

GASTRO INTESTINALTRAKT

ANATOMIE | PHYSIOLOGIE | PATHOLOGIE

Grober Ablauf des Verdauungsvorganges:



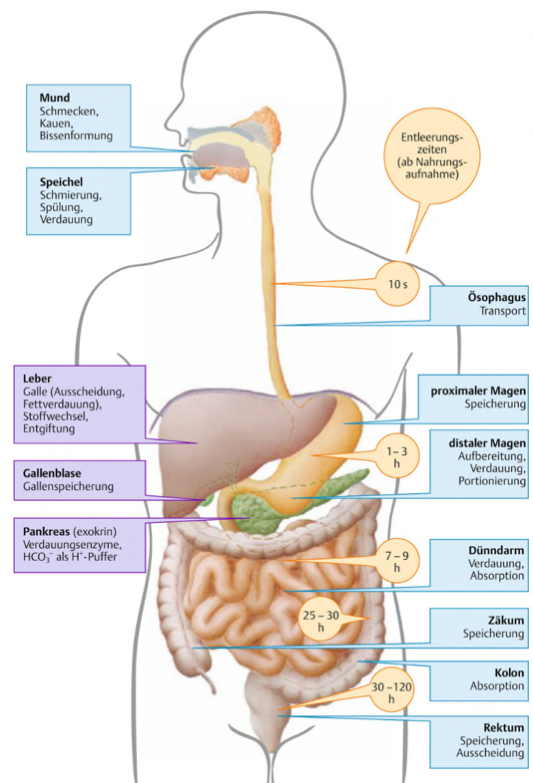
Einteilung des GI-Traktes

- **Kopfdarm:** Mund, Pharynx
- **Rumpfdarm** (klinische Unterteilung: Oberbauch geht etwa bis zum Nabel, Unterbauch drunter)
 - Oberbauch: Ösophagus, Magen, Leber, Gallenblase, Milz, Duodenum, Pankreas
 - Unterbauch: Jejunum, Ileum, Dickdarm

Kopfdarm

Besteht aus:

- Mundhöhle (Zähne und Zunge)
- Speicheldrüse
- Pharynx
- **Funktion des Kopfdarms:**
 - Nahrungsaufnahme
 - **Nahrungszerkleinerung**
 - **Beginn der Kohlenhydrataufspaltung**
 - Nahrungsweiterleitung
 - Erhöhung der Gleitfähigkeit
 - Immunologische Funktion



Rumpfdarm

- Ösophagus (Speiseröhre)
- Magen (Gaster)
- Dünndarm: 12-Finger-Darm (Duodenum), Leerdarm (Jejunum), Krummdarm (Ileum)
- Drüsen (Pankreas, Leber)
- Dickdarm: Blinddarm (Caecum), Grimmdarm (Colon), Mastdarm (Rectum), Analkanal (Canalis analis)
- Anus

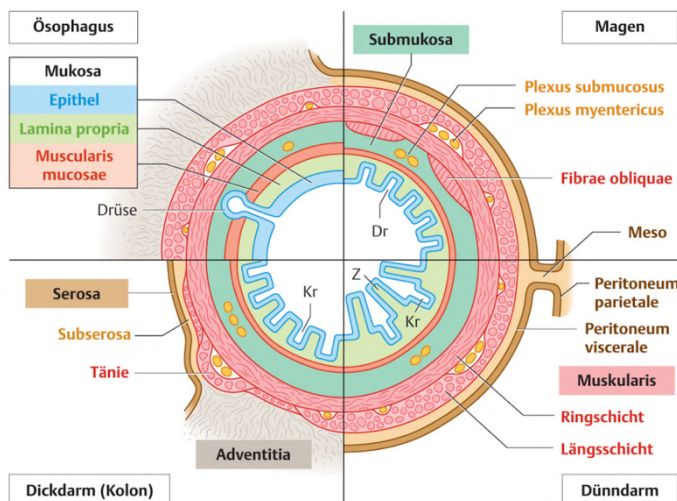
Funktion des Rumpfdarms:

- **Enzymatische Aufspaltung der Nahrungsbestandteile in resorbierbaren Nährstoffe**
- **Resorption der Nährstoffe, Elektrolyte, Wasser**
- Sekretion
- Endokrine Funktion
- Immunologische Funktion

Prinzipieller Wandaufbau des Magen-Darm-Trakts

Die Wand des Rumpfdarms ist grundsätzlich gleich aufgebaut und besteht aus folgenden Schichten (von innen nach außen):

- **Tunica mucosa:** Schleimhaut. Weißt die größten regionalen Unterschiede auf. Besteht überall aus einschichtigem Zylinderepithel (außer Ösophagus und Analkanal)
 - Lamina epithelialis
 - Lamina propria
 - Lamina muscularis mucosae (kommt sonst nirgends vor im Körper, sorgt für die Motilität der mucosa)
- **Tela submucosa:** Führung der größeren Blut- und Lymphgefäße. Außerdem sitzt hier ein Teil des ENS (plexus mucosus)
- **Tunica muscularis:** Glatte Muskulatur, die für die Durchmischung und Peristaltik (Weiterbeförderung) verantwortlich ist. Besteht aus zwei Schichten, zwischen diesen liegt ein weiterer Teil des ENS (plexus myentericus)
 - Ringmuskelschicht: Innen
 - Längsmuskelschicht: Außen
- **Tunica serosa** (+ Tela subserosa): Ist das Peritoneum viscerale (eine Schicht des Bauchfells) und sorgt für die Verschieblichkeit der Organe.



Links sind die Unterschiede im Wandaufbau zwischen den verschiedenen Abschnitten dargestellt. Diese werden in den jeweiligen Unterkapiteln nochmals angesprochen.

Oberflächenvergrößerung:

- Darm als Zylinder → $0,33\text{m}^2$
- Kerkring-Falten → 1m^2
- Zotten → 10m^2
- Mikrovilli → 200m^2

Mundhöhle

Die Schleimhaut der Mundhöhle besteht überall aus **mehrschichtigem Plattenepithel** (je nach Region unverhornt oder verhornt). Die Zunge (Lingua) besteht aus der inneren und äußeren Zungenmuskulatur. An der Zungenunterfläche ist die Schleimhaut nur sehr dünn.

Bei der sublingualen Medikamentengabe legt man das Medikament (Tablette) unter die Zunge. Hier wird es schnell aufgenommen, weil die Barriere sehr dünn ist.

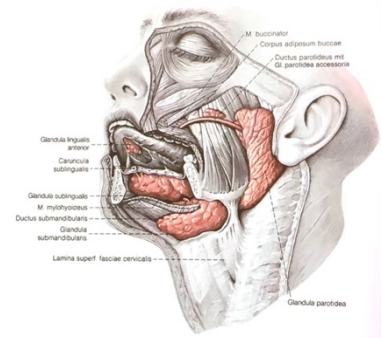
Auf dem Zungenrücken (Oberfläche) kommen u.a. **Papillae filiformes** vor. Sie sind für die raue Erscheinung der Zunge verantwortlich und dienen dem Tastsinn.

Kauen

Das Zermahlen der Nahrung führt zur Oberflächenvergrößerung und somit zu einem besseren enzymatischen Aufschluss.

Beteiligte Strukturen:

- Ober- und Unterkiefer (Maxilla und Mandibula)
- Zähne
- Kaumuskulatur
- Zunge



Bolus

Zunge und Wangen bewegen die Bissen und formen zusammen mit dem Speichel einen verschluckbaren Bolus mit der richtigen Konsistenz.

Mundspeichel

Menge: 1 – 1.5l pro Tag

pH: >7 alkalisch

Hypoton bezogen auf das Blutplasma

Stammt aus **3 großen Drüsen**:

- Glandula **submandibularis** 70% (Unterkieferdrüse): Serös-Mukös
- Glandula **parotis** 25% (Ohrspeicheldrüse): Serös
- Glandula **sublingualis** 5% (Unterzungendrüse) Serös-Mukös

Besteht aus:

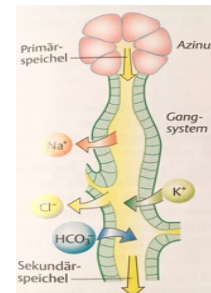
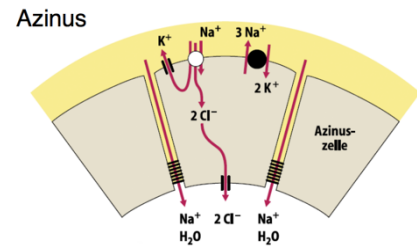
- Wasser (99%)
- Muzine
- α -Amylase (Stärkeverdauung)
- IgA (Antikörper) und Lysozym (Beschädigt die Hülle von Bakterien)
- HCO_3^- puffert den Speichel auf einen pH-Wert von ca. 7
- Amylasen (Verdauungsenzyme)

Funktion:

- Spülung der Geschmackssensoren
- Lösung von Nahrungsbestandteilen (→ Beurteilung der Nahrungsqualität)

Speichelbildung: Geschieht in zwei Schritten

- **Primär-speichel:** Dieser entsteht in den Azini der Drüsen und hat 1 sehr ähnliche Zusammensetzung wie das Blutplasma (von Elektrolytkonzentration her). Cl^- wird sekundär-aktiv durch einen $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2-Cl}^-$ -Cotransport-Carrier in die Azinuszelle aufgenommen und luminal abgegeben. Durch das entstandene lumennegative Potenzial wird Na^+ ebenfalls parazellulär in die Zelle getrieben, Wasser folgt aus osmotischen Gründen.
- **Sekundär-speichel:** Entsteht durch die Modifizierung des Primär-speichels in den Ausführungsgängen.
 - Na^+ und Cl^- werden resorbiert
 - K^+ und HCO_3^- sezerniert

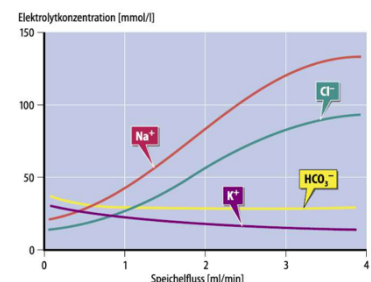


Regulation:

- **Reflektorische** Steigerung durch:
 - Essen im Mund
 - Kephalische Reize (z.B. anschauen oder riechen von leckerem Essen)
 - Übelkeit
- **Parasympathisch:** große Mengen an dünnflüssigem Speichel werden
- **Sympathisch:** geringe Mengen an viskösem Speichel werden produziert

Bei vermehrtem Speichelfluss ändert sich die Zusammensetzung des Speichels. Na^+ und Cl^- Konzentration nimmt zu, die Zusammensetzung des Sekundär-speichels nähert sich der des Primär-speichels an.

Der Säugling benötigt den Speichel zum Abdichten der Lippen während dem Stillen.



Ösophagus (Speiseröhre)

Der Ösophagus ist ein Muskelschlauch und liegt zwischen Trachea und Wirbelsäule.

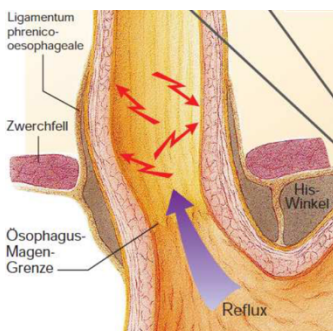
Länge: 25-30cm

Epithel: Mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel

Anatomische Einteilung:

- Pars **cervicalis** (Halsteil): Beginnt nach dem Pharynx. Hier befindet sich der **obere Ösophagus-Sphinkter**
- Pars **thoracica** (Brustteil)
- Pars **abdominalis** (Bauchteil): Ösophagus tritt durch den **Hiatus oesophageus** durch das Zwerchfell und endet im Pars cardiaca des Magens. Gegen Ende nimmt die Muskulatur zu, ganz am Ende befindet sich der **untere Ösophagus-Sphinkter**. Dieser verhindert den Rückfluss (Reflux) von Mageninhalt in den Ösophagus.

Beim Erbrechen steigt die Speichelproduktion. Das vermehrte Bikarbonat neutralisiert den Magensaft und verhindert, dass die Zähne (Zahnschmelz) angegriffen werden.



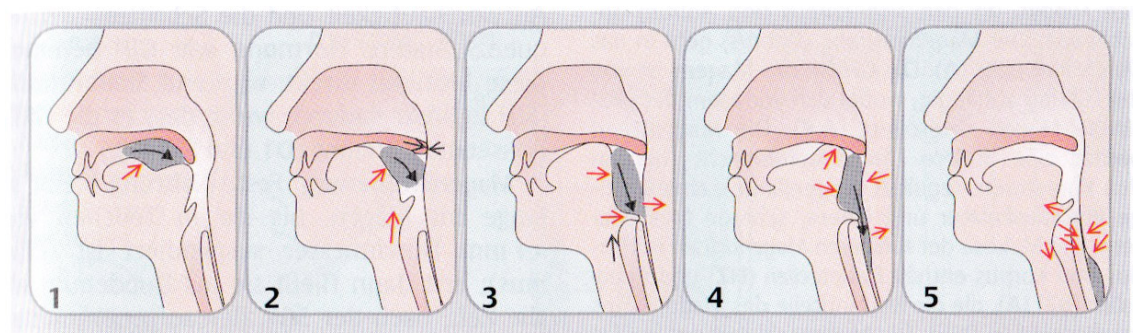
Zwischen dem Pars abdominalis des Ösophagus und des Magenfundus (also am hiatus oesophageus) befindet sich der **His-Winkel**. Er ist normalerweise spitz (50-60°). Er trägt zum Verhindern des Reflux bei (siehe unten).

Epithel

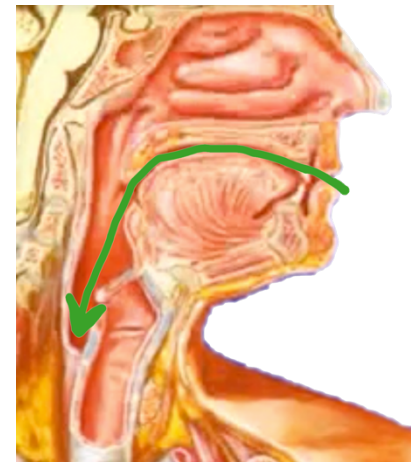
Der Wandaufbau gleicht dem des gesamten folgenden Verdauungssystems. Die Ösophagusschleimhaut dient vorwiegend dem mechanischen Schutz beim Schlucken, sie trägt entsprechend **mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel**. Im oberen Drittel enthält sie ausschließlich **quergestreifte**, im mittleren Drittel **gemischte** (quergestreift und glatt) und im unteren Drittel vollständig **glatte** Muskulatur. Insgesamt besitzt die Speiseröhre mehr Kollagenfasern und eine breitere Muscularis mucosae.

In der Submukosa liegen muköse Drüsen (die **Glandulae oesophageae**), welche den Gleitschleim sezernieren. Der Übergang in das hochprismatische Epithel des Magens ist abrupt.

Schluckvorgang



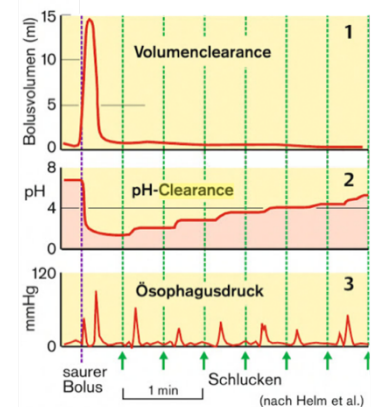
1. Die Zunge schiebt den Biss beim Schlucken in den Rachen (Schlucken erfolgt druckpassiv)
2. Reflektorisch wird dann der Nasen-Raum abgedichtet
3. Die Atmung wird angehalten, die Stimmritze geschlossen, die Luftröhre mit dem Kehlkopf (Epiglottis) verschlossen
4. Der obere Ösophagus-Sphinkter wird geöffnet
5. Eine Peristaltikwelle befördert den Bissen in den Magen (2-4 cm/s). Die Welle wandert sozusagen mit dem Bolus mit.
6. Der untere Ösophagus-Sphinkter wird geöffnet (nicht auf dem Bild)



Reflux

Reflux von Magensaft in den Ösophagus ist häufig, zum Beispiel durch Druck auf den Magen von außen oder beim Schlucken. Sobald der untere Ösophagus-Sphinkter „aufmacht“ sinkt der pH-Wert im Ösophagus und es würde zum Sodbrennen kommen. Davor wird die Schleimhaut geschützt durch:

- Die **Volumenclearance**, also die rasche Wiederentleerung des Refluxvolumens in den Magen durch den Peristaltikreflex des Ösophagus.
- Die **pH-Clearance**: Die übrigen Magensaftreste werden vom Bikarbonat aus dem Speichel neutralisiert



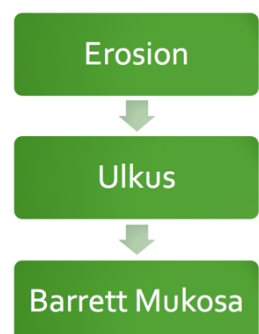
Krankheiten

Refluxösophagitis

Durch eine Insuffizienz des Verschlussmechanismus am Übergang von Ösophagus zum Magen (unterer Ösophagus-Sphinkter) kann Magensaft in den Ösophagus zurückfließen (Reflux). Es kommt zum „Sodbrennen“, der Schädigung der Mukosa des Ösophagus. Die Verschlussinsuffizienz kann u.a. durch einen *erhöhten intraabdominellen Druck* (z.B. bei Adipositas), einen *erniedrigten Tonus* des unteren Ösophagus Sphinkters oder dem Durchtritt von Teilen des Magens durch das Zwerchfell (*Hiatus Hernie*) kommen.



Chronisch: Zunächst oberflächlicher Angriff des Ösophagusepithels (**Erosion**), dann narbige Umwandlung (**Ulkus**). Die Schleimhaut wandelt sich in eine einschichtige zylindrische, dem Dünndarm ähnliche, Schleimhaut (mit Krypten und Becherzellen) um (**Metaplasie**), es kommt zu Fehlbildungen (**Dysplasie**). Die Krankheit wird dann als **Barrett-Mukosa** bezeichnet. Das Risiko eines Adenokarzinoms (Karzinom, das von Zylinderzellen ausgeht) steigt enorm, einen entstehenden Tumor nennt man Barrett-Karzinom.





Beeinflussung des Sphinktertonus durch:

- Alkohol
- Rauchen
- Adipositas
- Ungesunde Ernährung

Auch zu enge Gürtel können durch die Erhöhung des intraabdominellen Drucks eine Refluxösophagitis hervorrufen.

Ösophagus-Karzinome

90% aller Karzinome, die den Ösophagus betreffen, sind **Plattenepithelkarzinome** (PEC), die restlichen 10% sind Adenokarzinome (aus einer Barrett-Mukosa). Bei einer frühen Erkennung haben diese Karzinome gute Prognosen, bei fortgeschrittenem Tumorstadium sehr schlechte Prognose.

Am unteren Ende der Foveolae befinden sich die **Drüsen** „Glandulae gastricae propriae“ (siehe Bild c „Dr“). Der Aufbau der Magenschleimhaut verändert sich, die Höhe der Foveolae gastricae nimmt Richtung m. sphincter pyloricus zu.

Magensaft

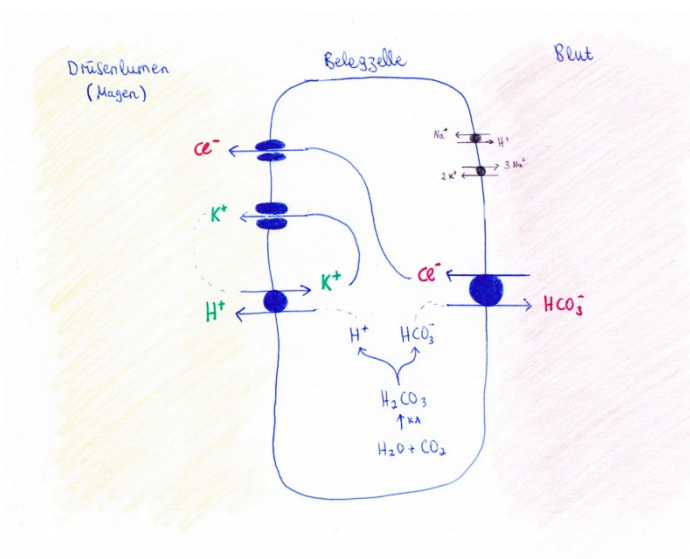
Menge: 3-4 l/Tag

3 verschiedene Zellen der Glandulae gastricae propriae (Magendrüsen):

1. **Hauptzellen: Pepsinogen** und **Magenlipase**

Pepsinogen gehört zu den Endopeptidasen und ist eine Proteasevorstufe (-> Proteinverdauung). Die Sekretion wird durch Acetylcholin, Cholezystokinin (CCK) und Sekretin stimuliert.

2. **Belegzellen:** Protonen und Chlorid (-> bilden zusammen **HCl**), **Intrinsic-Faktor** (bindet Vitamin B12). Die Salzsäureproduktion läuft wie folgt ab (!):



- H^+ wird unter Austausch mit K^+ in das Drüsenlumen abgegeben (**H^+/K^+ -ATPase**)
- Für jedes abgegebene H^+ verlässt ein HCO_3^- -Ion die Drüsenzelle auf der Blutseite, wo es über einen **Anionencarrier** gegen ein Cl^- Ion getauscht wird
- Dieses Cl^- kann die Zelle über einen Cl^- -Kanal ins Drüsenlumen verlassen
- H^+ und Cl^- bilden dann zusammen die Salzsäure HCL.

Der Intrinsic-Faktor bildet mit Vitamin B12 einen Komplex und schützt es vor frühzeitiger Verdauung. Vitamin B12 soll erst im Ileum abgebaut werden.

3. **Nebenzellen:** Ausbildung des Schleimteppichs durch Sekretion von **Muzin** (MUC 6). Siehe „Schutz der Magenschleimhaut“

Enteroendokrine Zellen: (Endokrine Zellen des Magens)

- Enterochromaffine-like Zellen (ECL-Zellen): Histamin
- G-Zellen: **Gastrin**
- D-Zellen: **Somatostatin**

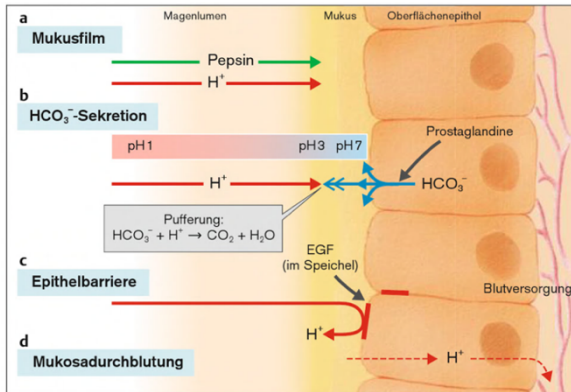
Steuerung der Magensaftsekretion:

Art	Stimulation	Hemmung
Gastral (im Magen)	Acetylcholin (→ Parasymp.) Histamin (aus ECL-Zellen) Gastrin (aus G-Zellen)	Somatostatin Prostaglandine
Kephal	Essenserwartung und -geruch	-

Gründe für den niedrigen pH-Wert des Magensaftes:

- Enzyme sind pH- und temperaturabhängig. Pepsine und Lipasen haben bei dem im Magen vorherrschenden pH-Wert (2-4) ihr Optimum und können so am effektivsten arbeiten
- Denaturierung der Nahrungseiwieße
- Wirkt bakterizid
- Freisetzen von Eisen und Vitamin B12 aus Nahrungsproteinen

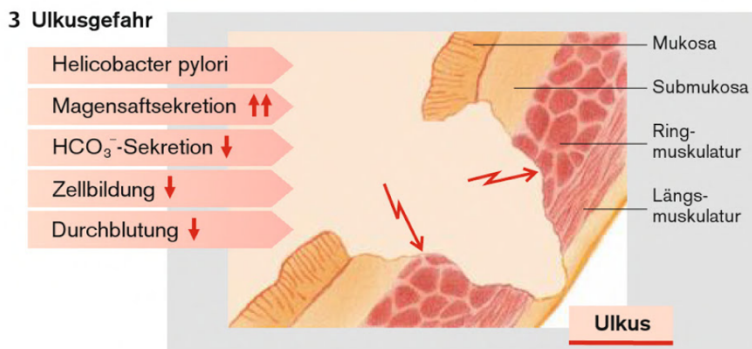
Schutz der Magenschleimhaut



Zwei Einrichtungen schützen die Magenschleimhaut vor dem aggressiven Magensaft:

- **Schleimschicht (Mucus)**: Wird durch die Nebenzellen aufgebaut und enthält Muzine.
- **Bikarbonat**: Wird von Belegzellen bei HCL-Produktion ins Blut abgegeben (siehe oben) und gelangt über Kapillare zum Epithel. Die Durchblutung der Kapillare wird durch **Prostaglandine** (PGE₂) stimuliert. Das Bikarbonat wird in und unter dem Mucus angereichert und puffert die H⁺ Ionen ab.

Beschädigung der Magenschleimhaut:



Verschiedene Einflüsse können die Schutzbarriere zerstören (siehe links). Die häufigste Ursache ist das Bakterium **Helicobacter pylori**. Hochprozentiger Alkohol und Rauchen sorgen für eine Minderung der Magenschleimhautdurchblutung.

ASS (Aspirin) hemmt Prostaglandine und sorgt somit für eine schlechtere Durchblutung des Epithels. Dies führt zur verminderten Bikarbonatsezernierung in den Mucus → Schleimhaut wird anfällig gegen H⁺.

Ablauf der Wundheilung:

- **Migration** benachbarter Epithelzellen, sodass die entstandene Lücke geschlossen wird (schnell)
- **Zellteilung**: Durch u.a. EGF wird die Zellteilung stimuliert (langsam)

Ist die Wundheilung gestört/geschwächt, so kann es zu der Entstehung eines **Ulkus** kommen (siehe „Krankheiten“)

Dehnung

Die Dehnung des Magens wird gesteuert durch:

- N. vagus
- Auerbach-Plexus
- Hormone (Gastrin, Sekretin, Motilin)

Motorik

Die **Tunica muscularis** sorgt wie oben erwähnt für die Peristaltik. Der M. sphincter pylori (10) besteht aus zwei hintereinanderliegenden Ringmuskelschichten. Er liegt an der Pforte zwischen Magen und Duodenum. Dieser ist in der Regel leicht geöffnet. Die durchschnittliche Verweildauer der Nahrung im Magen beträgt 1-3h.

Im proximalen Magenabschnitt findet keine **Peristaltik** (Verdauungsbewegung) statt, erst im distalen Teil. Dort befinden sich **Schrittmacherzellen** (Cajal-Zellen), die peristaltische Wellen (etwa 3 pro Minute) generieren. Je *höher* die Magenwanddehnung, desto *größer* ist die Amplitude der Welle. Die Wellen schieben den Mageninhalt pyloruswärts und nehmen distal an Kraft zu. Ist die Nahrung flüssig (also mit Magensaft „eingeweicht“) öffnet sich der Pylorus und lässt den Chymus ins Duodenum. Ist die Konsistenz noch zu fest, bleibt der Pylorus während der Peristaltikwellen zu und erhöht so den Druck auf den Chymus, welcher dadurch zurückgeschoben und verrieben wird (**Retropulsion**).

Entleerung

Steuerung der Magenentleerung in das Duodenum:

- Größe der Nahrungsteilchen muss <1mm sein
- Tonus des proximalen Magens und des Pylorus
- Hormone
- N. vagus
- Füllungsvolumen

Wasser: 10-20 Minuten

Feste Nahrung: 1-4 Stunden

Unverdauliche Nahrungsbestandteile verlassen den Magen nicht während der digestiven Phase, sondern erst danach in der „Ausputz-Phase“ (**interdigestiven** Phase). Diese sorgt alle 1.5 Stunden für besondere Kontraktionen und sorgt dafür, dass auch Knochen, Fasern und andere Fremdkörper den Magen verlassen können.

Krankheiten

Gastritis

(= Magenschleimhautentzündung). Unterscheiden lassen sich 3 Typen:

- **Typ A** -> Abbau (Atrophie) der Mukosa im Bereich des Corpus. Betrifft zu 80% Frauen zwischen 40-60 Jahren, vermutlich genetische Ursache. **Autoimmun**
- **Typ B** -> **Helicobacter pylori** Infektion. Häufigster Typ, kann in jedem Alter auftreten
- **Typ C** -> Ursache: NSAR (Nicht-steroidale-Antirheumatika) Einnahme. Kann in jedem Alter auftreten. **Chemisch-Reaktiv**

Ulkus

Als **Ulkus** bezeichnet man ein Geschwür. Hier geht es um das Magengeschwür, welches folgende Ursachen haben kann:

- Alkohol
- **Helicobacter-Pylori-Infektion**
- Rauchen
- Medikamente, welche Prostaglandine hemmen (z.B. ASS, Diclofenac)
- Stress (OP, Schock...)

Hierbei wird sowohl die Barrierefunktion der Mukus und des Epithels zerstört, als auch die Zusammensetzung des Magensaftes saurer und somit aggressiver. Ein Magenulkus tritt überwiegend im Alter zwischen 60-70 Jahren auf, 3x häufiger bei Männern.

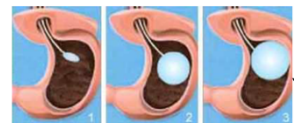
Die *Therapie* erfolgt mit:

- Antibiotika (bei Helicobacter-Pylori-Infektion)
- Nikotin- und Alkoholreduzierung
- H^+/K^+ -ATPase-Blocker: Verminderte H^+ Ausschüttung in den Magen → Weniger HCL
- pH-Pufferung

Adipositas

= Fettleibigkeit. Therapie am effektivsten durch eine Magenverkleinerung, wobei es zwei unterschiedliche Varianten gibt:

- Magenballon: Hierbei gibt es keine operativen Risiken oder Narben, die nachhaltige Gewichtsabnahme ist allerdings fraglich. Zudem können Nebenwirkungen wie Übelkeit, Bauchschmerzen oder sogar ein Darmverschluss (Ileus) entstehen.



- Magenband: Um den Magenfundus wird ein Silikonband mit veränderbarem Durchmesser gelegt. Dies ist allerdings eine invasive chirurgische Maßnahme und birgt somit Risiken.



Magenkarzinom

Man unterscheidet:

- Intestinaler Tumor: Dieser bildet noch die zuvor existente Gewebsarchitektur nach, ist also noch gut differenziert
- Diffuser Tumor: Nimmt beliebige Gestalt an. Spezifische Siegelringzellen (Bild rechts)



Dünndarm

Hauptfunktion: Verdauung, Resorption

Besteht aus:

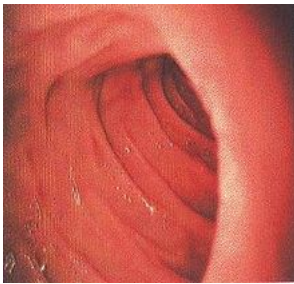
- Duodenum
- Jejunum
- Ileum

Länge: 3-5m (je nach Kontraktionszustand)

Oberfläche: ca. 60m²

Epithel: Einschichtiges Zylinderepithel mit Enterozyten und Becherzellen

Schleimhaut des Dünndarms



Eine Besonderheit der Dünndarmwand sind die **Ringfalten (Plicae circulares, Kerckring-Falten)**, welche von der Mukosa und Submukosa gebildet werden und bis zu 1cm ins Lumen hervorstehen können. Sie dienen der Oberflächenvergrößerung und unterstützen die Peristaltik.

Die Dünndarmschleimhaut besteht aus 3 unterschiedlich stark gefalteten Schichten, welche für die enorme **Oberflächenvergrößerung** sorgen:

- Grobrelief: **Plica circularis (Kerckring-Falten)** siehe oben
- Feinrelief: Zotten und Krypten
- Submikrorelief: Mikrovillisaum

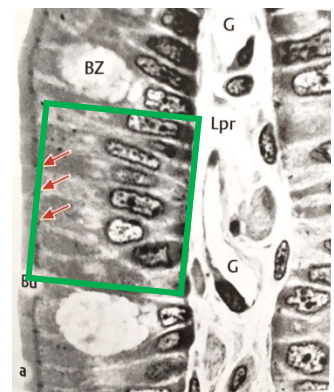


Die **Zotten „Z“** ragen ins Darmlumen rein, sind 0.2-1mm hoch und dienen der Resorption. Aufbau siehe unten.

Krypten „K“ sind tubulöse Einsenkungen in die Lamina propria und reichen bis zur Muscularis mucosae. Sie sind Ort der Zellerneuerung. Am Grund jeder Krypte liegen **Paneth-Körnerzellen**, welche antimikrobielle Peptide sezernieren und für die natürliche Immunabwehr verantwortlich sind.

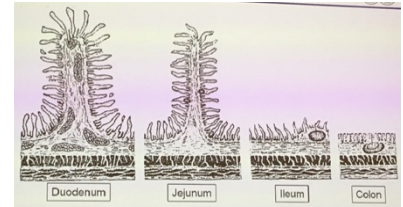
Zottenaufbau:

- Besteht aus der Lamina propria „Lpr“
- **Blutgefäße „G“:** Abtransport der Nährstoffe in Richtung Leber. Am oberen Teil der Zotte fenestriert. Eine Zotte hat mehrere Arteriolen und eine zentrale Venole.
- **Lymphkapillare:** Langkettige Fettsäuren können so transportiert werden (siehe Fettverdauung)
- **Becherzellen „BZ“:** Liegen zwischen den Enterozyten und sezernieren **Muzin** (MUC 2) für den schützenden Schleimteppich.
- **Enterozyten** (Saumzellen, grüner Kasten): Resorption. An der apikalen Seite (Spitze) sind sie mit Mikrovilli vergrößert



Insgesamt ist die Verdauung und Resorption der Nährstoffe im unteren Dünndarm schon weitgehend abgeschlossen und die Sekretion gewinnt an Bedeutung. Das sieht man auch an der Zellanzahl: Die Höhe der Zotten nimmt nach aboral *ab* und der Abstand zwischen ihnen *zu*. Dagegen steigt die Anzahl der Becher- und Panethzellen nach aboral.

In der lamina propria kommen neben den fixen Bindegewebszellen zahlreiche **Immunzellen** vor (Makrophagen, dendritische Zellen...), siehe „Immunsystem“. Von der muscularis mucosa strahlen feine Bündel von glatten Muskelzellen in die Zotte ein und sorgen so für ihre Kontraktion. Dadurch werden die Lymphgefäße ausgepresst („**Zottenpumpe**“)



Duodenum (12-Finger-Darm)

Direkt an den Magen angrenzend befindet sich der 12-Finger-Darm (Duodenum). Er hat die Gestalt eines „C“ und umschließt den Pankreas. Länge: 25-30cm

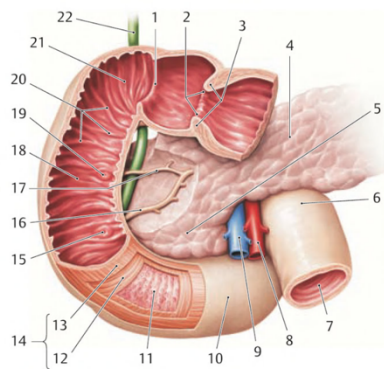


Abb. 14.3 Duodenum und Pankreas mit einmündenden Gangsystemen. Ansicht von ventral (Vorderwand des Duodenums entfernt, Wandschichten gefenstert).

- | | |
|----------------------------|---|
| 1 Duodenum, Pars superior | 12 Stratum circulare |
| 2 Ostium pyloricum | 13 Stratum longitudinale |
| 3 M. sphincter pylori | 14 Tunica muscularis |
| 4 Corpus pancreatis | 15 Papilla duodeni major |
| 5 Caput pancreatis | 16 Ductus pancreaticus |
| 6 Flexura duodenojejunalis | 17 Ductus pancreaticus accessorius |
| 7 Jejunum | 18 Duodenum, Pars descendens |
| 8 A. mesenterica superior | 19 Papilla duodeni minor |
| 9 V. mesenterica superior | 20 Plicae circulares (Kerckring-Falten) |
| 10 Duodenum, Pars inferior | 21 Flexura duodeni superior |
| 11 Tunica mucosa | 22 Ductus choledochus |

Anatomisch lässt sich das Duodenum in 4 Teile gliedern:

Pars superior (1): Intraperitoneal gelegener oberer Anfangsteil

Pars descendens (18): Absteigender Teil, hier münden Leber- und Pankreasgänge

Pars horizontalis/inferior (10): Horizontaler Teil

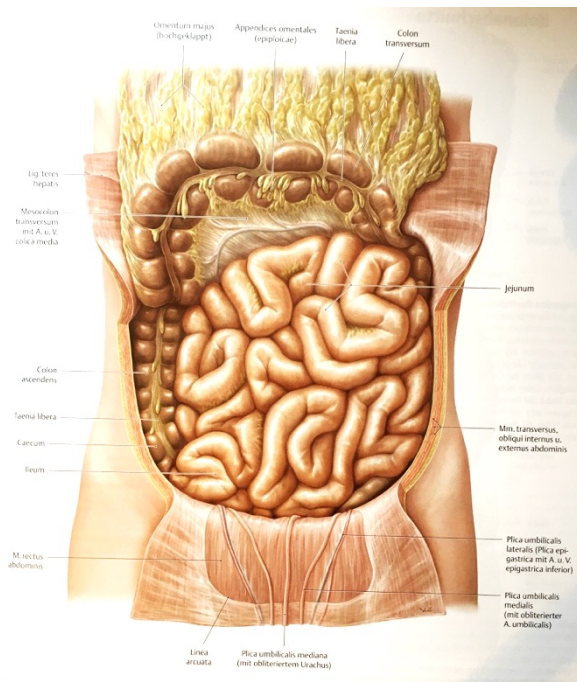
Pars ascendens (durch Pankreas verdeckt): Aufsteigender Teil, bis Jejunum beginnt.

Besonders gut zu sehen sind hier auch die **Kerckring-Falten** (20)

Besonderheit: In der **Tela submucosa** kommen die **Brunner-Drüsen (Glandulae duodenales)** vor. Dies sind sehr stark verzweigte tubuloalveoläre Drüsenpakete, welche **Bikarbonat**, Muzine (MUC 6), einen Trypsinaktivator und den „epidermal growth factor“ EGF sezernieren, der die Regeneration der Darmschleimhaut fördert. Ihre Ausführungsgänge münden in Krypten. Sie werden durch Sekretin stimuliert.

Jejunum und Ileum

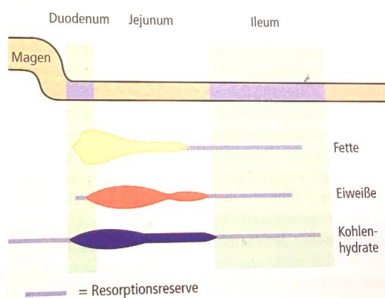
Liegen intraperitoneal (im Peritoneum) und sind in zahlreichen Schlingen gelegt, welche am Mesenterium befestigt sind. Es gibt keine eindeutige Abgrenzung, wann das Jejunum aufhört und das Ileum anfängt. Das Jejunum ist deutlich länger als das Ileum. Letztgenanntes macht nur einen kleinen letzten Teil des Dünndarms aus.



Im **Ileum** befinden sich Kerckring-Falten und dicht gepackte Ansammlungen lymphatischen Gewebes, die **Peyer-Plaques (Sekundärfollikel)**. Diese Plaques unterscheiden die sonst sehr ähnlich aufgebauten Dünndarmabschnitte Jejunum und Ileum.

Peyer-Plaques imponieren als mehrere Zentimeter messende, ovale bis längliche Lymphfollikel, die sich in der Lamina propria und submukosa befinden. An Stellen, wo Peyer-Plaques in die Mukosa reinragen, befinden sich keine Zotten und Krypten. Stattdessen kommen **M-Zellen** vor, welche immunologische Funktionen haben. Peyer-Plaques sezernieren zusammen mit den Makrophagen das IgA in das Darmlumen.

Verdauung (Absorption)

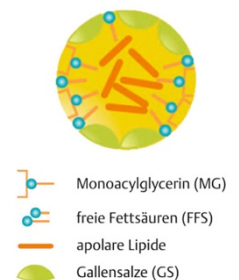


Vor allem im Duodenum und Jejunum findet die Verdauung statt. Eine Teilresektion des Ileums würde also keine direkte Lebensbeeinträchtigung bringen.

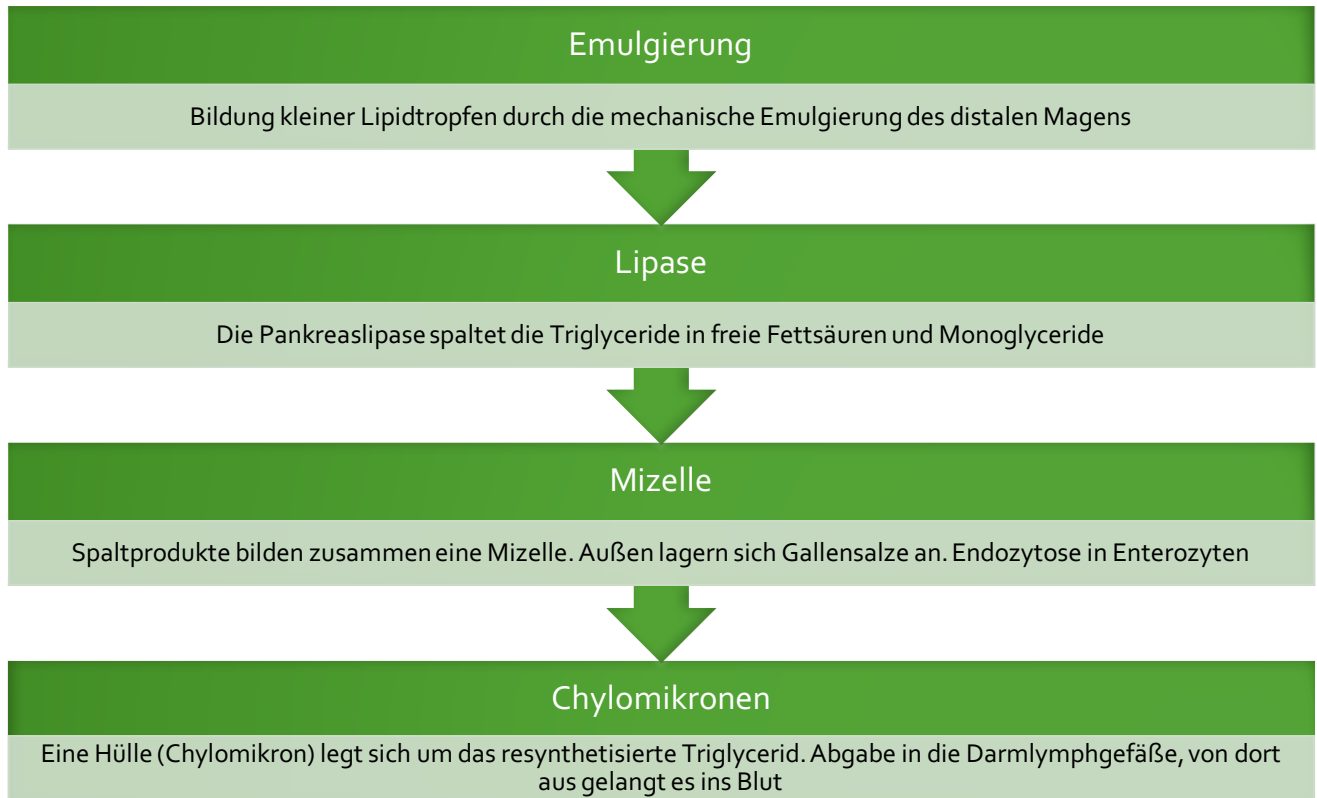
Fettabsorption: Findet zu 95% im Dünndarm statt. Von den aufgenommenen Fetten sind 90% Neutralfette (**Triglyceride**), dazu kommen Phospholipide, Cholesterine und fettlösliche Vitamine (A, D, E, K). Da Lipide schlecht wasserlöslich sind, benötigt man besondere Mechanismen zur Absorption. Zunächst erfolgt die Bildung von kleinen Lipidtröpfchen durch mechanische **Emulgierung**. Diese werden dann durch **Lipasen** (Speicheldrüsen, Magen- und Pankreassaft) enzymatisch aufgespalten:

- 10-30% im Magen durch die Speichellipase und den Magensaft
- 70-90% im Duodenum und oberen Jejunum durch die Pankreaslipase

Die Pankreaslipase spaltet die Triglyceride im Dünndarmlumen in **freie Fettsäuren** und **Monoglyceride**. Die kurzkettigen Fettsäuren können problemlos in die Darmwand endozytieren. Die zwei anderen Spaltprodukte (langkettige Fettsäuren und Monoglyceride) bilden nun mit den Gallensalzen eine **Mizelle** (siehe rechts), welche in die Enterozyten aufgenommen werden kann. Im Enterozyten erfolgt die Resynthese zum Triglycerid. **Chylomikronen** (bestehen aus Cholesterin und Phospholipiden) legen sich um diesen, sodass er problemlos in die Darmlymphe gelangt.



Als Fließschema:

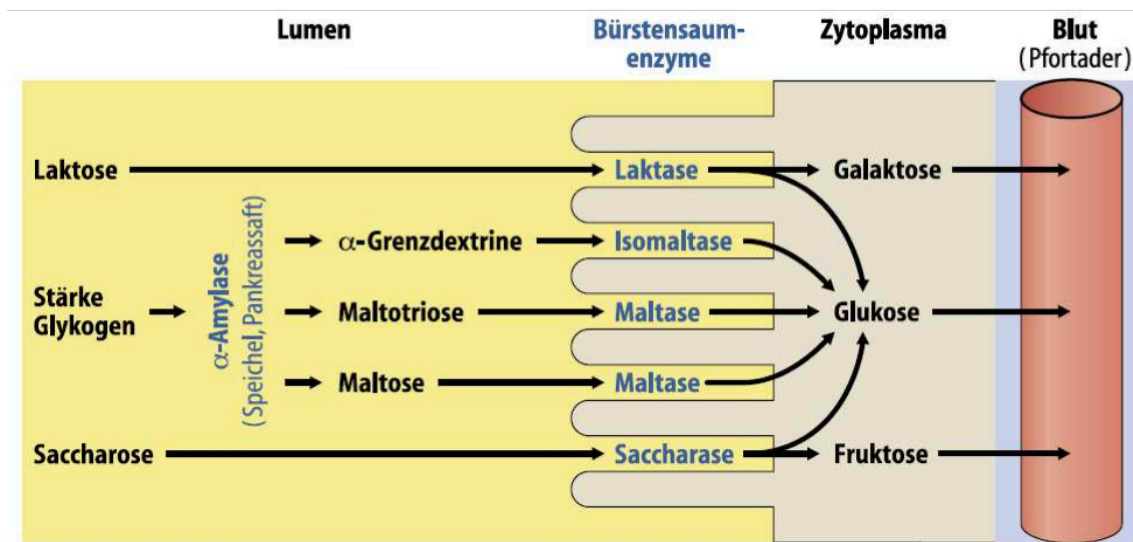


Ab hier nice-to-know (aber trotzdem interessant ;)):

Die *Lipoproteinlipas (LPL)* im Blut spaltet freie Fettsäuren von den Triglyceriden ab, welche an Albumin gebunden transportiert werden und von den Muskel- und Fettzellen aufgenommen werden können. Falls dann noch Chylomikronenreste vorhanden sind, laden diese ihr restliches Triglycerid und Cholesterin in der Leber ab. Von dort aus gelangen die Triglyceride und Cholesterine in Form von VLDL (very-low-density-lipoprotein) in die Peripherie, wo die LPL wieder freie Fettsäuren vom VLDL abspaltet. Es entsteht IDL (intermediate-density-lipoprotein), das zu 50% zurück in die Leber geht und dort wieder neu beladen wird (wird wieder ein VLDL) und zu 50% zum LDL (low-density-lipoprotein) wird. 2/3 dieser LDL liefern ihr Cholesterin in der Leber ab, 1/3 im Gewebe außerhalb der Leber. Das HDL (high-density-lipoprotein) nimmt überschüssiges Cholesterin aus extrahepatischen Zelle auf und liefert es an Steroidhormon-produzierende-Drüsen und die Leber.

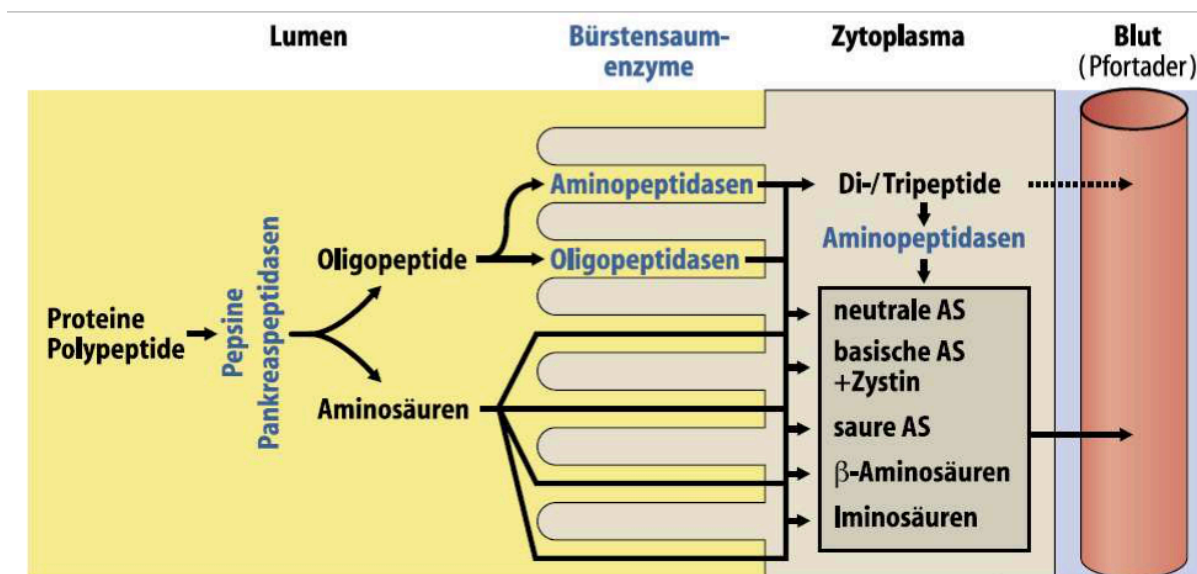
Die trübe Farbe des Blutes nach fettreichem Essen kommt von den Chylomikronen.

Kohlenhydrate: Stärke, Saccharose (Rohrzucker) und Lactose (Milchzucker) machen die Hauptkohlenhydrate aus. Die Verdauung beginnt bereits im Mund durch die α -Amylase, sie spaltet die Stärke in Oligosaccharide (Maltose). Die eigentliche Absorption geschieht im Dünndarm. Es können allerdings nur Monosaccharide aufgenommen werden, weswegen in die luminale Membran der Enterozyten die Bürstensaumenzyme **Maltase** und **Isomaltase** integriert sind. Es entsteht **Glukose**, das zuerst über **sekundär aktive Na^+ -Symporter** in die Enterozyten aufgenommen wird und dann passiv über GLUT2 (einen der Glucose-Carrier) ins Blut abgegeben wird. Neben Maltase und Isomaltase findet man weitere Bürstensaumenzyme: **Saccharase** (für die Saccharose) und **Laktase** (für Laktose). Aus Saccharose wird **Fruktose** und **Glukose** und aus Laktose **Galaktose** und **Glukose**. Alle drei Formen (Galaktose, Glukose und Fruktose) werden schließlich in die Pfortader abgegeben.



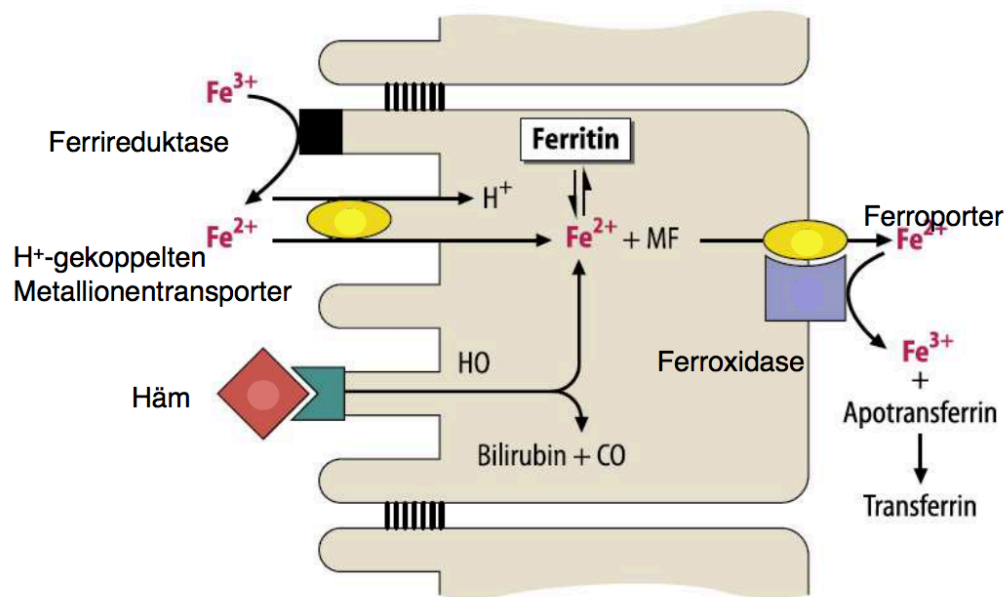
Laktoseintolleranz: Durch einen Mangel des Enzyms Laktase (eines der Bürstensaumenzyme) kann Laktose nicht aufgenommen werden. Es kommt aus zwei Gründen zu Schmerzen und Durchfällen: Zum einen, weil Laktose aus osmotischen Gründen Wasser zurückhält und zum anderen bauen die Darmbakterien (Dickdarm) Laktose zu toxischen Stoffen um.

Proteine: Die Proteinverdauung beginnt bereits im Magen durch das **Pepsinogen**. Im Dünndarm können diese aufgrund des pH-Wertes nicht mehr arbeiten, stattdessen sind jetzt die **Pankreaspeptidasen** aktiv. Pepsinogen und die Peptidasen zerlegen die Proteine in kürzere Peptide, sodass am Ende im Dünndarm lumen nur noch Tri-, Dipeptide und (größtenteils) einzelne **Aminosäuren** übrig sind. Ort der Aufnahme ist wieder der Bürstensaum, dort finden sich wieder Enzyme, die sowohl die AS, als auch die Oligopeptide (Tri- und Dipeptide) aufnehmen. In den Enterozyten werden die Oligopeptide dann auch zu AS geteilt und in die Pfortader abgegeben.



Eisen: Der Eisenbestand im Körper beträgt 2g (Frau) bzw. 5g (Mann). Davon ist etwa 2/3 an Hämoglobin gebunden (weswegen eine Eisenanämie vor allem durch Blutverlust auftritt). Die Eisenabsorption findet vor allem im Duodenum statt und ist dem Bedarf angepasst. Man unterscheidet **Häm-Fe** und **Nicht-Häm-Fe**. Da das Nicht-Häm-Fe nur als Fe^{2+} aufgenommen werden kann, muss Fe^{3+} durch die Ferrireduktase erst reduziert werden. Dagegen kann Häm-Fe als 2^{+} und 3^{+} aufgenommen werden. In der Mukoszelle wird das Fe^{3+} durch Hämoxigenase freigesetzt und reduziert, um mit Mobilferrin zur anderen Zellseite transportiert und dort wieder zu Fe^{3+}

oxidiert werden zu können. Zusammen mit Ferritin bildet sich ein **Ferritin-Fe³⁺-Komplex**, das entweder in der Zelle verbleibt, oder via Ferroportin ins Blut gelangt, wo es an **Transferrin** gebunden transportiert wird.



MF: Mobilferrin, HO: Hämoxygenase

Serum-Ferritin ist der Blutwert, welcher bei Verdacht auf eine Eisenanämie ausgewertet wird. Sehr tiefes Serum-Ferritin deutet auf eine Anämie (Unterversorgung) hin. Zudem sinkt der Hb-Wert (Hämoglobin), da das Eisen fehlt.

Vitamine: **Vitamin B12** wird im Magen durch die Magensäure aus Proteinen der Nahrung freigesetzt und an Haptocorrinen des Speichels gebunden. Im Duodenum löst Trypsin diese Bindung auf und der **Intrinsic Factor (IF)** aus dem Magen übernimmt den Transport des Vitamin B12. Dieser Faktor kann im Ileum rezeptorgesteuert endozytieren. Das B12 wird dann an Transcobalamin gebunden ins Blut exozytiert und weitertransportiert.

Die anderen **wasserlöslichen Vitamine** (B1, B2, C..) werden einfach über Na⁺-Symport-Carrier absorbiert. **Fettlösliche Vitamine** (A, D3...) können nur wieder durch Mizellen aufgenommen werden. **Folsäure** wird für die DNA-Synthese benötigt. Vor der Aufnahme muss das Vitamin durch ein Bürstensaumenzym gekürzt werden.

Motilität

Steuerung erfolgt autonom über das ENS. Im Dünndarm verlaufen verschiedene Bewegungen, die von Schrittmacherzellen (erster Punkt) und Plexus myentericus (zweiter Punkt) gesteuert werden:

- Lokale **Pendelbewegungen** (Längsmuskulatur), rhythmische **Segmentierungen** (Ringmuskulatur) und die **Zottenpumpe** dienen zur *Durchmischung* des Darminhalts und bringen ihn in Kontakt mit der Mukosa.
 - Duodenum: 12/min
 - Ileum: 8/min
- **Peristaltische Reflexwellen** bewegen den Darminhalt in Richtung Dickdarm.

Mesenterium

Befestigt ist das Ileum und Jejunum am Mesenterium, sozusagen einem „zweiten Bauchfell“. Sie sind jedoch immer noch beweglich. Das Mesenterium enthält Lymphknoten, Binde- und Fettgewebe, Gefäße und Nerven zur Versorgung des Darms.

Krankheiten

Zöliakie:

Die Zöliakie ist eine immunologische Erkrankung des Dünndarms, bei der eine **Unverträglichkeit gegenüber Gluten** besteht. Diese äußert sich nach der Aufnahme von Gluten in einer immunologischen Reaktion des Darm-Immunsystems, welches auf Dauer zu chronischen **Entzündungen** (→ Gefahr der Tumorbildung) und **Rückbildung der Zotten** (Atrophie) führt. Es ist die häufigste HLA-assoziierte Erkrankung (Human-Leukozyt-Antigen; für jeden Menschen spezifisch) mit Autoimmuncharakteristika (Immunsystem zerstört den eigenen Körper). Die einzige Therapie liegt in der lebenslangen glutenfreien Ernährung.



Dickdarm

Hauptfunktion: Resorption von Wasser und Salzen und Speicherung des Darminhalts.

Besteht aus:

- Caecum (Blinddarm)
- Appendix vermiformis (Wurmfortsatz)
- Colon (Grimmdarm)
- Rectum (Mastdarm)
- Canalis analis (Analkanal)

Länge: 1.5m

Oberfläche: ca. 2m²

Epithel: Einschichtiges Zylinderepithel

Der Dickdarm schließt sich direkt dem Ileum an. Im Unterschied zum Dünndarm ist er nicht steril, sondern mit einer ausgeprägten **Darmflora (Bakterien)** besiedelt, welche eine entscheidende Rolle bei der Immunabwehr spielen (siehe „Darmflora“). Die Mukosa besitzt nur Krypten, *keine* Zotten. Äußerlich charakterisiert sich der Dickdarm durch die **Taenien** (7,12,15) (eine zu 3 Streifen gebündelte Längsmuskulatur) und die **Haustran** (grüner Kasten), Aussackungen der Darmwand, welche durch Einschnürung der Ringmuskulatur zustande kommt. Die Haustran dienen neben der Sementation auch der langfristigen Speicherung und Absorption. Typisch sind weiter die **Appendices omentales/epiploicae** (17): Aussackungen des Bindegewebes entlang der Taenia libera (7), in dem reichlichen Fettgewebe eingelagert ist.

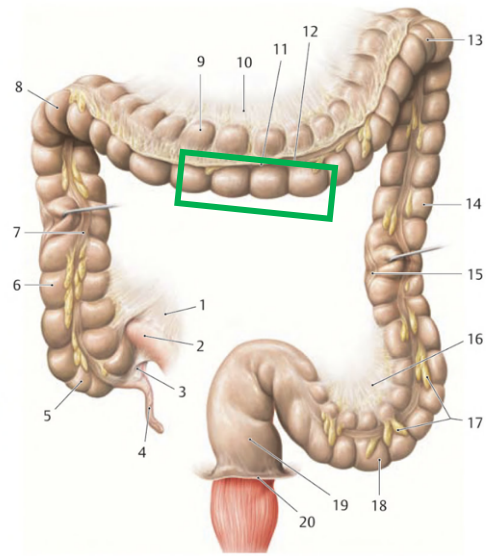


Abb. 14.11 Abschnitte, Form und morphologische Besonderheiten des Dickdarms. Ansicht von ventral auf den Dickdarm. Terminales Ileum, Mesocolon transversum und sigmoideum sind ansatzweise dargestellt. Zur Demonstration der Taenia mesocolica wurden Colon ascendens und descendens nach links gezogen.

- | | |
|----------------------------|--------------------------------------|
| 1 Mesenterium | 11 Schnitttrand des Omentum majus |
| 2 Ileum, Pars terminalis | 12 Taenia omentalis |
| 3 Mesoappendix vermiformis | 13 Flexura coli sinistra |
| 4 Appendix vermiformis | 14 Colon descendens |
| 5 Caecum | 15 Taenia mesocolica |
| 6 Colon ascendens | 16 Mesocolon sigmoideum |
| 7 Taenia libera | 17 Appendices omentales (epiploicae) |
| 8 Flexura coli dextra | 18 Colon sigmoideum |
| 9 Colon transversum | 19 Rectum |
| 10 Mesocolon transversum | 20 Umschlagrand des Peritoneum |

Schleimhaut des Dickdarms

Wie oben erwähnt besitzt der Dickdarm *keine* Zotten mehr, dafür aber tiefere und *mehr* Krypten als der Dünndarm. Das Epithel an der Oberfläche ist sehr reich an Becherzellen (Muzinproduktion) und enthält verstreut auch Endokrine Zellen (EC-Zellen). Das Grobrelief der Innenseite des Dickdarms wird von den **Plicae semilunares** (vergleichbar mit den Kerckring-Falten im Dünndarm) gebildet.

Caecum (Blinddarm)

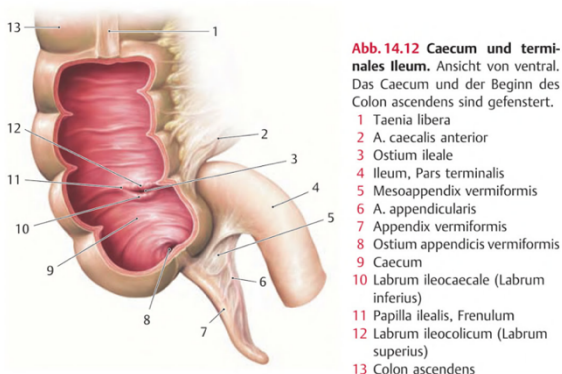


Abb. 14.12 Caecum und terminales Ileum. Ansicht von ventral. Das Caecum und der Beginn des Colon ascendens sind gefenstert.

1 Taenia libera
2 A. caecalis anterior
3 Ostium ileale
4 Ileum, Pars terminalis
5 Mesoappendix vermiformis
6 A. appendicularis
7 Appendix vermiformis
8 Ostium appendicis vermiformis
9 Caecum
10 Labrum ileocaecale (Labrum inferius)
11 Papilla ilealis, Frenulum
12 Labrum ileocolicum (Labrum superius)
13 Colon ascendens

Auf das Ileum folgt das Caecum (Blinddarm; 5), welches nur etwa 7cm lang ist. Der Übergang ist ein Ventil (**Bauhin-Klappe**, 12), welche den Rückfluss des Chymus (Nahrungsbrei) in den Dünndarm verhindert. Kaudal der Bauhin-Klappe befindet sich der **Appendix vermiformis** (7) (Wurmfortsatz des Blinddarms). Diese Ausstülpung besitzt wichtige lokale immunologische Funktionen. Die Wand des Appendix vermiformis ist durchsetzt von Lymphozyten.

Colon (Grimmdarm)

An das Caecum schließt das Colon an, es lässt sich in 4 Abschnitte unterteilen:

- Colon ascendens (6):
- Colon transversum (9)
- Colon descendens (14)
- Colon sigmoideum (18)

Rektum

Das Rektum ist 12-15cm lang und weist bis zum Analkanal 2 Krümmungen auf. Es dient vorwiegend als **Reservoir**. Es besitzt **Dehnungsrezeptoren**, die beim Eindringen des Stuhls eine Relaxierung des M. sphinkter ani interni und Kontraktion des M. sphinkter ani externi im Analkanal bewirken. Zudem lösen sie den StuhlDrang aus.

Die drei Falten nennt man **Plicae transversales** (1,2,3). Die **Kohlrausch-Falte** (2) greift zwischen zwei gegenüberliegenden Falten ein.

Analkanal (Canalis analis)

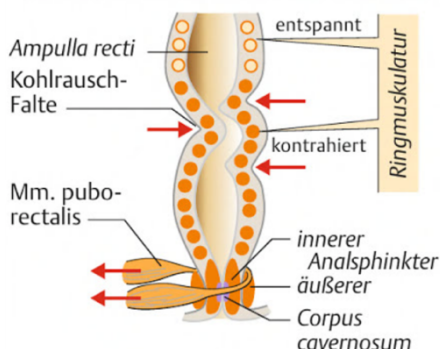
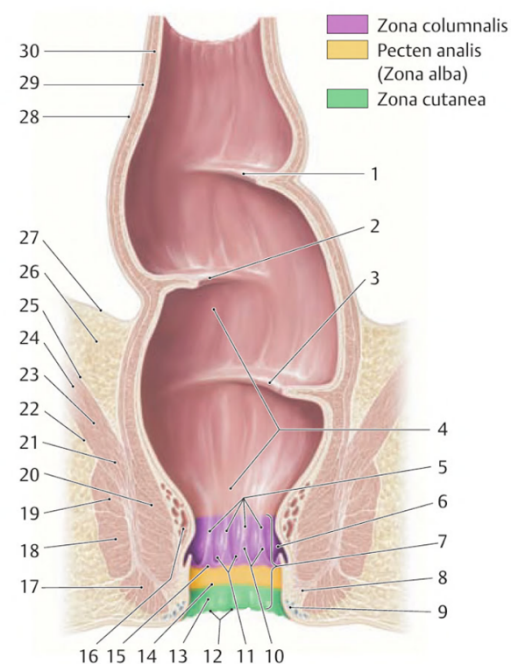
Epithel: Mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel

Der Analkanal ist etwa 3-4cm lang und bildet den Endteil des Verdauungstraktes, er ist für die kontrollierte Stuhlausscheidung verantwortlich (**Defäkation**). Auf dem Bild ist der Analkanal durch die drei gefärbten Bereiche dargestellt.

Verschiedene Systeme dichten den Analkanal ab:

Das Sphinktersystem (Muskelsystem):

- **M. sphinkter ani internus** (20): Glatte Muskulatur (→ *Unwillkürlich*), ist tonisch kontrahiert, erschlafft bei Defäkation.
- **M. puborectalis** (23): Quergestreifte Muskulatur. Er liegt am Beckenboden an und führt wie eine Schlinge um den Analkanal herum (siehe Bild unten).
- **M. sphinkter ani externus** (19): Quergestreifte Muskulatur → *Willkürlich*



Das innen liegende **Corpus cavernosum recti** (16) (= entspricht den umgangssprachlichen Hämorrhiden) ist ein arteriovenöses Gefäßpolster und für die Gasdichtigkeit zuständig. Siehe auch „Krankheiten“.

Motilität

Es gibt peristaltische Wellen und Massenbewegung:

- **Peristaltische** Wellen: Etwa 4/min, Schrittmacher im Colon
- **Massenbewegung**: Etwa 2-3 mal pro Tag, wird bei den Mahlzeiten ausgelöst

Darmflora

Bei der Geburt ist der Dickdarm noch **steril**, in den ersten Lebenswochen wird er von oral her mit Bakterien besiedelt. Bis dahin wird die Schleimhaut Neugeborener von **IgA** (befindet sich der Muttermilch) geschützt. Erwachsene besitzen etwa 10^{14} Darmbakterien. Das Dickdarmepithel ist von zwei Mukus-Schichten bedeckt, nur in der oberen leben die Bakterien. Ihre Hauptaufgaben sind:

- Immunabwehr
- Verdauung komplexer Kohlenhydrate

Krankheiten

Hämorrhoidenleiden:

Wird umgangssprachlich falsch als Hämorrhiden bezeichnet, dies ist allerdings nur die anatomische Bezeichnung. Ein Leiden entsteht erst, wenn sich die Hämorrhiden vergrößern.

Divertikulose:

Betrifft das **Colon sigmoideum** bei mehr als 2/3 aller Menschen über 70 Jahren. Es handelt sich dabei um **Einstülpungen** der Muskosa in Muskellücken der Taenien. Meist an Stellen, an denen Blutgefäße durch die muskuläre Schicht treten. Diese Durchtrittsstelle ist höher belastet und kann größer werden. Die Ausstülpungen nennt man Divertikel. Erst wenn sich diese entzünden (**Divertikulitis**), wird die Krankheit (lebens)gefährlich. Es kann zu Blutungen oder Perforation (Durchbruch) kommen.

Appendizitis:

(= Blinddarmentzündung). Ist eine sehr häufige Erkrankung, betrifft Männer und Frauen vor dem Erwachsenenalter. Symptomatisch lassen sich Schmerzen im rechten Unterbauch feststellen, Übelkeit, Fieber und Druckschmerz. Verursacht wird die Entzündung des Wurmfortsatzes durch Kotsteine oder Fremdkörper, die die Entleerung des Appendix vermiformis behindern. Lebensbedrohlich wird die Appendizitis erst bei einer Perforation der Wand und der daraus folgenden Entleerung des Darminhalts in die Peritonealhöhle (Lebensgefahr!).

Dickdarmkarzinom:

Ist in Deutschland die zweithäufigste Krebstodesursache. Es wird auch das „Karzinom der westlichen Welt“ genannt, da die Ursache darin vor allem in der Ernährung liegt. Cholesterinreiche Nahrung, Rauchen und Alkohol erhöhen das Risiko der Bildung eines Dickdarmkarzinoms enorm.

Nervale und Hormonale Anpassung

Nerven

Ösophagus und Magen-Darm-Trakt besitzen in ihrer Wand ein eigenes Nervensystem, das ca. 10^8 Neuronen umfassende **Enterische Nervensystem (ENS)**. Es lässt sich in zwei Teile gliedern:

- **Plexus myentericus** (**Auerbach**-Plexus): Zuständig für die glatten Muskelzellen der Längs- und Ringmuskulatur → **Motorik**
- **Plexus submucosus** (**Meißner**-Plexus): Steuert vorwiegend die **Sekretion**

Beide Teile erhalten afferente Signale von verschiedenen Rezeptoren (Mechano-, Chemo-, Temperatursensoren). Das ENS ist ein (noch nicht vollständig erforschtes) **autonomes** komplexes System aus hemmenden und erregenden Neuronen. Man kann es als das „Gehirn des Verdauungssystems“ bezeichnen.

Es untersteht dem Einfluss des vegetativen NS (Sympathikus, Parasympathikus).

- **Sympathikus**: Signale aus den Spinalnerven. Durchblutung nimmt ab, Sphinktertonus zu. Hemmung erregender Neuronen des ENS
- **Parasympathikus**: Signale über die Medulla oblongata und das Sakralmark. Motilität (Bewegung) und Sekretion nimmt zu

Vorteile der Innervation durch das ZNS:

- Kommunikation der verschiedenen Darmabschnitte
- Verdauungsfunktion kann untergeordnet werden: Wenn der Sympathikus aktiv ist („fight or flight“) wird das ENS gehemmt, sodass mehr Energie für den restlichen Organismus bereitsteht
- Vorgänge im Verdauungssystem können im Gehirn bewusst wahrgenommen werden (z.B. Bauchweh)

Neurotransmitter des ENS sind Noradrenalin und Acetylcholin.

Hormone

Neben der neuronalen Steuerung besitzt der Magen-Darm-Trakt auch eine hormonelle. Hormone werden aus den **Enteroendokrinen Zellen sezerniert**, welche in der Mukosa liegen.

Die wichtigsten sind:

- **Gastrin**: Wird im Magen und Duodenum gebildet, steigert die Magensäuresekretion und das Mukosawachstum.
- **Cholezystokin**in (CCK): Löst die Gallenblasenkontraktion aus, hemmt die Magenentleerung und fördert das Wachstum und die Sekretion des Pankreas.
- **Sekretin**: Bildung im Duodenum. Wird bei saurem Chymus freigesetzt. Hemmt die Säuresekretion des Magens, stimuliert die Bikarbonatsekretion im Pankreas und den Gallenfluss.
- **GIP**: Bildung im Duodenum und Jejunum, Freisetzung durch Glukose. Stimuliert die Insulinfreisetzung und hemmt die Säuresekretion

Immunologische Funktion

Das Verdauungssystem ist aufgrund der großen Fläche (ca. 200 m²) anfällig gegen Pathogene. Verschiedene Barrieren schützen uns vor einer Infektion:

- Mechanisch: Schleimbarriere, Peristaltik
- Chemisch (Speichel, Magensäure)
- Angeborene und adaptive Immunabwehr (das „normale“ Immunsystem)

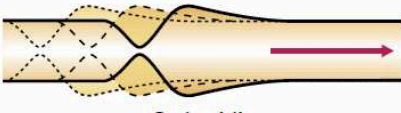
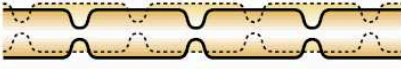
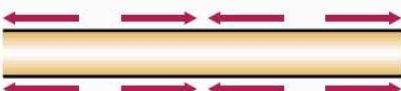
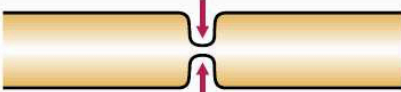
Eine sehr bekannte Krankheit, bei welcher es zu einer Schädigung der immunologischen Funktion kommt ist der Morbus Crohn, siehe „Krankheiten“.

Die einzelnen Bestandteile des Darm-Immunsystems sind über die einzelnen Abschnitte verteilt, weswegen sie hier nochmal gesammelt werden:

- Speichel: **IgA** Antikörper und Lysozym
- Dem **Muzin**-Schleimfilm, welcher von den Becherzellen sezerniert wird
- Der **Magensäure**, **Gallensäure** und den **Paneth**-Körnerzellen (liegen am Grund der Krypten) zum Abtöten der Mikroorganismen
- Der lamina propria, in welcher zahlreiche **Immunzellen** vorkommen: Makrophagen, Lymphozyten, Peyer-Plaques etc.
- **M-Zellen**: Spezifische Epithelzellen, welche Antigene erkennen und Informationen an die Peyer-Plaques weitergeben.

Motilitätsmuster

Je nach Abschnitt gibt es verschiedene Kontraktionsformen. Alle führen zu einem Transport oder Vermischung des Chymus:

Motilitätsmuster	Vorkommen	Funktion
 Peristaltik	Ösophagus Magen Dünndarm	propulsiv: führt zum Transport, nicht propulsiv: führt zur Durchmischung
 rhythmische Segmentation	Dünndarm Dickdarm	Durchmischung
 Pendelbewegung	Dünndarm Dickdarm	Längsverschiebung der Darmwand über dem Inhalt
 tonische Kontraktion	gastro-intestinale Sphinkteren	Verschluss Abtrennung

Krankheiten

Hier sind Krankheiten aufgelistet, die den kompletten Darm (Dünn- und Dickdarm) betreffen.

Diarrhoe

(= Durchfall). Man unterscheidet:

- **Sekretorisches** Diarrhoe: Durch fehlende Resorption oder vermehrter Sekretion von Elektrolyten kommt es zu vermehrter Ansammlung von Wasser im Darmlumen. Ausgelöst durch bakterielle Toxine (Enterotoxine) oder auch Coffein.
- **Osmotisches** Diarrhoe: Durch unzureichende Resorption von Nahrungsbestandteilen kommt es durch osmotische Wirkung zur Rückhaltung von Wasser im Darmlumen. Ausgelöst durch Abführmittel, Zöliaki, Laktoseintoleranz...

Der häufigste Auslöser einer Diarrhoe sind Bakterien und Viren. Der weltweit bekannteste Keim ist der Erreger der **Cholera**. Ein **Reisediarrhoe** entsteht durch die Einwirkung von Bakterien (**Escherichia coli**) auf die Darmwand, welche zur Abgabe von Elektrolyten und Wasser veranlasst wird. Auch eine **Lebensmittelvergiftung** sorgt für wässrigen Stuhl, weil Bakterien in den Lebensmitteln sich vermehren und Giftstoffe (**Enterotoxine**) bilden. Auch das Abkochen bereits verdorbener Speisen bringt da nichts, da die Enterotoxine hitzestabil sind.

Morbus Crohn

Der Morbus Crohn ist eine **chronisch-entzündliche Darmerkrankung**, die alle Wandschichten betrifft (**translumeral**). Er tritt meist vor dem 30. Lebensjahr auf und kann unterschiedliche Darmbereiche betreffen. In dem betroffenen Gewebe findet man Granulome. Die Ursache ist noch nicht vollständig geklärt, allerdings ist sie auf jeden Fall zum Teil genetisch bedingt, weswegen Verwandte von Betroffenen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, auch zu erkranken.

Davon abgrenzen lässt sich die **Colitis ulcerosa**, welche nur im Colon auftritt und auf die Mukosa/Submukosa beschränkt ist. Sie beginnt an der Rektumschleimhaut und breitet sich dann proximal zum Colon aus. Symptomatisch dafür ist blutiger Durchfall.

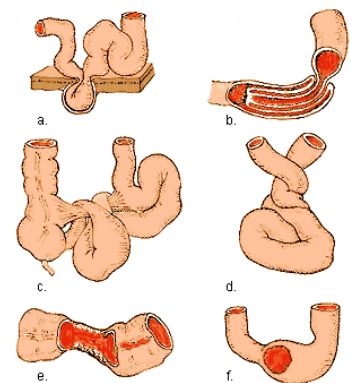
Ileus

(= Darmverschluss). Ist lebensbedrohlich und erfordert oft einen sofortigen chirurgischen Eingriff. Man unterscheidet:

Mechanischer Ileus:

- **Hernie/Inkarzeration** (a): Darmschlinge legt sich in Aussackung hinein (z.B. in Leiste). Kann Blutversorgung abkappen.
- **Invagination** (b): Darmeinstülpung (von selbst). Kann bei kleinen Kindern vorkommen
- **Strangulation** (c): Darm drückt sich selber ab
- **Volvulus** (d): Darm legt sich übereinander, eine neue „Brücke“ entsteht
- **Fremdkörper** (f): z.B. „Haarsteine“ bei der Kuh durch Ablecken des Kinds

Paralytischer Ileus: Lähmung des Darms, wird nicht mehr durchblutet. Meist als Folge eines mechanischen Ileus.



Sonstiges

Peritonealhöhle

Die Auskleidung der Innenseite der Bauchwand nennt man Peritoneum parientale, der Überzug der Organe Peritoneum viscerale. Der Raum zwischen den beiden Schichten nennt man Peritonealhöhle.

LEBER

ANATOMIE | PHYSIOLOGIE | PATHOLOGIE

Grundlagen

Zusammen mit der Pankreas ist die Leber die wichtigste **Drüse** des Verdauungssystems. Sie spielt wegen ihrer Synthese- und Metabolisierungsfunktion eine zentrale Rolle im Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel. Mit Ausnahme der Immunglobuline werden alle Plasmaproteine in der Leber synthetisiert. Eine weitere Funktion der Leber ist die **Entgiftung** von körpereigenen (z.B. Ammoniak) und körperfremden (Medikamente) Substanzen. Dazu ist sie zwischen das Kapillarbett des GI-Trakts und der systemischen Zirkulation geschaltet. Die Leber ist eine **exokrine** Drüse und produziert pro Tag 600-800 ml **Galle**. Leber und Pankreas entstehen embryologisch aus dem **Vorderdarm**.

Gewicht: 1400-1800g

Lage: Im rechten Oberbauch. Die Oberseite liegt am Zwerchfell an, die Vorderseite ist mit der Bauchdecke verwachsen (siehe Bild unten).

Die Leber besitzt eine hohe Regenerationsleistung: Das 7. Segment (linker Leberlappen) kann operativ entfernt und gespendet werden. Zwar wächst der Teil dann nicht nach, aber die anderen Segmente werden größer.

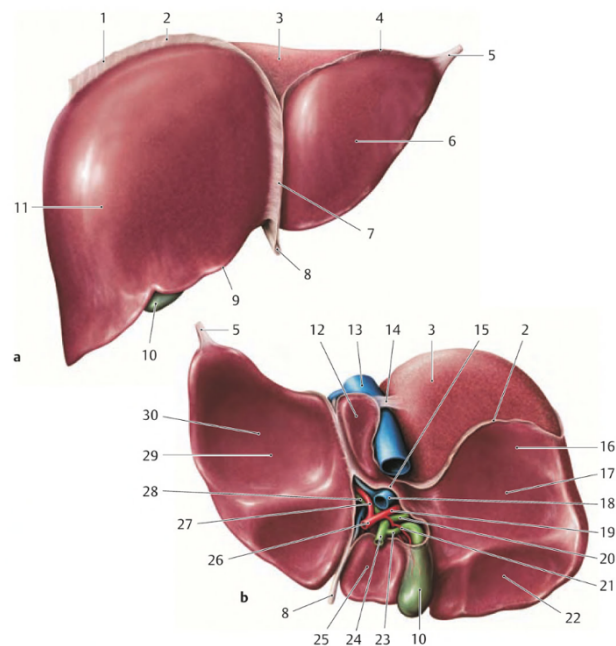
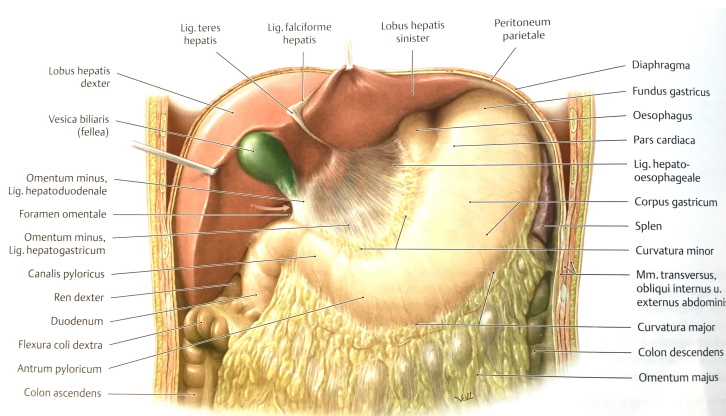


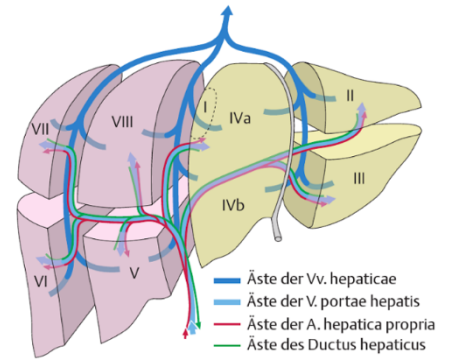
Abb. 14.17 Leber (Hepar). a Facies diaphragmatica. Ansicht von ventral. b Facies visceralis. Ansicht von kaudal.

- | | |
|--|--|
| 1 Lig. triangulare dextrum | 11 Lobus hepatis dexter, Facies diaphragmatica |
| 2 Lig. coronarium hepatis | 12 Lobus caudatus |
| 3 Area nuda (faciei diaphragmaticae hepatis) | 13 V. cava inferior |
| 4 Lig. triangulare sinistrum | 14 Lig. venae cavae |
| 5 Appendix fibrosa hepatis | 15 Processus caudatus |
| 6 Lobus hepatis sinister, Facies diaphragmatica | 16 Lobus hepatis dexter, Facies visceralis |
| 7 Lig. falciforme hepatis | 17 Impressio renalis |
| 8 Lig. teres hepatis (enthält die verödete V. umbilicalis) | 18 V. portae |
| 9 Margo inferior hepatis | 19 A. hepatica propria, R. dexter |
| 10 Vesica biliaris (fellea) | 20 Ductus hepaticus dexter |
| | 21 A. cystica |
| | 22 Impressio colica |



Aufbau

- Umgeben von einer bindegewebsartigen Kapsel (**Glisson-Kapsel**)
- Unterteilt in 2 Lappen (**Lobus hepatis** dexter und sinister) mit 8 Segmenten (→ Bild rechts)
- Leberzellen: **Hepatozyten** (siehe unten)
- Das Lig. falciforme hepatis trennt den Linken und rechten Leberlappen
- In die Leberpforte (**Porta hepatis**) treten Pfortader (**V. portae**) und Leberarterien ein und die Lebergallengänge aus.



Die Segmente sind nicht sichtbar getrennt, sondern kommen durch Anordnung der Gefäße zustande.

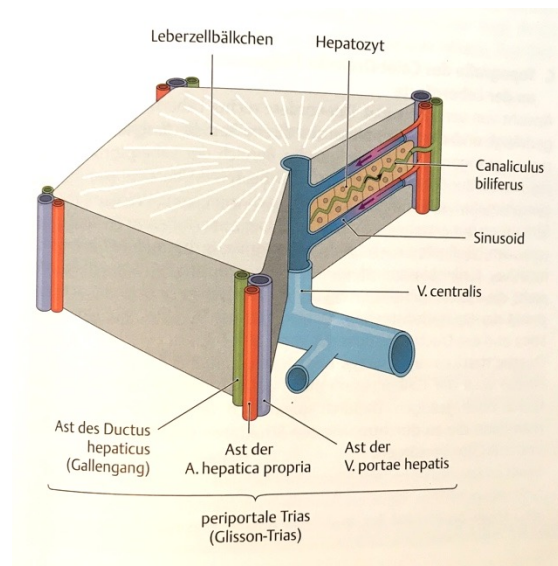
Funktion

- **Speicherung**
 - Glucose in Form von **Glykogen**
 - Fett in Form von **Lipoproteinen**
 - Vitamine, Eisen
- **Synthese** von **Plasmaproteinen**, **Cholesterin** und Gallenflüssigkeit
- **Abbau und Entgiftung**
 - Hämoglobin zu **Bilirubin** (Abbau alter Erythrozyten)
 - Ammoniak zu Harnstoff
 - Hormone
 - Medikamente
- **Regulation** des Säure-Base-Haushaltes

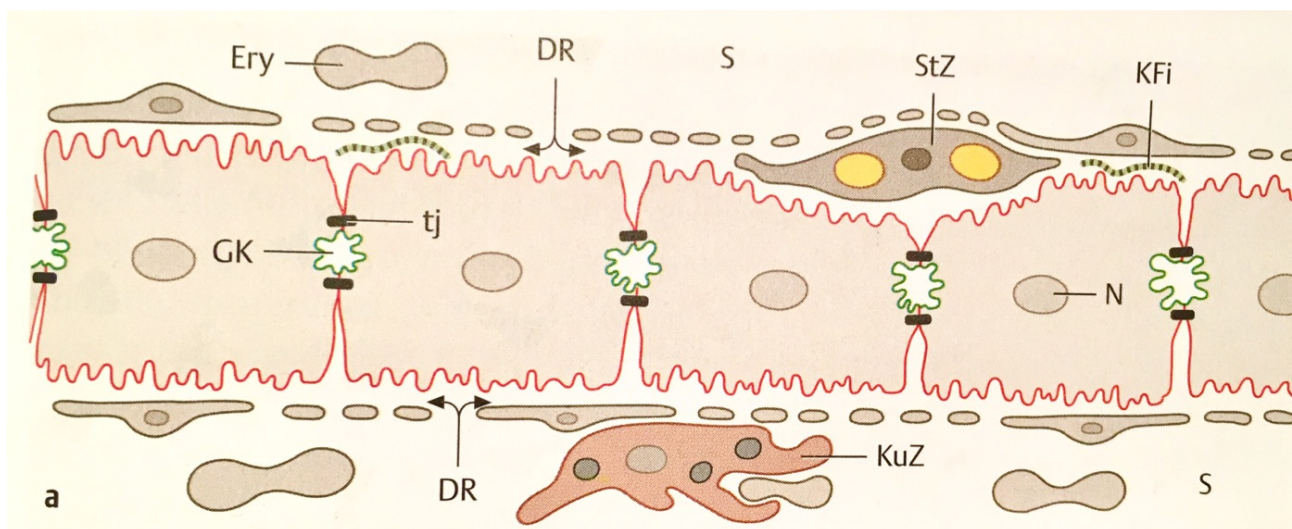
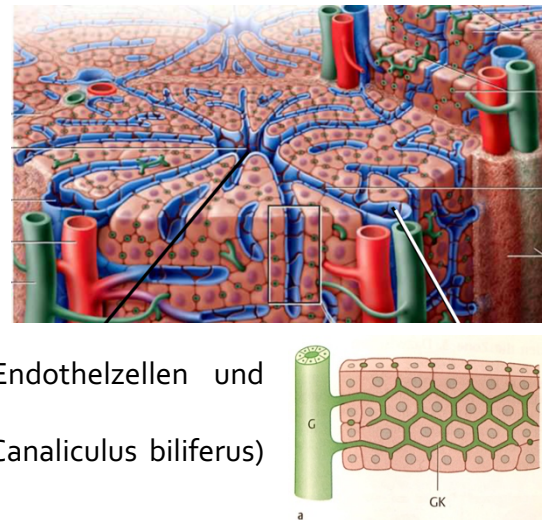
Leberläppchen (Lobuli hepatis)

Die Leber lässt sich histologisch am besten in die **Leberläppchen** gliedern.

- Sechseckige Säulen, 1-1.5 Millionen Stück
- Höhe 2mm, Durchmesser 1-1.3 mm
- Im Zentrum **v. centralis**, von dort fließt Blut in die Vv. Hepaticae und schließlich in die v. cava inferior. Die V. centralis fließt also senkrecht zu den Leberläppchen und ist von den zahlreichen Einmündungen durchsetzt
- Am Rand befinden sich kleine Bindegewebsinseln, die **Periportalfelder**. Sie enthalten Blutgefäße (Glisson-Trias) und Gallengang.

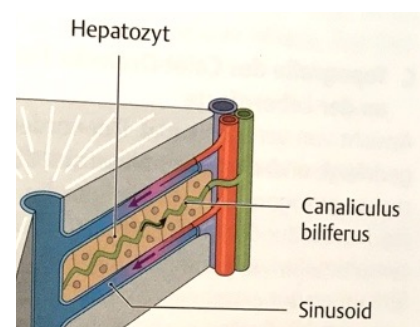


- **Glisson-Trias** besteht aus
 - Gallengang (Ductus hepaticus)
 - Arteria hepatica propria
 - V. portae hepatis
- Hepatozyten nehmen Nährstoffe aus dem Blut auf (siehe unten)
- **Sinusoide** (Sammelkapillare) besitzen diskontinuierliches und fenestriertes Endothel. Hier fließt Mischblut (Sauerstoffreich und -arm)
- **Dissé-Raum**: Dünner Spaltraum zwischen Endothelzellen und Hepatozyten
- Intralobulär verlaufende kleine Gallengänge (Canaliculus biliferus) (Bild rechts)



Hepatozyten (Leberzellen)

Das Blut fließt in den Sinusoiden an der basolateralen Seite der Hepatozyten vorbei. Auf der apikalen Seite befinden sich die Gallengänge (GK; **Canaliculus biliferus**). Die Hepatozyten sezernieren die Galle, welche sie in die intralobulär verlaufenden kleinen Gallengänge abgeben. Die dem Dissé-Raum (DR) zugewandene Seite besitzt Mikrovilli, an denen findet der Stoffaustausch statt. Die benachbarten Hepatozyten sind durch Tight und Gap Junctions (TJ) verbunden.



Wichtige Aufgaben der Hepatozyten:

- Entgiftung körpereigener und -fremder Substanzen
- Gallensekretion
- Aufnahme von Glucose

Sinusoide

Die Sinusoide sind weiträumiger als normale Kapillare (ca. 15µm), in ihnen kommen 3 Zellarten vor:

- Endothelzellen: Diskontinuierlich, besitzen große Poren und stellen somit keinerlei Diffusionsbarriere dar. Besitzen keine Basallamina
- **Kupferzellen** (KuZ): Leberspezifische Makrophagen, die durch Phagozytose Fremdpartikel, Bakterien und **alte Erythrozyten** aus der Zirkulation entfernen
- Sternzellen (StZ; **Ito-Zellen**): Kommen im Dissé-Raum vor und enthalten große Lipidtropfen. In diesen speichern sie das Vitamin A. Außerdem Produktion von Bindegewebsfasern, welche ebenfalls im Dissé-Raum liegen und die mechanische Verbindung zwischen dem Bindegewebe der Portalfelder und den Zentralvenen darstellen. Die Ito-Zellen produzieren bei gesteigerter Vitamin-A Zufuhr vermehrt Kollagen und werden so u.a. für die Leberzirrhose verantwortlich gemacht.

Gefäße und Nerven

Die Leber bildet ein doppeltes Kapillarnetz und unterscheidet sich somit von den anderen „normalen“ arteriovenösen Organen. Eines für das nährstoffreiche Blut aus der V. portae und eines für das sauerstoffreiche Blut aus der A. hepatica propria.

Blutzufuhr (über Leberpforte **Porta hepatis**)

- Portalvene **V. portae** (80%) → Sauerstoffarmes Blut aus dem Kapillarnetz des GI-Trakts. In sie münden zuvor die V. splenica, V. mesenterica superior und inferior ein.
- Leberarterie **A. hepatica propria** (20%) -> Sauerstoffreich

Blutabfluss (direkt in die **V. cava inferior**)

- Vv. Centralis, die sich in den **Vv. Hepaticae** sammeln

Die Zweige der V. portae, A. hepatica propria und des ductus hepaticus verlaufen stets parallel (siehe Leberläppchen). Die Äste der V. hepatica dagegen alleine.

Galle

Wird von den Hepatozyten gebildet und enthält:

- Gallensäure
- Elektrolyte
- Cholesterin
- Bilirubin
- Steroidhormone
- Abfallprodukte (Medikamente)

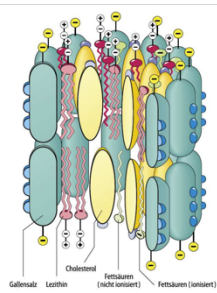
Gallenbildung:

Nach Aufnahme der Gallenbestandteile aus dem Blut durch zahlreiche Carrier in der Membran der Hepatozyten wird diese in die Canaliculi biliferi abgegeben. So entsteht etwa **0.7 Liter/Tag**.

Funktion der Galle:

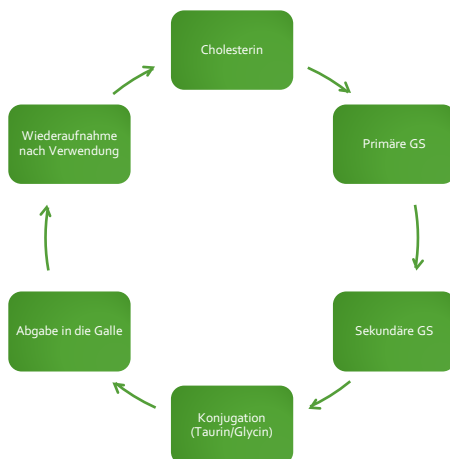
- Fettresorption im Dünndarm
- Ausscheidung von Cholesterin und Abfallprodukten (u.a. Bilirubin, siehe unten)

Mizellen



Cholesterin, Gallensalze und Lecithin werden zusammen in den **Mizellen** transportiert. Die Gallensalze werden in das Duodenumlumen abgegeben, die restlichen Bestandteile der Fettverdauung werden in die Dünndarmzellen aufgenommen und erfüllen hier ihre Funktion.

Gallensalz



Aus Cholesterin synthetisiert die Leber **primäre Gallensalze** (GS), welche mit Taurin oder Glycin **konjugiert** werden. Die primären GS werden mit den (aus dem Darm wieder aufgenommenen) sekundären GS in die Galle abgegeben und nach ihrer Verwendung bei der Fettverdauung wiederaufgenommen (**Enterohepatischer Kreislauf**). Der Gallensalzbestand des Körpers (2-4 g) würde ohne Wiederaufnahme nicht ausreichen, da täglich etwa 20-30g GS benötigt werden. Nur etwa 0.6 g/Tag verlassen den Körper über den Stuhl.

Gallengänge:

- In der ganzen Leber verteilt als kleine Canaliculus biliferus
- Diese verschalten sich an den Hering-Kanälchen
- Sammeln sich im Ductus hepaticus dexter bzw. sinister und führen dann in den **Ductus hepaticus communis** (etwa 4cm lang)
- Hier teilen sich die Gallenwege. Der eine Teil (**Ductus choledochus**, etwa 6cm lang) führt ins Duodenum, der andere (**Ductus cysticus**) in die Gallenblase

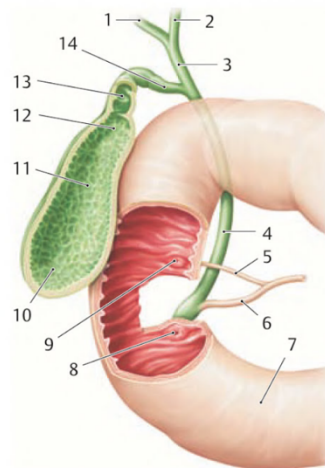


Abb. 14.22 Gallenblase und extrahepatische Gallenwege. Ansicht von ventral, Gallenblase und Duodenum eröffnet.

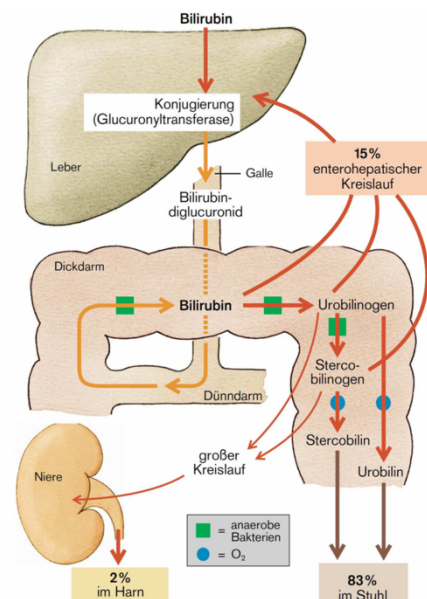
- 1 Ductus hepaticus dexter
- 2 Ductus hepaticus sinister
- 3 Ductus hepaticus communis
- 4 Ductus choledochus
- 5 Ductus pancreaticus accessorius
- 6 Ductus pancreaticus
- 7 Duodenum
- 8 Papilla duodeni major
- 9 Papilla duodeni minor
- 10 Vesica biliaris, Fundus
- 11 Vesica biliaris, Corpus
- 12 Vesica biliaris, Infundibulum
- 13 Vesica biliaris, Collum
- 14 Ductus cysticus

Bilirubin

Bilirubin (gelbliche Farbe) stammt zu etwa 85% aus dem **Abbau von Hämoglobin**, der Rest aus anderen abgebauten Hämproteinen. Das freie Bilirubin („**indirektes** Bilirubin“) ist hydrophob und wird für den Transport im Blut an **Albumin** gebunden (eins der wichtigsten Plasmaproteine). In der Leber wird Bilirubin durch die Glucuronyltransferase zum wasserlöslichen Bilirubinbisglucuronid („**direktes** Bilirubin“) konjugiert.

Die Ausscheidung von Bilirubin geschieht auf *zwei unterschiedlichen* Wegen (siehe Bild rechts):

- 99% durch die *Galle*: Bilirubin wird von der Leber mit der Galle in den Dünndarm sezerniert (200-250 mg/Tag). **Enterohepatischer Kreislauf**: Davon werden 15% wieder aufgenommen und zurück zur Leber geführt. Der Rest wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Das Bilirubin sorgt für die bräunliche **Farbe** des Stuhls.
- 1% durch die *Nieren*: Bilirubin gelangt von der Leber ins Blut und wird dann in der Niere im Urin ausgeschieden.



Normale Plasmakonzentration von Bilirubin: 1 mg/dl. Bei einem Anstieg dieses Wertes färben sich die Skleren und später die Haut gelb (Gelbsucht; Ikterus). Siehe „Krankheiten“.

Gallenblase

In der Gallenblase wird die Galle gespeichert und eingedickt (durch Entzug von Natrium und Wasser). Die Blasengalle (so wird die Galle genannt, wenn sie sich in der Gallenblase befindet) besitzt nur noch 10% des Volumens der Lebergalle.

Volumen: 70ml

Länge: 10cm

Form: Birnenform

Allein durch den Anblick von Essen (kephalischer Reiz) kontrahiert die glatte Gallenblasenmuskulatur und presst die Galle in den Ductus choledochus und somit ins Duodenum.

Krankheiten

Ikterus (Gelbsucht)

Kann drei verschiedene Ursachen haben:

- **Prähepatisch**: Durch **verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten** steigt die Bilirubinkonzentration im Blut an. Wird auch hämolytischer Ikterus genannt.
- **Intrahepatisch**: Transport und Konjugation sind aufgrund geschädigter Leberzellen (Gifte, Hepatitis) beeinträchtigt.
- **Posthepatisch**: Durch verlegte Gallenwege kommt es zum Gallenstau. Im Blut erhöhtes „direktes“ Bilirubin, zudem wird mehr Bilirubin über den Urin ausgeschieden (Braunfärbung im Urin). Da kein Bilirubin in den Darm gelangt entfällt die Braunfärbung des Stuhls.



Gallensteine (Cholelithiasis)

Zwei unterschiedliche Gallensteine:

- **Cholesterin**-Kristalle: Durch eine Änderung der Zusammensetzung der Mizellen *zugunsten von Cholesterin*, kommt es in der Gallenblase zu einer Ausfällung von Cholesterinkristallen. Sie können mehrere Zentimeter groß werden und machen den Großteil der Gallensteine aus.
- **Pigmentsteine**: Entstehen durch erhöhte Konzentration von unkonjugiertem Bilirubin (aufgrund von Leberschädigung, bspw. Leberzirrhose). Pigmentsteine kommen meist als „Gallengries“ vor, da sie deutlich kleiner sind als Cholesterinkristalle.



Folgen:

- **Verschluss** der Gallenwege (ductus cyticus oder choledochus) führt zu kolikartigen Schmerzen und Stauungsikterus/Pankreatitis (siehe „Pankreas“)
- **Entzündung** der Gallenblase
- Entstehung eines **Karzinoms** durch andauernde Entzündungsreaktion des Gallenblasenepithels
- Perforation (**Durchbruch**) der Gallenblase und Entleerung in Peritonealraum

Hepatitis

(= Leberentzündung). Bei der Hepatitis werden die **Hepatozyten zerstört**, meist ausgelöst durch die **Hepatitisviren A, B, C, D und E**. Aber auch Medikamente, Gifte oder eine Autoimmunerkrankung löst eine Hepatitis aus. Die verschiedenen Viren rufen alle ein ähnliches klinisches und morphologisches Bild hervorrufen: Übelkeit, Fieber, Ikterus, Appetitlosigkeit, Leberwerterhöhung und unterscheiden sich nur in der Schwere und Länge der Leberzellschädigung. Das Immunsystem bekämpft die Entzündung und es kommt zur Zerstörung der Hepatozyten (→ Gewebe wird **fibrös**). Dadurch werden Leberenzyme (Transaminasen) freigesetzt, welche klinisch als Indikator einer Hepatitis dienen. Bis hier ist es für den Patienten fast wie eine normale Immunreaktion. Doch durch die abgestorbenen Hepatozyten sinkt die Leberleistung, was sich längerfristig in Stoffwechselstörungen bemerkbar macht. Es fällt z.B. vermehrt Billirubin an, was zu einem **Ikterus** führt. Außerdem fühlen sich die Patienten **schlapp**, da der Glykogenstoffwechsel beeinträchtigt ist.

Sofern die Entzündung nicht folgenlos abheilt, wird das untergegangene Gewebe durch Narbengewebe ersetzt und es kommt zur Leberzirrhose → Chronische Hepatitis.

Viren	Typ	Ausbreitung	Erkrankung
Hep. A + E	RNA	Fäkal-oral	Reisekrankheit, Übertragung über kontaminiertes Wasser oder Nahrung.
Hep. B	DNA	Parenteral	Häufigste Form, in 90% der Fälle abheilen ohne Folgen.
Hep. C	RNA	Parenteral	Noch keine Impfung vorhanden, da RNA-Virus.
Hep. D	RNA	Parenteral	Kommt nur zusammen mit einer Hep. B Infektion zum Ausbruch.

Parenteral: Über Blut- und Schleimhautkontakt

Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das **Endstadium** schwerer entzündlicher, nekrotisierender, chronischer Leberschädigungen. Die normale Leberarchitektur ist nicht mehr vorhanden und das ursprüngliche Lebergewebe wurde durch **knotiges Bindegewebe** ersetzt. Auslösend sind meist chronische Gifte, vor allem Alkohol (50% der weltweiten Zirrhosen) oder eine **Virushepatitis** (20-40%).



Ätiologie	Morphologie	Häufigkeit (%)
Alkohol	Kleinknotig	60-70%
Hepatitis	Großknotig, Mischtyp	10-15%
Biliär	Kleinknotig	5-10%

Folgen der Leberzirrhose:

- **Portale Hypertension** (Bluthochdruck in der v. portae) entsteht durch Verengung der Lebergefäße aufgrund von fibrotischem Gewebe.
- Gerinnungsstörung: Verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren → Gefahr von Varizenblutung
- Hepatische Enzephalopathie: Durch die portale Hypertension suchen sich die Gefäße aus dem GI-Trakt andere Wege, welche nicht durch die Leber führen. Dadurch werden giftige Stoffe (wie Ammonium) nicht herausgefiltert und gelangen ins ZNS. Der Patient wirkt teilnahmslos, hat Gedächtnislücken und Tremor (Muskelzucken)
- Hepatozelluläres Karzinom: Siehe unten

Hepatozelluläres Karzinom

Ist der **häufigste maligne** Tumor der Leber und resultiert aus einer Hepatitis, Alkoholabusus, Toxinen oder Stoffwechselerkrankungen. Symptomatisch zeigt sich eventuelle ein Ikterus und eine AZ-Verschlechterung (Allgemeinzustand). Ein Karzinom geht bei 80-90% der Fälle aus einer **Leberzirrhose** hervor. 6 Monate Überlebenszeit bei großen Tumoren → Schlechte Prognose.

Alkoholtoxischer Leberschaden (Nice-to-know)

Nicht klausurrelevant!

Definition:

Der alkoholtoxische Leberschaden ist eine Schädigung der Leber, hervorgerufen von Alkoholabusus, die mit reversiblen Stadien beginnend in eine Leberzirrhose münden kann. In Deutschland sind über ein Drittel aller Leberschädigungen auf Alkohol zurückzuführen.

Ab welchen Mengen schadet Alkohol der Leber?

Abhängig von Gewicht, Geschlecht, Genetik, Ernährungszustand und eventuellen Vorerkrankungen. Im Allgemeinen:

- Mann: 40g/Tag (~ 800ml Bier)
- Frau: 20g/Tag (~ 200ml Rotwein)

Physiologie:

Alkoholabbau normalerweise hauptsächlich durch **Alkoholdehydrogenase**. Bei Alkoholabusus wird zunehmend das **MEOS** aktiviert (Mikrosomales ethanoloxidierendes System). Dieses verbraucht mehr Sauerstoff für den Alkoholabbau und führt zur vermehrten Freisetzung stärker lebertoxischer Substanzen wie Acetaldehyd.

→ Akkumulation toxischer Metaboliten (Abbauprodukte) und Hypoxien (Sauerstoffmangel)

→ Verfettung der Leber

→ Leberzellnekrosen und Fibrose

Pathologie:

Verlauf	Symptome	Klinischer Befund
1. Fettleber	meist keine	Hepatomegalie (Lebervergrößerung)
2. Fettleberhepatitis	Übelkeit, Inappetenz, Schmerzen, Gewichtsverlust	erhöhte Leberenzyme, beginnende Fibrosierung
3. Fettleberzirrhose	zusätzlich Abgeschlagenheit, Libidoverlust, Druck im Oberbauch, Hautatrophie, weiße Nägel,...	Gerinnungsstörung, Portale Hypertension; siehe Leberzirrhose

Therapie: In den ersten beiden Stadien Verzicht auf Alkohol, die Schädigung ist noch rückbildungsfähig. Leberzirrhose ist irreversibel. Eine Lebertransplantation ist allerdings an die Bedingung einer mindestens halbjährigen Alkoholabstinenz gebunden!

PANKREAS

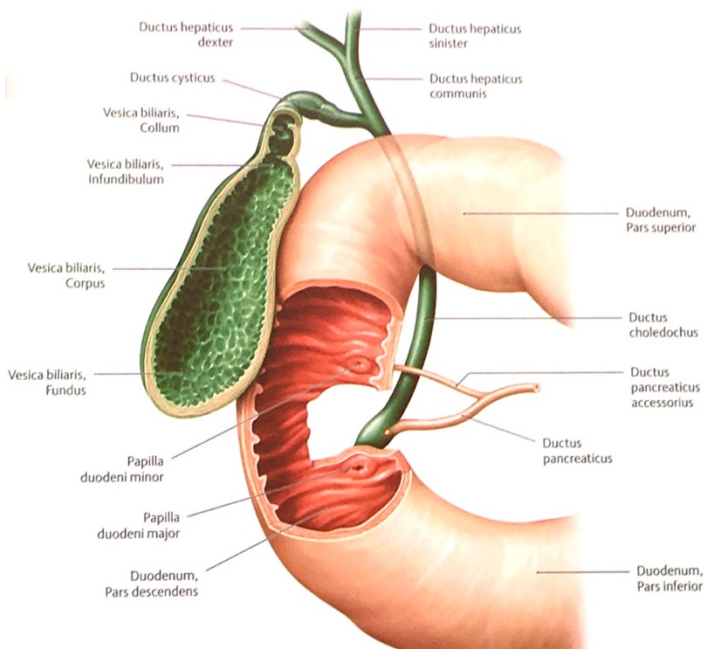
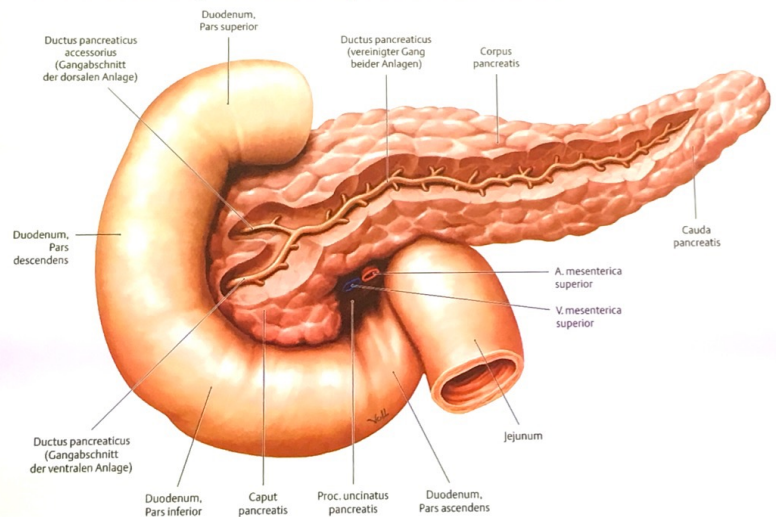
ANATOMIE | PHYSIOLOGIE | PATHOLOGIE

Grundlagen

Die Pankreas (Bauchspeicheldrüse) ist eine **exokrine und endokrine** Drüse, welche retroperitoneal zwischen Duodenum (Pankreaskopf) und Milz (Pankreasschwanz) liegt. Ihre Ausführungsgänge münden in das Duodenum. Unterteilen lässt sich die Pankreas in einen Kopf (**Caput pancreatis**), Körper (**Corpus pancreatis**) und Schwanz (**Cauda pancreatis**).

Länge: 13-18cm

Gewicht: 70-80g



Der Hauptausführungsgang **ductus pancreaticus major** durchzieht das gesamte Organ und hat einen Durchmesser von etwa 2mm. Er mündet zusammen mit dem Ductus choledochus (aus der Gallenblase) in die **Papilla duodeni major** im absteigenden Teil des Duodenums. Bei etwa 40% der Menschen teilt sich der ductus pancreaticus major vor der Einmündung des ductus choledochus noch auf und es entsteht ein zweiter Pankreas-Ausführungsgang, der ductus pancreaticus accessorius. Dieser endet in der Papilla duodeni minor, oberhalb der größeren Papilla duodeni major.

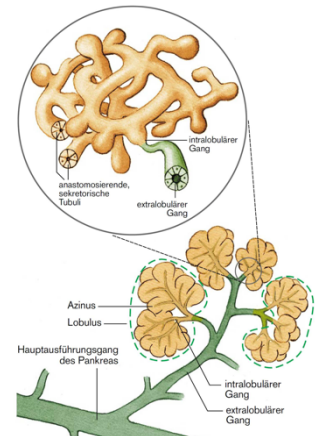
Exokriner Teil

Das Verdauungssekret (Bauchspeichel), bestehend aus **Bikarbonat** und **Enzymen**, wird im exokrinen Teil produziert. Es handelt sich um eine rein seröse Drüse mit einer Leistung von 1.5-2 Liter pro Tag und macht etwa 98% des Pankreasgewichts aus. Der Chymus ist durch die HCL des Magens sehr sauer, was zu einer unzureichenden Funktion der Verdauungsenzyme führt (Enzyme sind pH-Milieu abhängig). Die Neutralisation durch das Bikarbonat ist somit von entscheidender Bedeutung und führt bei fehlen zu einer Verdauungsinsuffizienz (siehe Pathologie).

Histologisch kann man den Exokrinen Teil in Läppchen (**Lobuli**; grün umkreist) unterteilen. Die Lobuli bestehen aus zahlreichen **Azini** (braun), von welchen aus Schaltstücke wegführen, die sich zu einem intralobulären Ausführgang vereinen.

Azinus-Zellen: Produzieren verschiedene *Verdauungsenzyme* (Proteinsynthese und –sekretion). Enthalten **Zymogengranula** (Vorstufen von Enzymen).

Schaltstücke und intralobuläre Ausführgänge: Ort der *Bikarbonat* (HCO_3^-) und *Wassersekretion*, die Ausführgänge bestehen aus einschichtigem zylindrischem Epithel.



Bauchspeichel

Besteht aus:

- Enzyme
 - Endopeptidasen, z.B. **Trypsin**: Spaltung von Proteinen
 - Exopeptidasen
 - Lipidspaltende Enzyme, z.B. **Lipase**: Verdauung von Fett
 - Kohlenhydratspaltende Enzyme, z.B. **α -Amylase**: Spaltung von Kohlenhydrat
 - Ribonukleasen
- Bikarbonat

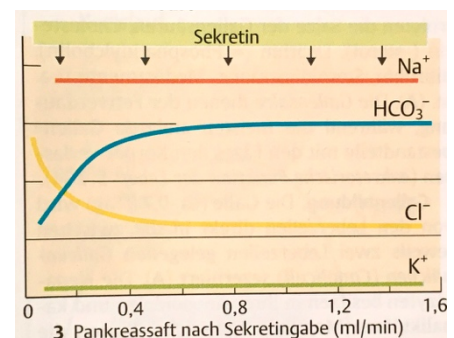
→ Der Bauchspeichel hat etwa einen pH-Wert von 8

Die Steuerung der Pankreassaft-Sekretion erfolgt neben dem N. vagus auch über die Hormone Cholezystokinin und Sekretin.

- **Cholezystokinin** (CCK) steigert die Synthese von Verdauungsenzymen und Pepsinogen. Ist das „Sättigungshormon im ZNS“
- **Sekretin** steigert die Bikarbonatsekretion der Ausführgänge

Die Bildung des Bauchspeichels erfolgt in zwei Schritten. Der *erste* findet in den Azini statt, hier entsteht eine dem Blutplasma ähnliche Flüssigkeit, welche die Proenzyme enthält. Der *zweite* Schritt findet in den Ausführgängen (genauer: Gangepithelzellen) statt. Hier wird dem Primärsekret HCO_3^- beigemischt.

Die Zusammensetzung des Bauchspeichels entspricht am Anfang der des Blutplasmas (siehe *Allgemein*) und verändert sich dann durch Zugabe des Bikarbonats, wie auf dem Bild rechts ersichtlich.



Verdauungsenzyme

Die oben genannten Enzyme werden als **Proenzyme** (Vorstufen) sezerniert (z.B. Trypsinogen) und erst im Duodenum aktiviert. Die Brünner-Drüsen im Duodenum sezernieren die **Enteropeptidase** und beginnt so eine Kettenreaktion: Die Enteropeptidase wandelt das Trypsinogen um (Trypsinogen -> Trypsin), dieses aktiviert dann die anderen Proteasen.

Die **α -Amylase** spaltet *Stärke* und *Glykogen*, die entstehenden Stoffe können vom Dünndarm weiter abgebaut werden.

Das wichtigste Enzym der Fettspaltung ist die Lipase.

Endokriner Teil

Besteht aus den Langerhans-Inseln, deren Hauptfunktion in der endokrinen **Regulation des Glukosestoffwechsels** liegt. Sie liegen **verstreut** im exokrinen Gewebe. Dies geschieht durch die Hormone **Insulin** und **Glukagon** (Antagonisten). Dieser Teil der Pankreas macht nur etwa 2% der Gesamtmasse aus.

Langerhans-Inseln

- Zellansammlung von 2000-3000 endokrine Zellen
- Durchmesser 0.1 – 0.4mm
- Anzahl: 1 Million Stück
- Zelltypen:
 - 70% **B-Zellen**: Sie sezernieren **Insulin**, was zu einem *Abfall* des Blut-Glukose-Spiegels führt. Nachweis über Antikörperfärbung
 - 20% **A-Zellen**: Sie sezernieren **Glukagon**, was zu einem *Anstieg* des Blut-Glukose-Spiegels durch Abbau von Glykogen führt
 - 5% D-Zellen (Somatostatin → hemmt Insulin und Glukagon Sekretion)

Insulin und Glukagon sind Antagonisten (Gegenspieler; gegensätzliche Wirkung)

Blutversorgung

Arteriell wird die Pankreas von der **A. gastroduodenalis (14)** (Zweig der A. hepatica communis; 15), der **A. mesenterica superior (9)** und der **A. splenica (4)** versorgt.

Venös fließt das Blut aus den dichten Kapillarnetzen des endokrinen Teils in die V. splenica und schließlich in die V. portae.

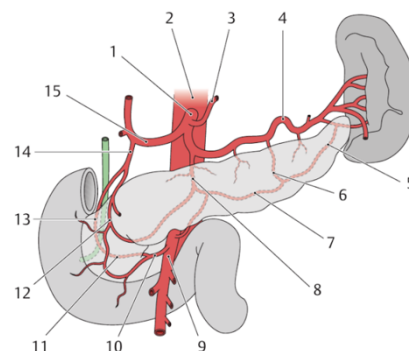


Abb. 14.23 Arterielle Versorgung des Pankreas. Ansicht von ventral.

- | | |
|-----------------------------------|--|
| 1 Truncus coeliacus | 10 A. pancreaticoduodenalis inferior, R. anterior |
| 2 Aorta abdominalis | 11 A. pancreaticoduodenalis inferior, R. posterior |
| 3 A. gastrica sinistra | 12 A. pancreaticoduodenalis superior anterior |
| 4 A. splenica mit Rr. pancreatici | 13 A. pancreaticoduodenalis superior posterior |
| 5 A. caudae pancreatis | 14 A. gastroduodenalis |
| 6 A. pancreatica magna | 15 A. hepatica communis |
| 7 A. pancreatica inferior | |
| 8 A. pancreatica dorsalis | |
| 9 A. mesenterica superior | |

Krankheiten

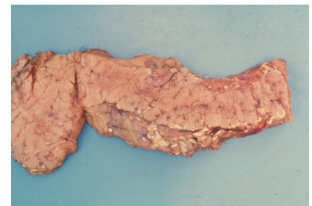
Mukoviszidose

Erinnerung: Ist eine Erbkrankheit, die alle exokrinen Drüsen betrifft. Hierbei ist der Chlorid-Kanal in den Ausführungsgängen nicht vorhanden. Somit kann das Sekret nicht mehr ausreichend ionisiert werden. Die Folge ist muköses (zähes) Sekret, die Funktionsfähigkeit der Drüsen ist deutlich beschränkt. Mukoviszidose ist bisher nicht heilbar.

In Bezug auf die Pankreas sorgt eine Mukoviszidose für eine unzureichende Bikarbonatsekretion (durch Fehlfunktion des CFTR-Kanals), was zu einem pH-Milieu im Dünndarm führt, welches für die Verdauungsenzyme zu sauer ist. Folge: Verdauungsinsuffizienz (Maldigestion).

Pankreatitis

Akut tritt die Pankreatitis auf, wenn es zu einer *vorzeitigen intrapankreatischen Aktivierung der Verdauungsenzyme* kommt. Ausgelöst wird dies durch Alkoholabusus, Gallensteineinklemmung, Schock, Toxine oder auch Genmutationen. Die verfrühte Aktivierung führt zu einer Schädigung des Pankreasepithels („Selbstverdauung“) und schließlich zu einer Entzündung. Leitsymptome sind Hyperglykämie und Schock. Bei der leichten Form (Bild oben) kommt es zu kalkspritzerartigen Fettgewebse Nekrosen, dagegen entstehen bei der schweren Form (Bild unten) große zusammenhängende Nekrosen und Einblutungen.



Die Gründe, warum die Proenzyme bereits intrapankreatisch aktiviert werden sind noch nicht vollständig geklärt. Man vermutet, dass es mit dem intraduktalen Druck zusammenhängt, der beim Verschließen der Gänge ansteigt.

Chronische Pankreatitis:

- Ist ein entzündlicher Prozess
- Häufigste Ursache: **Alkoholabusus** >80 g/Tag
- Führt zu verminderter $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{O}$ Sekretion und somit Bildung von **Proteinpröpfen** (verschließen die Ausführungsgänge), da der Bauchspeichel dickflüssiger wird. An diese Proteinpröpfe lagern sich Kalziumsalze an, die Gänge verstopfen noch weiter (normalerweise wird die Ausfällung von Calciumsalzen durch Citrat und Lithostatin gehemmt)
- Wie bei der akuten Pankreatitis kommt es auch hier zu einer vorzeitigen Aktivierung der Proenzyme und somit einer Selbstverdauung des Pankreasgewebes
- Folgen: Dauerhafter Schmerz, Mangelerscheinung und **Diabetes mellitus** (da die Langerhans-Inseln zerstört werden und somit keine Glykosesteuernden Hormone mehr sezerniert werden)
- Komplikationen: Kann sich zu einem Pankreaskarzinom weiterentwickeln

Duktales Adenokarzinom

Ist das häufigste Pankreaskarzinom und betrifft das **Drüsenepithel** der **exokrinen** Pankreasgänge. Nikotin- und Alkoholabusus begünstigen die Entstehung. Symptomatisch zeigt sich das Karzinom durch Ikterus (Gelbsucht), Gewichtsverlust, abdominale gürtelförmige Schmerzen und Übelkeit/Appetitlosigkeit. In 70% der Fälle ist der **Pankreaskopf** betroffen, in den restlichen 30% der Pankreasschwanz. Allgemein hat dieses Karzinom eine **sehr schlechte Prognose**, da es meist zu spät erkannt wird und dann nicht mehr operabel ist. Außerdem spricht es schlecht auf Chemotherapie und Bestrahlung an. Durch das stark infiltrierende Wachstum bildet es schnell **Metastasen**.

NIERE

ANATOMIE | PHYSIOLOGIE | PATHOLOGIE

Der Mensch besitzt **zwei paarig** angelegte Nieren (Ren), die sich im **retroperitonealen** Raum befinden. Sie erfüllen lebenswichtige Aufgaben, es reicht aber eine Niere zum Überleben, sodass die zweite gespendet werden kann.

Aufgaben

Die Niere **reguliert**...:

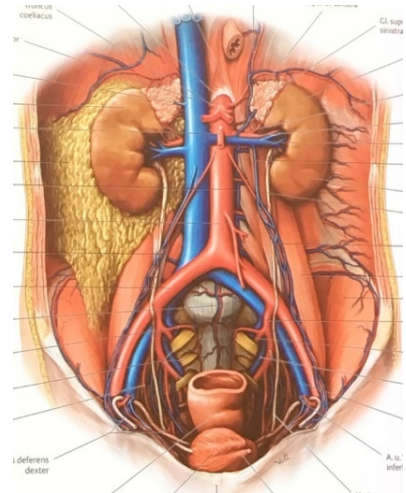
- Wasserhaushalt
- Säure-Base-Haushalt
- Salzhaushalt

... **produziert**...:

- EPO (Erythropoetin), das zur Erythropoese im Knochenmark anregt
- Renin: Blutdruck (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)

...und **scheidet** aus:

- Detoxifikation: Ausscheidung von Stoffwechselprodukten wie Harnsäure und körperfremden Stoffen

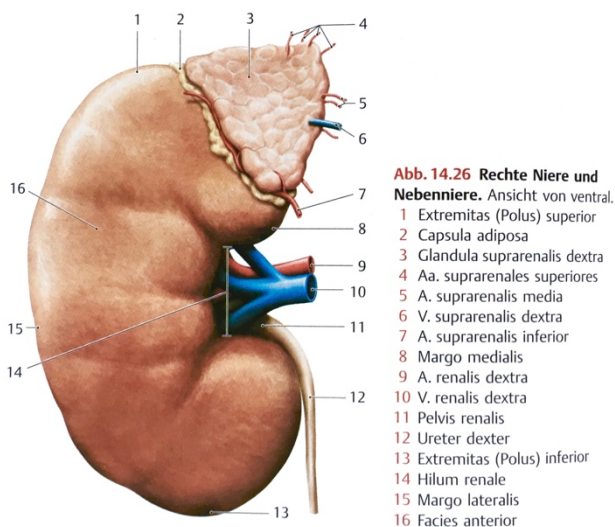


Genauer wird darauf in den einzelnen Abschnitten eingegangen.

Aufbau

Gewicht: 120-180g (pro Niere)

Länge: 12cm **Breite:** 6cm **Dicke:** 3cm

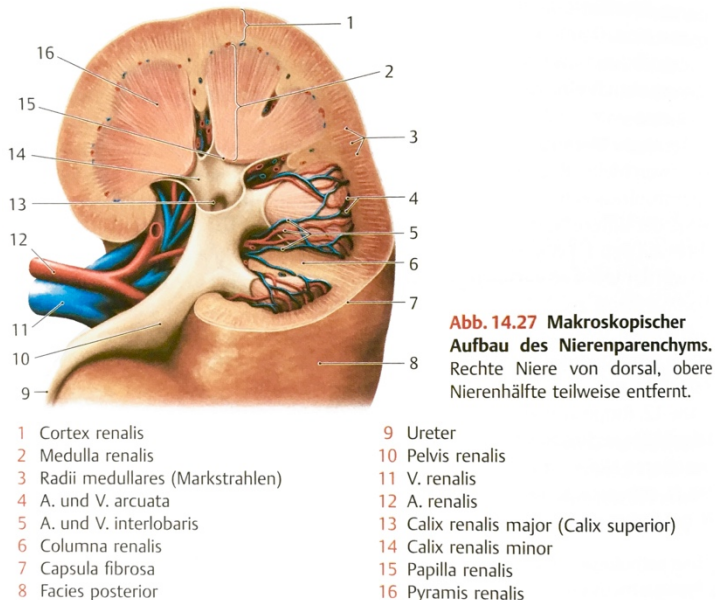


Die Nieren haben die Form einer **Bohne** und befindet sich unterhalb des Diaphragmas im **retroperitonealen** Raum.

Jede Niere ist in der **Capsula fibrosa renis** (bindegewebsartige Kapsel) eingelagert, welche von der **Capsula adiposa** (2; Fettlagerung der Niere) umgeben ist, die aber nicht fest mit dem Bindegewebe fixiert ist. Diese Beweglichkeit ist wichtig, da die Nieren beim Atmen verschoben werden. Die rechte Niere liegt meist etwas tiefer, da sie von der Leber nach unten verdrängt wird. Am oberen Pol sitzt die **Nebenniere** auf. Diese hat funktionell *nichts* mit der „normalen“ Niere zu tun, sie ist ein endokrines Organ und wird somit im Kapitel „Endokrine Organe“ besprochen.

Hilum renales (Nierenhilus): In der Mitte einer Niere tritt die A. renalis (12) ein und die V. renalis (11) tritt aus. Außerdem tritt der Ureter (Harnleiter) aus. Diesen Bereich nennt man Hilum renales.

Die Niere ist in unterschiedliche **Lappen (Lobi renales)** gegliedert, die man auf der Oberfläche durch leichte Vorwölbungen erkennt. Jeder Lappen setzt sich aus Anteilen von Nierenrinde und Nierenmark zusammen.



Die 5 Segmentarterien versorgen die jeweils zugeordneten **Segmente**. Die Segmente unterscheiden sich aber von den Lappen, eine Arterie versorgt jeweils die Hälfte zweier Nierenlappen.

Nierenbecken (10; Pelvis renalis): sammelt den Harn und gibt ihn in den Harnleiter weiter.

Das Nierenparenchym wird das innen liegende **Mark** (2; Medulla renalis) und die außenliegende **Rinde** (1; Cortex renalis) untergliedert.

Nierenrinde (1; Cortex renalis): liegt direkt unter der Capsula fibrosa renis (7), der Außenhaut der Niere. Das

Nierenrindengewebe ist etwa 6-10 mm breit, außerdem senkt es sich in Form von Nierensäulen (**Columnae renalis**; 6) zwischen den Markanteilen in Richtung Sinus renalis.

Das **Nierenmark (2; Medulla renalis)** liegt unter der äußeren Rindenschicht und besteht aus etwa 15 **Pyramides renales** (16; Markpyramiden), welche die „Leitungen“ zum Nierenbecken sind. Die Spitzen der Pyramides renales (**Papilla renalis**; 15) bilden zusammen das Nierenbecken. Die einzelnen Pyramiden werden durch die **Columnae renalis** (6; Nierensäulen) voneinander abgegrenzt.

Im Nierenmark sind folgende strukturellen Komponenten angelagert, die die Hauptfunktion der Niere gewährleisten:

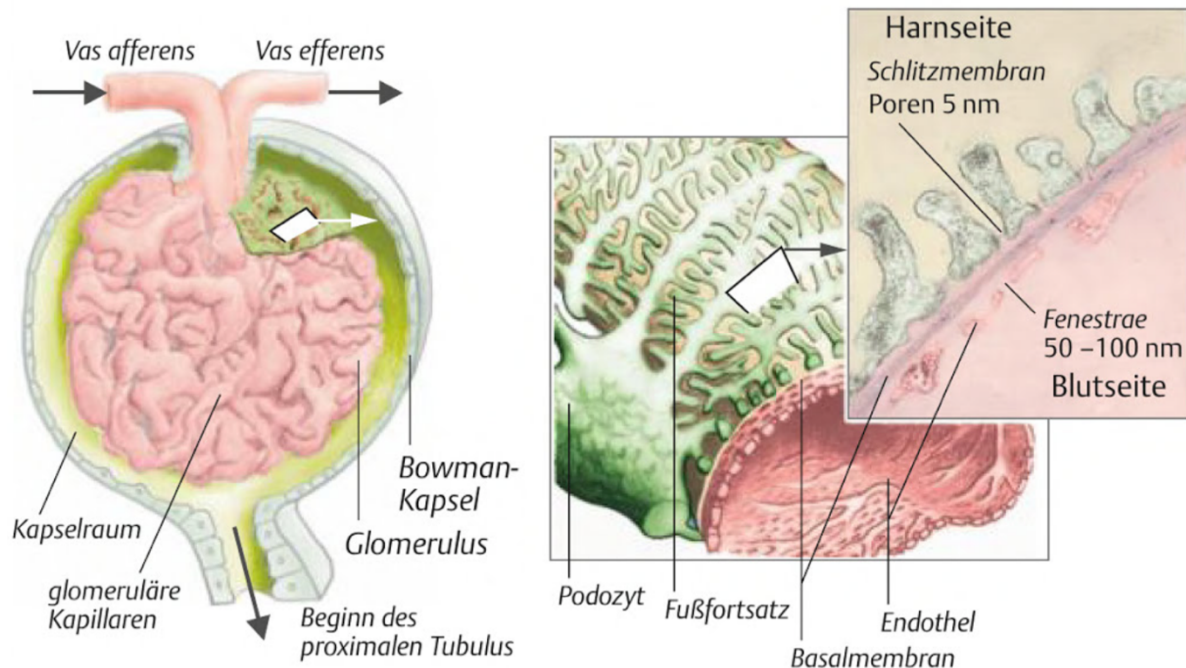
- **Nephron:** die kleinste Funktionseinheit der Niere, aus spezifisch angeordneten Tubuli bestehend. Ihre Aufgabe ist die Harnproduktion und -konzentration
- Intrarenale **Blutgefäße**, deren spezifische Anordnung die Funktion der Nephronen ermöglicht
- **Juxtaglomeruläre Apparat:** dient der renalen Autoregulation, siehe „Juxtaglomerulärer Apparat“).

Nephronen

In jeder Niere sind etwa 1 Mio. Nephronen vorhanden. Nephronen bestehen aus **Nierenkörperchen (Corpusculum renale)** und **Nierenkanälchen (Tubuli renales)**.

Nierenkörperchen

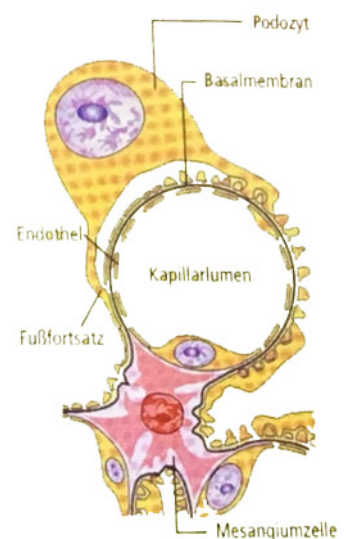
Ein **Nierenkörperchen** besteht aus dem Glomerulus und einer ihn umgebenden Bowman'schen Kapsel.



Der **Glomerulus** (Kapillarknäul) liegt in der **Nierenrinde**. Hier wird das Blut abfiltriert: Die Wand der Gefäßschlingen besteht aus **fenestriertem Endothel**, das einer Basalmembran aufliegt, die als größenselektiver **Filter** zu großen Plasmabestandteilen den Durchtritt verweigert (siehe rechtes Bild). Zwischen den Schlingen liegen Mesangiumzellen (phagozytierende Funktion), die zusammen mit den Podozyten für die Erneuerung der endothelialen Basalmembran sorgen (näheres dazu siehe „Das glomeruläre Filtersystem“).

Die **Bowman'sche Kapsel (Capsula glomerularis)** bildet eine Hülle um den Glomerulus. Sie besteht aus einem viszeralem und einem parietalen Blatt.

- Das **viszerale Blatt** umgibt den Glomerulus mit einer Schicht aus **Podozyten**, die dem Gefäßendothel außen aufliegen und mit zahlreichen Fortsätzen einen unvollständigen Überzug der Basalmembran bilden (oben: mittleres und rechtes Bild; Bild rechts)
- Nach außen hin grenzt das **parietale Blatt** aus platten Epithelzellen das Nierenkörperchen gegen das umgebende Parenchym ab (linkes Bild)
- Zwischen den beiden Blättern liegt der **Kapselraum**, in den der **Primärharn** aus dem Blutplasma filtriert wird.



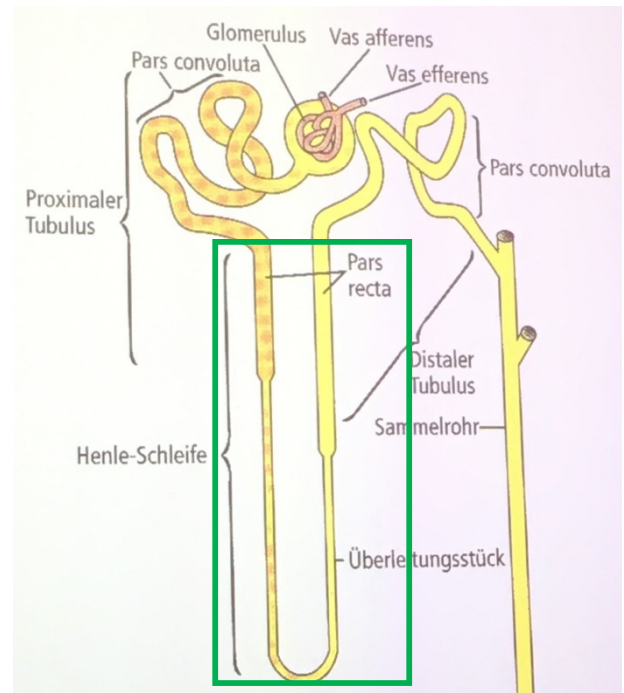
→ In den Nierenkörperchen entsteht also der Primärharn.

Nierenkanälchen

Im **System der Nierenkanälchen** wird der Primärharn durch Wasserentzug auf etwa 1% des ursprünglichen Volumens konzentriert (**Rückresorption**) und in seiner chemischen Zusammensetzung verändert. Durch das einschichtige Epithel ist Transport und Austausch von Stoffen relativ einfach möglich.

Ein Nierenkanälchen wird in folgende Abschnitte nach Lage zum Glomerulus unterteilt:

- **Proximaler Tubulus** (Hauptabschnitt): Beginnt am Harnpol der Nierenkörperchen, besteht aus einem gewundenen (**Pars convoluta**) und aus einem dicken gestreckten (**pars recta**) Teil
- **Intermediärtubulus** (Verbindungsstück): Besteht außer bei rindennahen Nephronen aus einem **Pars descendens** und einem **Pars ascendens** (dünner Teil der Henle-Schleife)
- **Distaler Tubulus**: beginnt mit dem dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife. Besteht aus einem gestreckten (pars recta) und einem gewundenem (pars convoluta) Teil
- **Verbindungstubulus**: Sammelrohr. Dieses mündet im Nierenbecken



Die **Henle-Schleife** (grüner Kasten) ist ein gestreckter, haarnadelförmiger Abschnitt des Tubulussystems, der aus einem zum Mark **absteigenden** und zur Rinde **aufsteigendem** Schenkel besteht. Sie setzt sich zusammen aus einem dicken und einem dünnen Teil, der dünne Teil entspricht dem Intermediärtubulus, der dicke Teil entspricht dem distalen/proximalen Tubulus (jeweils Pars recta).

Durch die parallele Anordnung der beiden Schenkel wird ein osmotischer Gradient aufgebaut (Gegenstromprinzip, siehe „Wasserresorption“), der die hohe Wasserrückresorption und damit die Konzentrierung des Harns möglich macht. Je länger die Henle Schleife ist, also je weiter sie ins Nierenmark reicht, desto höher kann der Harn konzentriert werden.

Juxtamedulläre Nephronen

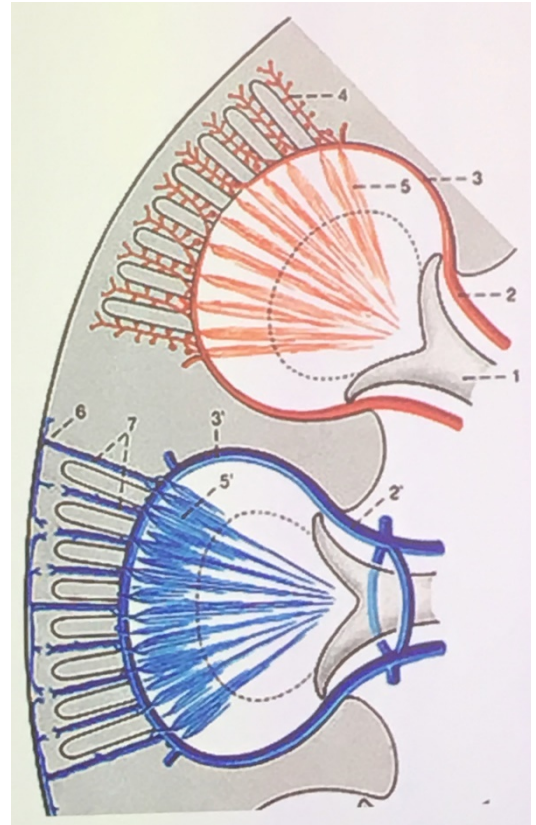
Eine besondere Art der Nephronen sind die **Juxtamedullären Nephronen** (medulla = Nierenmark). Diese Nephronen besitzen besonders **lange** Henle-Schleife, die bis in das **innere Mark** führen, der Aufbau gleicht sonst aber dem der oberflächlichen (kortikalen = kortextnahen) Nephronen. Allerdings fließt das Blut nach dem Glomerulus – Kapillarsystem in die **Vasa recta**, um die Blutversorgung des Marks sicher zu stellen (siehe Gefäße der Niere).

Blutversorgung

Die zwei Hauptarterien der beiden Nieren, die **Aa. Renales**, entspringen direkt aus der A. abdominales (Bauchaorta), diese unterteilt sich am Hilum renale in 5 **Segment-Arterien**, welche sich wiederum in die **Aa. Interlobares** (2) unterteilen.

Die Aa. Interlobares treten im Bereich der Columnae renales in das Nierenparenchym ein, dort teilt sich eine A. interlobares in zwei **Aa. Arcuatae** (3). An der Mark-Rinden-Grenze sind Anastomosen von benachbarten Aa. arcuatae vorhanden. Aus den Aa. Arcuatae gehen die **Aa. Corticale radiatae** (4) hervor, die zur Rinde laufen.

In der Rinde läuft das Blut über ein **Vas afferens** in den Glomerulus, wo Resorption und Rückresorption stattfinden, und verlässt diesen wieder über das **Vas efferens**. Das Vas efferens ist auch eine **Arteriole**, dort wird direkt Einfluss auf die Leistung der Niere genommen, da sie sich kontrahieren kann. Das immer noch sauerstoffreiche Blut versorgt dann gleich das Nierengewebe durch ein **zweites Kapillarnetz**. Ein Kapillarsystem, dass direkt aus den Vas efferentes hervorgeht, versorgt die rindennahen Gebiete, zur Versorgung der marknahen Gebiete gehen die Vas efferentes in die **Vas recta** (5) über, die im Nierenmark in ein Kapillarsystem übergeht.

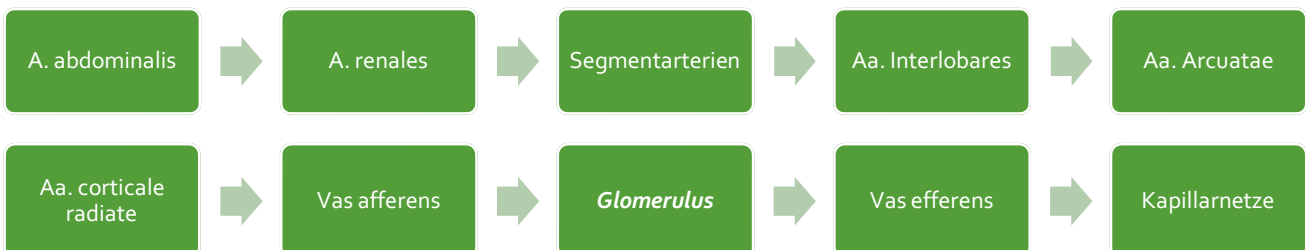


In das venöse System gelangt das Blut aus der Nierenrinde aus dem Kapillarsystem in die **Vv. Corticales radiatae**, diese münden in die **Vv. Arcuatae**. Das Blut aus dem Kapillarsystem des Nierenmarkes geht über die **Venulae rectae** in eine **V. arcuata**.

Die Vv. Arcuatae münden in die **Vv. Interlobares**, welche sich zu den **Segmentvenen** vereinigen und schließlich wieder durch Zusammenfluss die **V. renalis** bilden. Die V. renalis tritt am Hilum aus und mündet in die **V. cava inferior**.

Zusammenfassend:

Arteriell:



Venös:



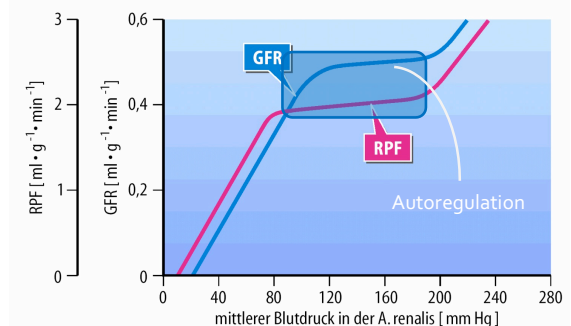
Die hohe Durchblutung der Niere (20-25% des HZV) wird für die Erzielung der hohen GFR benötigt, weniger für den Sauerstoffverbrauch, dieser ist in der Niere relativ gering.

Juxtaglomerulärer Apparat

Als **Autoregulation der Niere** bezeichnet man die Tatsache, dass der renale Plasmafluss (RPF) und somit auch die GFR bei einem Blutdruck von 80 – 180 mmHg **konstant** gehalten werden kann.

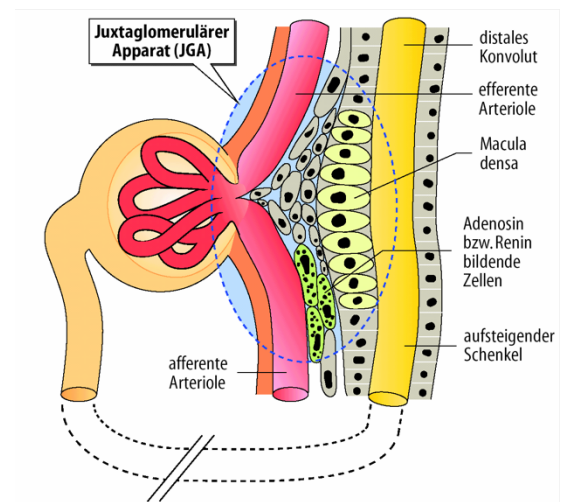
Die Autoregulation der Niere funktioniert nur bei einem mittleren arteriellen Druck von 80 – 180 mmHg:

- Bei zu *niedrigem* Blutdruck: Filtrationsdruck fällt so ab, dass die Urinproduktion abnimmt oder ganz ausfällt
- Bei zu *hohem* Blutdruck: Wird zu viel Glomerulusfiltrat produziert, sodass keine ausreichende Rückresorption mehr möglich ist → es werden große Mengen eines unzureichend konzentrierten Urins ausgeschieden.



Die Niere kann systemische Blutdruckschwankungen durch den **juxtaglomerulären Apparat** ausgleichen. Dieser besteht aus Polkissen, Macula densa und extraglomeruläre Mesangiumzellen. Er befindet sich an der Kontaktstelle zwischen Glomerulus und dickem aufsteigendem Teil der Henle-Schleife. Es ist eine Art „Kontrollstelle“, um den Blutdruck in den vas afferens dem – schon größtenteils konzentrierten - Harn anzupassen.

- **Macula densa** (Kontaktstelle zwischen Pars recta des distalen Tubulus und dem Glomerulus). Funktion: Messung der NaCl-Konzentration des Harns
- **Polkissen** (Aufzweigung der Vas afferens in die Glomerulusschlingen). Hier befinden sich Myoepithelzellen (= im Muskel liegende Epithelzellen; auch Juxtaglomeruläre Zellen genannt), welche das Hormon **Renin** sezernieren können (siehe unten)
- **Extraglomeruläre Mesangiumzellen**: zwischen Macula densa und den zu-/ abführenden Blutgefäßen



Welchen Einfluss Renin hat, wird im Abschnitt „Niere als Endokrines Organ“ erklärt.

Das Glomeruläre Filtersystem

Die Filtrationsbarriere zwischen Blut und Harn (Blut-Harn-Schranke) besteht aus **fenestriertem Endothel**, einer **kontinuierlichen Basalmembran** und der **Schlitzmembran der Podozyten**. Die Schlitzze zwischen den Fortsätzen der Podozyten werden von einer Schlitzmembran verschlossen. **Podozyten** steuern, wie groß die Poren sind, an denen die Flüssigkeit filtriert wird. Sie sind teilungsunfähig. Kleine Moleküle können diese Barriere passieren, große Moleküle (wie Erythrozyten, große Plasmabestandteile etc.) nicht.

Mesangiumzellen säubern den „Filter“ (Podozyten) durch Phagozytose, da sich dieser nicht regenerieren kann. Außerdem können sie sich kontrahieren, das Kapillarovolumen kann dadurch gesteuert werden (siehe „Juxtaglomerulärer Apparat“).

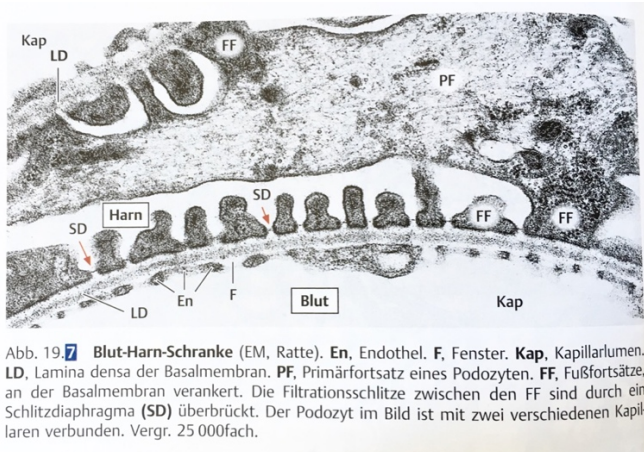
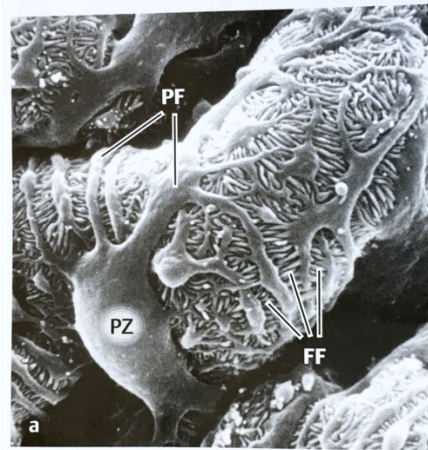


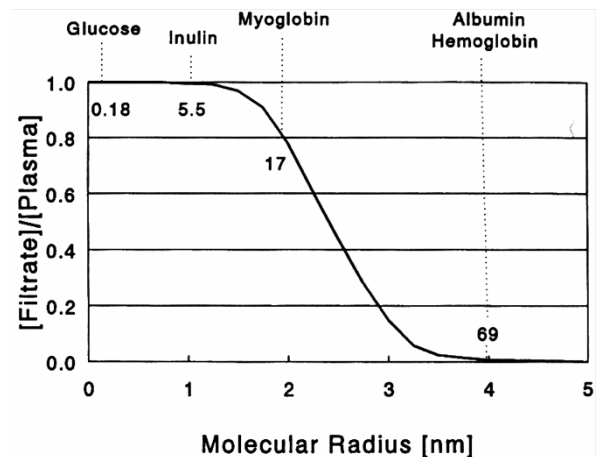
Abb. 19.7 Blut-Harn-Schranke (EM, Ratte). En, Endothel, F, Fenster, Kap, Kapillarlumen, LD, Lamina densa der Basalmembran, PF, Primärfortsatz eines Podozyten, FF, Fußfortsätze, an der Basalmembran verankert. Die Filtrationsschlitzze zwischen den FF sind durch ein Schlitzdiaphragma (SD) überbrückt. Der Podozyt im Bild ist mit zwei verschiedenen Kapillaren verbunden. Vergr. 25 000fach.



Filtration der Moleküle

Die **Größe** und **Ladung** von Molekülen beeinflusst, ob und wie ein Stoff an den Glomeruli filtriert wird. Außerdem noch die **Kontaktzeit**, die von der **Geschwindigkeit** der Glomerulusperfusion abhängt. Je kürzer die Zeit, desto weniger wird von dem Stoff filtriert.

Kleine Bestandteile werden abfiltriert (z.B. Wasser), große kommen nicht durch das fenestrierte Endothel durch (z.B. große Plasmaproteine wie Albumin).



Für **positiv** geladene Ionen ist das Passieren des Endothels ebenfalls kein Problem, dagegen kommen neutrale und negative Stoffe nicht immer durch.

Im **Primärharn** befinden sich Ionen und kleine Plasmamoleküle also aufgrund des osmotischen Drucks in gleicher Konzentration. Die treibende Kraft der Filtration ist der **effektive Filtrationsdruck (10 mmHg)**. Er lässt sich bestimmen aus dem glomerulären Blutdruck (50 mmHg), kolloidosmotische Druck (25 mmHg) und hydrostatischen Druck in der Bowman-Kapsel (15 mmHg): $\rightarrow 50 \text{ mmHg} - 25 \text{ mmHg} - 15 \text{ mmHg} = + 10 \text{ mmHg}$. Da der Druck konstant ist, hat er keine Auswirkung, ob ein Teilchen filtriert wird oder nicht.

Glomeruläre Filtrationsrate und Clearance

Die Leistung der Nieren lässt sich gut in der GFR, dem RPF und der Clearance darstellen:

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR): Glomerulusfiltratmenge, die beide Nieren pro Zeiteinheit erzeugen. Sie beträgt beim jungen Erwachsenen ca. **120 ml pro Minute**, also werden **pro 24 h etwa 180 Liter Blut gefiltert**.

Renaler Plasmafluss (RPF): bezeichnet die Menge an Blutplasma, das die Niere pro Zeiteinheit durchströmt. Normalerweise: **550 ml/min**

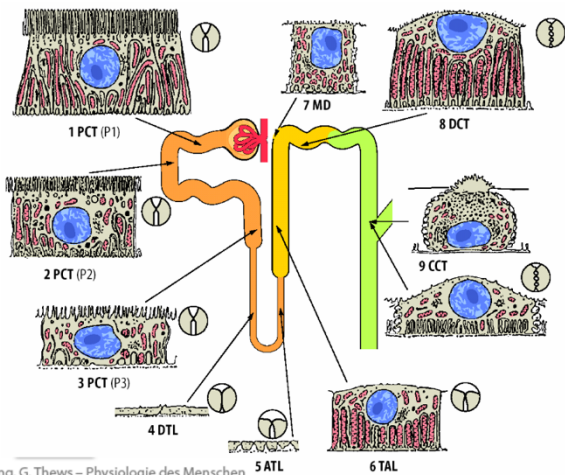
Clearance: Plasmavolumen pro Zeiteinheit, das von einem bestimmten Stoff geklärt wurde. Die Clearance wird in der Regel in ml/min angegeben. Die Clearance gibt also die Eliminierung (= Clearance) eines Stoffes aus dem Blutplasma an.

Zur Messung der GFR benutzt man entweder das **Inulin** oder **Kreatinin** als Indikatorsubstanz. Zweites befindet sich bereits im Körper und wird deswegen klinisch bevorzugt (schnelleres Ergebnis). Die RPF wird über das Paraaminohippurat (**PAH**) bestimmt.

Tubulus

Epithel des Tubulus

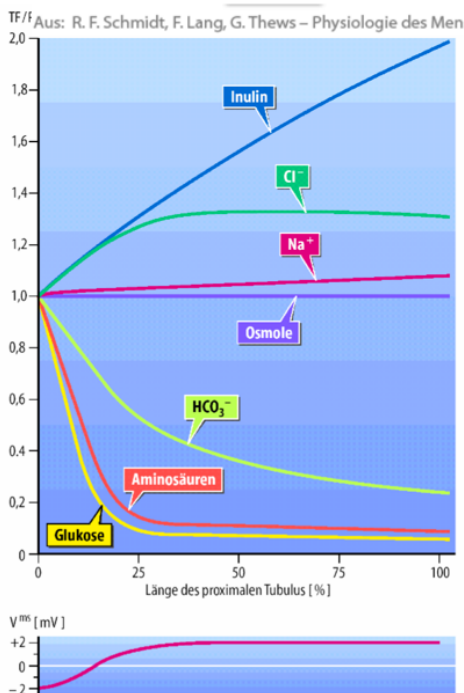
Das Epithel im Tubulussystem muss je nach Abschnitt unterschiedliche Voraussetzungen erfüllen und ist somit auch verschieden aufgebaut: Im proximalen Tubulus liegt hoher Bürstensaum mit **Mikrovilli** vor → starke Oberflächenvergrößerung → gute Resorption von Stoffen. Außerdem findet man viele **Mitochondrien**, die das ATP für die Na-K-Pumpen liefern. Die zu resorbierende Stoffmenge nimmt von proximal zu distal stark ab, daher verändert sich auch das Epithel (keine Mikrovilli mehr im distalen Teil).



F. Lang, G. Thews – Physiologie des Menschen

Die Wasserdurchlässigkeit der Henle-Schleife ist besonders interessant. Der *proximale* Teil ist sehr gut wasserdurchlässig, in Kombination mit der großen Oberfläche kann hier sehr viel Wasser und auch kleine Ionen resorbiert werden. Die Durchlässigkeit wird durch die Dichte der **Tight Junctions** zwischen den Epithelzellen bestimmt. In den *aufsteigenden* Teilen der Henle Schleife ist das Epithel wesentlich undurchlässiger, dadurch können viel höhere chemische Gradienten aufgebaut werden. Je länger die Henle Schleife ist, desto höher der osmotische Gradient. Siehe dazu auch „Wasserresorption“.

Filtrations- und Resorptionsleistung



Die Harnproduktion beginnt damit, dass in den Kapillarschlingen im Glomerulus durch den dort herrschenden Blutdruck ein wässriges Filtrat (**Glomerulusfiltrat**, oder auch **Primärharn**) genannt) in den Kapselraum zwischen parietalem und viszeralem Blatt der Bowman-Kapsel abgepresst wird.

Aus dem Kapselraum wird das Glomerulusfiltrat in das Tubulussystem geleitet, dort wird der Primärharn stark **konzentriert**. Es findet **Resorption** und **Sekretion** statt.

Resorption:

- **Anorganische Substanzen:** Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺
- **Organische Substanzen:** HCO₃⁻, Glucose, AS, Harnstoff, Harnsäure, Lactat, Vit. C, Peptide

Transzelluläre Sekretion:

- **Körpereigene Substanzen:** Harnsäure
- **Körperfremde Substanzen:** Penicillin, Diuretika

Zelluläre Sekretion: NH₃ (Ammoniak) und H⁺

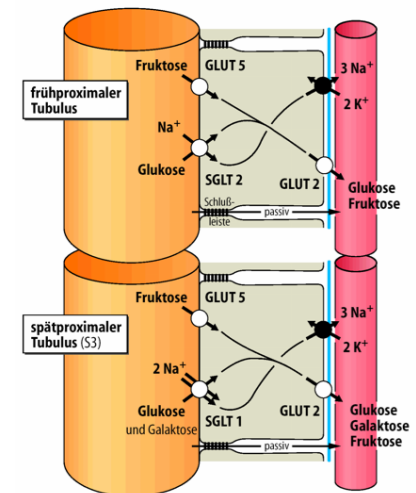
Bei Diabetikern bleibt Glucose vermehrt im Urin, da die Glucose nicht resorbiert werden kann und es kommt zum süßlichen Uringeschmack.

Als Motor der unterschiedlichen Transporte dient die **Na⁺-K⁺-ATPase**, welche zahlreich in der Tubulushäutchenmembran vorkommt. Durch sie entsteht ein *chemischer* und *elektrischer* Gradient, der nicht nur von Na⁺ und K⁺ selbst, sondern auch von andere Stoffe im **Symport** genutzt werden kann. Die ATPase befindet sich auf der Blutseite der Epithelzelle und pumpt 2K⁺ in die Zelle und 3Na⁺ heraus. Dadurch kann auf der luminalen Seite Na⁺ passiv in die Zelle strömen und z.B. als Symport andere Stoffe mitnehmen (z.B. Glukose, siehe unten).

Die Resorption der Stoffe wird in die einzelnen Tubulusabschnitte unterteilt:

Proximaler Tubulus: Hier findet die Massenrückresorption (der Großteil der Resorption) statt:

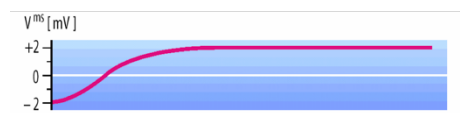
Rückresorption von Glukose: Die fast 100%ige Rückresorption von Glukose aus dem Primärharn ist von entscheidender Bedeutung (Energieträger des Körpers). Der sekundär-aktive **Na-Glukose-Symporter** (SGLT1 und 2) nutzt den in die Zelle gerichteten elektrochemischen Na⁺-Gradienten (siehe Bild rechts). Fruktose wird passiv über GLUT5 aufgenommen



Rückresorption von AS: Funktioniert auch wie bei Glukose über sekundär aktiven Symport. **Peptide** werden durch an den Mikrovilli befindlichen luminalen Peptidasen gespalten. Die Aufnahme erfolgt dann als AS.

Rückresorption von Bikarbonat: Protonen (H⁺) werden in den Tubulus abgegeben → reagieren mit Bicarbonationen zu H₂O und CO₂: $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Beide entstandenen Stoffe können frei durch die Zellmembran diffundieren, in der Zelle wird die Rückreaktion zu Bicarbonationen und Protonen durch die Carboanhydrase katalysiert. → Bicarbonat gelangt ins Blut, Proton kann wieder mit nächstem Bikarbonat im Tubulus binden. Der zweite Teil der Säure-Base-Haushaltsregulation findet im Sammelrohr statt (siehe „Sammelrohr“).

Rückresorption von Cl⁻: Am Anfang bleibt die Cl⁻-Resorption hinter der des Wassers zurück, deswegen steigt Konzentration von Cl⁻ über die des Plasmas. Mit der Länge des proximalen Tubulus entsteht ein lumen negatives transepitheliales Potenzial, da Stoffe an Na⁺ gebunden heraustransportiert werden. Dadurch kann Cl⁻ parazellulär (zwischen den Zellen) hindurchdiffundieren, es wird aus dem Lumen „verdrängt“. Mit der Zeit wird das transepitheliale Potenzial durch den Ausstrom von Cl⁻ wieder positiv.



Rückresorption von Natrium: Natrium wird in allen Segmenten (nicht nur im proximalen Tubulus) resorbiert. Die treibende Kraft ist dabei die Na-K-ATPase. Außerdem wird Na⁺ als Solvent Drug parazellulär transportiert. 65% des Natriums wird im proximalen Teil resorbiert.

Rückresorption von Calcium: 60% des Calciums wird im proximalen Tubulus passiv resorbiert.

Außerdem werden **Kationen** und **Anionen** sezerniert.

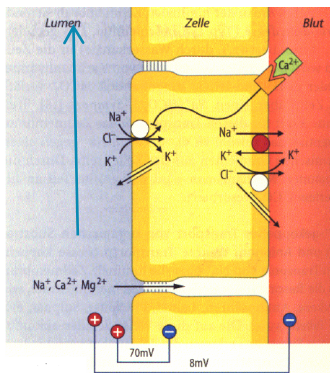
Solvent Drag: Durch die vielen Transporte entsteht eine Art *osmotischer Sog*, der von weiteren gelösten Teilchen genutzt wird, um parazellulär in die Zellen zu diffundieren.

Henle-Schleife

Weiterer Aufbau eines osmotischen Gradienten zur Harnkonzentrierung, je länger die Henle Schleife ist, desto größer wird der osmotische Gradient. Die Henle Schleife wird von einem peritubulären Kapillarnetz umgeben, das die rückresorbierten Stoffe wiederaufnimmt. Zur Funktion der Henle-Schleife siehe „Wasserresorption“. Hier wird vor allem im dicken aufsteigenden Teil Magnesium (70%) und Calcium (25%) resorbiert.

Intermediärtubulus

Weitere Rückresorption von Kationen und Wasser durch den osmotischen Gradienten, Rückresorption von Chlorid-Ionen findet über Chlorid – Kanäle statt.



Rückresorption von Natrium, Kalium und Chlorid:

$\text{Na}^+ - 2 \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ -Symporter transportieren Natrium, Kalium und Chlorid in die Zelle (Na^+ , Cl^- werden über Na-K-ATPase / Chlorid-Kanäle ins Blut resorbiert, Kalium geht über Kalium-Kanäle wieder in den Tubulus → Membran wird polarisiert

Parazellulärer Kationen – Transport: durch positives Lumen werden weitere Kationen ausgetrieben, z.B. Calcium-Ionen, Magnesium-Ionen werden nur hier resorbiert

Distaler Tubulus

Geringe Rückresorption, Feineinstellung der Urinzusammensetzung durch hormonelle Steuerung.

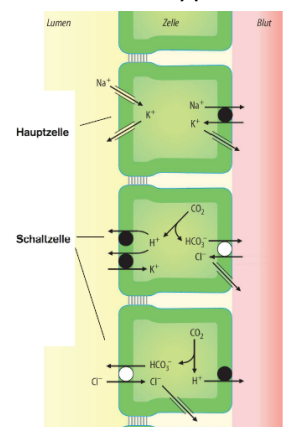
Rückresorption von Natrium und Calcium: werden über Natrium-Chlorid-Symporter und Calcium-Kanäle in die Zelle aufgenommen. Über Kalium-Kanäle gelangt das gleichzeitig aufgenommene Kalium ins Interstitium, sodass Na^+ kontinuierlich die Zelle über Na-K-ATPasen verlassen kann.

Sammelrohr

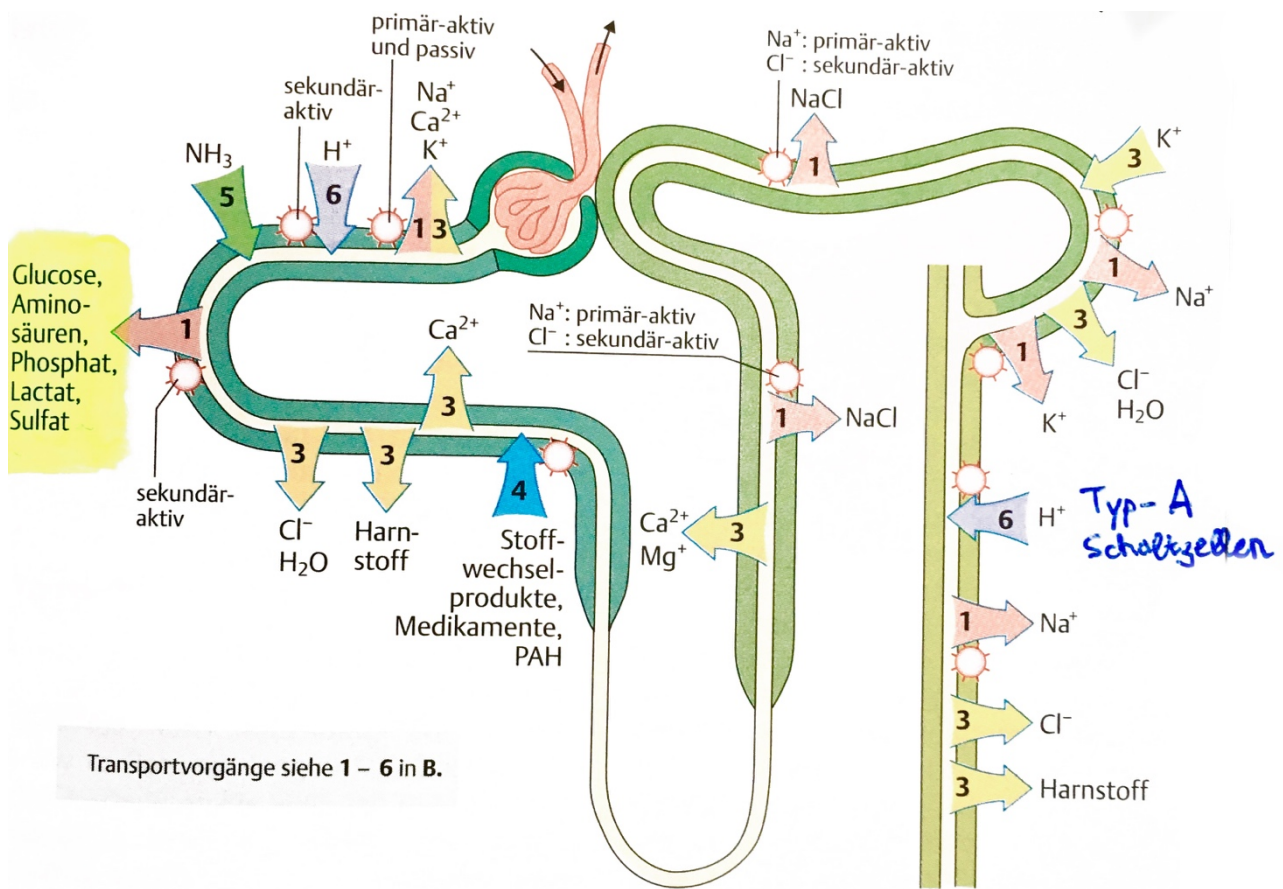
Charakteristisch für die letzten Abschnitte des Tubulussystems sind **Hauptzellen** und **Schaltzellen**. Die Schaltzellen werden hier beschrieben, da sie für den Stoffaustausch zuständig sind, die Hauptzellen dagegen werden im nächsten Abschnitt „Wasserresorption“ besprochen. Pro Tag wird 40-mal so viel Bikarbonat filtriert wie im Blut enthalten ist, somit muss dieses wieder resorbiert werden. Der erste Teil des Säure-Base-Haushaltregulation fand bereits im proximalen Tubulus statt (siehe „Proximaler Tubulus“), in den Schaltzellen findet jetzt der zweite Teil statt:

Schaltzellen: Sie sind für den **Säure-Base-Haushalt** verantwortlich, zwei unterschiedliche Typen:

- Typ A-Zellen: bei *Azidose* aktiv, Sekretion von Protonen. **Funktionsweise:** Protonen werden über Protonen-ATPasen aus der Zelle in das Tubulussystem transportiert. Im Tubulus reagieren Protonen mit Bicarbonationen → H_2O und CO_2 entstehen, die zurück in die Zelle diffundieren können. In der Zelle wird die Rückreaktion katalysiert → Bicarbonat wird durch Antiporter ins Blut transportiert → kann dort die Azidose ausgleichen.
- Typ B-Zellen: bei *Alkalose*, Sekretion von Bicarbonat. **Funktionsweise:** wie bei Typ A-Zellen, mit dem Unterschied, dass Protonen rückresorbiert werden und nicht Bicarbonationen.

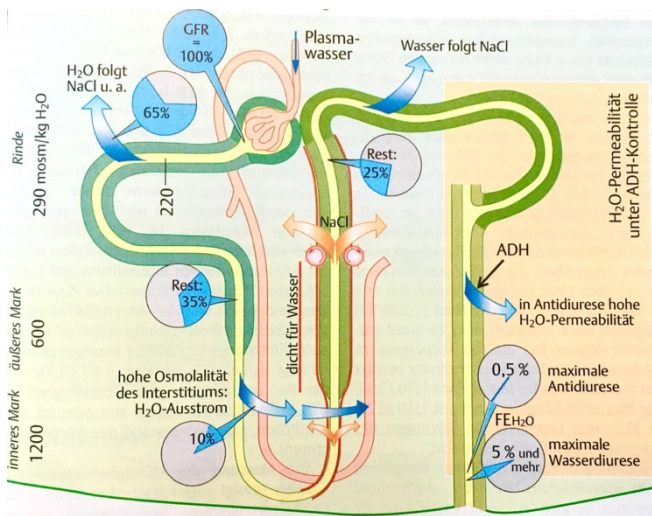


Übersicht der Resorption- und Sekretionsmechanismen im Tubulussystem:



Wasserresorption

Neben der Resorption bereits erwähnter Stoffen ist eine weitere Hauptaufgabe der Niere die **Regulierung des Wasserhaushaltes**. Dazu wird aus dem Primärharn Wasser resorbiert:



Pro Tag wird etwa 180 l Plasmaflüssigkeit in den Glomeruli abfiltriert, allerdings werden nur 0,5 – 2 l Harn pro Tag ausgeschieden.

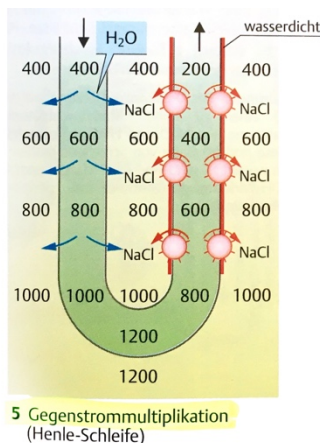
Links ist dargestellt, in welchen Abschnitten wieviel des Wassers resorbiert wird.

65% des Wassers wird im **proximalen Tubulus** resorbiert, der Harn enthält also noch 35%. Hier folgt H₂O aus osmotischen Gründen den resorbierten **Na⁺** und **Cl⁻** Teilchen. Es gelangt transzellulär und über Aquaporine aus dem Primärharn ins Interstitium.

Henle-Schleife

Weitere 10% Wasser verlassen den Harn in der Henle-Schleife, hier spielen zwei Prinzipien eine Rolle:

Gegenstrommultiplikator in der Henle-Schleife



Grundlegendes: der absteigende Teil der Henle-Schleife ist wasserdurchlässig, der aufsteigende wasserundurchlässig. Diese Eigenschaften sind für das Verständnis wichtig.

Die Erklärung fängt im aufsteigenden Teil an: Dort wird über Pumpen NaCl aktiv aus dem Harn herausbefördert (**Na-K-2Cl-Symportcarrier**), wodurch an der Papillenspitze (ganz unten) ein **kortikomedullärer Osmogradient** von **1200 mosm/kg H₂O** entsteht. Osmotisch würde Wasser folgen, was aber durch die Wasserundurchlässigkeit verhindert wird (im Bild durch die roten Striche dargestellt). Dafür verlässt im absteigenden Teil H₂O auf parazellulärem oder transzellulärem (Aquaporine) Weg den Primärharn, da hier eine Wasserdurchlässigkeit besteht.

Wasserdurchlässigkeit besteht.

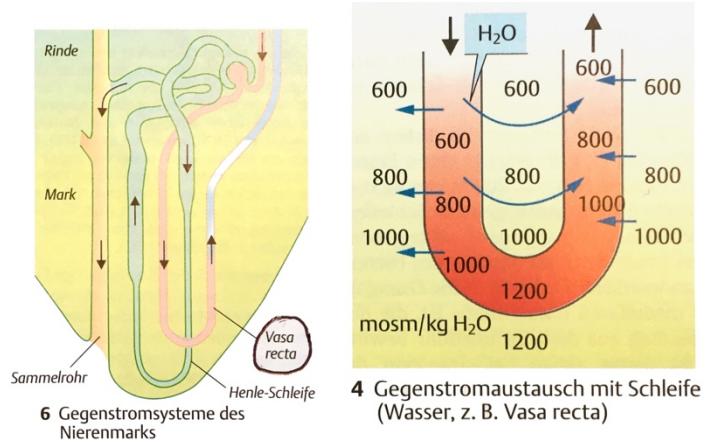
Schleifendiuretika wie Furosemid wirken auf den Na-K-2Cl-Symportcarrier hemmend. Dadurch wird weniger Wasser ins Interstitium abgegeben und die Harnkonzentration erhöht. Siehe „Diuretika“.

Gegenstromaustausch in den vasa recta

Die vasa recta führen vom Glomerulus in die tiefen Nierenmarkregionen (erstes Bild) und versorgen diese mit Blut. Sie unterstützen durch ihren Gegenstromaustausch indirekt die Harnkonzentration der Niere. Für die Konzentration ist ein **hochosmotisches** Milieu im Interstitium erforderlich, das durch „normalen“ Stoffaustausch der Blutgefäße zerstört werden würde. Wasser verlässt die Vasa recta im absteigenden Teil, wodurch das Blut genauso hochosmolar wird (**1200 mosm/kg H₂O**) wie

das Interstitium und diesen hohen Wert nicht „beeinflusst“. Das abgegebene Wasser nehmen die Vasa recta dann im aufsteigenden Teil wieder auf. Zudem nehmen sie auch das Wasser, das durch die Henle-Schleife ins Interstitium abgegeben wird (siehe oben) auf.

Besonderheit: Bei Hypertonie (>180 mmHg) funktionieren die vasa recta nicht mehr ordnungsgemäß, weil die juxtamedullären Nephronen nicht autoregulieren (die Gefäßweite dem Blutdruck anpassen). Der gesteigerte Durchfluss zerstört den Osmogradienten im Mark (normal bei 1200 mosm/kg H_2O) und so kann der Harn nicht mehr ausreichend konzentriert werden. Es kommt zur Diurese, also vermehrten Harnausscheidung.



Pars convoluta

Der Harn besitzt nach der Henle-Schleife noch 25% Wasser. Weitere 15-20% Wasser werden im pars convoluta passiv ausgeschieden, indem das Wasser **NaCl** folgt. Der Pars convoluta und das folgende Sammelrohr erlauben eine rasche **Anpassung** des Endharnvolumens an den **Bedarf**.

Sammelrohr

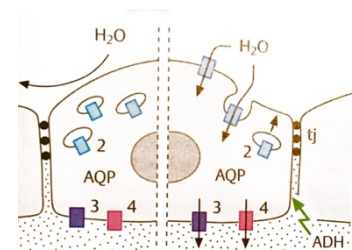
Nun verbleiben noch etwa 5% der glomerulären Wassermenge, die ins Sammelrohr gelangen. Hier findet unter hormonellem Einfluss die finale Einstellung der Harnkonzentration statt.

Hauptzellen:

- Na^+ -Resorption \rightarrow mehr Natrium soll zurückgewonnen werden.
- K^+ -Sekretion \rightarrow mehr Kalium kann ausgeschieden werden
- Wasserresorption: durch Einsetzen von **Aquaporinen** (Kanäle für H_2O) in die Zellmembran der sonst wasserdichten Hauptzellen kann der Harn weiter konzentriert werden
- Werden über das Hormon Aldosteron angeregt

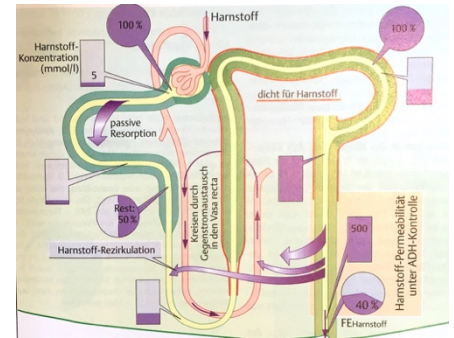
Zwei **Hormone** greifen am Sammelrohr ein:

- **ADH** (Anti-Diuretisches-Hormon): Wird bei erhöhter Osmolarität stimuliert. Regulation des Wasserhaushaltes durch vermehrte Wasserresorption, wenn ADH wirkt. Das **Peptidhormon** wird in der **Neurohypophyse** gebildet und aktiviert Aquaporinkanäle in der Sammelrohrmembran (siehe Bild rechts).
- **Aldosteron**: Steuerung der Hauptzellen, wird in der **Nebennierenrinde** gebildet. Führt ebenfalls zu einer erhöhten Wasseraufnahme und ist Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (siehe „Niere als endokrines Organ“).



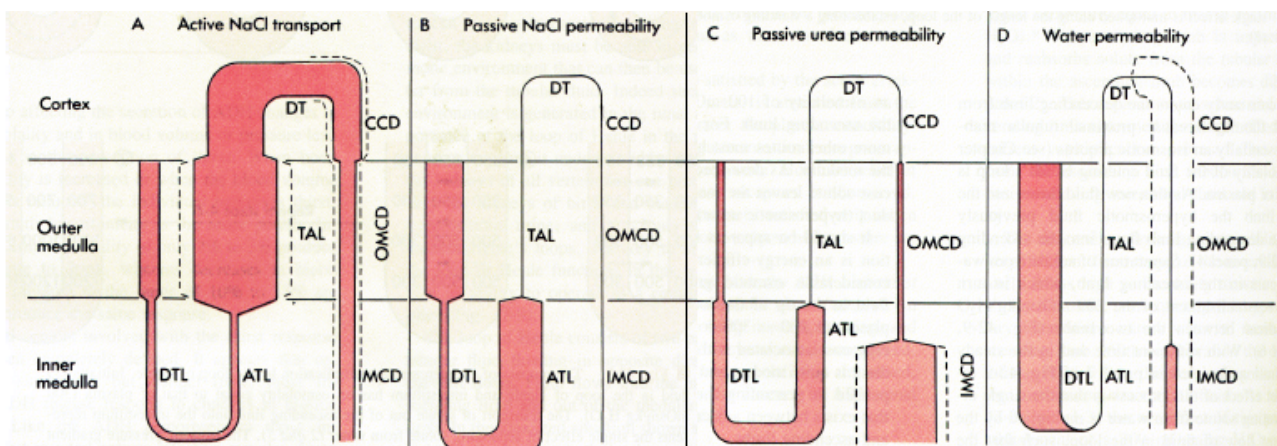
Harnstoff

Da Na^+ und Cl^- immer weiter resorbiert werden, sorgt am Ende fast nur noch der Harnstoff für die Osmolarität des Harns. 50% des Harnstoffs werden im proximalen Tubulus ausgeschieden, der Rest bleibt bis im Sammelrohr im Harn, da die Wände undurchlässig für ihn sind. Im Sammelrohr gelangt er durch Kanäle ins Interstitium und von dort aus in den absteigenden Teil der Henle-Schleife. Das ist die Harnstoff-Zirkulation. Trotzdem wird ein Teil des Harnstoffs auch im Harn ausgeschieden.



Übersicht

Dargestellt ist vier Mal der Verlauf des Tubulus. Jedes Mal werden die Orte der Resorption verschiedener Stoffe (NaCl aktiv, NaCl passiv, Harnstoff, Wasser) markiert. Eine große Fläche steht für viel Resorption, ein dünner schwarzer Strich für gar keine Resorption. Erklärbar sind die einzelnen Bilder mit den obigen Abschnitten. NaCl wird vor allem im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife resorbiert (1. Bild), sodass Wasser im absteigenden Teil austreten kann (4. Bild). Harnstoff wird überwiegend im Sammelrohr resorbiert, da die Wände ab der aufsteigenden Henle-Schleife für ihn undurchlässig sind.



DTL: Descending Thin Limb

ATL: Ascending Thin Limb

TAL: Thick Ascending Limb

DT: Distaler Tubulus

CCD: Kortikales Sammelrohr

OMD: Außermedulläres Sammelrohr

IMD: Innermedulläres Sammelrohr

(Abschnitt des Sammelrohrs in der Rinde)

(Abschnitt des Sammelrohrs im äußeren Mark)

(Abschnitt des Sammelrohrs im inneren Mark)

Harnwege

In **Nierenbecken**, **Ureter (Harnleiter)**, **Harnblase** und **Harnröhre** wird der Endharn transportiert oder bis zur Ausscheidung zwischengelagert, ohne dass sich die Zusammensetzung verändert. Jedes ist mit einem charakteristischen Übergangsepithel ausgestattet, das die darunterliegenden Gewebsschichten vor dem konzentrierten Harn schützt.

Die zwei Harnleiter haben jeweils eine Länge von 25-30cm und messen 4-7mm im Durchmesser. Sie verlaufen retroperitoneal an der hinteren Bauchwand und münden getrennt in die Harnblase.

Niere als endokrines Organ

Renin

Das Hormon **Renin** wird in den Polkissen des juxtaglomerulären Apparates gebildet. Es **steigert Blutdruck** und Blutvolumen, bei einer Minderdurchblutung der Niere, Natriummangel oder sympathischer Aktivität wird das Hormon vermehrt ausgeschüttet, umgekehrt senken hohe Natriumkonzentrationen und Angiotensin II die Reninsekretion.

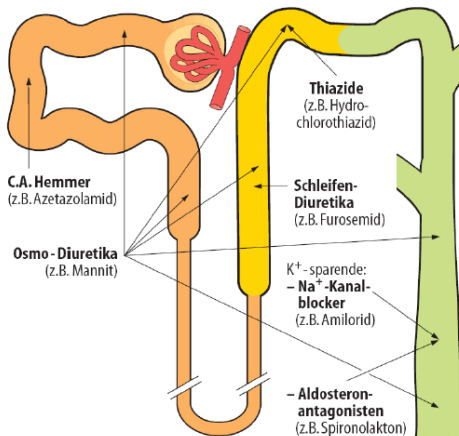
Das **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** ist für die Konstanthaltung von Blutdruck, Nierendurchblutung und Natriumhaushalt zuständig. Renin wird ins Blut sezerniert, wenn beispielsweise die Macula densa eine zu geringe Natriumkonzentration misst. Im Blut spaltet es vom Angiotensin einen Teil ab, das Angiotensin I, aus dem nach weiterer Spaltung das Hormon Angiotensin II entsteht. Angiotensin wirkt stark gefäßverengend, was den Blutdruck kurzzeitig erhöht und die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus ansteigen lässt. Desweiteren stimuliert es die Freisetzung von Aldosteron und Adiuretin, die durch eine gesteigerte Rückresorption von Natrium in der Niere das Blutvolumen und den Blutdruck erhöhen.



Erythropoetin

Auch **Erythropoetin (EPO)** wird in der Niere gebildet. Es ist ein Eiweißhormon, das bei zu niedrigem Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut vermehrt ausgeschüttet wird. Es steigert die Erythropoese (Neubildung von neuen Erythrozyten im Knochenmark), wodurch mehr Sauerstoff transportiert werden kann.

Diuretika



Diuretika sind Medikamente, die eine **Diurese** auslösen, also eine erhöhte Urinausscheidung.

Bei **Diuretika**: Kontrolle der Na⁺ Werte im Blut erforderlich, da Na⁺ runter geht. Gefahr der Herzrhythmusstörungen.

Schleifendiuretika: Sind zum Beispiel Lasix/Furosemid. Sie wirken hemmend auf den Na-K-2Cl-Symportcarrier. Dadurch wird weniger Wasser ins Interstitium abgegeben, das Wasser wird aus dem Körper „ausgeschwemmt“.

Pathologie

Nierenstenose

Der Blutdruck ist eigentlich normal, jedoch sorgt eine Stenose der vas afferens für einen erniedrigten Blutdruck, dadurch kommt wenig Blut kommt bei der Niere an -> Niere produziert Renin -> Blutdruck steigt.

Diabetes insipidus

Wenn der Stoff oder die Rezeptoren für ADH fehlt, kommt es zum Diabetes insipidus. Patienten haben eine Harnflut von 10-20 Litern *täglich*.

Allgemein (Wiederholung)

Benigne Tumore:

Verdrängend wachsend. Kapsel drumrum, deswegen oft Kugelförmig. Deswegen auch ausschälbar

Maligne Tumore:

Infiltrierendes Wachstum. Metastasierend (Hämatogen=Blutbahn; Lymphogen (Lymphgefäße, Lymphknoten)).

Nierenzellkarzinom

Tumore in der Niere entstehen durch Entzündung im Glomerulus (**Glomeruläre Nephritis**). Die Entzündung breitet sich auf das Tubulussystem aus. Das Nierenzellkarzinom ist der *häufigste* bösartige Nierentumor. Es ist ein **Adenokarzinom**, betrifft also das Drüsen-/Zylinderepithel des Tubulussystems. Von den Unterarten macht 70% das klarzellige NCC (Nierenzellkarzinom) aus. Durch die starke Durchblutung der Niere sind NCC besonders gefährlich, da sie schnell und weit **metastasieren**.

Symptome:

- ➔ Klassische **Trias** (3 Symptome, die miteinander auftreten) (60%): *Hämaturie* (Blut in den Harnwegen), *Schmerzen*, *Flankenmasse*
- ➔ Systematisch (40%): *Gewichtsverlust*, *Fieber*
- ➔ CUP-Syndrom (Cancer of unknown Primary): Primärtumor erst sekundär über Metastase entdeckt

Mesenchymaler Tumor

Sarkom = ein bösartiger mesenchymaler Tumor.

Bezeichnung je nachdem, welche Zellen betroffen sind:

- Von **Fibroblasten**: **Fibrosarkom**
- Von **Fettgewebe**: **Liposarkom**
- Von **glatter Muskulatur**: **Laiomyosarkom**
- Von **quergestreifter Muskulatur**: **Rhaptomyosarkom**

DIALYSE

NIERENERSATZVERFAHREN

Niereninsuffizienz

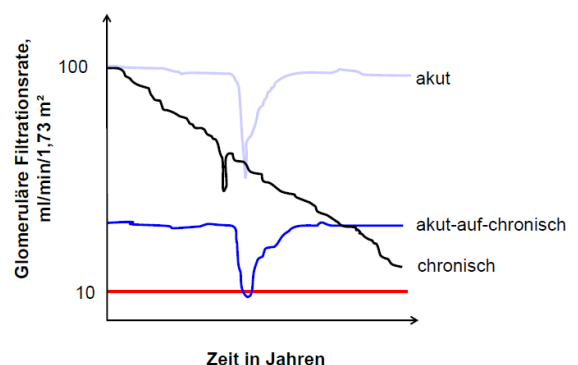
Abnahme der Nierenfunktion. Unter ca. 10% Nierenfunktion wird es lebensgefährlich. Nierentransplantationen können nicht immer durchgeführt werden und oft ist die Wartezeit auf ein passendes Organ zu lange. Niereninsuffizienz kann mithilfe einer Dialyse ausgeglichen werden.

Merkmale:

- Abnahme der GFR
- Anstieg der Konzentration der harnpflichtigen Substanzen in der Niere
- Hypervolämie: Volumenerhöhung des sich im Kreislauf befindlichen Blutes)
- Elektrolytentgleisung: Hyperkaliämie (zu hohe Kalium-Konzentration → weniger negatives Ruhepotential → Na-Kanal-Funktion gestört)
- Azidose (Störung des Säure-Basen – Haushalts: Absinken des pH-Werts im Blut unter 7,3)

Einteilung nach der zeitlichen Abfolge:

- **Akut:** Plötzliche Abnahme der GFR innerhalb von 48h
- **Chronisch:** Langsam fortschreitende Abnahme der Nierenfunktion über Jahre
- **Akut-auf-chronisch:** Akute Verschlechterung einer chronisch eingeschränkten Nierenfunktion



Dialyse

Bei einer Dialyse diffundieren Giftstoffe in ein sauberes Dialysat. Dadurch kann das Nierenbecken wieder gereinigt werden. Der Stoffaustausch findet durch eine **semipermeable Membran** statt. Es muss etwa 3 bis 4 Mal in der Woche dialysiert werden. Unterschieden wird zwischen **Hämodialyse** und **Peritonealdialyse**. In etwa 71% der Fälle wird eine Hämodialyse angewandt, nur in 4% der Fälle eine Peritonealdialyse. In 25% kann eine Niere transplantiert werden.

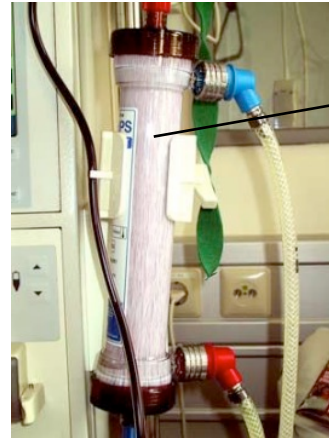
Indikationen zur Dialyse

Indikationen zur Dialyse ist immer Nierenversagen, ob akut oder chronisch. Ein Nierenversagen liegt vor, wenn die GFR unter 10 ml/min/1,73m² liegt. Folgende Krankheitsbilder können mit dem Nierenversagen auftreten: **Urämie** (eine Kontamination des Blutes mit harnpflichtigen Stoffen), die Perikarditis, Enzephalopathie/Koma oder Fötus zur Folge haben kann. Ebenso kann eine **Überwässerung** mit Blutdruckentgleisung und/oder **Lungenödem** auftreten, sowie **Hyperkaliämie** oder **Azidose**.

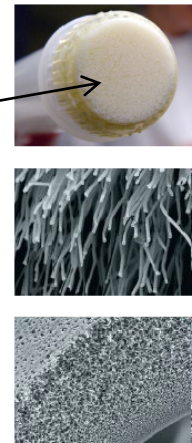
Hämodialyse (HD)



Patient an Dialysegerät



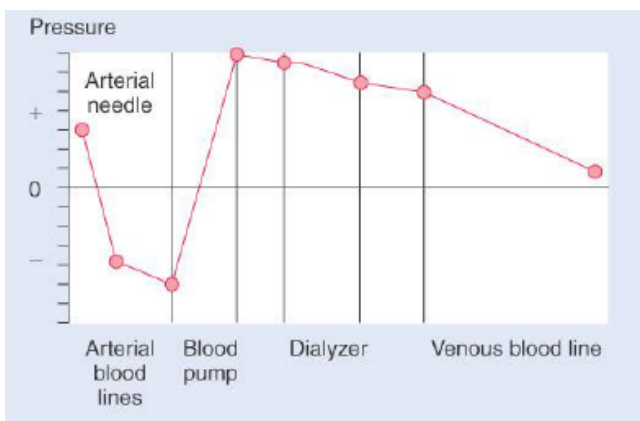
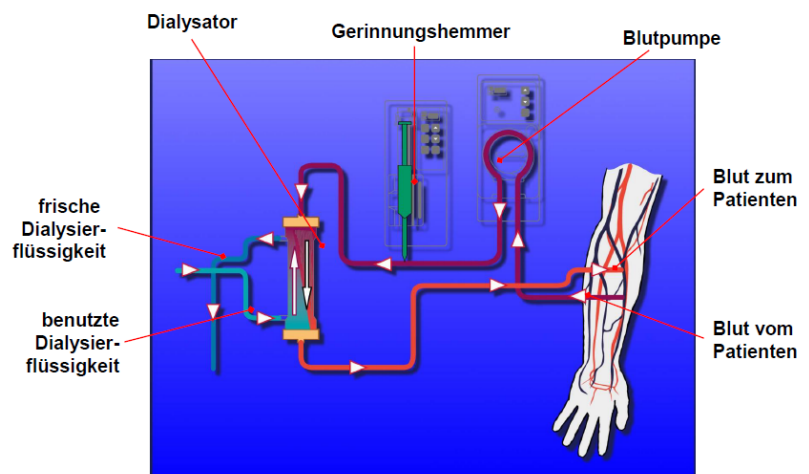
Dialysator



Materialien

Eine Pumpe in der Dialysemaschine erzeugt einen Unterdruck und saugt dadurch arterielles Blut in die Maschine. Bevor das Blut dialysiert wird, wird dem Blut ein Gerinnungshemmender Stoff (meist Heparin) zugesetzt.

Im Dialysator wird das Blut gefiltert durch einen osmotischen Druck, der aufgrund verschiedener Konzentrationen an harnpflichtigen Stoffen von Blut und Dialysat entsteht. Somit wird das Blut von unerwünschten Stoffen gereinigt, da diese durch die Membran diffundieren, bis es zu einem Stoffausgleich kommt. Ebenso kann durch gezieltes Erhöhen von Drücken auf einer Seite der Membran nachgeholfen werden, um die Filtration zu unterstützen.

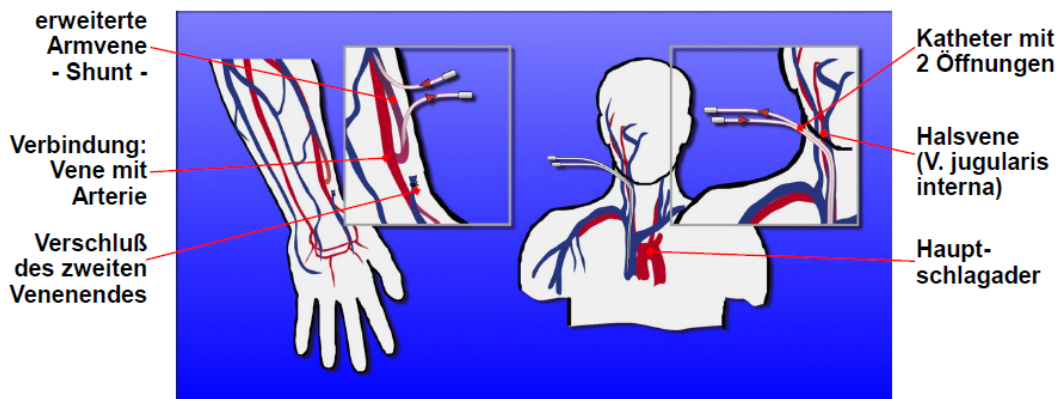


Das Blut des Patienten lässt sich auch mit fehlenden Stoffen anreichern durch eine bestimmte Zusammensetzung des Dialysats. Es werden also schädliche Stoffe entfernt und die gewünschten Stoffe wieder hinzugefügt.

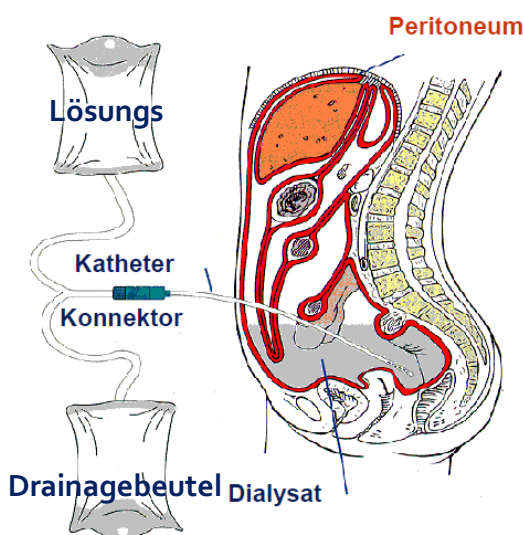
Nach der Reinigung des Blutes im Dialysator wird das Blut wieder mit hohem Druck in die Venen des Patienten gepumpt. Das verbrauchte Dialysat wird weggeschüttet.

Gefäßzugänge

Dialyse-Shunts: Durch die häufigen Einstiche, die bei der Hämodialyse erforderlich sind, werden die Gefäßwände der Blutgefäße geschädigt. Indem man einen „Kurzschluss“ (Dialyse-Shunt) zwischen Arterie und Vene künstlich erzeugt, kann man erreichen, dass Blut aus der Arterie in einem für die Vene ungewohnt hohen Blutdruck strömt. Die Gefäßwand der Vene passt sich an und verdickt sich. Somit ist sie verträglicher für die vielen Anstiche. Bis die Gefäßwand der Vene eine ausreichende Dicke erreicht hat, wird die Dialyse über einen Katheter durchgeführt, der meist am Hals des Patienten angelegt wird.



Peritonealdialyse (PD)

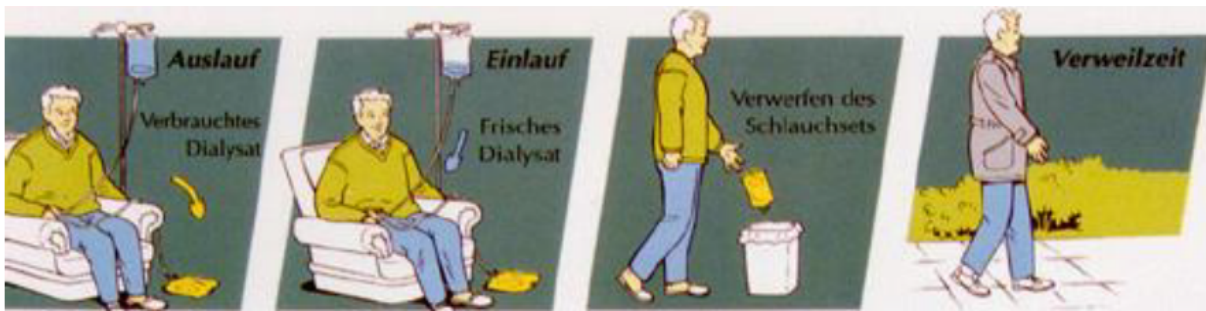


Die Peritonealdialyse erfolgt mit dem Peritoneum (Bauchfell) als Dialysemembran. Dabei wird das Dialysat in die Bauchhöhle eingelassen, das die ausscheidungspflichtigen Stoffwechselprodukte aufnimmt. Zwischen Bauchhöhle und Blutgefäßen entsteht so ein osmotischer Gradient durch die unterschiedlichen Konzentrationen von Stoffen in der Blutbahn und Bauchhöhle. Somit können verschiedene Stoffe durch das Peritoneum als semipermeable Membran aus dem Blut zu dem Dialysat und umgekehrt diffundieren.

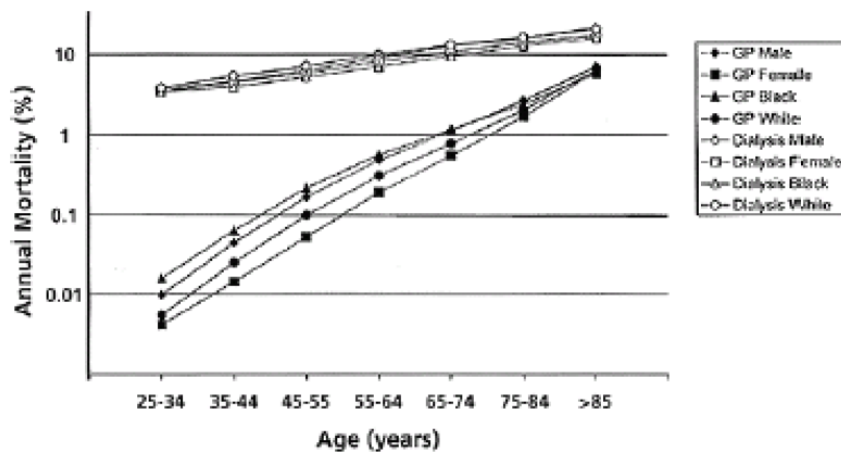
Unterschiede zur Hämodialyse sind, dass die Ausscheidung von Harnstoff und Kreatinin geringer ist, sowie eine vermehrte Ausscheidung von Proteinen über das Peritoneum stattfindet. Daher muss eine Peritonealdialyse täglich erfolgen. Außerdem muss ein Kathetersystem implantiert werden, um einen kontinuierlichen Zugang zur Bauchhöhle zu schaffen. Dieser birgt ein nicht zu unterschätzendes Risiko für Infektionen.

Es gibt verschiedene Varianten der Peritonealdialyse. Bei der CAPD (kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse) ist der Bauchraum ständig mit Dialysat gefüllt. Dieses wird 4-5 mal am Tag

gewechselt. Bei der *APD* (apparativen Peritonealdialyse) übernimmt ein Gerät, das an den Katheter angeschlossen wird den Wechsel des Dialysats.



Mortalität bei Dialysepatienten



GP = General Population

ENDOKRINE ORGANE

ANATOMIE | PHYSIOLOGIE | PATHOLOGIE

Übersicht

Unter Endokrinen Organen versteht man Organe, welche durch **endokrine Sekretion** von **Hormonen** die Steuerung komplexer Körperfunktionen vollziehen. Zu diesen Organen gehört:

- Schilddrüse und Nebenschilddrüse
- Hypothalamus und Hypophyse (Neuro- und Adenohypophyse)
- Nebenniere

Auch andere Organe wie die Niere und Pankreas haben endokrine Anteile (EPO bzw. Insulin/Glukagon), zählen aber aufgrund ihrer überwiegend exokrinen Funktion nicht zu den endokrinen Organen, sondern zum **diffusem endokrinen System**.

Hormone

Funktion:

- Kommunikation von Zellen und Organsystemen
- Steuerung von Stressreaktionen (Adrenerges System)
- Steuerung von Gewebeaufbau und -abbau (Knochen- und Fettmetabolismus) → **Wachstumsfaktoren**
- Beeinflussung des Immunsystems (Thymus) → **Zytokine**
- Homöostase von Körperparametern (Blutzucker)

Arten der hormonellen Kommunikation:

- **Autokrin** (z.B. Adrenalin)
- **Parakrin** (z.B. Histamin)
- Endokrin
- Neurosekretion
- Synaptisch (Neurokrin)
- Second Messenger (Intrazelluläre „zweite“ Botenstoffe)

Der Unterschied zwischen Hormonen und Neurotransmittern liegt darin, dass erstere größerer Körperteile zeitgleich abdecken können, Neurotransmitter wirken „spezieller“.

Unter **Gewebshormonen** versteht man diejenigen Hormone, die in der Nähe der produzierenden Zellen wirken.

Prinzipien der Signaltransduktion

Zu den **primären** Signalen zählen:

1. **Chemische Signale: Hormone**

- **Peptidhormone/Proteohormone:** Größte Klasse, 3-190 AS, **Hydrophil**. Peptidsynthese des Prähormons, Speicherung in Sekretgranula, bei Bedarf enzymatischer Umbau. Beispiel: Insulin
- **Aminhormone** (= Tyrosinabkömmlinge): Besitzen eine Aminogruppe, deutlich kleiner als Peptidhormone, **Hydrophil/Hydrophob**. Entstehen durch enzymatischen Umbau von Thyreoglobulin. Beispiel: Katecholamine (Adrenalin), Schilddrüsenhormone T₃/T₄
- **Steroidhormone:** Enzymatisch aus *Cholesterin*, auch deutlich kleiner als Peptidhormone, **Hydrophob**. Beispiel: Cortisol, Aldosteron, Testosteron, Östrogen etc.

Hydrophile Hormone gelangen nicht in die Zellen, da Phospholipiddoppelschicht hydrophob. Die hydrophoben können ohne Kanäle in die Zelle gelangen.

2. **Chemische Signale: Chemotaxis.** Darunter versteht man die gerichtete Bewegung, die durch das Vorhandensein eines Stoffes entsteht. Der Stoff wirkt sozusagen „magnetisch anziehen“
3. **Physikalische Signale: Licht, Wärmestrahlung.** Zum Beispiel: Rhodopsinzerfall im Auge
4. **Physikalische Signale: Schwingungen.** Zum Beispiel Schallrezeptoren im Auge

Außerdem gibt es noch **sekundäre** Signale, die durch Hormone oder andere Veränderungen stimuliert werden. Dazu zählen vor allem die **second messenger**:

- **Zyklische Nukleotide**
 - **cAMP** (Adrenalin, Glukagon) -> Herzfrequenz und Glykogenabbau
 - **cGMP** (Sehvorgang)
- **Ca²⁺: Depolarisation → Insulinausschüttung**

Auch **Rezeptoren** gehören zum Signaltransduktionsvorgang:

- **Membranrezeptoren:** Weiterleitung des Signales über second messenger oder Phosphorylierung. → **Schnell, kurzfristige** Effekte. Sehr **starke** Verstärkung.
- **Intrazelluläre, zytoplasmatische** Rezeptoren: Transkriptionsfaktoren (→ Herstellung der mRNA wird induziert). → Dauert **lange**, diese Hormone sorgen also für eine **langfristige** Wirkung
- **Intrazelluläre, nukleäre** Rezeptoren: Transkriptionsfaktoren. Besitzen 3 Domänen: Transkriptionsaktivierung, DNA-Bindung, Hormon-Bindung

Ausgedrückt wird die Rezeptorbindung in der **Rezeptorgleichung**, die aus...

- Gebundener Anteil
- Freier Anteil
- Gesamtrezeptorzahl
- Konstante

...besteht.

Zelluläre Wirkung von Hormonen

- Stoffwechsel. Beispiel: Glukosefreisetzung (aus Glukagon)
- Differenzierung: EPO
- Apoptose: Apoptose der Immunzellen
- Zellteilung
- Seneszens (permanenter Stopp des Zellwachstums)

Übersicht

Hormon	Bildungsort	Wirkung
TRH	Hypothalamus	Releasing Hormon (TSH)
TSH	Adenohypophyse	Synthese von T ₃ und T ₄ in der Schilddrüse
ADH	Hypothalamus	Wasserresorption
GH: Somatotropin	Adenohypophyse	Wachstum, Stoffwechsel
T ₃ (Triiodthyryn)	Schilddrüse	Stoffwechsel
Insulin und Glukagon	Pankreas	Glukoseregulierung
Cortisol	Nebennierenrinde	Stresshormon
Adrenalin	Nebennierenmark	Sympatikus
Testosteron	Hoden	Männliches Sexualhormon
Östrogen	Eierstock	Weibliches Sexualhormon

Hormontransport

Hormon	Transport	Halbwertszeit	Nachweis
Peptidhormon	Meist frei	Minuten – Stunden	ELISA, früher RIA (radioaktiv, siehe unten)
Catecholamine	Meist frei	Sekunden – Minuten	HPLC
Schilddrüsenhormone	An Transportproteine	Tage	Chemilumineszenz-Immunoassay
Steroidhormone	An Transportproteine	Stunden-Tage	Chemilumineszenz-Immunoassay

Hormonabbau

Die **Synthese** findet wie unter „Prinzipien der Signaltransduktion“ beschrieben zunächst als Prähormone (Vorläuferhormon) statt. Bei Bedarf kann so das gewünschte Hormon durch enzymatischen Umbau des Prähormons sezerniert werden.

Der **Abbau** findet wie folgt statt:

Hormon	Abbau
Peptidhormon	Proteolyse in Plasma und Niere, Abbau durch Enzyme nach Bindung an Rezeptor (Rezeptor-gesteuerte Endozytose; Beispiel: Insulin)
Catecholamine	Enzymatischer Abbau
Schilddrüsenhormone	Abbau in der Leber und Niere durch Deiodierung und Sulfatierung (-> Wasserlöslicher)
Steroidhormone	Abbau in der Leber und Niere durch Sulfatierung, Glukoronidierung

Hypothalamus-Hypophyse (Glandula pituitaria)

(= Hirnanhangsdrüse). Ist eine erbsengroße Drüse, die direkt **unterhalb des Hypothalamus**, mit welchem sie über den Hypophysenstiel verbunden ist, liegt. Sie sezerniert Hormone, die Einfluss auf Wasserhaushalt, Nahrungsaufnahme, Temperatur, Sexualverhalten, Wehen usw. haben.

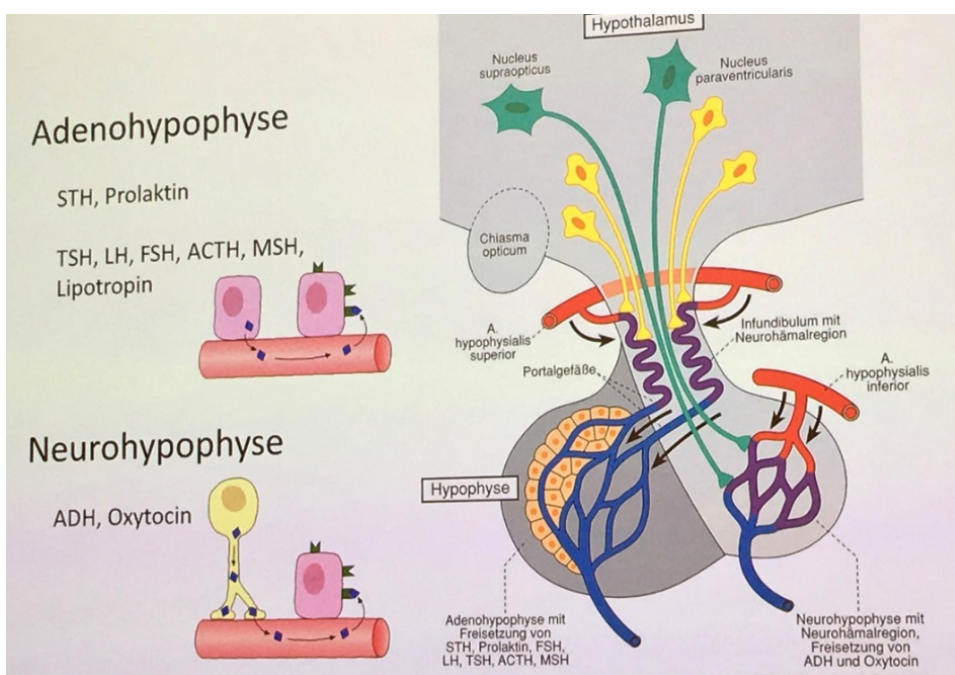
Die Hypophyse besteht aus **zwei** Systemen, die unterschiedliche Hormone synthetisieren und freisetzen: Die Adeno- und Neurohypophyse.

Übersicht

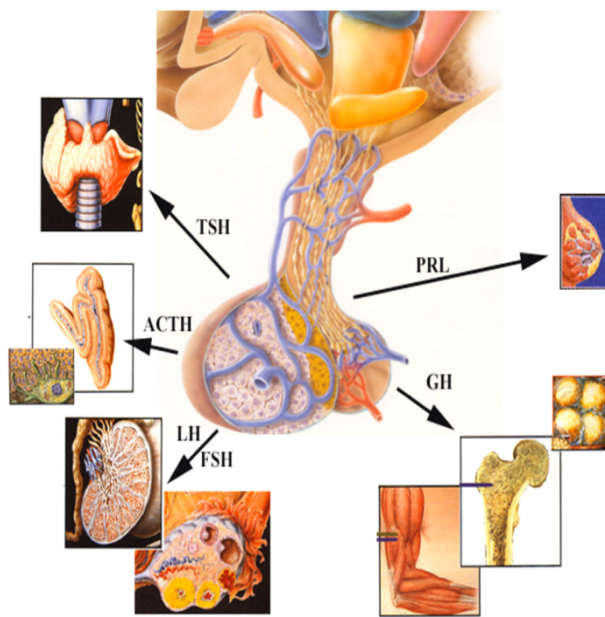
Der Ablauf ist also:



Signale (elektrische und hormonelle) aus dem Hypothalamus steuern die Hypophyse.



Adenohypophyse (Vorderlappen)



Embryonale Entwicklung aus der Rathke-Tasche. **Realising-Hormone (TRH)** aus dem Hypothalamus gelangen über ein kurzes **Pfortadersystem** zur danebenliegenden Adenohypophyse und induzieren dort die Freisetzung folgender Hormone:

- Wachstumshormon (somatotrophes Hormon → **STH/GH**)
- **Prolaktin/PRL**: stimuliert Wachstum und Milchproduktion der Brustdrüsen
- **Glandotrope**: regulieren Hormonbildung in den endokrinen Drüsen (!)
 - **ACTH** (adrenokortikotropes Hormon):
 - Steuerung der Nebennierenrinde
 - **TSH** (Thyreostimulierendes Hormon):
 - Steuerung der Schilddrüse → Stimulation der T₃/T₄ Ausschüttung ins Blut
 - **FSH** (Follikelstimulierendes Hormon):
 - Stimulation von Wachstum und Östrogensekretion (Frau) oder Spermatogenese (Mann)
 - Die Freisetzung wird durch das im Hypothalamus freigesetzte Hormon GnRH ausgelöst, GnRH wird durch die Sekretion von FSH gehemmt
 - **LH** (Luteinisierendes Hormon):
 - Stimulation von Androgenen / Östrogen in den Keimdrüsen (Gonaden)
 - Die Freisetzung wird durch das im Hypothalamus freigesetzte Hormon GnRH ausgelöst, GnRH wird durch die Sekretion von LH gehemmt

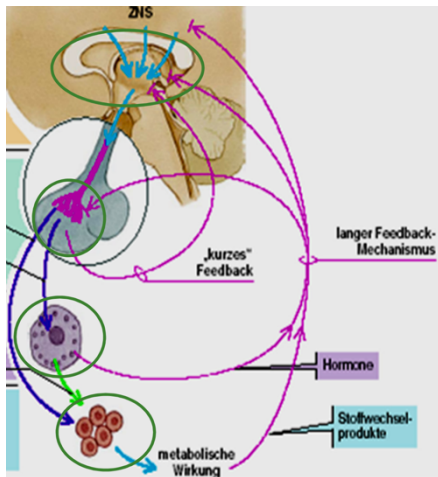
Hoher LH-Wert ist Zeichen für Eisprung

Neurohypophyse (Hinterlappen)

Embryonale Entwicklung aus dem **Diencephalon** (Zwischenhirn). Aus dem Hypothalamus gelangen die beiden **Hormone** ADH (Nucleus supraopticus) und Oxytocin (Nucleus paraventricularis) über **neuronale Signale** in die Neurohypophyse und werden dort ins Blut abgegeben. Sie bildet also keine Hormone selbst, sondern speichert sie aus dem Hypothalamus und setzt sie frei.

- **ADH** (= Vasopressin; **antidiuretisches Hormon**): Konzentrierung des Urins in der Niere (V₂-Rezeptoren) und Vasokonstriktion (V₁-Rezeptoren)
- **Oxytocin**: Wehenauslösend, durch Stimulation der glatten Uterusmuskulatur. Milchabgabe in der Brustdrüse

Regulation



Feedbackschleife:

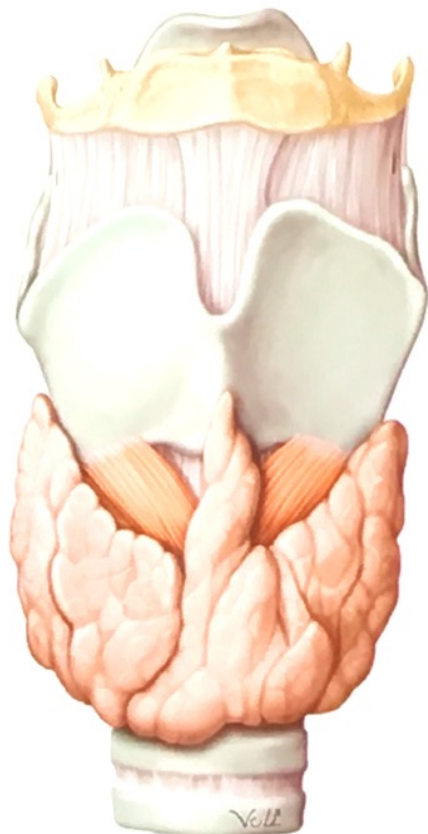
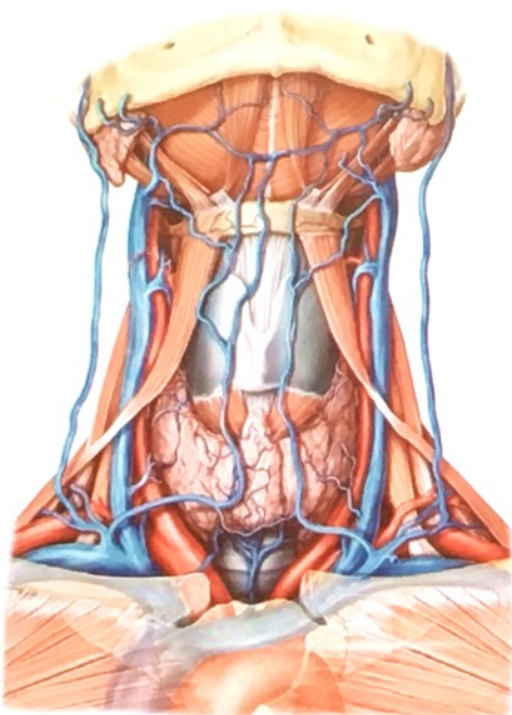
Die Antwort auf ein Signal wird dem Signalgeber (hier: Hypophyse und Hypothalamus) zurückgemeldet.

Periphere Drüsen auf Hypothalamus oder Hypophyse: **Lange** Feedbackschleife

Hypophyse auf Hypothalamus: **Kurze** Feedbackschleife.

Schilddrüse (Glandula thyroidea)

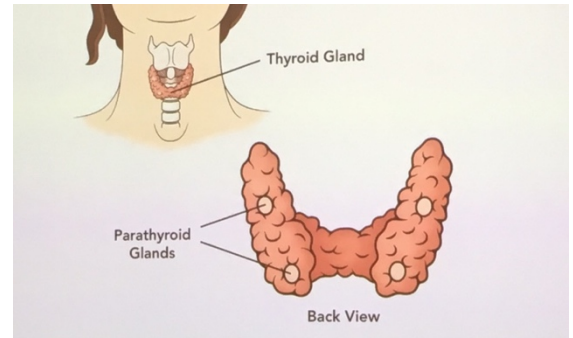
Die Schilddrüse ist ein lebenswichtiges Organ, das sich *unterhalb* des Schildknorpels und auf dem Ringkorpel befindet. Sie ist von einer aus zwei Schichten bestehenden Kapsel (Capsula fibrosa) umgeben, die dorsal mit dem Gewebe von Oesophagus und Trachea verbunden ist. Die zwei **Seitenlappen** sind über den **Isthmus** miteinander verbunden.



Zudem gibt es noch zwei obere und zwei untere Nebenschilddrüsen, die linsenförmige Gestalt haben und 25-50g wiegen.

Funktion

Das Parenchym ist in Läppchen gegliedert und beinhaltet bläschenförmige Strukturen, die **Follikel**. Schilddrüsenfollikel sind epithelial begrenzte Hohlraumstrukturen, die die Funktion der **Synthese** und **Speicherung** von lipophilen Schilddrüsenhormonen hat. In ihrem Lumen (Kolloid) werden die jodhaltigen Hormone **T₃** und **T₄** gespeichert und bei Bedarf ins Blut freigesetzt.



Folgende Hormone werden sezerniert:

Schilddrüse:

- **Calzitonin** (senkt den Calciumspiegel)
- **Thyroxin** (T₄)
- **Trijodthyronin** (T₃)

Nebenschilddrüse:

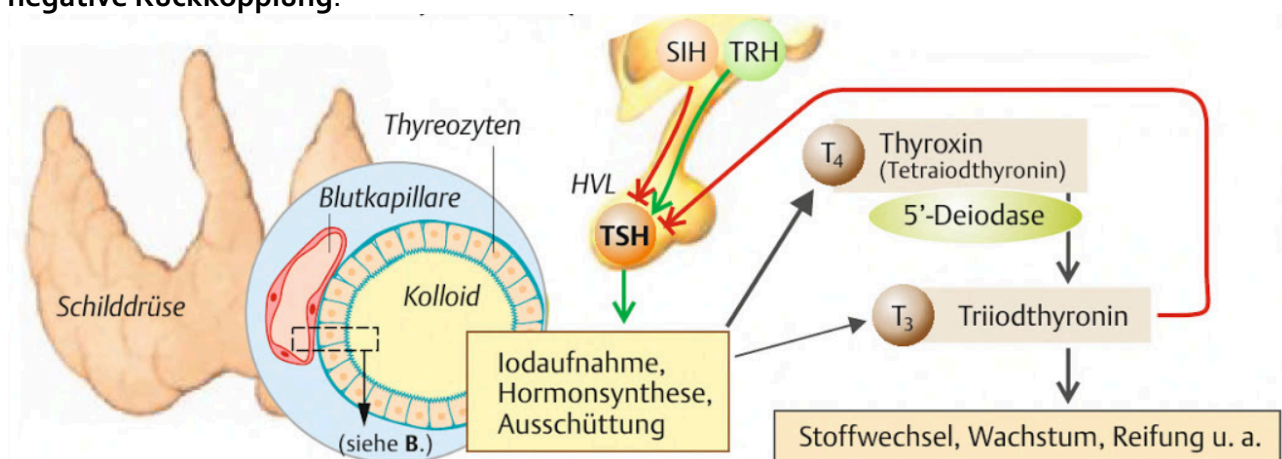
- **Parathormon** (hebt den Calciumspiegel im Blut)

→ **Blutcalciumspiegel** wird von Calcetonin (Schilddrüse) und Parathormon (Nebenschilddrüse) reguliert.

Regulation

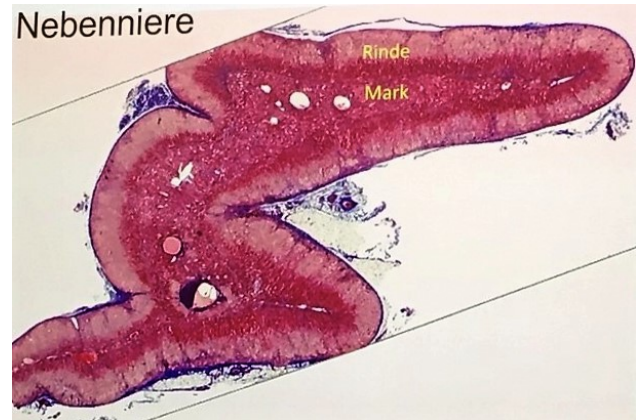
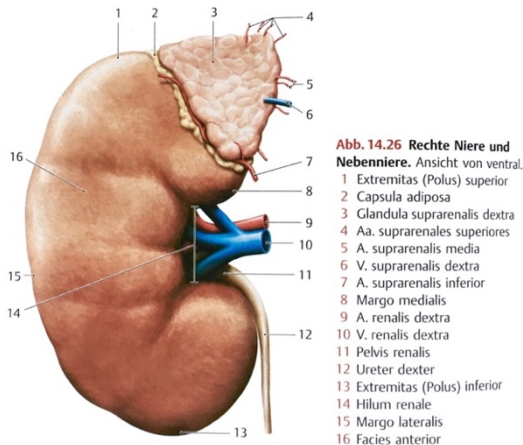
TRH aus dem Hypothalamus fördert die TSH Sekretion in der Hypophyse und **Somatostatin** hemmt sie. **TSH** fördert die Iodaufnahme, Hormonsynthese und Ausschüttung von T₃/T₄ in der Schilddrüse.

Rückgekoppelt sorgt ein ausreichender Triiodthyroninspiegel (T₃) im Blut für eine Hemmung der TRH Sekretion im Hypothalamus, sodass die TSH Ausschüttung sinkt. Diese Regulation nennt man **negative Rückkopplung**.



Nebenniere (**Glandula suprarenalis**)

Die Tischtennisballgroße, 5-15g schwere Nebenniere (3) sitzt oben auf der Niere auf, wird auch von der Capsula adiposa umgeben. Sie unterscheidet sich sowohl in der Entwicklung, als auch in der Funktion von der Niere. Man unterteilt sie – wie die Niere – in **Nebennierenmark** (dunkelrot, große Blutgefäße) und **Nebennierenrinde** (hellrot).



Aufbau

Nebennierenrinde (80-90%):

- **Zona glomerulosa**: Synthese von Mineralokortikoiden (Beispiel: Aldosteron) → Regulation von Wasser- / Na^+ - / K^+ - Haushalt
- **Zona fasciculata**: Sekretion von **Glukokortikoiden** (Cortison und Cortisol) → Regulation von Glukose- / Protein- / Lipidstoffwechsel

Kortisol: Stresshormon

Kortison: Immunsuppressiva (wird vor allem bei Autoimmunerkrankungen gegeben)

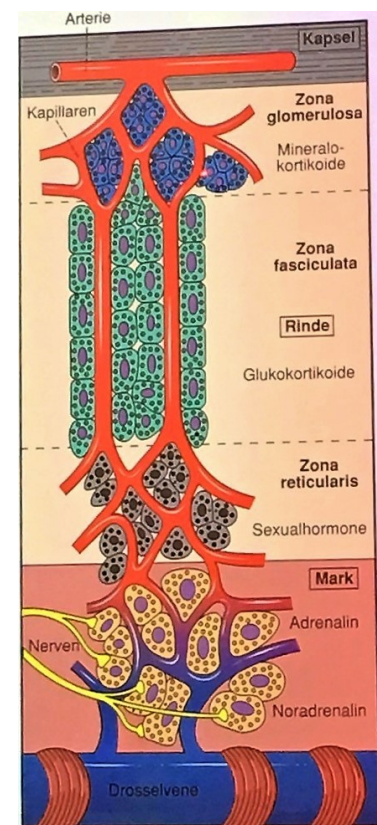
- **Zona reticularis**: Sexualhormone

Nebennierenmark (10-20%):

Produktion von **Katecholamine** durch chromaffine Zellen

- A-Zellen (80%): sezernieren **Adrenalin**
- N-Zellen (20%): sezernieren **Noradrenalin**
- systematische Aktivierung des sympathischen Nervensystems
- Neuroendokrines Organ

Drosselvenen können kontrahieren, dadurch Verhinderung von einem Flash. Nebennierenmark ist Teil des vegetativen NS.



Blutversorgung

Über A. suprarenalis gelangt das Blut in die Nebennierenrinde. Im Mark befinden sich sogenannte **Drosselvenen** die sich, wie ihr Name schon sagt, kontrahieren können und somit den Blutabfluss drosseln. Die Drosselvenen vereinen sich zur V. suprarenalis.

Geschlechtshormone

Männliche

Der Hoden produziert sowohl die Spermien, als auch die Geschlechtshormone. Im Nebenhoden reifen die Spermien und werden gespeichert.

Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen bilden den größten Flüssigkeitsanteil des Ejakulats und sorgen so für die Bewegungsfähigkeit der Spermien. Dazu gehören:

- Prostata
- Bläschendrüse
- Cowper-Drüse

Testosteron wird in den **Leydig-Zellen** im Bindegewebe des Hodens produziert. Gesteuert wird die Produktion über das **Luteinisierende Hormon (LH)** aus dem Hypophysenvorderlappen.

Weibliche

Die weiblichen Geschlechtshormone (**Östrogen** und **Progesteron**) werden im (linken und rechten) **Ovar** (Eierstock) unter Einwirkung des Folikelsteuernden Hormons (**FSH**) der Hypophyse produziert. Das Ovar besteht aus einer äußeren Rinde, in der Gefäße und Nerven verlaufen, und einer inneren Rinde, die heranreifende **Follikel** enthält. In diesen Follikeln befindet sich die Eizelle, umhüllt werden die Follikel durch Follikelepithel (**Granulosazellen**) und **Thecazellen**.

Die Thecazellen bilden Androgene, die von den Granulosazellen in Östrogene umgewandelt werden.

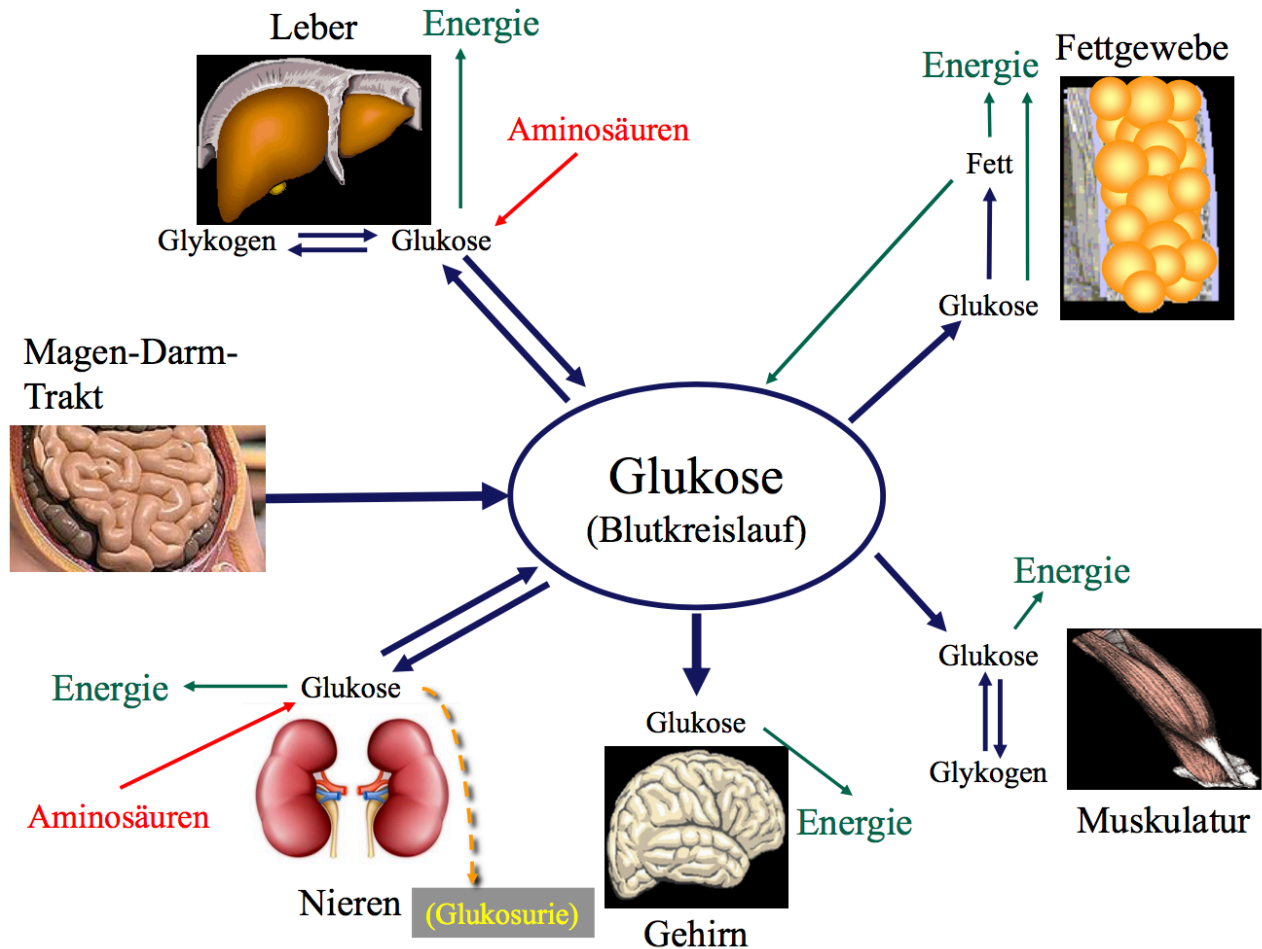
Unter dem Einfluss des Luteinisierenden Hormons (**LH**) aus der Hypophyse kommt es zur Ovulation (Eisprung), bei dem die Eizelle aus dem Ovar in den Eileiter „springt“. Der leere Follikel wandelt sich anschließend in einen **Gelbkörper** um, die Granulosazellen wandeln sich zu **Granulosaluteinzellen**, die nun **Progesteron** produzieren, welches auf eine möglicherweise anstehende Schwangerschaft vorbereitet.

Sonstiges

Das Herz produziert in seinen Vorhöfen (vor allem im rechten Vorhof) auch dehnungsabhängig ein harntreibendes Hormon, das **atriale natriuretische Peptid (ANP)**, um Einfluss auf das zirkulierende Blutvolumen zu nehmen.

Glukosestoffwechsel

Glukose ist der einzige Energieträger, den das Gehirn für die Energieversorgung nutzen kann, dementsprechend wichtig ist die konstante Versorgung mit Glukose. Bereits nach 5-10 Minuten Entzug kommt es im Gehirn zu irreversiblen Schäden.



Glukoneogenese: „Neu“bildung von Glukose aus Nicht-Zuckern, also AS, Laktat und Glycerin.

Glykogenese: Glykogenbildung aus Glukose, dient der Speicherung

Glykogenolyse: Abbau von Glykogen zu Glukose

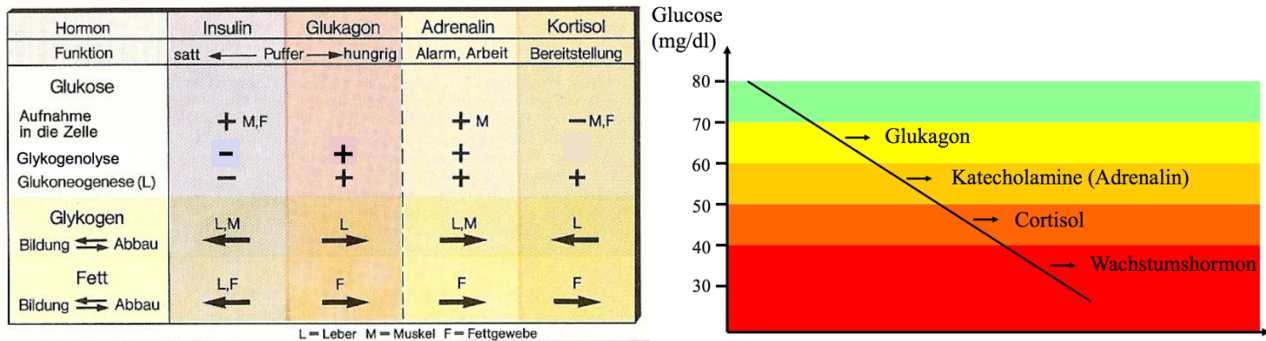
Glykolyse: Abbau von Glukose zu Laktat

Transport

Name	Insulinabhängig	Vorkommen
GLUT ₁	-	β-Zellen, Gehirn... → Insulin-unabh. Glukoseaufnahme
GLUT ₂	-	β-Zellen, Leber, Gehirn → Messung d. Blut-Glukosespiegel; Darm → Resorption aus dem Darmlumen
GLUT ₄	Ja	Skelettmuskulatur, Fett → Steuerung der Glukoseaufnahme in die Zelle. Insulin als Schlüsselhormon

Hormonelle Regulation

Hormone regulieren den geringen Spielraum (Normalbereich) des Blutzuckers.



Glukagon (wird früh eingesetzt <80), **Adrenalin** (<60; steigert zwar, aber in der Situation braucht der Körper auch mehr Glukose, sodass es sich wieder ausgleicht), **Kortisol** (<50), **Wachstumshormone** (<30)

Insulin

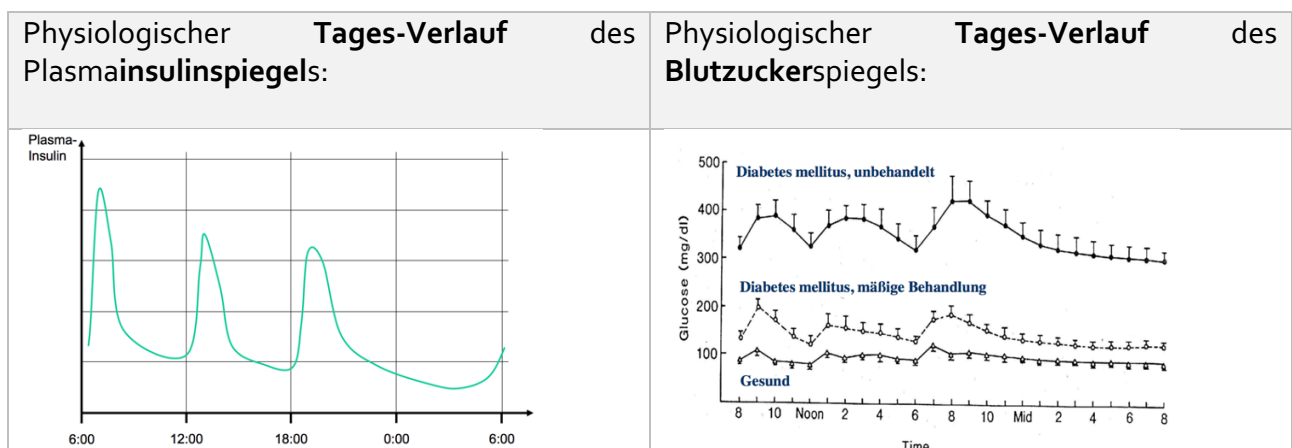
Peptidhormon mit 51 AS. Entsteht aus Proinsulin durch Abschneiden eines C-Peptid-Teil. Besteht aus zwei Peptidketten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Wirkung von Insulin: Allgemein eine anabole Wirkung (Aufbau von Glykogen, Fetten, Proteinen...), die zur **Senkung des BZ** (Blutzuckers) führt:

Organ	Zelluläre Effekte	Wirkung auf die Blutglukose
Skelettmuskel	Glukose ↑, Glykogen ↑	↓
Leber	Glykogen ↑, Glykogenolyse ↓ Glukoneogenese ↓	↓
Fettgewebe	Glukoseaufnahme ↑	↓

Insulinrezeptor: Insulin wirkt in der Zelle über verschiedene **second messenger**. Der wichtigste Weg ist der **PI3-Kinase-Signalweg**: Insulin an Rezeptor → Glukosetransporter (GLUT₄) wird in die Zellmembran eingebaut → Glukose wird aufgenommen aus dem Blut und intrazellulär zu Glukose abgebaut.

Plasmakonzentration



Pathologie

Pathologische Zustände:

- **Erhöhte** Insulinsekretion: z.B. Insulinom, Nesidioblastose: Sehr *selten*. Führt zur **Hypoglykämie**. Symptome treten autonom zu den Gegenregulationen durch die Hormone auf:
 - Adrenerg: Zittern, Herzklopfen etc (Adrenalin)
 - Cholinerg: Schwitzen, Hunger, Schwäche (<60 mg/dl)
 - Neuroglykopen: Doppelbilder, etc... (< 40mg/dl)
- **Erniedrigtes** Insulin → Hyperglykämie: Diabetes mellitus

Diabetes mellitus

Übersetzung = „Honigsüßer Durchlauf“

Einteilung

Einteilung in 4 Gruppen:

- **Typ 1: Zerstörung der β -Zellen** durch immunologische Reaktion (**Autoimmunerkrankung**) und Entzündung der Langerhansinseln.
 - **Risiken:** *Genetische* Prädisposition (häufiges Vorkommen von ungünstigen Varianten) und *Umweltfaktoren* („Trigger“; Man vermutet z.B., dass Kinder, die gestillt werden ein erniedrigtes Risiko haben an Diabetes Typ1 zu erkranken; Infektionen; Impfung?).
 - **Klinisch:** Untersuchung des Blutes auf Insulinantikörper (IAA, ICA)
- **Typ2: Altersdiabetes.** Steigende **Insulinresistenz** sorgt für verminderte Insulinsekretion. Unterschied zu Typ1 siehe unten. Hier spielt vor ein ungesunder Lebensstil das Hauptrisiko.
 - **Risiken:** Übergewicht, Genetische Faktoren, Essen (viel rotes Fleisch, Zucker, lokale Entzündungsprozesse, Verfettung der Leber oder Skelettmuskulatur)
 - **Klinisch:** Orale Glukosetoleranztest
- **Typ3:** Durch **genetischen** Defekt, z.B. MODY: Seltene Diabeteserkrankung, die autosomal-dominant vererbt wird (→ 50% Risiko für Kinder, derer einer Elternteil die Krankheit besitzt).
- **Typ4: Schwangerschaftsdiabetes.** wird **erstmal**s während der Schwangerschaft diagnostiziert (1-5%). Ausgelöst wird der Typ4 durch **Hormonschwankungen**, weil diese auch Glukose/Insulinhormonen betreffen. Der Typ4 ist **reversibel**, fast immer stellt sich nach der Entbindung ein normaler Stoffwechsel ein. Der Fetus hat nach der Geburt eine Hypoglykämie, da er viel Insulin im Blut hat, aber keine Glukose mehr von der Mutter bekomme, die Insulinproduktion muss sich erst anpassen.
 - **Folgen:** Harnwegsinfektionen, Hypertonie, kann sich zu Typ2 entwickeln nach der Schwangerschaft (Risiko: 3 Monate nach Entbindung: 5.5%; 10 Jahre danach: 40%). Außerdem haben Kinder von Typ4-Mütter ein höheres Risiko der Hypoglykämie.

	Typ 1	Typ 2
Alter	Kinder + Jugendliche	Rentner
Genetik	Polygene Vererbung	Polygene Vererbung (ca. 100 Gene beteiligt)
Umweltfaktoren	Ernährung, die zu Infektionen führen kann	Ernährung, zu wenig Bewegung
Pathogenese	Autoimmun	Metabolisch
Auto-Antikörper	Positiv	Negativ
Krankheitsbeginn	Schnell (wenige Tage)	Schleichend (Jahre)
Frühe Diagnose	Automatisch	Nur durch gezielte Tests

DM Typ 2

Wird oft spät erkannt, weil Symptome unspezifisch sind. Ist dann meistens die Spitze des Eisbergs, weil andere Schäden vorhanden sind, die zum DM Typ 2 geführt haben.

Folgende Kriterien treffen oft in Begleitung eines DM Typ 2 auf:

- Triglyceride ≥ 150 mg/dl
- HDL-Cholesterin \downarrow
- Blutdruck \uparrow
- Nüchternblutzucker \uparrow

Zusammengefasst spricht man dann von einem „**Metabolische Syndrom**“, das mehrere Missstände im Körper zusammenfasst (alles *schlechte*). Patienten mit dieser „Überbegriffs“-Erkrankung haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

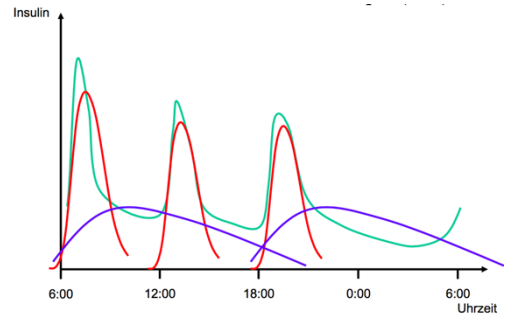
Therapie des DM

Allgemein:

- Senkung des BZ
- Beseitigung des Insulinmangels (symptomatisch oder ursächlich)
- Vermeidung von Komplikationen

Typ 1	Typ 2
Insulintherapie (Injektion, Insulinpumpe)	Gleiches wie Typ1 und Therapie mit Tabletten <ul style="list-style-type: none"> - Steigerung der Insulinsekretion - Glukoseausscheidung über die Niere

Insulintherapie (ICT- Intensivierte konventionelle Therapie): Tagsüber schnell wirkendes Insulin (rot; vor Mahlzeiten) und zwei Mal täglich Verzögerungsinsulin (blau) spritzen zur Deckung des Grundbedarfs. Türkis: normaler Insulinspiegel. Das schnell wirkende Insulin vor dem Essen wird über die „Broteinheit“ berechnet. 1 BE entspricht 12g Kohlenhydrate/Zucker. Gespritzt wird in das subkutane (unter der Haut befindliche) Fettgewebe.



Alternativen zum Spitzen: Insulinpflaster, -pumpen,
Alkohol senkt den BZ.

Dawn-Phänomen: Morgendliche Hyperglykämie durch zirkadiane Rhythmik der Hormonausschüttung von Somatotropin und Cortisol. Dieses Phänomen muss bei der ICT beachtet werden. Entweder man spritzt Abends später das Insulin oder steht morgens früher auf. Gefahr der nächtlichen Hypoglykämie bei abendlicher erhöhter Insulindosis.

Komplikationen

Man unterscheidet:

- Akute Komplikationen bei zu *niedrigem* BZ
 - Unterzuckerung (Hypoglykämie)
- Akute Komplikationen bei zu *hohem* BZ
 - Ketoazidose
 - Hyperosmolares Koma
- Chronische Komplikationen
 - Mikrovaskulär
 - Makrovaskulär

Ketoazidose:

Hyperglykämie führt zu:

- Freisetzung von Fettsäuren
- Glukoseverwertungsstörung
- Überschuss an Glukose-steigernde Hormone (Glukagon, Katecholamine, Cortisol, Wachstumshormone)

Führt alles zur Bildung von **Ketonkörpern** (saure Stoffwechselprodukte), dadurch metabolische Azidose → pH < 7.4. Dadurch resultiert Glukosurie und Osmotische Diurese, was zu Flüssigkeitsverlust und damit **Exsikkose** (= „Austrocknung“) führt.

Symptome:

- Polyurie (vermehrte Urinausscheidung)
- Durst
- Übelkeit/Erbrechen
- Kussmausche Atmung -> Atemnot
- Tachykardie
- Exsikkose
- Sehstörung durch Flüssigkeitsmangel im Auge

→ Exsikkose und Azidose

BZ: 250-400 mg/dl

Führt bei Nichtbehandlung zum Nierenversagen und Tod

Hyperosmolares Koma:

Insulinmangel, auch Freisetzung von Fettsäuren und Glukoseverwertungsstörung. Aber: *Kein* Überschuss an Hormonen. **Symptome:** Gleich wie bei der Ketoazidose, nur eben ohne Azidose (kein Azetongeruch, Bauchschmerzen, Übelkeit)

→ Nur Exsikkose, KEINE Azidose

BZ: ab 400, bis 1200

Führt bei Nichtbehandlung zum Nierenversagen und Tod

Chronische Komplikationen

Mikrovaskuläre: Schädigung der kleinen Blutgefäße. Daraus resultiert z.B. diabetische Nephropathie.

Makrovaskuläre: Schädigung großer Blutgefäße und Funktionsstörungen in den betroffenen Organen und Gewebe aufgrund von Hypercholesterinämie.

Typ 1:

- Eher mikrovaskulären Erkrankungen
- Entwicklung langsam bei guter BZ Einstellung

Typ 2:

- Mikrovaskuläre
- Makrovaskuläre

Diabetische *Nephropathie*:

Glomeruluskapillarsystem beeinträchtigt durch Sklerosen, bis hin zum Verschluss.

→ Nierenversagen → Tod (wenn nicht Dialyse/Nierentransplantation)

Diabetische *Retinopathie*:

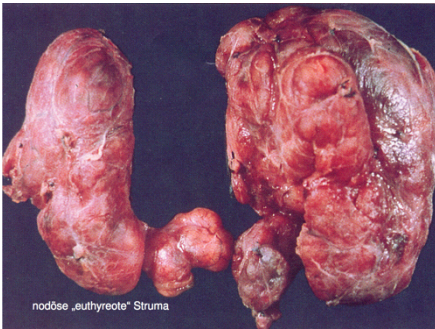
Mikrovaskuläre Schädigung in der Netzhaut. Es kommt zu Aneurysmen und Blutungen, dadurch vermehrte Sehstörungen.

Diabetische *Neuropathie*:

Gefühlsstörung, die vor allem die Nervenenden des Tastsinns (Zehen, Fuß) auftritt. Kann sich zum diabetischen Fußsyndrom erweitern, hier Unterdurchblutung des Fußes (aufgrund von Gefäßstörungen).

Krankheiten

Kropf (Struma)



Als Kropf oder Struma bezeichnet man eine krankhafte Vergrößerung der Schilddrüse, die meistens aus einem Iodmangel entsteht. Durch die verminderte T_3 Konzentration im Blut wird vermehrt TRH und damit TSH ausgeschüttet, was zu einer Vermehrung der Follikelzellen führt. Dadurch wächst die Schilddrüse zwar, der Iodmangel und damit T_3/T_4 Mangel wird dadurch aber nicht kompensiert. Die krankhafte Vergrößerung (Hypertrophie) bleibt auch nach Beseitigung des Mangels weiterbestehen.

Nachweis: Niedriger T_3/T_4 , hohes TSH

Hyperfunktion der Schilddrüse

Morbus Basedow: Der Grund für die gesteigerte Ausschüttung von T_3/T_4 (**Hyperthyreose**) ist TSI. Es ist ein Immunglobulin, dass in den TSH-Rezeptor passt. Typische Folge ist der **Exophthalmus**: Hervortreten der Augen mit Doppelbildsehen, Tränenfluss und gesteigerter Lichtempfindlichkeit. Es handelt sich also um eine Autoimmunerkrankung.



Hypofunktion der Schilddrüse

Eine erworbene Autoimmunerkrankung ist der **Morbus Hashimoto**.

Hyperfunktion der Adenohypophyse

Entsteht z.B. durch ein Adenom
Krankheitsbilder:

- **Akromegalie:** Vermehrtes GH (Somatotropin; Wachstumshormon)
 - Hervortreten der Akren (Augen)
 - Organvergrößerung
 - Hypertonus
 - Diabetes
- **Cushing-Syndrom:** Vermehrtes ACTH (Steuerung Nebenniere) führt zu **Hyperkortisolismus**
 - Stammfettsucht
 - Mondgesicht
 - Muskelschwund
 - Osteoporose, Hypertonie, Diabetes...
 -



Hypofunktion der Nebennierenrinde

Krankheitsbild:

- **Morbus Addison:** Zu wenig ACTH oder Medikation durch Cortison führt zur Verkleinerung (Atrophie) der Nebenniere
 - Adynamie (Kraftverlust, Muskelschwäche)
 - Hypertonie
 - Hyperkaliämie

Tumore der Nebenniere

Für Hyperfunktion = Hyperadrenalismus (**sympathische Paraganglien**) ist meist ein benignes **Phaeochromozytom** verantwortlich.

