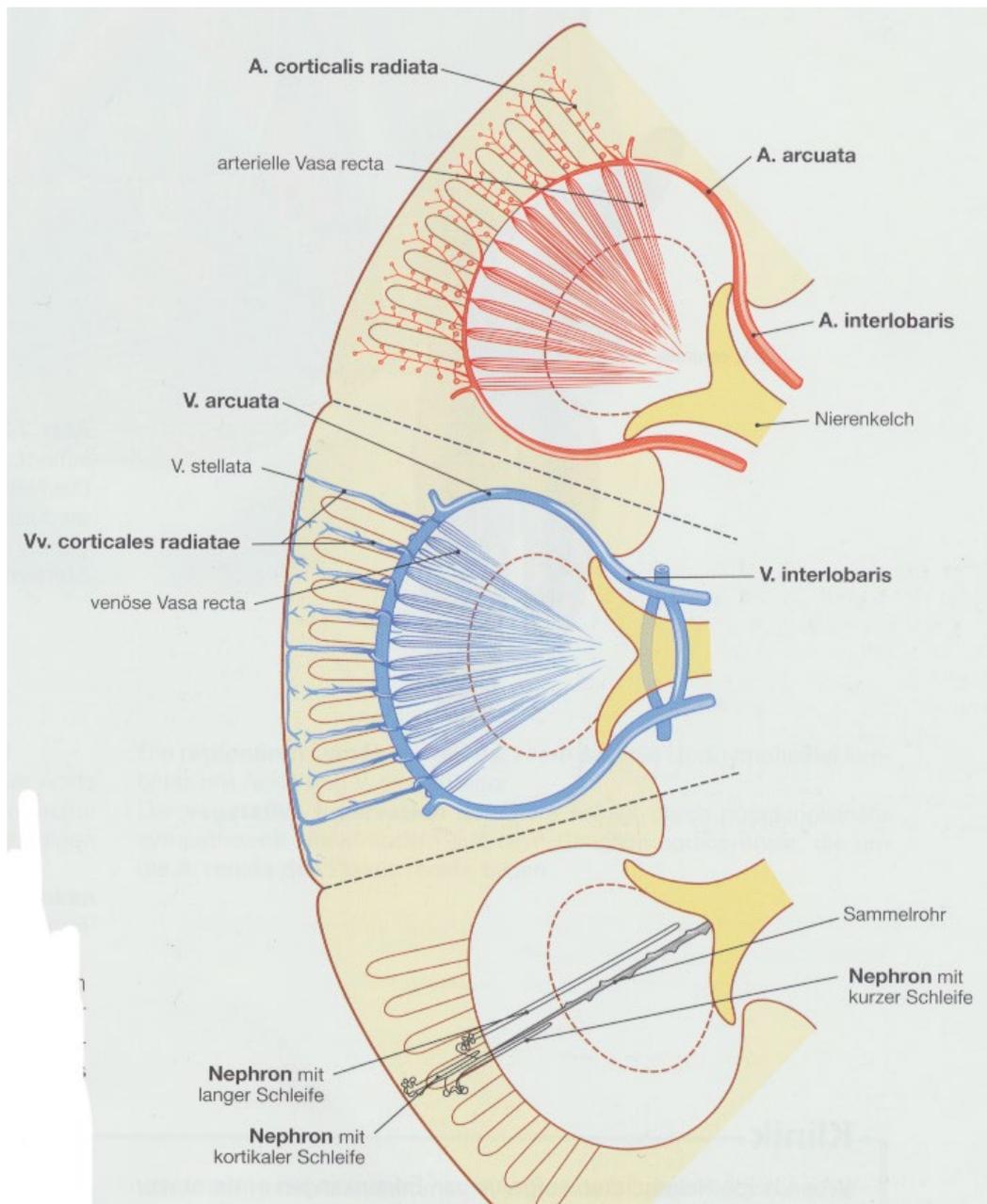


Abbildung 11: Verlauf von Arterien (rot), Venen (blau) und Nephronen (grau) im Parenchym der Niere; schematische Darstellung.

A. und V. renalis verzweigen sich im Bereich des Hilums und steigen als A. und V. interlobaris am Rand der Pyramiden auf, ziehen an der Rinden-Mark-Grenze als A. und V. arcuata bogenförmig um die Pyramiden herum und verlassen diese an deren Basis als A. und V. corticalis radiata, die zur Kapsel hin aufsteigen. Im Unterschied zu den Venen bilden die Arterien keine geschlossenen Gefäßbögen, d. h., es handelt sich um Endarterien. Daher kommt es bei Verschluss der Arterien, z. B. durch ein verschlepptes Blutgerinnsel (Embolie), zur Ausbildung von Niereninfarkten. In den Nierenlappen sind die Nephronen radiär angeordnet.

(nach Sobotta 2011: 169)

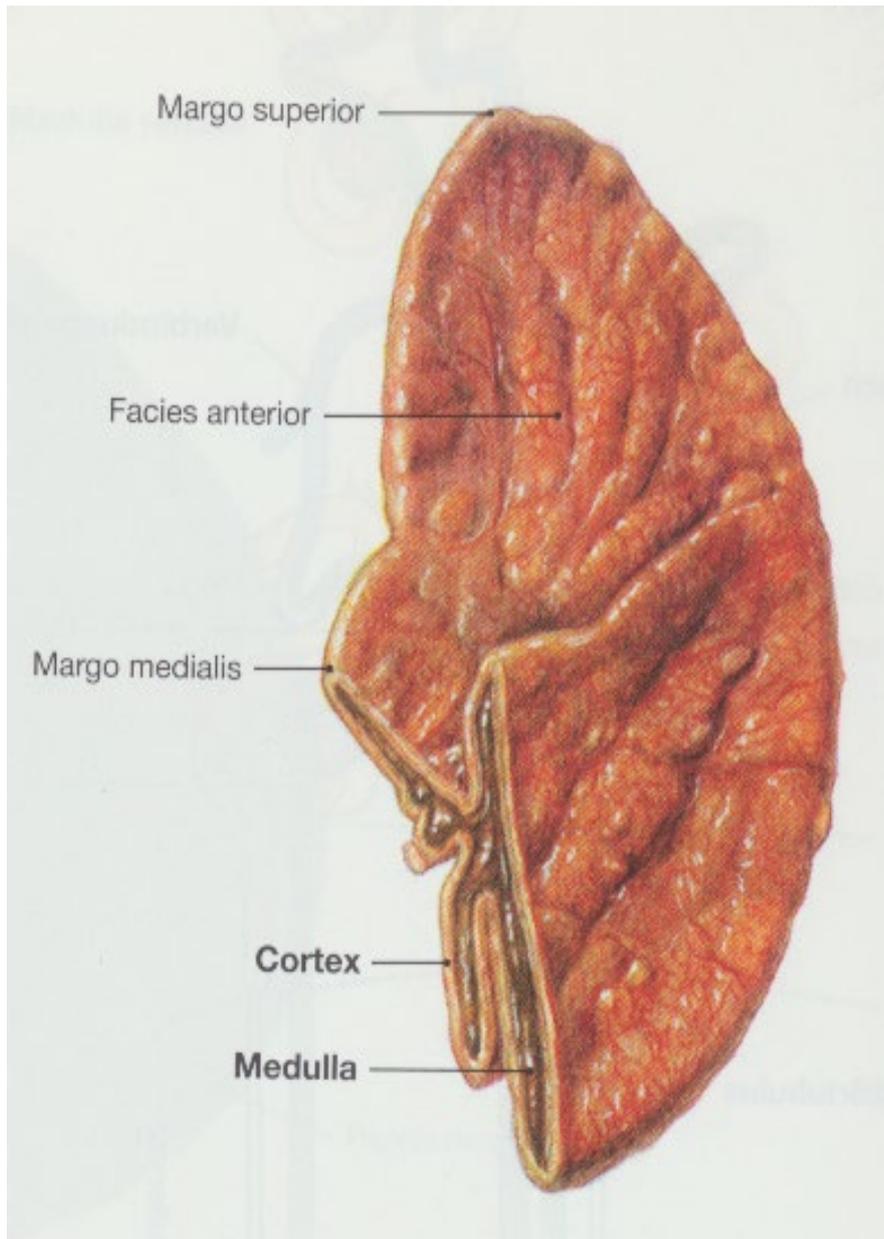


Abbildung 12: Nebenniere, Glandula suprarenalis, rechts; Ansicht von Ventral. Nebenniere besteht aus Rinde (Cortex) und Mark (Medulla), die entwicklungsgeschichtlich und funktionell völlig verschieden sind. Die Rinde entsteht aus dem Mesoderm in der Wand der Leibeshöhle Zölomepithel), das Mark dagegen aus der Neuralleiste und entspricht daher einem modifizierten sympathischen Ganglion.

(nach Sobotta 2011: 172)

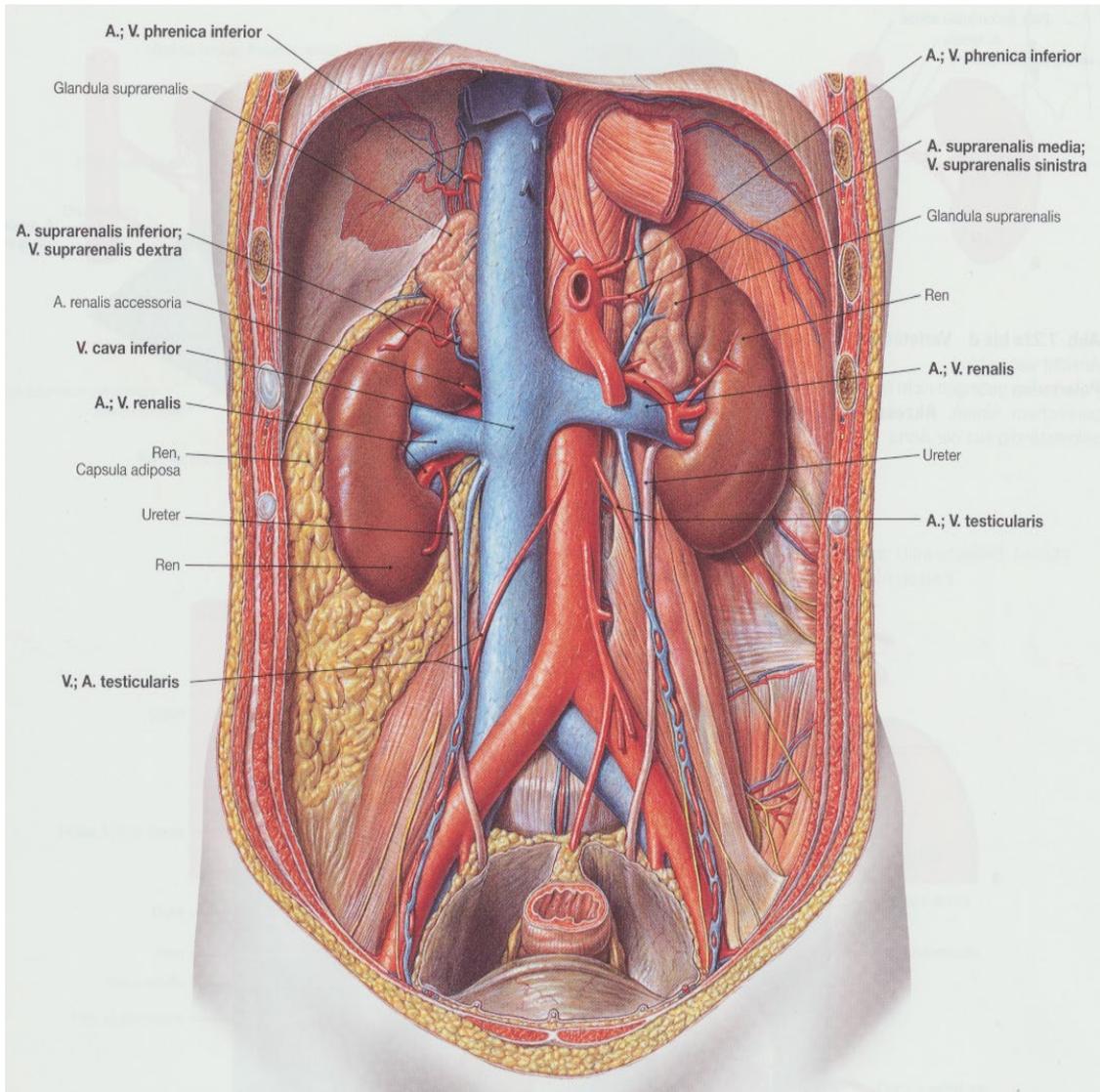


Abbildung 13: Verlauf der A. und V. renalis; Ansicht von ventral.

Die Aa. renales entspringen paarig aus dem Bauchabschnitt der Aorta und verlaufen dorsal der Venen zum Hilum der Niere, wobei die rechte A. renal is hinter der V. cava inferior entlang zieht. Am Hilum verzweigen sie sich in mehrere Äste.

Die Vv. renales münden beidseits in die V. cava inferior. Auf der linken Seite nimmt die V. renalis drei Venen auf, rechts münden die entsprechenden Venen eigenständig in die V. cava inferior:

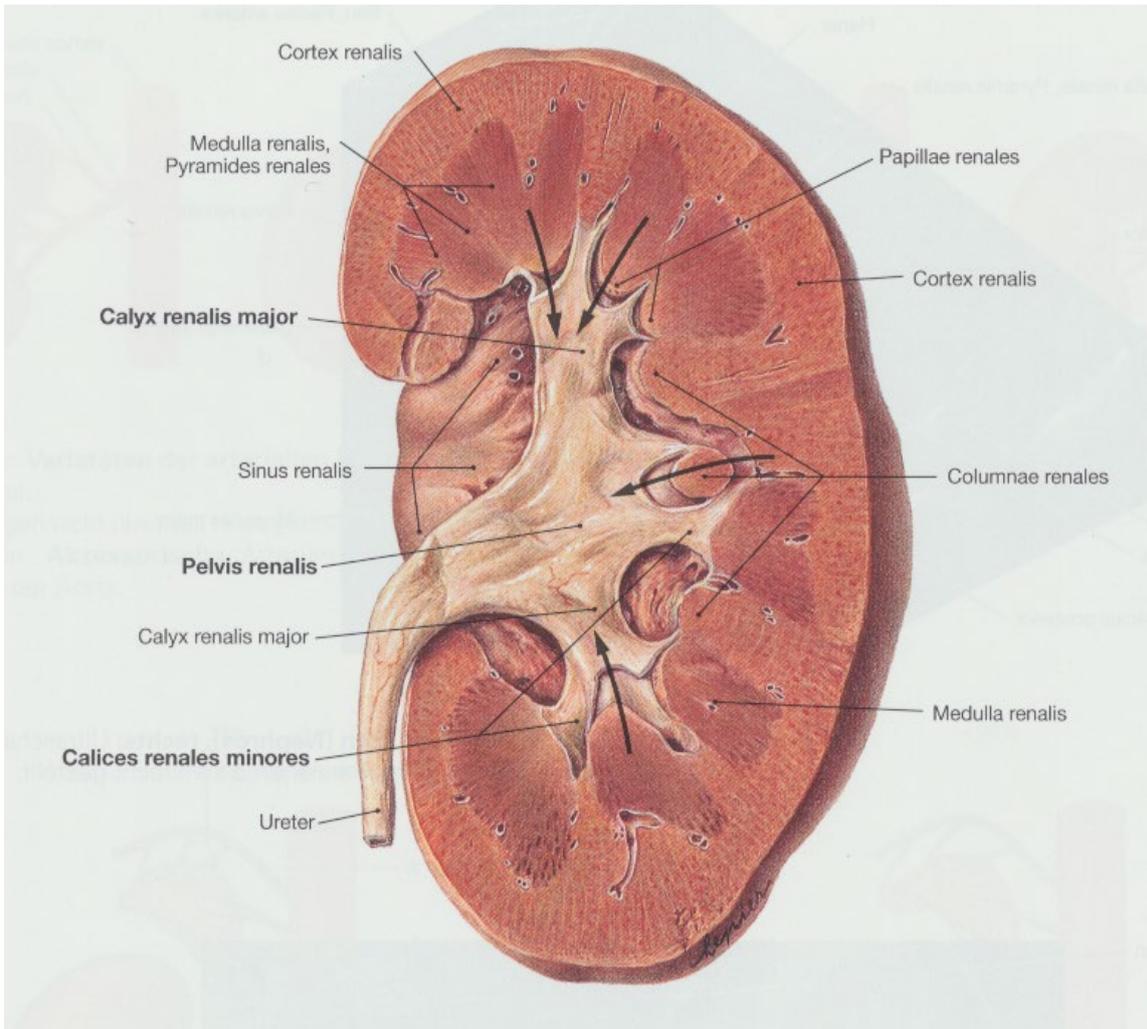
- V. suprarenalis sinistra
- V. testicularis/ovarica sinistra
- V. phrenica inferior sinistra

Die regionären Lymphknoten der Niere sind die Nodi lymphoidei lumbales um Aorta und V. cava inferior.

Die vegetative Innervation der Niere erfolgt durch postganglionäre sympathische Nervenfasern aus dem Ganglion aorticorenale, die um die A. renalis den Plexus renalis bilden.

Das Tubulussystem wird unterteilt in den proximalen Tubulus, die Henle-Schleife, den distalen Tubulus, das Verbindungsstück und das Sammelrohr.

(nach Sobotta 2011: 173)



*Abbildung 14: Nierenbecken, Pelvis renalis, links; Ansicht von ventral.
Von den Pyramiden wird der Endharn in die Nierenkelche (Calices renales) abgegeben (Pfeile).*

(nach Sobotta 2011: 173)

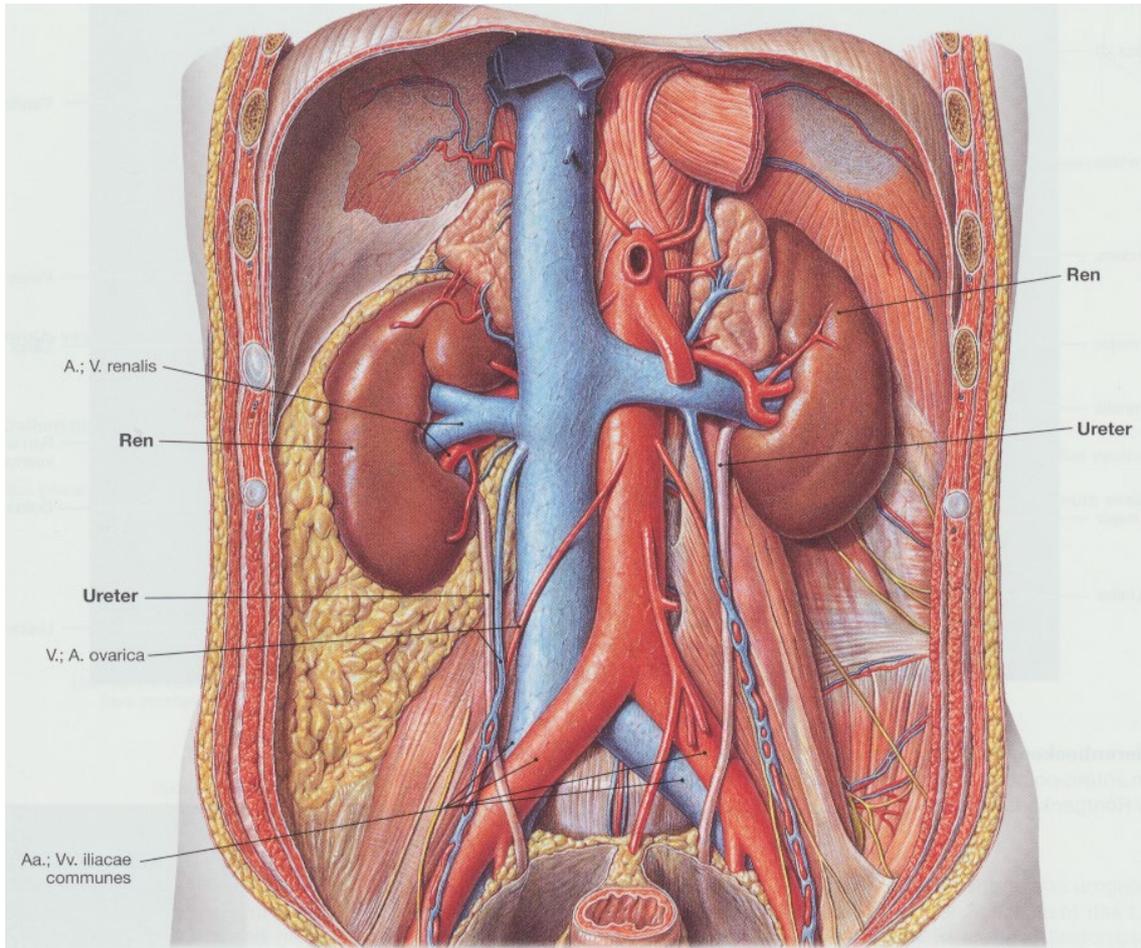


Abbildung 15: Abschnitte, Engstellen und Verlauf des Harnleiters, Ureter; Ansicht von ventral.

Abschnitte:

- *Pars abdominalis: im Retroperitonealraum*
- *Pars pelvica: im kleinen Becken*
- *Pars intramuralis: durchquert die Harnblasenwand*

Engstellen:

- *am Abgang vom Nierenbecken*
- *an der Überkreuzung der A. iliaca communis oder externa*
- *am Durchtritt durch die Harnblasenwand (engste Stelle)*

Verlauf:

Über-unter-über-unter-Regel: Der Harnleiter zieht erst über den N. genitofemoralis, unterquert A. und V testicularis/ovarica, überquert A. und V. iliaca und unterkreuzt dann beim Mann den Ductus deferens und bei der Frau die A. uterina.

(nach Sobotta 2011: 173)

„Der glomeruläre Filter ist permselektiv, d. h., er verhindert normalerweise die Filtration der meisten Plasmaproteine“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 634).

„Die glomeruläre Filtrationsrate ist eine Funktion von Ultrafiltrationskoeffizient und effektivem Filtrationsdruck; der Filtrationsdruck ist von Blutdruck und Widerständen in Vas afferens und efferens abhängig“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 636).

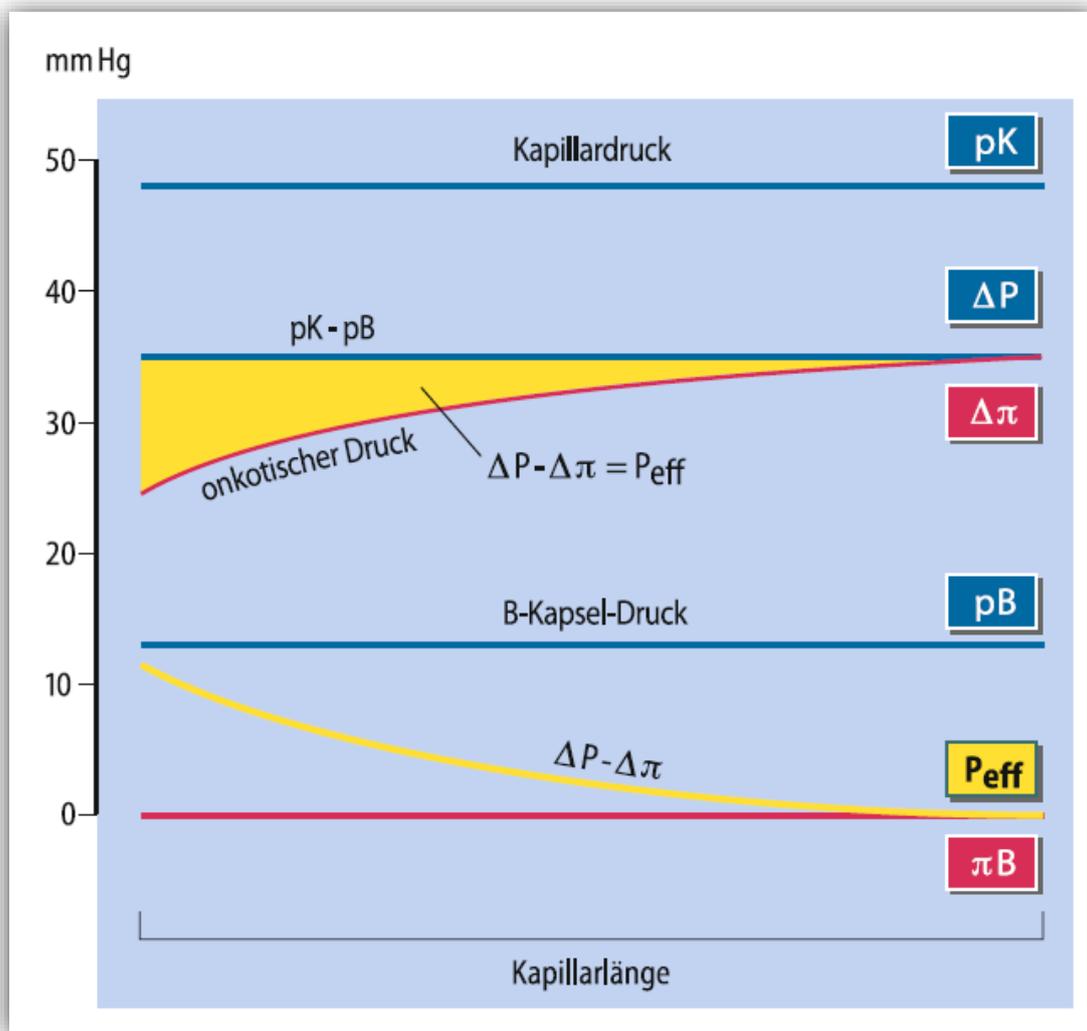


Abbildung 16: Hydrostatischer (p) und onkotischer (π) Druck in Glomerulumkapillaren (p_K , $\Delta\pi$) und Bowman-Kapselraum (p_B , π_B) als Funktion der Länge der glomerulären Kapillarschleife.

Δp und $\Delta\pi$ sind die entsprechenden Druckgradienten über dem glomerulären Filter. Da π_B praktisch null ist, ist $\Delta\pi$ identisch mit dem onkotischen Druck der Kapillare. Der Druckgradient $\Delta p - \Delta\pi$ (gelbe Fläche, bzw. p_{eff} = gelbe Kurve) ist die treibende Kraft für die glomeruläre Filtration. Sie kann gegen Ende der Kapillarschleife gegen null gehen (Filtrationsgleichgewicht).

(nach Florian Lang: In Schmidt 2011: 636)

„Renale Durchblutung und glomeruläre Filtration bleiben bei Blutdruckänderungen weitgehend konstant; diese Eigenschaft bezeichnet man als Autoregulation“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 637).

„Im proximalen Tubulus werden etwa zwei Drittel des filtrierten Wassers und NaCl und 95% des filtrierten Bikarbonats resorbiert“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 639).

„Durchblutung und glomeruläre Filtration: Normalerweise passieren etwa 20% des Herzminutenvolumens die beiden Nieren, wobei die Nierenrinde hervorragend, das Nierenmark sehr schlecht durchblutet wird. Der Blutdruck fällt vor allem an den Vasa afferentia und efferentia ab. Der glomeruläre Filter ist permselektiv, d. h., er verhindert normalerweise die Filtration der negativ geladenen größeren Plasmaproteine. Bei Entzündungen des Glomerulums (Glomerulonephritis) geht die Permselektivität des Filters verloren. Renale Durchblutung und glomeruläre Filtration sind autoreguliert“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 637).

„Durchblutung und glomeruläre Filtration: Normalerweise passieren etwa 20% des Herzminutenvolumens die beiden Nieren, wobei die Nierenrinde hervorragend, das Nierenmark sehr schlecht durchblutet wird.

Der Blutdruck fällt vor allem an den Vasa afferentia und efferentia ab.

Der glomeruläre Filter ist permselektiv, d. h., er verhindert normalerweise die Filtration der negativ geladenen größeren Plasmaproteine. Bei Entzündungen des Glomerulums (Glomerulonephritis) geht die Permselektivität des Filters verloren.

Renale Durchblutung und glomeruläre Filtration sind autoreguliert“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 639).

Substanz	Resorption bzw. (-) Sekretion, Ausscheidung				Beteiligte Transportmechanismen
	PT	HL	DT+SR	Urin	
Wasser	60	20	19	1*	osmotischem Gradienten folgend (Diffusion)
Kreatinin	0	0	0	100	kein nennenswerter Transport
Natrium	60	30	10	0,5*	aktiv, Diffusion, <i>solvent drag</i>
Chlorid	55	35	9	1*	Diffusion, <i>solvent drag</i> , aktiv
Kalium	60	25	-5	20*	aktiv, Diffusion, <i>solvent drag</i>
Bikarbonat	90	0	10	0,1*	aktiv
Kalzium	60	30	9	1	aktiv, Diffusion
Phosphat	70	10	0	20	aktiv
Magnesium	30	60	0	10	aktiv, Diffusion
Glukose	99	1	0	0	aktiv
Glyzin, Histidin	90	5	0	5	aktiv
Weitere Aminosäuren	99	0	0	1	aktiv
Harnstoff	50	-60	60	50	Diffusion, <i>solvent drag</i> , aktiv (?)
Harnsäure	60	30	0	10	aktiv, Diffusion
Oxalat	-20	-10	0	130	aktiv, Diffusion

PT proximaler Tubulus exclusive pars recta; *HL* Henle-Schleife inklusive Pars recta und aufsteigendem dicken Teil; *DT + SR* distaler Tubulus und Sammelrohr; - Sekretion
 Die mit einem * versehenen Urinwerte unterliegen starken Schwankungen

Abbildung 17: Transport von Wasser und Soluten in verschiedenen Tubulusabschnitten.

*Transport in % von der filtrierten Menge in den einzelnen Tubulusabschnitten
 Zahlen sind nur Anhaltswerte.*

PT proximaler Tubulus exclusive pars recta.

HL Henle-Schleife inklusive Pars recta und aufsteigendem dicken Teil; DT + SR distaler Tubulus und Sammelrohr.

- Sekretion.

*Die mit einem * versehenen Urinwerte unterliegen starken Schwankungen.*

(nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 639)

„Im proximalen Tubulus werden Phosphat, Sulfat, Mg^{+2} und Ca^{+2} resorbiert sowie $(NH_4)^+$ sezerniert“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 641).

„Glukose, Galaktose und andere Zucker werden im proximalen Tubulus fast vollständig zurückresorbiert. Aminosäuren, Peptide und Proteine werden im proximalen Tubulus fast vollständig, Harnstoff teilweise zurückresorbiert“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 641).

„Organische Säuren und Basen werden im proximalen Tubulus durch Na^+ gekoppelte Transportprozesse, Anionenaustauscher und Uniporter resorbiert und sezerniert“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 643).

„Eine wichtige Aufgabe der Niere ist die Ausscheidung von Pharmaka, Giften und weiteren Fremdstoffen (sog. Xenobiotika)“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 644).

„Transportprozesse im proximalen Tubulus: Der proximale Tubulus weist sehr große Transportkapazitäten auf, kann jedoch keine hohen Gradienten aufbauen. Die zelluläre Na^+ Konzentration wird durch eine Na^+/K^+ ATPase in der basolateralen Zellmembran niedrig gehalten. Wichtigste Transportprozesse im proximalen Tubulus sind ferner u. a.:

1. Na^+/H^+ Antiporter,
2. $Na^+, 3(HCO_3)^-$ Symport,
3. Na^+ gekoppelte Symporter für Glukose und Galaktose, anionische Aminosäuren (Glutamat, Aspartat), neutrale Aminosäuren (z. B. Alanin, Phenylalanin), Prolin und Taurin, organische Säuren (z. B. Laktat, einige Xenobiotika), Phosphat, Sulfat,
4. H^+ Kotransporter für Peptide und einige Xenobiotika,
5. Austauscher für kationische (Arginin, Lysin, Ornithin) und neutrale Aminosäuren inklusive Zystin, organische Säuren und Basen (u. a. Harnsäure, Oxalat, einige Xenobiotika),
6. Kanäle und Uniporter (z. B. für K^+ , Fruktose, Xenobiotika).

Zur Glukosurie oder Aminoazidurie kommt es entweder bei Sättigung der Transporter durch Anstieg der Plasmakonzentrationen über die Nierenschwelle (z. B. Überlaufglukosurie) oder durch Hemmung oder Defekte der Transportprozesse. Peptide und Proteine können an der luminalen Membran in resorbierbare Aminosäuren gespalten oder durch Endozytose aufgenommen und intrazellulär in Lysosomen abgebaut werden“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 644).

„Die Henle-Schleife dient in erster Linie der Harnkonzentrierung; wichtigster Schritt ist

die NaCl-Resorption im wasserimpermeablen aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, die in erster Linie durch den luminalen Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ Kotransport bewerkstelligt wird“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 645).

„Die Fähigkeit zur Harnkonzentrierung erspart uns den Zwang ständiger Wasserzufuhr; zur Harnkonzentrierung wird im Nierenmark durch Ansammlung von Elektrolyten und Harnstoff eine Hyperosmolarität erzeugt, die Wasser aus dem Sammelrohr treibt“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 645).

„Voraussetzung für die Harnkonzentrierung ist der Einbau von Wasserkanälen in das Sammelrohr unter dem Einfluss von antidiuretischem Hormon (ADH)“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 646).

„Die Durchblutung des Nierenmarks geschieht über Gefäße, die in Schleifen angeordnet sind; dadurch wird ein Auswaschen des Nierenmarks verhindert, aber auch gleichzeitig die Versorgung der Nierenmarkzellen beeinträchtigt“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 647).

„Die Harnkonzentrierung ist bei gestörtem tubulären Transport, Mangel an Harnstoff und bei Auswaschen des Nierenmarkes beeinträchtigt“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 647).

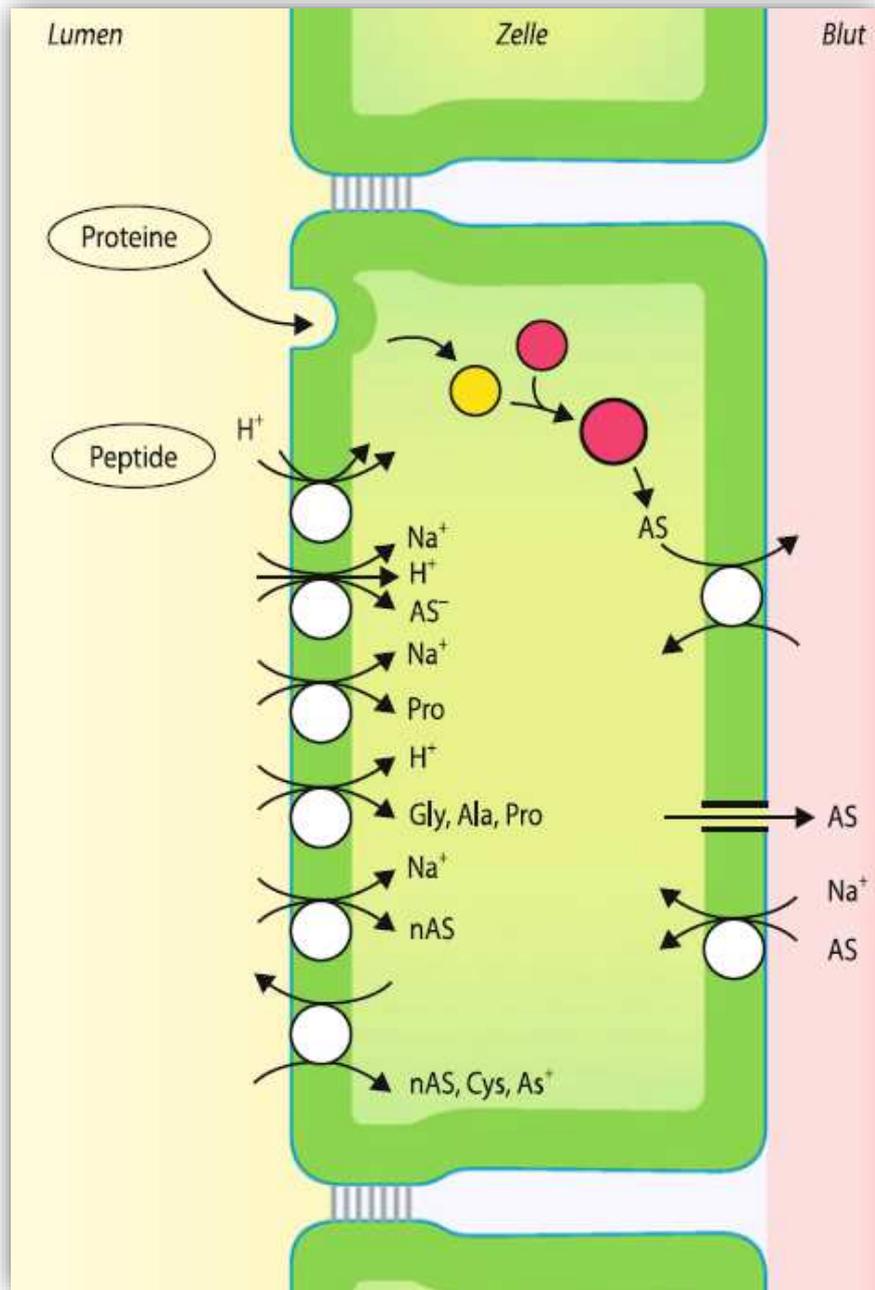


Abbildung 18: Proximal-tubuläre Resorption von Proteinen, Peptiden und Aminosäuren
 Proteine werden endozytotisch aufgenommen und nach Fusion der Protein-haltigen Vesikel (gelb) mit Lysosomen (rot) abgebaut.

Peptide werden im Kotransport mit H^+ resorbiert.

Saure Aminosäuren (AS^-) werden im Kotransport mit Na^+ und H^+ transportiert, Prolin (Pro) und eine Vielzahl weiterer neutraler Aminosäuren (nAS) an Na^+ gekoppelt resorbiert, neutrale Aminosäuren inklusive Zystin (Cys) und kationische Aminosäuren (AS^+) werden durch einen Aminosäureaustauscher in die Zelle aufgenommen.

Austauscher, Uniporter und Na^+ gekoppelte Transporter vermitteln die zelluläre Abgabe bzw. Aufnahme von Aminosäuren über die basolaterale Zellmembran.

(nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 645)

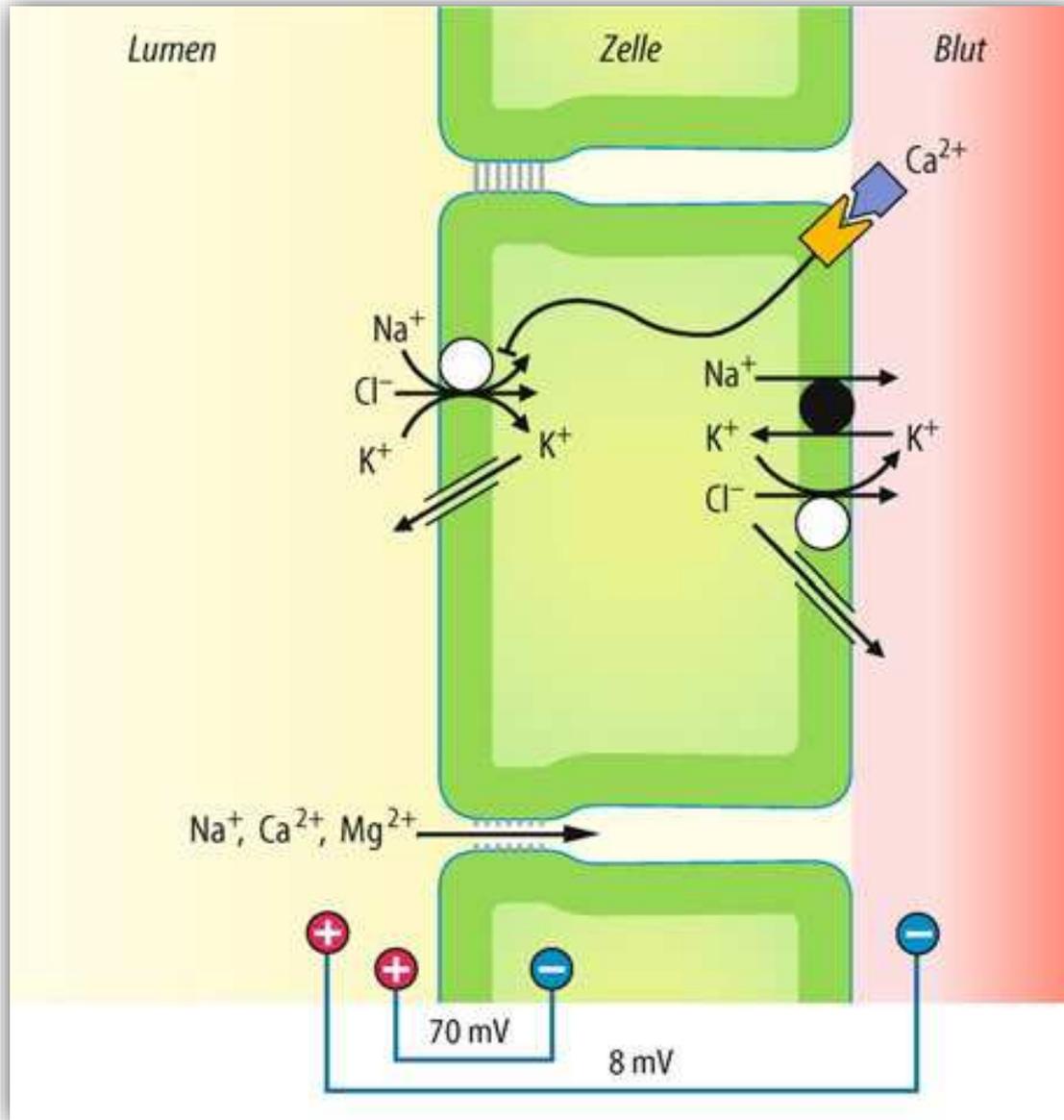


Abbildung 19: Transportprozesse im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife.

Der luminale Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ Symport wird durch einen Ca²⁺ Rezeptor gehemmt (gelb). Der absteigende dicke Teil der Henle-Schleife gehört zum proximalen Tubulus und verfügt über die in der Abbildung gezeigten Transportsysteme. Der dünne Teil der Henle-Schleife weist praktisch keinen aktiven Transport auf. In diesem Segment verlassen Kationen über die tight junctions und Cl⁻ über Cl⁻ Kanäle in der luminalen und basolateralen Zellmembran das Tubuluslumen.

(nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 645)

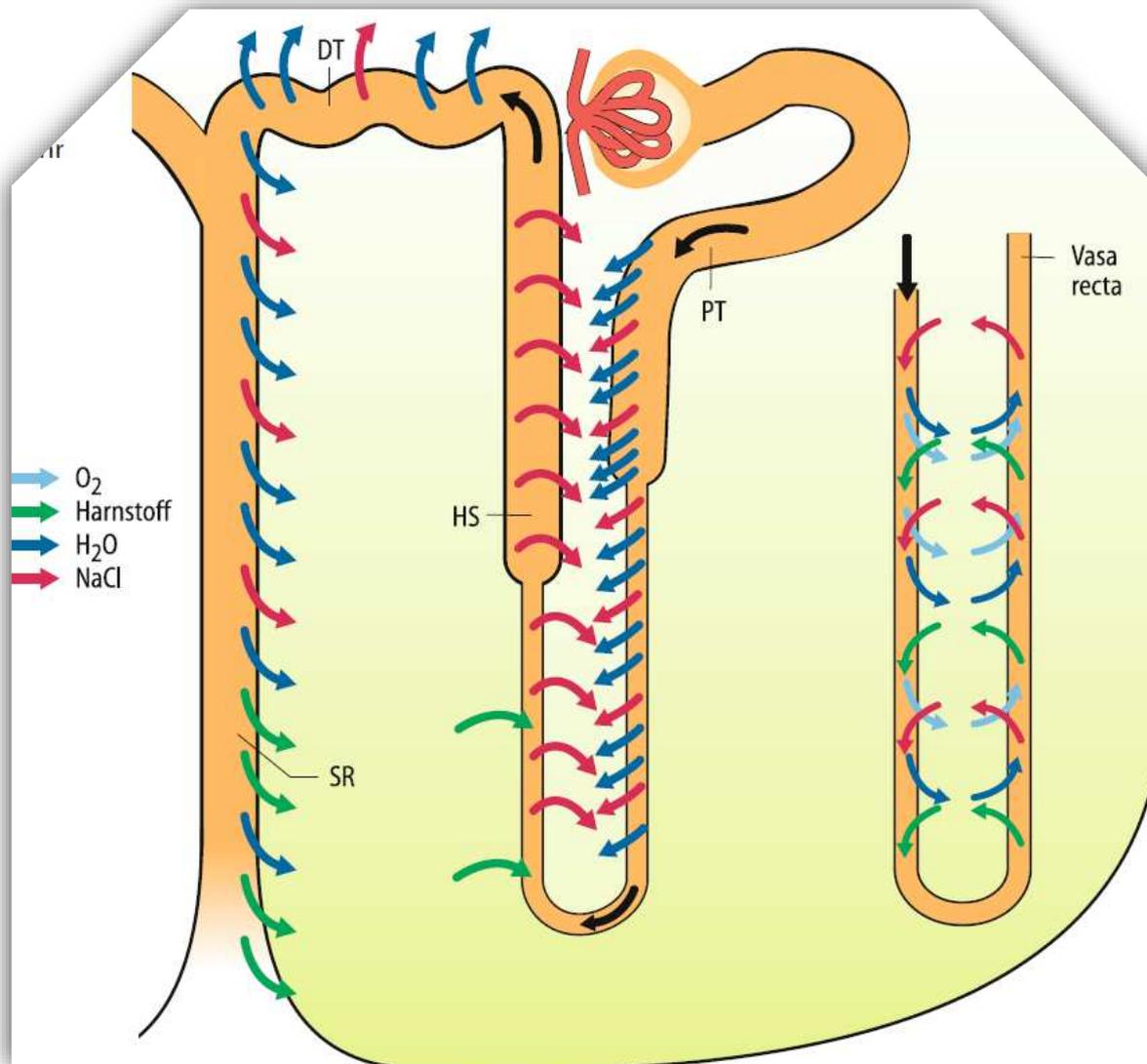


Abbildung 20: Harnkonzentrierung

Transport von Kochsalz (rot), Harnstoff (grün), Wasser (blau) und Sauerstoff (hellblau) im Nephron und den Vasa recta als Pfeile dargestellt; PT proximaler Tubulus; HS Henle-Schleife; DT distaler Tubulus; SR Sammelrohr.

(nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 646)

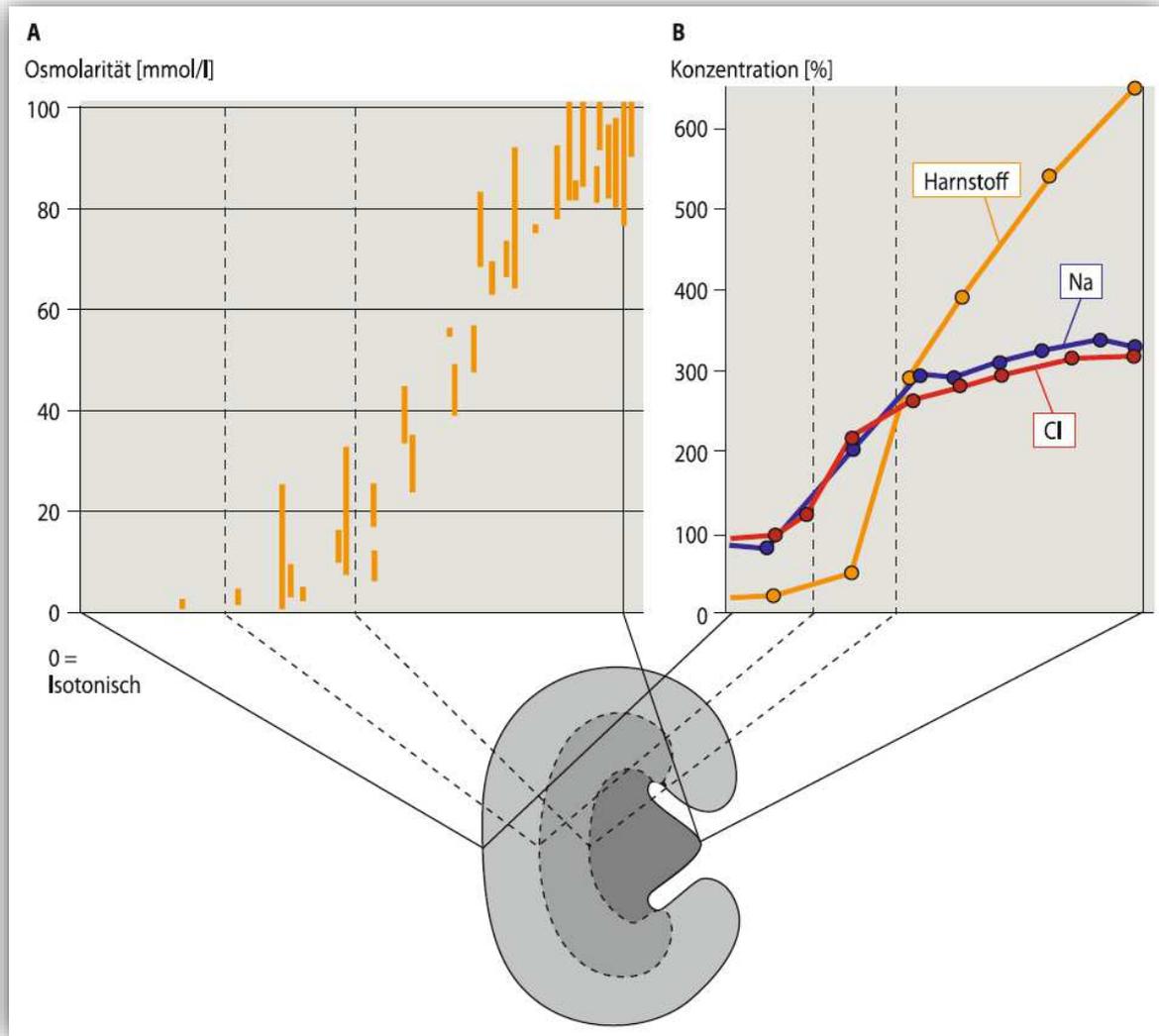


Abbildung 21: Konzentrationen von Kochsalz und Harnstoff im Nierenmark
A Osmolarität von Gewebe aus der Nierenrinde und aus der äußeren und inneren Zone des Nierenmarks (Ratte). Das kortikale Gewebe ist isoton mit dem Blutplasma (≈ 290 mosmol/kg); die Nierenpapille ist maximal hypertone (= 100% ≈ 1.200 mosmol/kg).
B Konzentration von Harnstoff, Natrium und Chlorid in Gewebeschnitten der Nierenrinde und der äußeren und inneren Zone des Nierenmarks in Antidiurese (Hund).

(nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 647)

„Transportprozesse der Henle-Schleife und Harnkonzentrierung: Die Niere kann einen hoch konzentrierten (bis zu 1.200 mosmol/l) oder einen stark verdünnten (bis zu 50 mosmol/l) Harn ausscheiden. Verschiedene Faktoren tragen zur hohen Osmolalität des Nierenmarks und damit letztlich zur Harnkonzentrierung bei:

- Ein sehr wichtiger Schritt ist die NaCl-Resorption in der dicken Henle-Schleife, der H₂O nicht folgen kann. NaCl entzieht dem absteigenden Teil der Henle-Schleife Wasser und steigert die Osmolalität bis zur Schleifenspitze. Durch Anordnung in Form einer Schleife entsteht das Gegenstromsystem bzw. die Gegenstrommultiplikation, die zum Aufbau hoher Osmolaritäten im Nierenmark führen, obgleich die Epithelzellen nur mäßige Gradienten aufbauen können. Zur Osmolalität des Nierenmarks trägt auch Harnstoff bei, der aus dem medullären Sammelrohr zurück in das Nierenmarkinterstitium diffundiert.
- Die hohe Osmolalität des Nierenmarks schafft den osmotischen Gradienten für die Wasserresorption über Wasserkanäle, die unter dem Einfluss von antidiuretischem Hormon in die luminale Membran von distalem Tubulus und Sammelrohr eingebaut werden.
- Die Anordnung der Vasa recta in Form von Schleifen verhindert ein »Auswaschen« der hohen Osmolalität, führt jedoch auch zu einem Versorgungsmangel im Nierenmark.

Einschränkung der Harnkonzentrierung: Die Harnkonzentrierung wird eingeschränkt durch

1. Hemmung des Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ Kotransporters in der dicken Henle-Schleife (Schleifendiuretika),
2. Kaliummangel,
3. Hyperkalziämie,
4. osmotische Diurese,
5. Harnstoffmangel (proteinarmer Ernährung),
6. gesteigerte Perfusion der Vasa recta (Nierenentzündungen,
7. Blutdruckanstieg) sowie
8. ADH-Mangel oder fehlende Wirksamkeit von ADH“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 648).

„Im distalen Tubulus und Sammelrohr geschieht die Feineinstellung der Urinzusammensetzung“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 648).

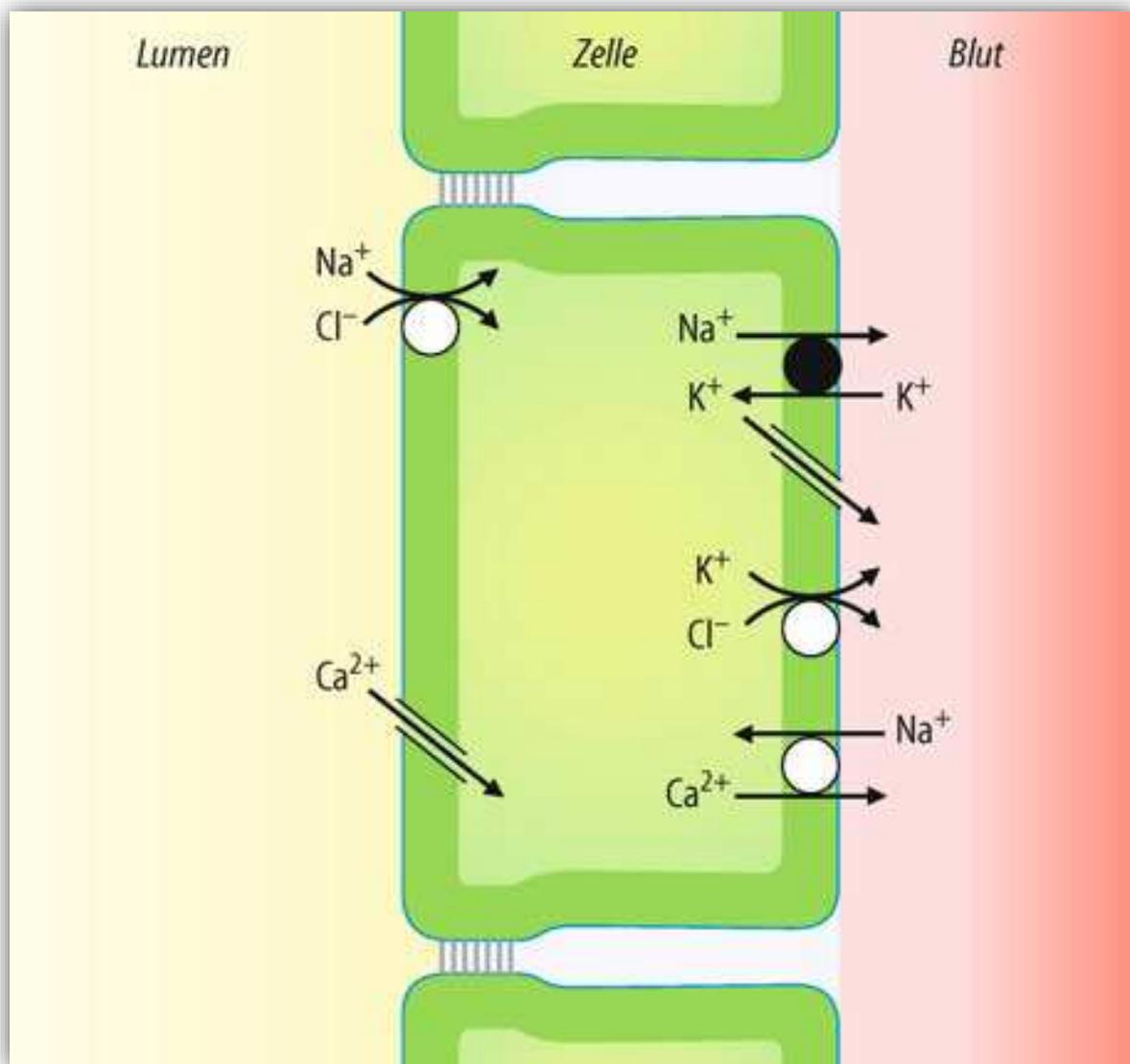


Abbildung 22: Transportprozesse in der distalen Tubuluszelle
 Im distalen Nephron werden entsprechend dem Bedarf Na^+ und Ca^{2+} resorbiert sowie H^+ und in der Regel K^+ sezerniert.

(nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 649)

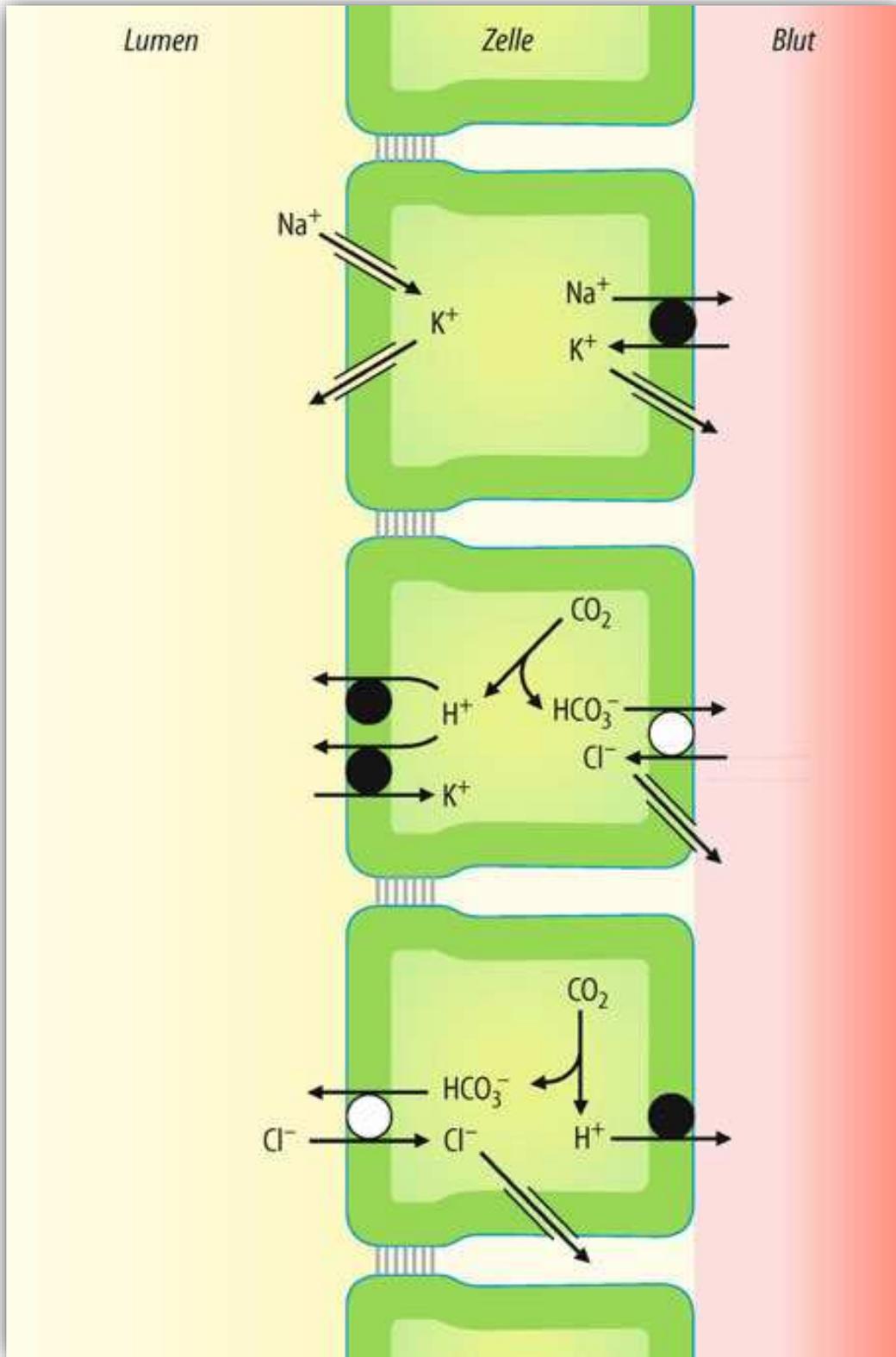


Abbildung 23: Transportprozesse in Zellen des Sammelrohres
Oben: Hauptzelle
Mitte: Schaltzelle Typ A
unten: Schaltzelle Typ B

(nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 649)

„Transportprozesse im distalen Nephron: Distaler Tubulus, Verbindungsstück und Sammelrohr ermöglichen die Feineinstellung der Urinzusammensetzung:

1. Die Na^+ Resorption geschieht über frühdistalen NaCl Kotransport und Na^+ Kanäle in Hauptzellen von distalem Tubulus und Sammelrohr.
2. Für die K^+ Ausscheidung ist die distal-tubuläre Sekretion entscheidend, die vor allem durch erhöhte Na^+ Resorption in diesem Segment gesteigert wird.
3. Für die Kalziumausscheidung ist die Ca^{2+} Resorption in dicker Henle-Schleife und frühdistalem Tubulus entscheidend.
4. H^+ Ionen werden distal durch H^+ -ATPase und K^+/H^+ -ATPase sezerniert, Bikarbonat durch $\text{Cl}^-/(\text{HCO}_3)^-$ Austauscher“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 650).

„Eine gesteigerte oder – häufiger – herabgesetzte Aktivität der renalen Transportprozesse führt zu inadäquater Ausscheidung der betroffenen Substanz“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 650).

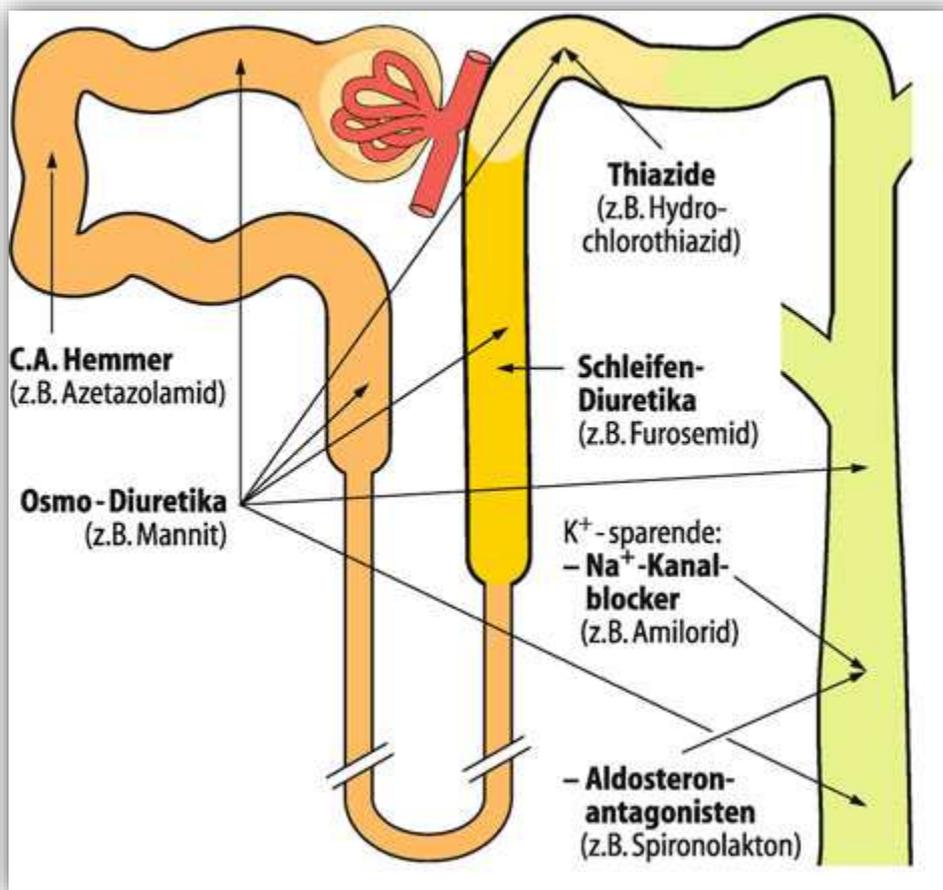


Abbildung 24: Wirkorte verschiedener Diuretika (nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 650)

„Durch Diuretika kann eine gesteigerte Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten erzwungen werden. Sie erzeugen durch direkte oder indirekte Hemmung renaler Transportprozesse Diurese (Diuretika) bzw. Natriurese (Saluretika)“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 650).

„Eine gestörte Ausscheidung von Wasser und/oder schlecht löslichen Substanzen kann zum Ausfallen dieser Substanzen (Urolithiasis) führen“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 651).

Diuretikagruppe	Zielmolekül	Wirkung*
Proximale Diuretika	Karboanhydrase Na ⁺ /H ⁺ -Antiporter	Na ⁺ ↑, K ⁺ ↑, HCO ₃ ⁻ ↑↑
Osmo-Diuretika	keine vorhanden	Na ⁺ ↑, Cl ⁻ ↑, HCO ₃ ⁻ ↑
Schleifendiuretika	Na ⁺ ,K ⁺ 2Cl ⁻ -Symport	Na ⁺ ↑↑↑, K ⁺ ↑↑, Cl ⁻ ↑↑↑
Frühdistale Diuretika (Thiazide)	NaCl-Symport	Na ⁺ ↑↑, Cl ⁻ ↑↑, K ⁺ ↑↑
K ⁺ -sparende Diuretika	Na ⁺ -Kanäle Mineralokortikoid- rezeptoren	Na ⁺ ↑, Cl ⁻ ↑, K ⁺ ↓ Na ⁺ ↑, Cl ⁻ ↑, K ⁺ ↓
* Wirkung auf die Ausscheidung der genannten Elektrolyte (↓ Abnahme, ↑ Zunahme der Ausscheidung)		

Abbildung 25: Diuretika (nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 650)

„Über Änderungen der Plasmakonzentration oder Zunahme der Harnkonzentrationen können negative Auswirkungen auftreten:

1. Störungen der proximalen HCO_3^- Resorption oder der distaltubulären H^+ Sekretion führen zu proximaltubulärer oder distal-tubulärer Azidose.
2. Eine gesteigerte Aktivität des epithelialen Na^+ -Kanals führt über Kochsalzüberschuss zu Blutdrucksteigerungen (Liddle-Syndrom).
3. Genetische Defekte der Kochsalzresorption in der Henle-Schleife (Barter-Syndrom) oder im frühdistalen Tubulus (Gitelman-Syndrom) führen zu massiven Kochsalzverlusten.
4. Beim renalen Diabetes mellitus ist die Affinität oder maximale Transportrate der tubulären Glukosetransporter eingeschränkt“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 650).

Steine	Ursachen*	Begünstigende Faktoren (außer geringem Harnvolumen)
Ca-Oxalat	gesteigerte Produktion oder Absorption von Oxalat gesteigerte Absorption oder Mobilisierung von Ca^{2+}	verminderte Ausscheidung von Phosphat oder Zitrat (Kalziumbinder) oder Pyrophosphat
Ca- CO_3 - PO_4 Mg- NH_4 - PO_4	gesteigerte Absorption oder Mobilisierung von Kalziumphosphat	alkalischer Urin (Harnwegsinfekte), Zitratmangel
Harnsäure	Überproduktion von Harnsäure	saurer Urin
Natriumurat	Überproduktion von Harnsäure	alkalischer Urin
Zystin	renaler Resorptionsdefekt	saurer Urin
Xanthin	gestörter Abbau	

* Produktion im Stoffwechsel, Absorption im Darm oder Mobilisierung aus dem Knochen

Abbildung 26: Häufigste Ursachen von Nierensteinen
 Die meisten Nierensteine (ca. 80%) enthalten Kalziumoxalat, ca. 30% Kalzium-Magnesium-Phosphat.
 10% Harnsäure, nur wenige Zystin oder Xanthin.

(nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 651)

„Transportdefekte können die renale Na^+ , $(\text{HCO}_3)^-$, Glukose und Aminosäureresorption sowie die renale H^+ Sekretion beeinträchtigen.

Wirkung von Diuretika: Die renale Kochsalz- und Wasserausscheidung kann durch Diuretika gesteigert werden. Diuretika können ihre Wirkung dabei auf unterschiedliche Weise entfalten:

1. Hemmung der Karboanhydrase,
2. Hemmung des Na^+ , K^+ , 2Cl^- Kotransports,
3. Hemmung des NaCl Kotransports,
4. Hemmung der Na^+ Kanäle,
5. Hemmung der Mineralokortikoidrezeptoren,
6. Steigerung der Wasser- und Elektrolytausscheidung über osmotisch aktive Substanzen.
7. Osmotische Diurese entsteht auch bei herabgesetztem oder überfordertem Transport von Glukose oder HCO_3^- .

Eine gestörte Ausscheidung von Wasser und/oder schlecht löslichen Substanzen kann zum Ausfallen dieser Substanzen (Urolithiasis) führen. Dies geschieht bei Übersättigung des Urins, wodurch vor allem Kalziumoxalat, Kalziumphosphat, Harnsäure oder Zystein ausfallen können“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 652).

„Die Niere ist normalerweise gut mit Sauerstoff versorgt; sie ist zur Glukoneogenese befähigt und baut Aminosäuren um“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 652).

„Stoffwechsel und biochemische Leistungen der Niere: Aufgrund ihrer weit überdurchschnittlichen Durchblutung verbraucht die Niere nur einen Bruchteil des angebotenen O_2 . Der größte Teil davon wird für die tubuläre Na^+ Resorption eingesetzt.

Weitere Stoffwechselleistungen der Niere sind:

1. Der proximale Tubulus verbrennt für die Energiegewinnung vorwiegend Fettsäuren.
2. Aminosäuren und Laktat werden für die Glukoneogenese verwendet.
3. Die Niere baut filtrierte Proteine ab.
4. Sie ist bei der Inaktivierung von Peptidhormonen und Steroidhormonen beteiligt und kann auch Xenobiotika unschädlich machen“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 653).

„Die Niere baut Hormone ab und entgiftet einige Fremdstoffe. Ihrer Aufgabe als zentrales Organ in der Regulation des Salz-Wasser-Haushaltes kann die Niere nur gerecht werden, wenn ihre Partialfunktionen präzise kontrolliert werden. Mehrere

intrarenale homöostatische Mechanismen regulieren glomeruläre Filtration und tubulären Transport“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 653).

„Glomeruläre Filtration und tubulärer Transport werden durch Blutdruck, Nervensystem und Hormone reguliert“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 654).

„Regulation distal-tubulärer Na⁺-Resorption: Distal-tubuläre Na⁺ Resorption und K⁺ Sekretion sind eng aneinandergelockt. Beide werden vor allem durch Mineralokortikoide reguliert“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 655).

„Regulation der Nierenfunktion: Glomeruläre Filtration und tubulärer Transport werden durch verschiedene intrarenale und extrarenale Mechanismen reguliert. Intrarenale Mechanismen sind:

1. glomerulotubuläre Balance,
2. tubuloglomeruläre Rückkopplung,
3. Autoregulation,
4. Nierenschwelle,
5. Ca⁺² Rezeptor,
6. Hemmung der parazellulären Resorption (durch Ca⁺²),
7. Regulation intrazellulärer Konzentrationen (H⁺, K⁺ und Phosphat).

Extrarenale Mechanismen sind:

1. Blutdruck (Na⁺-Ausscheidung),
2. sympathische Nerven,
3. Hormone und Mediatoren“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 655 f.).

„Die Niere regelt über die selbst gebildeten Signalstoffe Kalzitriol, Urodilatin, Kinine, Prostaglandine und Klotho ihre eigene Funktion. Die renal gebildeten Hormone beeinflussen aber auch extrarenale Funktionen“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 658).

„Die Niere bildet verschiedene Hormone bzw. humoral wirksame

Faktoren mit unterschiedlichen Funktionen:

1. Erythropoietin zur Stimulation der Erythropoese,
2. Thrombopoietin zur Stimulation der Thrombopoese,
3. Kalzitriol zur Retention von Ca⁺² und Phosphat,
4. Klotho, das die renale Kalziumresorption fördert, die renale Phosphatresorption hemmt, die Bildung von 1,25(OH)₂D₃ mindert und Alterungsprozesse verzögert
5. Urodilatin zur Steigerung der renalen Na⁺ Ausscheidung,
6. lokal wirksame Mediatoren wie Prostaglandine und Kinine,

7. Renin, ein Enzym, das die Bildung von Angiotensin induziert und damit in die Blutdruckregulation eingreift“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 659).

„Wichtigster Parameter der Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 660).

„Die Clearance von sezernierten Substanzen kann den renalen Blutfluss erreichen“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 663).

„Wichtige Messparameter der Nierenfunktion sind die glomeruläre Filtrationsrate, der renale Plasmafluss und die fraktionelle Ausscheidung einzelner Substanzen. Viele Substanzen werden durch sättigbare Transportprozesse resorbiert oder sezerniert, die durch Affinität und Transportmaximum (bzw. Nierenschwelle) charakterisiert werden“ (Florian Lang, in: Schmidt 2011: 663).

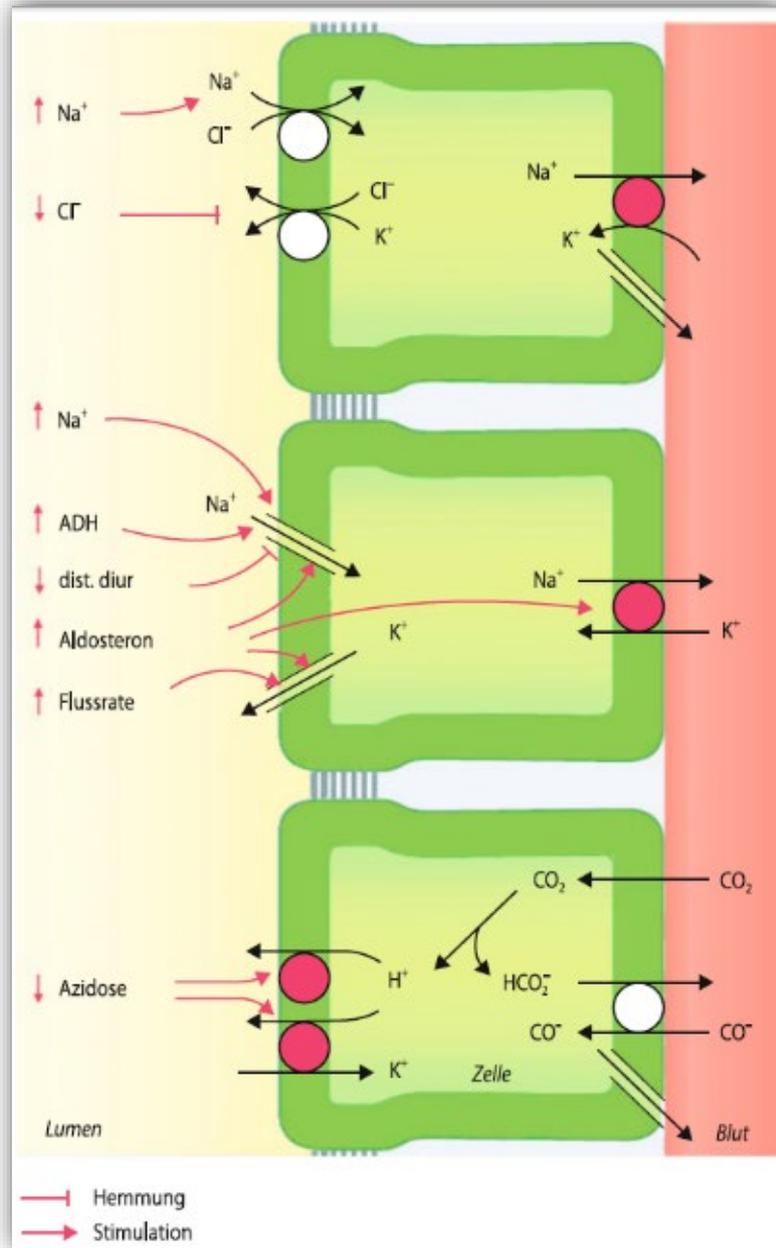


Abbildung 27: Faktoren, welche die distal-tubuläre K^+ Sekretion beeinflussen: Die K^+ Ausscheidung wird gesteigert (Pfeile nach oben) durch vermehrtes distal-tubuläres Na^+ Angebot, durch ADH, Aldosteron und gesteigerte distal-tubuläre Flussrate. Die K^+ Ausscheidung wird herabgesetzt (Pfeile nach unten) durch gesteigertes distal-tubuläres Angebot von Cl^- , distale Diuretika und Azidose.

(nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 655)

1. Zusammenfassende Inhalte und Aufbau vorliegender Arbeit

Diese Arbeit wird wie folgt aufgebaut und gegliedert:

Kapitel I: Im diesem ersten Kapitel folgt den theoretischen Teil der Arbeit: Nierengegenstrommechanismus der Henle-Schleife wird beschrieben (1.1 *Einleitung*). Danach werden das Abstrakt, die Problemstellung, das Material, die Methode und Zielsetzung sowie die Ergebnisse dargestellt. Es folgt eine Danksagung (1.2 *Zusammenfassende Inhalte vorliegender Arbeit*).

Kapitel II: Das ist der praktische Teil vorliegender Arbeit: Die mathematische Betrachtung des Nierengegenstrommechanismus der Henle-Schleife wird modelliert mit Computersimulation ausgearbeitet (*Mathematische Betrachtung des Gegenstrommechanismus der Henle-Schleife und Numerische Lösungsverfahren mit dem Gauß-Verfahren, dem expliziten Euler-Verfahren sowie mit dem Runge-Kutta-Einschrittverfahren*). Die drei Verfahren werden mit einander verglichen. Zum Schluss werden die Literaturquellen zum Thema vorgestellt.

1.1 Einleitung

Der griechische Begriff νεφρός („nephros“) bedeutet *Niere*. Anatomisch und histologisch bestehen beide Nieren aus einigen Millionen Nephronen. Jedes Nephron wird in zwei Teilen gebildet:

1. Nierenkörperchen
2. Nierenkanälchen

Die Nierenkanälchen sind an den Nierenkörperchen festgebunden.

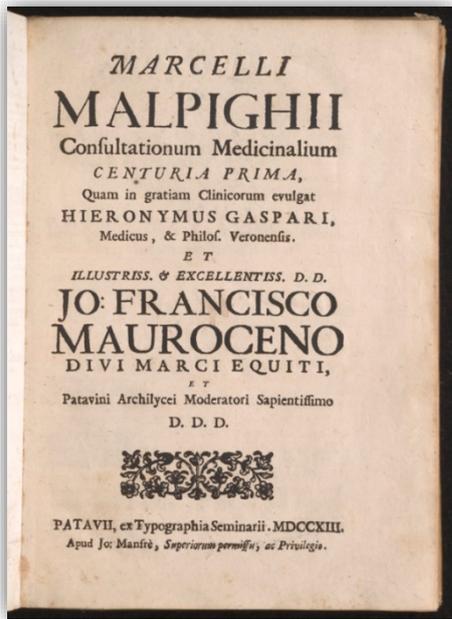
Das Nierenkörperchen wird aus dem Lateinischen *Corpusculum renale* übersetzt (und auch in der Medizin ebenso genannt). Auch wird es *Malpighi-Körperchen* geheißen. Denn Marcello Malpighi (1628 – 1694) ein italienischer Anatom war und u. a. das Nierenkörperchen als Erster beschrieb.



Abbildung 28: Macello Malpighi auf einer italienischen Postmarke.

Quelle (Zugriff am 19.02.2016):

<http://i.colnect.net/images/f/174/125/Famous-Italians--Marcello-Malpighi.jpg>



Das Nierenkörperchen filtert den Primärharn des Blutes. Deswegen bezeichnet man es Ultrafiltrat. Anatomisch und histologisch ist es etwa kugelförmig mit einem Radius von rund 0,2 mm und liegt in der Nierenrinde.

Das Nierenkörperchen besteht aus einem *Glomerulus*¹. Eine doppelwandige Kapsel (genannt *Bowman-Kapsel*)² umgibt das Nierenkörperchen. Das Gesamte Systemgebilde stellt die Blut-Harn-Schranke auf.

Abbildung 29: Das medizinische Hauptwerk von Malphghi „Confultationum medicinalium“.

Quelle: http://exhibits.hsl.virginia.edu/treasures/files/2011/12/R128_7_M2_1713_title_big.jpg
(Zugriff am 19.02.2016)

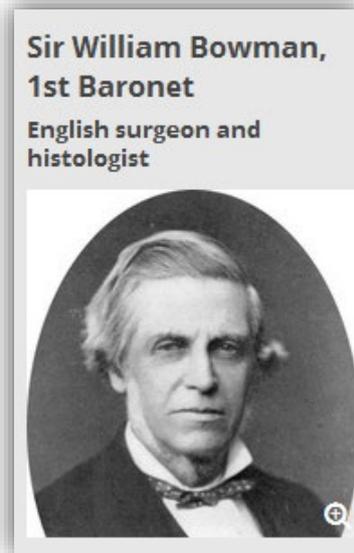


Abbildung 30: Sir William Bowman, der Entdecker der nach ihm benannten doppelwandigen Kapsel (Bowman-Kapsel).

Quelle: <http://www.britannica.com/biography/Sir-William-Bowman-1st-Baronet>
(Zugriff am 19.02.2016)

¹ Der Begriff *Glomerulus* stammt aus dem Lateinischen *Glomus* und bedeutet *Knäuel*. Deshalb weil ein *Glomerulus* aus einem fadenartigen Knäuel (kapillares Gefäßknäuel) besteht.

² Sir William Bowman (1816 – 1892): Britischer Anatom und Entdecker der nach ihm benannten doppelwandigen Kapsel (*Bowman-Kapsel*).

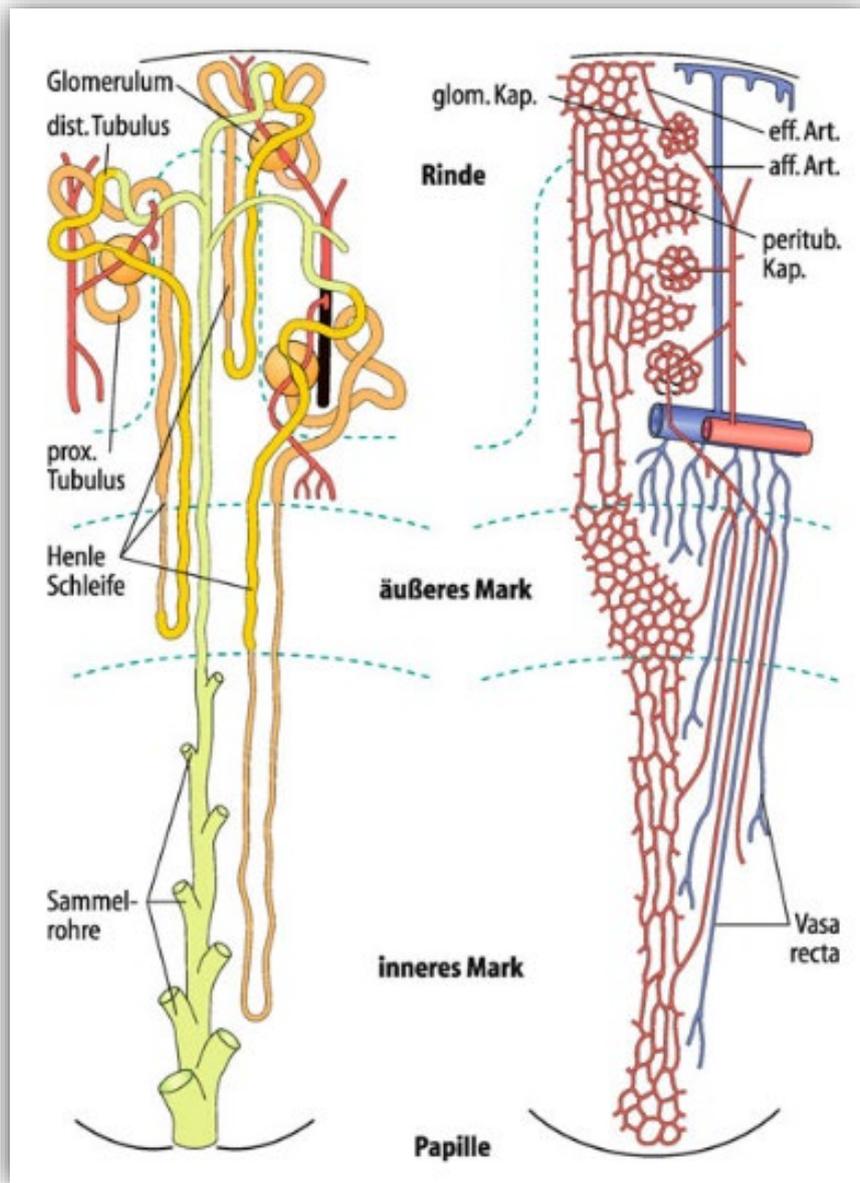


Abbildung 31: Strukturelle Organisation der Niere (Schmidt 2011: 630)
Links: Dargestellt sind drei Nephrone und das Sammelrohrsystem. Oberflächliche Nephrone haben kurze Henle-Schleifen, tiefe (juxtamedulläre) Nephrone dagegen lange Schleifen, die bis ins innere Mark reichen. An die Glomerula schließen sich die proximalen Tubuli, die Henle-Schleifen und die distalen Tubuli an, die über die Verbindungsstücke in das Sammelrohrsystem münden.
Rechts: Anordnung der Gefäße in der Niere: Aus den Aa. interlobulares gehen afferente Arteriolen ab, die in das glomeruläre Kapillarknäuel münden. Von hier wird das Blut über efferente Arteriolen in das peritubuläre Kapillarnetz geleitet. Beachte, dass efferente Arteriolen juxtamedullärer Glomerula in markwärts ziehende Vasa recta münden. (Nach Koushanpour u. Kriz 1986)
Quelle: Schmidt, Robert F. [Hrsg.]: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Berlin, Heidelberg: Springer 2011

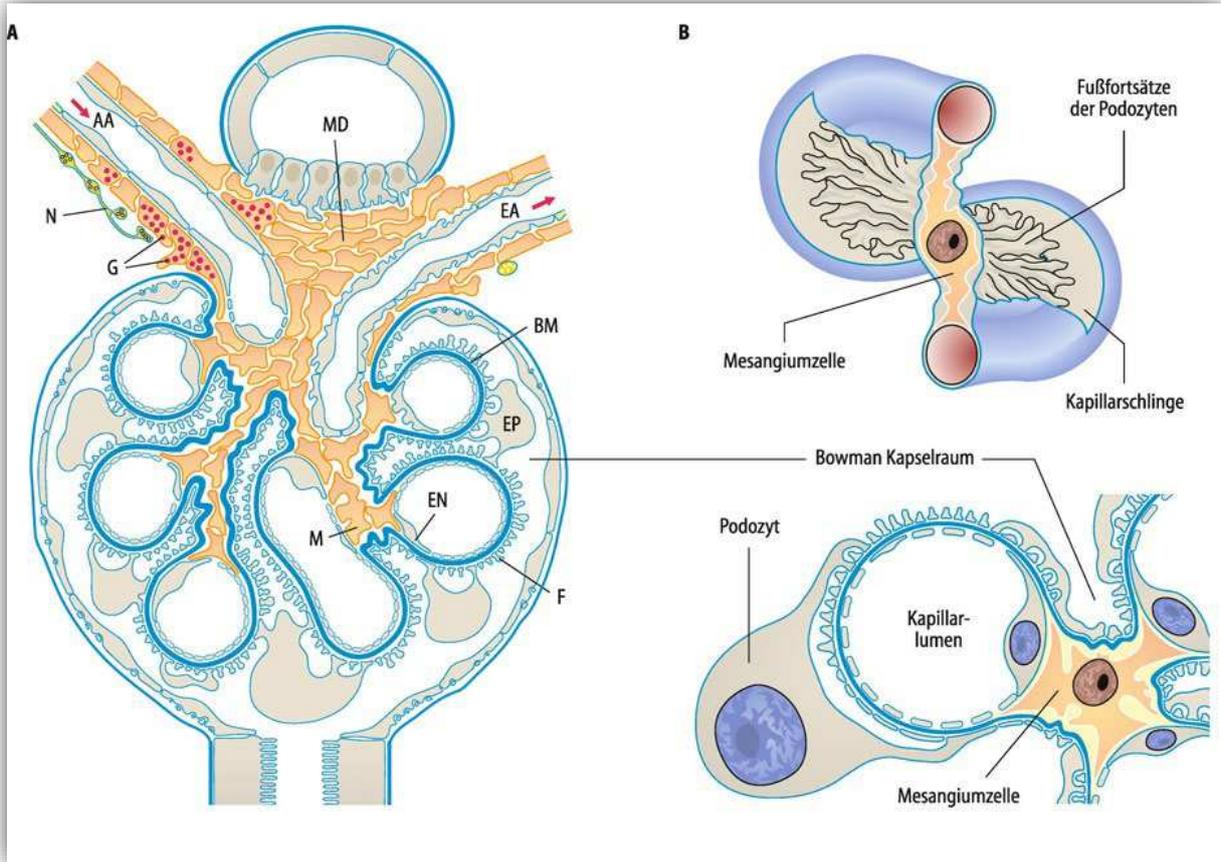


Abbildung 32: Struktur eines Glomerulus nach Florian Lang (Schmidt 2011: 630)

A Übersicht über die Struktur eines Glomerulus mit juxtaglomerulärem Apparat. Am Gefäßpol mündet die afferente Arteriole (AA), die von sympathischen Nervenfasern (N) versorgt ist und deren glatte Muskelzellen unmittelbar vor der Einmündung deutliche Granula (G) aufweisen. Es handelt sich um die reninbildenden Epitheloidzellen. Die Wand der glomerulären Kapillarschlingen besteht aus drei Schichten: den Endothelzellen (EN), der Basalmembran (BM) und den von außen angelagerten Epithelzellen (EP) mit Fußfortsätzen (F) (= Podozyten). Die rosa dargestellten Mesangiumzellen (M) befinden sich zwischen den Kapillarschlingen und als extraglomeruläres Mesangium im Winkel zwischen den Arteriolen und dem Macula-densa-Segment des distalen Tubulus (MD). Die Glomeruluskapillaren münden schließlich in eine efferente Arteriole (EA)

B Schematische Darstellung der Anordnung von intraglomerulären Mesangiumzellen und Podozyten; oben: Kapillarschlinge mit einer zentralen Mesangiumzelle, die mit Fußfortsätzen an der inneren Kurvatur der kapillären Basalmembran verankert ist und die Kurvenstruktur stabilisiert; unten: Querschnitt mit der gleichen Anordnung der zentral verankerten Mesangiumzelle und den peripher angelagerten Fußfortsätzen der Podozyten. Auch die Podozytenanordnung stabilisiert die Kapillarschlinge und wirkt einer druckpassiven Dehnung entgegen

Quelle: Schmidt, Robert F. [Hrsg.]: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Berlin, Heidelberg: Springer 2011

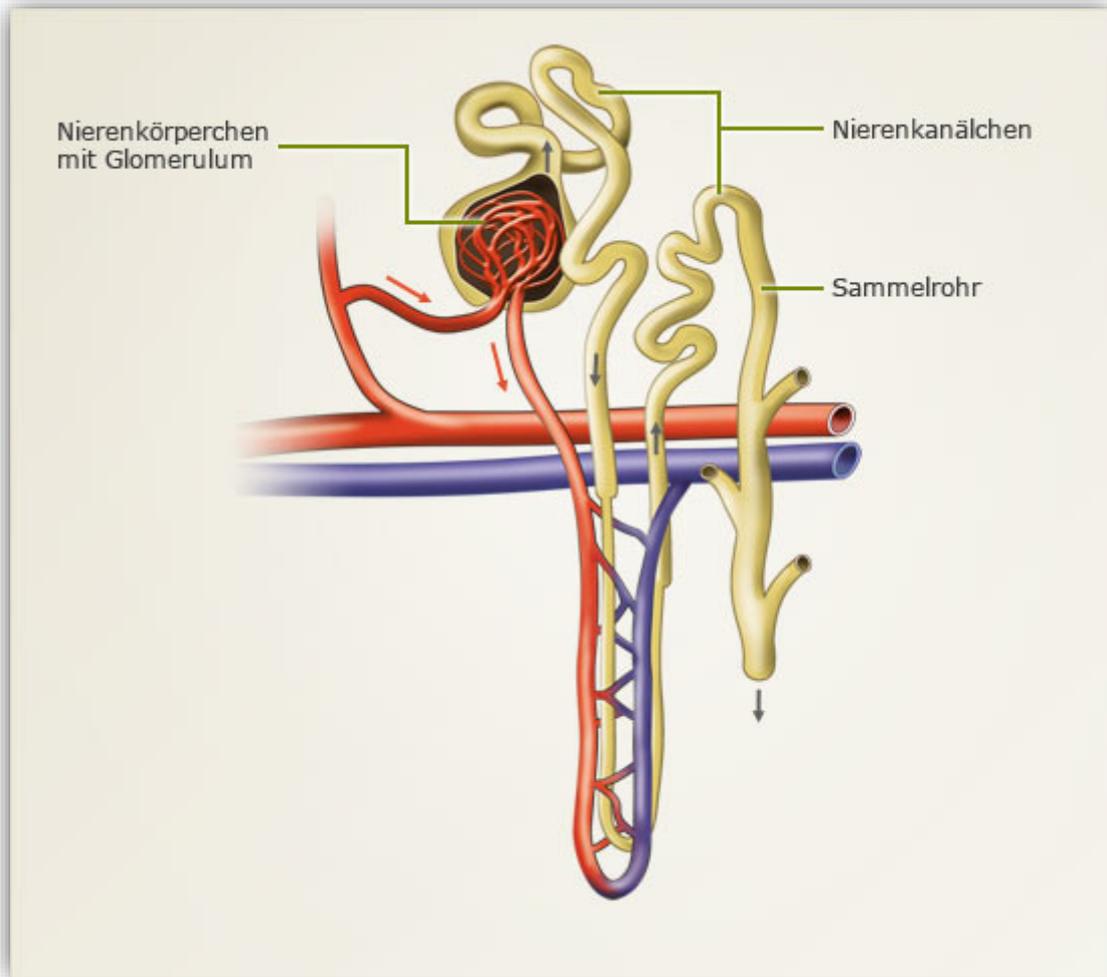


Abbildung 33: Jedes Nephron wird in zwei Teilen gebildet

1. *Nierenkörperchen*
2. *Nierenkanälchen*

Quelle: <http://www.transplantation-verstehen.de/organe/niere/einleitung/aufbau-und-funktion.html> (Zugriff am 23.11.2015)

Die Unterteilung des Nierenkanälchens:

1. Tubulus proximalis
2. Intermediärtubulus oder Tubulus attenuatus
3. Tubulus distalis³

Histologisch besteht die Henle-Schleife aus dieser Unterteilung des Nierenkanälchens.

Die Funktion der Niere ist die Regulation der Zusammensetzung vieler Substanzen des Blutplasmas. In dieser Arbeit wird eine mathematische Modellierung der Na⁺ Regulation betrachtet.

Der deutsche Arzt, Friedrich Gustav Jakob Henle (1809 – 1885) entdeckte „die später nach ihm benannten Henle-Schleife in der Niere“⁴. Das Nephron besteht aus dem Nierenkörperchen, (Bowman-Kapsel) und die drei (oben) auflisteten Tubuli.



Abbildung 34: Friedrich Gustav Jakob Henle

Quelle:

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/fa/Jakob_Henle_4.jpg/235px-Jakob_Henle_4.jpg (Zugriff am 19.02.2016)

³ Das Adjektiv distal stammt aus dem Lateinischen *distare* und bedeutet *sich entfernen* oder *entfernt sein*. In der Anatomie (Medizin) wird dieser Begriff *von der Körpermitte oder Körperzentrum entfernt* betrachtet.

Siehe:

<https://de.wikipedia.org/wiki/Distal> (Zugriff am 19.02.2016).

https://de.wikipedia.org/wiki/Anatomische_Lage-_und_Richtungsbezeichnungen (Zugriff am 19.02.2016).

⁴ https://de.wikipedia.org/wiki/Jakob_Henle (Zugriff am 25. Oktober 2015).

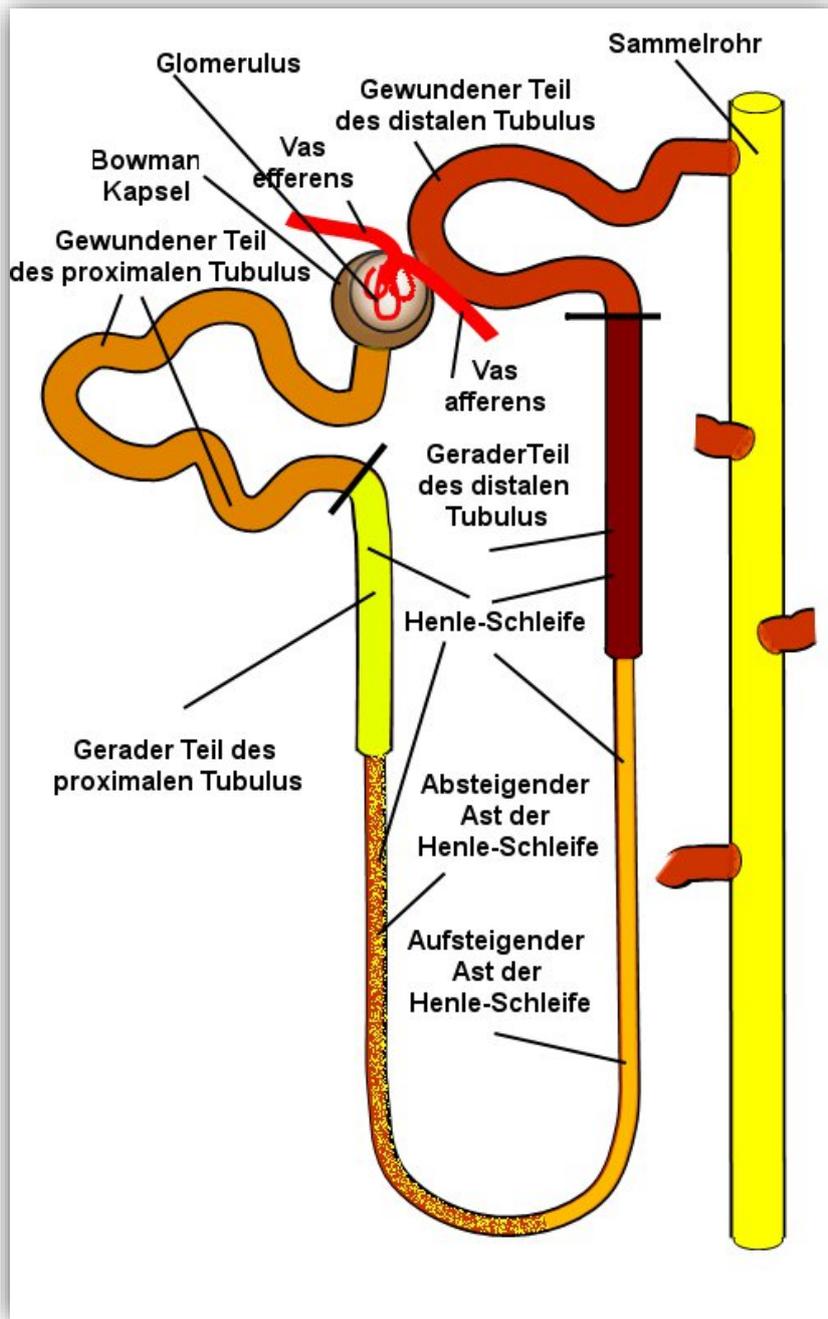


Abbildung 35: Die Henle-Schleife
Quelle: <http://www4.ncsu.edu/~msolufse/Renal.pdf>
(Zugriff am 30.01.2016)

Henle-Schleife liegt im Medulla renalis (Nierenmark). Sie wird „Schleife“ genannt, da sie ein „U-förmiges Rohr“ aufweist und ein Teil des renalen Tubulussystems darstellt (Abb. 35 – 36). Die Henle-Schleife besteht aus zahlreichen Anteilen des renalen Tubulussystems und sie wird deshalb ein funktionelles System betrachtet.

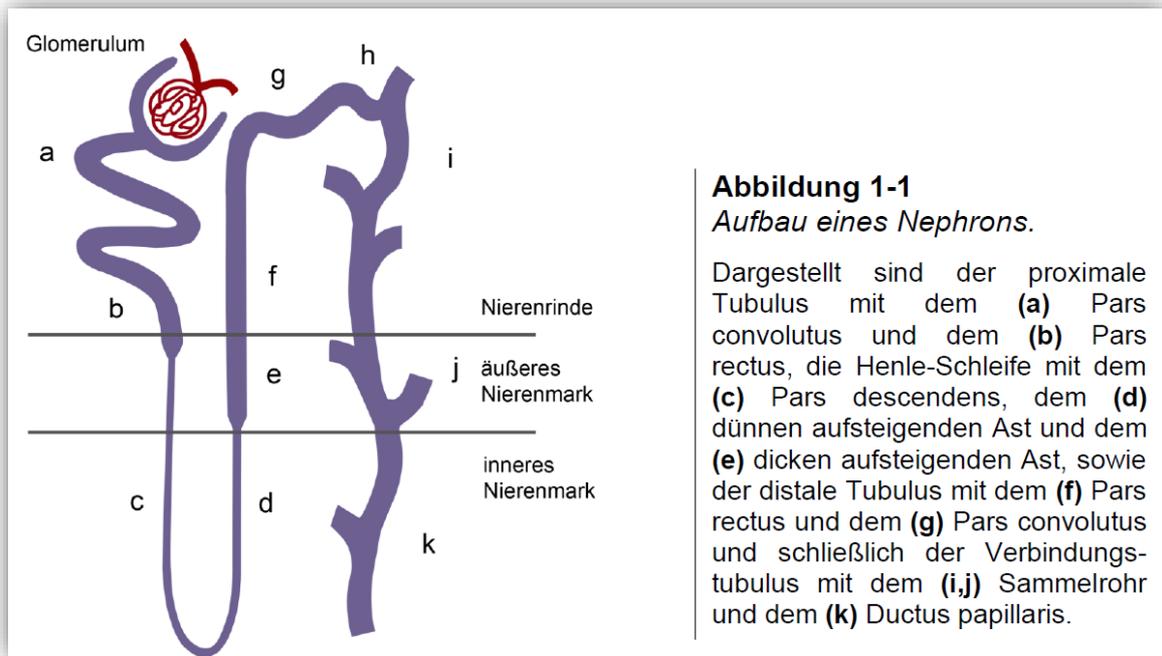


Abbildung 1-1
Aufbau eines Nephrons.

Dargestellt sind der proximale Tubulus mit dem (a) Pars convolutus und dem (b) Pars rectus, die Henle-Schleife mit dem (c) Pars descendens, dem (d) dünnen aufsteigenden Ast und dem (e) dicken aufsteigenden Ast, sowie der distale Tubulus mit dem (f) Pars rectus und dem (g) Pars convolutus und schließlich der Verbindungstube mit dem (i, j) Sammelrohr und dem (k) Ductus papillaris.

Abbildung 36: Aufbau eines Nephrons nach Lea Elisabeth Haisch

Dissertation (Haisch 2010: 14)

Quelle (Zugriff am 19.02.2016):

[http://www.diss.fu-](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf)

[berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf)

„In beiden distalen Tubulus wird dem Harn NaCl entzogen und ins Nierenmark abgegeben, wo das NaCl über die Kapillaren wieder in den Blutkreislauf gelangt. Hier findet ein aktiver Transport über Ionenkanäle statt: Na⁺ wird aktiv heraustransportiert, Cl⁻ wandert passiv nach“⁵ (Abb. 35 – 36).

⁵ <http://www.bionity.com/de/lexikon/Nephron.html> (Zugriff am 30.01.2016).

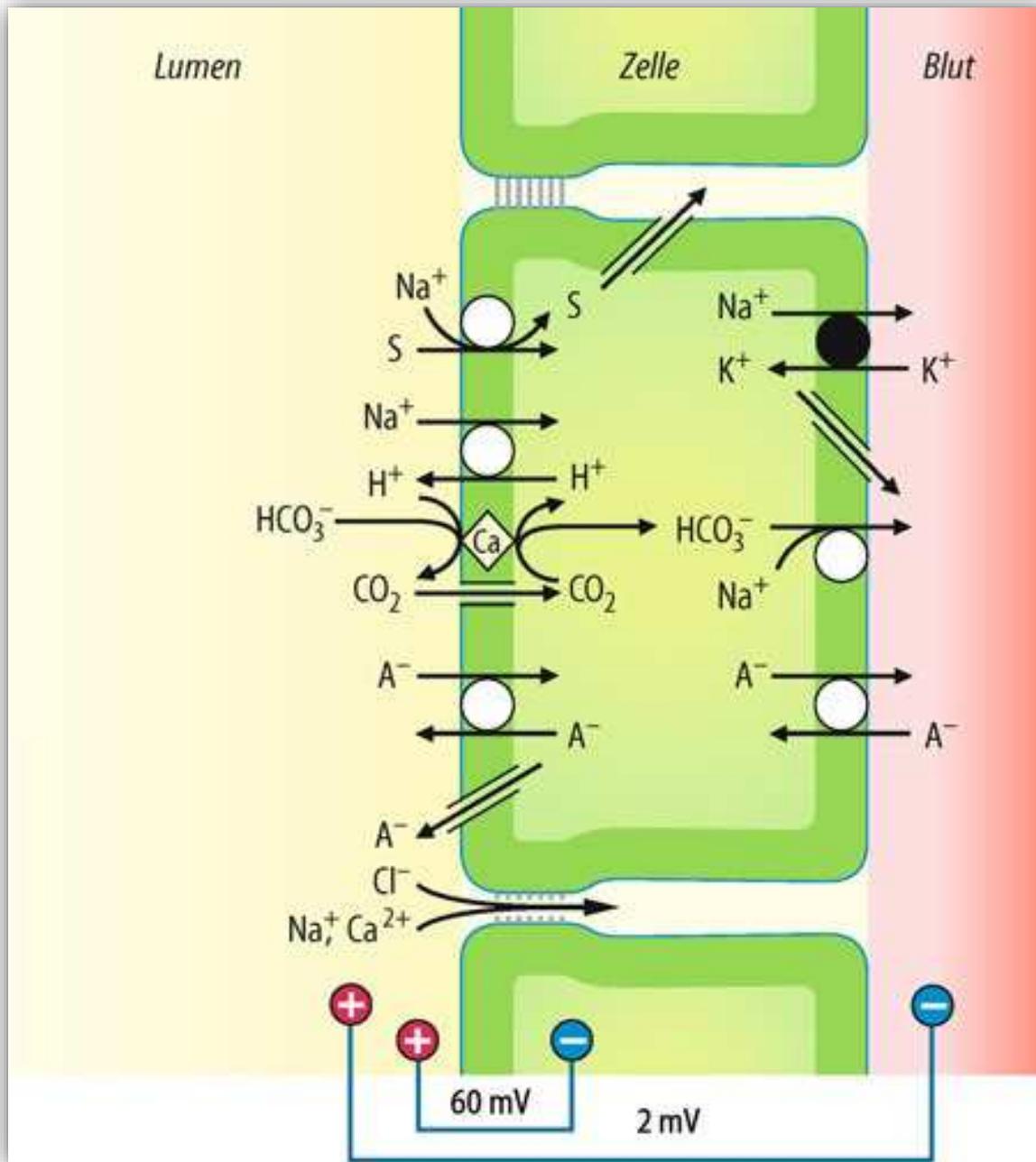


Abbildung 37: Transportprozesse im proximalen Tubulus

Ca Karboanhydrase (es existiert sowohl ein intrazelluläres als auch ein extrazelluläres Enzym).

S Substrat (es existieren eine ganze Reihe von Symportern mit Na⁺, z. B. mit Glukose, Galaktose, verschiedenen Aminosäuren, Laktat, Phosphat, Sulfat).

A⁻ Anionen (Cl⁻, HCO₃⁻ und organische Säureanionen).

Transportprozesse für organische Kationen sind nicht eingezeichnet.

(nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 640)

„Funktionell betrachtet wird die Henle-Schleife untergliedert in einen dünnen absteigenden Schenkel (Intermediärtubulus) und einen dicken aufsteigenden Schenkel (Pars recta)⁶ des distalen Tubulus“⁷ (Abb. 35 – 36).

„Die Funktion der Henle-Schleife besteht in der Harnkonzentrierung mittels transzellulärer Wasserrückresorption im Bereich des absteigenden dünnen Schenkels. Dieser ist im Gegensatz zu den wasserdichten epithelialen Schlussleisten des aufsteigenden dicken Schenkels wasserdurchlässig.

Initiiert wird die Wasserresorption durch einen Na^+Cl^- Konzentrationsgradienten zwischen Interstitium und Primärharn des absteigenden dünnen Schenkels. Dieser Gradient wird durch epitheliale Transportmechanismen des dicken aufsteigenden Schenkels erzeugt.

Über basale Natrium-Kalium-ATPasen des Epithels werden aktiv intrazelluläre Natriumionen ins Interstitium gepumpt. Hierdurch entsteht ein Natriumgradient zwischen Lumen und Intrazellularraum, der passiv Natriumionen über einen Natrium-Kalium-2-Chlorid-Symporter (NKCC2) der apikalen (lumenseitigen) Zellmembran in die Zellen schleust. Die intrazellulär anfallenden Cl^- verlassen die Zelle durch einen basalen Kanal, ebenfalls ins Interstitium.

Der Natrium-Kalium-2-Chlorid-Symporter (NKCC2) des dicken aufsteigenden Teils der Henle-Schleife lässt sich selektiv mittels Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) hemmen. Hierdurch wird der Wasserresorptionsmechanismus zu Gunsten der Diurese unterbunden.

Bedingt durch einen Gendefekt kann eine Fehlexpression von NKCC2 vorliegen, die einen renalen Salzverlust mit gesteigerter Diurese zur Folge hat (antenatales Bartter-Syndrom)⁸

(vgl. auch Nowack et al., 2009: 1 ff.; Schmidt, 2011: 630 ff.; Sobotta, 2011: 165 ff.)⁹.

⁶ Der lateinische Begriff *pars* bedeutet *Teil*.

⁷ Dr. Med. Ostendorf, Norbert, in: <http://flexikon.doccheck.com/de/Henle-Schleife> (Zugriff am 30.01.2016).

⁸ Ebd.

⁹ Vgl. http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000002839/1_Kapitel1.pdf;hosts= (Zugriff am 29.01.2016).

Vgl. <http://www.gesundheit.de/lexika/medizin-lexikon/gegenstromprinzip> (Zugriff am 29.01.2016).

Vgl. <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/niere/46429> (Zugriff am 29.01.2016).

Vgl. <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/IX.4.htm> (Zugriff am 29.01.2016).

Folgende Tabelle vergleicht deutsche Bezeichnungen, die Bezeichnungen nach den *Nomina anatomica*, weitere Einteilungen, internationale Abkürzungen und die anatomische Lage.

	Anatomische Bezeichnung	Weitere Bezeichnungen	International	Anatomische Lage	Physiologie	Histologie
Hauptstück	Proximaler Tubulus, Pars convoluta	Proximales Konvolut	Proximal Convoluted Tubule (PCT)	Rinde	Resorption großer Mengen u. a. von Na ⁺ , Glukose, Bicarbonat und Aminosäuren durch Na ⁺ gekoppelte Symporter (Glukose) bzw. Antporter (Bicarbonat) Resorption oder Sekretion u. a. von Harnsäure durch Anionentransporter mit Hilfe der proximalen Tubuluszellen	hoher Bürstensaum, deutliches Lumen, hohe Dichte an Mitochondrien
	Proximaler Tubulus, Pars recta		Proximal Straight Tubule (PST)	Oberflächliche Nephrone: Markstrahlen Mittlere Nephrone: Markstrahlen, Außenstreifen äußeres Mark Juxtamedulläre Nephrone: Außenstreifen äußeres Mark		
Überleitungsstück	Intermediärtubulus, Pars descendens	Absteigender dünner Teil (Schenkel) der Henle-Schleife, Pars descendens tubulus attenuatus	Descending Thin Limb (DTL)	Oberflächliche Nephrone: Markstrahlen Juxtamedulläre und mittlere Nephrone: Innenstreifen äußeres Mark, inneres Mark	Konzentrierung des Harns mithilfe des Gegenstromprinzips	flaches Epithel
	Intermediärtubulus, Pars ascendens	Aufsteigender dünner Teil (Schenkel) der Henle-Schleife, Pars ascendens tubulus attenuatus	Ascending Thin Limb (ATL)	Inneres Mark, nur bei juxtamedullären Nephronen vorhanden		
Mittelstück	Distaler Tubulus, Pars recta	Dicker aufsteigender Teil (Schenkel) der Henle-Schleife	Thick Ascending Limb (TAL)	Oberflächliche Nephrone: Markstrahlen, Übergang Rinde Juxtamedulläre und mittlere Nephrone: Äußeres Mark, Übergang Rinde	Konzentrierung des Harns mithilfe des Gegenstromprinzips	kubisches, einheitliches Epithel, runde Zellkerne, große Mitochondrien
	Distaler Tubulus, Pars convoluta	Distales Konvolut, früh-distaler Tubulus	Distal Convoluted Tubule (DCT)	Rinde		
Sammelrohr	Verbindungstubulus	Spät-distaler Tubulus	Connecting Tubule (CNT)	Rinde, Übergang Markstrahlen	Konzentrierung des Harns durch Wasserentzug ADH-abhängig	kubisch bis prismatische Zellen, Schaltzellen und Hauptzellen, heterogen, großes Lumen
	Sammelrohr		Collecting Duct (CD)	Beginn oben in Markstrahlen, verläuft durchs ganze Mark bis zur Papille		

Abbildung 38: Das Tubulussystem
Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Nephron> (Zugriff am 29.01.2016)

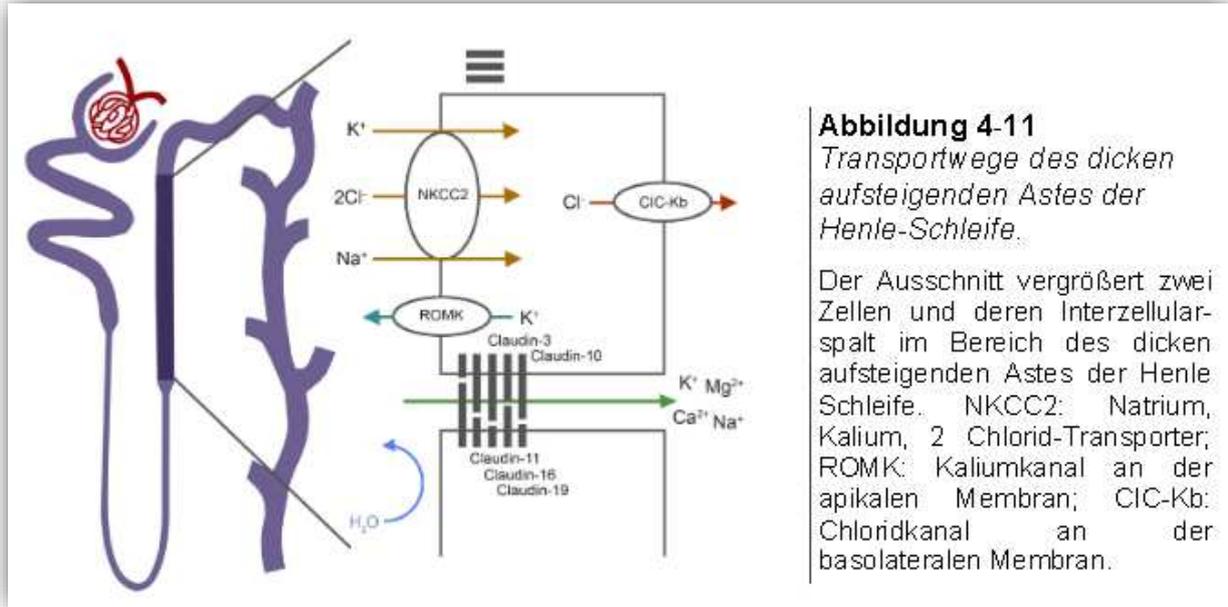


Abbildung 39: Transportwege nach Lea Elisabeth Haisch
Dissertation (Haisch 2010: 18)

Quelle (Zugriff am 19.02.2016):

[http://www.diss.fu-](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf)

[berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf)

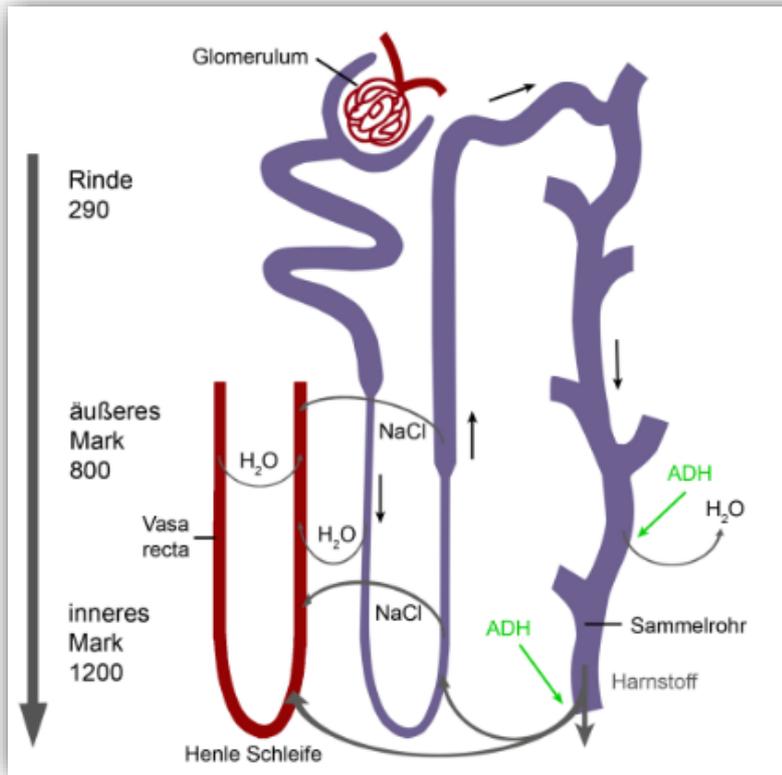


Abbildung 1-4

Das Gegenstromprinzip

Die Wasserresorption ist durch halbrunde Pfeile gekennzeichnet, die Resorption von NaCl durch geschwungene Pfeile. Die Prozesse unter ADH-Kontrolle sind durch grüne Pfeile markiert. Der linke äußere Pfeil zeigt die Veränderung der Osmolarität von der Rinde zum inneren Mark in mosmol/kg H₂O.

*Abbildung 40: Gegenstromprinzip nach Lea Elisabeth Haisch
Dissertation (Haisch 2010: 17)*

Quelle (Zugriff am 19.02.2016):

[http://www.diss.fu-](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf)

[berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf)

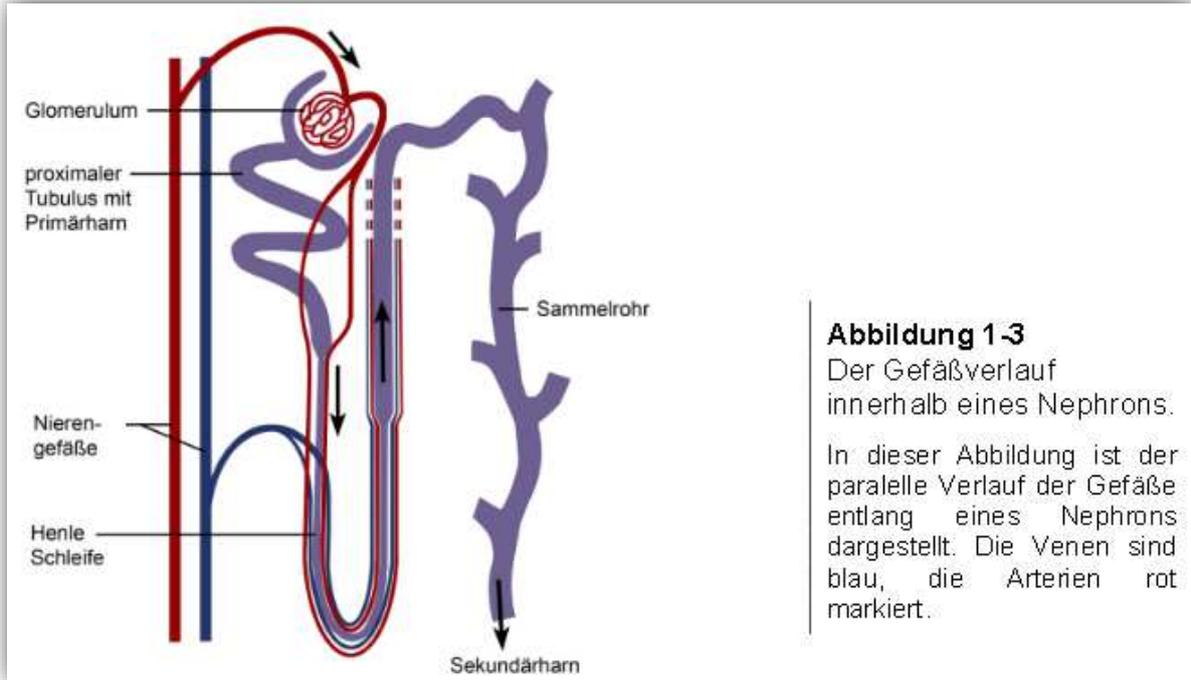


Abbildung 1-3

Der Gefäßverlauf innerhalb eines Nephrons.

In dieser Abbildung ist der parallele Verlauf der Gefäße entlang eines Nephrons dargestellt. Die Venen sind blau, die Arterien rot markiert.

Abbildung 41: Gefäßverlauf nach Lea Elisabeth Haisch

Dissertation (Haisch 2010: 16)

Quelle (Zugriff am 19.02.2016):

[http://www.diss.fu-](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf)

[berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf)

„Renale Regulation: Die Niere übernimmt außerdem viele wichtige Aufgaben bei der Regulation des Elektrolyt-, Wasser-, Mineral- und Säure-Basen-Haushaltes:

1. Über die Wasser- und NaCl-Ausscheidung kontrolliert die Niere Volumen und Elektrolytzusammensetzung des Extrazellulärraums.
2. Über das Plasmavolumen reguliert die Niere den Blutdruck.
3. Die Niere beeinflusst auch über Bildung von Prostaglandinen, Kininen, Urodilatin und Renin den Blutdruck.
4. Über ihren Einfluss auf die Plasmakonzentration von Kalzium und Phosphat steuert die Niere deren Einlagerung in die Knochengrundsubstanz (Mineralisierung des Knochens).
5. Dabei bildet sie selbst Kalzitriol, ein Hormon, das in die Regulation des Mineralhaushaltes eingreift. Über die H^+ und $(HCO_3)^-$ Ausscheidung wirkt sie

bei der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes mit. Ferner scheidet sie H^+ als NH_4^+ aus, das sie aus Glutamin gewinnt.

Das nach Desaminierung von Glutamat übrige Kohlenstoffskelett baut sie zu Glukose auf (Glukoneogenese)¹⁰.

„Der dünnwandige aufsteigende Teil der Henle-Schleife ist umgekehrt wasserundurchlässig, lässt aber Harnstoff passieren.

Im dickwandigen aufsteigenden Teil der Schleife können weder Wasser noch Harnstoff durchtreten. Dieser Teil transportiert wieder Salze.

Über die apikale Membran werden 20-30% der filtrierten Kochsalzmenge mittels $Na^+/K^+/2Cl^-$ Kotransport (NKCC2) resorbiert.

Kalium wird über eine (funktionell gekoppelte) K-Permease (ROMK: Renal Outer Medullary Potassium (K) channel) in den Tubulus zurückbefördert und steht für weiteren Kotransport zur Verfügung ("Kalium-Recycling").

Außerdem steht ein Na^+/H^+ Austauscher (NHE3, E für exchanger) zur Verfügung.

Über die basolaterale Membran wird (mittels Na^+/K^+ Pumpe) Natrium in Richtung Blut und Kalium in die Zelle transportiert, sowie Cl^- über eine Chlorid-Permease Richtung Blut transportiert.

Zusätzlich stehen eine Kaliumpermease sowie ein $Cl^-/(HCO_3)^-$ Austauscher zur Verfügung.

Außerdem gelangt Natrium parazellulär aus dem Tubulus ins Interstitium.

Das Lumen ist positiv aufgeladen (+15 mV). Das unterstützt die parazelluläre Auswärtsbewegung von Natrium (25%), Kalzium (25% des insgesamt resorbierten Ca^{+2}) und Magnesiumionen (70% des insgesamt resorbierten Mg^{+2}). Dabei wird die Durchlässigkeit der Schlussleisten (tight junctions) für Magnesium durch Paracellin-1 (ein Claudin) gewährleistet. Mutationen dieses Proteins führen zu Hypomagnesiämie¹¹.

1.2 Zusammenfassende Inhalte der Arbeit

Das Abstrakt, die Problemstellung, das Material, die Methode und Zielsetzung sowie die Ergebnisse werden dargestellt.

¹⁰ Lang, Florian in: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie (Kapitel 29, Niere). Schmidt, Robert F. [Hrsg.], Berlin, Heidelberg: Springer 2011.

¹¹ Univ.-Prof. Dr. Hinghofer-Szalkay, Helmut (Autor).

Quelle: <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/IX.4.htm> (Zugriff am 30.01.2016).

1.2.1 Überblick

„Die Blutreinigungsverfahren kommen bei Versagen der Nierenfunktion zum Einsatz. Sie sollen die Funktion der Nieren möglichst weitgehend ersetzen. Dies bedeutet die Entfernung von aufgenommenen oder vom Körper gebildeten Stoffen, die sonst überwiegend oder ausschließlich über die Niere ausgeschieden werden“ (Nowack et al., 2009: 1).

Die Niere ist ein wesentliches Ausscheidungsorgan im menschlichen Körper. Sie reguliert nicht nur den Blutdruck, sondern sie stellt die Mineralisierung des Knochens ein und legt den Elektrolyt-, Wasser-, Mineral- sowie den Säure-Basen-Haushalt fest. Die Niere fasst einige Millionen Nephronen. Jedes Nephron besteht aus einem Glomerulum und einem Tubulusapparat. Das Blutplasma¹² ist der flüssige Bestandteil des Blutes und wird „im Glomerulum abfiltriert, aus der während der Passage durch das Tubulussystem Urin entsteht“¹³ (Lang 2011: 630).

„Im histologischen Präparat zeigen die verschiedenen Tubulusanteile der Henle-Schleife Unterschiede in ihrer Lumenweite und ihrer Zellmorphologie:

1. Proximaler Tubulus: Das Epithel des proximalen ist isoprismatisch mit apikalem Bürstensaumbesatz und basaler Streifung. Die Epithelzellen sind eosinophil, Zellgrenzen sind nicht zu erkennen. Das Lumen erscheint im Längsschnitt verwaschen.
2. Intermediärtubulus: Die Epithelzellen der Intermediärtubuli sind abgeplattet, das Lumen ist kapillarähnlich eng.
3. Distaler Tubulus: Das Epithel des distalen Tubulus ist insgesamt flacher als das des proximalen Tubulus. Es besitzt keinen Bürstensaum. Die Zellkerne sind abgeplattet (linsenförmig).

Bei der Strukturdiagnostik ist zudem die Lokalisation der einzelnen Tubulusanteile zu berücksichtigen:

1. Die Partes rectae der proximalen Tubuli befinden sich innerhalb der Markstrahlen (Radii medullares) und dem Außenstreifen des Außenmarks.
2. Die Partes rectae der distalen Tubuli kommen ebenfalls dort vor, erstrecken sich jedoch bis in den Innenstreifen des Außenmarks.

¹² Der Begriff stammt aus dem Griechischen πλάσμα („plásma“) und bedeutet *Gebilde*.

¹³ Lang, Florian in: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie (Kapitel 29, Niere). Schmidt, Robert F. [Hrsg.], Berlin, Heidelberg: Springer 2011.

3. Die Intermediärtubuli kommen ausschließlich im Innenstreifen des Außenmarks und im Innenmark vor¹⁴.

1.2.2 Problemstellung

Wie könnte das Gegenstromprinzip der Henle-Schleife theoretisch in mathematischer Darstellung beschreiben werden?

1.2.3 Material

Zu diesem Thema wird einige Hauptliteratur¹⁵ verwendet:

- Butcher, John C.: The Numerical Analysis of Ordinary Differential Equations. Runge-Kutta and General Linear Methods. Wiley, Chichester u. a. 1987.
- Grabensee, Bernd: Nephrologie. Stuttgart [u.a.]: Thieme 2002.
- Heun: Neue Methoden zur approximativen Integration der Differentialgleichungen einer unabhängigen Veränderlichen, Z. Math. Phys., Band 45, 1900, S. 23–38 (Heun-Verfahren).
- Kutta, Martin Wilhelm: Beitrag zur näherungsweise Integration totaler Differentialgleichungen, Z. Math. Phys., Band 46, 1901, S. 435–453.
- Runge, Carl David Tolmé: Über die numerische Auflösung von Differentialgleichungen, Math. Annalen, Band 46, 1895, S. 167–178.
- Schmidt, Robert F. [Hrsg.]: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Berlin, Heidelberg: Springer 2011.

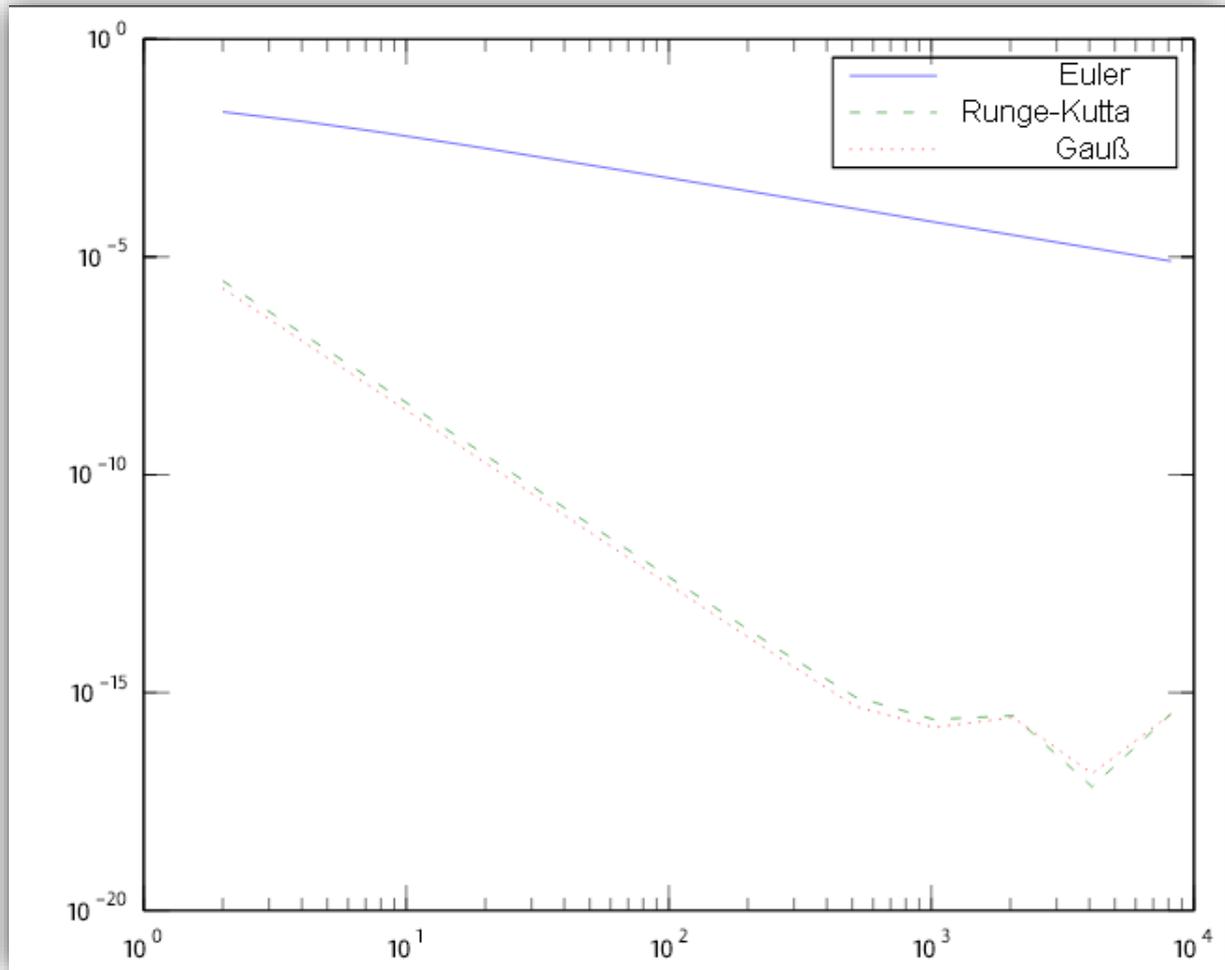
1.2.4 Methode und Zielsetzung

In dieser Arbeit wird eine mathematische Modellierung zum Gegenstromprinzip betrachtet. Es werden danach numerische Lösungsverfahren nach Gauß, Euler und Runge-Kutta anhand der berechneten Differenzialgleichungen verglichen. Es wird mit MATLAB programmiert und Grafiken dazu dargestellt.

¹⁴ Ebd.

¹⁵ Siehe die vollständige Literatur am Schluss vorliegender Arbeit.

1.2.5 Ergebnisse



Ergebnisse (Abbildung oben)

Man sieht, dass die Unterschiede zwischen Gauß und Runge-Kutta sehr gering sind, während Euler von Anfang an größere Fehler macht und auch von einem steigenden N weniger profitiert als die anderen Verfahren. Das chaotische Verhalten für große N bei Gauß und Runge-Kutta ist wohl auf Rundungsfehler zurückzuführen, weil bei Fehlern im Bereich von 10^{-15} die Rechengenauigkeit schon an ihre Grenzen stößt.

2. Mathematische Betrachtung des Gegenstrommechanismus der Henle-Schleife und die numerischen Lösungsverfahren mit dem Gauß-Verfahren, dem expliziten Euler-Verfahren sowie mit dem Runge-Kutta-Einschrittverfahren

Die Henle-Schleife besteht aus dem Tubulussystem (Tubulus proximalis, Intermediärtubulus oder Tubulus attenuatus, Tubulus distalis), einer der Unterteilung des Nierenkanälchens. Ihre physiologische Funktion ist die Filtration des Primärharns aus dem Blut. „Das in der Henle-Schleife zu Grunde liegende Prinzip der Harnkonzentrierung wird auch als Gegenstromprinzip bezeichnet“¹⁶.

Der Gegenstrommechanismus oder Gegenstromprinzip wird in einem Medizinlexikon wie folgt definiert: „Substratkonzentrierung durch wiederholte Nutzung von Konzentrationsgradienten quer zur semipermeablen Wand gegensinnig durchströmter Röhren. Hat Bedeutung z. B. für die Harnkonzentrierung im Nierenmark: Das System besteht aus parallelen, gegensinnig durchströmten, auf- u. absteigenden Teilen der Henle-Schleife, aus den distalen Tubulusanteilen, den Sammelrohren u. den zugehörigen Nierengefäßen (Vasa recta)“¹⁷.

2.1 Mathematisch-theoretische Darstellung des Gegenstrommechanismus der Henle-Schleife

Tubulus ist die „lateinische Bezeichnung für *Röhrchen* und wird in der Anatomie und Histologie zur Bezeichnung röhrenförmiger Strukturen verwendet“¹⁸.

Das wird in der vorliegenden Arbeit mathematisch genauso betrachtet (Abb. 42 – 44).

¹⁶ Dr. Med. Ostendorf, Norbert in: <http://flexikon.doccheck.com/de/Henle-Schleife> (Zugriff am 30.01.2016).

¹⁷ <http://www.gesundheit.de/lexika/medizin-lexikon/gegenstromprinzip> (Zugriff am 25. Oktober 2015).

¹⁸ Dr. Antwerpes, Frank in: <http://flexikon.doccheck.com/de/Tubulus> (Zugriff am 30.01.2016).

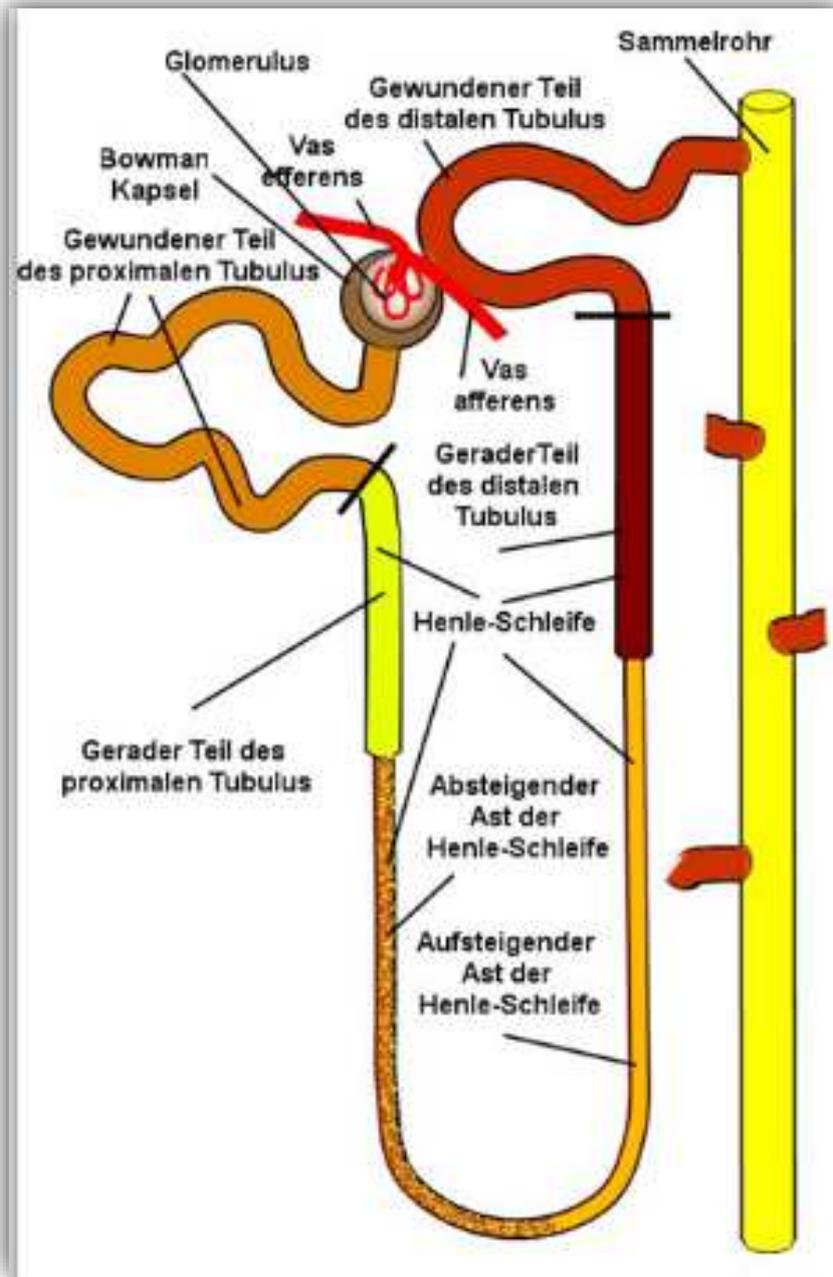


Abbildung 42: Die Henle-Schleife
(Siehe nächste Seite)

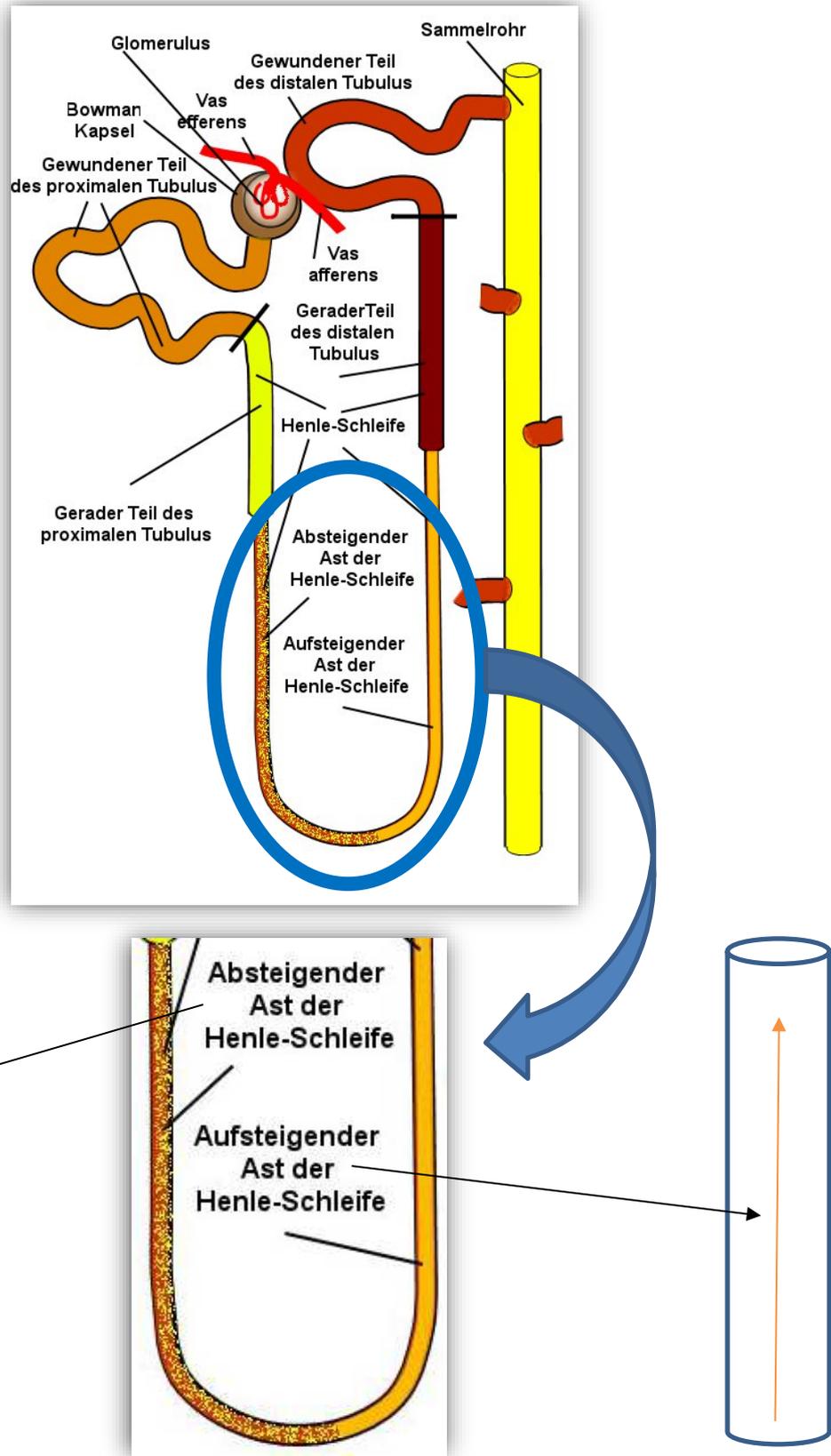


Abbildung 43: Aus vorheriger Abbildung wird einen Schnitt genommen: Flüssigkeit fließt innerhalb der Röhre (eigentlich: Röhrrchen d. h. Tubulus) absteigender und aufsteigender Ast der Henle-Schleife durch den Querschnitt.

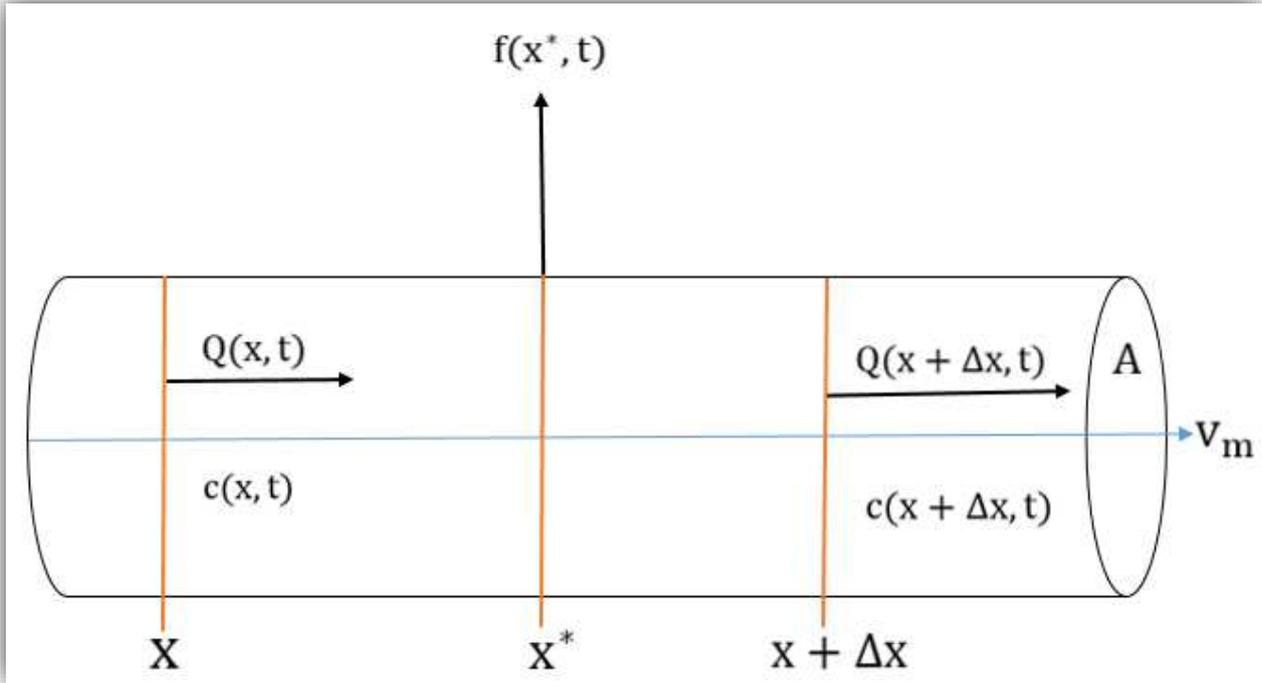


Abbildung 44: Henle-Schleife mathematisch-schematisch skizziert (siehe Text dazu)

Der Durchfluss $Q(x, t)$ gibt an, wie viel Flüssigkeit an der Stelle x zum Zeitpunkt t innerhalb der Röhre durch den Querschnitt A fließt (Abb. 44).

$Q(x, t)$ wird durch die Formel im eindimensionalen Raum angegeben, da die mittlere Strömungsgeschwindigkeit v_m durch den Zylinder (Rohr) nur in x -Richtung fließt (Abb. 44):

$$Q(x, t) = A \cdot v_m \quad (1)$$

A ... Querschnittsfläche des Rohrs. Physikalische Einheit: $[m^2]$

v_m ... Mittlere Strömungsgeschwindigkeit in x -Richtung. Physikalische Einheit: $[m/s]$

Der Durchfluss $Q(x, t)$ hat (per Definitionem) die physikalische Einheit $[m^3/s]$, d. h. $Q(x, t)$ ist der Volumenstrom (oder die Volumenstrommenge) einer Flüssigkeit, angegeben in der physikalischen Einheit Kubikmeter $[m^3]$ oder Liter $[l]$, der in der Zeiteinheit t $[s]$ durch die Querschnittsfläche A $[m^2]$ fließt:

$$Q(x, t) = \frac{dV}{dt} \quad (2)$$

$$\Rightarrow Q(x, t) = \frac{dV}{dt} = A \cdot v_m \quad (3)$$

$Q(x, t)$... Volumenstrom oder Durchfluss [m^3/s]

V ... Volumen [m^3] oder [l]

t ... Zeit [s]

$f(x^*, t)$ gibt an (Abb. 44), wie viel Flüssigkeit an der Stelle x^* zu Zeit t durch die Röhrenwand herausfließt.

x^* ist irgendeine Stelle zwischen x und $x + \Delta x$.

Δx wird – aus mathematischer Betrachtung der Analysis – sehr klein (infinitesimal) angenommen, d. h. Δx geht gegen Null:

$$\Delta x \rightarrow 0 \quad (4)$$

Es wird also nun ein Röhrenstück, dessen infinitesimale Länge mit Δx (Abb. 44) ist, bezeichnet. Es reicht von der Stelle x bis zur Stelle $x + \Delta x$. Außerdem könnte es an unendlich verschiedenen Stellen x^* ebenfalls unendlich verschiedene $f(x^*, t)$ geben. Auf diesem infinitesimalen Röhrenstück bleibt $f(x^*, t)$ somit „fast konstant“. Dann ist das, was in dem betrachteten infinitesimalen Röhrenstück durch die Röhrenwand herausfließt, einfach proportional zur Länge des Röhrenstücks, also zu Δx . Aus diesem Röhrenstück durch die Wand hinaus fließt demnach

$$f(x^*, t) \cdot \Delta x \quad (5)$$

Am Ende des infinitesimalen Röhrenstücks an der Stelle $x + \Delta x$ fließt ebenfalls Flüssigkeit heraus, allerdings ins nächste Röhrenstück: Es fließt $Q(x + \Delta x, t)$ heraus (Abb. 44).

Am Anfang des Röhrenstücks an der Stelle x fließt hingegen Flüssigkeit hinein, und zwar $Q(x, t)$.

Es wird nunmehr die Flüssigkeitsbilanz des infinitesimalen Rohrstücks berechnet. Alle Flüsse werden „zusammen gezählt“. Was hinaus fließt, bekommt ein positives Vorzeichen, und was hineinfließt, ein Negatives:

$$Q(x + \Delta x, t) - Q(x, t) + f(x^*, t) \cdot \Delta x \tag{6}$$

Annahmen zur mathematischen Betrachtung in diesem Zusammenhang:

1. Die Flüssigkeit kann weder verschwinden, noch aus dem Nichts entstehen.
2. Die Flüssigkeit kann nicht zusammengepresst und die Röhre können nicht auseinander gedehnt werden.

Daher muss da insgesamt „Null“ herauskommen, d. h.

$$Q(x + \Delta x, t) - Q(x, t) + f(x^*, t) \cdot \Delta x = 0 \tag{7}$$

Division der Gl. (7) durch Δx ergibt

$$\frac{Q(x + \Delta x, t) - Q(x, t)}{\Delta x} + f(x^*, t) = 0 \tag{8}$$

mit der Annahme Δx geht gegen Null (4).

Somit geht auch die Zwischenstelle x^* , die zwischen x und $x + \Delta x$ liegt (Abb. 44), gegen x , d. h.

$$x^* \rightarrow x \tag{9}$$

Der Bruch in der Gl. (8) ist dann der Differentialquotient und damit die Ableitung von Q nach x , was mit einem tiefgestellten x dargestellt wird:

$$Q_x = \frac{dQ}{dx} \quad (10)$$

Somit wird Gl. (8) nach der Schreibweise in Gl. (10)

$$\lim_{x^* \rightarrow x} \frac{Q(x + \Delta x, t) - Q(x, t)}{\Delta x} + f(x^*, t) = 0 \quad (11)$$

$$\rightarrow Q_x(x, t) + f(x, t) = 0 \quad (12)$$

Es sei nunmehr $c(x, t)$ die Konzentration von dem Kation Na^+ (Natriumion) in der Flüssigkeit (Abb. 44 – 45), sodass $Q(x, t)c(x, t)$ durch den Querschnitt fließt (Abb. 45). Weiter wird es betrachtet, es sei $f_{\text{Na}}(x, t)$ die Menge vom Na^+ , die durch die Röhrenwand hinaus fließt (Abb. 44 – 45).

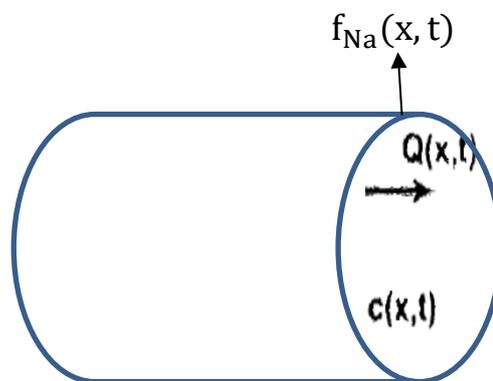


Abbildung 45: $Q(x,t)c(x,t)$ fließt durch den Querschnitt
 $f_{\text{Na}}(x, t)$ ist die Menge vom Na^+ , die durch die Röhrenwand hinaus fließt

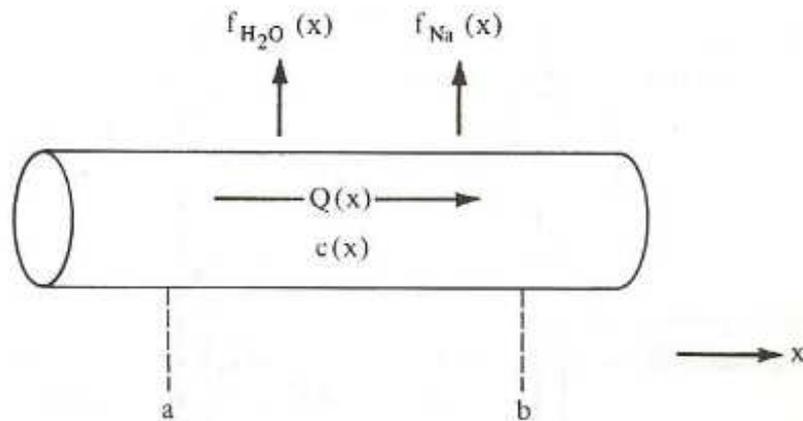


Figure 4.2. Diagram for deriving the equations of sodium ion and water transport along and through the walls of a renal tubule. x = distance along the tubule, $c(x)$ = concentration of sodium ion inside the tubule at position x , $Q(x)$ = flow of water (volume per unit time) along the tubule at x in the direction of increasing x , $f_{H_2O}(x)$ = outward transport of water (volume per unit time per unit length of tubule) across the walls of the tubule, $f_{Na}(x)$ = outward transport of sodium ions (number of ions per unit time per unit length of tubule) across the walls of the tubule. a and b are arbitrary positions used in the derivation of the equations.

Abbildung 47: Die Skizze beschreibt

1. den Durchfluss $Q(x,t)$,
2. die Konzentration $c(x,t)$ von dem Kation Na^+ ,
3. den Flüssigkeitstransport und den Fluss $Q(x,t)c(x,t)$ durch den Querschnitt entlang die Henle-Schleife zwischen den betrachteten Stellen im Intervall $x = [a,b]$.
4. Weiter wird es betrachtet, es sei $f_{Na}(x,t)$ die Menge vom Na^+ (bzw. $f_{H_2O}(x,t)$ die Menge vom Wasser), die durch die Röhrenwand hinaus fließt. die durch die Röhrenwand hinaus fließt.

Siehe Erklärung im Text und Abb. 12 - 14 dazu.

Quelle: <http://www4.ncsu.edu/~msolufse/Renal.pdf> (S. 151)

(Zugriff am 30.01.2016)

Anmerkung: In der obigen Skizze und im englischen Text werden die Funktionen $Q(x)$, $c(x)$ und $f(x)$ nur Ortsabhängig (und nicht zeitabhängig) betrachtet. Die Zeit t wird als Variable (irrtümlich) nicht angegeben: $Q(x,t)$, $c(x,t)$ und $f(x,t)$!

Siehe deutschen Text

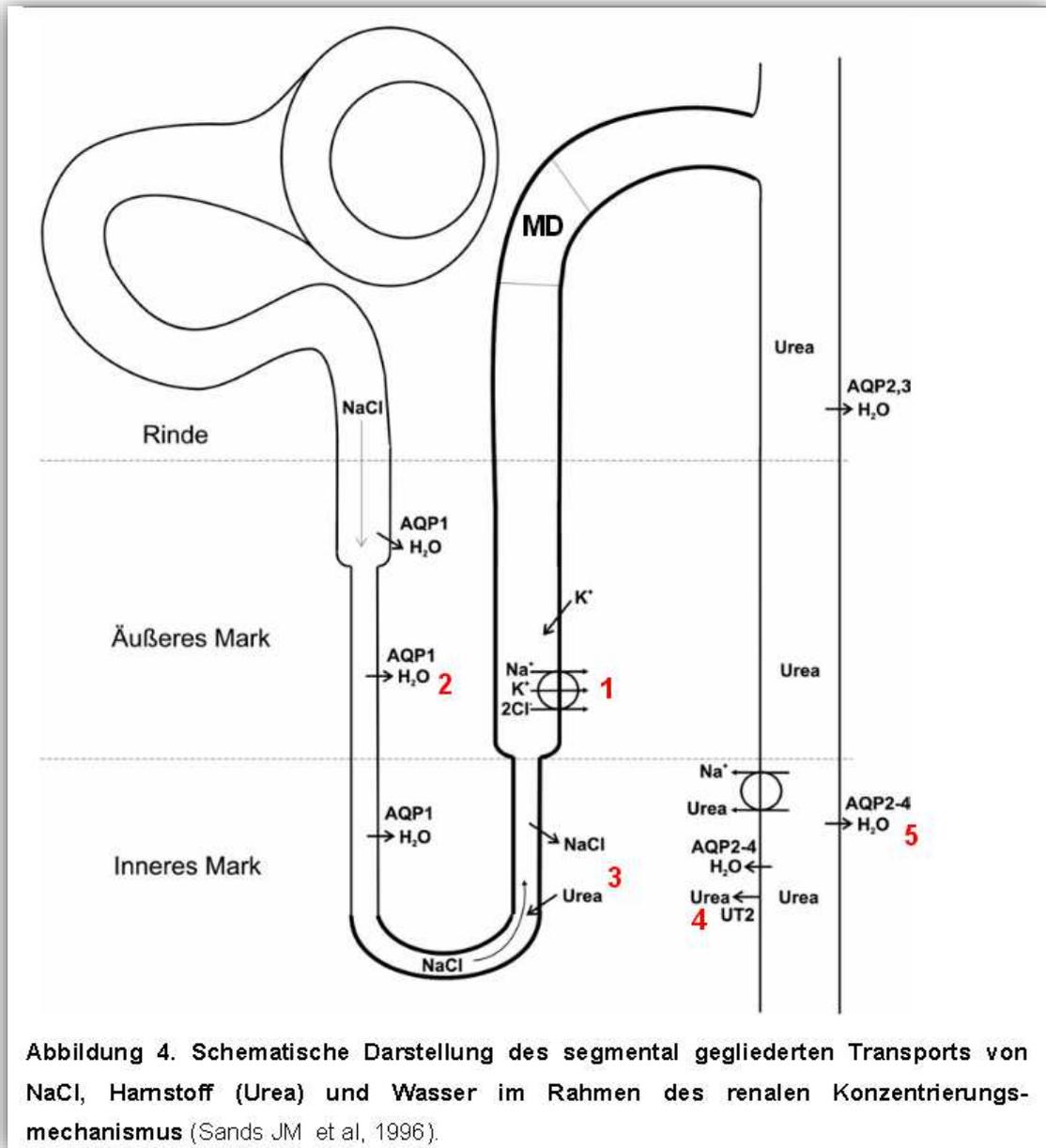


Abbildung 4. Schematische Darstellung des segmental gegliederten Transports von NaCl, Hamstoff (Urea) und Wasser im Rahmen des renalen Konzentrationsmechanismus (Sands JM et al, 1996).

Abbildung 48: Transport von NaCl

Quelle: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000002839/1_Kapitel1.pdf;jsessionid=DC510DD1C4DD9F1D9420DE489CB84CE6?hosts= (Zugriff am 29.01.2016)

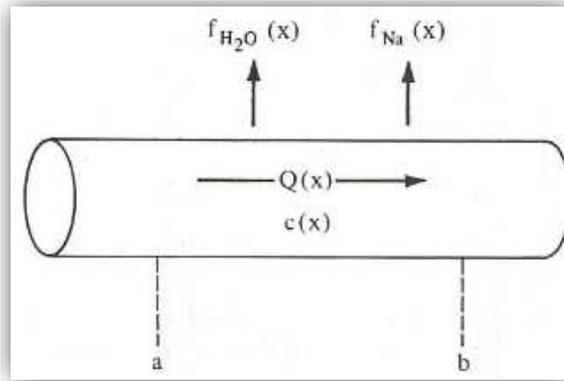


Abbildung 49: Schnitt aus Abb. 44

Es wird nun kein infinitesimales Stück von x bis $x + \Delta x$ mehr betrachtet (Abb. 44), sondern ein längeres Stück von a bis b (Abb. 47 – 49). Daher kann man nicht mehr davon ausgehen, dass $f_{Na}(x, t)$ auf dem ganzen Stück konstant ist und der Gesamtdurchfluss wie vorhin durch eine einfache Multiplikation angegeben werden kann. Stattdessen sollte man über die verschiedenen Durchflüsse „drüber integrieren“. Der Gesamtdurchfluss ist also (Abb. 47 und 49)

$$\int_a^b f_{Na}(x, t) dx \quad (13)$$

Jetzt geht man anders als vorhin allem, was hineinfließt, ein positives Vorzeichen und allem, was hinaus fließt, ein negatives:

$$Q(a, t)c(a, t) - Q(b, t)c(b, t) - \int_a^b f_{Na}(x, t) dx \quad (14)$$

Anders als vorhin muss das nicht unbedingt 0 sein, d. h.

$$Q(a, t)c(a, t) - Q(b, t)c(b, t) - \int_a^b f_{Na}(x, t) dx \neq 0 \quad (15)$$

Das entspricht der Änderung der Konzentration von Na^+ im Rohrstück (Abb. 46 – 49). Auch diese kann man nicht einfach durch Multiplikation erhalten, sondern wieder nur durch „drüber integrieren“:

$$\int_a^b c(x, t) dx \quad (16)$$

Ihre Änderung wird dann angegeben durch die 1. Ableitung:

$$\frac{d}{dt} \int_a^b c(x, t) dx \quad (17)$$

wobei

$$\frac{d}{dt} \int_a^b c(x, t) dx \neq 0 \quad (18)$$

Beide Formeln beschreiben die Änderung der Konzentration und müssen daher gleich sein:

$$\frac{d}{dt} \int_a^b c(x, t) dx = Q(a, t)c(a, t) - Q(b, t)c(b, t) - \int_a^b f_{\text{Na}}(x, t) dx \quad (19)$$

$f_{\text{Na}}(x, t)$ ist aber „Unsinn“, weil so der Durchfluss gar nicht steigen würde, wenn a und b immer weiter auseinanderliegen, was der Realität widerspricht. Die Multiplikation von Gl. (19) mit -1 ergibt

$$-\frac{d}{dt} \int_a^b c(x,t) dx = Q(b,t)c(b,t) - Q(a,t)c(a,t) + \int_a^b f_{Na}(x,t) dx \quad (20)$$

Auch die „Q-Terme“ können als Integral geschrieben werden. Denn

$$\int_a^b (Q(x,t)c(x,t))_x dx \quad (21)$$

wird so integriert, dass man die Stammfunktion nimmt, also das tiefgestellte x weglässt, und dann die obere Grenze b minus die untere Grenze a einsetzt. Somit kann man auch schreiben:

$$-\frac{d}{dt} \int_a^b c(x,t) dx = \int_a^b (Q(x,t)c(x,t))_x dx + \int_a^b f_{Na}(x,t) dx \quad (22)$$

$$\rightarrow \int_a^b \frac{dc}{dt}(x,t) dx + \int_a^b (Q(x,t)c(x,t))_x dx + \int_a^b f_{Na}(x,t) dx = 0 \quad (23)$$

Aus Einfachheitsgründen wird

$$\frac{dc}{dt}(x,t) = c_t(x,t) \quad (24)$$

geschrieben. Somit wird die Gl. (23)

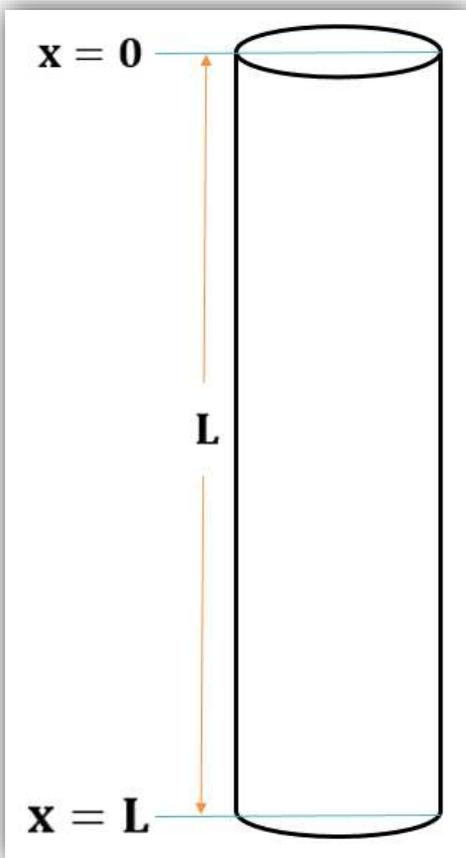
$$\rightarrow \int_a^b [c_t(x,t) + (Q(x,t)c(x,t))_x + f_{Na}(x,t)] dx = 0 \quad (25)$$

Wäre nun der Ausdruck in der eckigen Klammer für irgendwelche x oder t von 0 verschieden, dann könnte man a , b und t so wählen, dass beim Integral nicht 0 herauskäme. Da das der obigen Formel widersprechen würde, muss die eckige Klammer für alle x und t gleich 0 sein:

$$c_t(x, t) + (Q(x, t)c(x, t))_x + f_{\text{Na}}(x, t) = 0 \quad (26)$$

wobei (Abb. 50)

$$0 \leq x \leq L \quad \text{für } t \geq 0$$



Annahme: Das System steht im Gleichgewicht, d. h. keine der Größen ändert sich mit der Zeit. Daraus folgt, der Durchfluss $Q(x, t)$ und die Konzentration $c(x, t)$ vom Na^+ hängen nur mehr von x ab. Daher kann man sogar $Q'(x, t)$ und $c'(x, t)$ statt Q_x bzw. c_x schreiben.

Abbildung 50: Es wird mathematisch nur die Ortsabhängigkeit in der Henle-Schleife betrachtet, wobei

$$0 \leq x \leq L$$

(siehe Text)

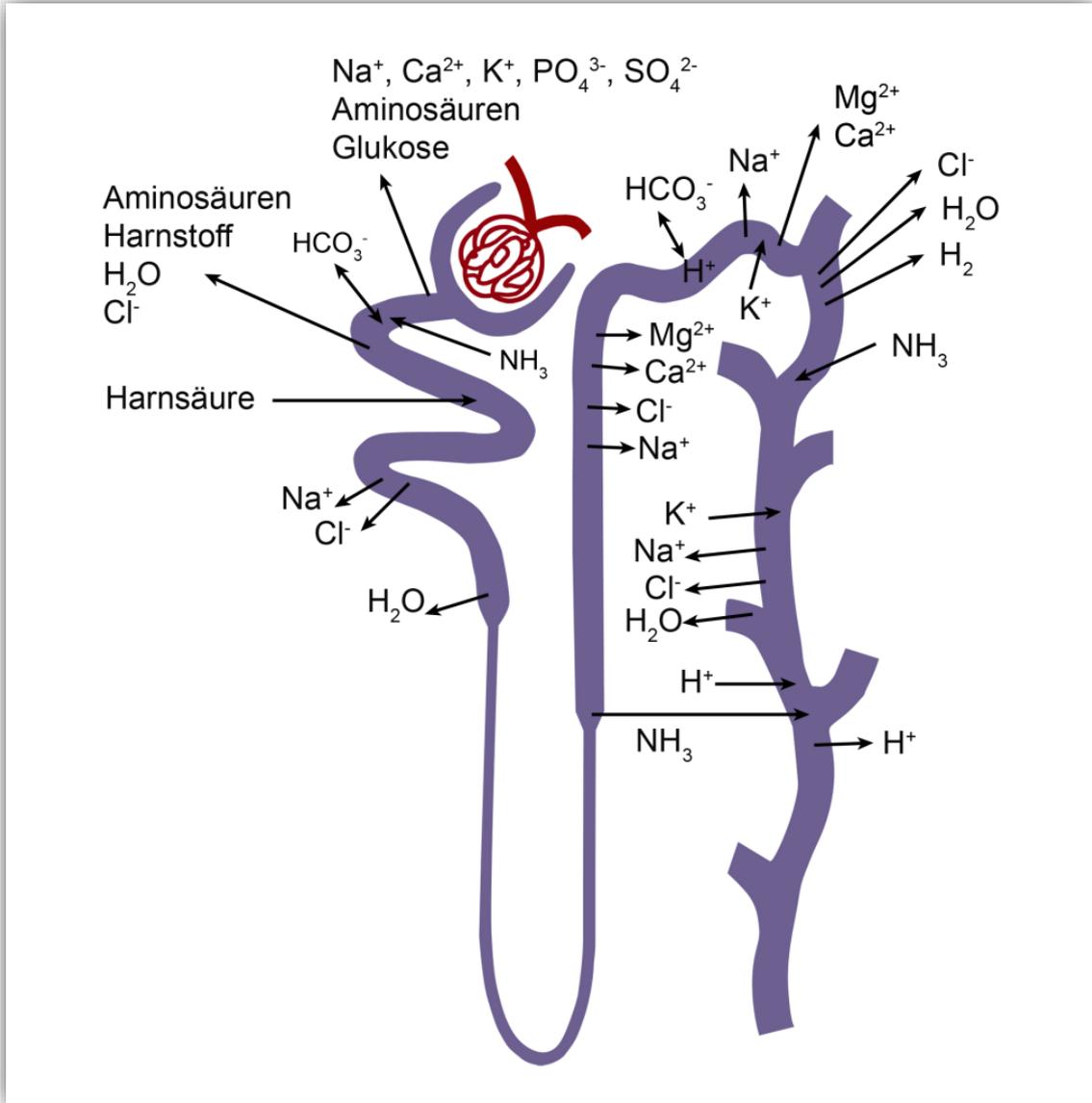


Abbildung 51: Die Resorptions- und Sekretionsvorgänge entlang des Nephrons nach Lea Haisch (Haisch, 2010: 15).

Quelle: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007022/Dissertation_LeaHaisch.pdf (Zugriff 20.01.2016)

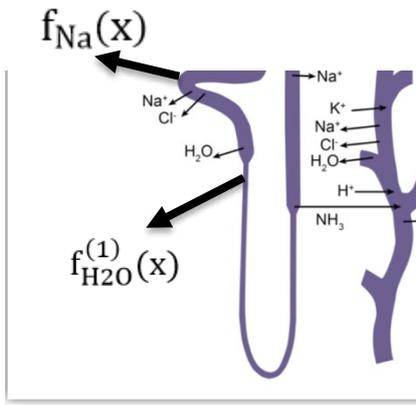


Abbildung 19: Die Resorptions- und Sekretionsvorgänge entlang des N_{e1} (2010: 15)

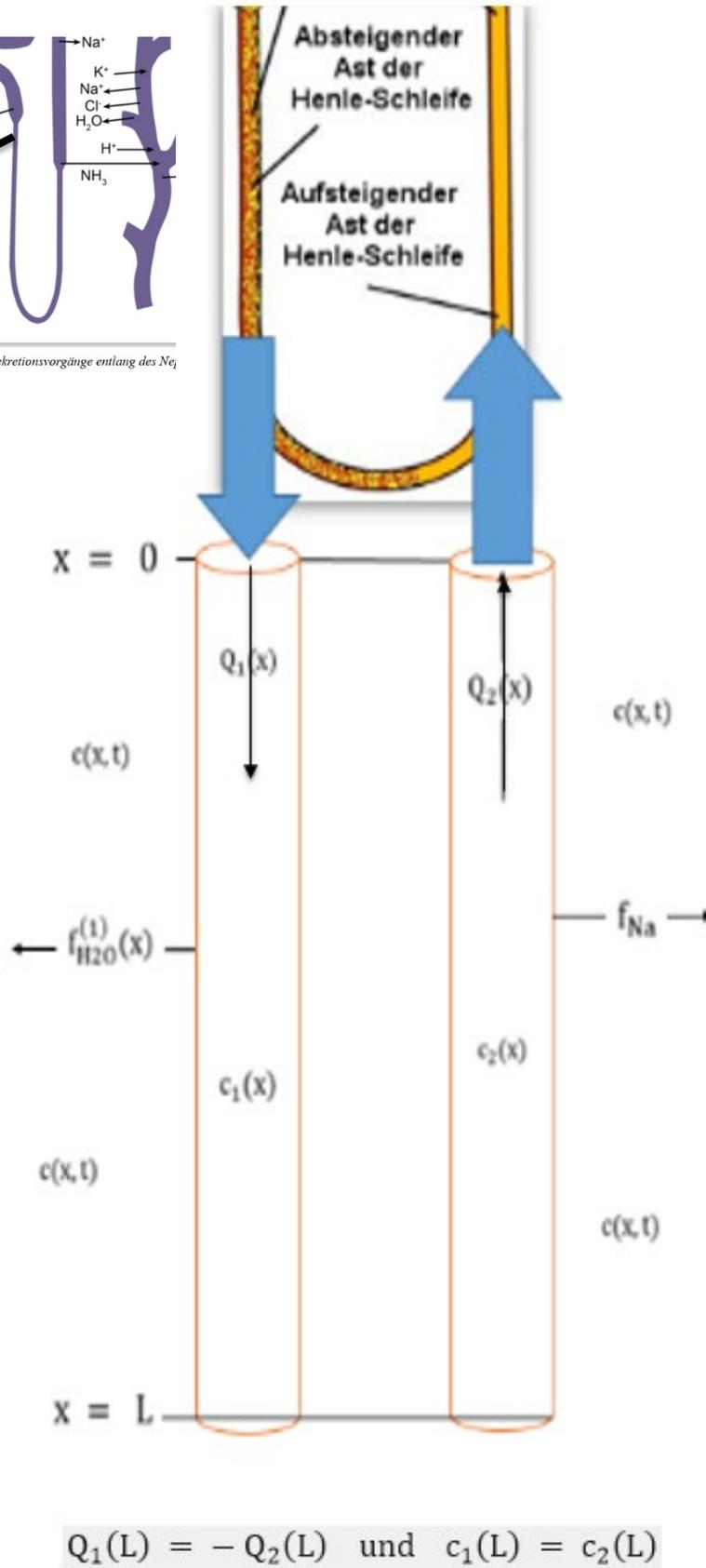


Abbildung 52: Biomathematische Darstellung

Das System steht im Gleichgewicht: $Q(x,t)$ und $c(x,t)$ hängen nur mehr von x ab ($0 \leq x \leq L$).

Siehe Text dazu

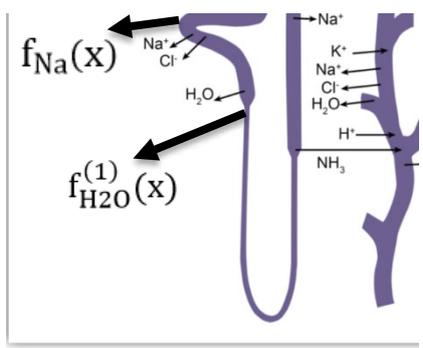
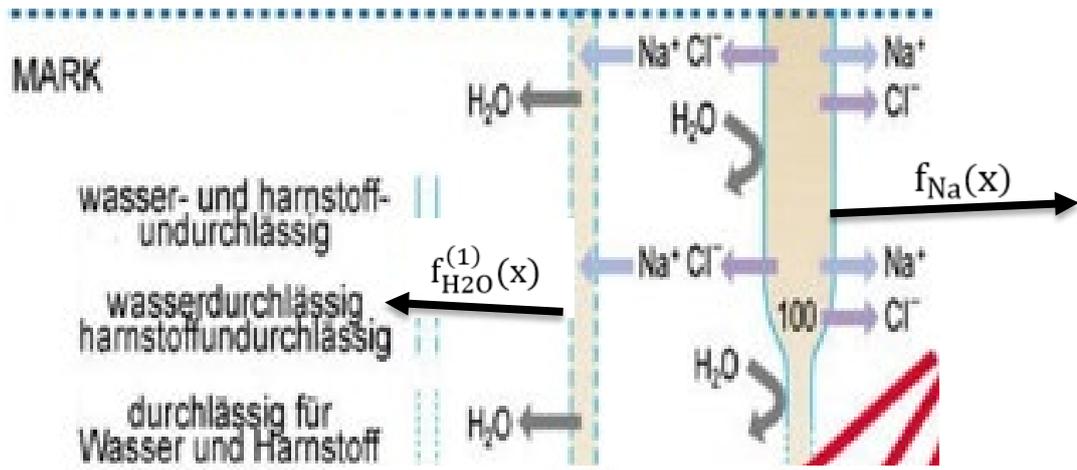
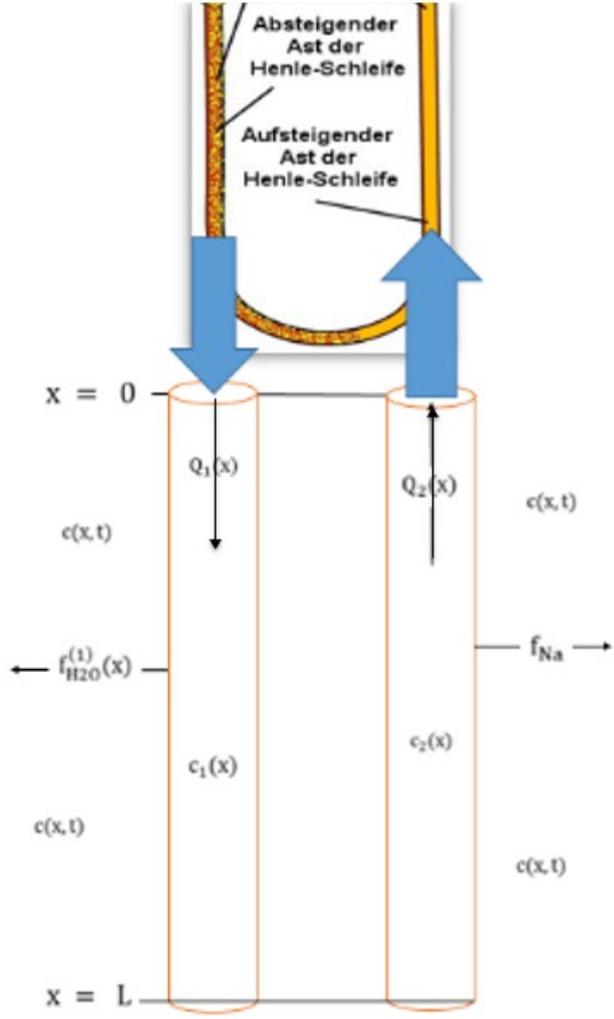


Abbildung 19: Die Resorptions- und Sekretionsvorgänge entlang des N_{e1} 2010: 15)



$$Q_1(L) = -Q_2(L) \quad \text{und} \quad c_1(L) = c_2(L)$$

Abbildung 53: Biomathematische Darstellung
Siehe Text dazu

Da die Zeit t konstant ist, vereinfacht sich die Gl. (26) wegen

$$c_t(x, t) = 0 \quad (27)$$

und wird nur ortsabhängig (x -abhängig):

$$(Q(x)c(x))' + f_{\text{Na}}(x) = 0 \quad (28)$$

Es wird nun 2 Röhre betrachtet (Abb. 52 – 53):

1. Absteigender Ast der Henle-Schleife mit dem Durchfluss $Q_1(x)$ und der Na^+ -Konzentration $c_1(x)$
2. Aufsteigender Ast der Henle-Schleife mit dem Durchfluss $Q_2(x)$ und der Na^+ -Konzentration $c_2(x)$

Na^+ -Konzentration und Durchfluss hängen nur mehr von x ab, wobei

$$0 \leq x \leq L \quad \text{für } t \geq 0$$

Daraus folgt für $x = L$ (Abb. 52 – 53):

$$Q_1(L) = -Q_2(L) \quad \text{und} \quad c_1(L) = c_2(L) \quad (29)$$

Obwohl es nicht ganz mit der Realität übereinstimmt, betrachtet man der Einfachheit halber davon aus, dass die absteigende Röhre nicht für Na^+ , aber sehr wohl für Wasser (H_2O) durchlässig ist (Abb. 52 – 53). Das frei fließende Wasser sorgt dafür, dass die Na^+ -Konzentration in der absteigenden Röhre $c_1(x)$ mit der außerhalb $c(x)$ übereinstimmt, also

$$c_1(x) = c(x) \quad (30)$$

Nach Gl. (6) wurde der Durchfluss der Flüssigkeit durch die Röhrenwand mit $f(x^*, t)$ bezeichnet. Es sei die Flüssigkeit nun mehr Wasser (H_2O). Der Durchfluss des Wassers durch die Röhrenwand ist ortsabhängig, wie es bereits mathematisch betrachtet wurde (Abb. 52 – 53), d. h.

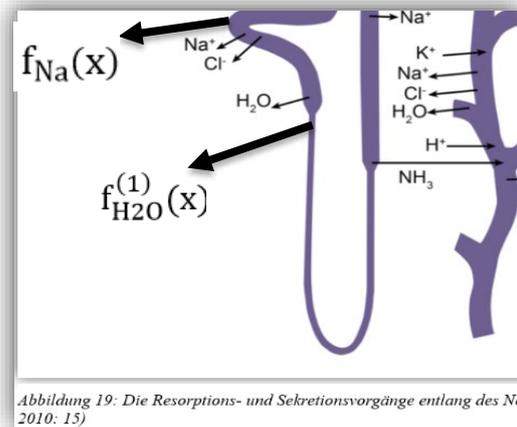


Abbildung 19: Die Resorptions- und Sekretionsvorgänge entlang des Nephrons (2010: 15)

$$f_{H_2O}^{(1)}(x)$$

Das obere Index (1) in $f_{H_2O}^{(1)}(x)$ drückt den Fluss in der absteigenden Röhre aus (Abb. 52 – 53).

$$Q_1'(x) + f_{H_2O}^{(1)}(x) = 0 \quad (31)$$

Da die absteigende Röhre für Na^+ -Konzentration undurchlässig sein sollte, ist aus Gl. (28)

$$f_{Na}(x) = 0 \quad (32)$$

und auch aus Gl. (28) somit

$$(Q(x)c(x))' = 0 \quad (33)$$

Eine Funktion, deren Ableitung 0 ist, muss konstant sein. Sie behält den Wert, den sie am Anfang bei 0 hat:

$$Q_1(x)c_1(x) = Q_1(0)c_1(0) = \text{Konstante} \quad (34)$$

Umgekehrt sollte die aufsteigende Röhre nicht für Wasser durchlässig sein, aber sehr wohl für Na^+ (Abb. 52 – 53). Damit ist

$$Q_2'(x) = 0 \quad (35)$$

und

$$Q_2(x) = Q_2(L) = \text{Konstante} \quad (36)$$

Außerdem sollte der Durchfluss von Na^+ entlang der ganzen Röhre gleich sein. Statt der Funktion aus Gl. (32) $f_{\text{Na}}(x)$ wird nur eine Konstante f_{Na} (aus Einfachheitsgründen) betrachtet (Abb. 52 – 53)!

$$(Q_2(x)c_2(x))' + f_{\text{Na}} = 0 \quad (37)$$

Außerhalb der Röhren herrscht die Konzentration $c(x)$. Die so genannten peritubulären Kapillaren verhindern, dass Flüssigkeit in x -Richtung (also entlang der Röhren) fließen kann wurde (Abb. 52 – 53). Deshalb muss $c(x)$ übereinstimmen mit dem Verhältnis zwischen dem Na^+ , das mit Rate von f_{Na} aus der aufsteigenden Röhre fließt, und dem Wasser, das mit der Rate von $f_{\text{H}_2\text{O}}^{(1)}(x)$ aus der absteigenden Röhre fließt:

$$\frac{f_{\text{Na}}}{f_{\text{H}_2\text{O}}^{(1)}(x)} = c(x) \quad (38)$$

$$f_{\text{Na}} = c(x) \cdot f_{\text{H}_2\text{O}}^{(1)}(x) \quad (39)$$

Wenn man Gl. (34) durch $c_1(x)$ dividiert, ergibt sich:

$$Q_1(x) = \frac{Q_1(0)c_1(0)}{c_1(x)} \quad (40)$$

Aus Gl. (30) folgt

$$\rightarrow Q_1(x) = \frac{Q_1(0)c(0)}{c(x)} \quad (41)$$

Das Differenzieren von Gl. (41) nach x ergibt

$$\rightarrow Q'_1(x) = - \frac{Q_1(0)c(0)}{(c(x))^2} c'(x) \quad (42)$$

$Q_1(0)$ und $c(0)$ sind konstant und bleiben dabei unverändert.

Aus Gl. (31) folgt

$$Q'_1(x) = - f_{\text{H}_2\text{O}}^{(1)}(x) \quad (43)$$

und aus Gl. (38) und (43) folgt

$$\frac{f_{\text{Na}}}{c(x)} = - Q'_1(x) = f_{\text{H}_2\text{O}}^{(1)}(x) \quad (44)$$

Somit ist aus (42) und (44)

$$Q'_1(x) = - \frac{f_{\text{Na}}}{c(x)} = - f_{\text{H}_2\text{O}}^{(1)}(x) = - \frac{Q_1(0)c(0)}{(c(x))^2} c'(x) \quad (45)$$

$$\rightarrow - \frac{f_{\text{Na}}}{c(x)} = - \frac{Q_1(0)c(0)}{(c(x))^2} c'(x) \quad (46)$$

$$\rightarrow c'(x) = \frac{(c(x))^2 \cdot f_{Na}}{Q_1(0)c(0) \cdot c(x)} \quad (47)$$

$$\rightarrow c'(x) = \frac{c(x) \cdot f_{Na}}{Q_1(0)c(0)} \quad (48)$$

$$\rightarrow \frac{dc(x)}{dx} = \frac{c(x) \cdot f_{Na}}{Q_1(0)c(0)} \quad (49)$$

$$\rightarrow \frac{dc(x)}{c(x)} = \frac{f_{Na}}{Q_1(0)c(0)} dx \quad (50)$$

$$\rightarrow \int_0^x \frac{dc(x)}{c(x)} = \int_0^x dx \frac{f_{Na}}{Q_1(0)c(0)} \quad (51)$$

$$\rightarrow \ln c(x) - \ln c(0) = \frac{f_{Na}}{Q_1(0)c(0)} x \quad (52)$$

$$\rightarrow \ln \frac{c(x)}{c(0)} = \frac{f_{Na}}{Q_1(0)c(0)} x \quad (53)$$

Das Multiplizieren mit der Exponentialfunktion ergibt

$$\rightarrow e^{\ln \frac{c(x)}{c(0)}} = e^{\frac{f_{Na}}{Q_1(0)c(0)} x} \quad (54)$$

$$\rightarrow \frac{c(x)}{c(0)} = e^{\frac{f_{Na}}{Q_1(0)c(0)}x} \quad (55)$$

$$\rightarrow c(x) = c(0) \cdot e^{\frac{f_{Na}}{Q_1(0)c(0)}x} \quad (56)$$

An der Stelle $x = L$ (Abb. 52 – 53) in Gl. (56) einsetzen:

$$\rightarrow c(L) = c(0) \cdot e^{\frac{f_{Na}}{Q_1(0)c(0)}L} \quad (57)$$

Der Zähler $f_{Na}L$ ist die Menge an Na^+ , die entlang der aufsteigenden Röhre der Länge L hinaus fließt. Der Nenner $Q_1(0)c(0)$ ist die Menge an Na^+ , die am Anfang in die Henle-Schleife hinein fließt. Da nicht mehr herausfließen kann, als hineinfließt, gilt:

$$0 < f_{Na}L < Q_1(0)c(0) \quad (58)$$

Division durch $Q_1(0)c(0)$ ergibt

$$0 < \underbrace{\frac{f_{Na}L}{Q_1(0)c(0)}}_{= a} < 1 \quad (59)$$

Es wird aus Einfachheitsgründen mit a ersetzt!

$$a = \frac{f_{Na}L}{Q_1(0)c(0)} \quad (60)$$

Somit wird Gl. (57)

$$c(L) = c(0) \cdot e^a \quad (61)$$

Aus Gl. (29) und (36) sowie aus dem Zusammenhang der Betrachtung (Abb. 52 – 53):

$$Q_2(x) = Q_2(L) = -Q_1(L) \quad (62)$$

Das Ersetzen $x = L$ in Gl. (40) und (41) ergibt

$$Q_1(L) = \frac{Q_1(0)c(0)}{c(L)} \quad (63)$$

und somit aus Gl. (61) – Gl. (63) erhält man den Zusammenhang:

$$Q_2(x) = Q_2(L) = -Q_1(L) = -Q_1(0)e^{-a} \quad (64)$$

Nun wird die Ableitung der Gl. (37) mit der Produktregel ausgerechnet. Es ergibt sich:

$$Q_2'(x)c_2(x) + Q_2(x)c_2'(x) + f_{Na} = 0 \quad (65)$$

Aus Gl. (36) ist $Q_2(x)$ konstant. Daraus folgt:

$$Q_2'(x) = 0 \quad (66)$$

Somit wird die Gl. (65)

$$Q_2(x)c_2'(x) + f_{Na} = 0 \quad (67)$$

$$\rightarrow c_2'(x) = -\frac{f_{Na}}{Q_2(x)} \quad (68)$$

Gl. (68) ergibt sich beim Verwenden der Gl. (64):

$$\rightarrow c_2'(x) = \frac{f_{Na}e^a}{Q_1(0)} = -\frac{f_{Na}}{Q_2(x)} \quad (69)$$

Gl. (69) ergibt sich weiter beim Verwenden der Gl. (64):

$$\rightarrow c_2'(x) = \frac{f_{Na}e^a}{Q_1(0)} = -\frac{f_{Na}}{Q_2(L)} \quad (70)$$

$$\rightarrow \int_X^L c_2'(x)dx = c_2(L) - c_2(X) \quad (71)$$

$$\rightarrow c_2(X) = c_2(L) - \int_X^L c_2'(x)dx \quad (72)$$

Aus Gl. (70)

$$\rightarrow c_2(X) = c_2(L) - \int_X^L \frac{f_{Na}e^a}{Q_1(0)} dx \quad (73)$$

Wird eine Konstante integriert, bekommt sie einfach nur einen Faktor x hinzu:

$$\rightarrow c_2(X) = c_2(L) - \left[\frac{f_{Na}e^a}{Q_1(0)} x \right]_X^L \quad (74)$$

$$\rightarrow c_2(X) = c_2(L) - \left[\frac{f_{Na}e^a}{Q_1(0)} L - \frac{f_{Na}e^a}{Q_1(0)} X \right] \quad (75)$$

$$\rightarrow c_2(X) = c_2(L) - \frac{f_{Na}e^a}{Q_1(0)} (L - X) \quad (76)$$

$$\rightarrow c_2(X) = c_2(L) + (X - L) \frac{f_{Na}e^a}{Q_1(0)} \quad (77)$$

Man kann wegen Gl. (29) und (30) $c_2(L)$ durch $c(L)$ in Gl. (77) ersetzen. Daraus folgt:

$$\rightarrow c_2(X) = c(L) + (X - L) \frac{f_{Na}e^a}{Q_1(0)} \quad (78)$$

Für $c(L)$ wird Gl. (61) eingesetzt und mit $X = 0$ in Gl. (78) erhält man

$$\rightarrow c_2(0) = c(0)e^a - L \frac{f_{Na}e^a}{Q_1(0)} \quad (79)$$

Multiplikation von $c(0)$ im Zähler und Nenner dazu, um auf die Definition von a in Gl. (59) und Gl. (60) zu kommen:

$$\rightarrow c_2(0) = c(0)e^a - L \frac{f_{Na} e^a c(0)}{Q_1(0)c(0)} = e^a c(0) - \underbrace{\frac{f_{Na} L}{Q_1(0)c(0)}}_{= a} e^a c(0) \quad (80)$$

Wir heben e^a nach vorne heraus und $c(0)$ nach hinten, sodass vom 1. Term nach dem Herausheben nur 1 übrig bleibt:

$$\rightarrow c_2(0) = e^a(1 - a)c(0) \quad (81)$$

Zusammengefasst:

$$\rightarrow c_2(0) = c(0)e^a - L \frac{f_{Na} e^a}{Q_1(0)} = e^a(1 - a)c(0) \quad (82)$$

Division der Gl. (81) durch $c(0)$ ergibt

$$\rightarrow \frac{c_2(0)}{c(0)} = e^a(1 - a) \quad (83)$$

Um zu sehen, ob diese Funktion steigt oder fällt, differenzieren wir sie nach a gemäß der Produktregel:

$$-1 \cdot e^a + (1 - a)e^a = e^a(-1 + 1 - a) = -ae^a \quad (84)$$

Die Ableitung ist negativ, weil Gl. (59) uns bereits $a > 0$ garantiert! Daher ist die ursprüngliche Funktion $(1 - a)e^a$ streng monoton fallend und muss folglich für $a > 0$ unter ihrem Wert bei $a = 0$ bleiben, der $(1 - 0)e^0 = 1$ ist. Insgesamt gilt also nach Gl. (83):

$$\frac{c_2(0)}{c(0)} = e^a(1 - a) < 1 \quad (85)$$

Multiplikation mit $Q_1(0)$ und Division durch a ergibt aus Gl. (59) und (60):

$$Q_1(0) = \frac{f_{Na}L}{ac(0)} \quad (86)$$

Multiplikation von Gl. (85) mit $c(0)$ ergibt

$$c_2(0) = e^a(1 - a)c(0) < c(0) \quad (87)$$

$$\rightarrow c_2(0) < c(0) \quad (88)$$

Sei die Konzentration am Ende der Henle-Schleife $c_2(0)$ nun mit c^* vorgegeben, d. h. nach Gl. (88):

$$c_2(0) = c^* < c(0) \quad (89)$$

Dann muss das zugehörige $a = a^*$ nach Gl. (83) erfüllen:

$$\frac{c^*}{c(0)} = e^{a^*}(1 - a^*) \quad (90)$$

Gl. (90) wird grafisch auf nächster Seite dargestellt!

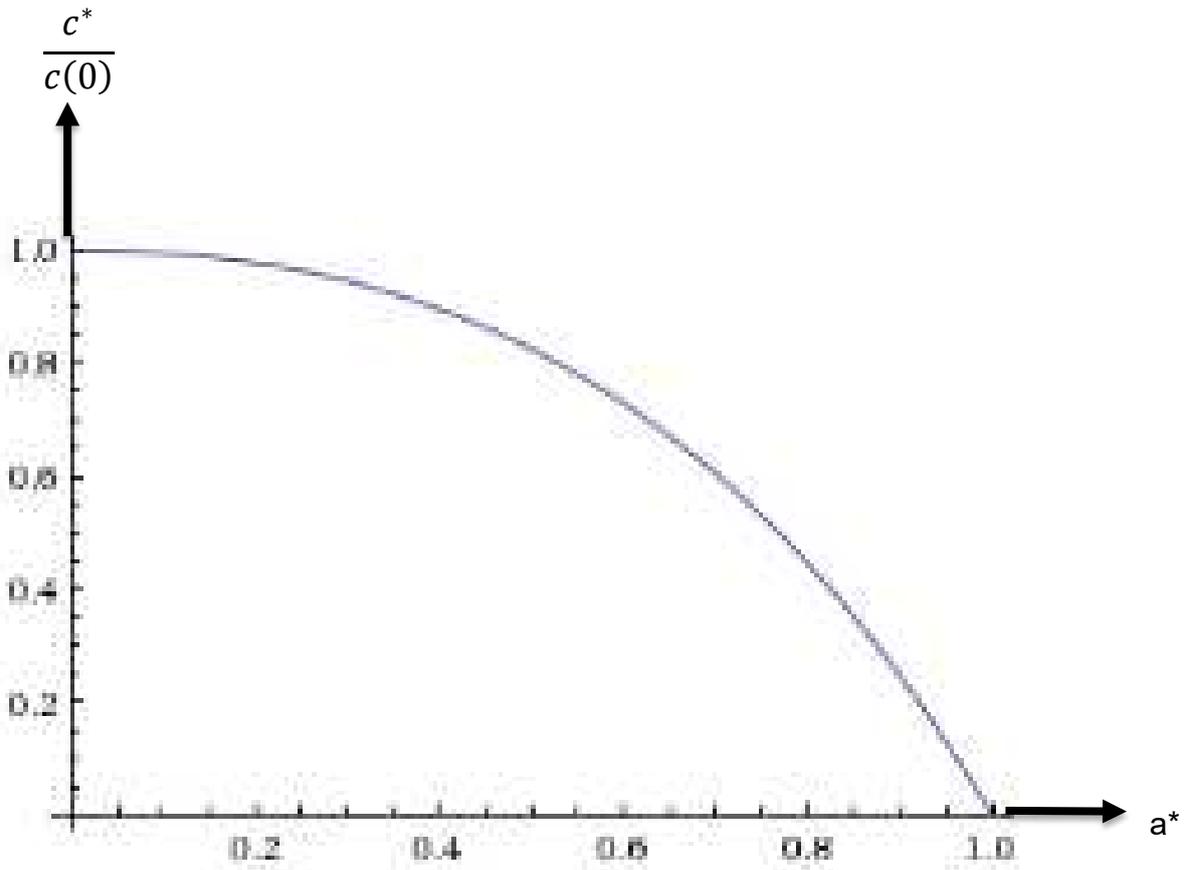


Abbildung 54: Grafische Darstellung von

$$\frac{c^*}{c(0)} = e^{a^*} (1 - a^*)$$

Der Fluss am Anfang der Henle-Schleife ist dann gemäß Gl. (86):

$$Q_1(0) = \frac{f_{\text{Na}}L}{a^*c(0)} \quad (91)$$

Da $Q_2(0)$ konstant ist, ist der Fluss am Ende der Henle-Schleife nach Verwendung von Gl. (36) und (62):

$$\begin{aligned} Q_2^* &= Q_2(L) = -Q_1(L) = \\ &= -\frac{Q_1(0)c(0)}{c(L)} = -\frac{Q_1(0)c(0)}{c(0)e^{a^*}} = -Q_1(0)e^{-a^*} \end{aligned} \quad (92)$$

Hierbei wurde a durch a^* ersetzt. Mit Gl. (92) wird

$$Q_2^* = -\frac{f_{\text{Na}}L}{a^*c(0)}e^{-a^*} \quad (93)$$

Multiplikation vom Zähler und Nenner der Gl. (93) mit c^* , und nach Verwendung von Gl. (90), ergibt

$$\Rightarrow Q_2^* = -\frac{f_{\text{Na}}Lc^*}{a^*c(0)c^*}e^{-a^*} = \frac{f_{\text{Na}}L}{c^*} \left(1 - \frac{1}{a^*}\right) \quad (94)$$

Nach Gl. (61) wird

$$c(L) = c(0) \cdot e^{a^*} \quad (95)$$

In der Praxis hat sich herausgestellt, dass der Bruch in Gl. (90) $\frac{c^*}{c(0)}$ sehr klein ist,

weil a^* nahe bei 1 liegt. Man bekommt also einen guten Näherungswert für die rechte Seite von Gl. (90), wenn man sie durch ihre Tangente in

$$a^* = 1 \tag{96}$$

ersetzt. Ihre Ableitung ist

$$- a^* e^{a^*} \tag{97}$$

und die Steigung ist

$$k = -1 \cdot e^1 = -e \tag{98}$$

Exkurs: Eine Geradengleichung ist eine lineare Funktion (Polynomfunktion ersten Grades) deren durch die Abbildung

$$f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R} \quad x \rightarrow kx + d \tag{99}$$

charakterisiert ist, wobei die Funktionsgleichung der Gerade

$$y = kx + d \tag{100}$$

ist. In Gl. (100) sind

$k \in \mathbb{R}$... Steigung der Gerade

$d \in \mathbb{R}$... Abschnitt auf der y-Achse

Normalerweise macht man jetzt für die Tangente den Ansatz der Funktionsgleichung von Gl. (98) einer Gerade

$$k = -1 \cdot e^1 = -e \quad (98)$$

Hier spielt jedoch $a^* = 1$ die Rolle von x , d. h. nach Gl. (99) und (100):

$$y = -ea^* + d \quad (101)$$

Nach Gl. (96) ist $a^* = 1$ und nach Gl. (90) wird

$$y = (1 - a^*)e^{a^*} = (1 - 1)e^1 = 0 \quad (102)$$

Wir setzen beides ein:

$$-e \cdot 1 + d = 0 \quad \Leftrightarrow \quad d = e \quad (103)$$

Die Funktionsgleichung der Gerade ist also

$$y = -e \cdot a^* + e \quad (104)$$

Das ist also die Tangente in $a^* = 1$. Damit ist

$$\frac{c^*}{c(0)} = e(1 - a^*) \quad (105)$$

eine gute Näherung für Gl. (90). Daraus folgt:

$$\Rightarrow \frac{c^*}{c(0)e} = 1 - a^* \quad (106)$$

$$\Rightarrow a^* = 1 - \frac{c^*}{c(0)e} \quad (107)$$

Auch in Gl. (86) kann $a^* \approx 1$ (annähernd gleich 1) betrachtet, d. h.

$$Q_1(0) \approx \frac{f_{Na}L}{c(0)} \quad (108)$$

Es wird nun mathematisch der Fall

$$1 - \frac{1}{a^*} = 1 - \frac{1}{1 - 1 + a^*} = 1 - \frac{1}{1 - (1 - a^*)} \quad (109)$$

Betrachtet. Der Bruch ist die Summenformel der unendlichen geometrischen Reihe. Demgemäß:

$$1 - \frac{1}{a^*} = 1 - \frac{1}{\underbrace{1 - (1 - a^*)}_{\sum_{n=0}^{\infty} (1 - a^*)^n}} \quad (110)$$

Wobei

$$\sum_{n=0}^{\infty} (1 - a^*)^n = 1 - (1 - a^*)^0 - (1 - a^*)^1 - (1 - a^*)^2 - (1 - a^*)^3 - \dots \quad (111)$$

Im Fall $a^* \approx 1$ sind die quadratischen und höheren Terme so klein, dass sie für eine Näherung vernachlässigt werden können:

$$1 - \frac{1}{a^*} \approx 1 - (1 - a^*)^0 - (1 - a^*)^1 = 1 - 1 - (1 - a^*) = -(1 - a^*) \quad (112)$$

Gemäß Gl. (107) ist das wiederum:

$$1 - \frac{1}{a^*} \approx -\frac{c^*}{c(0)e} \quad (113)$$

Gl. (93) wird demgemäß

$$Q_2^* = \frac{f_{\text{NaL}}}{c^*} \left(1 - \frac{1}{a^*}\right) \approx -\frac{f_{\text{NaL}}}{c^*} \frac{c^*}{c(0)e} = -\frac{f_{\text{NaL}}}{c(0)e} \quad (114)$$

dargestellt.

Unterschiede zur Formel für $Q_1(0)$ nach Gl. (91) sind das Minus und die Division durch e :

$$Q_2^*(0) \approx -\frac{Q_1(0)}{e} \quad (115)$$

Schließlich können wir mit $a^* \approx 1$ noch Gl. (61) annähern:

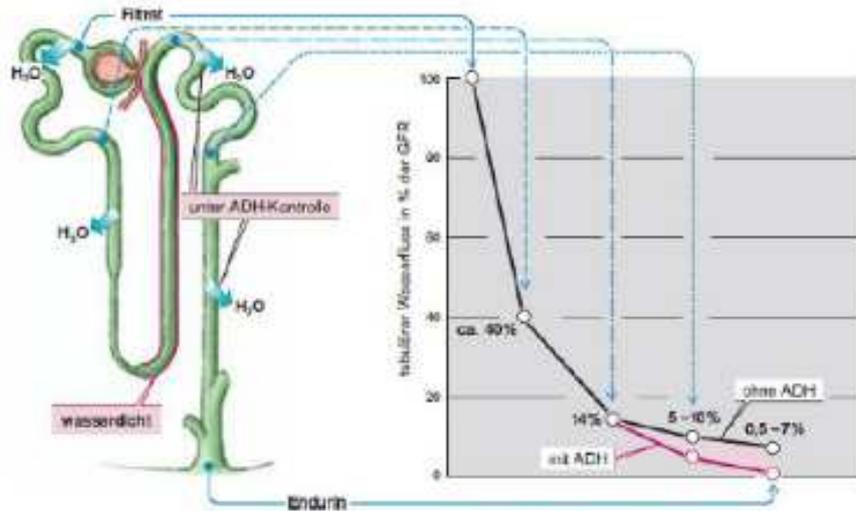
$$c(L) = c(0) \cdot e^{a^*} \approx c(0)e \quad (116)$$

Resorption in der Henle-Schleife

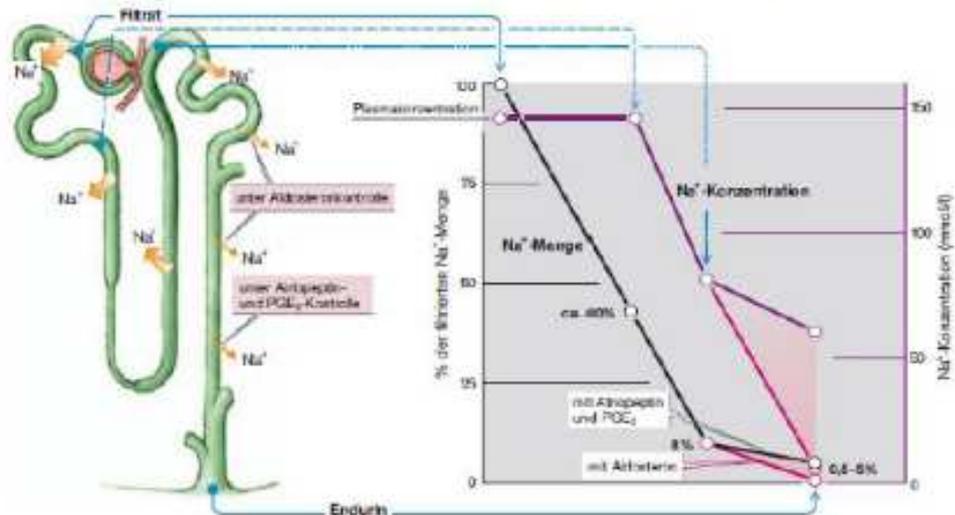
Hauptaufgabe der Henle-Schleife → Etablierung osmotischer Gradienten zur Konzentrierung des Urins.

Unterschiede zwischen spätproximalen und fröhdistalen Tubulusharn:

- Quotient P/TF_{in} auf ca. 0,14 gesunken, fröhdistal kommen also nur noch 14 % des filtrierte Wassers an



- Na^+ - und Cl^- -Konzentration ist fröhdistal fast auf die halbe Plasmakonzentration abgesunken



- Osmolarität des Urins ist von den isosmolalen Werten des spätproximalen Tubulus (290 mosm/kg H_2O) auf 70-150 mosm/kg H_2O fröhdistal gesunken.

Die Henle-Schleife resorbiert ca. 1/4 der filtrierten Menge an Wasser und ca. 1/3 von Na^+ und Cl^- → am Ende der Schleife entsteht ein hypotoner Tubulusharn (70-150 mosm/kg H_2O)

Abbildung 55: Resorption in der Henle-Schleife

Quelle: <http://medstud.at/wp-content/uploads/2012/02/14.-Niere.pdf> (Seite 313)
(Zugriff am 14.03.2016)

2.2 Numerische Lösungsverfahren

Es werden numerische Lösungsverfahren nach Gauß, Euler und Runge-Kutta anhand der Differenzialgleichungen von Gl. (12) und Gl. (28) verglichen.

2.2.1 Gauß

Johann Carl Friedrich Gauß wurde 30. April 1777 in Braunschweig geboren. Er starb am 23. Februar 1855 in Göttingen. Gauß war ein deutscher Mathematiker, Astronom, Geodät und Physiker. In Mathematik wurde er besonders berühmt, als er die „Menge der komplexen Zahl“ \mathbb{C} und die „Gauß'sche Zahlenebene“ um das Jahr 1811 darstellte,

sowie eine geometrische Auslegung der Kartesischen Ebene in komplexer Zahlenebene einführte.¹⁹

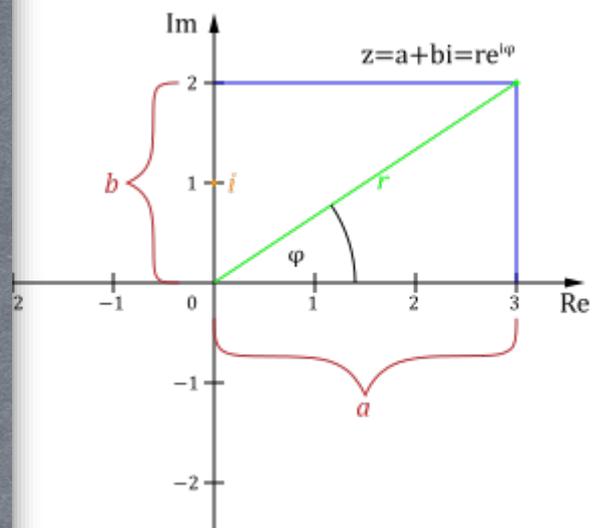
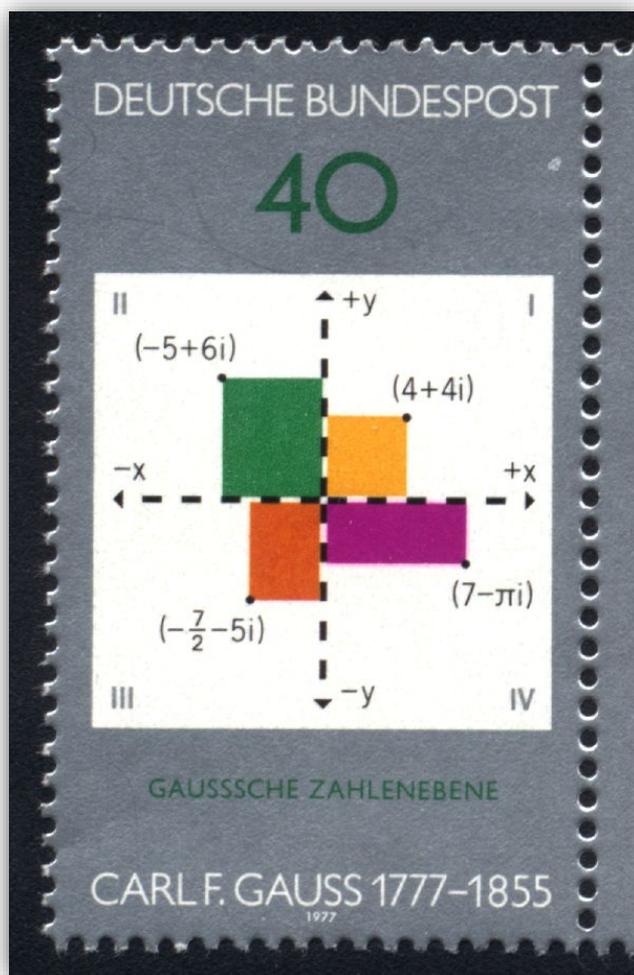


Abbildung 56: Links: 40-Pfennig-Deutsche Bundespost von 1977 aus Anlass des 200. Geburtstages von Gauß (1777 – 1977).

Rechts: „Darstellung einer komplexen Zahl in der Gauß'schen Ebene“.

Quellen (Zugriff am 15.02.2016):

<http://www.hs.uni-hamburg.de/DE/GNT/gauss/g-stamp.htm>

https://de.wikipedia.org/wiki/Gau%C3%9Fsche_Zahlenebene

¹⁹ https://de.wikipedia.org/wiki/Carl_Friedrich_Gau%C3%9F (Zugriff am 15.02.2016).



Abbildung 57: Johann Carl Friedrich Gauß

- 1- auf einer 10-Pfennig-Briefmarke, Deutsche Bundespost 1955, aus Anlass des 100. Todestages oben).
- 2- auf einem 20-Mark-Geldschein mit der „Gauß’schen Normalverteilungskurve“ (siehe nächste Seite).
- 3- „DDR-Gedenkmünzen“ 20 Mark. Rechts: Die „Gauß’sche Normalverteilungskurve“ (siehe nächste Seite).

Quellen (Zugriff am 15.02.2016):

http://history.tugraz.at/besonderheiten/groessen_der_technik/gauss.s.php

<http://muenzen-faq.de/ddr-20-mark-1977-carl-friedrich-gauss/>

<http://users.wfu.edu/kuz/Stamps/Gauss/Gauss.html>

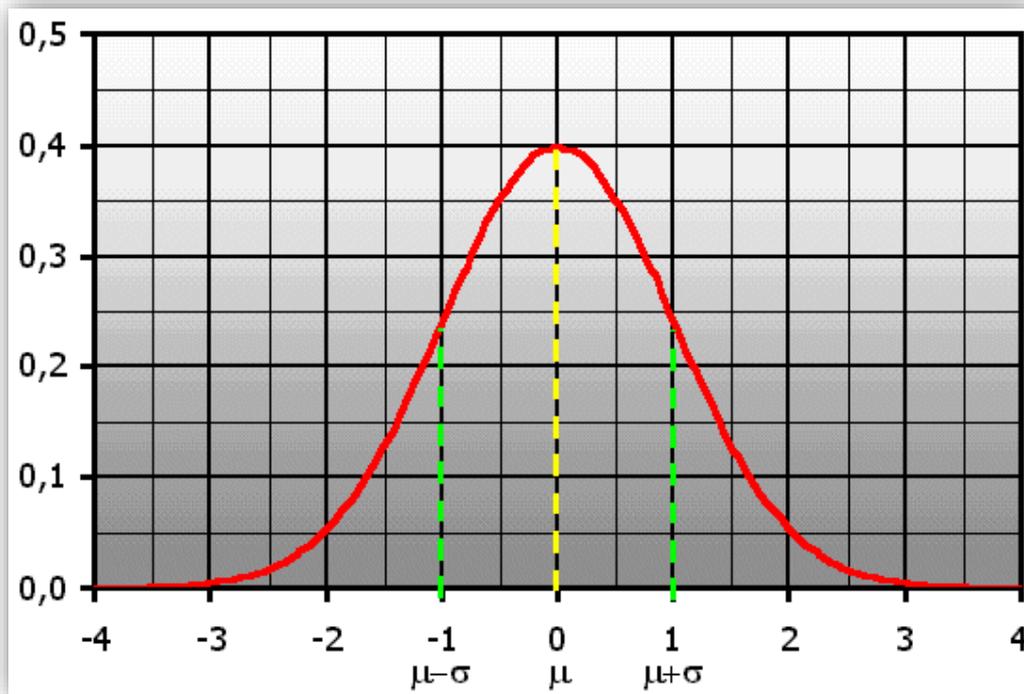


Abbildung 58: Gauß'sche Normalverteilung (genannt auch „Gauß'sche Normalverteilungskurve“, „Gauß'sche Glockenkurve“, „Gauß'sche Glockenfunktion“) ist eine „Dichtefunktion“ $f(x)$ mit der Formel.

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}$$

$f(x)$ „beschreibt die Grenzverteilung von Ergebnissen bei der Messung einer Größe x , deren Erwartungswert gleich μ ist“.

„Die Standardabweichung σ beschreibt die Breite der Normalverteilung“.

„Im Intervall der Abweichung σ vom Mittelwert sind 68,27 % aller Messwerte zu finden“.

„Im Intervall der Abweichung σ vom Mittelwert sind 95,45 % aller Messwerte zu finden“.

„Im Intervall der Abweichung σ vom Mittelwert sind 99,73 % aller Messwerte zu finden“.

Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Normalverteilung> (Zugriff am 15.02.2016)

Auch in der stochastischen Wahrscheinlichkeitstheorie wurde Gauß durch seine Einführung der Dichtefunktion berühmt: Gauß'sche Normalverteilungskurve“ (Abb. 57 und Abb. 58).

In der numerischen Mathematik wurde Gauß ebenfalls durch seinen Einzelschrittverfahren, d. h. „Algorithmus zur näherungsweise Lösung von linearen Gleichungssystemen“²⁰ bekannt. Das wird in der vorliegenden Arbeit angewandt.

²⁰ https://de.wikipedia.org/wiki/Gau%C3%9Fsches_Eliminationsverfahren (Zugriff am 15.02.2016).



2.2.2 Euler

Der Schweizer Mathematiker und Physiker, Leonhard Euler wurde am 15. April 1707 in Basel geboren. Er starb am 18. September 1783 in Sankt Petersburg. Seine Leistungen im Bereich der Mathematik sind „extrem produktiv“ („866 Publikationen“)²¹.

Abbildung 59: Leonhard Euler

Quelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Leonhard_Euler (Zugriff am 15.02.2016)

Bekannt wurde Euler auch in den zwei nach ihm benannten verfahren:

1. „Implizites Euler'sches Verfahren“ oder „Rückwärts-Euler-Verfahren“: „Ein numerisches Verfahren zur Lösung von Anfangswertproblemen. Es ist ein implizites Verfahren, das heißt, in jedem Schritt muss eine – im Allgemeinen nichtlineare – Gleichung gelöst werden. Das implizite Euler-Verfahren hat Konsistenz- und Konvergenzordnung 1“.²²
2. Explizites Euler'sches Verfahren oder Euler-vorwärts-Verfahren: „Das einfachste Verfahren zur numerischen Lösung eines Anfangswertproblems“. Dieses Verfahren wurde im Jahr 1768 im *Institutiones Calculi Integralis* bekannt. „Das Verfahren wird manchmal in der Physik als Methode der kleinen Schritte bezeichnet“.²³

Die Anwendung des expliziten Verfahrens wird in dieser Arbeit angeführt.

²¹ https://de.wikipedia.org/wiki/Leonhard_Euler (Zugriff am 15.02.2016).

²² https://de.wikipedia.org/wiki/Implizites_Euler-Verfahren (Zugriff am 15.02.2016).

²³ https://de.wikipedia.org/wiki/Explizites_Euler-Verfahren (Zugriff am 15.02.2016).



Abbildung 60: Sowjetische Briefmarke anlässlich des 250. Geburtstages Eulers (1957).
 Quelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Leonhard_Euler#/media/File:Euler-USSR-1957-stamp.jpg (Zugriff am 15.02.2016)

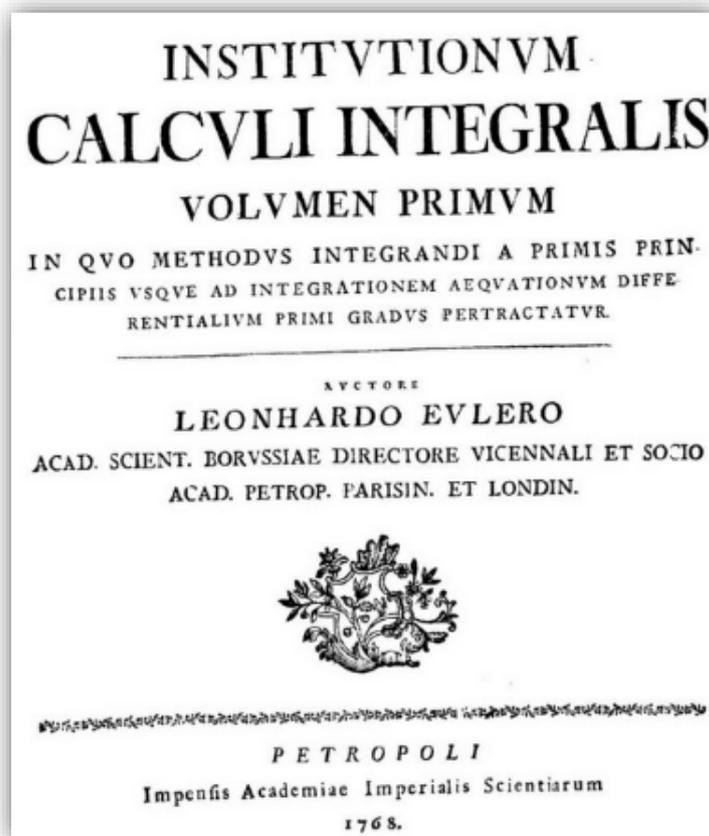


Abbildung 61: Das Werk von Leonhard Euler, *Institutiones Calculi Integralis*, herausgegeben 1768.
 Quelle: https://en.wikipedia.org/wiki/Institutionum_calculi_integralis (Zugriff am 15.02.2016)

2.2.3 Runge und Kutta

Runge und Kutta entwickelten ein s-stufiges Verfahren (Runge-Kutta-Verfahren): „Einschrittverfahren zur näherungsweise Lösung von Anfangswertproblemen in der numerischen Mathematik“²⁴.



Abbildung 62: Runge

Quelle: <http://www.filozof.net/English/philosopher-biographies.html?start=24>
(Zugriff am 18.02.2016)

Carl David Tolmé Runge war ein deutscher Mathematiker. Er wurde am 30. August 1856 in Bremen geboren. Er starb am 3. Januar 1927 in Göttingen. Bereits im Jahr 1895 stellte (zuerst alleine – ohne Kutta) das oben genannte Verfahren her (Runge 1895: 167 – 178).²⁵

Martin Wilhelm Kutta, deutscher Mathematiker, wurde am 3. November 1867 in Pitschen, Oberschlesien geboren. Er starb am 25. Dezember 1944 in Fürstfeldbruck.

Kutta entwickelte im Jahr 1901 gemeinsam mit Runge das Einschrittverfahren (genannt „Runge-Kutta-Verfahren“) „zur numerischen Lösung von Anfangswertproblemen“²⁶, das bereits im Jahr 1895 von Runge „zur Lösung gewöhnlicher Differentialgleichungen“²⁷ aufgestellt wurde (Kutta 1901: 435 – 453).



Abbildung 63: Kutta

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Martin_Wilhelm_Kutta.jpg
(Zugriff am 18.02.2016)

Das Runge-Kutta-Verfahren (Einschrittverfahren) wird ebenfalls angewandt und mit dem Verfahren von Euler und Gauß verglichen.

²⁴ http://gdz.sub.uni-goettingen.de/dms/load/img/?PPN=PPN235181684_0046&DMDID=DMDLOG_0022 (Zugriff am 18.02.2016).

²⁵ https://de.wikipedia.org/wiki/Carl_Runge (Zugriff am 18.02.2016).

²⁶ Ebd.

²⁷ https://de.wikipedia.org/wiki/Wilhelm_Kutta (Zugriff am 18.02.2016).

Es wurde bereits in der vorliegenden Arbeit angenommen, dass das System im Gleichgewicht steht, d. h. keine der Größen (Durchfluss Q und Konzentration c) ändert sich mit der Zeit (Abb. 52 – 53). Daraus folgt, der Durchfluss $Q(x, t)$ und die Konzentration $c(x, t)$ vom Na^+ hängen nur mehr von x ab. Nach Gl. (12) erhält man

$$Q_x(x) + f(x) = 0 \tag{117}$$

$$(Q(x)c(x))' + f_{\text{Na}}(x) = 0 \tag{28}$$

Die Funktion f wird auf die rechte Seite gebracht und man definiert

$$u(x) := Q(x)c(x) \tag{118}$$

$$Q'(x) = -f(x) \tag{119}$$

$$u'(x) = -f_{\text{Na}}(x) \tag{120}$$

Als Anfangswert wird der Einfachheit halber

$$Q(0) = 1 \tag{121}$$

gewählt.

In Gl. (118) ist c eine Konzentration und sollte einen Anfangswert unter 1 haben, z. B. (willkürlich gewählt):

$$c(0) = 0,1 \tag{122}$$

und

$$u(0) := Q(0)c(0) = 0,1 \quad (123)$$

Wählt man für die Funktion f keine Konstanten, dann wären die Differentialgleichungen so einfach, dass die numerischen Lösungsverfahren keine Fehler machen würden und ein Vergleich sinnlos wäre. Andererseits sollten wir für die Funktion f keine zu komplizierten Funktionen wählen, weil man dann die exakte Lösung nicht berechnen könnte, um sie mit den numerischen Lösungen zu vergleichen. Empfehlenswert sind also einfache Funktionen wie z. B. Sinus und Cosinus:

$$f(x) := \sin x \quad (124)$$

$$f_{\text{Na}}(x) := 0,1 \cos x \quad (125)$$

2.2.4 Exakte Lösung

Aus Gl. (119) und Gl. (120) erhält man

$$Q'(x) = -\sin x \quad (126)$$

Man sieht sofort, dass die Lösung

$$Q(x) = \cos x \quad (127)$$

ist, die auch

$$Q(0) = 1 \quad (121)$$

in Gl. (121) erfüllt.

$$u'(x) = -0,1 \cos x \quad (128)$$

Durch Integration erhält man die Lösung:

$$u(x) := -0,1 \sin x + C \quad (129)$$

$$u(0) := -0,1 \sin 0 + C \quad (130)$$

Wobei die Konstante

$$C = 0,1 \quad (131)$$

ist.

Gl. (131) wird in Gl. (129) eingesetzt:

$$u(x) = -0,1 \sin x + 0,1 \quad (132)$$

$$u(x) = 0,1 (1 - \sin x) \quad (133)$$

$$c(x) = \frac{u(x)}{Q(x)} = \frac{0,1 (1 - \sin x)}{\cos x} \quad (134)$$

2.2.5 Numerische Lösung mit dem expliziten Eulerverfahren

Folgende Befehle in MATLAB werden eingegeben:

```
1   h=0.1;
2   x(1)=0;
3   Q(1)=1;
4   u(1)=0.1;
5   c(1)=u(1)/Q(1);
6   for i=1:10
7       x(i+1)=x(i)+h;
8       Q(i+1)=Q(i)+h*(-sin(x(i)));
9       u(i+1)=u(i)+h*(-0.1*cos(x(i)));
10      c(i+1)=u(i+1)/Q(i+1);
11  end
12  plot(x,cos(x),x,Q,"o")
13  plot(x,0.1*(1-sin(x))./cos(x),x,c,"o")
```

- 1 Es wird absichtlich eine so große Schrittweite abgewählt, damit die Qualitätsunterschiede zwischen den Verfahren deutlicher werden.
- 2-5 Das sind die Anfangswerte. In den Klammern steht jeweils 1 statt der zu erwartenden 0, weil das für MATLAB eigentlich Vektoren sind und der Anfangswert in der 1. Koordinate steht.
- 7 Zwischen x_i und x_{i+1} liegt jeweils die Schrittweite h .
- 8-9 Das ist die Formel für Euler. Hinter h^* kommt immer die rechte Seite der jeweiligen Differentialgleichung.
- 12 Die Argumente x und $\cos(x)$ sorgen dafür, dass die exakte Lösung für Q als Kurve gezeichnet wird. Die anderen Argumente sorgen dafür, dass die Näherungswerte für Q eingezeichnet werden. Allerdings nicht als durchgehende Kurve, sondern als kleine Kreise.
- 13 Dasselbe für die exakte Lösung und die Näherungswerte für c .

Nach der Eingabe dieser Befehle erhält man von MATLAB folgenden Output:

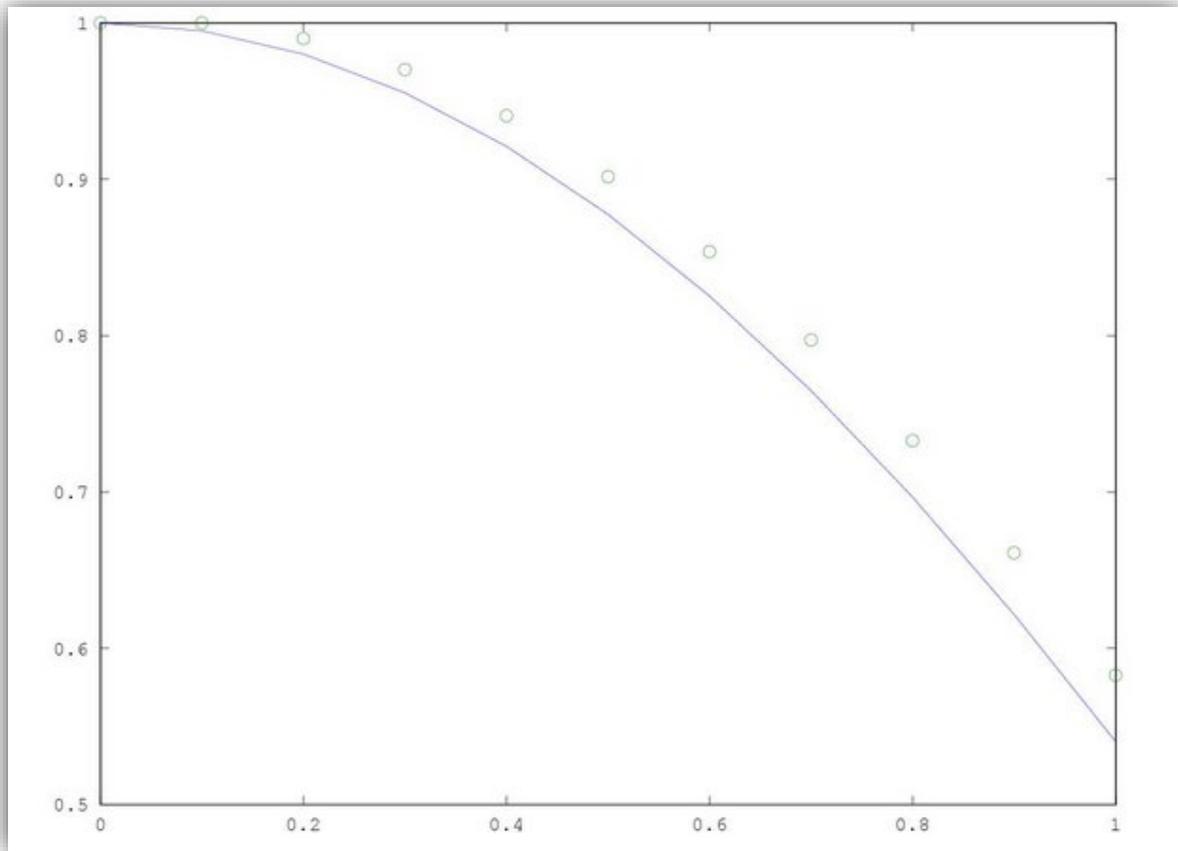


Abbildung 64: Graphik für Q

Man erkennt, dass die Fehler, die Euler macht, anfangs noch sehr klein sind, aber mit jedem Schritt immer größer werden. Nach 10 Schritten ist die Eulersche Näherung praktisch unbrauchbar. Euler würde eine viel kleinere Schrittweite benötigen.

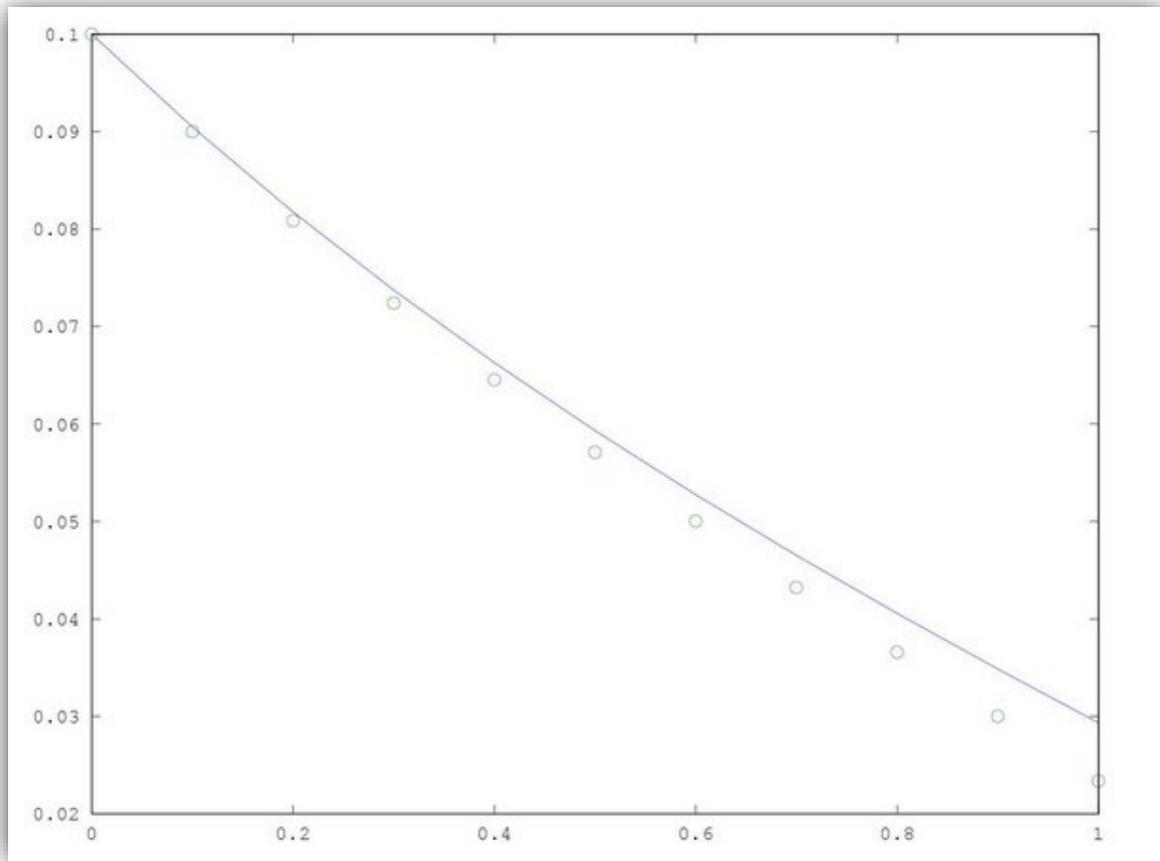


Abbildung 65: Graphik für c

Man erkennt ebenfalls (wie vorherige Abbildung), dass die Fehler, die Euler macht, anfangs noch sehr klein sind, aber mit jedem Schritt immer größer werden. Nach 10 Schritten ist die Eulersche Näherung praktisch unbrauchbar. Euler würde eine viel kleinere Schrittweite benötigen.

2.2.5 Numerische Lösung mit dem expliziten Runge-Kutta-Verfahren

```
1 h=0.1;
2 x(1)=0;
3 Q(1)=1;
4 u(1)=0.1;
5 c(1)=u(1)/Q(1);
6 for i=1:10
7     x(i+1)=x(i)+h;
8
9     k1=-sin(x(i));
10    k2=-sin(x(i)+h/2);
11    k3=-sin(x(i)+h/2);
12    k4=-sin(x(i)+h);
13    phi=(k1+2*k2+2*k3+k4)/6;
14    Q(i+1)=Q(i)+h*phi;
15
16    k1=-0.1*cos(x(i));
17    k2=-0.1*cos(x(i)+h/2);
18    k3=-0.1*cos(x(i)+h/2);
19    k4=-0.1*cos(x(i)+h);
20    phi=(k1+2*k2+2*k3+k4)/6;
21    u(i+1)=u(i)+h*phi;
22
23    c(i+1)=u(i+1)/Q(i+1);
24 end
25 plot(x,cos(x),x,Q,"o")
26 plot(x,0.1*(1-sin(x))./cos(x),x,c,"o")
```

9-13 Das sind die Formeln vom Untertitel 3.3.5 „Numerische Lösung mit dem expliziten Eulerverfahren“. Eingesetzt wird in die rechte Seite der Differentialgleichung. k_3 ist zwar hier dasselbe wie k_2 , trotzdem wird es getrennt berechnen lassen, da es nach einer Änderung der rechten Seite wieder einen Unterschied geben könnte.

14 Schrittentwicklungen für Q.

16-21 Dasselbe für die Differentialgleichung von u.

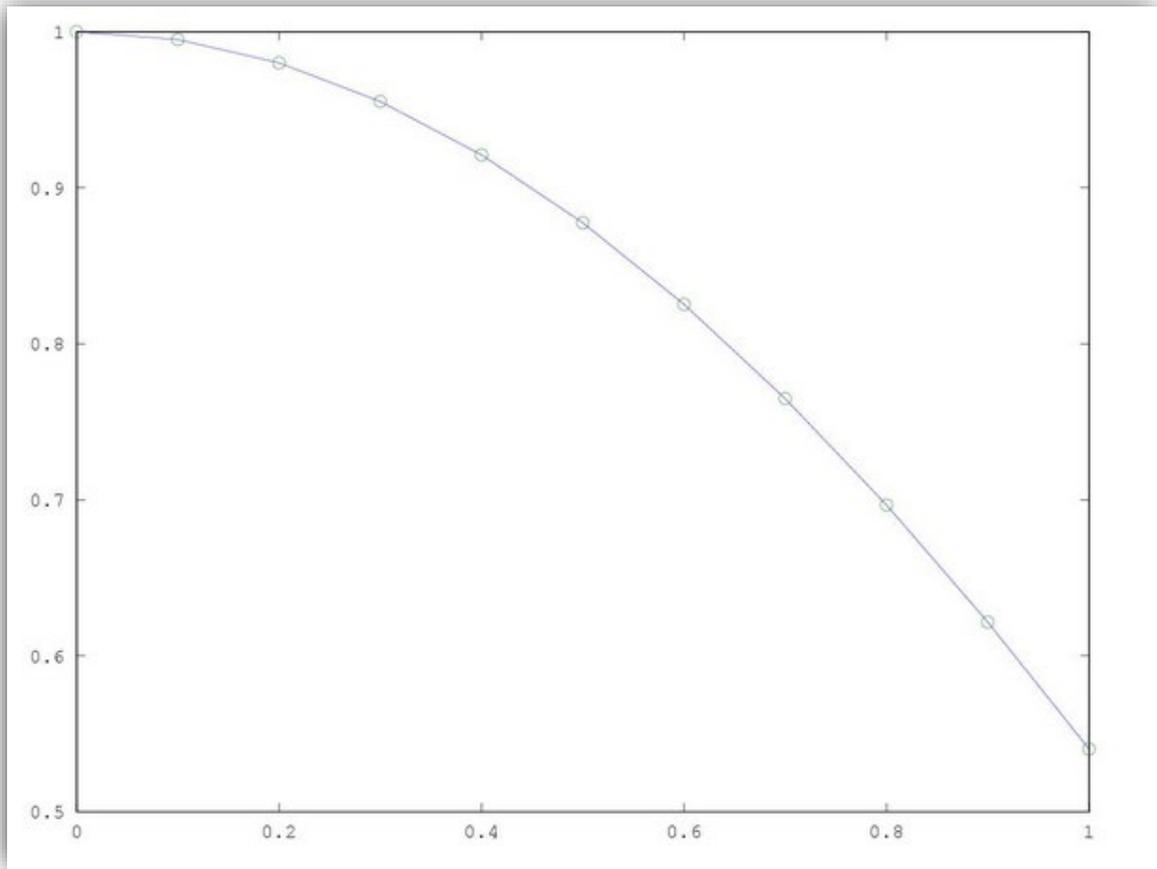


Abbildung 66: Grafik für Q

Im Output sieht man, dass bei derselben Schrittweite die Qualität der Runge-Kutta-Näherung viel besser ist als die von Euler. Mit freiem Auge ist kein Unterschied zwischen Näherung und exakter Lösung zu erkennen.

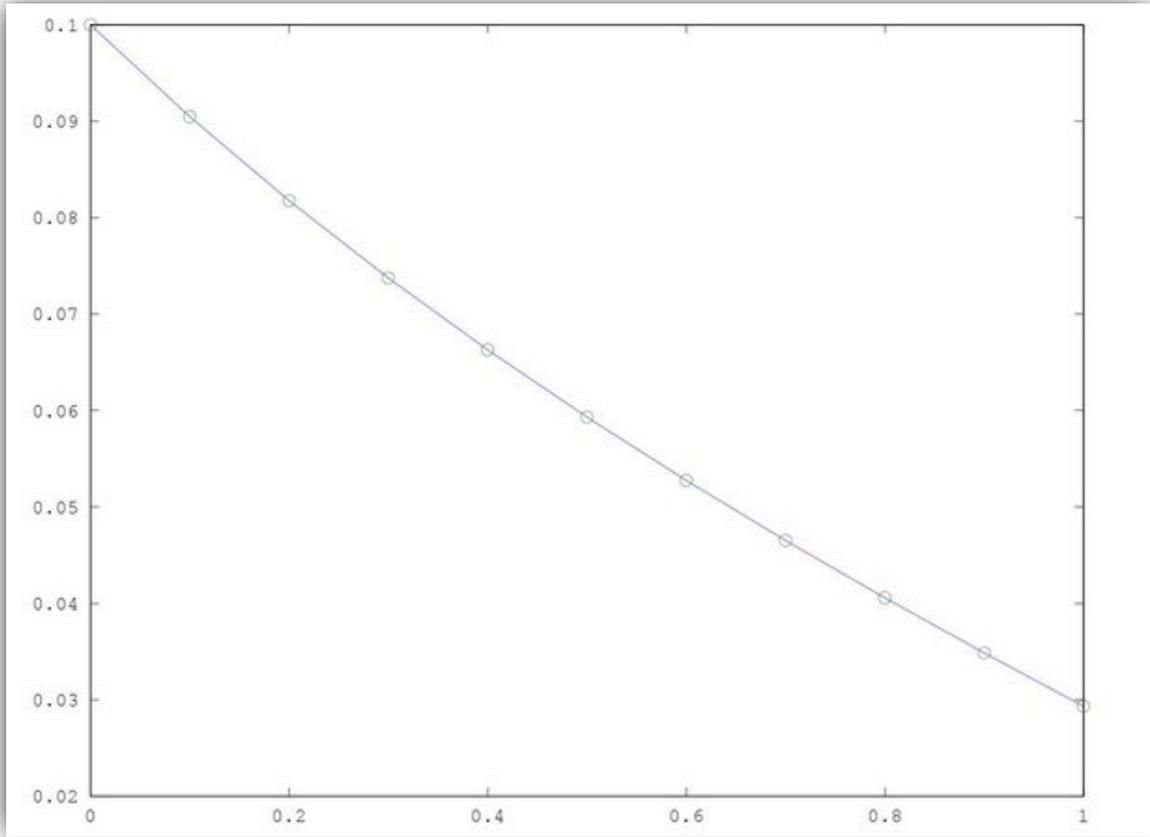


Abbildung 67: Grafik für c

Im Output sieht man ebenfalls, dass bei derselben Schrittweite die Qualität der Runge-Kutta-Näherung viel besser ist als die von Euler. Mit freiem Auge ist kein Unterschied zwischen Näherung und exakter Lösung zu erkennen.

2.2.6 Numerische Lösung mit dem Gaußverfahren

```
1   h=0.1;
2   x(1)=0;
3   Q(1)=1;
4   u(1)=0.1;
5   c(1)=u(1)/Q(1);
6
7   a(1,1)=1/4;
8   a(1,2)=(3-2*sqrt(3))/12;
9   a(2,1)=(3+2*sqrt(3))/12;
10  a(2,2)=1/4;
11  b(1)=1/2;
12  b(2)=1/2;
13  d(1)=(3-sqrt(3))/6;
14  d(2)=(3+sqrt(3))/6;
15
16  for j=1:10
17      x(j+1)=x(j)+h;
18
19      phi=0;
20      for i=1:2
21          k(i)=-sin(x(j)+d(i)*h);
22          phi=phi+b(i)*k(i);
23      end
24      Q(j+1)=Q(j)+h*phi;
25
26      phi=0;
27      for i=1:2
28          k(i)=-0.1*cos(x(j)+d(i)*h);
29          phi=phi+b(i)*k(i);
30      end
31      u(j+1)=u(j)+h*phi;
32
33      c(j+1)=u(j+1)/Q(j+1);
34  end
35  plot(x,cos(x),x,Q,"o")
36  plot(x,0.1*(1-sin(x))./cos(x),x,c,"o")
```

7-14 Was normalerweise c heißt, nennen wir d , weil c schon für die Konzentration steht. Die a brauchen wir zwar für unsere rechte Seite nicht, lassen sie aber

stehen, da sie eventuell einmal für eine andere rechte Seite von Nutzen sein könnten.

- 16 Wir verwenden hier j , weil i bei Gauß anderweitig gebraucht wird.
- 19 Φ ist eine Summe und wird bei 0 gestartet.
- 20 Die Summe geht bis s und s ist bei Gauß 2.
- 21 Eingesetzt wird wie immer in die rechte Seite der Differentialgleichung.
- 22 Die Summe Φ bekommt einen Summanden hinzu.
- 26-31 Dasselbe für die Differentialgleichung für u .

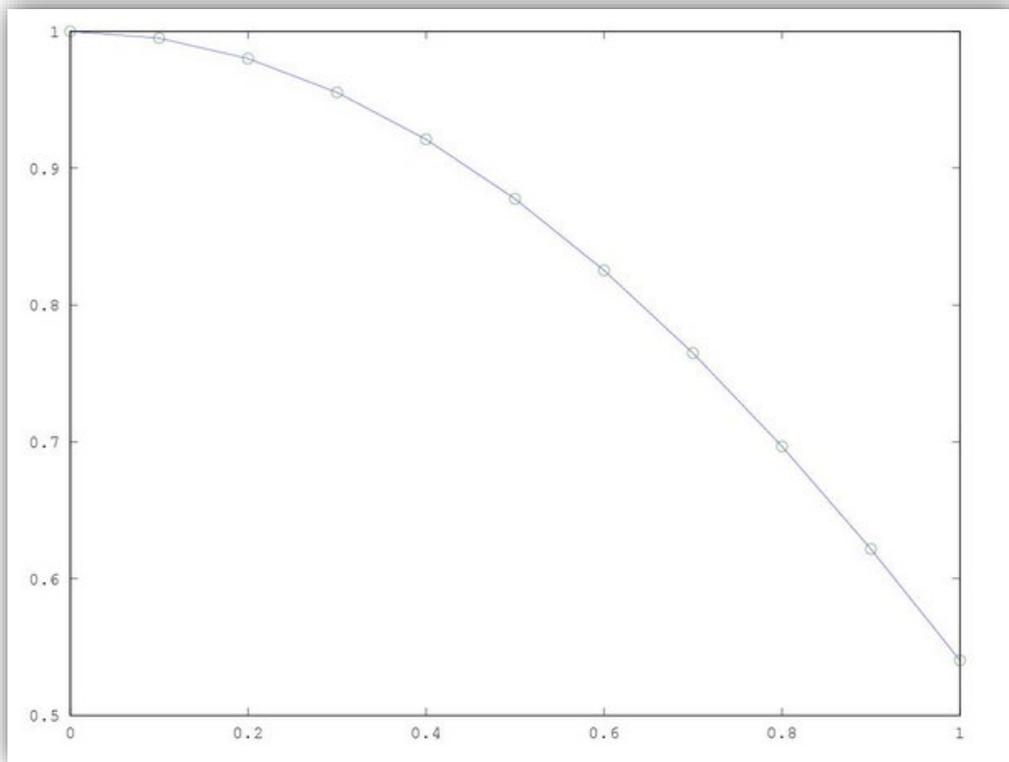


Abbildung 68: Grafik für Q

Wie bei Runge-Kutta ist mit freiem Auge kein Unterschied zwischen exakter Lösung und Näherung feststellbar. Gauß und Runge-Kutta sind für diese Differentialgleichungen gut geeignet.

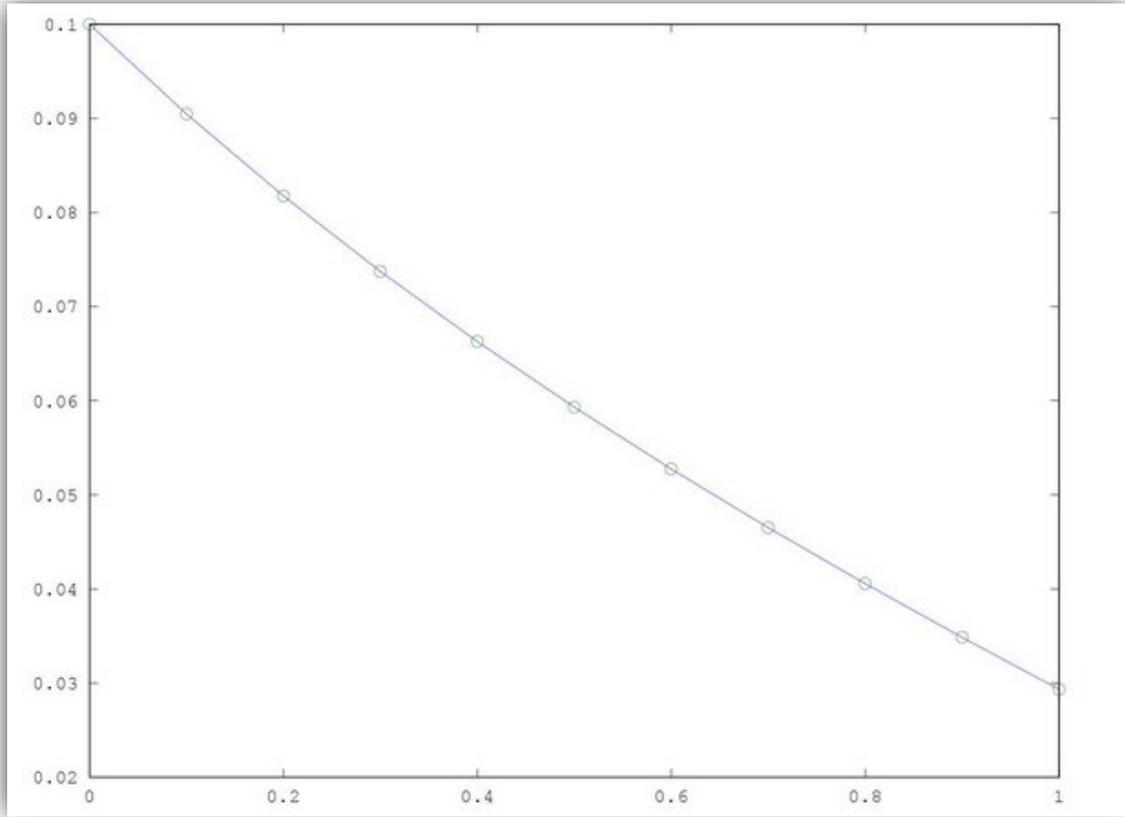


Abbildung 69: Grafik für c

Wie bei Runge-Kutta ist mit freiem Auge kein Unterschied zwischen exakter Lösung und Näherung feststellbar. Gauß und Runge-Kutta sind für diese Differenzialgleichungen gut geeignet.

2.2.7 Euler, Runge-Kutta und Gauß im Vergleich

- 1 $x = 1$ in $c(x)$ vom Kapitel "Exakte Lösung" eingesetzt. Wir werden das exakte $c(1)$ mit den numerischen Näherungen vergleichen.
- 3 Die Anzahl der Teilintervalle wird von Durchgang zu Durchgang verdoppelt.
- 4 N wird für den späteren Plot im Vektor t gespeichert.
- 5 Schrittweite, also die Länge der Teilintervalle.
- 7-10 Das sind die Anfangswerte. In den Klammern steht jeweils 1 statt der zu erwartenden 0, weil das für MATLAB eigentlich Vektoren sind und der Anfangswert in der 1. Koordinate steht.
- 15 Zwischen x_j und x_{j+1} liegt jeweils die Schrittweite h .
- 16-17 Das ist die Formel für Euler. Hinter h^* kommt immer die rechte Seite der jeweiligen Differentialgleichung.
- 18 $c = u/Q$ gemäß dem Kapitel "Exakte Lösung".
- 20 Der Abstand zwischen der letzten c -Näherung, also der Näherung von $c(1)$ und dem exakten $c(1)$ wird im Vektor e wie Euler gespeichert.
- 25-29 Eingesetzt wird in die rechte Seite der Differentialgleichung. k_3 ist zwar hier dasselbe wie k_2 , trotzdem habe ich es getrennt berechnen lassen, da es nach einer Änderung der rechten Seite wieder einen Unterschied geben könnte.
- 41 Der Fehler wird im Vektor r wie Runge-Kutta gespeichert.
- 45-52 Was normalerweise c heißt, nennen wir d , weil c schon für die Konzentration steht. Die a brauchen wir zwar für unsere rechte Seite nicht, lassen sie aber stehen, da sie eventuell einmal für eine andere rechte Seite von Nutzen sein könnten.
- 55 Φ ist eine Summe und wird bei 0 gestartet.
- 56 Die Summe geht bis s und s ist bei Gauß 2.
- 57 Eingesetzt wird wie immer in die rechte Seite der Differentialgleichung. Wir verwenden m , weil i bei uns schon für etwas Anderes benutzt wird.
- 58 Die Summe Φ bekommt einen Summanden hinzu.
- 62-67 Dasselbe für die Differentialgleichung für u .
- 71 Der Fehler wird im Vektor g wie Gauß gespeichert.
- 73 Die Argumente t und e zeichnen die Fehler von Euler, t und r die von Runge-Kutta, wobei '-' für die strichlierte Linie sorgt, und t und g die von Gauß, wobei ':' für die punktierte Linie sorgt.

- 74 Bei der Legende gibt es hinten jeweils zusätzliche Leerzeichen, da MATLAB sie sonst schwer lesbar an den Rand schreibt.

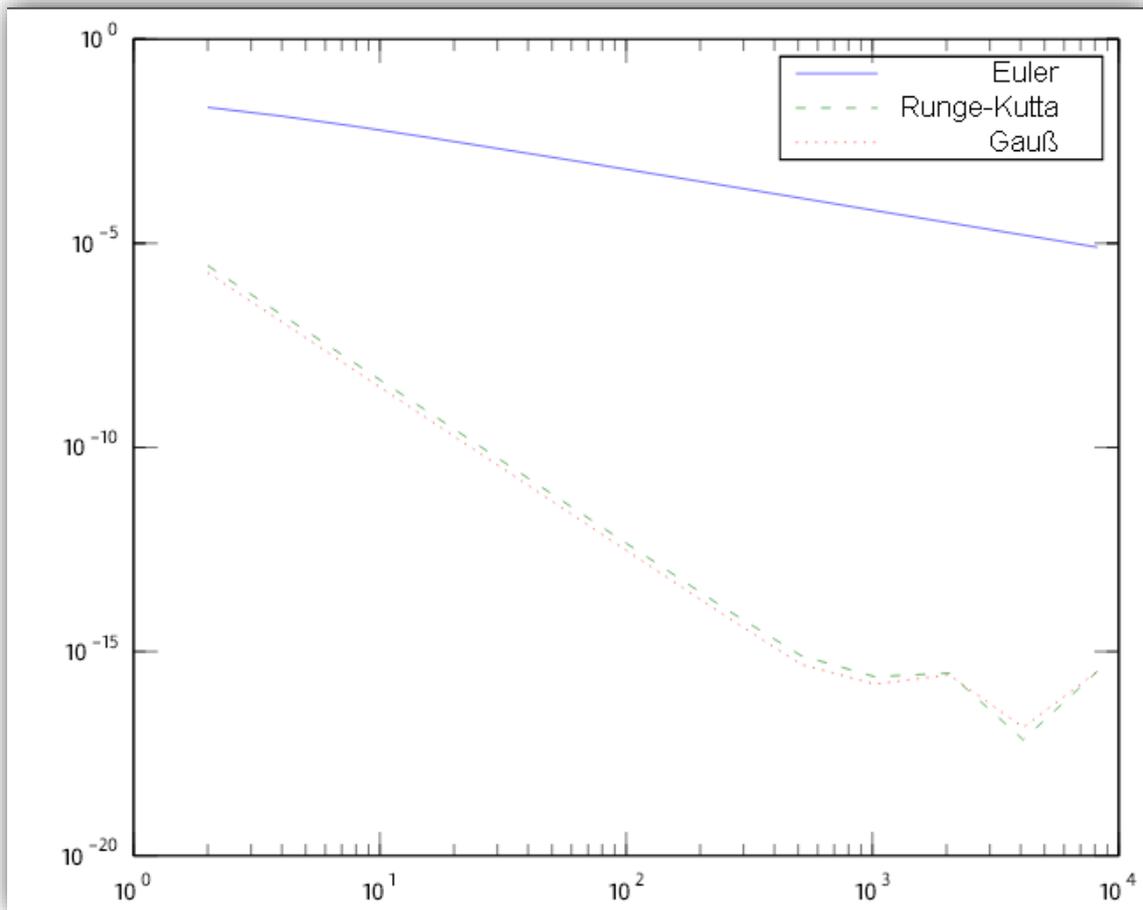


Abbildung 70: Man sieht, dass die Unterschiede zwischen Gauß und Runge-Kutta sehr gering sind, während Euler von Anfang an größere Fehler macht und auch von einem steigenden N weniger profitiert als die anderen Verfahren. Das chaotische Verhalten für große N bei Gauß und Runge-Kutta ist wohl auf Rundungsfehler zurückzuführen, weil bei Fehlern im Bereich von 10^{-15} die Rechengenauigkeit schon an ihre Grenzen stößt.

Literatur

- Albrecht, Peter: The Runge-Kutta Theory in a Nutshell. In: SIAM Journal on Numerical Analysis. 33, 5, October 1996, S. 1712 – 1735.
- Butcher, John C.: The Numerical Analysis of Ordinary Differential Equations. Runge-Kutta and General Linear Methods. Wiley, Chichester u. a. 1987.
- Cornelius RJ, Wang B, Wang-France J, Sansom SC.: Maintaining K balance on the low Na, high K diet. J Physiol Renal Physiol. 2016 Jan 6. US National Library of Medicine National Institutes of Health.
- Flöge, Jürgen et al.: Comprehensive clinical nephrology. St. Louis [u.a.]: Saunders Elsevier 2010.
- Grabensee, Bernd: Nephrologie. Stuttgart [u.a.]: Thieme 2002.
- Heun: Neue Methoden zur approximativen Integration der Differentialgleichungen einer unabhängigen Veränderlichen, Z. Math. Phys., Band 45, 1900, S. 23–38 (Heun-Verfahren).
- Keller, Christine: Praxis der Nephrologie mit Dialyse und Transplantation. Berlin, Heidelberg: Springer 2010.
- Keller, Christine: Praxis der Nephrologie mit Dialyse und Transplantation. Berlin, Heidelberg: Springer 2010.
- Kutta, Martin Wilhelm: Beitrag zur näherungsweise Integration totaler Differentialgleichungen, Z. Math. Phys., Band 46, 1901, S. 435–453.
- Layton, Anita T.: Modeling Transport and Flow Regulatory Mechanisms of the Kidney. Department of Mathematics, Duke University, P.O. Box 90320, Durham, NC 27708-0320, USA. Received 17 May 2012; Accepted 12 July 2012. Academic Editors: M. Brumen and J. R. C. Piqueira. ISRN Biomathematics, Volume 2012 (2012), Article ID 170594, 18 pages.
- Layton, Anita T.: Modeling Transport and Flow Regulatory Mechanisms of the Kidney. Department of Mathematics, Duke University, P.O. Box 90320, Durham, NC 27708-0320, USA. Received 17 May 2012; Accepted 12 July 2012. Academic Editors: M. Brumen and J. R. C. Piqueira. ISRN Biomathematics, Volume 2012 (2012), Article ID 170594, 18 pages.
- Nowack, Rainer et al.: Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal. 3., vollständig überarbeitete Auflage, Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2009.

- Runge, Carl David Tolmé: Über die numerische Auflösung von Differentialgleichungen, Math. Annalen, Band 46, 1895, S. 167–178.
- Schmidt, Robert F. [Hrsg.]: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Berlin, Heidelberg: Springer 2011.
- Sobotta, Johannes: Atlas der Anatomie des Menschen. Paulsen, Friedrich [Hrsg.]. München: Elsevier, Urban & Fischer 2011.
- Sofroniou, Mark: Symbolic Derivation of Runge-Kutta Methods. In: Journal of Symbolic Computation. 18, 3, September 1994, ISSN 0747-7171, S. 265–296.
- Strehmel, Karl und Weiner, Rüdiger: Linear-implizite Runge-Kutta-Methoden und ihre Anwendung. Teubner, Stuttgart u. a. 1992.

Internetseiten

https://en.wikipedia.org/wiki/Renal_physiology (Zugriff am 1.11.2015)

http://www.scholarpedia.org/article/Runge-Kutta_methods (Zugriff am 18.02.2016)

The Renal Countercurrent Mechanism. In: <http://www4.ncsu.edu/~msolufse/Renal.pdf> (Zugriff am 3.11.2015)

The Kidney & the Counter Current Multiplier: Pharmacology teaching at Aston University. Media Learning Technologies. In: <https://www.youtube.com/watch?v=Xbl8eY-BeXY> (Zugriff am 3.11.2015)

Kidney Function: Counter-current Mechanism [Animation]. Nature. In: https://www.youtube.com/watch?v=_sw6otQOkMQ (Zugriff am 3.11.2015)

Verlauf der A. und V. renalis; Ansicht von ventral.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Linke Niere von vorn und rechte im Längsschnitt mit Nebenniere und große Blutgefäße (Aorta, Hohlvene) sowie paarig angelegte Harnröhre (Ureter). Die Niere (Ren) ist ein paariges bohnenförmiges Organ und gehört zu den Organen des Harnsystems. Nieren sind für die Ausscheidung von Endprodukten des Stoffwechsels aus dem Körper, den sogenannten harnpflichtigen Substanzen und Giftstoffen, durch Bildung von Harn zuständig. Sie ist an den Regulationen von Wasser- und Elektrolythaushalt beteiligt. Die Nebenniere (Glandula adrenal, Glandula suprarenalis) ist eine paarige endokrine Hormondrüse. Sie ist eine Kombination zweier endokriner Drüsen: die Nebennierenrinde synthetisiert Steroidhormone (Mineralokortikoide, Glukokortikoide und Geschlechtshormone); das Nebennierenmark setzt Neurohormone Noradrenalin und Adrenalin frei (Grafiken © Frank Geisler)..... 7

Abbildung 2: Lage von Niere, Ren [Nephros], und Nebenniere, Glandula suprarenalis, im Retroperitonealraum (Ansicht von ventral)..... 8

Abbildung 3: Nierensegmente, Segmenta renalia, rechts; Ansicht von ventral (a) und von dorsal (b). ... 9

Abbildung 4: Kontaktflächen der Niere, Ren [Nephros], mit benachbarten Organen; Ansicht von ventral. 9

Abbildung 5: Niere, Ren [Nephros], und Nebenniere (1): Glandula suprarenalis; Ansicht von ventral. Die Niere ist „nierenförmig“. Sie besitzt einen oberen und einen unteren Pol und dazwischen nach medial ausgerichtet das Nierenhilum (Hilum renale), das den Zugang zu einer Einbuchtung im Inneren (Sinus renalis) darstellt und von Leitungsbahnen und Harnleiter als Ein- und Austrittsöffnung genutzt

wird. Die Nebenniere sitzt mit einer abgeplatteten Basis der Niere auf. Die Eintrittsstelle der Blutgefäße am medialen Rand wird manchmal ebenfalls als Hilum bezeichnet 10

Abbildung 6: Niere, Ren [Nephros], und Nebenniere (2): Glandula suprarenalis; Ansicht von ventral. Die Niere ist „nierenförmig“. Sie besitzt einen oberen und einen unteren Pol und dazwischen nach medial ausgerichtet das Nierenhilum (Hilum renale), das den Zugang zu einer Einbuchtung im Inneren (Sinus renalis) darstellt und von Leitungsbahnen und Harnleiter als Ein- und Austrittsöffnung genutzt wird. Die Nebenniere sitzt mit einer abgeplatteten Basis der Niere auf. Die Eintrittsstelle der Blutgefäße am medialen Rand wird manchmal ebenfalls als Hilum bezeichnet11

Abbildung 7: Niere, Ren, Nephros (1); Ansicht von ventral ; nach vertikaler Halbierung. 12

Abbildung 8: Niere, Ren, Nephros (2); Ansicht von ventral; mit freigelegtem und eröffnetem Nierenbecken. 13

Abbildung 9: Niere, Ren [Nephros]; Transversalschnitt durch die Nierenbucht (Sinus renalis); Ansicht von kaudal. 14

Abbildung 10: Bau von Nephron und Sammelrohr; schematische Darstellung. 15

Abbildung 11: Verlauf von Arterien (rot), Venen (blau) und Nephronen (grau) im Parenchym der Niere; schematische Darstellung. 16

Abbildung 12: Nebenniere, Glandula suprarenalis, rechts; Ansicht von Ventral. 17

Abbildung 13: Verlauf der A. und V. renalis; Ansicht von ventral. 18

Abbildung 14: Nierenbecken, Pelvis renalis, links; Ansicht von ventral. 19

Abbildung 15: Abschnitte, Engstellen und Verlauf des Harnleiters, Ureter; Ansicht von ventral. 20

Abbildung 16: Hydrostatischer (p) und onkotischer (π) Druck in Glomerulumkapillaren (p_K , $\Delta\pi$) und Bowman-Kapselraum (p_B , π_B) als Funktion der Länge der glomerulären Kapillarschlinge 21

Abbildung 17: Transport von Wasser und Soluten in verschiedenen Tubulusabschnitten..... 23

Abbildung 18: Proximal-tubuläre Resorption von Proteinen, Peptiden und Aminosäuren..... 26

Abbildung 19: Transportprozesse im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife. Der luminale Na^+ , K^+ , 2Cl^- Symport wird durch einen Ca^{+2} Rezeptor gehemmt (gelb) 27

Abbildung 20: Harnkonzentrierung 28

Abbildung 21: Konzentrationen von Kochsalz und Harnstoff im Nierenmark..... 29

Abbildung 22: Transportprozesse in der distalen Tubuluszelle 31

Abbildung 23: Transportprozesse in Zellen des Sammelrohres..... 32

Abbildung 24: Wirkorte verschiedener Diuretika (nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 650)..... 33

Abbildung 25: Diuretika (nach Florian Lang, in: Schmidt 2011: 650)..... 34

Abbildung 26: Häufigste Ursachen von Nierensteinen 35

Abbildung 27: Faktoren, welche die distal-tubuläre K^+ Sekretion beeinflussen:..... 38

Abbildung 28: Macello Malpighi auf einer italienischen Postmarke..... 39

Abbildung 29: Das medizinische Hauptwerk von Malpighi „Confultationum medicinalium“ 40

Abbildung 30: Sir William Bowman, der Entdecker der nach ihm benannten doppelwandigen Kapsel (Bowman-Kapsel)..... 40

Abbildung 31: Strukturelle Organisation der Niere (Schmidt 2011: 630) 41

Abbildung 32: Struktur eines Glomerulus nach Florian Lang (Schmidt 2011: 630)..... 42

Abbildung 33: Jedes Nephron wird in zwei Teilen gebildet 43

Abbildung 34: Friedrich Gustav Jakob Henle 44

Abbildung 35: Die Henle-Schleife 45

Abbildung 36: Aufbau eines Nephrons nach Lea Elisabeth Haisch..... 46

Abbildung 37: Transportprozesse im proximalen Tubulus 47

Abbildung 38: Das Tubulussystem 49

Abbildung 39: Transportwege nach Lea Elisabeth Haisch..... 50

Abbildung 40: Gegenstromprinzip nach Lea Elisabeth Haisch 51

Abbildung 41: Gefäßverlauf nach Lea Elisabeth Haisch 52

Abbildung 42: Die Henle-Schleife 58

Abbildung 43: Aus vorheriger Abbildung wird einen Schnitt genommen: Flüssigkeit fließt innerhalb der Röhre (eigentlich: Röhrchen d. h. Tubulus) absteigender und aufsteigender Ast der Henle-Schleife durch den Querschnitt 59

Abbildung 44: Henle-Schleife mathematisch-schematisch skizziert (siehe Text dazu) 60

Abbildung 45: $Q(x,t)c(x,t)$ fließt durch den Querschnitt 63

Abbildung 46: Durchfluss von Wasser und Natriumion sowie anderen Ionen und Stoffen aus der Nephron-Henle-Schleife 64

Abbildung 47: Die Skizze beschreibt..... 65

Abbildung 48: Transport von NaCl 66

Abbildung 49: Schnitt aus Abb. 44 67

Abbildung 50: Es wird mathematisch nur die Ortsabhängigkeit in der Henle-Schleife betrachtet 70

Abbildung 51: Die Resorptions- und Sekretionsvorgänge entlang des Nephrons nach Lea Haisch (Haisch, 2010: 15)	71
Abbildung 52: Biomathematische Darstellung	72
Abbildung 53: Biomathematische Darstellung	73
Abbildung 54: Grafische Darstellung von	85
Abbildung 55: Resorption in der Henle-Schleife	91
Abbildung 56: Links: 40-Pfennig-Deutsche Bundespost von 1977 aus Anlass des 200. Geburtstages von Gauß (1777 – 1977)	92
Abbildung 57: Johann Carl Friedrich Gauß	93
Abbildung 58: Gauß'sche Normalverteilung (genannt auch „Gauß'sche Normalverteilungskurve“, „Gauß'sche Glockenkurve“, „Gauß'sche Glockenfunktion“) ist eine „Dichtefunktion“ $f(x)$ mit der Formel	94
Abbildung 59: Leonhard Euler	95
Abbildung 60: Sowjetische Briefmarke anlässlich des 250. Geburtstages Eulers (1957)	96
Abbildung 61: Das Werk von Leonhard Euler, Institutiones Calculi Integralis, herausgegeben 1768	96
Abbildung 62: Runge	97
Abbildung 63: Kutta	97
Abbildung 64: Graphik für Q	102
Abbildung 65: Graphik für c	103
Abbildung 66: Grafik für Q	105
Abbildung 67: Grafik für c	106
Abbildung 68: Grafik für Q	108
Abbildung 69: Grafik für c	109
Abbildung 70: Man sieht, dass die Unterschiede zwischen Gauß und Runge-Kutta sehr gering sind, während Euler von Anfang an größere Fehler macht und auch von einem steigenden N weniger profitiert als die anderen Verfahren. Das chaotische Verhalten für große N bei Gauß und Runge-Kutta ist wohl auf Rundungsfehler zurückzuführen, weil bei Fehlern im Bereich von 10^{-15} die Rechengenauigkeit schon an ihre Grenzen stößt	111