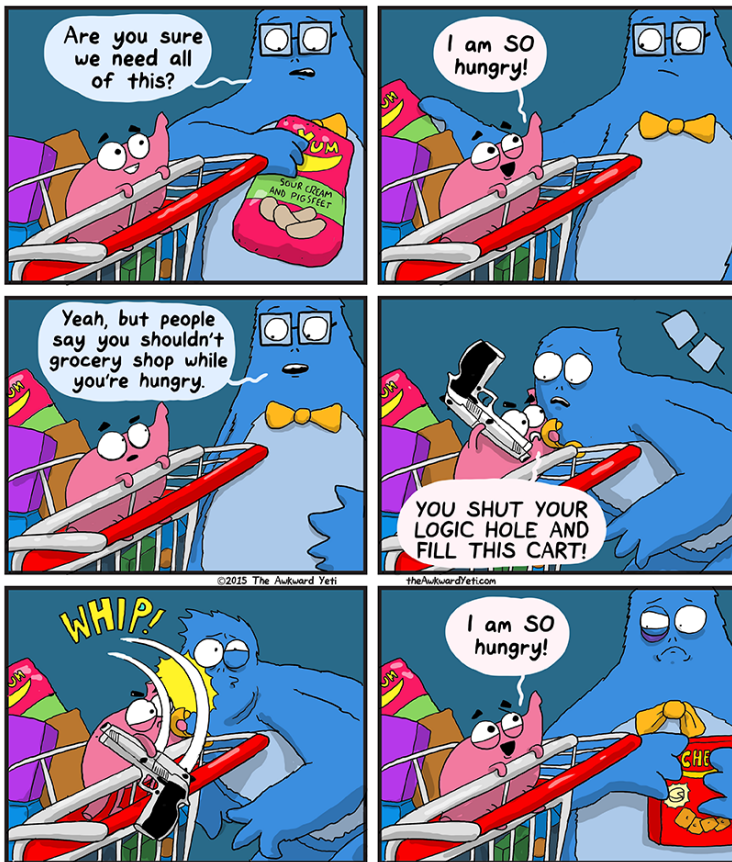


# 9. Gastrointestinaltrakt

Wenngleich der Gastrointestinaltrakt zu den unbeliebteren Themen der Physiologie gehört, zeichnet es sich durch hohe klinische Relevanz aus. Störungen im Verdauungstrakt sind häufig. Eine angemessene Behandlung erfordert ein Verständnis für die Abläufe in diesen Organen. Es ist also unabdingbar, sich mit diesem Thema vertraut zu machen.

*Kevin de Silva, Dhurjati Paul*



## 9.1 HCl-Sekretion

### Zellen des Magens

Der Magen besteht aus mehreren unterschiedlichen Zelltypen, die alle eine unterschiedliche wichtige Funktion erfüllen, die wir hier kurz ansprechen wollen.

- **Belegzellen:** Sie produzieren die Salzsäure (HCl), die für unsere Verdauung sehr wichtig ist. Außerdem sezernieren sie den sogenannten intrinsic factor, der eine Rolle für die Resorption von Vitamin B12 spielt.
- **Hauptzellen:** Sie schütten Pepsinogen aus. Es handelt sich dabei um eine inaktive Vorstufe, die aktiviert wird, wenn sie im Magenlumen mit Salzsäure in Berührung kommt. Pepsinogen wird dann zu Pepsin. Pepsin ist eine Protease, die dabei hilft, Proteine aus der Nahrung zu spalten.
- **Nebenzellen:** Sie produzieren Schleim, der den Magen vor der Salzsäure schützt.
- **Oberflächenepithel:** Auch diese produzieren schützenden Schleim. Außerdem schütten sie Bikarbonat aus, das die Magenschleimhaut vor der Wirkung der Salzsäure schützt.

### Magensaft

Um die **Verdauung** von Nahrungsbestandteilen zu ermöglichen, ist es erforderlich, dass diesem **Verdauungssekrete** zugeführt werden. So werden im Magen etwa zwei Liter Magensaft am Tag produziert. Der Magensaft setzt sich zusammen aus:

- HCl
- intrinsic factor
- Pepsin
- Muzin
- $\text{HCO}_3^-$

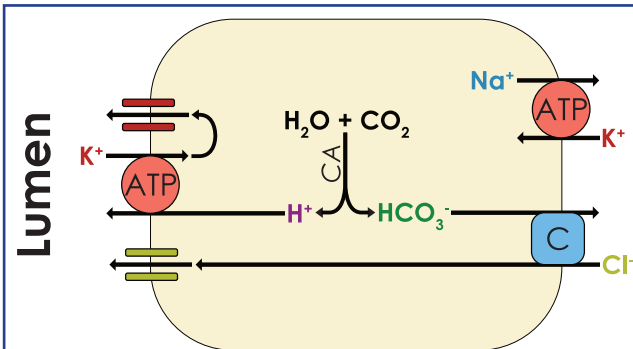
### Sekretion von Salzsäure (HCl)

Salzsäure erfüllt im Magen eine Vielzahl von Funktionen. Für die **Verdauung** ist es notwendig, da es die inaktive Enzymvorstufe **Pepsinogen** in **Pepsin** umwandeln kann. Zudem sorgt der entstehende saure pH-Wert für eine **Denaturierung von Proteinen**. Auch für die **Immunabwehr** ist es bedeutsam, da viele **Bakterien** im sauren Milieu nicht überlebensfähig sind.

**Sekretion.** HCl wird von den **Belegzellen** sezerniert. Diese transportieren primär aktiv **Protonen** im Austausch mit **Kalium** ins Magenlumen (*sh. Abb. 9.1*).

## Merke:

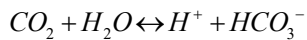
Die Sekretion von Protonen im Austausch mit Kalium erfolgt in den Belegzellen durch eine ATPase, nicht durch einen Antiporter.



**Abb. 9.1: HCl-Sekretion:** Die Belegzelle produziert Protonen mithilfe des Enzyms Carboanhydrase (CA). Die Protonen werden von einer  $H^+/K^+$ -ATPase ins Lumen des Magens gepumpt. Das als Nebenprodukt anfallende Bikarbonat verlässt die Zelle basal im Antiport mit Chlorid. Chlorid kann über apikale Chloridkanäle ins Magelumen diffundieren.

Das Kalium, das von der Pumpe in die Zelle transportiert wird, kann diese dann durch apikal und basal gelegene Ionenkanäle wieder verlassen. Das meiste Kalium verlässt die Zelle apikal und gelangt zurück ins Magelumen. Auf diese Weise steht der Pumpe stets genug Kalium zur Verfügung, um eine ausreichende Protonensekretion zu gewährleisten.

Die Protonen werden in der Zelle von einer **Carboanhydrase** gebildet:



Das entstehende **Bikarbonat** kann die Zelle auf basaler Seite mithilfe eines  $HCO_3^-/Cl^-$ -Antiporters verlassen und gelangt ins Blut. Auf diese Weise kommt gleichzeitig Chlorid in die Zelle. Es verlässt die Belegzelle anschließend über apikal gelegene **Ionenkanäle**.

## Übrigens:

Das ins Blut transportierte Bikarbonat ist keinesfalls nur ein Abfallprodukt der HCl-Sekretion. Senkrecht verlaufende Kapillarschlingen leiten dieses Blut nämlich zum Oberflächenepithel. Dieses sezerniert dann einen bikarbonatreichen Schleim, welcher den Magen schützt. Wird also vermehrt Salzsäure ausgeschüttet, kann das **Oberflächenepithel** gleichzeitig vermehrt Bikarbonat an die Schleimschicht abgeben. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass der Magen nicht durch den abfallenden pH geschädigt wird. Unterstützt wird dieser Prozess durch **Prostaglandin  $E_2$**  ( $PGE_2$ ), welches zu einer Erweiterung dieser Kapillarschlingen führt. Der Parasympathikus stimuliert die Aktivität der Oberflächenepithelzellen ebenfalls.

## Phasen der Magenaktivität

Die Magenaktivität lässt sich in eine interdigestive Phase (zwischen den Mahlzeiten) und digestive Phase (während der Mahlzeiten) untergliedern. Da sich die digestive Phase nochmal in drei Phasen unterteilt, lassen sich insgesamt vier Phasen der Magenaktivität unterscheiden.

- Als **interdigestive Phase** wird der Zeitraum zwischen den Mahlzeiten bezeichnet. Sie ist durch **Nüchternheit** geprägt. HCl wird kaum produziert.
- In der **kephalen Phase** wird durch **Riechen oder Sehen** von Nahrung die Magenaktivität angeregt. Der Magen wird dadurch darauf vorbereitet, dass man möglicherweise bald etwas isst.
- **Dehnt** sich der Magen aufgrund zugeführter Nahrung, beginnt die **gastrale Phase**, die durch weitere Aktivierung der Magenaktivität gekennzeichnet ist.
- Im Zuge der **intestinalen Phase** tritt der fetthaltige saure Chymus (Speisebrei) ins **Duodenum** über.

Die einzelnen Phasen wollen wir nun einmal genauer beleuchten.

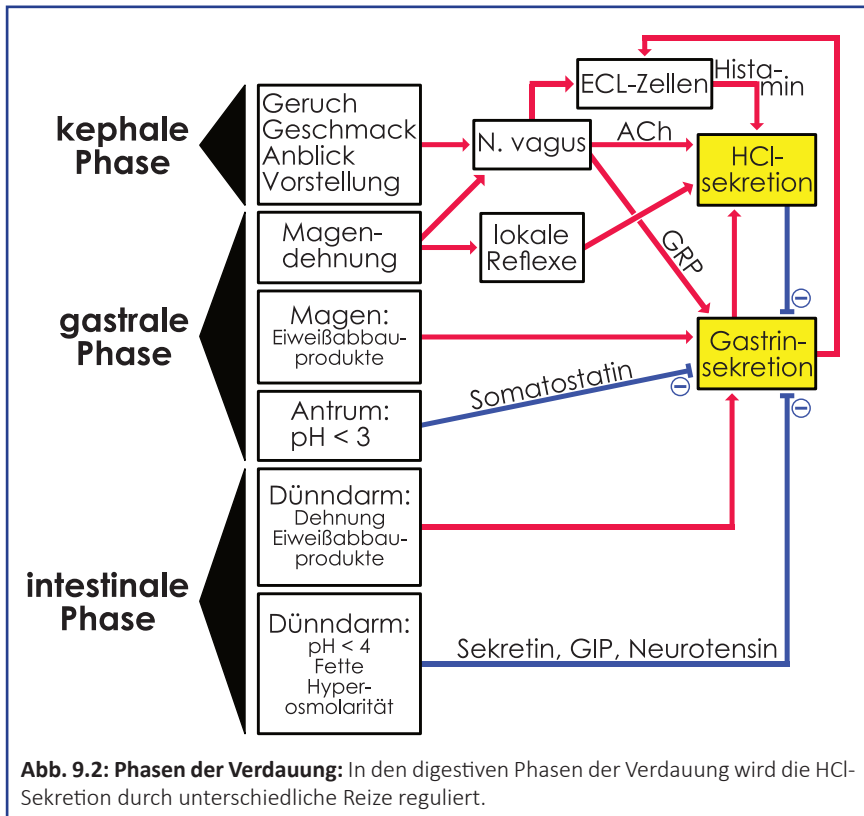
## Regulation der HCl-Produktion

Befindet sich die Belegzelle im **Ruhezustand**, finden sich auf apikaler Seite der Zelle **intra-zellulär** gelegene **Tubulovesikel**. In der Membran dieser Vesikel sind die verschiedenen Transportproteine gespeichert, die man für die HCl-Sekretion benötigt. Nach Stimulation der Belegzelle verschmelzen die Vesikel mit der Zellmembran. Zum einen vergrößert sich dadurch die **Oberfläche** der Zelle (was die Effektivität der Zelle steigert), zum anderen werden die **Transportproteine** in die Zellmembran eingebaut, was die HCl-Sekretion überhaupt erst ermöglicht.

**Kephal Phase.** In der kephalen Phase wird durch **Geruch, Geschmack, Anblick oder Vorstellung** der **N. vagus** (Parasympathikus) erregt. Dieser schüttet ACh aus, das an die **muskarinergen Rezeptoren vom Typ  $M_3$**  auf den Belegzellen bindet. Es handelt sich dabei auf  $G_q$ -gekoppelte Rezeptoren. Ihre Aktivierung führt zu einer Stimulation der HCl-Sekretion.

Der N. vagus kann jedoch auch **ECL-Zellen (enterochromaffine like)** über  **$M_3$ -Rezeptoren** stimulieren. Diese sind anschließend in der Lage, **Histamin** auszuschütten, das an **Histamin-Rezeptoren vom Typ  $H_2$**  auf den Belegzellen bindet. Sie sind  $G_s$ -gekoppelt und können die HCl-Sekretion auch anregen.

Als dritte Möglichkeit kann der N. vagus durch die Bildung von **GRP (Gastrin releasing peptide)** endokrine Zellen der Magenschleimhaut stimulieren. Diese setzen daraufhin **Gastrin** frei. Gastrin bindet an  **$CCK_b$ -Rezeptoren (Cholecystokinin)** der Belegzellen. Diese sind  $G_q$ -gekoppelt und stimulieren die **HCl-Sekretion**, wie ACh, über einen Anstieg des intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Spiegels. Zudem fördert Gastrin in ECL-Zellen die **Histaminfreisetzung**.

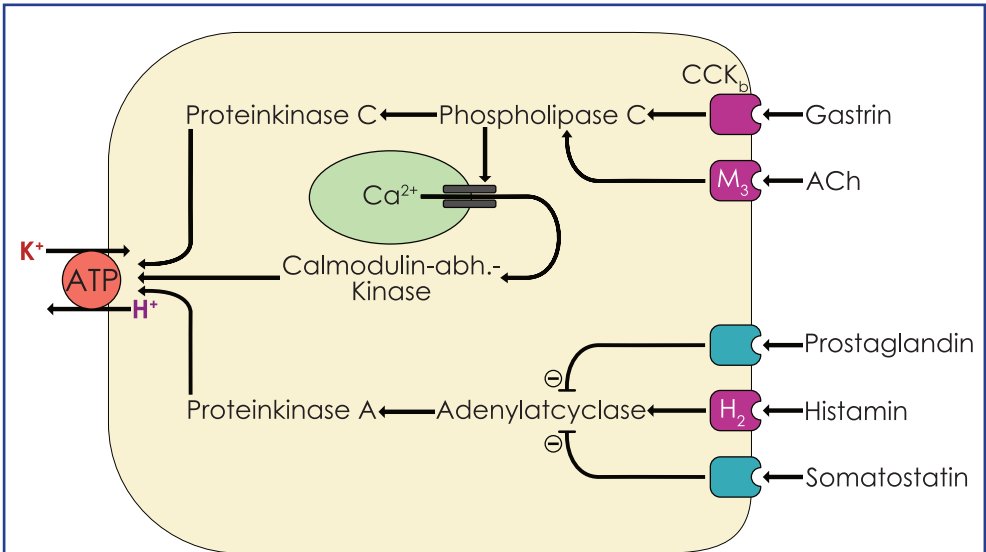


**Gastrale Phase.** In der gastralen Phase führt die Nahrungszufuhr zu einer **Dehnung des Magens**. Auch dies **aktiviert den N. vagus**, was über die bereits erläuterten Signalkaskaden die HCl-Sekretion stimuliert. Die Magendehnung löst jedoch auch **lokale Reflexe** aus, welche die **HCl-Sekretion** ebenfalls anregen.

**Proteine und Aminosäuren**, die sich im Nahrungsbrei befinden, können sich außerdem fördernd auf die **Gastrinproduktion** auswirken.

Sinkt der **pH-Wert** des Magensaftes auf **weniger als drei**, setzen D-Zellen des Antrums **Somatostatin** frei. Es **hemmt die Freisetzung von Gastrin und Histamin**. Es hat jedoch auch eine direkte Wirkung auf die Belegzellen, indem es den **cAMP-Spiegel senkt**. Es wirkt damit Histamin direkt entgegen. Dies schützt den Magen vor einer Übersäuerung. Ein zu niedriger pH-Wert kann den Magen nämlich trotz schützender Schleimhaut schädigen.

**Intestinale Phase.** Während der intestinalen Phase gelangt der Chymus in den Dünndarm. Durch die **Dehnung des Dünndarms** sowie **Eiweißabbauprodukte** kommt es dann zu einer Steigerung der **Gastrinsekretion**.



**Abb. 9.3: Regulation der Belegzelle:** Die HCl-Sekretion kann durch unterschiedliche Transmitter gesteuert werden. Gastrin und ACh steigern über eine  $G_q$ -gekoppelte Kaskade die Aktivität der Protonenpumpe. Histamin wirkt über eine  $G_s$ -gekoppelte Kaskade stimulierend. Prostaglandin und Somatostatin dagegen hemmen die Belegzelle über den  $G_i$ -gekoppelten Signalweg.

*Hinweis: Aus Gründen der Übersicht werden nicht alle Einzelschritte der G-Protein-gekoppelten Signalkaskaden dargestellt.*

Ein **Absinken des pH** im Dünndarm auf **unter vier**, sowie **Fette und Hyperosmolarität**, führen zur Freisetzung von **Sekretin**, **GIP** (gastric inhibitory peptide) und **Neurotensin**. Diese **hemmen die Gastrinfreisetzung**. Der Darm wird auf diese Weise vor Säureschäden geschützt. Gleichzeitig reduziert er die Nahrungsmenge, die in den Dünndarm geschleust wird. Sekretin regt zudem die **Bikarbonatausschüttung** an. Der saure pH kann auf diese Weise **gepuffert** werden.

### Übrigens:

Im Zuge der negativen Rückkopplung hemmt HCl die Sekretion von Gastrin.

## Magenentleerung

Die Magenentleerung wird durch eine Vielzahl von Hormonen gesteuert, wobei deren genaue Wirkung noch unklar ist. Fest steht, dass die Chemosensoren im Dünndarm, die pH-Wert, Osmolarität und Temperatur messen und die Gastrinsekretion steuern, auch eine Wirkung auf die Magenentleerung haben: Saurer, hyperosmolarer und kalter Nahrungsbrei wird langsamer in den Darm abgegeben.

Fette gelangen langsamer in den Magen als Proteine. Proteine gelangen langsamer in den Magen als Kohlenhydrate (fetthaltige Mahlzeiten halten daher am längsten satt).

Interessanterweise verlassen größere feste Bestandteile (z.B. Knorpelstückchen) den Magen erst während der interdigestiven Phase. Wie wir später noch lernen werden, entsteht hier der sogenannte myoelektrische Motorkomplex, dessen Funktion es ist, das Magendarmsystem zu reinigen.

### KLINIK: *Ulcus ventriculi*

Als *Ulcus ventriculi* wird ein **Magengeschwür** bezeichnet. Ursache ist eine **Störung im Gleichgewicht aus protektiven und aggressiven Faktoren**. Ein Überschuss an schleimhautangreifenden Faktoren (vor allem Magensäure und Pepsin) führt zur Schädigung der Magenwand.

**Helicobacter pylori.** Der häufigste Auslöser ist das Bakterium *Helicobacter pylori*. Bei über 90% der Patienten mit Magengeschwür kann dieser Erreger nachgewiesen werden. Das Bakterium übersteht das saure Milieu des Magens, weil es durch das Enzym **Urease** in der Lage ist, **Harnstoff zu  $\text{NH}_3$  und  $\text{CO}_2$**  umzuwandeln.  $\text{NH}_3$  (Ammoniak) ist eine starke Base. Das Bakterium umgibt sich also mit einem alkalischen Mantel, der die Salzsäure neutralisiert.

Vermutlich führt *Helicobacter pylori* zu einer **Entzündung** im Magen, welche zu einer **Aktivierung von G-Zellen und Hemmung von D-Zellen** führt. Daraus resultiert dann wegen einer gesteigerten HCl- und Pepsinproduktion die Schädigung der Magenschleimhaut.

**Stress.** Stress gilt ebenfalls als häufige Ursache für Magengeschwüre. Hauptverdächtiger ist dabei **Cortisol**. Einerseits steigert das Stresshormon direkt die Salzsäuresekretion. Gleichzeitig hemmt es auch die Bildung von Prostaglandinen. Prostaglandine hemmen, wie wir gelernt haben, die Aktivität der Belegzelle und fördern die Sekretion von schützendem Bikarbonat.

**Medikamente.** Schmerzmittel aus der Gruppe der **nichtsteroidalen Antirheumatika** (NSAR), z.B. Aspirin oder Ibuprofen, reduzieren über eine Hemmung der Cyclooxygenase die Produktion von Prostaglandin  $\text{E}_2$ . Bei längerer Einnahme dieser Schmerzmittel, insbesondere wenn sie mit Cortisol kombiniert werden, sollte deshalb als Magenschutz ein Protonenpumpenhemmer (sh. unten) gegeben werden.

**Symptome.** Magengeschwüre können zu **stechenden Bauchschmerzen** führen. Ein nicht zu verachtender Teil der Patienten wird jedoch erst auffällig, wenn es zu Komplikationen kommt. So kann eine **Blutung** aus dem Geschwür zu **Teerstuhl** und **blutigem Erbrechen** führen. Eine akute Blutung ist **lebensgefährlich** und muss umgehend gestillt werden. Ein **Durchbruch der Magenwand** kann ebenfalls dramatische Ausmaße annehmen.

**Therapie. Protonenpumpenhemmer** (z.B. Omeprazol) sind das am häufigsten verwendete Medikament zur Therapie bzw. Prophylaxe von Magengeschwüren. Sie reduzieren die aggressiven

Faktoren und helfen, das Gleichgewicht wiederherzustellen. Wie der Name schon vermuten lässt, hemmen sie die ATPase, die die Protonen ins Magenlumen pumpt.

Auch **Anticholinergica** (z.B. Gastrozepin) und **Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten** (z.B. Ranitidin) können helfen. **Antacida** (z.B. Maloxan), wirken als Puffer und hemmen die Wirkung der Magensäure.

Wird *Helicobacter pylori* nachgewiesen, muss dieses Bakterium bekämpft werden. Für diesen Zweck bedient man sich einer speziellen **Antibiotika-Therapie**.

Im akuten Fall einer Blutung, die durch eine Magenspiegelung nicht gestillt werden kann, oder bei einem Magendurchbruch kann eine **Operation** notwendig werden.

### Zusammenfassung:

Salzsäure wird von den Belegzellen des Magens sezerniert. Sie pumpen primär aktiv Protonen im Austausch mit Kalium aus der Zelle. Die Protonen werden von einer Carboanhydrase gebildet.

Man unterscheidet eine digestive und eine interdigestive Phase. Die digestive Phase, während der die Verdauung stattfindet, lässt sich unterteilen in eine kephale Phase (Riechen, Sehen und Vorstellen), gastrale Phase (Nahrung im Magen) und intestinale Phase (Nahrung gelangt ins Duodenum).

Die Belegzellen werden G<sub>q</sub>-gekoppelt durch M<sub>3</sub>-Rezeptoren cholinerg stimuliert. Acetylcholin kann jedoch auch ECL-Zellen aktivieren, welche wiederum Histamin ausschütten. Diese aktivieren die Belegzellen G<sub>s</sub>-gekoppelt durch H<sub>2</sub>-Rezeptoren. Der N. vagus kann durch GRP auch die Gastrin-Sekretion stimulieren. Dieses bindet an CCK<sub>b</sub>-Rezeptoren und aktiviert die Belegzellen G<sub>q</sub>-gekoppelt.

Dehnung des Magens aktiviert reflektorisch den N. vagus. Proteine und Aminosäuren fördern die Gastrinproduktion.

Ein pH-Wert niedriger als drei setzt aus D-Zellen des Antrums Somatostatin frei. Dies hemmt die Freisetzung von Gastrin und Histamin und schützt so den Magen. In der intestinalen Phase wird durch Eiweißabbauprodukte im Dünndarm die Gastrin-freisetzung gefördert. Auch hier hemmen zu niedrige pH-Werte die weitere HCl-Produktion.

Das Ulcus ventriculi ist ein Magengeschwür. Die Hauptursache ist das Bakterium *Helicobacter pylori*. Durch das Enzym Urease wandelt es Harnstoff zu NH<sub>3</sub> und CO<sub>2</sub> um und schützt sich so vor der Magensäure.



## 9.2 Intestinale Drüsensekretion

In unserem Gastrointestinaltrakt befinden sich verschiedene Arten von Drüsen. Wir haben uns dazu entschieden, die verschiedenen Drüsen hier gemeinsam zu besprechen. Dadurch lässt sich leichter gegenüberstellen, was sich unterscheidet und was sich ähnelt.

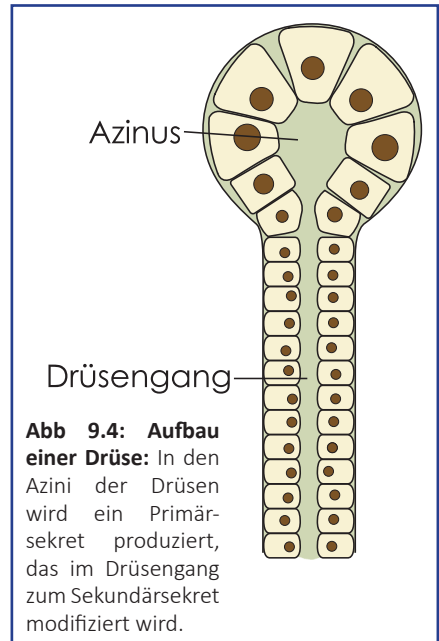
Zum besseren Verständnis wollen wir außerdem noch einmal an den anatomischen-histologischen Aufbau einer Drüse erinnern (sh. Abb. 9.4): Das Endstück einer Drüse nennt man Azinus. Hier wird das Primärsekret produziert. Dieses fließt dann durch Gänge weiter. In den Gängen kann das Primärsekret noch einmal modifiziert werden. Danach spricht man vom Sekundärsekret.

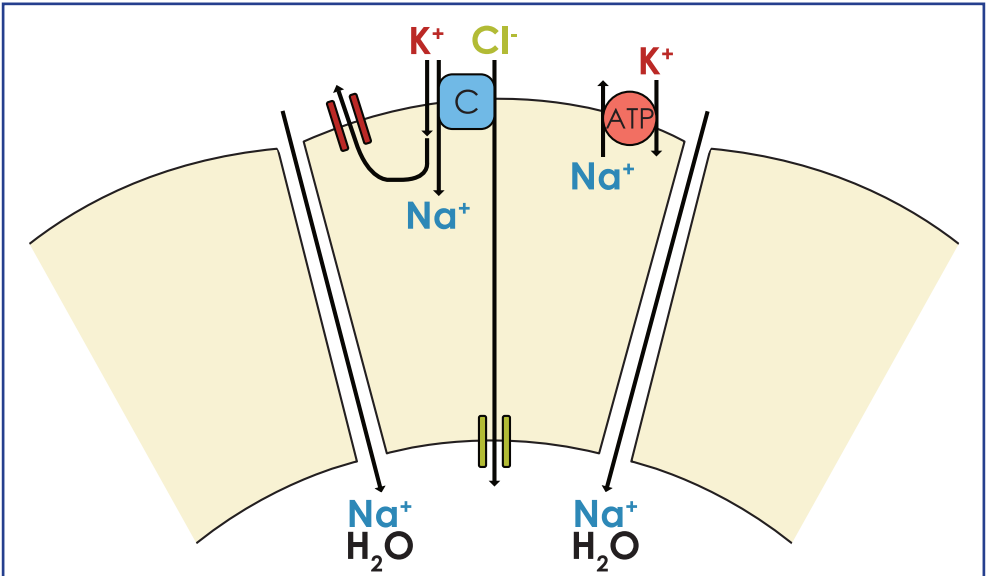
### Speicheldrüsen

Wir produzieren in unserem Mund am Tag durchschnittlich **1 L Speichel**. Die genaue Menge hängt davon ab, ob die Speichelproduktion durch die Nahrungsaufnahme stimuliert wurde. Je öfter und je mehr wir essen, desto mehr Speichel produzieren wir. 70% des Speichels stammt aus den Glandulae submandibularis, 25% aus den Glandulae parotidaeae und 5 % aus den Glandulae sublingualis.

Speichel **befeuchtet** Mundraum und Nahrung und erleichtert so **Schlucken** und **Sprechen**. Zudem ist er zum **Schmecken** notwendig, da die **Geschmacksknospen** nur in **flüssiger Umgebung** funktionieren. Weiterhin unterstützt er die **Immunabwehr** (er enthält Lysozym, Laktoferrin und IgA) und die **Verdauung**.

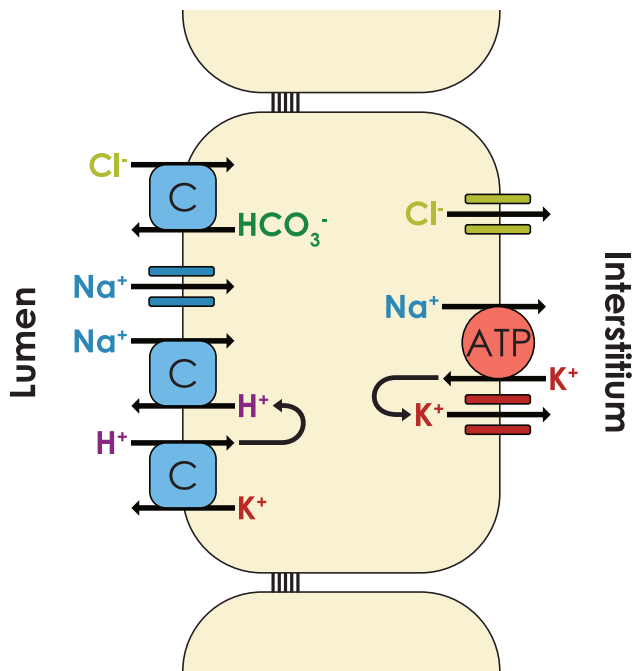
**Drüsenazini.** In die Drüsenazini wird **Primärspeichel** sezerniert, der weitestgehend der Zusammensetzung des **Blutplasmas** entspricht: Der durch die  **$\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$**  erzeugte **Natriumgradient** wird von einem basalen  **$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter** benutzt, um **Chlorid** in die Zelle zu transportieren.  $\text{Cl}^-$  verlässt sie dann anschließend über apikal gelegene **Ionenkanäle** (Chloridkanäle vom Typ **CFTR**) und gelangt ins **Lumen**. Die Ansammlung von Chlorid im Lumen erzeugt ein **negatives transepitheliales Potential**. Das bedeutet, dass die Ladung im Lumen durch das negativ geladene Chlorid immer negativer wird. Das positiv geladene Natrium wird dann vom Lumen angezogen und diffundiert parazellulär dorthin. Gleichzeitig erhöht Chlorid natürlich auch die **Osmolarität** im Lumen. Deshalb strömt auch Wasser parazellulär nach (sh. Abb. 9.5).





**Abb. 9.5: Sekretion des Primärspeichels:** Im Azinus wird Chlorid im Symport mit Natrium und Kalium in die Zelle aufgenommen. Apikal gelangt Chlorid über einen Chloridkanal ins Lumen. Natrium und Wasser strömen parazellulär nach.

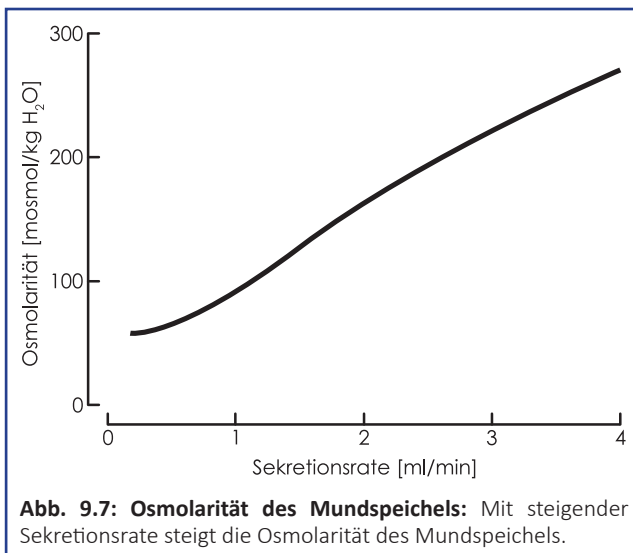
**Abb. 9.6: Gangepithel der Mundspeicheldrüse:** Im Gang der Mundspeicheldrüse wird Chlorid gegen Bikarbonat und Natrium gegen Kalium getauscht.



## Merke:

Die Sekretion in den Drüsenzini funktioniert für alle Drüsen, die wir in diesem Thema besprechen, gleich.

**Gangepithel.** Der Speichel wird vor Erreichen der Mundhöhle jedoch noch im Gangepithel modifiziert. So werden **Na<sup>+</sup> und Cl<sup>-</sup> resorbiert, K<sup>+</sup> und HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sezerniert** (sh. Abb. 9.6). Weil es sich im Gangepithel vorwiegend um Carrier handelt, ist deren Transportrate – wie wir wissen – beschränkt. Das führt dazu, dass mit steigender Speichelsekretionsrate (wenn der Speichel immer schneller am Gangepithel vorbeiströmt) die Transportproteine immer weniger Zeit haben, um die Ionen effektiv zu transportieren. Die Sekretionsrate beeinflusst daher einerseits die Osmolarität und andererseits die Ionenzusammensetzung des Speichels.



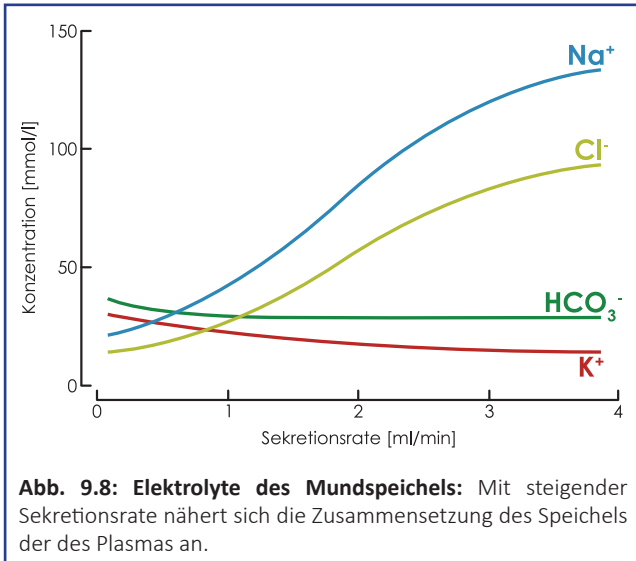
### Abhängigkeit von der Sekretionsrate.

Bei unstimulierter Speicheldrüse (also bei niedriger Sekretionsrate) haben die Transportproteine ausreichend Zeit, um ihre Ionen zu transportieren. Weil die Resorption aber effizienter abläuft als die Sekretion, führt das zu einem hypotonen Mundspeichel. Hypoton bedeutet, dass die Osmolarität des Speichels niedriger ist als im Plasma. Denn weil im Speichel mehr resorbiert wird als sezerniert, senkt das Gangepithel die Osmolarität. Wenn bei zunehmender Sekretionsrate die Transporter an ihre Grenzen

stoßen, verbleiben immer mehr Ionen im Speichel. Das bedeutet, dass die Osmolarität mit zunehmender Sekretionsrate steigt (sh. Abb. 9.7). Dennoch wird nie die gleiche Osmolarität wie im Plasma erreicht. Der Speichel bleibt hypoton.

## Merke:

Mit zunehmender Sekretionsrate steigt die Osmolarität des Mundspeichels.



**Abb. 9.8: Elektrolyte des Mundspeichels:** Mit steigender Sekretionsrate nähert sich die Zusammensetzung des Speichels der des Plasmas an.

Weil im Gangepithel Natrium resorbiert und Kalium sezerniert wird, entsteht bei unstimulierter Speicheldrüse ein kaliumreicher und natriumarmer Sekundärspeichel. Bei hoher Sekretionsrate verbleibt aber immer mehr Natrium im Speichel und (im Verhältnis dazu) kann immer weniger Kalium sezerniert werden. Mit steigender Sekretionsrate nähert sich die Zusammensetzung des Sekundärspeichels also der Zusammensetzung des Blutplasmas (sh. Abb. 9.8).

### Merke:

Mit zunehmender Sekretionsrate nähert sich die Ionenzusammensetzung des Speichels der des Blutplasmas an.

Die Ionenkonzentrationen betragen im Schnitt ...

#### ... im Primärspeichel:

- **Na<sup>+</sup>:** 140 mmol/l
- **K<sup>+</sup>:** 10 mmol/l
- **Cl<sup>-</sup>:** 110 mmol/l
- **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>:** 40 mmol/l

#### ... im endgültigen Speichel:

- **Na<sup>+</sup>:** 10–130 mmol/l
- **K<sup>+</sup>:** 20–130 mmol/l
- **Cl<sup>-</sup>:** 80 mmol/l
- **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>:** 50 mmol/l

Der **pH-Wert** des Mundspeichels liegt normalerweise **zwischen 6,5 und 6,9**, kann jedoch auf 7,2 ansteigen.

**Steuerung der Speichelsekretion.** Bereits ohne Nahrungsaufnahme werden etwa 0,5 Liter Speichel pro Tag sezerniert. **Geruch, Geschmack und Übelkeit** aktivieren jedoch über die **Ncll. salivatorii** (Kerngebiete im Hirnstamm) den Parasympathikus. Der **N. vagus** schüttet an den Speicheldrüsen dann ACh aus. Über **G<sub>q</sub>-gekoppelte M<sub>3</sub>-Rezeptoren** kann auf diese Weise die Speichelsekretion stimuliert werden. Es wird dann eine große Menge **dünnflüssiger Speichel** gebildet. Im Gegensatz dazu **hemmen Müdigkeit, Schlaf und Angst die Ncll. salivatorii**.

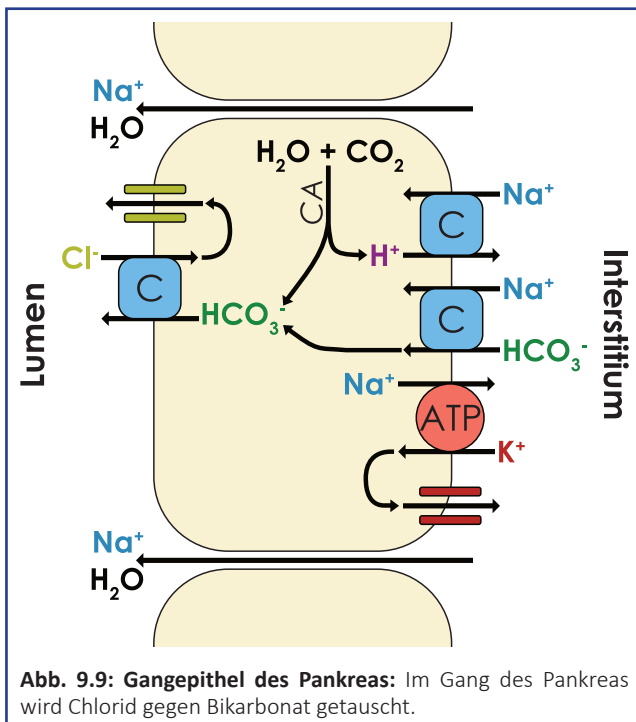
Auch der Sympathikus kann mit seinem Ganglion cervicale superius mithilfe des Transmitters Noradrenalin die Speicheldrüse anregen. Durch die Stimulation von **G<sub>s</sub>-gekoppelten Rezeptoren** wird ein eher **visköses Sekret** gebildet.

### Übrigens:

Die Na<sup>+</sup>-Kanäle des Gangepithels sind – wie im Sammelrohr der Niere – aldosteronabhängig.

## Drüsen des exokrinen Pankreas

Im Sekret des exokrinen Pankreas finden sich diverse **Enzyme**, die vor allem der **Verdauung** dienen, und **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>**. Das Bikarbonat schützt den Dünndarm einerseits vor dem sauren Nahrungsbrei aus dem Magen (indem es die Protonen wegpuffert), stellt andererseits auch einen günstigen pH-Wert her, der eine optimale Wirkung der Enzyme erzielt.



**Abb. 9.9: Gangepithel des Pankreas:** Im Gang des Pankreas wird Chlorid gegen Bikarbonat getauscht.

Die **Enzyme** des Pankreas sind in **Vesikeln** gespeichert und werden mittels **Exocytose** freigegeben. Während **kohlenhydrat-spaltende Enzyme** in ihrer aktiven Form ausgeschüttet werden, werden **proteolytische Enzyme** (spalten Peptidbindungen

von Proteinen) **als inaktive Vorstufe** sezerniert. Das Pankreas schützt sich auf diese Weise vor der **Selbstverdauung**.

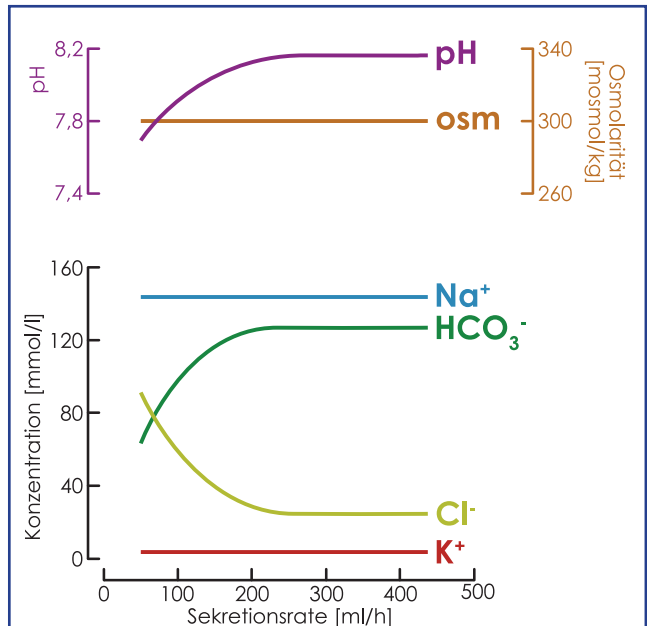
Im Darmlumen wird beispielsweise **Trypsinogen** (das bekannteste proteolytische Enzym) durch eine **Enteropeptidase** zu aktivem **Trypsin** gespalten. Trypsin wiederum kann dann **andere Enzymvorstufen aktivieren**.

Weitere Enzyme des Pankreas sind andere **Endopeptidasen, Exopeptidasen, Lipasen, Glycosidasen und Nucleasen**.

**Drüsenazinus.** Wie bei den Mundspeicheldrüsen (*sh. Abb. 9.5*) wird auch im Pankreas **Chlorid** durch einen  **$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symport** in die Zelle transportiert.  $\text{Cl}^-$  gelangt anschließend durch einen **apikalen Ionenkanal** ins Lumen. Das **transepitheliale lumen-negative Potential** führt zu einem **parazellulären Einstrom von  $\text{Na}^+$  und Wasser ins Lumen**.

**Gangepithel.** Im Gangepithel wird das Sekret nun ebenfalls modifiziert (*sh. Abb. 9.9*). Bikarbonat wird im Pankreas durch die **Carboanhydrase** erzeugt, kann jedoch auch aus dem Blut über einen **Cotransport mit Natrium** aufgenommen werden. Über einen apikalen  **$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Antiport** gelangt es anschließend ins Lumen. Die **Protonen**, die bei der Produktion von Bikarbonat anfallen, werden **im Antiport mit  $\text{Na}^+$  auf basaler Seite entfernt**.

Das Sekret des Pankreas ist **isoton** (= gleiche Osmolarität wie im Plasma). Weil im Gangepithel (im Gegensatz zum Mundspeichel) ein parazellulärer Wassertransport möglich ist, ändert sich an der Osmolarität auch bei erhöhter Sekretionsrate nichts. Bei steigender Sekretionsrate bleibt die Menge an  **$\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$  bleibt konstant**. Der Austausch von Bikarbonat und Chlorid verbessert sich aber, weshalb immer mehr Bikarbonat sezerniert wird. Weil Bikarbonat eine Base ist, steigt mit steigender Sekretionsrate auch der pH-Wert des Sekrets.



**Abb. 9.10: Elektrolyte des Pankreassekrets:** Mit steigender Sekretionsrate wird immer mehr Chlorid gegen Bikarbonat getauscht. Dabei steigt der pH-Wert des Sekrets. Die Osmolarität bleibt aber konstant.

## Merke:

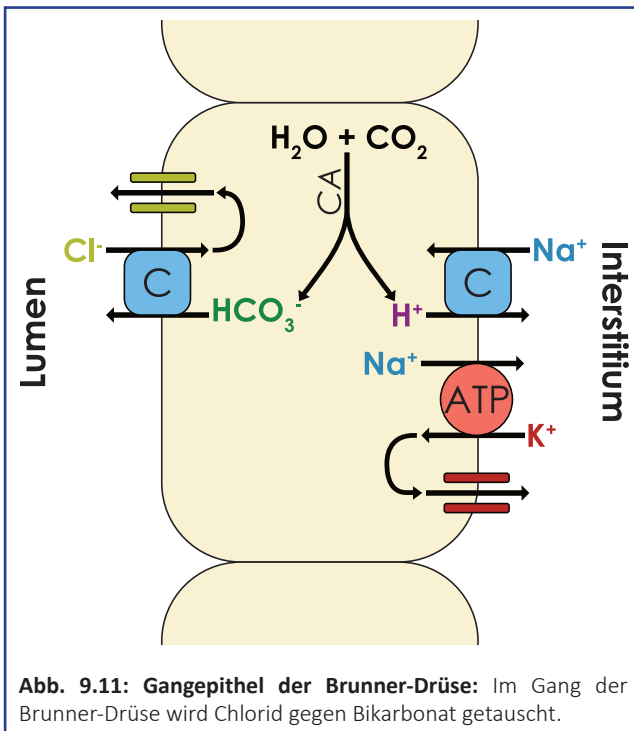
Mit zunehmender Sekretionsrate steigt der pH-Wert des Sekrets.

**Steuerung des Pankreas.** Die Enzymsekretion wird vor allem durch den **N. vagus** (via ACh) und **Cholecystokin** (CCK) stimuliert. CCK wird aus endokrinen Zellen des Dünndarms freigesetzt, sofern diese durch Abbauprodukte von Fetten und Peptiden stimuliert werden. ACh bindet an  $M_3$ - und CCK an  $CCK_A$ -Rezeptoren, welche beide **G<sub>q</sub>-gekoppelt** sind.

## Übrigens:

Gastrin und Cholecystokinin binden an den gleichen Rezeptortyp, nämlich an den CCK-Rezeptor. Gastrin bindet an den  $CCK_B$ -Rezeptor, Cholecystokinin an  $CCK_A$ .

## Brunner-Drüsen



**Abb. 9.11: Gangepithel der Brunner-Drüse:** Im Gang der Brunner-Drüse wird Chlorid gegen Bikarbonat getauscht.

Die Brunner-Drüsen befinden sich in der **Submucosa des Duodenums**. Es handelt sich dabei um  **muköse Drüsen**, die einen **alkalischen Schleim**, vor allem Muzine, sezernieren. Er **schützt den Dünndarm** vor dem sauren Nahrungsbrei und dient als **Gleitfilm**.

Die Vorgänge im Drüsenazinus gleichen den anderen (sh. Abb. 9.5). Ähnlich wie im Pankreas erfolgt dann im Gangepithel eine **Sekretion von  $HCO_3^-$**  über einen  **$HCO_3^-$ /  $Cl^-$ -Antipport** (sh. Abb. 9.11).

Die Schleimhaut des Dünndarms verfügt über eine Vielzahl von **Mechano- und Chemorezeptoren**, die auf Änderungen des Darminhalts reagieren und so über **lokale Reflexe** die Drüsenzellen

stimulieren können. Auch der **Parasympathikus** kann über den **N. vagus** die Drüsenzellen

via **ACh aktivieren**. Während **Entzündungsmediatoren**, wie Zytokine und Histamin, **gastro-intestinale Hormone**, wie Sekretin und Gastrin, und **Neurotransmitter**, wie VIP (**V**asoactive **i**ntestinal **p**olypeptide) und Neurotensin, die Sekretion ebenfalls **stimulieren**, wird sie durch den **Sympathikus via Noradrenalin gehemmt**.

## Drüsen der Bronchien

Auch wenn es thematisch nicht ganz passt, wollen wir kurz die Drüsen der Bronchien ansprechen. Die Luft, die wir atmen, ist durch zahlreiche Partikel verunreinigt, welche wieder aus den Bronchien entfernt werden müssen. Diese Aufgabe übernimmt der Schleim der Atemwege, in dem sich diese Partikel ablagern. Durch auswärts gerichteten Schlag der Zilien wird der Schleim dann anschließend wieder aus den Atemwegen getragen. Unter dem Schleim befindet sich ein Flüssigkeitsfilm, der ein Gleiten des Schleims ermöglicht.

Wie entsteht dieser Schleim?

Chlorid wird über einen basalen Cotransport mit Natrium in die Zellen aufgenommen. Ionenkanäle ermöglichen anschließend die Sezernierung von  $\text{Cl}^-$  ins Lumen. Ein osmotischer Gradient wird aufgebaut, welcher Wasser para- und transzellulär mit sich ins Lumen zieht.

## KLINIK: Cystische Fibrose (Mukoviszidose)

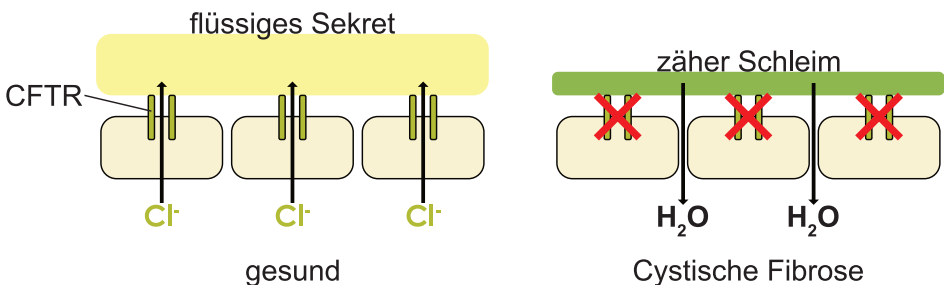
Was haben alle genannten Drüsen (inkl. die Drüsen der Bronchien) gemeinsam? Sie besitzen in ihrem Azinus den gleichen Chloridkanal. Dieser Kanal wird auch CFTR (**c**ystic **f**ibrosis **t**ransmembrane conductance **r**egulator) genannt. Bei der Cystischen Fibrose kommt es zu einem **Gendefekt** dieses Kanals.

Unterbleibt deshalb die **Sezernierung von  $\text{Cl}^-$** , kann **kein ausreichender osmotischer Gradient** aufgebaut werden. Durch den auf diese Weise **gesenkten Wasserausstrom** erhält man ein sehr **zähflüssiges Sekret**, welches die Funktion der Organe drastisch einschränkt (sh. Abb. 9.12).

**Abb. 9.12: Pathophysiologie der Cystischen Fibrose:**

*Links:* Im Gesunden sorgt der CFTR für den Transport von Chlorid in das Sekret.

*Rechts:* Ist der CFTR defekt, sinkt die Osmolarität des Sekrets. Als Folge strömt Wasser zurück ins Interstitium. Das Sekret wird daraufhin zäh.





In den **Bronchien** führt der **zähe Schleim** zu einem **chronischen Husten** und **Atembeschwerden**. Da das Sekret nicht oder kaum entfernt werden kann, bietet er Raum für **Bakteriennistplätze**. Folge sind häufige **Lungenentzündungen**.

Durch den **zähen Nahrungsbrei** ist auch die **Verdauung** gestört. Häufig kommt es zur **Obstruktion** (Einengung, Verschluss) von Darmabschnitten. Die gestörte Aufspaltung und Aufnahme des Nahrungsbreis führt unter anderem zu **chronischen Durchfällen**. Ist auch der endokrine Teil der Bauchspeicheldrüse betroffen, kann **Diabetes mellitus** eine weitere Folge sein.

Beim Mann sind auch die Geschlechtsdrüsen betroffen. Die Patienten sind deshalb in der Regel **unfruchtbar**.

Die Krankheit muss jedoch nicht immer voll ausgeprägt sein. Je schwerer die Mutation des CFTR-Gens, desto drastischer die Folgen. Die Lebenserwartung von Patienten mit Cystischer Fibrose liegt bei unter 30 Jahren. Eine kausale Therapie existiert bislang nicht.

### Zusammenfassung:

Wir produzieren am Tag etwa einen Liter Speichel. In den Azini wird Primärspeichel gebildet. Ein  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter transportiert Chlorid in die Zelle. Chlorid verlässt die Zelle anschließend über apikale CFTR-Kanäle. Natrium und Wasser strömen parazellulär nach. Vom Gangepithel werden Natrium und Chlorid resorbiert und Kalium und Bikarbonat sezerniert. Mit steigender Sekretionsrate steigt die Osmolarität.

Der N. vagus stimuliert  $G_q$ -gekoppelt über  $M_3$ -Rezeptoren die Sekretion.

Die Azini des exokrinen Pankreas sind gleich aufgebaut. Im Gangepithel wird Bikarbonat durch eine Carboanhydrase erzeugt oder wird im Symport mit Natrium aufgenommen. Es gelangt dann im Antiport mit Chlorid ins Lumen. Mit steigender Sekretionsrate nimmt die Chloridkonzentration ab und die Bikarbonatkonzentration zu.

Die Sekretionsrate wird durch den N. vagus und Cholecystokinin stimuliert.

Die Azini der Brunner-Drüsen sind gleich aufgebaut. Im Gangepithel werden auch hier Bikarbonat gegen Chlorid ausgetauscht.

In den Bronchien wird Chlorid im Symport mit Natrium aufgenommen. Das Chlorid gelangt anschließend über CFTR-Kanäle ins Lumen. Wasser strömt aus osmotischen Gründen nach.

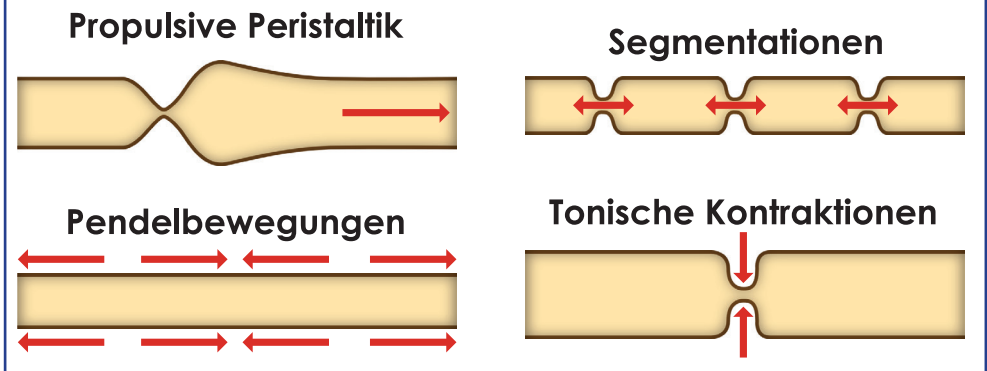
Ursache der Cystischen Fibrose ist ein Gendefekt, durch welchen der CFTR-Kanal defekt ist. Durch die fehlende Sezernierung von Chlorid sinkt die Osmolarität des Sekrets. Die Sekrete von Bronchien, Pankreas, Speichel und Dünndarm sind daher zähflüssig und stören die Organfunktionen.

## 9.3 Peristaltik

### Motilitätsmuster

- **Propulsive Peristaltik** dient dem Weitertransport der Nahrung und kommt – abgesehen vom Dickdarm überall vor. Von ihr abzugrenzen ist die **nicht-propulsive Peristaltik**. Sie ähnelt der propulsiven Peristaltik, ist jedoch auf kurze Strecken begrenzt und dient der Durchmischung des Speisebreis.
- Vor allem im Colon spielen **Segmentationen** eine große Rolle. Sie entstehen durch Kontraktionen der Ringmuskulatur. Der Darm wird dadurch in einzelne Segmente unterteilt. Sie helfen bei der Speicherung und Durchmischung.
- **Pendelbewegungen** findet man in Dün- und Dickdarm und entstehen durch Kontraktionen der Längsmuskulatur. Auch sie helfen bei der Durchmischung der Nahrung.

**Abb. 9.13: Peristaltikformen:** Propulsive Peristaltik ähnelt einer Welle, die sich Richtung aboral bewegt und die Nahrung weitertransportiert. Segmentationen und Pendelbewegungen helfen bei der Durchmischung der Nahrung mit den Verdauungssekreten. Sphinkteren, z.B. der Pylorus, nutzen tonische Kontraktionen.



### Ösophagus

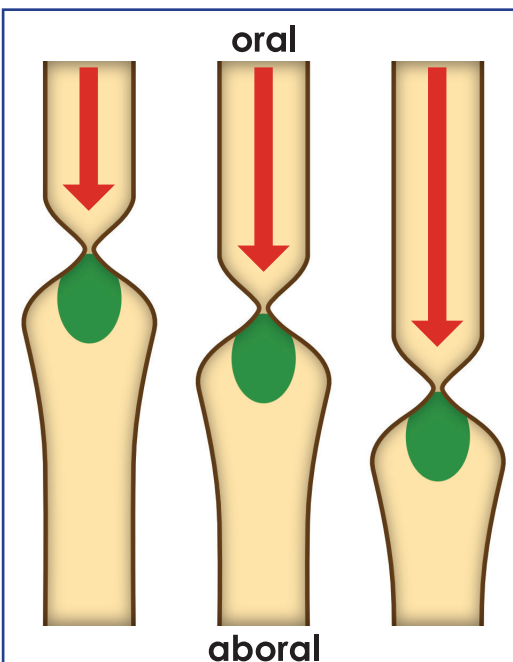
Betrachtet man die Muskulatur der Speiseröhre, so fällt auf, dass diese **im oberen Drittel quergestreift** ist, ansonsten jedoch glatt. Entsprechend ist auch die Innervierung des Ösophagus. Das **obere Drittel ist somatomotorisch** (willkürlich steuerbar) und die **unteren zwei Drittel viszeromotorisch** (nicht willkürlich steuerbar) innerviert.

Zudem finden sich zwei Sphinkteren. Der **obere Ösophagus sphinkter** befindet sich unterhalb des Pharynx (Rachen). Er wird – abgesehen vom Schlucken – permanent **cholinerg** erregt, sodass er **geschlossen** bleibt. Der **untere Sphinkter** liegt etwas unterhalb des Zwerchfells. Er **öffnet**, wenn es infolge des Nahrungsbreis, der durch die Speiseröhre transportiert wird, zu einer **Dehnung** kommt. Man spricht von **reflektorischer Relaxation**.

**Schluckakt.** Der **Schluckakt** lässt sich in **drei Phasen** unterteilen:

- Während der **oralen Phase** wird die **Nahrung aufgenommen** und in den Pharynx geschoben. Die Erregung von dort gelegenen **Mechanorezeptoren** löst den **Schluckreflex** aus.
- Damit erfolgt der Übergang zur **pharyngealen Phase**. Kontraktionen des Pharynx schieben die Nahrung durch den **oberen Ösophagus sphinkter** in die Speiseröhre. Die **Trachea** wird währenddessen von der **Epiglottis verschlossen**. Ein Atmen ist nun zwischenzeitlich nicht mehr möglich (**Schluckapnoe**).
- Erreicht die Nahrung den **Ösophagus**, beginnt die **ösophageale Phase**. Als Fortsetzung des Schluckens entsteht die sog. primäre Peristaltik. Wellenförmige Kontraktionen schieben den Nahrungsbrei in Richtung Magen. Bleiben Reste im Ösophagus stecken, löst die Dehnung der betroffenen Abschnitte ebenfalls **peristaltische Kontraktionen** aus, welche diese Partikel weitertransportiert. Man spricht in diesem Fall von **sekundärer Peristaltik**.

**Propulsive Peristaltik.** Der Ösophagus nutzt propulsive Peristaltik, um die Nahrung weiterzutransportieren (sh. Abb. 9.14).



**Abb. 9.14: Propulsive Peristaltik:** Durch Kontraktion der Ringmuskulatur oral und Relaxation der Längsmuskulatur oral und Relaxation der Ringmuskulatur und Kontraktion der Längsmuskulatur aboral kann die Nahrung weitertransportiert werden.

- In Richtung Magen (**aboral**) erfolgt eine **Erschlaffung der Ringmuskulatur und eine Kontraktion der Längsmuskulatur**. Durch die Erschlaffung der Ringmuskulatur wird der Ösophagus weiter und der Nahrungsbrei kann leichter in den nächsten Abschnitt. Die Kontraktion der Längsmuskulatur verkürzt den Ösophagus. Der Nahrungsbrei muss dadurch weniger Strecke zurücklegen.

- In Richtung Mund (**oral**) setzt der **gegenteilige** Prozess ein. Die **Ringmuskulatur kontrahiert sich, die Längsmuskulatur dagegen erschlafft** wieder. Die Kontraktion der Ringmuskulatur bewirkt, dass die Nahrung in Richtung Magen gedrückt wird und auch nicht mehr zurückkann.

Diese Peristaltik wird durch den Nahrungsbrei aktiviert, der auf die Ösophaguswand drückt. Sie stimulieren mechanisch erregende und hemmende Interneurone, die dann aboral und oral die entsprechende Muskulatur erregen oder hemmen. Die propulsive Peristaltik

kann man sich als Welle vorstellen. Immer dort, wo sich die Nahrung befindet, setzen die eben beschriebenen Mechanismen ein. Und da sich die Nahrung nur nach aboral bewegen kann, entsteht eine peristaltische Welle, die vom Mund zum Magen verläuft.

**Innervation.** Die Motilität des Ösophagus wird zwar durch den Plexus myentericus, ein Nervengeflecht in der Wand des Ösophagus, unabhängig vom ZNS gesteuert, kann jedoch auch über zentrale Mechanismen beeinflusst werden. Der Tonus des unteren Ösophagussphinkter kann beispielsweise durch **NANC-Neurone** des N. vagus **herabgesetzt** werden. NANC-Neurone (**n**on-**n**or**a**drenergic, **n**on-**c**holinergeric transmitter) werden so genannt, weil sie als Transmitter **VIP und NO** besitzen.

### Übrigens:

Auch andere Hormone, wie Glucagon, Somatostatin und Progesteron können den Tonus des unteren Ösophagussphinkter erniedrigen. Da in der Schwangerschaft der Progesteron-Spiegel erhöht ist, erkranken Schwangere häufiger an Sodbrennen: Durch den herabgesetzten Sphinktertonus kann Magensekret leichter in die Speiseröhre zurücklaufen.

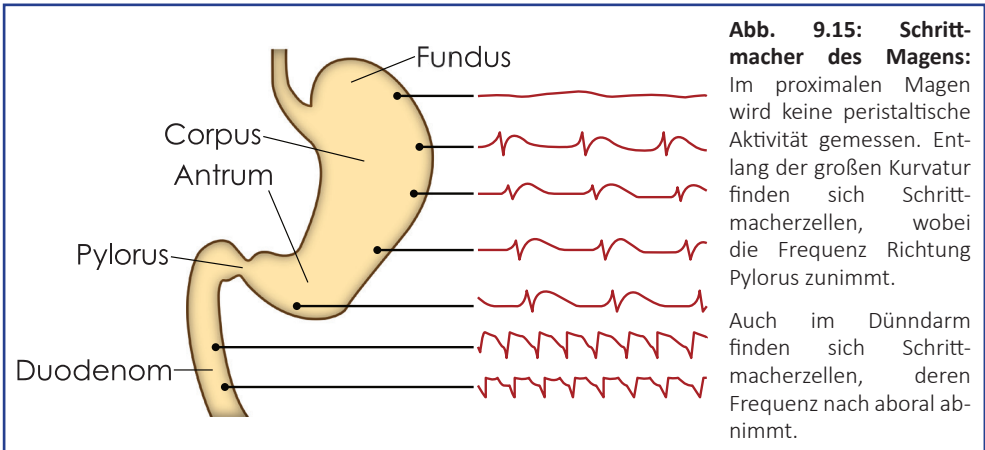
## Magen

Die Motorik des Magens unterscheidet sich in der digestiven und interdigestiven Phase.

**Digestive Phase.** Während der **digestiven** Phase **speichert und bearbeitet der Magen Nahrung**, bevor sie anschließend an das Duodenum weitergegeben wird.

Durch **Dehnung der Speiseröhre** während des Nahrungstransports zum Magen, werden **NANC-Neurone** aktiviert, welche eine **Erschlaffung des proximalen Magens** bewirken. Auch durch die Dehnung des Magens selbst werden weitere NANC-Neurone stimuliert (rezeptive Relaxation). Auf diese Weise kann der Magen die Nahrung leichter aufnehmen.

Der proximale Magen kann keine peristaltischen Wellen generieren. Stattdessen kommt es nach ausreichender Füllung zu einer zunehmenden **tonischen Kontraktion**, die durch cholinerge Neurone ausgelöst wird. Das führt zu einer erhöhten Wandspannung des proximalen Magens, durch die der Nahrungsbrei in den distalen Magen gedrückt wird. Dort aktiviert die Dehnung des Magens schließlich das **Schrittmacherzentrum** (sh. Abb. 9.15). Erst hier kommt es zu peristaltischen Ringkontraktionen ausgehend von der großen Magenkurvatur in Richtung Pylorus (etwa 3/min). Sobald die Nahrung das **Antrum** erreicht hat, **kontrahiert der Pylorus**. Der Brei wird auf diese Weise in den **Magen zurückgeworfen (Retropulsion)**. Der Magen arbeitet also wie eine **Mühle**, indem er die Nahrung vor- und zurückwirft und auf diese Weise zerkleinert. Ist die Nahrung ausreichend zerkleinert, erschlafft der Pylorus. Der Nahrungsbrei kann dann in den Darm.



**Abb. 9.15: Schrittmacher des Magens:**

Im proximalen Magen wird keine peristaltische Aktivität gemessen. Entlang der großen Kurvatur finden sich Schrittmacherzellen, wobei die Frequenz Richtung Pylorus zunimmt.

Auch im Dünndarm finden sich Schrittmacherzellen, deren Frequenz nach aboral abnimmt.

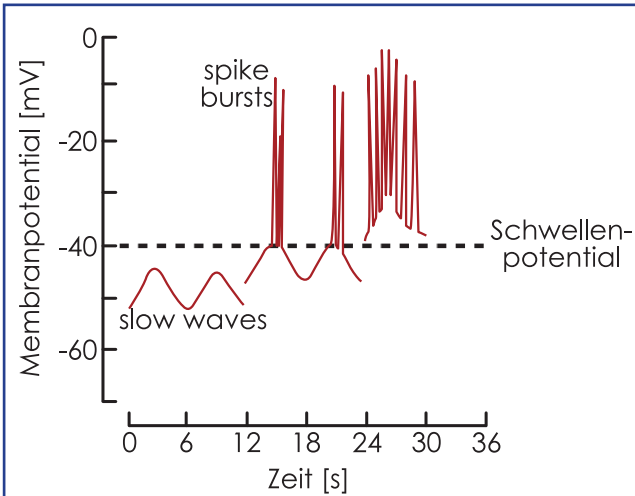
**Steuerung der Entleerung. Flüssigkeiten** verlassen den Magen relativ **schnell**. Ihre Entleerung ist abhängig vom **Druckgradienten zwischen Magen und Duodenum** (ist der Druck im Duodenum zu groß, wird der Übertritt von Flüssigkeiten ins Duodenum gehemmt). Der Pylorus selbst stellt kein sonderliches Hindernis für Flüssigkeiten dar, weil er nicht hundertprozentig dicht ist. Damit feste Bestandteile den Pylorus passieren können, müssen sie kleiner als 2 mm werden. Erst dann öffnet der Pylorus, um sie passieren zu lassen.

Gesteuert wird die Entleerung des Magens durch Aktivierung des **N. vagus**. Er bewirkt eine **Erschlaffung der Pylorusbukkalatur** zu dem Zeitpunkt, zudem eine peristaltische Welle das Antrum erreicht. Hormone kontrollieren diesen Effekt, ihre genaue Wirkung ist jedoch größtenteils noch unklar. Besser verstanden ist die Rolle der **Chemosensoren des Dünndarms**. Sie untersuchen die Nahrungsbestandteile, die ihn erreichen und steuern so die weitere **Magenentleerung**. Die Sensoren verzögern diese durch die **Ausschüttung von Sekretin und Cholecystinin**. **Fettige Nahrung** verweilt beispielsweise **länger** im Magen. Selbiges gilt für **sauren, kalten und hyperosmolaren** Nahrungsbrei.

Die Zeit, in der Nahrung den Magen passiert, kann **30 Minuten bis 3 Stunden** betragen.

**Cajal-Zellen.** Ursprung der **peristaltischen Wellen** ist ein **Schrittmacherzentrum**, das sich an der großen Kurvatur befindet. Die Schrittmacherzellen werden als **Cajal-Zellen** bezeichnet. Sie zeigen **spontane Depolarisationen**, die durch den Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  über **spannungsgesteuerte Calciumkanäle** vom Typ T und L entstehen.  **$\text{Ca}^{2+}$ -aktivierte Kaliumkanäle** leiten anschließend die Repolarisation ein. Das Potential dieser spontanen Depolarisationen bleibt normalerweise unter  $-40$  mV. Dadurch wird die Schwelle anderer spannungsgesteuerte Kanäle nicht erreicht. Diese **stillen Erregungswellen** werden als **slow waves** bezeichnet. Sie haben eine Frequenz von 3/min.

Durch die **Dehnung** der Magenwand, kann das Potential der Cajal-Zellen **angehoben** werden. So können die spontanen Depolarisationen die Schwelle erreichen und dadurch weitere L-Typ-Calciumkanäle öffnen. Dadurch kommt es zur Bildung von spike bursts (*sh. Abb. 9.16*), die eine Kontraktion auslösen. Die Erregung kann sich über gap junctions über die



**Abb. 9.16: Cajal-Zellen:** Die von den Cajal-Zellen erzeugten slow waves erreichen normalerweise nicht das Schwellenpotential für L-Typ-Calciumkanäle. Durch Dehnung der Magen- bzw. Darmwand kann das Membranpotential aber angehoben werden. Wird dann die Schwelle erreicht, entstehen Aktionspotentiale, die als spike bursts sichtbar werden.

Muskulatur ausbreiten. So entsteht eine peristaltische Welle Richtung Pylorus. Das Potential der Caja-Zellen wird zudem durch das vegetative Nervensystem moduliert. Der Parasympathikus fördert mittels Acetylcholin die Entstehung der Magenperistaltik, der Sympathikus dagegen hemmt sie.

### Interdigestive Phase.

Die interdigestive Phase der Magenmotorik setzt ein, wenn dem Magen kein Nahrungsbrei zugeführt wird und er geleert wurde. Nun wird hauptsächlich Speichel transportiert und der Magen **gesäubert**. Etwa **eine Stunde** befindet sich das Organ in einem **Ruhezustand** (Phase I) und verfällt anschließend

in **ungerichtete Motorik** (Phase II). Erst danach setzt eine **langsame darmwärts gerichtete Peristaltik** ein. Man spricht vom **wandernden myoelektrischen Motor Komplex (MMK)**, welcher eine Frequenz von 12/min besitzt. Dieser MMK, der auch im Dünndarm vorkommt, dient dazu, Magen und Darm von Nahrungsresten zu reinigen. Er wird daher auch als „housekeeper“ bezeichnet.

Die interdigestive Phase wird durch das parasympathische und enterische Nervensystem getragen. Das Hormon **Motilin**, das **aus M-Zellen des Dünndarms** ausgeschüttet werden kann, löst im Magen interdigestive Aktivität aus. Motilin kann zentralnervös durch Serotonin oder als Reaktion auf fettreiche Mahlzeiten, niedrigen pH und Dehnung des Magens sezerniert werden.

## Dünndarm

Durch **schwingende Bewegungen** (Pendelbewegungen) und **Kontraktionen der Ringmuskulatur** (rhythmische Segmentationen) des Dünndarms wird der Nahrungsbrei während der digestiven Phase **mit den Verdauungssekreten vermischt**. Auch hier existieren **Schrittmacherzellen**, die nach dem gleichen Schema wie im Magen funktionieren. Ihre Frequenz beträgt im Duodenum noch **12/min**, im Ileum dagegen nur noch **8/min**. Diese **Abnahme der Frequenz** stellt sicher, dass der Darminhalt **aboral** transportiert wird.

Die Schrittmacherzellen sind gemeinsam mit dem enterischen Nervensystem auch für den **propulsiven Transport** verantwortlich. Hauptsächlich durch **Dehnung** der Darmwand werden **peristaltische Wellen** ausgelöst, die die Nahrung in Richtung Dickdarm transportieren. Ähnlich zum Nahrungstransport in der Speiseröhre **erschläfft die Längsmuskulatur oral und über** der gedehnten Stelle, während die **Ringmuskulatur kontrahiert**. **Aboral der gedehnten Stelle** herrschen **entgegengesetzte** Zustände. Der Darminhalt wird auf diese Weise **nach unten gedrückt**. Dadurch erfolgt die Dehnung der Darmwand an einer Stelle, die weiter aboral liegt und die Abläufe setzen erneut ein, sodass eine **kontinuierliche Welle** erzeugt wird.

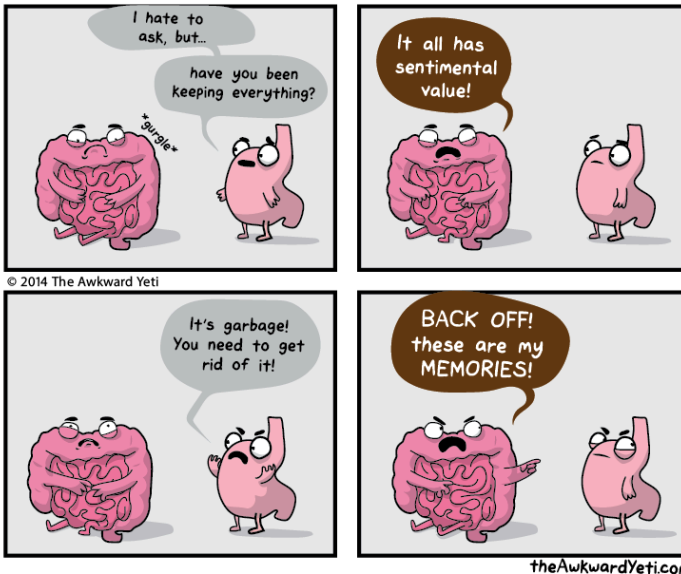
Der **Sympathikus hemmt** die Darmaktivität, **steigert** jedoch den Tonus der **Sphinkteren**. Der **Parasympathikus** bewirkt über den N. vagus genau das **Gegenteil**.

Eine Besonderheit des Ileums ist die sog. **Bauhin-Klappe** oder **Ileocaecal-Klappe**. Sie liegt zwischen Ileum und Colon und verhindert, dass Nahrung in den Dickdarm übertreten kann, bevor die Verdauung abgeschlossen ist. Durch Dehnung des Ileums kann die Klappe geöffnet werden. Eine Dehnung des Caecums und proximalen Colons dagegen schließt sie. Auf diese Weise kann Darminhalt, der den Dickdarm erreicht hat, nicht mehr in den Dünndarm zurückkehren. Der **Parasympathikus** kann die Klappe ebenfalls **erschaffen** lassen. Der Sympathikus führt dagegen zu deren Kontraktion.

Auch im Dünndarm spricht man während der **interdigestiven Phase von MMKS**. Da zu diesem Zeitpunkt verstärkt Flüssigkeit und Gase transportiert werden, kommt es dann zum Phänomen des „Magenknurrens“.

## Colon

Die Hauptaufgabe des Dickdarms ist die **Resorption von Wasser und Elektrolyten** und damit die **Eindickung des Darminhalts**. Nahrungsreste verbleiben hier bis zu 35 Stunden (bei Frauen teilweise sogar noch länger). Durch **Kontraktionen der Ringmuskulatur** wird der Dickdarm in mehrere Segmente untergliedert, in denen der Speisebrei zurückgehalten wird.



Da das **Hauptschrittmacherzentrum** in der Mitte des **Colons** lokalisiert ist, können sich **Erregungen** nach **oral und aboral** ausbreiten. Auf diese Weise kann Nahrung sogar wieder **zurück** in Richtung Ileum transportiert werden (was die Wichtigkeit der Bauhin-Klappe verdeutlicht). Dies stellt sicher, dass der Darminhalt lange genug im Colon verbleibt, bis die **Resorption vollendet** ist.

**Peristaltische Wellen** im Colon geschehen **selten**. Die Ringmuskulatur bleibt häufig über lange Zeit kontrahiert, um den Darminhalt länger zurückhalten zu können.

Im Dickdarm sind sogenannte **propulsive Massenbewegungen** dafür verantwortlich, den Inhalt weiter zu transportieren. Sie beginnen mit einem **Abklingen der Segmentation** und führen zu einer **langen Kontraktionswelle**. Massenbewegungen treten nur **3–5 mal täglich** auf, sind jedoch in der Lage, den Darminhalt über weite Strecken zu transportieren. Auslöser für eine Massenbewegung ist das **autonome Nervensystem**. Die **Dilatation der Ringmuskulatur**, die ihr vorausgeht, wird vermutlich durch das **enterische Nervensystem** (via NANC-Neurone) verursacht.

## Das enterische Nervensystem

Der Gastrointestinaltrakt wird zwar parasympathisch und sympathisch innerviert, es ist jedoch auch ohne diese Ansteuerung funktionsfähig. Es besitzt ein autonomes Nervensystem, das als **enterisches Nervensystem** bezeichnet wird.

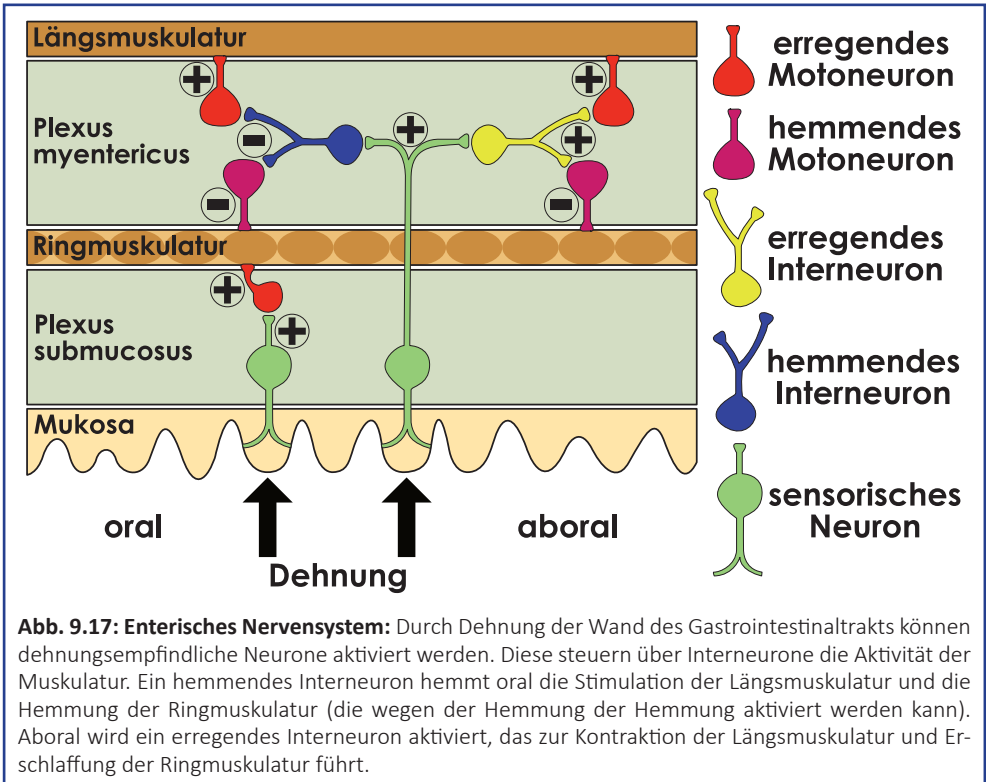
Es lassen sich zwei Nervenplexus unterscheiden. Der **Plexus submucosus (Meissner-Plexus)** befindet sich in der Submucosa, also zwischen Schleimhaut und Muskelschicht. Der **Plexus myentericus (Auerbach-Plexus)** dagegen ist in der Muskelschicht zwischen den zirkulären und longitudinalen Muskeln lokalisiert.

**Enterische Neurone.** Die Aufgabe des enterischen Nervensystems ist die **Steuerung der Motilität** und die Sicherstellung einer **regulierten Resorption und Sekretion**. Dies wird über **Reflexbögen** erreicht. Wie wir in späteren Kapiteln noch sehen werden, sind charakteristische Bestandteile eines Reflexbogens **afferente Neurone, Interneurone und Motoneurone**.

Eine Vielzahl **unterschiedlicher Neuronentypen** greift in die Darmaktivität ein. Auf diese Weise können die verschiedenen Bewegungsabläufe und –möglichkeiten sichergestellt werden, die bereits erläutert wurden (z.B. Segmentation, Sphinkteraktivität). Als Beispiel wollen wir die **propulsive Peristaltik** noch einmal aufgreifen. Wie bereits erläutert, bewirkt eine Dehnung die orale Kontraktion und die aborale Dilatation der zirkulären Muskulatur. Die Kontraktion der aboralen Längsmuskulatur erleichtert das Weiterschieben des Nahrungsbreis. An der Stelle, an der der Darm gedehnt wird, werden Neurone unter der Darmwand stimuliert (*sh. Abb. 9.17*). Nach **oral** stimulieren sie ein **hemmendes Interneuron**. Dieses hemmt ein **erregendes Motoneuron**, das normalerweise die Längsmuskulatur stimuliert (diese erschlafft dadurch) und hemmt ein **hemmendes Motoneuron**, das normalerweise die Ringmuskulatur hemmt (diese kontrahiert dadurch).

**Aboral** passiert das Gegenteil. Das durch Dehnung stimulierte Neuron aktiviert dort ein **erregendes Interneuron**. Dieses aktiviert das **erregende Motoneuron**, das die Längs-





muskulatur stimuliert (und diese kontrahiert darauf), und stimuliert das **hemmende Motoneuron**, das die Ringmuskulatur stimuliert (die erschlafft dann).

Die Neurone des enterischen Nervensystems sind **cholinerg**. Nur die **hemmend** wirkenden Motoneurone benutzen **NO** und **VIP** als Transmitter. Die Neurone können jedoch durch andere Neurotransmitter, wie Serotonin und Dopamin, beeinflusst werden.

Parasympathikus und Sympathikus greifen nur **regulierend** in die Magen-Darm-Tätigkeit ein.

**Parasympathikus.** Parasympathische Neurone sind nicht nur mit **erregenden Motoneuronen** verknüpft, sondern auch mit **hemmenden Motoneuronen und Interneuronen**. Dominant ist dieser Effekt vor allem weit **oral bzw. aboral**. Eine Rolle spielt dies für die **Erweiterung des Magens** und **Stuhlkontinenz**. Zudem ist er mit Neuronen des enterischen Nervensystems verbunden, welche **Drüsen** ansteuern. Auf diese Weise kann der Parasympathikus beispielsweise die Freisetzung von Insulin beeinflussen.

**Sympathikus.** Der Sympathikus dagegen beeinflusst vor allem die **Blutgefäße** und **Sphinktermuskulatur** des Magen-Darm-Traktes. Des Weiteren kann er **parasympathische Neurone direkt hemmen** und so **indirekt eine Wirkung** erzielen. Sympathische Neurone erhalten auch **Afferenzen** von sogenannten **intestinofugalen Nervenzellen**. Diese liegen in der

zirkulären Muskulatur und reagieren auf eine Zunahme von kreisförmiger Muskelspannung. Sie fungieren also als **Mechanorezeptoren**.

### KLINIK: Achalasie

Die genauen Ursachen der **primären Achalasie** sind derzeit noch ungeklärt. Man vermutet, dass es sich um eine **Autoimmunerkrankung** handelt, bei der Antikörper das **enterische Nervensystem** schädigen. Die **Motilität** bzw. **Peristaltik** des **unteren Ösophagus** wird auf diese Weise **gestört**, sodass die Nahrungsweiterleitung zum Magen nur noch eingeschränkt funktioniert. Erschwerend kommt hinzu, dass der **untere Ösophagussphinkter nicht fähig ist, sich zu öffnen**. Die Nahrung **staut** sich daher in der Speiseröhre, bis der hydrostatische Druck der Nahrung groß genug wird, um den Sphinkter mechanisch, gewaltsam zu öffnen.

Die **sekundäre Achalasie** entsteht durch **Karzinome** des Ösophagus oder des Magens.

Zu den **Symptomen** gehören damit vor allem **Schluckbeschwerden** und ein **retrosternal lokalisierter Schmerz**, der häufig irrtümlicherweise für Herzbeschwerden gehalten wird.

Achalasie ist **nicht heilbar**. **Nitrate** und **Calciumkanalblocker** sind jedoch in der Lage, den **Tonus** des unteren Ösophagussphinkters zu **reduzieren**. Häufig benutzt wird **Isosorbiddinitrat**. Es besitzt eine **kurze Halbwertszeit**, sodass es etwa 10 bis 30 Minuten vor den Mahlzeiten eingenommen werden sollte. Eine invasivere Methode stellt die **Ballondilatation** dar. Bei dieser wird der **Ösophagussphinkter** mit einem **Ballonkatheter** so weit gedehnt, dass der Kardiamuskel reißt.

### Zusammenfassung:

Der Schluckakt besteht aus drei Phasen. In der oralen Phase wird die Nahrung aufgenommen und der Schluckreflex folgt. In der pharyngealen Phase wird die Nahrung durch den oberen Ösophagusphinkter geschoben. In der ösophagealen Phase setzt die primäre Peristaltik ein.

Bei der propulsiven Peristaltik kommt es aboral zur Kontraktion der Längsmuskulatur und Relaxation der Ringmuskulatur. Oral erfolgt der gegenteilige Prozess. Vermittelt wird dieser Mechanismus durch Interneurone, die durch die Dehnung der Darmwand aktiviert werden.

Im Magen wird die Nahrung während der digestiven Phase verarbeitet. Cajal-Zellen lösen Ringkontraktionen aus, die die Nahrung in Richtung Pylorus transportieren, wo sie dann wieder zurückgeworfen werden. Das wiederholt sich, bis die Nahrung ausreichend zerkleinert wurde. Danach erfolgt der Übergang in den Dünndarm.

Im Duodenum und Ileum helfen Pendelbewegungen und Segmentationen, um den Nahrungsbrei mit den Verdauungssekreten zu vermischen. Schrittmacherzellen transportieren den Chymus propulsiv nach aboral.

Im Colon erfolgt die Eindickung des Darminhalts. Dies wird durch Segmentation erreicht. Die Schrittmacherzentren liegen in der Mitte des Colons. Peristaltische Wellen sind im Dickdarm selten. 3-5 mal täglich entstehen propulsive Massenbewegungen, die den Darminhalt über weite Strecken transportieren.

In der interdigestiven Phase wird der Gastrointestinaltrakt gereinigt.

Das enterische Nervensystem besteht aus dem Plexus submucosus und dem Plexus myentericus. Es steuert die Motilität, Resorption und Sekretion. Parasympathikus und Sympathikus greifen nur regulierend ein.

Bei der Achalasie ist durch eine Schädigung des enterischen Nervensystems die Motilität des unteren Ösophagus gestört, weshalb sich der untere Ösophagusphinkter nur erschwert öffnet.

## 9.4 Leber und Galle

Die Leber ist das **zentrale Stoffwechselorgan**. Weil sie eine enorme Regenerationskapazität hat, können Chirurgen Teile der Leber oft entfernen, ohne dass es zu einer relevanten Einschränkung der Leberfunktion kommt.

Zu ihren vielfältigen Aufgaben gehören Glucose-, Lipid- und Proteinstoffwechsel, Ausscheidung von giftigen Stoffen (wie Medikamente, Pflanzengifte oder auch Ammoniak), Speicherfunktion von z.B. Kupfer, Eisen, Lipiden und die Herstellung von Gerinnungsfaktoren. Die Aufgabenliste der Leber ist lang. Wir haben uns deshalb auf die wichtigsten beschränkt.

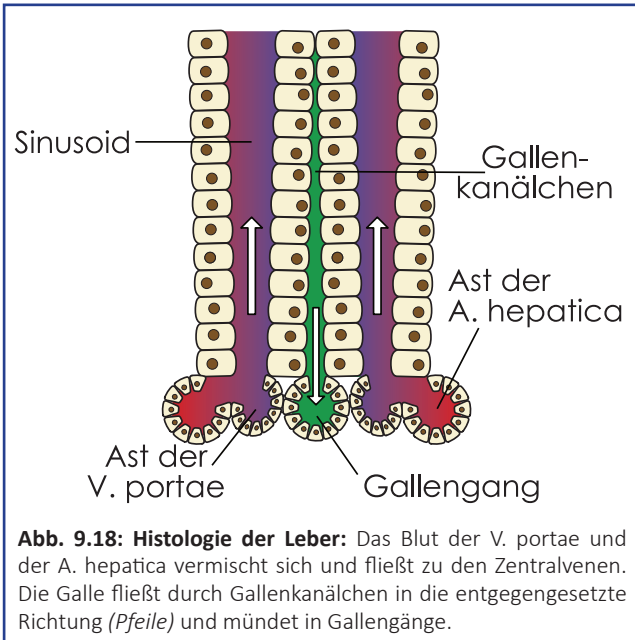
Nicht zu vergessen ist ihre Aufgabe der Produktion von Galle. Die Galle wiederum hat die Funktion, die während der Verdauung anfallenden Fette zu emulgieren und somit **wasserlöslicher** zu machen, damit sie überhaupt aufgenommen werden können. Die Galle besteht aus **Gallensäuren**, die aus Cholesterin gebildet werden. Sie weisen mehr OH-Gruppen auf als Cholesterin, was sie zu idealen **Emulgatoren** macht.

**Biotransformation.** Mit der Galle werden giftige Substanzen ausgeschieden. Das generelle Prinzip der Entgiftung (Xenobiotikametabolismus) sei in einem kurzen Exkurs erläutert. Die Entgiftung in den Hepatozyten lässt sich prinzipiell in zwei Schritte unterteilen. Im **ersten Schritt** werden **reaktive Gruppen** wie etwa Hydroxylgruppen, Carboxylgruppen, Aminogruppen, etc. angehängt, um die Substanz reaktiver zu machen und so den Weg für die zweite chemische Teilreaktion zu ermöglichen (Enzyme, die den Prozess katalysieren, sind Cytochrom P450-Monooxidasen). Im **zweiten Schritt** (Konjugation genannt) wird diese mit reaktiven Gruppen modifizierte vormals giftige Substanz **wasserlöslicher** gemacht, damit sie einfacher ausgeschieden werden kann. Hierzu werden Substanzen wie **Glucuronsäure** an die reaktiven Gruppen angehängt. Daher nennt man diesen Schritt zum Beispiel im Falle von Glucuronsäure auch **Glucuronidierung**. Zuletzt wird die so veränderte Substanz mit der Galle oder durch die Niere ausgeschieden. Manche Substanzen werden durch diese Prozesse erst zu Giften gemacht (dann spricht man statt Entgiftung von Giftung).

### Aufbau der Leber

Die Hepatozyten sind über **gap junctions** miteinander verbunden. Ihre apikalen Anteile bilden die **Gallenkanälchen** und die basolateralen Anteile zeigen Richtung **Sinusoide** (weitlumige Kapillaren). Die Galle fließt **entgegengesetzt** der Blutflussrichtung. Die Gallenkanälchen münden in größere Gallengänge (*sh. Abb. 9.18*). Von dort kann die Galle dann entweder zur Speicherung in die Gallenblase oder direkt in den Darm.

Das Blut der Sinusoide kommt überwiegend aus der V. portae, aber auch aus der A. hepatica. Es handelt sich also um arteriovenöses Mischblut. Das Blut fließt von den Sinusoiden in die Zentralvenen, die dann in die Vena cava inferior münden.



**Abb. 9.18: Histologie der Leber:** Das Blut der V. portae und der A. hepatica vermischt sich und fließt zu den Zentralvenen. Die Galle fließt durch Gallenkanälchen in die entgegengesetzte Richtung (Pfeile) und mündet in Gallengänge.

## Allgemeines zur Galle

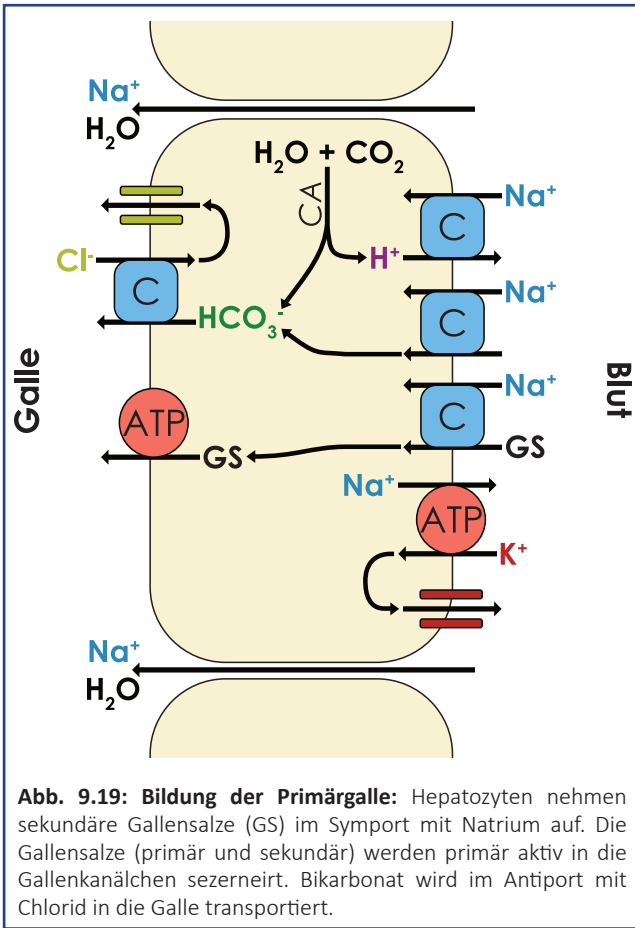
Gallensäuren liegen in der Galleflüssigkeit überwiegend als Anion vor (d.h. nach Abgabe des Protons). Man spricht dann von **Gallensalz**. Wurden die Gallensalze in der Leber synthetisiert, nennt man sie **primäre Gallensalze**. Ein Beispiel dafür wäre Cholat. Wenn die Gallensalze sezerniert wurden, werden sie im Darm von Bakterien modifiziert und dadurch zu **sekundären Gallensalzen**. Durch den enterohepatischen Kreislauf können sie wieder in die Hepatozyten aufgenommen werden.

**Enterohepatischer Kreislauf.** Ein Großteil der Gallensalze, die sezerniert werden, werden im Ileum wieder resorbiert und gelangen so in die Blutbahn. Das geschieht entweder passiv oder im **Symport mit Natrium** durch den **ASBT** (**a**ctive **s**odium **b**ile salt **t**ransporter). Das Blut aus dem Gastrointestinaltrakt fließt, wie wir in Anatomie gelernt haben, nicht direkt in die Vena cava inferior sondern über die Vena portae. Auf diese Weise können die resorbierten Gallensalze an die Leber abgegeben werden.

Wir besitzen in unserem Körper nur etwa 2-4g Gallensalze. Der enterohepatische Kreislauf ermöglicht es, dass in der Leber täglich bis zu 36g Gallensalze sezerniert werden. Nur etwa 0,6g Gallensalze muss die Leber am Tag tatsächlich synthetisieren.

**Gallenproduktion.** Die Leber produziert täglich etwa 650 ml Gallenflüssigkeit. **Primärgalle** (auch Kanalikulgalle genannt) wird von den Leberzellen gebildet und ausgeschüttet. In den Gallengängen erfolgt dann eine Modifikation, wodurch die Primärgalle zur **Lebergalle** wird. In der interdigestiven Phase werden 50% der Lebergalle in den Darm transportiert, 50% werden von der Gallenblase aufgenommen, wo die Lebergalle konzentriert wird. Man spricht dann von **Blasengalle**. In der digestiven Phase fließt die Lebergalle nahezu vollständig direkt in den Darm.

**Gallensalz-(un)abhängige Sekretion.** Je mehr Gallensalze den Leberzellen zur Verfügung stehen, desto mehr Galle wird von ihnen produziert. Diesen Mechanismus nennt man Gallensalz-abhängige Sekretion. Ohne Gallensalze würde die Produktion der Galle drastisch zurückgehen, aber nicht vollständig zum Erliegen kommen. Den Anteil der Galle, den die Leber auch ohne Gallensalze sezerniert, nennt man Gallensalz-unabhängige Sekretion.



**Abb. 9.19: Bildung der Primärgalle:** Hepatozyten nehmen sekundäre Gallensalze (GS) im Symport mit Natrium auf. Die Gallensalze (primär und sekundär) werden primär aktiv in die Gallenkanälchen sezerniert. Bikarbonat wird im Antiport mit Chlorid in die Galle transportiert.

## Die Bildung der verschiedenen Gallen

**Bildung der Primärgalle.** In der **apikalen** Membran von Hepatozyten sitzen primär aktive Transporter, die man **Bile Salt Export Pumps (BSEP)** nennt. Sie sezernieren die Gallensalze unter ATP-Verbrauch in den Gallengang (*sh. Abb. 9.19*). Dadurch steigt in den Gallengängen die Osmolarität, weshalb Wasser parazellulär nachströmt. Mit dem Wasser gelangen auch andere im Wasser gelösten Stoffe in den Gallengang. Diesen Mechanismus nennt man Solvent Drag. Auf diese Weise gelangen auch Produkte in die Galle, die der Körper ausscheiden möchte. Dazu gehören Cholesterin, Bilirubin (Abbauprodukt des Hämoglobins), Medikamentenabbauprodukte und Giftstoffe. Die Primärgalle wird durch den Wasserstrom isoton. Ihre Elektrolytzusammensetzung entspricht in etwa der des Blutplasmas.

### Übrigens:

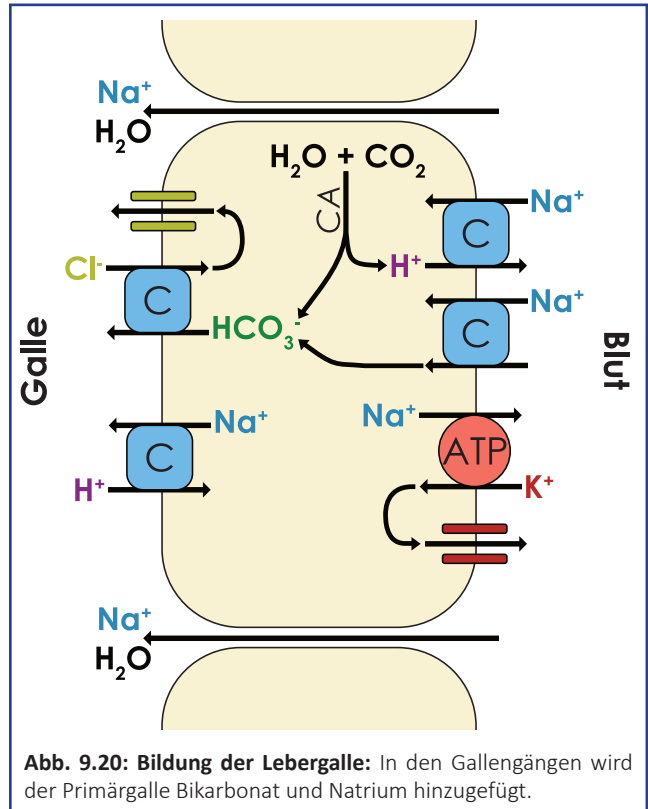
Die sekundären Gallensalze werden basal im Symport mit Natrium oder durch einen Anionen-Austauscher aus dem portalvenösen Blut aufgenommen. Je höher die Konzentration der sekundären Gallensalze im Blut, desto wichtiger wird der Anionen-Austauscher für die Aufnahme der sekundären Gallensalze.

**Bildung der Lebergalle.** In den Gallengängen wird der Primärgalle **Bikarbonat** und **Natrium** hinzugefügt und damit zur Lebergalle gemacht: Ein basal gelegener **Na<sup>+</sup>-/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Symporter** transportiert Bikarbonat in die Zelle, welches dann über einen apikalen **Cl<sup>-</sup>-/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Antiporter** in die Primärgalle gelangt. Das Chlorid verlässt die Zelle wieder durch

apikal gelegene CFTR-Kanäle. Durch die Transportvorgänge steigt die Osmolarität im Lumen (denn das Chlorid, das das Lumen im Austausch für Bikarbonat verlässt, gelangt ja ins Lumen zurück). Wasser strömt deshalb parazellulär nach und bringt Natrium mit ins Lumen (sh. Abb. 9.20).

Die Sekretion der Primärgalle wird durch Glukagon, Insulin und Sekretin gesteigert. Aber auch Gallensalze wirken stimulierend. Auf diese Weise wird verhindert, dass sich zu viele Gallensalze ansammeln. Die Modifikation der Primärgalle zur Lebergalle wird durch Glukagon, Sekretin und Cholezystikinin stimuliert.

Treibende Kraft für den Transport der Gallenflüssigkeit ist ein Überdruck in den Kanälen, der die Galle Richtung Darm transportiert.

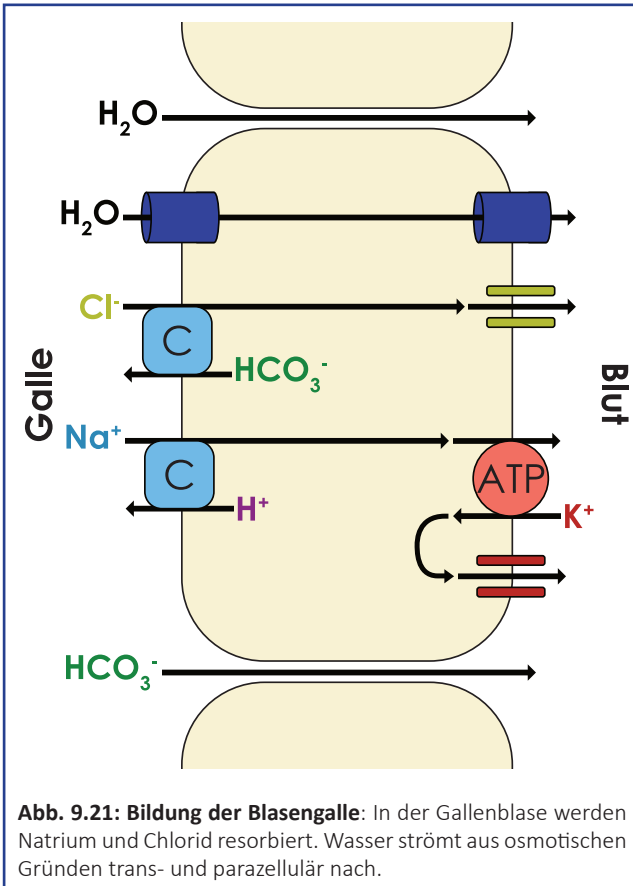


**Bildung der Blasengalle.** In der Gallenblase findet eine **Konzentrierung** der Lebergalle statt, indem  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$  resorbiert werden und Wasser aus osmotischen Gründen nachströmt.

### Multidrug-Resistance-associated Pumps (MRPs)

MRPs sind Segen und Fluch zugleich für den Menschen. Es handelt sich um unspezifische Pumpen, die je nach Untertyp der Pumpe entweder hydrophobe positive (MDR1) oder hydrophobe negative (MRP2) Substrate transportieren. Die MRPs dienen dazu, Giftstoffe in die Galle zu transportieren und dadurch zu entsorgen.

Der Fluch: Die gleichen Pumpen, zum Teil noch effektiver, finden sich oft auch in den Tumorzellen, die z.B. aus Leberzellen hervorgehen. So sind Tumorzellen in der Lage, Zytostatika und andere Medikamente, die gegen sie gewirkt hätten, einfach hinaus zu befördern. Tumorzellen schützen sich so effektiv vor der Chemotherapie.



### KLINIK: Gallensteine

Gallensteine entstehen dadurch, dass der Anteil an Cholesterin in der Galle zunimmt oder z.B. der Anteil der Phospholipide abnimmt und somit das Löslichkeitsprodukt überschritten wird. Das hat dann zur Folge, dass das Cholesterin ausfällt und einen Cholesterinstein bildet. Sehr oft geschieht dies in der Gallenblase, weil dort durch die Konzentrierung der Galle die Konzentration von Cholesterin steigt. Die Steine verursachen Entzündungen und starke Schmerzen. Eine operative Entfernung Gallenblase ist dann indiziert. Eine normale Verdauung ohne die Gallenblase ist ohne Probleme möglich. Der Körper adaptiert daran und stellt einfach höher konzentrierte Lebergalle her.

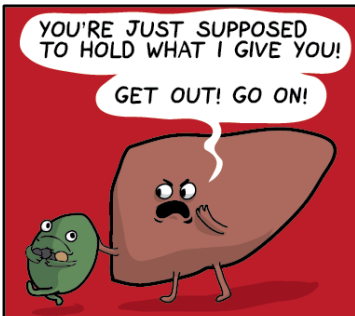
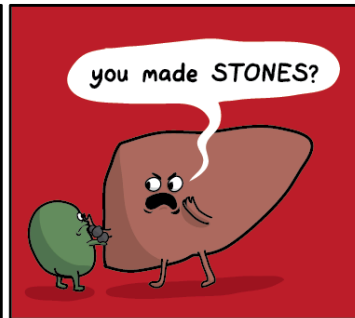
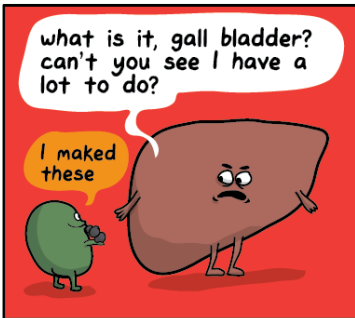
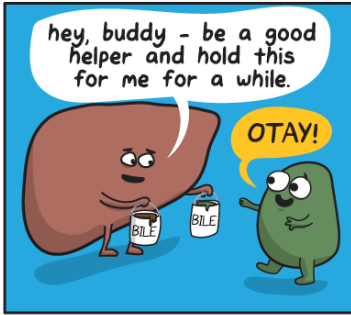
#### Übrigens:

Risikofaktoren für die Bildung von Gallensteinen sind die sechs „F“s: female (weiblich), fat (übergewichtig), fair (blond bzw. heller Hauttyp), forty (über 40), fertile (fruchtbar) und family (familiäre Vorgeschichte).

#### Übrigens:

Es gibt auch andere Arten von Gallensteinen. Wir haben hier zur Vereinfachung nur den Cholesterinstein behandelt.





## Bilirubin

Beim Abbau von Erythrozyten fällt Hämoglobin an, das zu Biliverdin weiterverarbeitet wird. Daraus wird dann das Bilirubin, das als Gallenfarbstoff dient. Als lipophile Substanz wird es an Albumin gebunden zur Leber transportiert, die es aufnimmt und überwiegend an Glucuronsäure koppelt. Man spricht dann von Bilirubingluconid. In dieser Form wird es dann sezerniert. Darmbakterien spalten das Bilirubingluconid wieder zu freiem Bilirubin. Über mehrere Zwischenschritte wird daraus dann entweder Urobilin, das von der Niere ausgeschieden wird, oder Sterkobilin, das man mit dem Kot ausscheidet.

### KLINIK: Ikterus (Gelbsucht)

Eine Gelbsucht entsteht, wenn der Anteil des Bilirubins im Plasma stark zugenommen hat. Charakteristisch ist eine Gelbfärbung der Skleren, Nägel und der Haut. Prinzipiell lassen sich drei Ursachen für einen Ikterus unterscheiden:

1. Es wird zu viel Hämoglobin abgebaut (z.B. bei einer hämolytischen Anämie)
2. Die Leber kann das Bilirubin nicht in die Galle sezernieren bzw. produziert zu wenig Galle (z.B. bei Infektionen der Leber).
3. Die Galle kann nicht abfließen (z.B. bei einem Gallenstein im Ductus choledochus).

Je nach Ursache des Ikterus muss dieser anders therapiert werden. Eine gründliche Diagnostik ist deshalb wichtig.

## Wichtige Hormone & Transmitter des Gastrointestinaltrakts:

### CCK:

- bremst Magenentleerung durch Stimulation der Pylorusmuskulatur
- hemmt HCl-Sekretion im Magen
- fördert Proteinsekretion im Pankreas
- stimuliert Gallensekretion
- stimuliert Entleerung der Gallenblase

### Histamin:

- stimuliert die HCl-Sekretion im Magen

### Sekretin:

- hemmt Gastrin-Freisetzung
- bremst Magenentleerung durch Dilatation von Fundus und Antrum
- stimuliert Bikarbonatsekretion im Pankreas
- stimuliert Primärgallenbildung
- stimuliert Gallensekretion
- stimuliert Brunner-Drüsen

**Gastrin:**

- stimuliert die HCl-Sekretion im Magen
- stimuliert Pepsinogensekretion
- bremst Magenentleerung durch Relaxation von Fundus und Stimulation der Pylorusmuskulatur
- stimuliert Schrittmacherneurone im Magen
- stimuliert Azini des Pankreas
- stimuliert Brunner-Drüsen

**Motilin:**

- beschleunigt Magenentleerung
- beschleunigt interdigestive Motilität

**VIP:**

- stimuliert Gallensekretion
- stimuliert Brunner-Drüsen
- steigert gastrointestinale Motilität

**Zusammenfassung:**

Die Leber ist unser zentrales Stoffwechselorgan und dient der Entgiftung.

Sie produziert die Galle, welche für die Emulgierung der Fette zuständig ist und so die Resorption dieser Nahrungsbestandteile erleichtert. Im Zuge der Verdauung wird ein großer Teil der Gallensalze rückresorbiert und somit wiederverwendet (entero-hepatischer Kreislauf).

Gallensalze werden primär aktiv in die Gallenkanälchen transportiert. Aus osmotischen Gründen (Solvent drag) strömt Wasser nach und mit dem Wasser wiederum viele andere Stoffe (u.a. Cholesterin, Bilirubin, aber auch Giftstoffe). Diese Primärgalle wird in den Gallengängen weiter modifiziert, indem der Galle Bikarbonat und Natrium hinzugefügt werden. In der Gallenblase wird die Galle konzentriert, indem ihr Natrium und Chlorid entzogen wird und Wasser osmotisch nachströmt.

Multidrug resistance associated pumps können unspezifische Stoffe aus der Leberzelle hinaus befördern. Sie erlauben der Zelle eine Entfernung von potenziellen Giftstoffen. Tumorzellen können diese Transporter exprimieren und auf diese Weise Chemotherapeutika aus der Zelle transportieren.

Gallensteine können unter anderem durch zu viel Cholesterin entstehen. Die Steine verstopfen die Gallengänge und führen zu Schmerzen.

Ein Ikterus entsteht durch eine Zunahme der Bilirubinkonzentration im Blut.

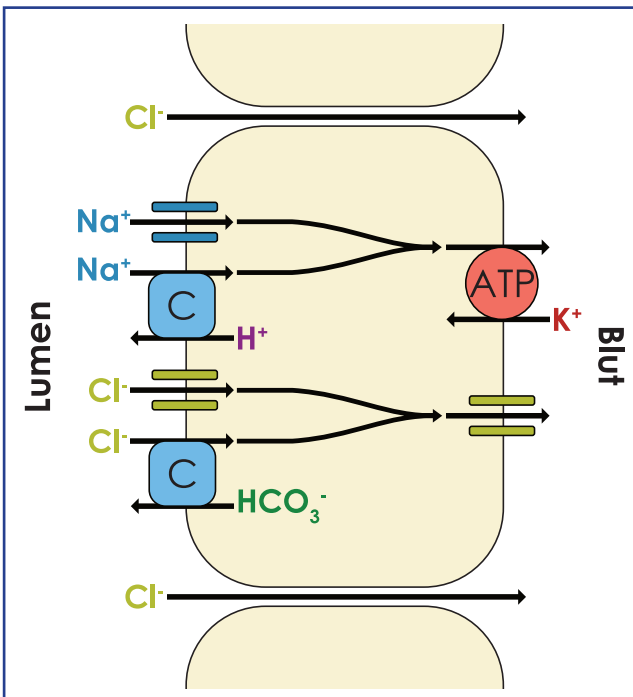
## 9.5 Resorptionsmechanismen des GITs

Die Resorption wichtiger Nahrungsbestandteile erfolgt vor allem im Dünndarm (Jejunum und Ileum). Im Dickdarm (Colon) wird vorwiegend Wasser resorbiert.

### Dünn- und Dickdarm

Schaut man sich den Darm von innen an, so stellt man sehr schnell fest, dass die Schleimhaut gefaltet ist, was die Oberfläche vergrößert.

Im Dünndarm nennt man sie **Kerkring-Falten**. Auf diesen Ausstülpungen sitzen die Zotten oder **Villi**, die eine zusätzliche **Oberflächenvergrößerung** bewirken. Auf den Zotten sitzen wiederum die **Mikrovilli**, die die Oberfläche noch mehr erhöhen. Im Endeffekt haben wir eine 180 m<sup>2</sup> große Austauschfläche! Die Zotten und die auf ihn befindlichen Mikrovilli sind für die Resorption und die Drüsen für die Sekretion verantwortlich. Es gibt auch Einbuchtungen der Mukosa, die man als **Krypten** bezeichnet. Am unteren Ende der Krypten sitzen **Stammzellen**, von wo aus die Darmschleimhaut erneuert wird.



**Abb. 9.22: NaCl-Resorption:** In Duodenum und Jejunum kann Natrium über den eNaC und im Antiport mit Protonen resorbiert werden. Der dadurch entstehende elektrische Gradient führt zur para- und transzellulären Diffusion von Chlorid ins Blut. Chlorid kann auch im Antiport mit Bikarbonat resorbiert werden.

### Resorptions- und Sekretionsmechanismen

Ein grundlegendes Prinzip im Gastrointestinaltrakt ist, dass der **Natriumgradient** genutzt wird, um Stoffe resorbieren zu können. Dieser wird von der basal gelegenen Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase aufrechterhalten. Wie wir sehen werden, kann der Darm viele Ionen entweder resorbieren oder sezernieren. Auf diese Weise kann unser Körper die Ionenkonzentrationen im Normbereich halten. Steigt eine Ionenkonzentration im Blut zu stark, kann das Ion sezerniert werden. Haben wir zu wenig von diesem Ion, wird es resorbiert.

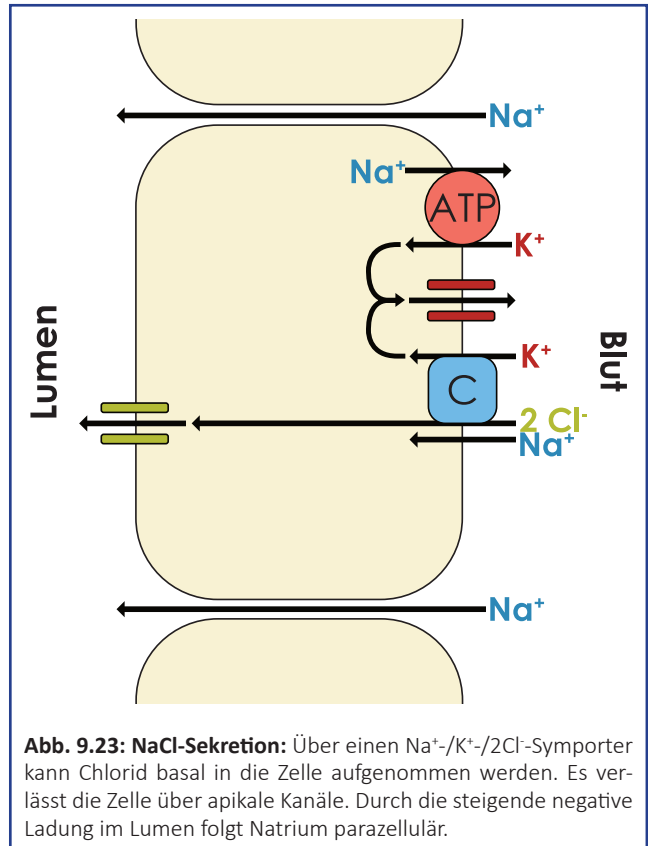
**NaCl-Resorption in Duodenum und Jejunum.** Apikal,

also dem Darmlumen zugewandt, sitzt ein  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiporter, der dafür sorgt, dass ein Natriumion gegen ein Proton ausgetauscht wird und damit aufgenommen wird. Chlorid kann von einem  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Antiporter aufgenommen werden. Chlorid verlässt die Zelle dann über basale Chloridkanäle.

Natrium kann aber auch über **eNaC** aufgenommen werden. Da das Lumen dadurch positive Ladungen verliert, entsteht ein **elektrischer Gradient**, wodurch Chlorid parazellulär folgt (*sh. Abb. 9.22*).

Außerdem werden Natriumionen durch verschiedene Symporter wie **Glucose-/Natrium-Symporter** (SGLT1), die ein Glucosemolekül mit zwei Natriumionen in die Zelle transportieren, oder **Natrium-/Protonen-Symporter** aufgenommen.

**NaCl-Sekretion.** Ein  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter in der basalen Zellmembran kann Natrium, Kalium und Chlorid aus dem Blut in die Zelle aufnehmen. Dadurch steigt die Chloridkonzentration in der Zelle und es entsteht ein Konzentrationsgradient zwischen Zelle und Darmlumen. Chlorid diffundiert deshalb durch apikale Chloridkanäle ins Darmlumen. Das Darmlumen wird deshalb in Relation zur Zelle immer negativer. Natrium diffundiert dann wegen des elektrischen Gradienten ins Lumen. Insgesamt steigt dabei die Osmolarität des Darmlumens. Parazellulär strömt dann Wasser nach (*sh. Abb. 9.23*).



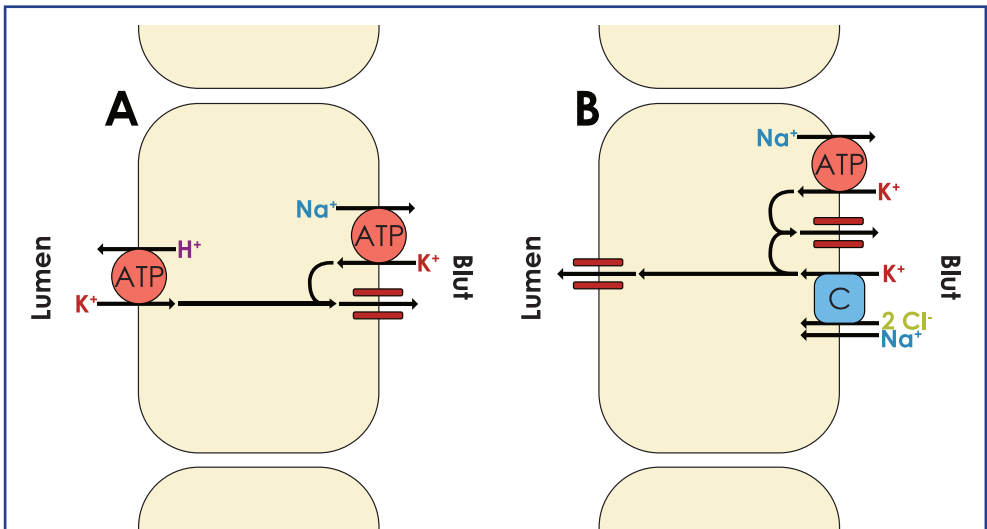
**Abb. 9.23: NaCl-Sekretion:** Über einen  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter kann Chlorid basal in die Zelle aufgenommen werden. Es verlässt die Zelle über apikale Kanäle. Durch die steigende negative Ladung im Lumen folgt Natrium parazellulär.

## Übrigens:

Einige Hormone, Abführmittel oder bakterielle Toxine können mehr Chloridkanäle in die apikale Membran einbauen oder den  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter stimulieren. Das führt dann zu Diarrhoe. Der Grund liegt auf der Hand: Es werden mehr Ionen als üblich sezerniert. Das Wasser folgt der erhöhten Salzkonzentration aus osmotischen Gründen und macht den Stuhl flüssiger. Die Wirkung dieser Hormone, Abführmittel und Toxine wird oft durch eine Erhöhung des cAMP- oder cGMP-Spiegels vermittelt. Diese cyclischen Nukleotide erhöhen die Genexpression und Offenwahrscheinlichkeit der beteiligten Transporter. So **ribosyliert** beispielsweise das **Choleratoxin** einen Rest an einem **G<sub>s</sub>-Protein**. Dadurch kann dieses nur sehr schwer inaktiviert werden, weil es die GTPase-Aktivität verloren hat. Die permanent aktive Form führt zur Zunahme des cAMP-Spiegels.

**Bikarbonatresorption.** Bikarbonat kann im Darmlumen im Antiport mit Chlorid resorbiert werden.

**Kaliumresorption- und sekretion.** Kalium kann von einer  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase in die Zelle gepumpt werden und verlässt sie dann basal über Kaliumkanäle oder die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Der größte Anteil der Kaliumresorption erfolgt allerdings parazellulär (sh. Abb. 9.24, A).



**Abb. 9.24: Kaliumhaushalt:**

*Kaliumresorption (A):* Kalium kann primär aktiv von einer  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase resorbiert werden. Über basale Kaliumkanäle gelangt es dann ins Blut.

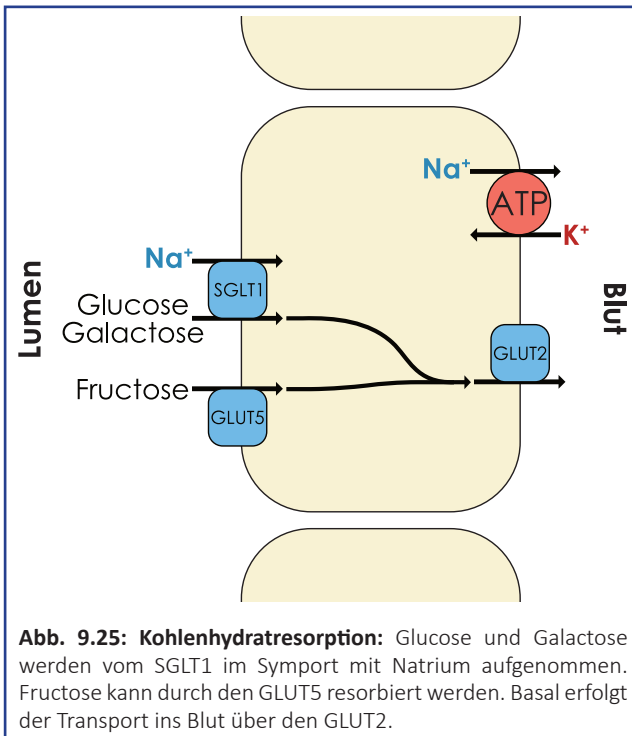
*Kaliumsekretion (B):* Kalium kann basal über einen  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter in die Zelle aufgenommen werden und diese über apikale Kaliumkanäle verlassen.

Bei Bedarf kann Kalium aber auch über apikale Kaliumkanäle ins Lumen abgegeben werden. Die basale Aufnahme erfolgt über einen  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter (sh. Abb. 9.24, B).

**Kohlenhydratresorption.** Der Darm kann Kohlenhydrate nur als Monosaccharide aufnehmen. Polysaccharide werden deshalb durch die  **$\alpha$ -Amylase**, welche vom **Pankreas** sezerniert wird, in Oligosaccharide gespalten, indem das Enzym die 1,4-glykosidischen Bindungen der Kohlenhydrate spaltet. Diese Oligosaccharide werden durch **Oligosaccharidasen** (befinden sich auf der apikalen Membran der Enterozyten) zu **Monosacchariden** (Glucose, Galactose und Fructose) gespalten.

### Übrigens:

Einer dieser Oligosaccharide ist Laktose, welche vom Enzym Lactase zu Glucose und Galactose gespalten wird. Die Aktivität dieses Enzyms nimmt mit zunehmendem Alter und bei genetischen Prädispositionen ab, sodass manche Menschen von Geburt an oder im Alter keine Laktose mehr vertragen. Die nicht mehr aufgenommene Laktose verbleibt im Darm, wird von Bakterien modifiziert und führt letztendlich zu Durchfall, Blähungen und Krämpfen. Das nennt man auch Laktoseintoleranz.



**Abb. 9.25: Kohlenhydratresorption:** Glucose und Galactose werden vom SGLT1 im Symport mit Natrium aufgenommen. Fructose kann durch den GLUT5 resorbiert werden. Basal erfolgt der Transport ins Blut über den GLUT2.

Die Monosaccharide werden mithilfe von **Symportern** aufgenommen (sh. Abb. 9.25). Einer dieser Transporter ist der apikale **sekundär-aktive  $\text{Na}^+/\text{Glucose}$ -Symporter**, auch SGLT1 genannt. Die Glucose, die so in die Zelle gelangt, kann dann über GLUT2-Uniporter ins Blut diffundieren. GLUT2 ist dabei nicht spezifisch für Glucose sondern kann auch Galactose passieren lassen. Fructose wird durch den Uniporter GLUT5 resorbiert.

**GLUT.** GLUT steht für „glucose transporter“. Es handelt sich dabei um Uniporter. In unserem Körper gibt es verschiedene Typen

des GLUT, die eine unterschiedliche Affinität für Glucose und damit eine unterschiedliche Effizienz besitzen.

### Merke:

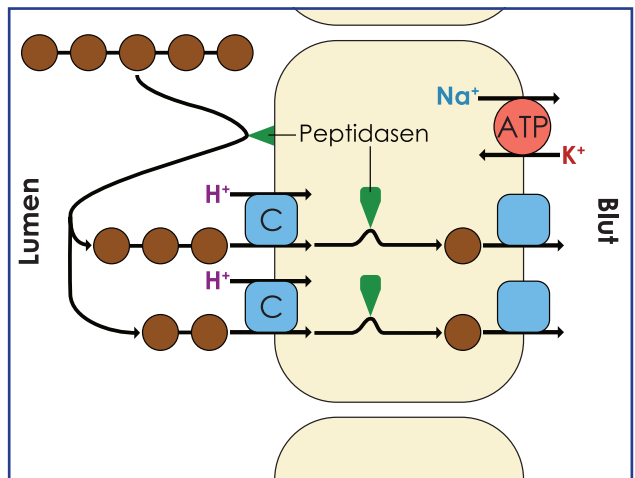
Es gibt eine Menge von diesen GLUT-Transportern und es wird oft danach gefragt, ob die einzelnen Transporter insulinabhängig oder -unabhängig sind und wo sie vorkommen.

- GLUT1 und 3 kommen in fast allen Geweben vor (vor allem jedoch im ZNS und in Erythrozyten) und haben eine hohe Affinität zu Glucose.
- GLUT2 kommt in den Beta-Zellen des Pankreas und in der Leber vor und hat eine niedrige Affinität zu Glucose.
- GLUT4 kommt in Muskel und Fett vor.
- GLUT5 kommt im Darm und in der Niere vor.

Insulinabhängig ist nur GLUT4.

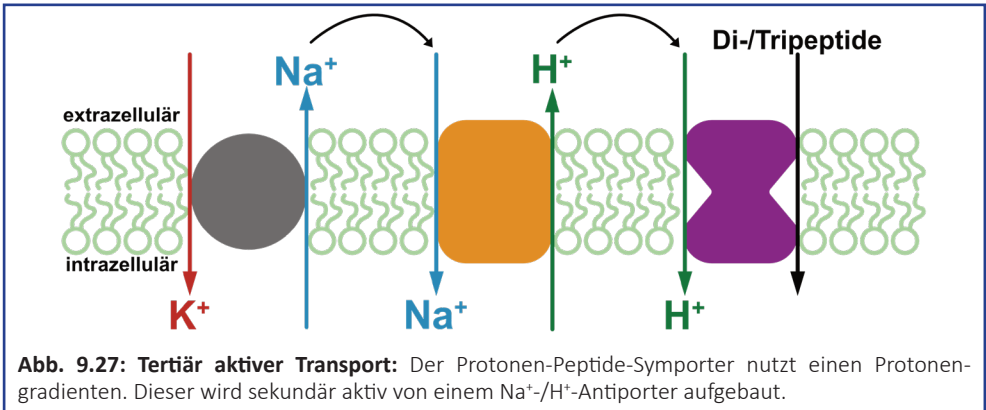
Wenn man bedenkt, dass unser Gehirn primär auf die Versorgung mit Glucose angewiesen ist, ist es ganz wichtig, dass es auch Transporter besitzt, die eine hohe Affinität zu Glucose haben und so eine kontinuierliche Versorgung des Gehirns gewährleisten. Die Leber ist dagegen nicht primär abhängig von Glucose und nimmt daher nur dann Glucose in großen Mengen auf, wenn der Gesamt-Glucosegehalt des Blutes erhöht ist. Aus diesem Grund hat sie auch Glucosetransporter, die eine geringe Glucoseaffinität besitzen (GLUT2). **GLUT5** dient der Resorption von **Fructose**, obwohl das Protein „glucose transporter“ heißt! Hier ist also Vorsicht geboten.

**Proteinresorption.** Proteine werden durch **Proteasen** zu Aminosäuren oder kleineren Peptiden gespalten. Di- und Tripeptide können dann durch den apikal sitzenden **Protonen-Peptide-Sympporter (PEPT1)**



**Abb. 9.26: Peptidresorption:** Proteine werden im Darmlumen von Peptidasen zu Di-, Tripeptiden und Aminosäuren gespalten. Di- und Tripeptide können im Symptron mit Protonen aufgenommen werden. In der Zelle werden sie von Peptidasen zu Aminosäuren gespalten, die dann basal über Uniporter ins Blut gelangen.





aufgenommen werden (sh. Abb. 9.26). Der dafür notwendige Protonengradient wird von einem Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Antiporter angetrieben. Der PEPT1 ist ein tertiär-aktiver Transporter, da der Protonengradient, den er als Energiequelle nutzt, sekundär-aktiv entsteht (sh. Abb. 9.27).

Einzelne Aminosäuren können durch Symport oder Antiport mit Natrium resorbiert werden. Diese Carrier transportieren in der Regel nicht nur einzelne Aminosäuren sondern Gruppen. Die Carrierspezifität richtet sich dabei nach bestimmten Aminosäureeigenschaften. Beispielsweise gibt es Carrier für basische Aminosäuren, für saure Aminosäuren, usw.

### Übrigens:

Säuglinge unter sechs Monaten sind in der Lage, ganze Proteine per **Endozytose** aufzunehmen. Das ermöglicht die Aufnahme ganzer Antikörper aus der Muttermilch.

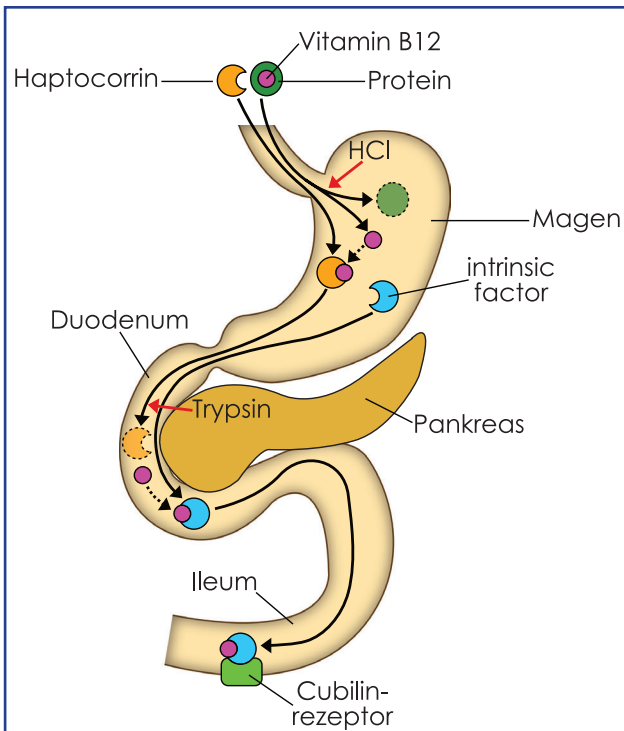
**Lipidresorption.** Durch die Magenperistaltik wird die Nahrung gut durchmischt und durch die Magensäure aufgeschlossen. Fette verlassen den Magen am Schluss. Sie werden immer wieder vom Pylorus zurück in den Korpusbereich bewegt. Es bilden sich dadurch **feine Fetttröpfchen**, die dann durch Gallensalze emulgiert werden. Lipasen sind dann in der Lage, die Fette zu spalten. Die wichtigste Lipase ist die Triacylglycerin-Lipase, die eine Co-Lipase aus dem Pankreas benötigt, um zu arbeiten. Die Lipase spaltet die Fette in **Monoacylglyceride** und **Diacylglyceride**.

Langkettige **Fettsäuren** werden durch einen Transporter namens **FATP** (Fatty acid transporting protein) in die Zelle transportiert. **Kleinere Fettsäuren** werden **protoniert** und gelangen über Diffusion in die Zelle. Dort angekommen werden sie wieder zu **Triacylglyceriden resynthetisiert**.

Cholesterin und andere Fette wie Phospholipide gelangen auch per Diffusion in die Zelle. Dort werden die Fette in **Chylomikronen** verpackt. Das sind **Lipoproteine**, die dem Transport der Fette im Blut dienen. Diese Lipoproteine haben einen **hydrophoben Kern** (aus Triacylglyceriden, Cholesterinester, langen Fettsäuren) und einen **hydrophilen Mantel** aus

Phospholipiden, Cholesterin und Apolipoproteinen. So gelangen die als Chylomikronen verpackten Fette in die **Lymphbahn** und erreichen später nach Abgabe von einigen Triacylglyceriden und Cholesterinen die **Leber**. Die erstmalige Umgehung der Leber dient dazu, dass sie nicht durch die hohen Mengen an Lipiden verfettet und so in ihrer Funktion eingeschränkt wird.

**Vitaminresorption.** Vitamine sind Substanzen, die nötig sind, um Enzymfunktionen zu gewährleisten (Kofaktoren). Sie dienen also nicht der Energiegewinnung. Es gibt fettlösliche und wasserlösliche Vitamine. Eine nützliche Eselsbrücke, um sich die fettlöslichen Vitamine zu merken, ist **ED(E)KA**. Die Resorption dieser fettlöslichen Vitamine erfolgt gemeinsam mit den Lipiden.

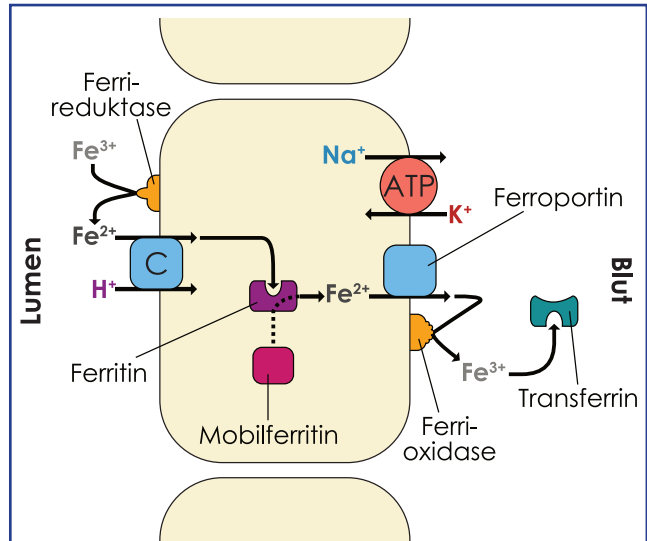


**Abb. 9.28: Resorption von Vitamin B12:** Im Magen wird der Proteinmantel von Vitamin B12 durch die Salzsäure zerstört. Haptocorrin bindet Vitamin B12 und schützt es damit. Im Dünndarm wird Haptocorrin von Trypsin zerstört. Vitamin B12 wird nun vom intrinsic factor gebunden. Im Ileum können intrinsic factor und Vitamin B12 resorbiert werden.

Ein wasserlösliches Vitamin ist beispielsweise **Vitamin B12**. Es ist wichtig für die DNA-Synthese, ist aber sehr empfindlich und geht schnell kaputt. Es liegt in der Nahrung geschützt in einer Proteinummantelung vor. Im Magen angekommen löst sich dieser Proteinmantel und Vitamin B12 wird an ein Protein namens **Haptocorrin** gebunden, das von den Mundspeicheldrüsen produziert wird. Die Belegzellen des Magens geben den sogenannten **intrinsic factor** mit in den Chymus. Im Duodenum erfolgt eine Art Schichtwechsel. Haptocorrin wird von Trypsin aus dem Pankreas zerstört und der intrinsic factor übernimmt die Bewachung des Vitamin B12. Im Ileum kann das Vitamin samt dem intrinsic factor durch Andocken an den sogenannten **Cubilinrezeptor** endozytotisch aufgenommen werden (*sh. Abb. 9.28*).

Für die Vitamine B1, B2, B6, C und H erfolgt die Resorption über eigene Transporter teils passiv, teils aktiv.

**Eisenresorption.** Eisen kommt in der Nahrung in zwei Formen vor, als  $\text{Fe}^{2+}$  oder  $\text{Fe}^{3+}$ . In Gemüse findet sich vor allem  $\text{Fe}^{3+}$ , in Fleisch dagegen eher als  $\text{Fe}^{2+}$ .  $\text{Fe}^{3+}$  bildet gerne Komplexe und ist daher schwer zu resorbieren.  $\text{Fe}^{3+}$  wird deshalb von einer **Reduktase** zu  $\text{Fe}^{2+}$  reduziert.  $\text{Fe}^{2+}$  kann von einem sekundär-aktiven **Protonen-Kotransporter** aufgenommen werden. Angekommen in der Zelle wird Eisen sofort an **Ferritin** gebunden (einem Eisenspeichermolekül), da Eisen in ungebundener Form toxisch für die Zelle wirkt. **Mobilferritin** bringt das an Ferritin gebundene Eisen zur basalen Seite der Zelle. Dort wird es von **Ferroportin** ins Blut transportiert.  $\text{Fe}^{2+}$  wird auf der Blutseite wieder zu  $\text{Fe}^{3+}$  umgewandelt, an das Trägerprotein **Transferrin** gebunden und zu den Zielzellen transportiert.



**Abb. 9.29: Eisenresorption:**  $\text{Fe}^{3+}$  muss im Darm zu  $\text{Fe}^{2+}$  reduziert werden. Dann kann es im Symport mit Protonen resorbiert werden. In der Zelle bindet Eisen an Ferritin und wird von Mobilferritin zur basalen Zellmembran transportiert. Dort wird es ins Blut transportiert und wieder zu  $\text{Fe}^{3+}$  oxidiert. In dieser Form bindet es an Transferrin.

### Übrigens:

Da Eisen sehr gerne Komplexe bildet, sollte man bei der Einnahme von Eisenpräparaten darauf achten, dass man es nicht zusammen mit Komplexpartnern einnimmt. Dazu gehören das Calcium aus der Milch und die Tannine aus Tees.

**Folsäureresorption.** Folsäure ist essentiell für die Synthese von Purinbasen. Sie wird über einen **Folat-Transporter** aufgenommen, welcher Folat im Austausch gegen  $\text{OH}^-$  in die Zelle aufnimmt.

### KLINIK: Lactoseunverträglichkeit und Milcheiweißunverträglichkeit

Die Milcheiweißunverträglichkeit darf nicht mit der Laktoseunverträglichkeit (Milchzuckerunverträglichkeit) verwechselt werden. Wie schon besprochen, entsteht die Laktoseunver-

träglichkeit durch einen Mangel des Enzyms Lactase. Bei der Milcheiweißunverträglichkeit dagegen ist kein Enzym schuld, sondern das Immunsystem. Das Milcheiweiß (**Casein**) löst bei Betroffenen eine **allergische Reaktion** aus. Das Immunsystem greift das harmlose Eiweiß an, was zu starken Bauchschmerzen führen kann. Schlimmstenfalls kann es auch zu lebensbedrohlichen Zustände kommen.

Leonard: „Gott, Sheldon. Was zur Hölle machst du da draußen?“

Sheldon: „Ich hab ein Geräusch gehört.“

Leonard: „Das waren wir. Wir haben eine Lampe umgestoßen.“

Sheldon: „Wieso solltet ihr eine Lampe umstoßen?“

Leonard: „Wir waren gerade dabei ...“

Penny: „Das geht ihn nun wirklich gar nichts an, Leonard.“

Sheldon: „Oh! Nein, sie hat Recht. Ich muss nicht wissen, was ihr gerade getan habt. Vielleicht überprüfe ich das Perimeter und mache mir etwas warme Milch.“

Leonard: „Gute Idee, mach das.“

Sheldon: „Möchtest du etwas warme Milch?“

Leonard: „Ich bin laktoseintolerant.“

Sheldon: „Und du möchtest mich nicht wieder mit lauten Geräuschen aufwecken. Sehr rücksichtsvoll von dir.“

*The Big Bang Theory*

## Zusammenfassung:

Ein grundlegendes Prinzip im Gastrointestinaltrakt ist, dass die Triebkraft für einen bestimmten Transportvorgang durch den Natriumionengradienten gewonnen wird. Diesem Gradienten folgt auch das Wasser.

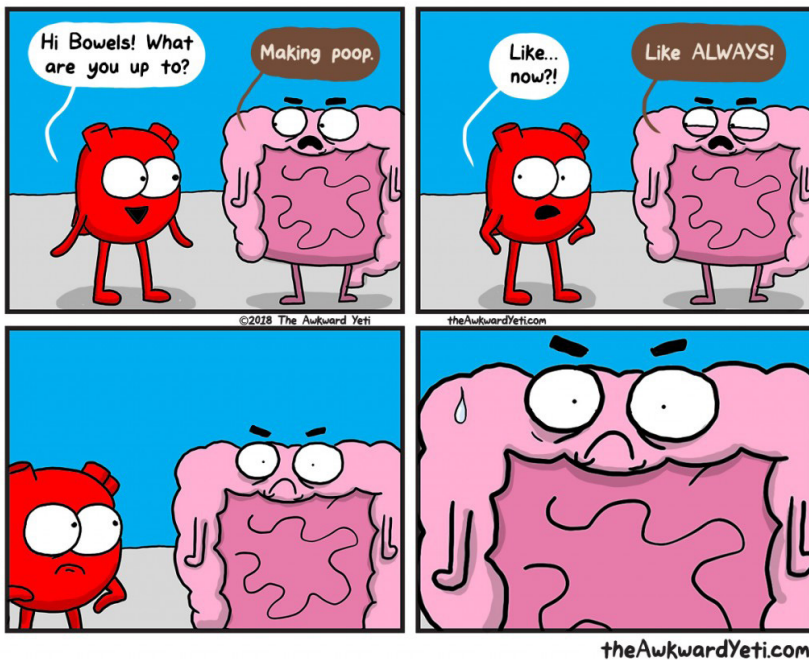
Kohlenhydrate werden zu Monosacchariden zerkleinert und dann durch SGLT1- und GLUT5-Transporter aufgenommen.

Proteine werden zu Aminosäuren und Di- und Tripeptiden zerkleinert. Peptide werden durch den Protonen-Peptide-Transporter (PEPT-1) mittels tertiär-aktivem Transport resorbiert.

Fette werden zunächst durch Emulgierung besser zugänglich gemacht. Nach deren Zerkleinerung in Fettsäuren werden diese von FATP (fatty acid transporting protein) aufgenommen. Die Resorption der fettlöslichen Vitamine (E, D, K, A) erfolgt mit den Fetten zusammen.

Vitamin B12 wird mithilfe des intrinsic factors endozytotisch im terminalen Ileum aufgenommen. Die anderen Vitamine, Folsäure und Eisen werden durch eigene Rezeptoren aufgenommen.

Eine Laktoseintoleranz entsteht durch einen Mangel des Enzyms Lactase. Bei der Milcheiweißallergie greift das Immunsystem das eigentlich harmlose Protein Casein an.



## 9.3 Systemische Aspekte des Verdauungstraktes

In diesem Thema muss nicht alles bis ins kleinste Detail gelernt werden. Achtet aber darauf, die Regelkreise und prinzipiellen Mechanismen zu verstehen.

### Energiehaushalt

Wann haben wir Hunger? Wann sind wir satt? Diese beiden Fragen lassen sich auf den Energiehaushalt zurückführen.

Im Zuge des **Energiestoffwechsels** erzeugt oder verbraucht der Mensch ständig Energie. Wichtig ist, dass die zugeführte Energie der benötigten Energie entsprechen muss. Ist die zugeführte Energie zu klein, nehmen wir ab. Ist die zugeführte Energie zu groß, nehmen wir zu.

Wir unterscheiden anabole (aufbauende) und katabole (abbauende) Stoffwechselprozesse. Ziel ist es, das Körpergewicht auf einem **Sollwert** zu halten. Dieser Sollwert ist vermutlich größtenteils **genetisch** – teilweise jedoch auch durch **Umweltfaktoren** – bedingt. Der Sollwert bleibt jedoch keineswegs unser ganzes Leben lang konstant. Mit zunehmendem Alter steigt er, sodass beispielsweise Frauen vom 25. bis zum 65. Lebensjahr etwa 11 kg zunehmen.

Für die Regulation des Körpergewichtes sind **Regelkreise** funktionsgebend. Das wichtigste Zentrum ist der **Hypothalamus**. Es gibt zwar auch übergeordnete Zentren, diese greifen aber vermutlich nur modulierend ein. Neben dem **Sattheits- und Hungerzentrum** des Hypothalamus sind außerdem als bedeutend der **Nucleus arcuatus** (Teil der mittleren Kerngruppe des Hypothalamus) und **Nucleus tractus solitarii** (Hirnstamm) zu nennen.

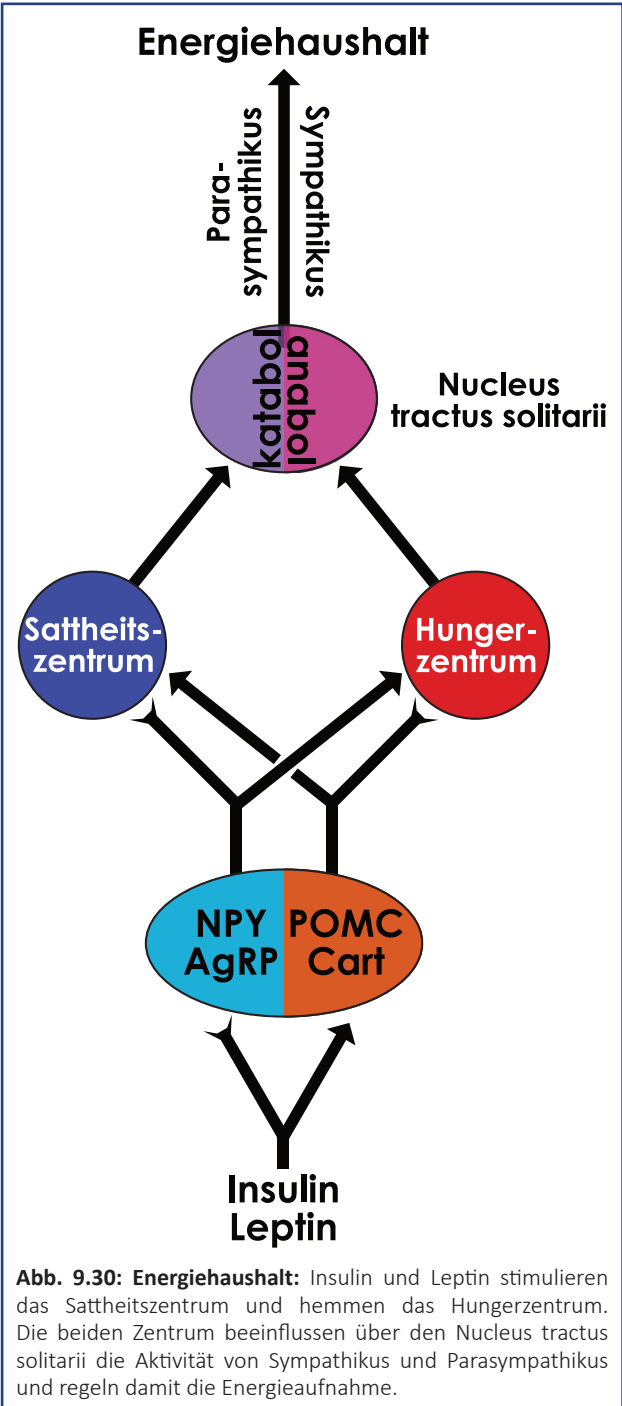
### Sattheits- bzw. Hungerzentrum

Man unterscheidet zwei Typen von Neuronen. **Neurone erster Ordnung** ziehen zum Sattheits-/Hungerzentrum. **Neurone zweiter Ordnung** verlaufen innerhalb dieser beiden Zentren.

Die Aktivität dieser beiden Zentren wird durch Orexigene und Anorexigene gesteuert.

- **Orexigene** sind Neurotransmitter, welche das **Hungerzentrum stimulieren** und die **Energieaufnahme erhöhen**. Dazu gehören Ghrelin, GABA, Noradrenalin, Orexin A und B, Glucocorticoide und viele andere.
- **Anorexigene** dagegen **vermindern die Energieaufnahme**, indem sie das **Sattheitszentrum stimulieren**. Zu ihnen zählen unter anderem Leptin, Insulin, Serotonin, Acetylcholin und Adrenalin.

Mit Ghrelin und Leptin werden wir uns im späteren Verlauf dieses Themas nähergehend beschäftigen.



**Abb. 9.30: Energiehaushalt:** Insulin und Leptin stimulieren das Sattheitszentrum und hemmen das Hungerzentrum. Die beiden Zentren beeinflussen über den Nucleus tractus solitarii die Aktivität von Sympathikus und Parasymphathikus und regeln damit die Energieaufnahme.

### Nucleus arcuatus

Der Nucleus arcuatus ist Teil der mittleren Kerngruppe des Hypothalamus. Er besitzt zwei Neuronengruppen, die als NPY/AgRP (**N**euro**p**eptid **Y**/Agouti-related **P**eptide), das die Energiezufuhr stimuliert, und als POMC/Cart (**P**ro**o**piomelanocortin/**C**ocaineand **A**mphetamine-regulated **t**ranscript), das die Energiezufuhr hemmt, bezeichnet werden.

Beide Neuronengruppen besitzen **Rezeptoren für Leptin und Insulin**. Sie empfangen damit Informationen aus dem Körper, verarbeiten sie und teilen diese dann dem Hunger- bzw. Sattheitszentrum über Neurone erster Ordnung mit.

### Nucleus tractus solitarii

Der Nucleus tractus solitarii (teilweise vereinfachend als Tractus solitarius bezeichnet) ist im Hirnstamm lokalisiert. Er erhält vom **Sattheits- bzw. Hungerzentrum** (über Neurone zweiter Ordnung) und aus anderen Bereichen des Körpers (z.B. aus dem Gastrointestinaltrakt) Informationen, welche er **integriert**, damit schließlich eine sinnvolle Reaktion durchgeführt werden kann. Auch **Motivation** spielt dabei eine Rolle. Schließlich hängt das Hungergefühl nicht nur vom Körperzustand ab, sondern auch von der momentan

empfundene Lust. Dieser Aspekt wird jedoch auch von anderen Hirnzentren, v.a. im Frontallappen, verarbeitet.

### Kurzzeitregulation

Wir unterscheiden zwei Regelkreise. Aufgabe der Kurzzeitregulation ist die **Kontrolle der täglichen Nahrungsaufnahme**. Ihr ist es unter anderem zu verdanken, dass wir nach einer Mahlzeit **akute Sättigkeit** empfinden (unter der Voraussetzung, dass wir genug gegessen haben).

Essen wir, werden Magen und Dünndarm gedehnt. Dies kann von **Dehnungsrezeptoren** registriert und zum Nucleus tractus solitarii und Hypothalamus weitergeleitet werden. Wir werden also satt, noch bevor die Nährstoffe resorbiert wurden.

Doch neben der Dehnung gibt es auch **chemische Signale**. Steigt beispielsweise der **Glucosespiegel** im Blutplasma, kann dies von **Glucose-sensitiven Neuronen** im Sättigungs- und Hungerzentrum registriert werden.

Außerdem kann der Sympathikus das Hungerzentrum über  **$\beta$ -adrenerge Adrenorezeptoren** hemmen. Deshalb haben wir keinen Hunger, wenn wir aufgeregt sind (oder gerade um unser Leben kämpfen).

### Ghrelin als Bestandteil der Kurzzeitregulation

Ghrelin gehört zu den Mediatoren, welche durch die Nahrung moduliert werden. Es wird von **neuroendokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes** freigesetzt. Ghrelin fördert die **Nahrungsaufnahme**. Deshalb sinkt seine Konzentration auch bei Nahrungsaufnahme.

**Ghrelinrezeptoren** befinden sich auf den **NPY-/AgRP-Neuronen**. Durch Bindung von Ghrelin depolarisieren sie und stimulieren dadurch die Energiezufuhr. Ghrelin kann über diesen Weg auch die Ausschüttung des **Wachstumshormons** (GH = **g**rowth **h**ormone) signifikant steigern.

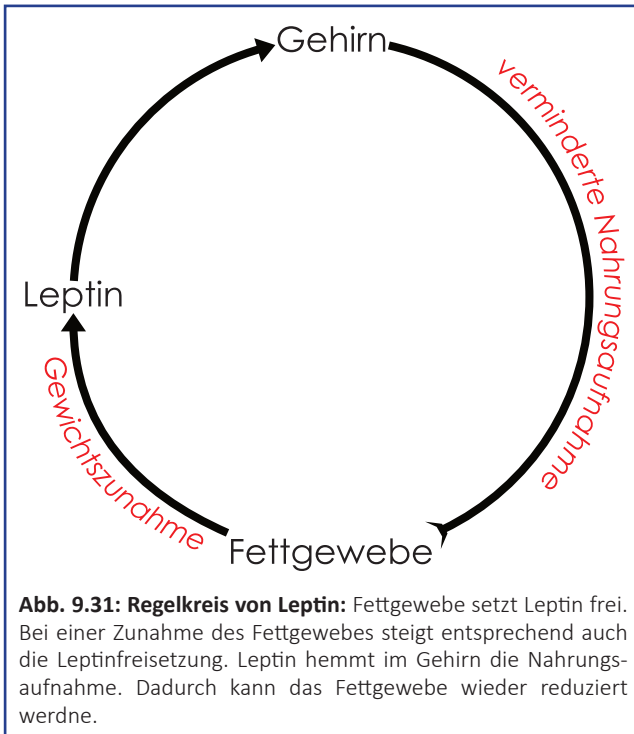
Ghrelin spielt außerdem wahrscheinlich beim **Lernen** eine Rolle. Modellversuche zeigten, dass Lernen dann am leichtesten fällt, wenn der Magen leer ist, da der Ghrelinspiegel dann am höchsten ist. Außerdem vermutet man eine Beziehung zwischen der **Schlafdauer** und Ghrelin. Menschen, die wenig schlafen, zeigen meistens hohe Ghrelinspiegel.

#### Übrigens:

Ghrelin aktiviert cholinerge-dopaminerge Belohnungszentren, die nach Nahrungsaufnahme für ein befriedigendes Gefühl sorgen.



## Langzeitregulation: Leptin und Insulin



**Abb. 9.31: Regelkreis von Leptin:** Fettgewebe setzt Leptin frei. Bei einer Zunahme des Fettgewebes steigt entsprechend auch die Leptinfreisetzung. Leptin hemmt im Gehirn die Nahrungsaufnahme. Dadurch kann das Fettgewebe wieder reduziert werden.

Der zweite Regelkreis beschäftigt sich mit der Langzeitregulation. Hier geht es darum, das **Körpersollgewicht** möglichst konstant zu halten. Zwei Hormone sind hier besonders von Bedeutung: **Leptin und Insulin**.

**Leptin.** Leptin wird von **Fettzellen** produziert. Je mehr Fett der Körper aufweist, desto mehr Leptin wird produziert (sh. Abb. 9.31).

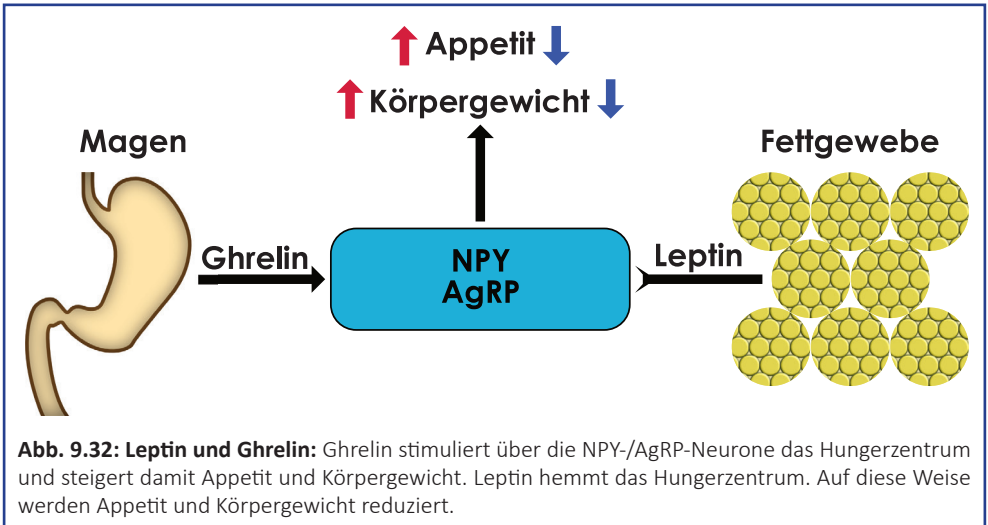
Leptin ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und bindet an NPY-/AgRP- und POMC-/Cart-Neuronen des Nucleus arcuatus. Die Rezeptoren gehören zu den **Tyrosinkinase-assoziierten Rezeptoren**.

Werden sie aktiviert, öffnen sich **ATP-empfindliche K<sup>+</sup>-Kanäle**. Die **NPY-/AgRP-Neurone**

– welche ja für Energiezufuhr sorgen – **hyperpolarisieren** dann. In den **POMC-/Cart-Neuronen** dagegen werden **Transkriptionsfaktoren** aktiviert, wodurch  $\alpha$ -MSH und Cart sezerniert werden und somit das **Sattheitszentrum aktiviert** wird. Da Leptin außerdem den **Sympathikus** aktiviert, steigert es Blutdruck und Herzfrequenz. Desweiteren steigert das Hormon die **Surfactantproduktion**, erhöht die **Fertilität** und beeinflusst den **Metabolismus des Knochens**.

**Insulin.** Insulin hat auf die NPY-/AgRP- und POMC-/Cart-Neuronen den **gleichen Einfluss wie Leptin**, indem es ATP-sensitive K<sup>+</sup>-Kanäle öffnet und die Genexpression beeinflusst.

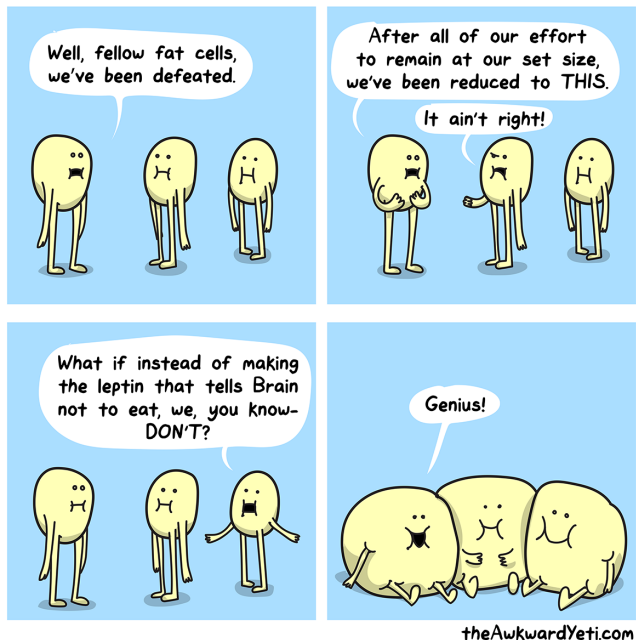
**Energieaufnahme.** Werden die NPY-/AgRP-Neurone nicht gehemmt, **stimulieren sie das Hungerzentrum**, welches über MCH (**M**elanin-**c**oncentrating **h**ormone) und Orexin anabole **Signale an den Nucleus tractus solitarii** sendet und so die **Energiezufuhr erhöht**. Gleichzeitig wird das **Sattheitszentrum gehemmt**. Dieses schüttet daraufhin weniger **katabole Signalstoffe**, wie Oxytocin, CRH (**C**orticotropin **r**eleasing **h**ormone) und TRH (**T**SH **r**eleasing **h**ormone) aus.



### KLINIK: Adipositas

Bei Adipositas handelt es sich um Fettsucht, ein Problem, das immer mehr Menschen in unserer Gesellschaft betrifft.

Wieso kann man zu viel essen? Wir haben bereits gelernt, dass der Körper keine Kosten und Mühen scheut, um das Körpergewicht konstant zu halten. Das wirft die Frage auf, wie es möglich ist, dass man überhaupt so gravierend zunehmen kann. Übergewichtige Menschen besitzen **viel Fettmasse**. Daher sollten sie auch wesentlich **mehr Leptin** produzieren. Mehr Leptin bedeutet mehr Sättigung, weniger Hunger. Ruft man sich diesen Regelkreis in Erinnerung, leuchtet ein, dass der Fehler hier liegen muss. In der Tat produzieren übergewichtige Menschen zwar mehr Leptin, die **Rezeptoren** für



dieses Hormon sind jedoch **defekt**. Es liegt eine **Leptinresistenz** vor. Das bedeutet, dass Hunger bei diesen Betroffenen eine dominantere Stellung einnimmt als normal. Ihr Hunger kann schlechter gestillt werden.

Von Adipositas spricht man, wenn die Fettmasse **mehr als 30 %** des Idealgewichtes oder der **BMI größer als 30** ist. Beim Erwachsenen kommt es dabei im Wesentlichen zur **hypertrophen Fettsucht**. Das bedeutet, dass die Größe der Fettzellen zunimmt.

Adipöse Menschen besitzen ein u.a. erhöhtes Risiko für **Bluthochdruck, Herzinfarkte, Atherosklerose, Schlaganfälle, Brustkrebs** und **Schlafapnoe**. Auch **neurologische Folgen** können beobachtet werden. Adipositas senkt die **kognitive Leistungsfähigkeit** und erhöht das Risiko für **Demenzerkrankungen**.

Ziel bei betroffenen Patienten ist die **Gewichtsreduzierung** durch richtige **Ernährung** und ausreichend **körperliche Betätigung**. Hilfreich ist es häufig auch, im Rahmen einer **Psychotherapie** den Grund für die Essstörung zu finden und Handlungsweisen zu erlernen, welche Rückfälle ausschließen. Wenn konservative Behandlungsmethoden versagen, besteht die Möglichkeit, dass die **Adipositaschirurgie** Besserung verschaffen kann.

#### Übrigens:

Der BMI (**B**ody-**M**ass-**I**ndex) lässt sich durch folgende Formel berechnen. Er sollte zwischen 18,5 und 25 liegen.

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

## Zusammenfassung:

Orexigene sind Neurotransmitter, die das Hungerzentrum stimulieren. Anorexigene stimulieren das Sättigungs-zentrum.

Der Nucleus arcuatus als Teil des mittleren Hypothalamus besitzt die Neuronengruppen NPY/AgRP und POMC/Cart. Er hat Rezeptoren für Leptin und Insulin und empfängt damit Informationen aus dem Körper.

Der Nucleus tractus solitarii erhält vom Sättigungs- bzw. Hungerzentrum Informationen, die er integriert, um anschließend sinnvolle Reaktionen durchzuführen.

Akute Sättigung nach einer Nahrungsaufnahme empfinden wir aufgrund von Dehnungsrezeptoren in Magen und Dünndarm, die zum Ncl. tractus solitarii und Hypothalamus ziehen. Auch chemische Signale werden an das ZNS weitergegeben.

Ghrelin wird von neuroendokrinen Zellen des Gastrointestinaltrakts freigegeben, wenn keine Nahrung aufgenommen wird und stimuliert so NPY-/AgRP-Neurone, die die Nahrungsaufnahme fördern.

Leptin wird von Fettzellen sezerniert. Es bindet an NPY-/AgRP- und POMC-/Cart-Neurone des Nucleus arcuatus und hemmt sie. Dadurch wird das Sättigungs-zentrum aktiviert. Insulin hat einen ähnlichen Einfluss.

Werden NPY-/AgRP-Neurone nicht gehemmt, stimulieren sie das Hungerzentrum, welches über MCH und Orexin anabole Signale an den Nucleus tractus solitarii sendet und das Sättigungs-zentrum hemmt.

Bei Adipositas kommt es zu einer Leptinresistenz.