

Die hochwohlgeborenen Damen und Herren Dome, Franzi,
Luke, Mona, Steffi und Vivi präsentieren stolz:



DIE HUMANBIOLOGIE 3 ZUSAMMENFASSUNG

Professor Huber



WINTERSEMESTER 2018/2019

HUMANBIOLOGIE 3

INHALT

1	Magen-Darm-Trakt	5
1.1	Überblick	5
1.1.1	Übersicht Verdauung	5
1.1.2	Aufbau	5
1.1.3	Funktionen	5
1.1.4	Sekretion und Reabsorbtion	6
1.1.5	Enterisches Nervensystem	6
1.1.6	Motilitätsmuster	7
1.1.7	Reinigung	7
1.1.8	Abwehr von Pathogenen	7
1.2	Mundhöhle	8
1.2.1	Kauen	8
1.2.2	Bolus	8
1.2.3	Mundspeichel	8
1.2.4	Azinas und Gangzellen	9
1.2.5	Steuerung der Speichelsekretion	9
1.2.6	Schlucken	10
1.3	Pharynx, Ösophagus	10
1.3.1	Schlucken	10
1.3.2	Ösophaguspassage	11
1.3.3	Reflux	11
1.3.4	Refluxkrankheit	11
2	Magen-Darm-Trakt (Magen)	13
2.1	Anatomie und Funktion	13
2.1.1	Anatomie	13
2.1.2	Reservoirfunktion	13
2.1.3	Durchmisch- und Homogenisierungsfunktion (Antrummühle)	14
2.1.4	Entleerung	14
2.1.5	Erbrechen	14
2.2	Magensaftsekretion	15
2.2.1	Magenschleimhaut und Magensaftsekretion	15
2.2.2	Säuresekretion Belegzelle (Parietalzelle)	16
2.2.3	Intrinsic-Faktor	16
2.2.4	Pepsinogen	17
2.2.5	Steuerung der Magensaftsekretion: Synopsis	17
2.3	Mukosabarriere	18

2.3.1	Barrierebrecher	18
2.4	Gastritis (Magenschleimhautentzündung)	19
2.5	Ulkus (Magengeschwür)	19
2.5.1	Ursachen	19
2.5.2	Therapie	19
2.6	Adipositas (Fettleibigkeit).....	19
2.6.1	Magenballon	19
2.6.2	Magenband	19
3	Magen-Darm-Trakt (Pankreas, Leber)	20
3.1	Das Pankreas	20
3.1.1	Feinbau.....	20
3.1.2	Sekretion von Verdauungsenzymen und Pankreassaft	20
3.1.3	Verdauungsenzyme des Pankreas	20
3.1.4	NAHCO ₃ -Sekretion im Pankreasgang.....	21
3.1.5	Zusammensetzung des Pankreassafts	21
3.1.6	RegulationsHormone	21
3.1.7	Akute Pankreatitis	21
3.1.8	Chronische Pankreatitis.....	22
3.2	Leber	22
3.2.1	Funktion	22
3.2.2	Durchblutung	22
3.2.3	Leberläppchen und Hepatozyten	23
3.2.4	Synthese der Gallensalze in der Leber	23
3.2.5	Enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren	23
3.2.6	Aufbau einer gemischten Mizelle.....	23
3.2.7	Fettabsorption aus Mizellen.....	24
3.2.8	Bilirubinausscheidung	24
3.2.9	Ikterus(Gelbsucht)	24
3.2.10	Cholelithiasis(Gallensteine): Cholesterin-Kristalle	25
3.2.11	Cholelithiasis(Gallensteine): Pigmentsteine	25
3.2.12	Cholelithiasis(Gallensteine): Folgen	25
3.2.13	Fettleber	25
3.2.14	Leberinsuffizienz	26
3.2.15	Fibrose und Zirrhose	26
4	Magen-Darm-Trakt (Dünndarm, Dickdarm)	27
4.1	Dünndarm	27
4.1.1	das Darmrohr	27

4.1.2	Oberflächenvergrößerung	27
4.1.3	Motilität.....	27
4.1.4	Nervöse Steuerung.....	28
4.1.5	Sekretion	28
4.1.6	Absorption.....	29
4.1.7	fettabsorption.....	29
4.1.8	Zucker-/ kohlenhydratAbsorption.....	30
4.1.9	Proteinabsorption	31
4.1.10	Eisenabsorption	31
4.1.11	Vitaminabsorption (wasserlösliche Vitamine)	32
4.1.12	Vitamin B ₁₂	33
4.2	Darmimmunsystem	34
4.2.1	Darm-assoziiertes immunsystem	34
4.2.2	Zöliakie	34
4.3	Diarrhöe	35
4.3.1	Allgemein.....	35
4.3.2	Cholera	35
4.3.3	Escherichia Coli: Reisediarrhöe	35
4.3.4	Staphylococcus aureus: Lebensmittelvergiftung.....	35
4.4	Dickdarm	36
4.4.1	Motilität.....	36
5	Niere (1)	37
5.1	Allgemeines.....	37
5.2	Wiederholung anatomie.....	37
5.2.1	Das nephron	38
5.3	Glomeräre Filtration	38
5.3.1	Aufbau des Glomerulus	38
5.3.2	Glomeräre Filtrationsrate (GFR)	38
5.4	Autoregulation	39
5.4.1	Juxtaglomerulärer apparat.....	40
5.5	Massen-Resorption im proximalen Tubulus	40
5.5.1	allgemeine Resorption im Tubulussystem	40
5.5.2	Proximaler Tubulus	40
5.5.3	Zusammenhang zwischen Diabetes Mellitus und Der Niere.....	41
5.6	Clearance.....	41
6	Niere (2)	43
6.1	Clearance.....	43

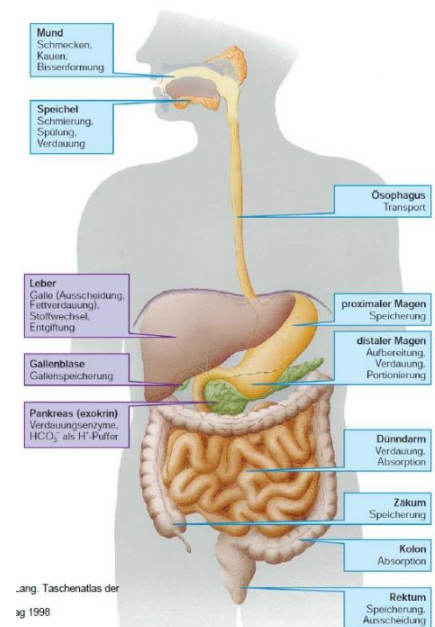
6.1.1	Definition	43
6.1.2	Zwei vorgestellte verfahren	43
6.2	Aufbau eines Osmogradienten	43
6.2.1	Allgemeines	43
6.2.2	Gegenstrommultiplikation an der Henle-Schleife	44
6.2.3	Gegenstromaustausch in der Vasa recta	44
6.3	Regulation der Wasser-NaCl-Retention	45
6.3.1	Aldosteron	45
6.3.2	ADH (antidiuretisches Hormon)/Vasopressin	45
6.3.3	Das Renin-angiotensin-aldosteron-System	45
6.4	Diuretika	46
6.5	Nierenhormone	46
7	Klausurfragen	47
7.1	Lösungen	50

1 MAGEN-DARM-TRAKT

1.1 ÜBERBLICK

1.1.1 ÜBERSICHT VERDAUUNG

- Die Zufuhr von Nahrung dient der Energiegewinnung (ATP-Synthese) sowie dem Aufbau und der Erneuerung von Körpersubstanzen (z.B. Knochen, Haut, Blut).
- Bei der Verdauung (Digestion) werden die mit der Nahrung zugeführten Stoffe (Kohlenhydrate, Fett, Proteine) in verwertbare, niedermolekulare Bestandteile aufgespalten: zunächst mechanisch (Zähne, Peristaltik) und anschließend chemisch bzw. enzymatisch durch verschiedene Verdauungssäfte.
- Die „verdauten“ Nährstoffe können aus dem Verdauungstrakt in die Blut- und Lymphbahnen aufgenommen werden (Resorption).
- Nicht verdaubare Nahrungsbestandteile durchlaufen den Verdauungstrakt bis zu seinem Ende und werden ausgeschieden (Defäkation).
- Die gastrointestinale Motilität dient dabei nicht nur dem Transport, sondern auch der mechanischen Zerkleinerung und Durchmischung des Speisebreis. Die Motilität und die Sekretion der Verdauungssäfte werden von einem eigenständigen Nervensystem, dem enterischen Nervensystem, gesteuert.



1.1.2 AUFBAU

- Durchlaufendes Rohr vom Mund bis zum Anus
- Der Gastrointestinaltrakt gliedert sich in Mundhöhle, Speiseröhre (Ösophagus), Magen (Gaster), Dünndarm (Duodenum, Jejunum und Ileum) und Dickdarm (Zäkum, Kolon, Rektum und Canalis analis).
- In die Mundhöhle münden die Ausführungsgänge der drei großen Speicheldrüsen (Glandula parotis, sublingualis und submandibularis).
- In das Duodenum (→Papilla Vateri) münden die Ausführungsgänge von Pankreas (exokrin) und Gallenblase (Pankreas: zwei Drüsenanteilen: endokrin (→ Insulin und Glucagon) und exokrin (→ Verdauungsenzyme)) (Leber bildet Gallenflüssigkeit → die Gallensäure dient der Fettverdauung im Darm) .

1.1.3 FUNKTIONEN

- Weitertransport (Mund/Rachen, Speiseröhre)
- Reservoir (Magen, Gallenblase, Zäkum, Rektum)
- Verdauung und Re(ab)orption (Dünndarm)
- Ausscheidung von Xenobiotika (Galle)
- Regulation des Wasser- und Elektrolytgehalts

1.1.4 SEKRETION UND REABSORPTION

Sekretion

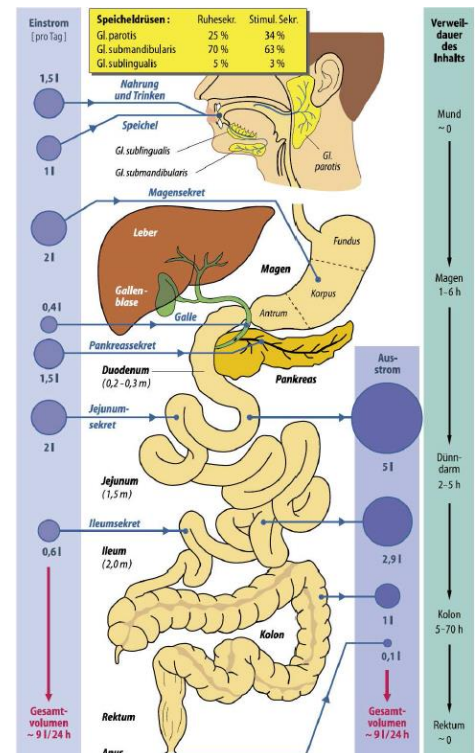
- Speicheldrüsen
- Magen
- Leber/Galle
- Pankreas

Nettoabsorption

- Duodenum
- Jejunum
- Ileum
- Kolon

Speicheldrüsen im Mund bilden den Speichel, der die Nahrung gleitfähig machen. Im Magen wird der saure Magensaft gebildet, der Proteine denaturiert und Verdauungsenzyme zur Spaltung der Nahrungsstoffe enthält. Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas) bildet einen Verdauungssaft, der zahlreiche weitere Enzyme und außerdem Bicarbonat enthält, welches die Salzsäure aus dem Magen neutralisiert. Die Gallenflüssigkeit schließlich, die in der Leber gebildet und in der Gallenblase eingedickt und gespeichert wird, emulgiert die Lipidbestandteile der Nahrung und führt sie so der Fettverdauung zu. Im Darm werden die zerlegten Nahrungsstoffe dann resorbiert.

Sekretion: nicht Wasser, da es eine viel höhere Konzentration als NaCl hat
→ es wären viel mehr Teilchen für das gleiche Volumen.



1.1.5 ENTERISCHES NERVENSYSTEM

Das enterische Nervensystem ist ein komplexes eigenständiges (intrinsisches) nervales Netzwerk, das sich entlang der gesamten Wand des Magen-Darm-Trakts vom Ösophagus bis zum Rektum zieht.

Das enterische Nervensystem ist eine Ansammlung von ca. 100 Millionen Neuronen (d. h. mehr als im Rückenmark).

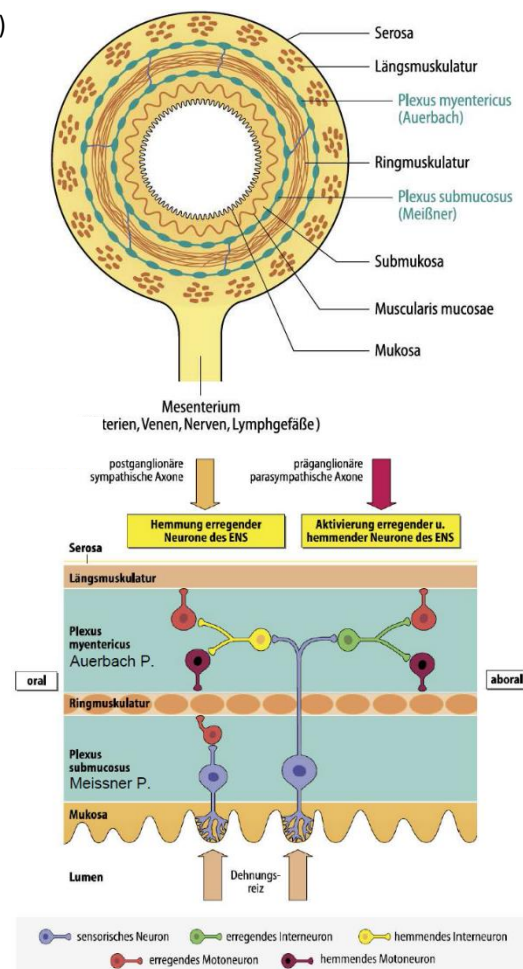
Zwischen der Ring- und der Längsmuskelschicht der Muscularis externa des gesamten Magen-Darm-Trakts befindet sich der Plexus myentericus (Auerbach-Plexus), in der Submukosa des Dün- und Dickdarms liegt der Plexus submucosus (Meißner-Plexus). Bedingt durch ihre Lokalisation ist die Hauptaufgabe des Plexus myentericus die Kontrolle der Motorik wohingegen der Plexus submucosus die Sekretion und den epithelialen Transport (mit)reguliert.

Die Efferenzen des **Plexus myentericus** enden vor allem an den glatten Muskelzellen der Längs- und Ringmuskelschicht und der Gefäße und steuern reflektorisch die Motilität bzw. die Durchblutung des Darmes.

Der **Plexus submucosus** zwischen Ringmuskulatur und Lamina muscularis mucosae trägt mit zur Feinregulation der peristaltischen Bewegungen bei. Seine Hauptaufgabe ist allerdings die Steuerung der Sekretion der Drüsen im Magen-Darm-Trakt.

Die sensorischen Nervenendigungen der Afferenzen beider Plexus liegen frei in der Darmwand und fungieren als Mechano-, Schmerz- und Chemosensoren.

Um die Aktivität des Magen-Darm-Trakts an den allgemeinen Aktivitätszustand des Körpers anzupassen, wird das enterische Nervensystem durch das vegetative Nervensystem moduliert



(extrinsische Innervation).

Sympathikus: Durchblutung ↓, Sphinktertonus ↑ (Transmitter: Adrenalin/Noradrenalin) (Ort: Th 5-12 + L 1-3)

Parasympathikus: Motilität ↑, Sekretion ↑ (Acetylcholin)

(bis zum aufsteigenden Dickdarm: n. vagus, ab da: Nn. Pelvici)

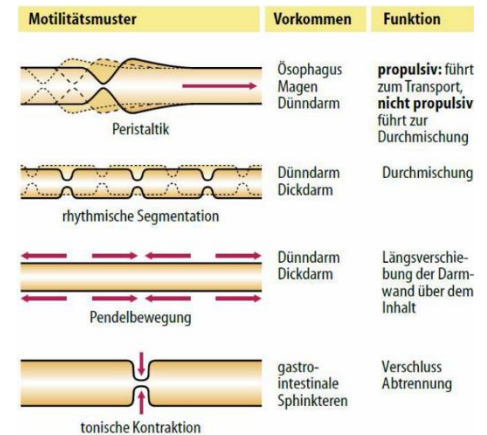
1.1.6 MOTILITÄTSMUSTER

Die gastrointestinale Motilität dient dem Transport, der mechanischen Zerkleinerung der Nahrungsbestandteile und ihrer Durchmischung mit den Verdauungssäften. Die Wände des Magen-Darm-Trakts (außer am Oropharynx und oberen Ösophagus: quergestreift) enthalten glatte Muskulatur. Ausgangspunkt der Aktivität der glatten Muskulatur im Magen-Darm-Trakt sind **Schrittmacherzellen** (große Spanne dazwischen), deren Ruhepotenzial rhythmischen Spontandepolarisationen unterliegt.

Propulsive Peristaltik:

Während es in dem Abschnitt, der den Nahrungsbrei enthält, zu einer Kontraktion der Ringmuskulatur und einer Erschlaffung der Längsmuskulatur kommt, erschlafft gleichzeitig im aboral gelegenen Abschnitt die Ringmuskulatur und die Längsmuskulatur kontrahiert sich.

Es entsteht eine Kontraktionswelle, die den Nahrungsbolus nach distal transportiert.



1.1.7 REINIGUNG

- Große feste Bestandteile können den Magen während der Entleerungsphase nicht verlassen
- **Interdigestiv (Verdauungsruhe) wandernder myoelektrischer Motorkomplex:**
Magen und Dünndarm ohne nennenswerte Nahrungsreste → Ruhephase I (60 min) → ungerichtete Motorik (Phase II, 30 min) → wandernder myoelektrischer Motorkomplex (Phase III, 15 min) → Kontraktionen Antrum (10-12 min⁻¹) → Aktivitätssturm Dünndarm mit starken Einschnürungen und propulsiver Peristaltik (interdigestive Front wandert mit 6-8 cm/min (Duodenum) bis 2 cm/min (Ileum)) → Luft (**Magenknurren**) unverdauliche Bestandteile, Bakterienanhäufungen, Tabletten, Fremdkörper werden zusammen mit Magensaft analwärts getrieben
- Einbeziehen von unterem Ösophagusphinkter, extrahepatischer Gallenwege, verstärkter Magen und Pankreassekretion

1.1.8 ABWEHR VON PATHOGENEN

Der Magen-Darm-Trakt hat eine große Oberfläche, die mit dem Mund verbunden ist → Gefahr: Pathogene kommen „rein“ → Schutz:

- Mechanisch (Schleimbarriere, Peristaltik)
- Chemisch (Speichel, Magensäure)
- Angeborene Immunabwehr
- eigenständiges Immunsystem, das sogenannte GALT (gut-associated lymphoid tissue), auch allgemein MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)
- Adaptive Immunabwehr
- Autoimmunerkrankungen: Morbus Crohn, Zöliakie

1.2 MUNDHÖHLE

1.2.1 KAUFEN

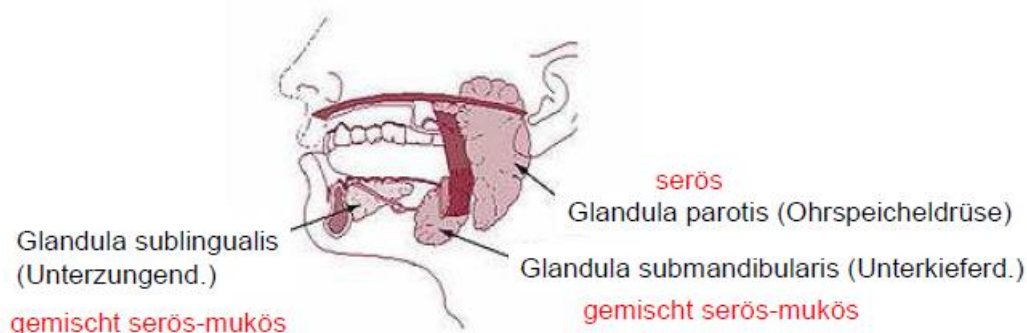
- Die Nahrungsaufnahme, das Kauen und die Einleitung des Schluckakts sind **willkürlich** gesteuerte Vorgänge, die durch **quergestreifte** Muskulatur am Oropharynx und oberen Ösophagus bewerkstelligt werden
- Zerschneiden/Zermahlen der Nahrung, Oberflächenvergrößerung zu besserem
- enzymatischen Aufschluß, Freisetzen von Geschmack- und Geruchsstoffe (Speichel) zur besseren Nahrungsbeurteilung
- Ober- Unterkiefer, Zähne, Kaumuskulatur, Zunge, Wangen, Mundboden
- willkürlich, auch weitgehend unbewußt
- Kräfte: Schneidezähne 100-250 N, Molaren 300-650 (1900) N, abnehmende Kraft mit zunehmender Mundöffnung

1.2.2 BOLUS

- Zunge und Wangen schieben die Bissen zwischen Kauflächen
- Feste Nahrung → Partikel von wenigen mm³
- gleichzeitig stimulierter Speichelfluss → Formen eines verschluckbaren Bolus mit der richtigen Konsistenz

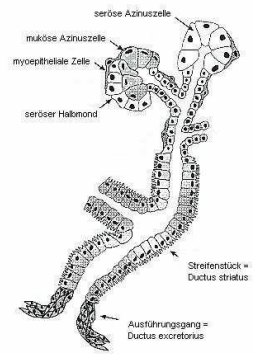
1.2.3 MUNDSPEICHEL

- Täglich werden 500–1500 ml Speichel gebildet. Davon stammen 70 % aus der Glandula submandibularis, 25 % aus der Glandula parotis und die restlichen 5 % aus der Glandula sublingualis und den Drüsen der Mundschleimhaut. Die Speichelbildung vollzieht sich in 2 Schritten. Zuerst wird der Primärspeichel gebildet. Aus diesem entsteht dann der Sekundärspeichel, der in die Mundhöhle abgegeben wird.
- Der Mundspeichel besteht aus Wasser (99 %), Mucinen (Schleimstoffe), Enzymen (Amylase, Lipase, Lysozym), Immunglobulinen (v.a. IgA) und Elektrolyten.
- macht Bissen gleitfähig (visköse Muzine / Glykoproteine, hypotones wässriges Sekret)
- löst Geschmacksstoffe (Beurteilung der Nahrungsqualität)
- enthält Verdauungsenzyme (Amylasen)
- enthält Abwehrstoffe (Lysozym, Laktoferrin, IgA, Peroxidase)
- Schutz der Zähne vor Entmineralisierung (HCO₃ - Sekretion, Zahnstein)



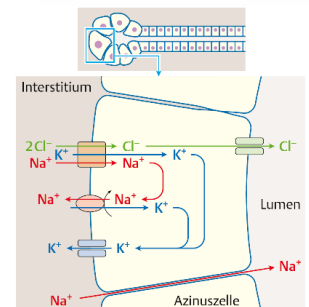
1.2.4 AZINUS UND GANGZELLEN

- Die Mundspeicheldrüsen sind in Läppchen organisierte, zusammengesetzte Drüsen mit Endstücken (Azini) und einem Ausführungsgangsystem. Die kleinste funktionelle Einheit ist der **Azinus**. In den Azini wird das primäre Sekret gebildet und in die Schaltstücke der Ausführungsgänge sezerniert. Den Schaltstücken liegen Myoepithelzellen an, die das Sekret nach außen „pressen“.



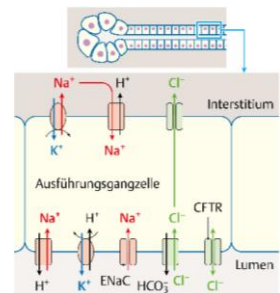
- Primärer Speichel

Eine Na^+/K^+ -ATPase an der basolateralen Membran baut einen Na^+ -Gradienten auf, der wiederum einen $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -Symporter in derselben Membran antreibt. Dadurch werden Cl^- und K^+ -Ionen in die Zelle transportiert. Das K^+ verlässt die Zelle sofort wieder über einen K^+ -Kanal in der basolateralen Membran (K^+ -Rezirkulation). Die Konzentration an Cl^- -Ionen in der Zelle steigt an, wodurch ein auswärtsgerichteter Cl^- -Strom durch apikale Cl^- -Kanäle in das Lumen entsteht („Pump-leak-Prinzip“). Na^+ folgt parazellulär und H_2O kann trans- und parazellulär folgen.



- Sekundärer Speichel

In den Ausführungsgängen werden K^+ und HCO_3^- sezerniert, Na^+ und Cl^- resorbiert. Dabei entsteht ein hypotoner Sekundärspeichel. An der Na^+ -Resorption sind apikal Na^+ -Kanäle (ENaC) und ein Na^+/H^+ -Austauscher und basolateral eine Na^+/K^+ -ATPase beteiligt. Die Cl^- -Resorption findet apikal über $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher und andere Cl^- -Kanäle (z.B. CFTR) und basolateral ebenfalls über Cl^- -Kanäle statt. Der $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher ist auch für die HCO_3^- -Sekretion verantwortlich.

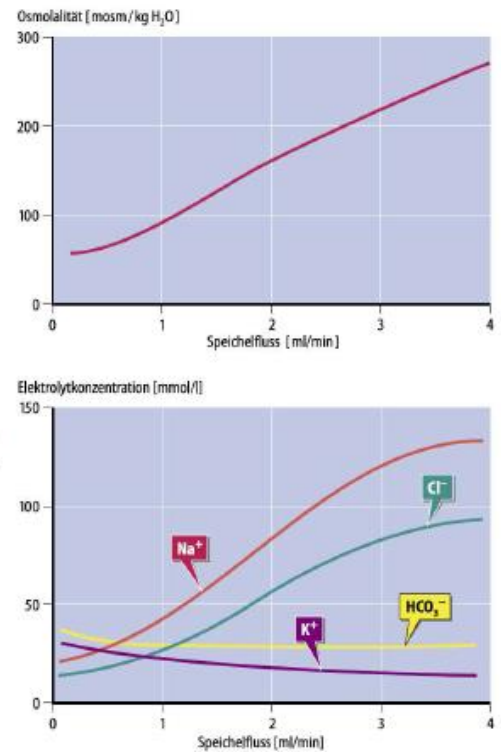


1.2.5 STEUERUNG DER SPEICHELSEKRETION

- Die Speichelproduktion erfolgt **reflektorisch**. Psychische Einflüsse (Erwartung und Appetit: „das Wasser läuft einem im Mund zusammen“), Reizung von Geruchs- und Geschmacksrezeptoren (v.a. bei Säure wird dünnflüssiger Spülspeichel zur Neutralisation freigesetzt) und mechanische Reize (z.B. Kauen) fördern die Speichelbildung.
- Durch differenzierte Innervation der Speicheldrüsen über vegetative Fasern wird die Zusammensetzung des Mundspeichels dem Bedarf angepasst:
 - Durch Aktivierung des Parasympathikus wird über **Acetylcholin** die Durchblutung der Speicheldrüsen angeregt, sodass viel wässriger Speichel freigesetzt wird. Eine Blockade der Acetylcholin-Rezeptoren hemmt demnach die Speichelsekretion.

- Der Transmitter des Sympathikus, **Noradrenalin**, beeinflusst den Speichelfluss dahingehend, dass weniger, aber mucinreicher, hochvisköser Speichel produziert wird.
- Sowohl Parasympathikus als auch Sympathikus können die **myoepithelialen Zellen** zur Kontraktion anregen und damit den Speichelfluss erleichtern. Einige Nervenfasern geben Substanz P und VIP ab, die ebenfalls die Speichelsekretion stimulieren.
- **Osmolarität des Sekundärspeichels**

Die Zusammensetzung des endgültigen Speichels ist von der Sekretionsrate abhängig. Bei der basalen, nicht stimulierten Speichelbildung überwiegt die Na^+ - und Cl^- -Rückresorption bei gleichzeitig geringer Wasserpermeabilität der Ausführungsgänge, sodass am Ende die HCO_3^- -Konzentration größer als die Cl^- -Konzentration ist und der Speichel deutlich hypoton (bis 50 mosmol/l) wird. Je höher die Sekretionsrate, desto schneller fließt der Speichel durch die Ausführungsgänge, sodass nur wenige Austauschvorgänge stattfinden können. Daher findet man bei zunehmendem Speichelfluss entsprechend höhere Na^+ - und Cl^- -Konzentrationen und niedrigere K^+ - und HCO_3^- -Konzentrationen und die Elektrolytzusammensetzung des Speichels nähert sich der des Blutplasmas.



1.2.6 SCHLUCKEN

Orale Phase:

willkürlich, Züngenspitzenhebung trennt Portion des gekauten Bissens ab und schiebt diesen mithilfe der Mundbodenkontraktion in die Mitte des Zungengrundes (A) und harten Gaumens.

Schließen von Lippen und Kiefer, Heben des weichen Gaumens (bildet zusammen mit kontrahierten Gaumen-Rachen-Muskeln Trennwand zu Nasen-Rachenraum (B)), Verschieben des Bolus Richtung Pharynx

1.3 PHARYNX, ÖSOPHAGUS

1.3.1 SCHLUCKEN

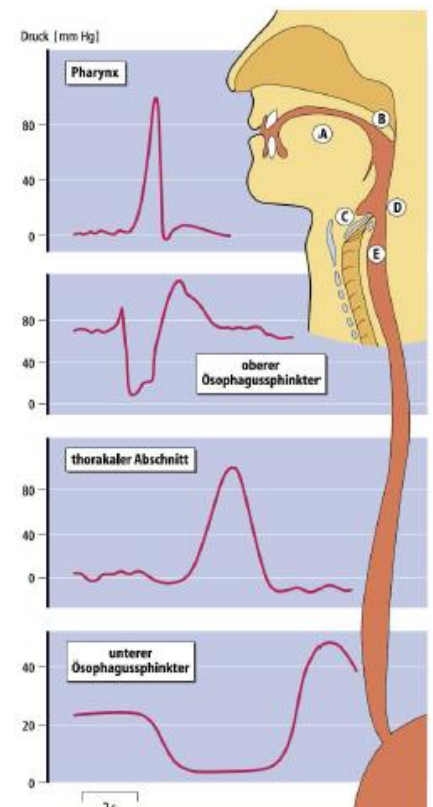
Pharyngeale Phase:

Schluckreflex

Stimmritze wird verschlossen (C), Atmung unterbrochen, Epiglottis (Kehlkopfdeckel) durch ankommenden Bolus über Luftröhreneingang, Pharynxmuskulatur und Zunge verschieben Bolus in die Speiseröhre (D) nachdem obere Ösophagusphinkter geöffnet (E)

Ösophageale Phase:

Primäre (N. vagus, Fortsetzung des Schluckaktes) und sekundäre Peristaltik (lokale mechanische Reizung)



1.3.2 ÖSOPHAGUSPASSAGE

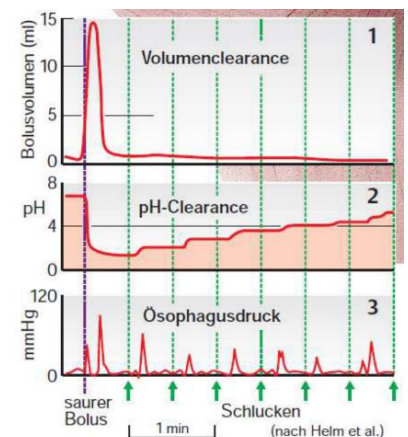
- Speiseröhre: muskulöser Schlauch, 25-30 cm lang
- Sphinkteren an beiden Enden: Verschluss durch tonische Kontraktion
- Peristaltische Wellen: 2-4 cm/s, befördert feste Nahrungsbestandteile, Passagezeit je nach Konsistenz 5-10 s, Flüssigkeiten beim Stehen 1 s
- Unterer Ösophagussphinkter verhindert Reflux des sauren Magensafts in die Speiseröhre (Sodbrennen), Muskeltonus wird durch Hormone, bestimmte Nahrungsstoffe, Genussmittel modifiziert (Sodbrennen während Schwangerschaft)

1.3.3 REFLUX

Ein **sporadischer Reflux** von Magensaft in den distalen Ösophagus ist ein alltäglich-physiologisches Ereignis, sei es beim unverhofften Druck auf den vollen Magen, beim **Schlucken** (Sphinkteröffnung für mehrere Sekunden) oder bei den sog. **transienten Sphinkteröffnungen**, die bis zu einer halben Minute dauern und nicht durch den Schluckakt, sondern durch eine starke Dehnung der Magenwand ausgelöst werden.

Drei Mechanismen sind für den Schutz der Ösophagusschleimhaut nach einem Reflux verantwortlich:

- die **Volumenclearance**, d. h. die rasche Wiederentleerung des Refluxvolumens in den Magen durch den Peristaltikreflex des Ösophagus. Ein Refluxvolumen von 15 ml bleibt (bis auf einen kleinen Rest) normalerweise nur 5 – 10 s im Ösophagus.
- Die Magensaftreste, die die Volumenclearance zurücklässt, haben einen unverändert tiefen pH-Wert. Er steigt erst stufenweise bei jedem Schluckakt, d.h. der verschluckte *Speichel sorgt für die Pufferung* des Refluxrestvolumens: **pH-Clearance**. Die pH-Clearance hängt von Menge und Pufferkapazität des Speichels ab.
- Die Ösophaguswand besitzt ein **Epithel mit Barriereeigenschaften**. Von seinen 25 – 30 Zelllagen ist v. a. das luminal lokalisierte Stratum corneum (ca. 10 Zelllagen) besonders dicht. Damit wird das Eindringen aggressiver Magensaftbestandteile (H^+ -Ionen, Pepsin und u. U. Gallensalze) weitgehend verhindert. Außerdem werden, ähnlich wie in der Magenmukosa (Ulkus), in die Zelle eingedrungene H^+ -Ionen sehr effektiv wieder nach außen geschafft (Na^+/H^+ -Austauschcarrier) und, in geringerem Umfang, HCO_3^- -Ionen sezerniert



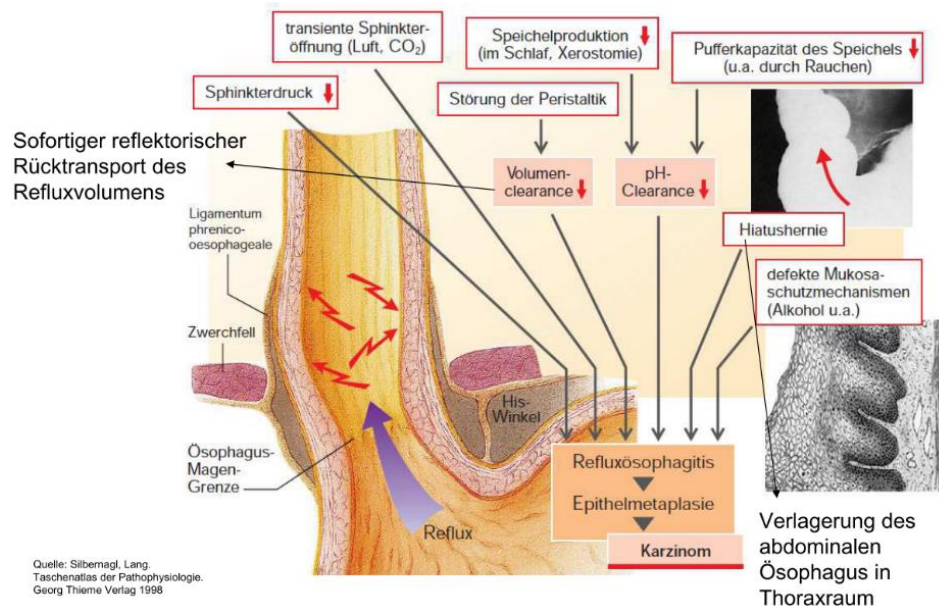
1.3.4 REFLUXKRANKHEIT

Gastroösophageale Refluxkrankheit: Ein Reflux des Magensaftes ist in gewissem Ausmaß ein physiologisches Ereignis (s. o.), doch zeigt Sodbrennen eine refluxbedingte Ösophagitis an. Es kommt zur Schädigung der Schleimhaut des Ösophagus.

Auslösend dafür können sein:

- Einflüsse, die den Druck im unteren Ösophagussphinkter vermindern
- eine erhöhte Frequenz von transienten Sphinkteröffnungen (Luftschlucken; CO₂-haltige Getränke), eine herabgesetzte Volumenclearance (gestörte distale Ösophagusperistaltik),
- eine verkürzte oder verlangsamte pH-Clearance, z. B. bei vermindertem Speichelfluss (Schlaf, chronischer Speichelmangel [Xerostomie]) oder bei herabgesetzter Pufferkapazität des Speichels (Zigarettenraucher),
- eine Hiatushernie, bei der der abdominale Teil des Ösophagus in den Thoraxraum verlagert wird, so dass ein wichtiger Sphinkterverschlussmechanismus bei erhöhtem Intraabdominaldruck fehlt,

- direkte Irritation und Schädigung der Ösophagusschleimhaut, z. B. durch Zitrusfrüchte, Speisen auf Tomatenbasis, scharfe Gewürze, hochprozentigen Alkohol, nichtsteroidale Antiphlogistika (Gastritis (Gastropathie)).
- ⇒ Die Folge einer chronischen gastroösophagealen Refluxkrankheit ist eine **Metaplasie** des Epithels im distalen Ösophagus, das heißt, die Schleimhaut wandelt sich in ein einschichtiges Epithel um und verändert so ihre Oberfläche. Langfristig kann dies als Präkanzerose zu einem **Karzinom** führen.



2 MAGEN-DARM-TRAKT (MAGEN)

2.1 ANATOMIE UND FUNKTION

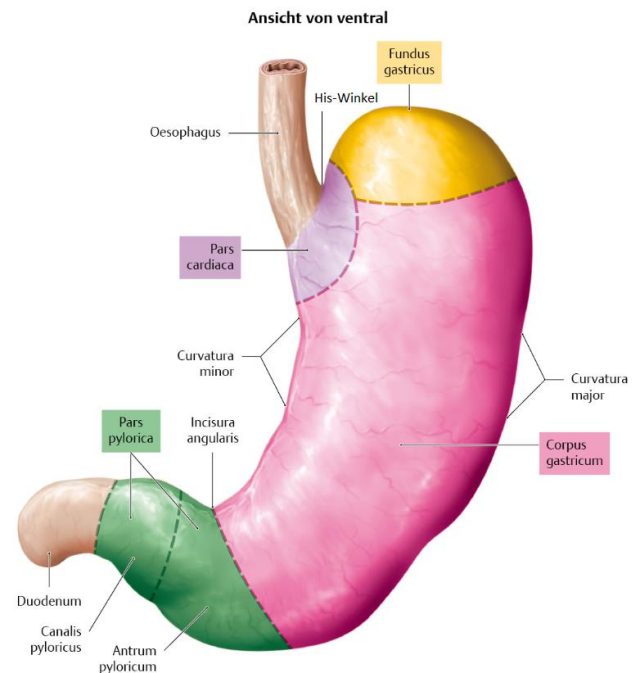
2.1.1 ANATOMIE

Der Magen (Gaster) ist ein muskuläres Hohlorgan, das zwischen Ösophagus und Duodenum liegt. Er ist ca. 30 cm groß.

Er gliedert sich von oral nach aboral in 4 Abschnitte:

- **Pars cardiaca** (Kardia, Mageneingang)
- **Fundus gastricus** (Magenfundus)
- **Corpus gastricum** (Magenkörper)
- **Pars pylorica** (Magenausgang): Antrum pyloricum, Canalis pyloricus und Pylorus

Man unterscheidet zwei Krümmungsränder: die rechtsseitige kleine Krümmatur (**Convatura minor**), die über das Omentum minus mit der Leber verbunden ist, und die linksseitige große Krümmatur (**Convatura major**), an der das Omentum majus ansetzt.



Der **His-Winkel** zwischen Ösophagus und Magen beträgt 50-60°. Er trägt zum Verhindern des Refluxes bei.

Die arterielle Versorgung stammt aus dem **Truncus coeliacus**, der venöse Abfluss erfolgt über die **V. portae** (Pfortader).

Funktionell kann man an der Muskulatur des Magens in zwei Teile unterscheiden:

- **proximal**: Kardia, Fundus und erstes Drittel des Korpus
- **distal**: restliche Drittel des Korpus und Antrum

2.1.2 RESERVOIRFUNKTION

- Die Dehnbarkeit des Magens wird von N. vagus (Parasympatikus) gesteuert, und durch den Plexus myentericus (Auerbach-Plexus, ENS) sowie Hormone moduliert (z.B. Gastrin↑, Sekretin↑, Motilin↓)
- Fehlende Automatie und peristaltische Wellen im proximalen Magenabschnitt
- Im **proximalen Magen** wird unter dem Einfluss vagovagaler Reflexe eine gleichmäßige, **tonische Wandspannung** aufrechterhalten. Sie nimmt beim Schluckakt (**rezeptive Relaxation**) und wenn Nahrung in den Magen gelangt (**Akkommodation**) ab.
 - Rezeptive Relaxation erniedrigt Mageninnendruck bereits während des Schluckens (vagovagaler Reflex – Dehnungsrezeptoren des Pharynx und Ösophagus – Efferenzen projizieren auf hemmende Neurone)
 - Adaptive Relaxation (=Akkommodation) lokale Relaxation während Füllung
- Magenfüllung bis 1 l ohne erheblichen Anstieg des Mageninnendrucks und vorzeitiger Entleerung über Pylorus
- Verweildauer 1-6 h

2.1.3 DURCHMISCH- UND HOMOGENISIERUNGSFUNKTION (ANTRUMMÜHLE)

- Die Nahrungsdurchmischung und -homogenisierung findet im **distalen Magen** statt
- Schichtung der Nahrung nach Aufnahme fester Speisen (zuletzt aufgenommene Nahrungsbestandteile kleine Kurvatur, am längsten im Magen befindliche Nahrung im Pylorusbereich)
- Anhaltender Muskeltonus verschiebt Mageninhalt (Chymus) langsam in untere Korpusabschnitte, Flüssigkeiten fließen entlang der Innenwand in distale Magenabschnitte ab
- Schrittmacherzellen in großer Kurvatur generieren slow Waves (20 s-Rhythmus) deren Amplitude von Magenwand-Dehnung abhängt, Schwellenüberschreitung → peristaltische Kontraktionen
- Peristaltische Wellen (3 min^{-1}) wandern pyloruswärts und schieben Inhalt Richtung Magenausgang, zunehmende Kraft je weiter distal
- Kontraktionswelle im mittleren Antrum schließt Pylorus, eingezwängter Inhalt wird mit großer Kraft zurückgeschoben (**Retropulsion**), Verreiben und Homogenisieren des Mageninhalts
- Die Fettverdauung beginnt im Magen durch mechanische Fettemulsion (Antrumühle), aus großen Fetttröpfchen werden mikro kleine Fetttröpfchen
- N. vagus, Plexus myentericus (Auerbach), Gastrin, Cholezystokinin, Motilin → Motilität↑, GIP → Motilität↓ können hier ebenso modifizierend eingreifen

2.1.4 ENTLEERUNG

- Die Magenentleerung durch den Magenpförtner (**Pylorus**)
- Beginnt bereits, während im Antrum noch Nahrung mechanisch bearbeitet wird. Die treibende Kraft ist der Tonus des proximalen Magens.
- Flüssigkeitsentleerung als Funktion des Druckgradienten zwischen proximalem Magen und Duodenum (niedriger Pyloruston), Verweildauer von Wasser im nüchternen Magen 20-30 min
- Während des Trinkens misst der Magen schon ob die Wasserbilanz ausgeglichen ist und der Durst lässt nach
- Feste Bestandteile als Funktion von Pyloruswiderstand und Partikelgröße (mindestens $< 2 \text{ mm}$, meist $< 250 \mu\text{m}$), lineare Entleerung (d.h. konstante Entleerungsrate pro Zeit)
- Regulation über N. vagus (Erschlaffung Pylorus synchron mit Eintreffen peristaltischer Wellen im Antrum), Hormone und Füllungsvolumen
- Feed-back (reflektorische negative Rückkopplung) über Chemosensoren des Dünndarms, vermittelt über Sekretin und Cholezystokinin.
pH↓, Osmolarität↑ → Entleerung↓, Fette < Peptide < Kohlehydrate → Entleerung↓
Diese Rückkopplung kann an Ernährungsgewohnheiten adaptieren.
- Zeiten: Isotone Elektrolytlösung 1 h, Reis 2 h, Kartoffeln 2-3 h, Fett bis 6 h

Wenn der Magen leer ist setzt die **interdigestive Phase** ein (**Magenreinigung**).

Während dieser Phase ist der Pyloruston niedrig und es herrscht große Motilität, so dass Partikel bis zu einer Größe von 25 mm passieren können (Ausputzerfunktion).

2.1.5 ERBRECHEN

Erbrechen ist ein komplexer Schutzreflex.

Das Brechzentrum in der Medulla oblongata wird u. a. über Chemosensoren der Area postrema am Boden des IV. Ventrikels angesteuert, wo die Blut-Hirn-Schranke weniger dicht ist.

2.1.5.1 BEGLEITENDE VEGETATIVE SYMPTOME

- Übelkeit, Würgen
- Erhöhte Schweiß- und Speichelsekretion, erweiterte Pupillen
- Blutdruckabfall → Blässe, Tachykardie (beschleunigter Puls)

2.1.5.2 MECHANIK

- Tiefe Inspiration
- Verschluss der Glottis (Stimmritze) und Nasopharynx → Erschlaffen der Magenmuskulatur und der Ösophagusphinkter → ruckartige Kontraktion des Zwerchfells und der Bauchdeckenmuskulatur → retrograde Entleerung des Mageninhalts
- Bei Erschlaffung des Pylorus auch Entleerung von Galle und Duodenalinhalt

2.1.5.3 STIMULI

- Mechanische Reizung des Oropharynx (Mundteil des Rachens)
- Mechanische, chemische Veränderung von Magen-Darm
- Starke Schmerzen (Koliken)
- Hormonelle Umstellungen (Schwangerschaft)
- Stoffwechselerkrankungen (Azidosen, Diabetes mellitus)
- Reisekrankheit, Schwerelosigkeit, Hirndrucksteigerung
- Intoxikationen (Alkohol), Medikamente (Zytostatika)
- Psychische Einflüsse / bestimmte Wahrnehmungen (Ekel)

2.1.5.4 FOLGEN

- Volumen-Elektrolyt(K⁺)verlust
- Alkalose (Basenüberschuss oder Säuredefizit im Blut)
- Unterernährung
- Wasserverlust
- Zahnschmelz↓

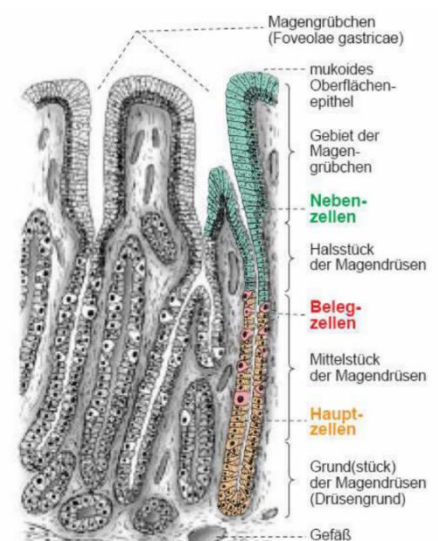
! Brech-Durchfall: Austrocknungsgefahr bei Kleinkindern

2.2 MAGENSAFTSEKRETION

2.2.1 MAGENSCHLEIMHAUT UND MAGENSAFTSEKRETION

Die **Oberflächenzellen** der Magenschleimhaut (Zylinderepithel) sezernieren Schleim sowie HCO₃⁻ und dienen dem Schutz der Magenschleimhaut vor dem aggressiven Magensaft. Die Fläche der Magenschleimhaut wird durch tiefe, tubuläre **Magendrüsen** vergrößert, deren Zellen sich in ihrer Funktion von den Oberflächenzellen unterscheiden. In der Wand der Drüsen, bei denen man Grube (Foveola), Halsstück und Basis unterscheidet, befinden sich die „funktionellen“ Zellen des Magens:

- Muzin (Schleim-)Sekretion durch Drüsenzellen (Pylorus) und **Nebenzellen** der tubulären Magendrüsen des Fundus und Korpus sowie durch das Oberflächenepithel
- Bikarbonat-Sekretion durch das Oberflächenepithel
- HCl- und Intrinsic-Faktor-Sekretion der **Belegzellen** (Parietalzelle) im Fundus und Korpus
- Pepsinogen-Sekretion durch **Hauptzellen** an der Basis des Drüsenschlauchs
- Gastrin-Sekretion durch **G-Zellen** im Antrumepithel



Merkhilfe:

"Die Belegschaft ist sauer, weil die Nebenschaft schleimt und die Hauptschaft Pepsi trinkt."

(Belegzellen → Salzsäure, Nebenzellen → Schleim, Hauptzellen → Pepsinogen)

Die Zellen des Magens produzieren ca. 2 l isotonische Flüssigkeit pro Tag, deren pH-Wert zwischen 1 und 7 schwankt, je nachdem ob sich der Magen in der digestiven Phase (während der Verdauung, stimuliert) oder in der interdigestiven Phase (unstimuliert) befindet. In der interdigestiven Phase ist das Sekret Na^+ -reich (140–150 mmol/l) und H^+ -arm (Abb. 12.12), in der digestiven Phase dagegen Na^+ -arm (< 10 mmol/l) und H^+ -reich.

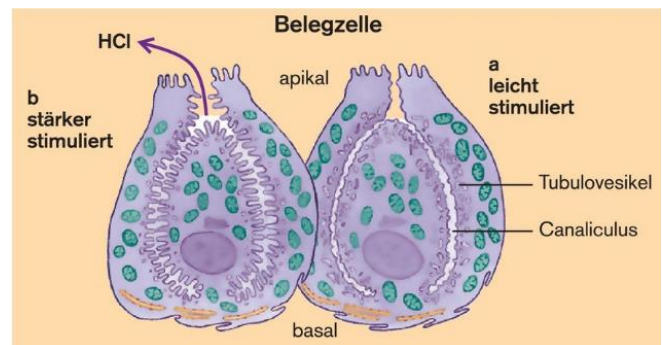
2.2.2 SÄURESEKRETION BELEGZELLE (PARIETALZELLE)

2.2.2.1 FUNKTION

- Ansäuerung des Magensafts bis 150 mol/l HCl (= pH-Wert 1)
- Aktiviert Pepsinogene
- Tötet Mikroorganismen
- Freisetzen von Fe und Vitamin B₁₂ aus Nahrungsproteinen
- Denaturiert Nahrungseiweiße zur leichteren Spaltung durch Proteasen

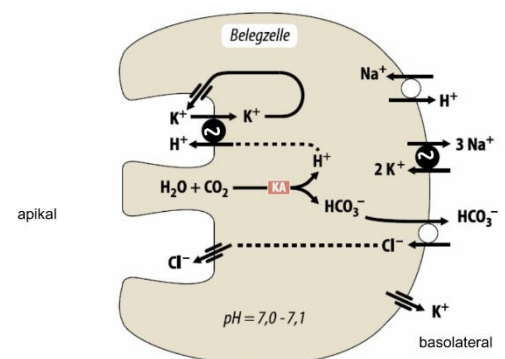
2.2.2.2 MORPHOLOGIE

Belegzelle der Magendrüse vor (a) und nach (b) Stimulation. In der nur leicht stimulierten Belegzelle ist ein „intrazellulärer“ Canaliculus mit relativ glatter Wand von zahlreichen Tubulovesikeln umgeben. Nach starker Aktivierung der Drüse (durch Acetylcholin, Gastrin und/oder Histamin) werden die Tubulovesikel in die luminalen Membran des Canaliculus eingebaut, sodass seine Wand stark gefaltet wird und für die HCl-Sekretion eine sehr große Oberfläche zur Verfügung steht.



2.2.2.3 MECHANISMUS

Der entscheidende Schritt bei der Säuresekretion ist die Pumpfunktion der H^+/K^+ -ATPase, die primär aktiv H^+ im Austausch gegen K^+ in das Drüsenlumen sezerniert. Für die ausreichende Verfügbarkeit von K^+ im Lumen sorgen K^+ -Kanäle in der apikalen Membran (**K^+ -Rezirkulation**). Die sezernierten H^+ -Ionen stammen aus CO_2 , das im wässrigen Milieu des Zytosols zu HCO_3^- und H^+ dissoziiert. Diese Reaktion wird durch das Enzym **Carboanhydr(at)ase** [KA] beschleunigt. Schließlich diffundiert noch Cl^- über apikale Kanäle ins Magenlumen, sodass in der Summe Salzsäure (HCl) sezerniert wird. Durch die H^+ -Sekretion entsteht ein „Überschuss“ an zytosolischem HCO_3^- und der pH-Wert steigt. HCO_3^- verlässt die Zellen über einen basolateralen **$\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -Austauscher**, der auch das nötige Cl^- für die Sekretion ins Lumen liefert. Der zytosolische pH-Wert wird zusätzlich durch einen basolateralen **Na^+/H^+ -Austauscher** reguliert.



2.2.3 INTRINSIC-FAKTOR

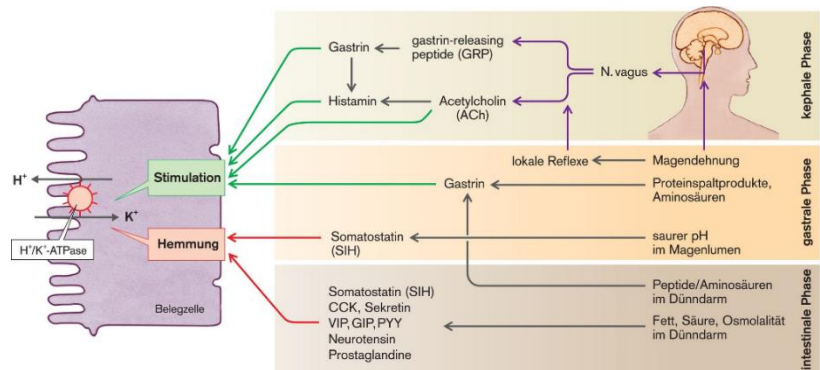
- Der Intrinsic Faktor (Glykoprotein) bildet mit Vitamin B12 einen Komplex und schützt es vor frühzeitiger Verdauung
- Rezeptorvermittelte Aufnahme des Intrinsic Faktor/Vitamin B12-Komplexes im Ileum
- Erst im Ileum soll Vitamin B12 abgebaut werden

2.2.4 PEPSINOGEN

- Pepsinogen ist die Vorstufe einer Protease
- (autokatalytische) Spaltung (Aktivierung) bei saurem pH
- Aktivierte Pepsinogene werden zu Pepsin, diese können dann weitere Pepsinogene spalten und aktivieren
- Pepsin ist eine Endopeptidase, 8 Isoenzyme, mit Aktivierungsoptimum im sauren Bereich (pH 1.8 - 3.5) und spaltet Nahrungsproteine im Magenlumen
- Denaturierung im alkalischen Milieu (Dünndarm)
- Stimulation der Sekretion durch N. vagus, Cholezystokinin und Sekretin

2.2.5 STEUERUNG DER MAGENSAFTSEKRETION: SYNOPSIS

Bei der Säuresekretion im Magen unterscheidet man die **interdigestive** (basal) **Phase** und drei **digestive Phasen** (kephal, gastrisch und intestinal).



Interdigestive Phase

- Basal während Nüchternperiode: 10-15% des maximalen Sekretvolumens, reguliert durch N. vagus und Gastrin

Kephal Phase

- Essenserwartung, Vorstellung, Anblick, Geruch, Geschmack von Speisen, Emotionen, gesteuert durch Vagus-induzierte Gastrinfreisetzung im Antrum, zentralnervös gesteuert, 5-10 min nach Reiz, 40 - 45% der maximal möglichen Sekretion

Gastrale Phase

- überregionale Dehnungsreflexe (N. vagus)
- chemische Reize über Gastrin-Freisetzung, Peptide, Alkohol, Kaffee, Bitterstoffe
- 50 - 55% der maximalen Sekretion
- negative Rückkopplung bei pH-Werten < 3 im Antrum durch Somatostatin (hemmt parakrin Gastrin-Sekretion und endokrin HCl- und Pepsinogen-Sekretion)

Intestinale Phase

- beginnt mit dem Übertritt von Proteinabbauprodukten in das Duodenum
- 5% der maximalen Sekretion
- Dehnung Darmwand
- Eiweißabbauprodukte
- pH < 4, fetthaltiger, hyper-osmolarer Chymus → Sekretin (HCl-Sekretion ↓, Pepsinogen-Sekretion ↑)

2.3 MUKOSABARRIERE

Die Magenschleimhaut muss sich vor Schädigung durch Säure und Pepsin schützen. Zu diesem Zweck existiert eine sog. Diffusionsbarriere, die aus zwei Komponenten besteht.

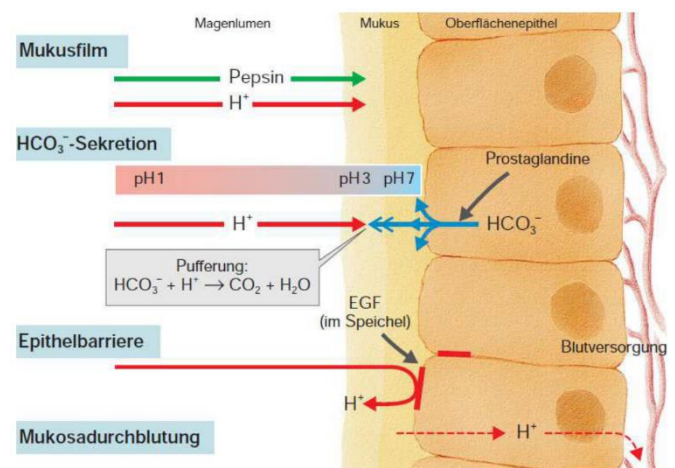
Die **erste Komponente** besteht einerseits aus einer 50–200 µm dicken **Schleim-Gel-Schicht** über den Oberflächenzellen. Der Schleim, der von Oberflächenzellen und Nebenzellen der Magendrüsen gebildet wird, enthält Muzine (saccharidreichen Glykoproteinen).

Die **Schleim-Gel-Schicht** schützt vor Säure, Pepsin, Gallensäure und z. B. auch Ethanol. Außerdem wirkt sie als Gleitmittel für die Magenmotorik. Diese Schicht ist nicht statisch sondern befindet sich in einem ständigen Gleichgewicht zwischen Aufbau und Abschürfung sowie Präzipitation durch HCl. Die Schleim-Gel-Schicht stellt auch eine Diffusionsbarriere für Pepsin dar.

Die zweite Komponente ist die **Sekretion von HCO_3^- (Bikarbonat)** durch die Oberflächenzellen. Zwischen der Schleim-Gel-Schicht und der Schleimhaut liegt eine dünne, statische Flüssigkeitsschicht (**unstirred layer**). In diese Schicht sezernieren die Oberflächenzellen HCO_3^- (Bikarbonat). Durch diese HCO_3^- -Sekretion liegt der pH-Wert im *unstirred layer* bei ca. 7 und eindringendes Pepsin wird inaktiviert. Dringen H^+ -Ionen in diese Schicht ein, werden sie sofort von HCO_3^- abgepuffert, wobei das entstehende CO_2 kaum in die Oberflächenzellen eindringt und diese somit vor schädigender Ansäuerung geschützt sind.

Die HCO_3^- -Sekretion wird durch zwei Mechanismen dem Bedarf angepasst:

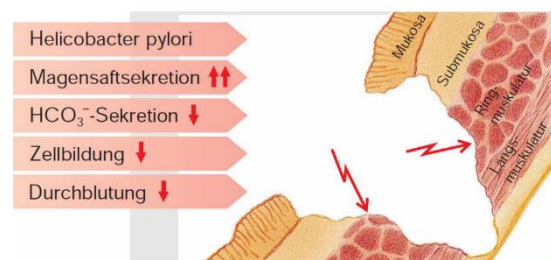
- Acetylcholin aus parasympathischen Fasern verstärkt über einen Anstieg der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration die Sekretion.
- Drohende Ansäuerung bewirkt über lokale Reflexe und lokale Prostaglandine (PGE_2) - Produktion eine vermehrte HCO_3^- -Sekretion.



2.3.1 BARRIEREBRECHER

Verschiedene Einflüsse können die Schutzbarriere zerstören:

- Detergenzien (Spülmittel, Gallensalze) schädigen Magenschleimhaut und es kommt zu Blutungen
- Hemmung der Prostaglandinsynthese (Aspirin)
- Rauchen und Stress (Minderdurchblutung der Schleimhaut)
- Glukokortikoide, Alkohol (Epithelschädigung)
- Helicobacter pylori-Infektion (gesteigerte Gastrin-Sekretion)



2.4 GASTRITIS (MAGENSCHLEIMHAUTENTZÜNDUNG)

- erosiv hämorrhagisch (blutend) (Alkohol, Nonsteroidal antiinflammatory Drugs, NSAIDs)
- chronisch-aktiv (Helicobacter pylori)
- reaktiv (Refluxgastritis, Gastritis durch duodenogastralen Reflux, Gallensäure)
- atrophisch (Gewebschwund, Autoantikörper)

2.5 ULKUS (MAGENGESCHWÜR)

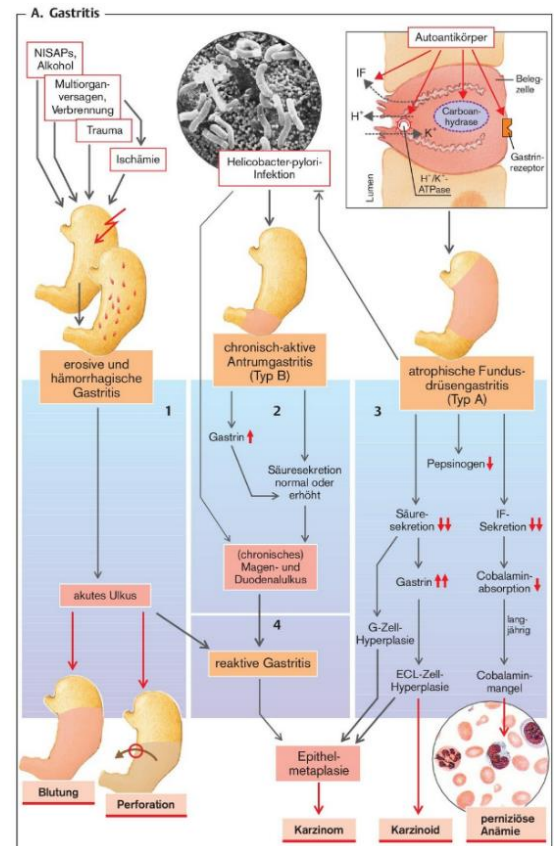
2.5.1 URSACHEN

(siehe 2.3.1 Barrierebrecher)

Die Barrierefunktion der Mukosa und des Epithels werden zerstört und die Zusammensetzung des Magensaftes wird saurer und somit aggressiver. Es kommt zu einer Wunde und anschließend zum Ulkus.

2.5.2 THERAPIE

- Antibiotika (bei Helicobacter pylori-Infektion)
- Nikotin- und Alkoholreduzierung
- H^+/K^+ -ATPase-Blocker: Verminderte H^+ Ausschüttung in den Magen → Weniger HCl
- pH-Puffer (Antazida)



2.6 ADIPOSITAS (FETTLLEIBIGKEIT)

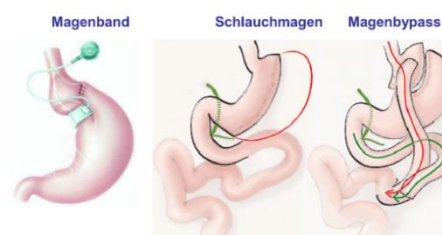
2.6.1 MAGENBALLON

- Keine operativen Risiken und Narben
- BMI im Bereich zwischen 28 und 44
- Nachhaltige Gewichtsabnahme fraglich
- Übelkeit, Bauchschmerzen, Ulkus
- Flüssigkeitsdefizit (Dehydration) und Elektrolytverschiebung möglich
- Darmverschluss (Ileus) durch "abgegangene" Magenballons



2.6.2 MAGENBAND

- Silikonband wird um den Magenfundus gelegt
- Ø veränderbar
- Anästhesie- und Operationsrisiko
- BMI > 40 bzw. > 35 bei Diabetes etc.
- Gewichtsabnahme von durchschnittlich 16%
- Verbesserung der subjektiven Lebensqualität
- Verschluss Magendurchgang
- Infektion des Ports
- häufiges Erbrechen



3 MAGEN-DARM-TRAKT (PANKREAS, LEBER)

3.1 DAS PANKREAS

3.1.1 FEINBAU

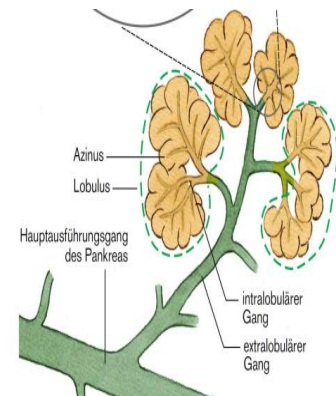
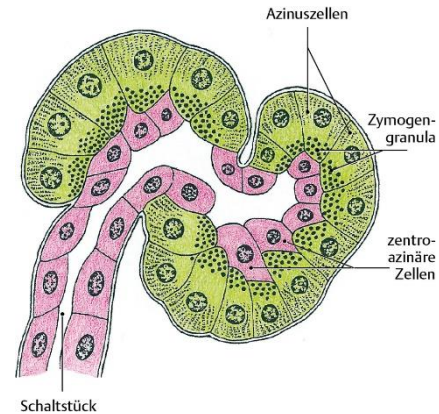
-Das Pankreas(Bauchspeicheldrüse) ist eine exokrine und endokrine Drüse, wobei die exokrinen Anteile deren Hauptmasse(ca. 95%) ausmachen

-Das Pankreasgewebe ist in **Läppchen**(Lobuli) unterteilt, die aus zahlreichen **Azini**(Azinuszellen) bestehen, an die sich **Schaltstücke** anschließen. Diese vereinen sich zu Ausführungsgängen(zunächst intralobulär, dann interlobulär), die in den Hauptgang(**Ductus pancreaticus**) münden. Über diesen wird das Verdauungssekret ins Duodenum geleitet.

-In den Azinuszellen werden Proenzyme(Vorstufen von Enzymen) gebildet, deren Aktivierung erst im Darm erfolgt. Sie werden in Zymogengranula(Vesikel) gespeichert und erst auf einen Stimulus hin freigesetzt.

-Die Zellen in den Schaltstücken sezernieren zusätzlich Bicarbonat(HCO_3^-) in das Drüsensekret.

-Zwischen den vielen Azinuszellen liegen vereinzelt die endokrinen Pankreaszellen in konzentrierten Gruppen, den **Langerhans-Inseln**, im exokrinen Gewebe. Diese enthalten zahlreiche Kapillaren, so dass die dort produzierten Hormone, auch als Sekretgranula gespeichert, direkt ins Blut abgegeben werden können.



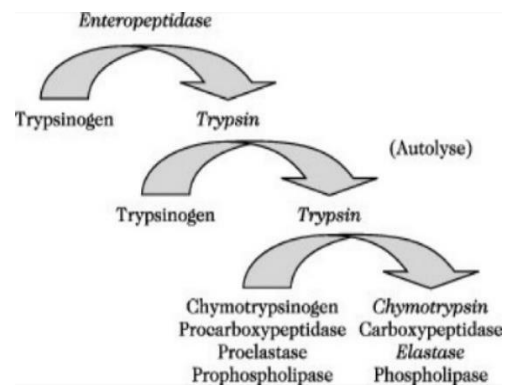
3.1.2 SEKRETION VON VERDAUUNGSENZYMEN UND PANKREASSAFT

-täglich werden 1-2L Pankreassaft produziert, der Bicarbonat enthält sowie die großteils inaktiven Vorstufen der Verdauungsenzyme, die Proteine, Fette, Kohlenhydrate u.a.m im Dünndarm spalten(inaktiv, weil die Enzyme sonst schon das Pankreasgewebe verdauen würden).

3.1.3 VERDAUUNGSENZYME DES PANKREAS

-**Proteinspaltung:** Die Proteasen, wie Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Pro-Elastase und die Pro-Carboxypeptidasen A und B werden erst im Darm aktiviert -> Enteropeptidase überführt Trypsinogen in **Trypsin**. Trypsin aktiviert wiederum alle weiteren Proteasen. Trypsin, Chymotrypsin und Elastase spalten Peptidbindungen innerhalb der Aminosäurekette und werden Endoproteasen genannt. Die Carboxypeptidasen A und B hingegen spalten einzelne Aminosäuren von den Enden der Aminosäurekette ab, genauer gesagt vom Carboxylende her, und heißen Exopeptidasen

-**Kohlenhydratspaltung:** die als bereits aktives Enzym sezernierte α -Amylase spaltet Stärke und Glykogen zu Maltose, Maltotriose und α -Grenzextrin.



-Fettspaltung: das wichtigste Enzym ist die ebenfalls bereits aktivierte Pankreaslipase, die Triacylglycerine zu 2-Monoacylglycerinen und freien Fettsäuren spaltet.

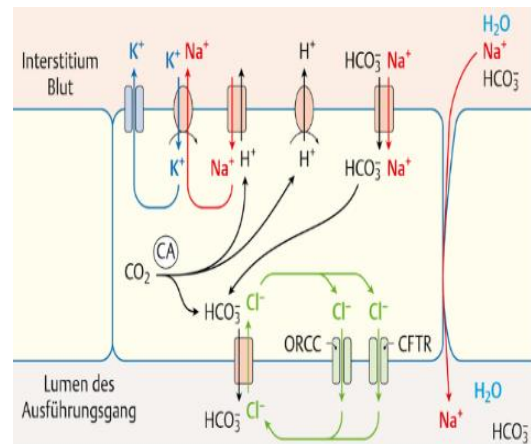
3.1.4 NaHCO_3 -SEKRETION IM PANKREASGANG

-Das Bikarbonat(HCO_3^-) ist notwendig, um im Duodenum den sauren Chymus(Nahrungsbrei) zu neutralisieren und für ein pH-optimales Milieu(7-8) der Verdauungsenzyme zu sorgen

-Von den Schaltstücken wird das Bikarbonat in das Lumen des Ausführungsgangs abgegeben

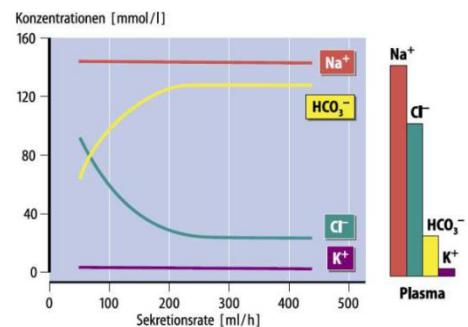
-Es wird entweder direkt aus dem Blut über einen $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ -Co-transporter aufgenommen oder CO_2 gelangt aus dem Blut in die Zellen und wird dort über eine Carboanhydrase in HCO_3^- umgewandelt. Das HCO_3^- gelangt dann im Austausch gegen Cl^- über einen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ Antiporter ins Ganglumen.

Um verfügbar zu bleiben, rezirkuliert das Cl^- über einen Cl^- -Kanal wieder zurück ins Lumen. Dieser CFTR-Kanal ist bei **Mukoviszidose** defekt, was zu schweren Störungen der Pankreasfunktion führt.



3.1.5 ZUSAMMENSETZUNG DES PANKREASSAFTS

-Die Konzentration der beiden wichtigsten Kationen Na^+ und K^+ im Sekret bleiben konstant, während sich die Konzentrationen der Hauptanionen HCO_3^- und Cl^- gegenläufig verändern. Mit zunehmender Sekretionsrate nimmt die Cl^- -Konzentration ab, die HCO_3^- -Konzentration steigt an. Eine bis zu 20-fache Steigerung ist möglich. Bei starker Sekretion steigt der pH-Wert bis auf 8,2 an.



3.1.6 REGULATIONSFORMONE

-Die wichtigsten Regulatoren der Pankreassekretion sind Cholecystokin(CCK) und Sekretin.

-Cholecystokin wird besonders nach der Nahrungsaufnahme, vor allem von Lipiden, Peptiden und Aminosäuren, aus den I-Zellen des Dünndarms freigesetzt und wirkt direkt auf die Azinuszellen -> steigert die Sekretion von Pankreasenzymen. Die Bildung von Trypsin im Dünndarm schaltet die CCK-Sekretion wieder ab.

-Sekretin wird bei besonders saurem Magen und hoher Gallensalz-Konzentration im Duodenum von S-Zellen im Duodenum und Jejunum freigesetzt. Es erhöht die HCO_3^- -Sekretion und erniedrigt die Cl^- -Sekretion im Pankreassaft

3.1.7 AKUTE PANKREATITIS

-Ursachen: chronisch hoher Alkoholkonsum, Gallensteineinklemmung, Schock, Toxine oder auch Genmutation

-es kommt zu einer vorzeitigen intrapankreatischen Aktivierung der Verdauungsenzyme. Die verfrühte Aktivierung führt zu einer Schädigung des Pankreasepithels(„Selbstverdauung“) . Bei der leichten Form kommt es zu kalkspritzerartigen Fettgewebnekrosen, dagegen entstehen bei der schweren Form große zusammenhängende Nekrosen und Einblutungen sowie schwerwiegende Entzündung

3.1.8 CHRONISCHE PANKREATITIS

- entzündlicher Prozess, häufigste Ursache: chronischer Alkoholabusus >80g/Tag(mehrere Flaschen Bier)
- führt nach und nach zu verminderter $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{O}$ -Sekretion, was den Bauchspeichel dickflüssiger macht. Das führt zu Proteinpröpfen, welche die Ausführungsgänge zum Hauptgang blockieren. Auch hier kommt es zu einer vorzeitigen Aktivierung der Proenzyme -> Selbstverdauung des Pankreasgewebes
- Folgen: Dauerhafter Schmerz, Mangelerscheinung und Diabetes mellitus(da die Langerhans-Inseln zerstört werden->fehlende Hormonsteuerung von Glukose), Entzündung kann sich zu einem Pankreaskarzinom weiterentwickeln

3.2 LEBER

3.2.1 FUNKTION

- mit 2.5%(1500-2000g) des Körpergewichts größte Drüse
- Blutbildung beim Fötus bis zum 7. Schwangerschaftsmonat
- Regulation des Säure-Basen Haushalts
- Speicherorgan:** Umwandlung und Speicherung von überschüssiger Glukose in Glykogen, außerdem Speicherung von fettlöslichen Vitaminen(A, D, E, K) und Mineralstoffen(z.B. Eisen)
- Drüse:** Bildung von täglich bis zu 1L Galle, welche in der Gallenblase(unterhalb der Leber gelegen) gespeichert und bei Bedarf in den Duodenum ausgeschüttet wird. Die Galle ist für die Verdauung von Fetten notwendig
- Ausscheidungsorgan:** Über die Galle scheidet die Leber Substanzen wie Bilirubin, Cholesterin sowie Medikamente aus
- Entgiftungsorgan:** Als Filter zwischen Darm und dem übrigen Körperkreislauf fungierend: Umwandlung oder Ausscheidung von giftigen Abbauprodukten, Alkohol und mit der Nahrung aufgenommenen Schadstoffen, z.B. die Entgiftung und Ausscheidung von Ammoniak als Harnstoff

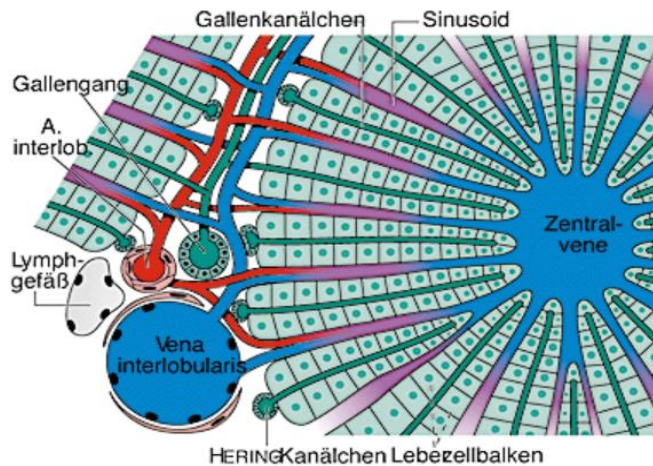
3.2.2 DURCHBLUTUNG

- wird sowohl mit venösem als auch mit arteriellem Blut durchströmt
- Die V.portae(Pfortader) transportiert in ihrem Blut die Nährstoffe aus Magen und Darm zur Leber
- Die A.hepatica(Leberarterie), welche direkt von der Aorta abzweigt, transportiert sauerstoffreiches Blut zur Leber. 25% des vom Herzen in den Kreislauf gepumpte Blut mündet in die Leber
- Das Blut aus der Pfortader und Leberarterie wird in der Leber vermischt und fließt als venöses Blut zum Herzen zurück
- Die Leberzellen werden von dem nährstoffreichem und sauerstoffreichem Blut umspült. Die Nährstoffe und der Sauerstoff werden in den Zellen verstoffwechselt, weiterverarbeitet, abgebaut oder gespeichert. Venöses und arterielles Blut fließen zur Mitte des Leberläppchens in die Lebervene

3.2.3 LEBERLÄPPCHEN UND HEPATOZYTEN

-Die Leber enthält schätzungsweise 1-1.5 Millionen Leberläppchen. Diese haben einen hexagonalen Aufbau mit Durchmesser von 1-2mm. Die Mitte jedes Leberläppchens bildet eine Zentralvene. Um sie herum sind radiär Reihen von Leberzellen angeordnet.

-Links und rechts des Leberzellbalkens befinden sich Kapillargefäße, die Lebersinusoide, in denen sich das arterielle und venöse Blut vermischt und dann Richtung Zentralvene fließt. Durch die hohe Fenestrierung dieser Gefäße erhalten die Zellen den Kontakt mit dem Blutmilieu (Dissè-Raum genannt)



-In der Mitte eines Leberzellbalkens befinden sich Gallenkanälchen, die im Gallengang münden

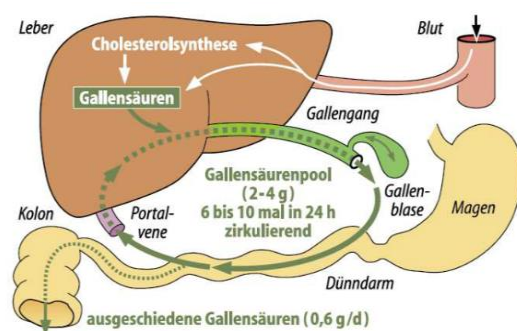
3.2.4 SYNTHESE DER GALLENSALZE IN DER LEBER

-Aus Cholesterin werden in den Hepatozyten Cholat und Chenodeoxycholat synthetisiert, die sog. primären Gallensalze. Die Darmbakterien wandeln sie z.T. um in sekundäre GS. Die GS werden in der Leber mit Taurin oder Glycin konjugiert, das verbessert ihre Wasserlöslichkeit. In dieser (für die Mizellenbildung in Galle und Darm benötigten) Form werden sie nun in die Galle sezerniert

-Die Begriffe Gallensalze und Gallensäure werden synonym verwendet

3.2.5 ENTEROHEPATISCHER KREISLAUF DER GALLENSÄUREN

-Substanzen, die im Dünndarm resorbiert (in die Blutbahnen aufgenommen) werden, gelangen über die Pfortader zur Leber. Dieses Blut wird von den Hepatozyten für die Produktion der Galle verwendet, die wiederum (über den Gallengang und die Gallenblase) wieder in den Dünndarm abgegeben wird. Substanzen die so zwischen Leber und Dünndarm zirkulieren, befinden sich im **enterohepatischen Kreislauf**. Dies ist von hoher Bedeutung für die Gallensalze: der gesamte Gallensalzbestand des Körpers (2-4g) durchläuft diesen Kreislauf (je nach dem Fettgehalt der Nahrung) etwa 6-10mal pro Tag, da für die tägliche Fettabsorption ca. 20-30g GS benötigt werden



3.2.6 AUFBAU EINER GEMISCHTEN MIZELLE

-Die Pankreaslipase (Enzym) spaltet im Darm die Triacylglycerine (Hauptbestandteil von Fett und Öl) in freie Fettsäuren (FFS) und Monoacylglycerine

-Die Mizelle ist nun ein **Lipidtrophen**, welcher Gallensalze, langkettige FFS (die kurzkettigen FFS benötigen keine Mizellen für ihre Absorption), und Monoacylglycerine sowie andere Lipide enthält

-Größe von 20-50nm und sehr großes Oberflächen/Volumen-Verhältnis

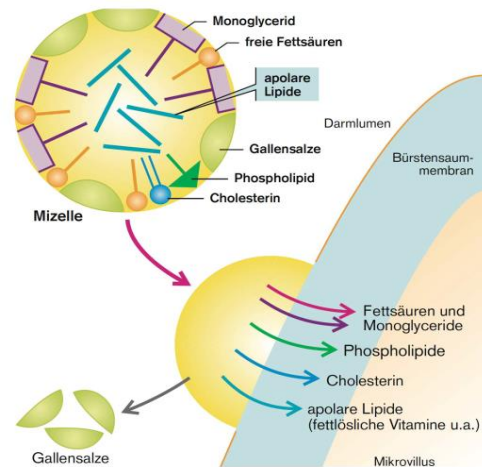
-Um den Rand der Mizelle befinden sich die polaren beteiligten Stoffe, also Gallensalze und ionisierte(polar-gemachte) Fettsäuren, im Inneren befinden sich alle weiteren unpolaren Lipide

3.2.7 FETTABSORPTION AUS MIZELLEN

-Die Lipide in einer Mizelle sind ununterbrochen in einem lipophilen Milieu und erreichen so schließlich die Bürstensaummembran des Epithels des Dünndarms

-Dort werden sich durch einen passiven Prozess in die Darmmukosazellen aufgenommen

-Die Fettabsorption ist spätestens am Ende des Jejunums abgeschlossen. Die bei dem Prozess wieder freiwerdenden Gallensalze der Mizellen werden im terminalen Ileum absorbiert und wiederverwendet(enterohepatischer Kreislauf)



3.2.8 BILIRUBINAUSSCHIEDUNG

-Bilirubin ist ein gelbes Abbauprodukt, das zu 85% aus dem Hämoglobin der Erythrozyten stammt, der Rest aus anderen Häm-Proteinen. Das freie Bilirubin ist schlecht wasserlöslich und wegen seiner Lipidlöslichkeit toxisch
→Transport im Blut gebunden an Albumin

→In den Leberzellen(Albumin wurde im Blut zurückgelassen) wird unter Glucose- und ATP-Verbrauch mittels der Glucuronyltransferase UDP-Glucuronsäure gebildet, an das Bilirubin zweifach konjugiert ist

→Das so entstandene Bilirubinbisglucuronid wird in die Gallenkanälchen abgegeben

→85% davon wird im Darm als braun gefärbte Verbindung Stercobilin(sorgt für die Farbe des Stuhls) mit den Fäzes(Kot) ausgeschieden. 15% werden von den Darmbakterien dekonjugiert und gelangen zurück zur Leber(enterohepatischer Kreislauf). 1% erreicht den großen Kreislauf und wird über die Niere ausgeschieden

3.2.9 IKTERUS(GELBSUCHT)

-Die normale Plasmakonzentration von Bilirubin ist $< 0.2 \text{ mmol/l}$. Steigt sie auf Werte $> 0.3-0.5 \text{ mmol/l}$, sieht das Plasma gelb aus und das Bindegewebe(zuerst die Skleren[Lederhaut des Auges], dann die Haut) färbt sich gelb, es kommt zu einer Gelbsucht. Ursachen für die erhöhte Bilirubin-Plasmakonzentration:

- **1. Prähepatischer Ikterus:** Vermehrtes Absterben von Erythrozyten
- **2. Intrahepatischer Ikterus:** Entsteht (a) durch Schädigung der Leberzellen z.B. durch Gifte oder Entzündungen(Hepatitis); (b) durch Hemmung der Glucuronyltransferase z.B. durch Steroide; (c) durch einen angeborenen Defekt oder eine Hemmung(z.B. durch Medikamente oder Steroidhormone) der Bilirubinsekretion in die Gallenkanälchen
- **3. Posthepatischer Ikterus:** durch Blockierung der Gallenwege, z.B. durch Gallensteine oder Tumoren, kommt es zu einem Gallenstau

-Bei den Typen 2 und 3 erscheint das Bilirubin vermehrt im Urin(Braunfärbung). Bei Typ3 ist zusätzlich der Stuhl entfärbt, da kein Bilirubin mehr in den Darm gelangen kann und somit kein Stercobilin entsteht

3.2.10 CHOLELITHIASIS(GALLENSTEINE): CHOLESTERIN-KRISTALLE

-es gibt mehrere Arten von Gallensteinen

-**Cholesterin-Kristalle** sind für 85% der Gallensteine im Westen verantwortlich

-Ursache für die Bildung:

- Übersättigung der Galle mit Cholesterin durch übermäßige Cholesterinsekretion(z.B. Schwangerschaft, Adipositas) oder durch Verminderung der Gallensalzsekretion(führt zu verminderter Absorption von Cholesterin im Darm -> siehe Mizellen)

-das überschüssige Cholesterin bildet Mikrokristalle, die anhäufen und wachsen, was zu zentimeter-großen Gallensteinen in der Gallenblase führt



3.2.11 CHOLELITHIASIS(GALLENSTEINE): PIGMENTSTEINE

-schwarze Pigmentsteine: kleine harte Gallensteine aus Kalziumbilirubin und anorganischen Kalziumsalzen. Ursachen für diese Steinbildung sind alkoholbedingte Lebererkrankungen, höheres Lebensalter und chronische Hämolyse(Absterben der Erythrozyten)

-braune Pigmentsteine: weich und schmierig, bestehen aus unkonjugiertem Bilirubin und Fettsäuren. Ursachen sind Infektionen, Entzündungen und Parasitenbefall (z.B. Leberegel in Asien)

3.2.12 CHOLELITHIASIS(GALLENSTEINE): FOLGEN

-mehr 80% der Menschen mit Gallensteinen haben keine Symptome. Ansonsten aber:

- Gallenkolik: Einklemmen eines Gallensteins in den Gallengängen führt zu heftigen Schmerzen und posthepatischen Ikterus
- Cholezystitis(Gallenblasenentzündung) -> kann zu Perforation(Ausbreiten der Entzündung in benachbarte Organe durch Durchbrechen des Gewebes), Gallenblasenempyem(Füllung der Gallenblase mit Eiter) oder Ulzeration(Geschwürbildung) führen
- Karzinomentstehung

3.2.13 FETTLIEBER

-Häufigste Erkrankung der Leber (ca. 20% der westlichen Bevölkerung)

-Vermehrte Fetteinlagerung(v.a. Triglyceride) in den Leberzellen. Übergang von gesunder Leber zu Fettleber fließend. Fettleber bei übermäßiger Verfettung von ~50% aller Hepatozyten

-Verschiedene Ursachen:

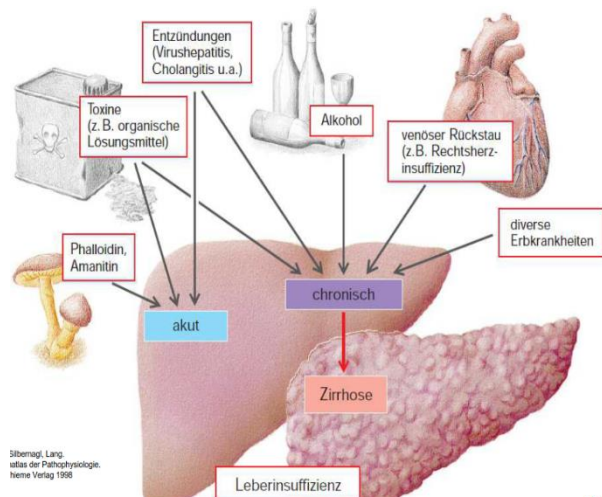
- Nicht-Alkohol-induziert: Übergewicht und Fettleibigkeit oder auch Diabetes Typ-2. Häufigste Ursache für Fettleber
- Alkohol-induziert: Täglicher hoher Alkoholkonsum, da Alkohol sehr energiereich ist und eine schädigende toxische Wirkung auf die Leber hat

3.2.14 LEBERINSUFFIZIENZ

-Akutes Leberversagen: -Leberfunktion bricht ohne langfristige Vorerkrankung zusammen

- Entzündungen wie Hepatitis oder Cholangitis
- Vergiftungen: Überdosis von Medikamenten wie Paracetamol, Vergiftung mit Pilzen (z.B. Knollenblätterpilz), Drogen (z.B. Ecstasy) oder Chemikalien

-chronisches Leberversagen: -Teilfunktionsstörungen der Leber mit längerem Verlauf



3.2.15 FIBROSE UND ZIRRHOSE

-Endstadium einer chronischen Lebererkrankung, bei der das Lebergewebe zugrunde geht und sich in Bindegewebe umwandelt (Fibrosierung) – es vernarbt und verknotet oder stirbt ganz ab (nekrotisiert). Gilt als irreversibler Prozess

-Ursachen:

- Fettleber (50% der weltweiten Zirrhosen) -> v.a. massiver Alkoholkonsum
- Virushepatitis (25% der Zirrhosen) – meist Hepatitis C
- Stauungsleber: Blutstauung ausgelöst durch eine Rechtsherzinsuffizienz weitet die Sinusoide in den Leberzellen auf, was zum Niedergang der Leberzellen und Aufkommen von Zirrhose führt

-Folgen:

- Portale Hypertension: In Lebervenen und Pfortader kommt es zu Bluthochdruck, weil das Blut nicht mehr richtig durch die vernarbte Leber fließen kann. Die Gefäße weiten sich stark und Krampfadern (Varizen) bilden sich besonders an der Speiseröhre oder am Magen. Bei weiter steigendem Blutdruck können sie platzen und es kommt zu massiven Blutungen -> Lebensgefahr
- Aszites (Wasserbauch): Durch den Bluthochdruck wird übermäßig klare Flüssigkeit aus den Kapillargefäßen in den Bauchraum gedrückt
- Hepatische Enzephalopathie: Durch die Verengung der Lebergefäße suchen sich die Gefäße aus dem GI-Trakt andere Wege, die nicht durch die Leber führen (Umgehungskreisläufe), wodurch toxische Stoffe wie Ammoniak in das Gehirn gelangen. Dort kommt es zu verschiedensten kognitiven Störungen
- Bildung eines Karzinoms

4 MAGEN-DARM-TRAKT (DÜNNDARM, DICKDARM)

4.1 DÜNNDARM

4.1.1 DAS DARMROHR

- Vereinfacht: ein Schlauch
- Aufbau der Wand: Epithel, Muskelschichten. Nerven und endokrine Zellen sind beteiligt an Regulation und Transport.

4.1.2 OBERFLÄCHENVERGRÖßERUNG

- Dünn- und Dickdarm: **spezielle Epithelstruktur** -> Oberflächenvergrößerung
- Submukosa faltet sich auf -> **Kerckringfalten** (Dünndarm)/Haustren (Dickdarm)
- **Ausstülpungen** der Mukosa -> Zotten (Villi)
- **Einstülpungen** der Mukosa -> Lieberkühn'sche Krypten (Dünndarm)/ Kolondrüsen (Dickdarm)
- Einschichtiges Zylinderepithel mit Mikrovilli
- Duodenum (20-30cm) Treitz-Band
- Jejunum (1,5m)
- Ileum (2m)
- > Gesamtlänge: 3,75m (post-mortem: 6m (Muskelrelaxion))

Struktur	Relative Zunahme der Oberfläche (Zylinder = 1)	Gesamt-oberfläche [m ²]
Darm als Zylinder	1	0,33
Kerckring-Falten	3	1
Zotten (Villi)	30	10
Microvilli	600	200

4.1.3 MOTILITÄT

- Unterschiedlichen Muskelschichten des Darmes:
 - (1) mukosale Motilität: für Resorption der Nahrungsbestandteile)
 - (2) Motilität der äußeren Muskulatur: Durchmischung und dem Transport des Chymus (schleimiger Brei, der unter der Einwirkung von Speichel und Verdauungsssekreten aus den aufgenommenen Speisen im Magen entsteht) besteht.

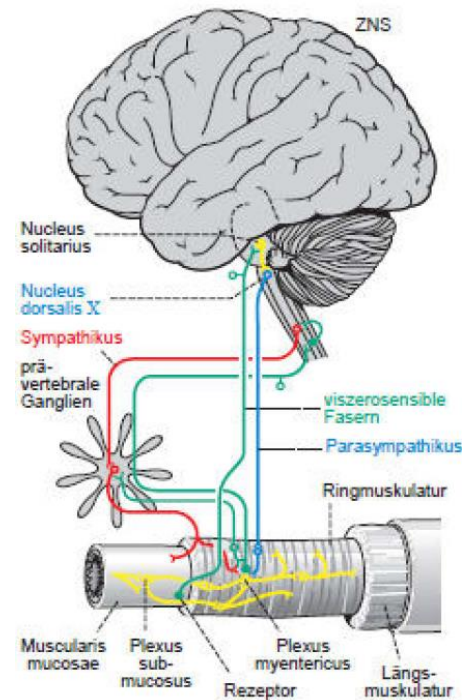
Zu (2):

- **Durchmischung** von Chymus mit Verdauungssäften (Pankreassekret und Galle)+
- Rhythmische **Segmentation**: örtliche Kontraktion der Ringmuskulatur des Dünndarms (Abschnürung in kleinere Portionen)
- und **Pendelbewegung**: ringförmige Einschnürungen des Darms, die auf kurzer Strecke hin und her wandern, sodass Chymus gleichmäßig mit den Verdauungssäften in Kontakt kommt
- **Propulsiver** (von oral nach aboral gerichtete Form der Peristaltik*) Transport durch **peristaltische** Wellen (Dünndarmpassage 2-5h)
 - (*Peristaltik: Bewegungsmuster von Hohlorganen durch lokal synchronisierte Aktivität der glatten Muskelzellen – oft wellenförmig)
- Steuerung durch myogenen Rhythmus
- Slow Wave des Membranpotentials der glatten Muskelzellen (Tonus) mit überlagerten Aktionspotentialen (phasische Kontraktion)

- Schrittmacherfrequenz: Duodenum 12/min, Ileum 8/min. Frequenzgefälle führt zu langsamer aboraler Verschiebung des Darminhalts durch Segmentationen (Druckabfall)
- Zottenbewegung („Stempel“), Vermeidung unstirred layer, Entleerung Lymphgefäß (Chylorusgefäß)
- Ileozäkaler Übergang: Sphinkter = Bauhin-Klappe, (Ventil, Übergang zum Zäkum (Blinddarm = der am weitesten proximal (zur Körpermitte) gelegene Abschnitt des Dickdarms)
Bereich mit mögl. wenig Bakterien. (Dünndarm: 10^5 weniger Bakterien als Dickdarm)
Bauhin-Klappe verhindert Rückfluss von Nahrungsbrei vom Dickdarm in Dünndarm.

4.1.4 NERVÖSE STEUERUNG

- Reflexbögen auf Ebene des ENT, der prävertebralen Ganglien und des Rückenmarks/Medulla oblongata
- Übergeordnet Einflüsse aus Kortex und limbischen System (Emotionen)
- ENT: Plexus myentericus (peristaltische Wellen) und Plexus sumucosus (Dehnung Darmwand, Chemosensorium, viszerale Afferenzen zu Rückenmark und Medulla oblongata)
- Sympathische Efferenten: hemmen Darmneurone, aktivieren glatte Sphinktermuskulatur
- Parasympathische Efferenten: Tonus- und Sekretionssteigerung



4.1.5 SEKRETION

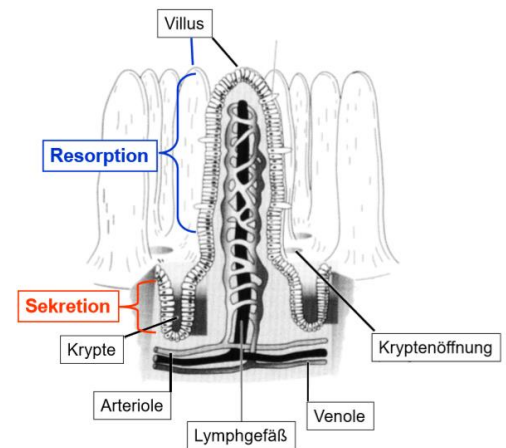
- 2,5-3l Hydrogencarbonat- und mizinreichers Sekret (Darmsaft/d)
- Muzine aus Becherzellen der Zotten und (Lieberkühn-) Krypten (überziehen Epithel gelartig („unstirred layer“)
Schutz vor Proteasen und Säure.
- Hauptzellen der Krypten sezernieren plasmaitotone NaCl-Lösung
- Brunnendrüsen (Duodenum): Muzin und HCO_3 (hydrogencarbonat)-reiches Sekret
- Praktisch keine Enzyme!
- Steuerung durch gastrointestinale Hormone (Sekretin, Gastrin), Neurotransmitter (VIP, Substanz P, Neurotensin) und vegetatives Nervensystem.

	Jejunum	Ileum	Kolon
Porendurchmesser der Tight Junctions	0,75 - 0,8 nm	0,3 - 0,35 nm	0,2 - 0,25 nm
Durchlässigkeit	hoch	mittel	gering
elektrischer Widerstand	niedrig	mittel	hoch
Potentialdifferenz	0-3 mV	1-6 mV	20-40 mV

Durchlässigkeit Darmepithelien

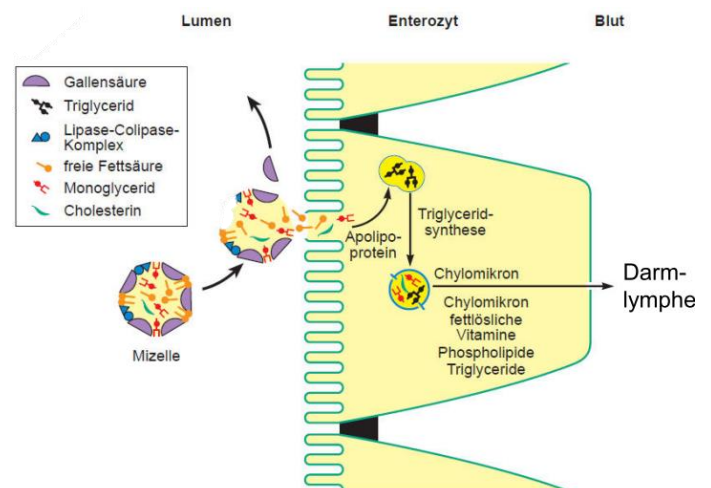
4.1.6 ABSORPTION

- Jejunum: wichtigster Resorptionsort für meisten Nahrungsstoffe
- Eisen und Kalzium im Duodenum
- Gallensäure und Vitamin B₁₂ erst im terminalen Ileum (sonst Resorptionsreserve)

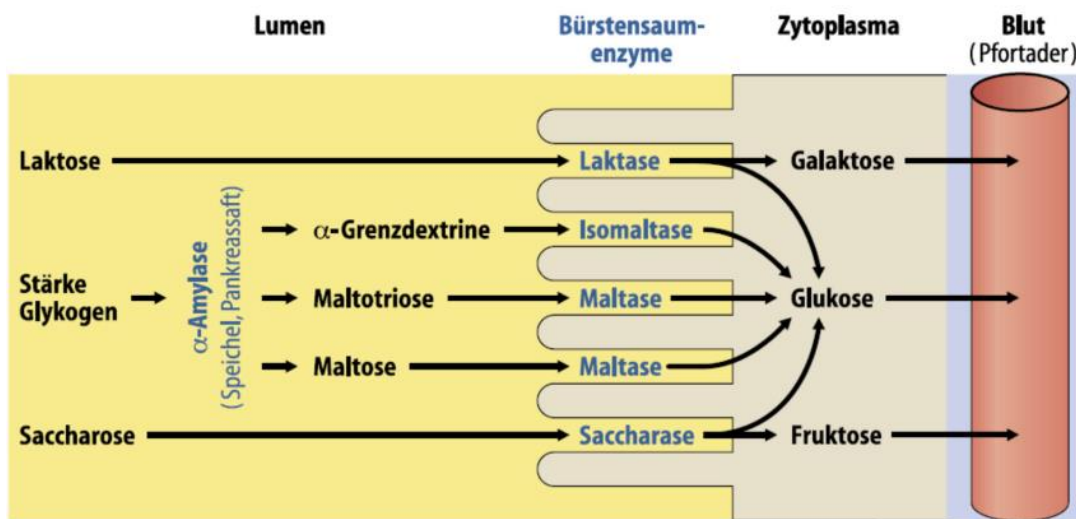


4.1.7 FETTABSORPTION

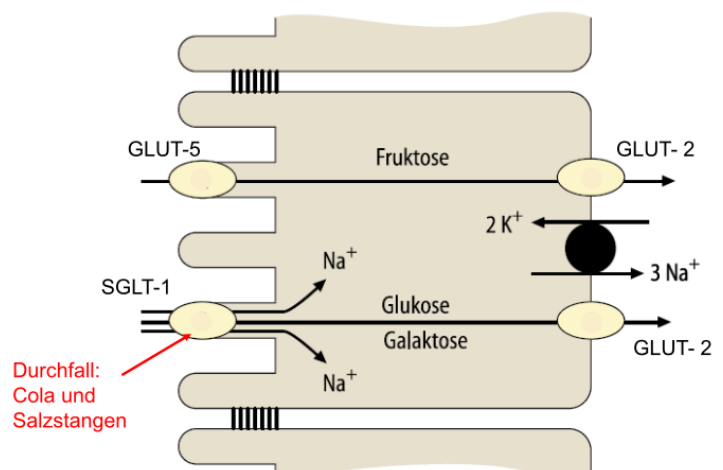
- zu 95% im Dünndarm
- Von aufgenommenen Fetten: 90% Neutralfette: Triaglyceride, dazu kommen Phospholipide, Cholesterine + fettlösliche Vitamine.
- Verdauung **abhängig von Kettenlänge**: (mittelkettige werden schneller verdaut, als langkettige)
- (1) Emulsion: Bildung Lipidtropfen (Magen)
- **Triglycerid-Lipase** (aus Pankreas) als wichtigstes fettsplattendes Enzym -> aktiviert Colipase (auch aus Pankreas) -> Fette werden vor allem in Monoglyceride und freie Fettsäuren gespalten.
- Spaltprodukte + Gallensalzen= **Mizellen** (zylindr. Hülle von Gallensalz-molekülen, in der sich die Fettabbauprodukte mit wasserlöslichen Enden nach außen lagern): Spaltprodukte: wasserlöslich und transportabel -> Aufnahme in Dünndarmzellen
- In Dünndarmfelle: Re-Synthese zu Triglyzeriden: Durch Einwirkung bzw. Reaktion mit Lipoproteinen und Phospholipiden bilden sich in der Zelle **Chylomikronen** (bestehen aus Cholesterin+ Phospholipiden -> wasserlöslich und über Zellwand abführbar.)
- Der größte Teil gelangt über Lymphgefäße in Milchbrustgang, dann über die Leber ins Kreislaufsystem.
- Kurz- und Mittelkettige Fettsäuren aus Fettabbau werden über Epithelzellen direkt ins Pfortader-System geleitet.
- Spannend: Manche Fette (mittellange Fettsäuren: Kokosöl, Palmöl) werden ohne vorherige Spaltung durch Lipase über Epithelmembran aufgenommen



4.1.8 ZUCKER-/ KOHLENHYDRATABSORPTION

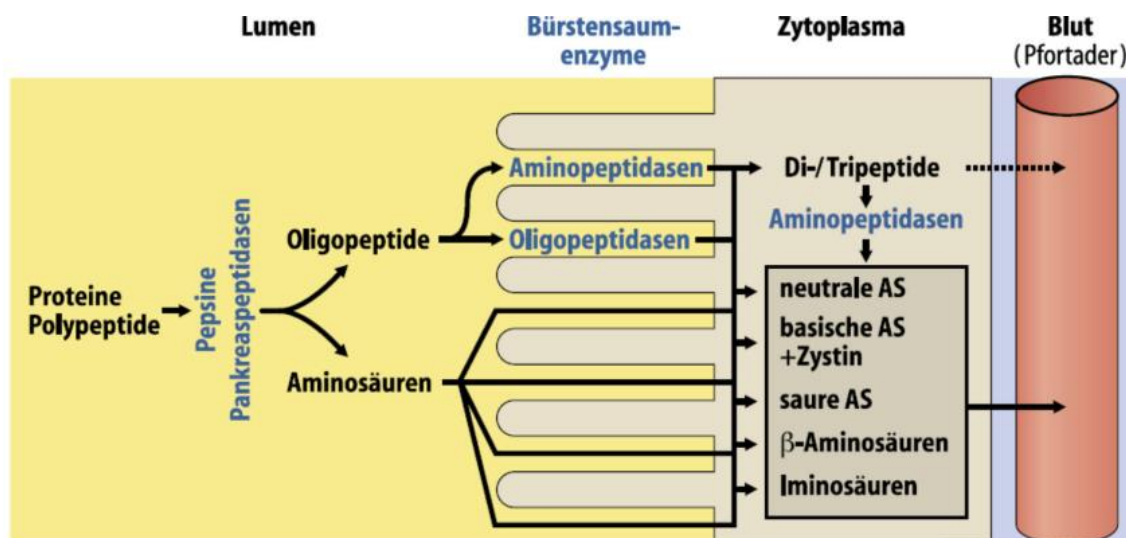


- 50% der benötigten Energie nehmen wir in Form von Kohlenhydraten auf.
- Diese bestehen aus 50% Polysaccharide, 30-40% Oligosaccharide und nur 5-10% Monosaccharide.
- Nur Monosaccharide können resorbiert werden: Poly- und Oligosaccharide müssen erst verdaut werden.
- Monosaccharide: Glucose, Fructose
- Polysaccharide (Stärke, Glykogen) werden gespalten zu Oligosacchariden
Spaltung passiert im Darmlumen durch Pankreas-Amylase -> Maltose, Maltotriose, α -Grenzextrin (verzweigtes Glucose-Pentamer)
- Oligosaccharide: Saccharose (Tafelzucker), Laktose (Milchzucker)
- Durch Bürstensaumenzyme: Spaltung zu Monosacchariden: siehe Bild.
- Entstandene Glukose und Galaktose werden sekundär aktiv mit Na^+ -Cotransporter in Zelle aufgenommen.
- Transporter für Fructose (**GLUT5**): Diffusion durch chem. Gradienten
- Durch Monosaccharid-Transporter **GLUT2** -> Diffusion ins Blut (von Glukose, Galaktose und Fructose)
- Kohlenhydrate, die im Dünndarm nicht resorbiert werden, können durch Bakterien im Dickdarm zu kurzkettigen Fettsäuren verstoffwechselt werden → werden von Dickdarmschleimhaut resorbiert.



4.1.9 PROTEINABSORPTION

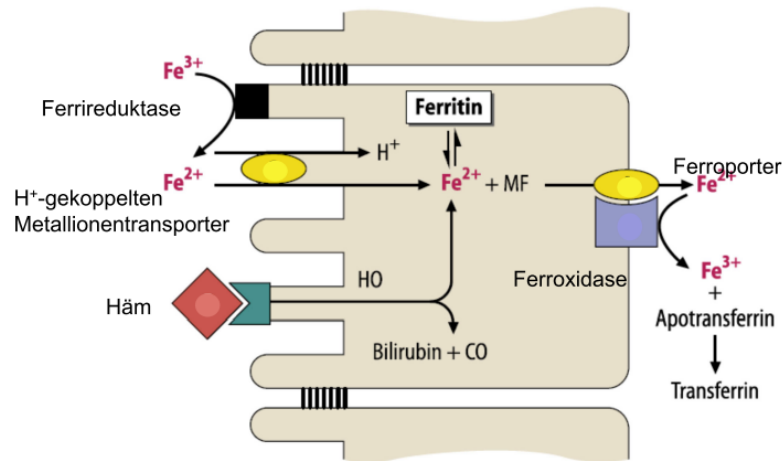
- Tägliche Zunahme von Protein: 70-100g + 30-50g endogene Proteine aus Drüsensekreten + abgeschilferten Zellen.
- Wie gut ein Protein verdaut werden kann hängt von Aminosäuren-Zusammensetzung, der Herkunft und der vorhergehenden Behandlung ab. Insgesamt ist Proteinverdauung sehr effektiv → nur 4% des Proteinstickstoffs der Nahrung gelangen in den Stuhl.
- Im Lumen: Abbau der Proteine durch Magen- und Pankreaspeptidasen und Pepsine zu Oligopeptiden und Aminosäuren.
Pepsin aus Hauptzellen des Magens trägt beim gesunden Menschen nur zu 10-15% an Proteinverdauung bei (→ nicht essentiell) Entscheidend sind die 5 Pankreasproteasen (Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Prolastase, Procarboxypeptidase A und Procarboxypeptidase B)
- Im Bürstensaum: viele Peptidasen: Oligopeptide → Di-/Tripeptide → Aufnahme in Zelle durch H^+ -Pepti-Cotransport (PepT1).
- Im Zytosol des Enterozyten werden Peptide zu Aminosäuren hydrolysiert (Hydrolyse: Aufspaltung einer chem. Verbindung durch Anlagerung eines Wassermoleküls (H_2O). Chemisch gesehen, ist Dipol-Charakter des Wassermoleküls für Spaltung eines Stoffes verantwortlich.)
- Aminosäuren werden über verschiedene Transportsysteme aufgenommen. Vorherrschend B^{0+} und B. Beide Systeme sind Na^+ gekoppelt und dadurch sekundär aktiv sowie meist elektrogen.
- Abgabe der Aminosäuren ins Blut.



4.1.10 EISENABSORPTION

- Der menschliche Organismus kann Eisen sowohl in zweiwertiger (Fe^{2+}) als auch in dreiwertiger Form (Fe^{3+}) verwerten, jedoch nur zweiwertiges Eisen resorbieren.
- Resorption ist an Bedarf angepasst und findet im Duodenum statt
- Im Duodenum liegt Eisen in absteigender Menge in lockeren Fe^{3+} -Verbindungen, als zweiwertiges Häm-Eisen und in lockeren Fe^{2+} -Verbindungen vor. Eisenionen und Häm-Eisen (Häme sind chemische Komplexe, die ein Eisen-Ion als Zentralatom aufweisen) haben verschiedene Resorptionsmechanismen.
- Häm kann ohne Weiteres aufgenommen werden - durch apikalen Transporter HCP1 (Häm-Carrier-Protein 1)
- Dreiwertiges Eisen bildet Salzkomplexe, die bei einem $pH > 3$ nicht löslich sind und kann daher nicht resorbiert werden können.
- Dreiwertiges Eisen (Fe^{3+}) wird im Bürstensaum durch membranständigen Ferrireduktase zu Fe^{2+} -reduziert.
- Fe^{2+} bildet keine Salze, ist bis $pH 8$ gut löslich und wird im Duodenum resorbiert:

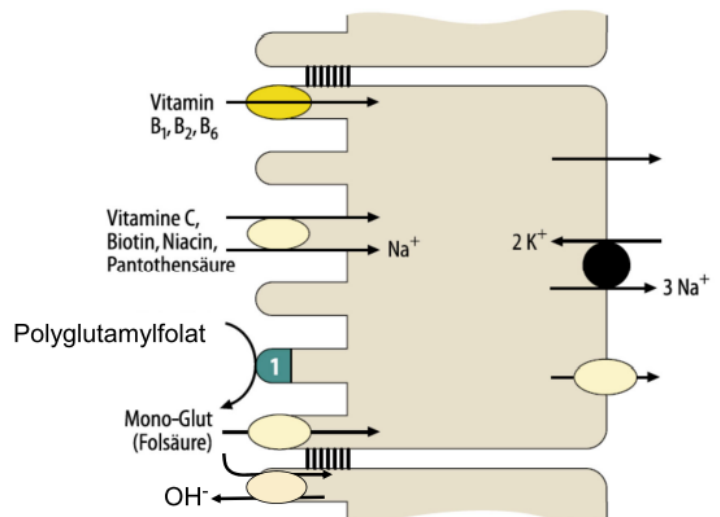
- Aktiver Transport in das Zellinnere durch Transportprotein DMT1 (Expression des Protein ist an Eisenstatus des Körpers gekoppelt)
Transport = Co-Transport von Fe^{2+} und H^+ und wird auch als DCT1 bezeichnet (nicht spezifisch für Eisen)
- In Zelle werden Eisenatome durch Ferritin zu ihrer "Lagerform" Ferritin komplexiert.
- Es bindet an zytosolisches Mobilferrin → kann durch Zelle transportiert werden, ohne diese zu Schädigen.
- Export aus Zelle durch Transporter IREG1 = Ferroportin (FP) in Extrazellulärraum, wo sie von Hephaestin und Ceruloplasmin wieder zu dreiwertigem Eisen oxidiert werden. Schließlich erfolgt Bindung der Eisenionen an Transferrin und der Abtransport auf dem Blutweg.
- Häm-Eisen wird auch zu Bilirubin abgebaut.



MF: Mobilferrin, HO: Hämoxygenase

4.1.11 VITAMINABSORPTION (WASSERLÖSLICHE VITAMINE)

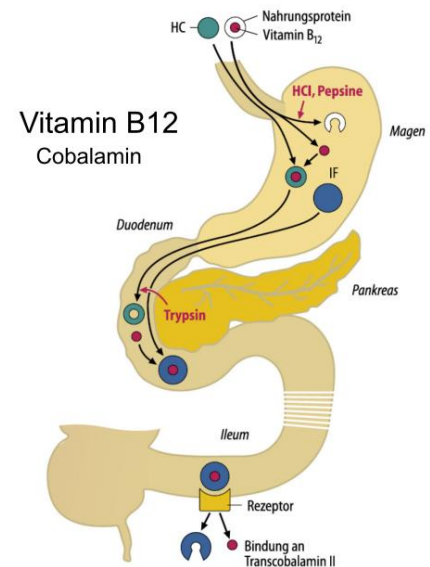
- Fast alle wasserlöslichen Vitamine werden im oberen **Dünndarm** über Carrier-vermittelten Transport aus dem Darm resorbiert.
- Ausnahme: Vitamin B_{12} :
Wird erst im distalen **Ileum** über rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen.
- Für wasserlösliche Vitamine: spezifische Transportproteine.
- **Folsäure**: Am Bürstensaum: Peptidase der Enterozyten → Dekonjugation zu Folat-Glutamat → durch Folat-Transporter in Zelle
- Biotin, Folsäure, Riboflavin und Thiamin werden auch von Darmbakterien synthetisiert.
- **Vitamin-C** wird im Jejunum durch apikalen Na^+ -Cotransporter sekundär aktiv in Enterozyten aufgenommen (ähnlich wie Glukose und Aminosäuren)
- **Vitamine B_1 , B_2 , B_6 , H**: Transporter im Enterozyt-Membran. **Vitamin B_1** (Thiamin) und **Vitamin H** (Biotin) werden im proximalen Dünndarm aktiv resorbiert. **Vitamin B_2** (Riboflavin) und **Vitamin B_6** (Pyridoxin) werden im gesamten Dünndarm passiv resorbiert (erleichterte Diffusion).



1: γ -Glutamylcarboxypeptidase

4.1.12 VITAMIN B₁₂

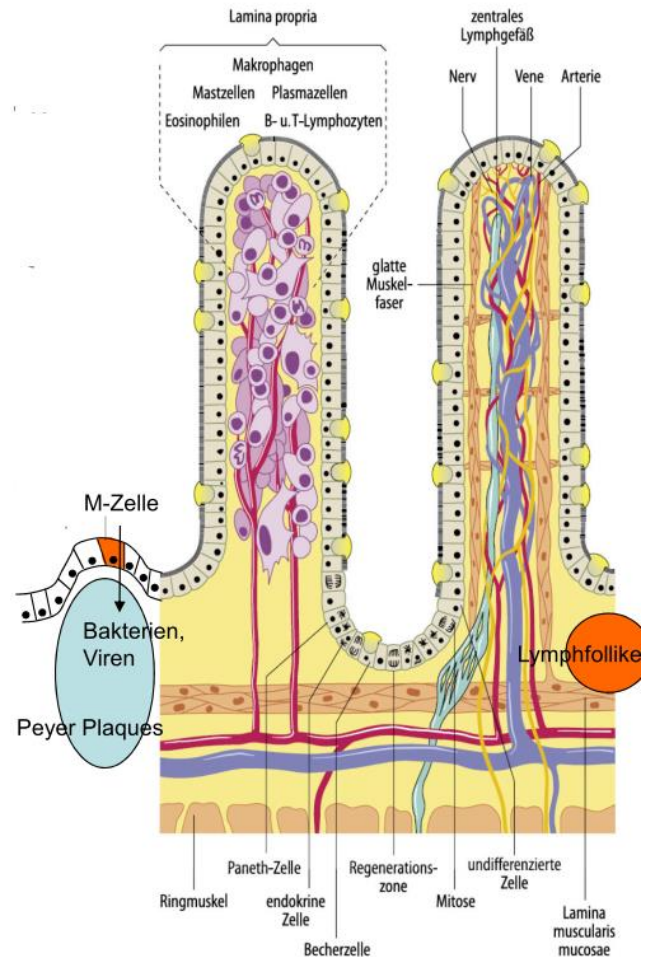
- In Nahrung: an Protein gebunden und wird im Magen durch saures Milieu und Pepsin freigesetzt.
- Noch im Magen: Bindung an Protein Haptocorrin (aus Speichel- und Magendrüsen).
- Gleichzeitig wird von Belegzellen das Protein Intrinsic Factor (IF) sezerniert.
- Im Duodenum wird Haptocorrin durch Proteasen (Trypsin aus Pankreas) gespalten und Vitamin B₁₂ bindet an IF (erst bei neutralem pH möglich).
- IF-Vitamin-B₁₂-Komplex bindet im Ileum an **Cubilin**-Rezeptor und wird durch rezeptorvermittelte Endozytose resorbiert.
- Cobalamin wird in den Lysosomen der Zelle vom Intrinsic Factor getrennt und bevor es ins Blut übertritt an **Transcobalamin II** gebunden.
Liegt im Blut nicht frei vor, sondern wird mithilfe von Transcobalamin II transportiert.
- Dieser Komplex kann von allen Zellen des Organismus ebenfalls über eine rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen werden. Die Leber kann erhebliche Mengen (etwa das Tausendfache des täglichen Bedarfs) an Cobalamin zu speichern.



4.2 DARMIMMUNSYSTEM

4.2.1 DARM-ASSOZIIERTES IMMUNSYSTEM

- Darm mit ca. 200m² die größte Grenzfläche zwischen Organismus und Außenwelt
- Die Abwehrfunktion des Magen-Darm-Trakts besteht aus zwei verschiedenen Mechanismen:
- nicht immunologische Abwehr (chemisch, mechanisch und biologisch)
 - z.B führt die Peristaltik von Magen und Darm zum Abtransport der Erreger und letztendlich zur Ausscheidung im Stuhl
 - Abtöten von Mikroorganismen (HCL Magen, Gallensäuren-Detergenzien, Defensine aus Panethzellen)
 - Barriere durch Muzin-Schutzfilm
- Immunologische Abwehr (Antikörper, Gut-associated lymphoid Tissue (**GALT**))
- Immunzellen: Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen in der Lamina propria zwischen Epithelzellen
- Organisierte Aggregate von Lymphgewebe: z.B Peyer Plaques
- Antigenerkennung durch spez. Epithelzellen (M-Zellen)
- Sekretion (durch Mundspeicheldrüsen) von Antikörpern (IgA) in das Darmlumen durch Enterozyt-Transzytose
- Zytotoxische T-Zellen, NK-Zellen → orale Immunität
- Supressorzellen → orale Immuntoleranz



4.2.2 ZÖLIAKIE

- Darmerkrankung
- Prävalenz geschätzt 1 - 2 % in den westlichen Ländern mit steigender Tendenz (nachgewiesen 0.4% in Deutschland)
- häufigste HLA-assoziierte Erkrankung mit Autoimmuncharakteristika (Immunsystem zerstört eigenen Körper)
- galt lange Zeit als Kleinkinderkrankung und manifestierte sich meist mit der Zufuhr der glutenhaltigen Getreidesorten Weizen, Roggen und Gerste im Alter von 6 - 12 Monaten.
- typischen Symptome: Diarrhöen, Minderwuchs, Blähungen und Antriebslosigkeit.
- heute klinische Erstmanifestation häufiger im Erwachsenenalter mit vermehrt extraintestinalen Symptomen wie Eisenmangelsymptomatik, Osteoporose, Leistungsknick, Depression, Kopfschmerzen
- unbehandelt erhöhte Gefahr von Darmtumoren
- Starke Entzündungsvorgänge der Dünndarmschleimhaut führen zur Atrophie der Zotten und damit zu schweren Absorptionsstörungen. Auslöser: allergische Immunreaktion auf Gliadine, d.h bestimmte Glutenproteine
- HLA (Human-Leukozyt-Antigen, für jeden Menschen spezifisch)-Typ-abhängige Präsentation von dem Gliadin-Fremdantigen (Gluten) durch Enterozyten-immunologischen Reaktionen gegen Gliadin und Autoantigene im

Endomysium (Blutkapillaren reiches, kollagen- und gitterfaseriges lockeres Bindegewebe, Gleitgewebe zwischen Skelettmuskelfasern) und Tissue-Transglutaminase (tTg)

- Inflammatorische Zerstörung der Darmschleimhaut
- Nachweis: Antikörper-Titer, Dünndarmbiopsie
- Therapie: lebenslange glutenfreie Ernährung

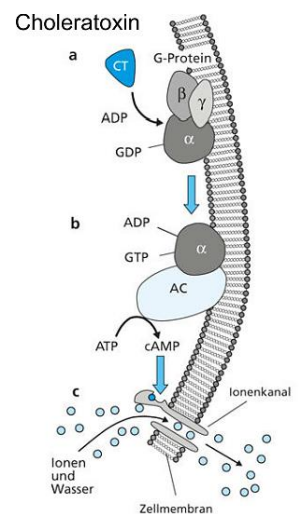
4.3 DIARRHÖE

4.3.1 ALLGEMEIN

- = Durchfall
- Man unterscheidet:
- Sekretorische Diarrhöe: durch fehlende Resorption oder vermehrte Sekretion von Elektrolyten → Wasseransammlung im Darmlumen.
Auslöser: bakterielle Toxine (Enterotoxine), Parasympathikus↑, Coffein
- Osmotische Diarrhöe: durch unzureichende Resorption von Nahrungsbestandteilen kommt es durch osmotische Wirkung zur Rückhaltung von Wasser im Darmlumen.
Auslöser: Abführmittel, Maldigestion und Malabsorption (beispielsweise im Rahmen von Zöliaki, Laktoseintoleranz)

4.3.2 CHOLERA

- Häufigster Auslöser einer Diarrhöe sind Viren und Bakterien:
Weltweit bekannteste Keim (Erreger der Cholera): *Vibrio cholerae*
- Durch *Vibrio cholerae* wird **Choleratoxin** produziert und in den menschlichen Körper ausgeschieden (Exotoxine). Dieses aktiviert die Adenylatzyklase in Zellen des Dünndarms und führt somit zu einer verstärkten Sekretion von Chlorid-Ionen. Da durch wird vermehrt Wasser ausgeschieden, was zu schwerer Diarrhöe und Erbrechen führt.
- → reiswasserartigen Durchfällen (bis zu 25 Liter pro Tag) und Erbrechen, verbunden mit einer raschen Exsikkose (Austrocknen) durch den Verlust von Elektrolyten.
- Sekundäre Symptome können sein: Azidose, Herzrhythmusstörungen, Muskelkrämpfe, hypovolämischer Schock, Tachykardie, Oligurie, Kollaps, Koma



4.3.3 ESCHERICHIA COLI: REISEDIAARRHÖE

- Reisediarrhöe entsteht durch Einwirkung von Bakterien (*Escherichia coli*: ETEC) auf die Darmwand, welche zur Abgabe von Elektrolyten und Wasser veranlasst wird.
- Inzidenz 50% in Lateinamerika, Asien und Nilkreuzfahrten bis 80% (Fluch des Pharaos oder Pyramiden-Sidestep)
- zwei Toxine: hitzelabil LT und hitzestabiles ST.

4.3.4 STAPHYLOCOCCUS AUREUS: LEBENSMITTELVERGIFTUNG

- Brechdurchfall
- Hitzestabil
- Kurze Inkubationszeit (wenige Stunden)

4.4 DICKDARM

4.4.1 MOTILITÄT

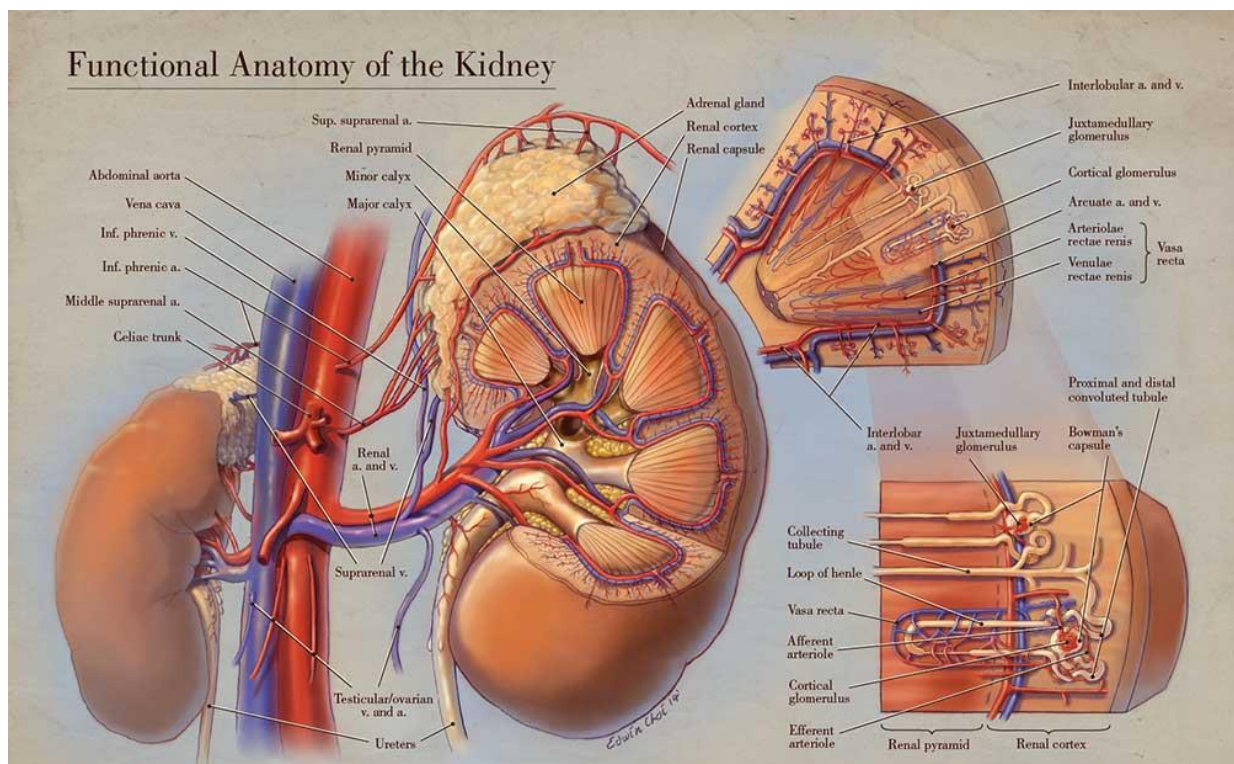
- 1,2-1,5m lang
- Grundmechanismen der Dickdarmmotilität entsprechen denen des Dünndarms.
- Hauptschrittmacherzentrum befindet sich in der Mitte des Colon transversum.
(Slow Waves 4/min) → Peristaltik und Antiperistaltik
- Führt durch Wasser- und Elektrolytresorption zu Eindickung des Darminhalts, resorbiert kurzkettige Fettsäuren und dient als Reservoir, das eine regulierte und willkürliche Entleerung des Darms ermöglicht
- Dickdarmpassagezeiten: 33 h bei Männern, 47 h bei Frauen
- Propulsive Massenbewegungen 2-4/d → Stuhldrang, -entleerung (morgens, nach Essen)
- Dehnungsrezeptoren Rektum (2 l) → Relaxierung des M. sphinkter ani interni → Eindringen von Stuhl in Darmkanal → Stuhldrang und reflektorische Tonus Erhöhung des M. sphinkter ani externi
- bewusste Defäkation bei Erschlaffung beider Schließmuskeln bei gleichzeitiger reflektorischer Kontraktion des Rektosigmoids unterstützt durch Bauchpresse
- Stimulierung durch cholinerge Neurone und durch NANC-, sowie noradrenerge und somatostatinerge Neurone gehemmt.
Über zentrale Mechanismen → Beeinflussung durch emotionale Faktoren und Stress (kann zu Stuhlgang führen)

5 NIERE (1)

5.1 ALLGEMEINES

- die Niere ist die Aufbereitungsanlage des extrazellulären Raums
- Hauptstrategie: alles filtern und die wichtigen Nährstoffe resorbieren
- die Niere filtert bis zu 300 Mal am Tag die gesamte Blutmenge, pro Minute bildet sie dabei 1ml Urin was 1,5 l Urin täglich entsprechen

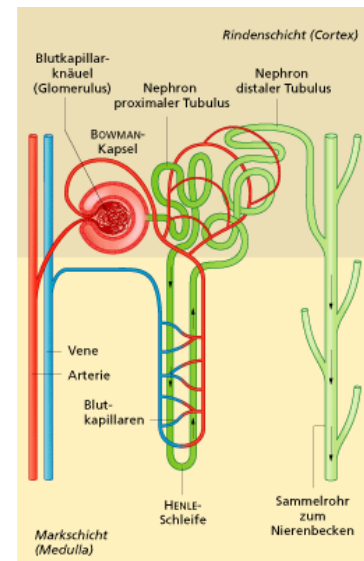
5.2 WIEDERHOLUNG ANATOMIE



- Jeder Mensch besitzt 2 Nieren (Fachbegriff: „Nephron“ oder „ren“ -> alles was mit „ren-“ im Wort ist steht im Kontakt mit der Niere (Bsp.: Aorta renalis ...))
- Die Nieren liegen unterhalb des Zwerchfells im primären Retroperitonealraum
- Die einzelne Niere besteht aus 6-9 Nierenlappen, welche als Nierenpyramiden bezeichnet werden, sie enden in den Nierenkelchen wohin sie den Urin abgeben. Die einzelnen Nierenkelche treffen sich im Nierenbecken, von dort fließt der Urin zur Blase weiter
- Die Niere gliedert sich in Nierenmark und Nierenrinde, im Nierenmark befinden sich die Nierentubuli, welche mit dem Nierenkörperchen in die Nierenrinde ragen
- Nierenkörperchen und Nierenkanälchen bilden zusammen das Nephron (kleinste funktionelle Einheit der Niere), ca. 1 Mio Nephronen befinden sich in jeder Niere

5.2.1 DAS NEPHRON

- 1) Das Nierenkörperchen befindet sich in der Nierenrinde und besteht aus dem Glomerulus, welches ein Kapillarnetz ist und umgeben ist von der Bowman-Kapsel
- 2) Das Nierenkänälchen (aka. Nierentubulus) unterteilt sich in 3 Abschnitte: proximaler Tubulus -> Intermediärtubulus -> distaler Tubulus. Die geraden Teile des proximalen Tubulus und distalen Tubulus und der Intermediärtubulus werden zur Henle-Schleife zusammengefasst. Vom distalen Tubulus aus führt ein Verbindungsrohr zum Sammelrohr, welches den Harn zum Nierenbecken leitet.

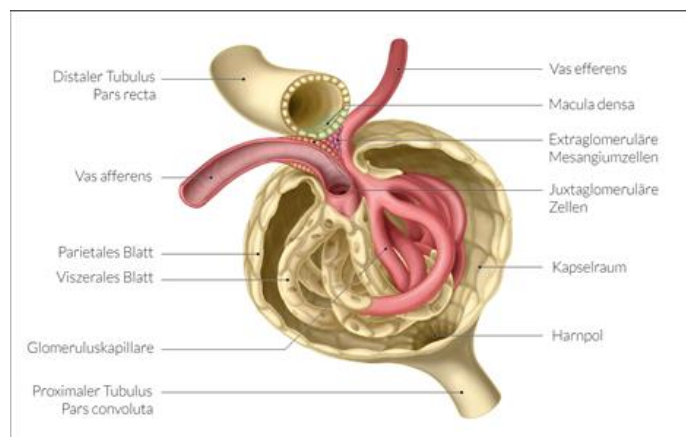


5.3 GLOMERÄRE FILTRATION

5.3.1 AUFBAU DES GLOMERULUS

Das Blut fließt über die Vas afferens in die Glomeruluskapillare, wo es gefiltert wird und verlässt es sie wieder über die Vas efferent. Der Kapselraum zwischen dem viszeralem und dem parietalen Blatt bildet die BOWMAN-Kapsel. Hier wird der Primärharn aufgefangen und über den Harnpol in das Tubulussystem geleitet.

Da die afferenten und efferenten Arteriolen Widerstandsgefäße sind regulieren sie den Filtrationsdruck in den glomerulären Kapillaren.



5.3.2 GLOMERÄRE FILTRATIONSRATE (GFR)

Defintion: Beschreibt die Plasmamenge, welche von allen Glomeruli pro Niere pro Minute gefiltert wird

Menge: ca. 120 mL/min

Aussage: wichtiger Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion, muss allerdings indirekt über die Clearance bestimmter Markersubstanzen (Inulin oder Kreatinin) bestimmt werden

Harnbildung: 1. Blut fließt durch renales Gefäßkneul

2. Filtration des Blutes durch den glomerulären Filter in den Kapselraum: Primärharn entsteht

3. Primärharn durchfließt das Tubulussystem und wird konzentriert: Endharn entsteht

4. Endharn wird ausgeschieden

!!! Im Nierenkörperchen wird alles bis auf Makromoleküle und Blutzellen gefiltert (Primärharn), im Tubulussystem und Sammelrohr finden die Resorptions- und Sezernierungsvorgänge statt (Endharn).

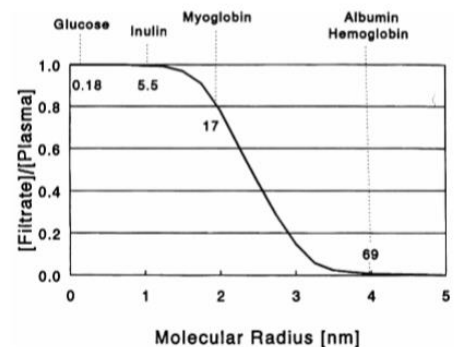
Glomeruläre Filtration: Die Glomeruläre Filtration bildet die Blut-Harn-Schranke und ist somit eine Ultrafiltration des Blutes. Gebildet wird sie durch:

- fenestrisches Endothel der Glomeruluskapillaren
- eine kontinuierliche Basalmembran
- Podozyten mit Schlitzmembran

Die Podozyten steuern wie groß die Poren sind, durch die Moleküle aus dem Blutplasma gefiltert werden können. Wasser und kleine gelösten Moleküle können ungehindert passieren. Plasmaproteine und Blutzellen werden jedoch zurückgehalten (Bsp.: Albumin). Ausschlaggebend über die Filtrierbarkeit eines Stoffes ist daher die Molekülgröße (< 1,8 nm leicht, > 4,4 nm schwer bis gar nicht) und elektrische Ladung.

!!! Glucose wird zu 100% aus dem Blutplasma wieder zurückgegeben und wird nicht ausgeschieden, deswegen ist die Clearance von Glucose auch null.

Das Schaubild zeigt wie der Molekülradius über die Filtration entscheidet



Ermittlung der GFR

Beeinflussende Faktoren: - effektiver Filtrationsdruck P_{eff}

- Filtrationsfläche F
- Durchlässigkeit des Filters L

Formel: $GFR = P_{eff} \times F \times L$, wobei P_{eff} der entscheidende Parameter ist

Kapillarer Filtrationsdruck: $P_{eff} = P_{kap} - P_{bow} - \pi_{onk}$ (bzw: Kapillardruck – Kapseldruck – Onkotischer Druck in den Kapillaren)

5.4 AUTOREGULATION

Autoregulation beschreibt, dass die Niere es schafft den renalen Plasmafluss (RPF) und somit die GFR bei einem Blutdruck von 80 bis 180 mmHg konstant zu halten. Bei zu niedrigem Blutdruck würde die Urinproduktion jedoch abnehmen bis ausfallen und bei sehr hohem Blutdruck würde unzureichend konzentrierter Urin und somit viel mehr ausgeschieden werden (vgl. Schaubild auf Folie 11 von Niere 1). Die Schwankungen können unter anderem von der Vas afferens ausgeglichen werden. Sie erkennen über Sensoren den Blutdruck und passen ihren Durchmesser dem Blutdruck an. Zu dem gibt es den Juxtaglomerulären Apparat, um mittelfristig systematische Blutdruckschwankungen auszugleichen.

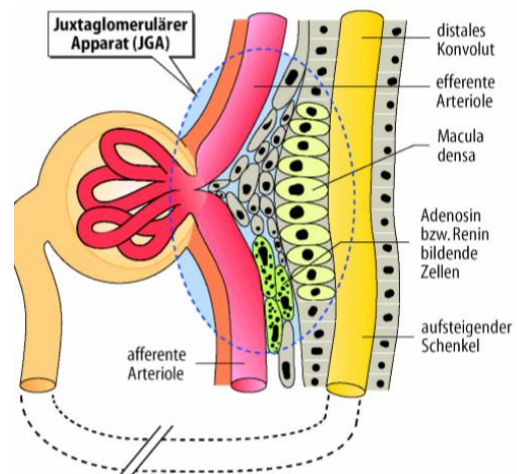
5.4.1 JUXTAGLOMERULÄRER APPARAT

Die Aufgaben des juxtaglomerulären Apparates sind unter anderem die renale Regulation des Elektrolythaushaltes und die mittelfristige systematische Blutdruckregulation. Er liegt zwischen dem Gefäßpol des Nierenkörperchens und dem aufsteigenden gewundenen Teil des distalen Tubulus.

Zu finden sind folgende strukturelle Komponenten:

- Macula densa (Funktion: Messung der NaCl-Konzentration im Harn des am Ende des dicken aufsteigenden Schenkels)
- Extraglomeruläre Mesangiumzellen
- Juxtaglomeruläre Zellen (Funktion: Renin-Sekretion)

Hier wird der schon fast fertig konzentrierte Harn auf seine Konzentrationen kontrolliert und der Blutdruck dem entsprechend in den Vas afferens angepasst.



5.5 MASSEN-RESORPTION IM PROXIMALEN TUBULUS

5.5.1 ALLGEMEINE RESORPTION IM TUBULUSSYSTEM

- Größter Teil der Resorptionsvorgänge finden im proximalen Tubulus statt und fast alle Transportprozesse sind an die Natrium-Resorption gekoppelt
- Na^+/K^+ -ATPase hält elektrochemischen Gradienten aufrecht
- Proximaler Tubulus: - Resorption: Elektrolyte, Zucker und Aminosäuren
- Sekretion: Protonen, Ammoniak und Harnsäure
- Dünner absteigender Teil der Henle-Schleife: resorbiert Wasser
- Dünner aufsteigender Teil der Henle-Schleife: resorbiert Na^+ und Cl^-
- Dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife und distaler Tubulus: resorbiert Wasser und Ionen
- Sammelrohr: Urinkonzentrierung
- Ausgeschieden werden sollen: Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure
- Kreatinin wird zu 0% resorbiert, daher wichtig für Clearance

5.5.2 PROXIMALER TUBULUS

Der proximale Tubulus übernimmt den größten Teil der Resorption, für diese Aufgabe verfügt er über den Bürstensaum, der eine Oberflächenvergrößerung ermöglicht. Es handelt sich hierbei um isoosmotische Resorption, das heißt die Tubulusflüssigkeit behält die gleiche Osmolarität wie das Glomerulusfiltrat bzw. Plasma in den peritubulären Kapillaren -> es kommt kein Konzentrationsgradient zustande. Die treibende Kraft für die Resorption ist ein elektrochemischer Na^+ - Gradient.

5.5.2.1 GLUKOSEAUFNAHME IM PROXIMALEN TUBULUS

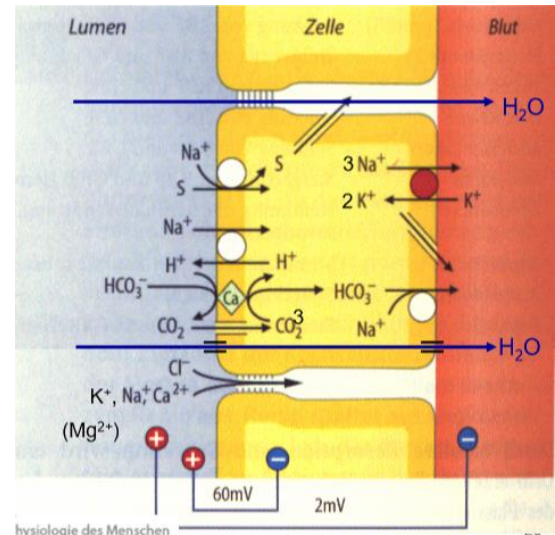
Die Glukose-Resorption erfolgt über den sekundär-aktiven $\text{Na}^+/\text{Glucose}$ -Symport und ins peritubuläre Blut durch erleichterte Diffusion über GLUT2. !!! Der Endharn ist normalerweise zu 100% Glukosefrei!!! Im frühproximalen Tubulus erfolgt die Resorption über SGLT2 (Glucose und Natrium werden im Verhältnis 1:1 aus dem Primärharn gefiltert). Im spätproximalen Tubulus erfolgt die Resorption über SGLT1 (Glucose und Natrium werden im Verhältnis 1:2 aus dem Primärharn gefiltert).

5.5.2.2 AMINOSÄURE- UND PEPTIDAUFNAHME IM PROXIMALEN TUBULUS

Die Resorption erfolgt über Natrium gekoppelte Transporter in einem sekundär aktiven Transport.

5.5.2.3 AUFNAHME VON HCO_3^- , Cl^- UND KATIONEN IM PT, SOLVENT DRAG

1. Na^+/H^+ -Antiporter in den proximalen Tubuluszellen zum Tubuluslumen hin transportieren Na^+ aus dem Primärharn in die Zelle und geben dafür ein H^+ aus der Zelle raus
2. H^+ -Konzentration im Primärharn steigt und H^+ reagiert mit HCO_3^- zu H_2CO_3
3. H_2CO_3 wird von der Carbonanhydrase <Ca> zu H_2O und CO_2 gespalten
4. CO_2 kann leicht über die Membran in die Zelle diffundieren
5. Dort reagiert es mit H_2O über <Ca> zu H_2CO_3 , welches sich zu H^+ und HCO_3^- trennt
6. H^+ wird von Antiporter aus 1. Verwendet und HCO_3^- wird im Symport mit Na^+ aus 1. ins Interstitium (Blut) gebracht



7. Zu dem kommt es zu einer Depolarisierung der Membran durch den Nettoeinstrom von positiven Na^+ Ionen in die Zelle. Dadurch werden negativ geladene Cl^- Ionen parazellulär resorbiert (sie können also zwischen den Zellen durchschlüpfen).

8. Durch die zunehmende Resorption von Cl^- ändert sich das transepitheliale Potential wieder und Kationen (K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) werden nun parazellulär resorbiert.

Das in 7. Und 8. beschriebene Phänomen bezeichnet man auch als **sovent drag**, die in Wasser gelösten Ionen werden dabei parazellulär mit resorbiert (also mitgespült). Es herrscht hierbei ein Potential von 2mV zwischen Lumen und Intestitium.

5.5.3 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DIABETES MELLITUS UND DER NIERE

Wenn es bei Diabetikern zu Insulinmangel kommt wird der Blutzuckerspiegel erhöht (Hyperglykämie). Wird dabei die Nierenschwelle* (10mmol/l) überschritten, so kann die Glucose kaum noch resorbiert werden und sie wird von der Niere über den Harn ausgeschieden (Glucosurie), zudem kommt es zu einer osmotischen Diurese (vermehrte Wasserausscheidung).

*Nierenschwelle: max. Kapazität für die Resorption einer bestimmten Substanz; in der Regel ist damit die Nierenschwelle von Glucose gemeint

5.6 CLEARANCE

Die Clearance gibt das „fiktive“ Plasmavolumen an, das pro Zeiteinheit in der Niere von einem bestimmten Stoff vollständig gereinigt wird. Sie ist von Filtration, Sekretion und Resorption der betroffenen Substanz abhängig. Ein Stoff, der nur filtriert wird und nicht noch resorbiert oder sezerniert spiegelt die GFR wieder, geeignet hierfür ist Kreatinin. Noch besser wäre Inulin, jedoch müsste dies über einen Infusion ins Blut zugeführt werden.

Klinisch wird meist die Kreatinin-Clearance bestimmt, da Kreatinin als Abbauprodukt aus Kreatin in den Muskeln entsteht. Es kann allerdings nur zur Abschätzung von der GFR verwendet werden, nur die Inulin-Clearance ist die eindeutige GFR, ist aber auswendiger.

Zudem wird die PAH-Clearance bestimmt, sie gibt Auskunft über den renalen Plasmafluss (RPF). Hierfür wird Paraaminohippursäure (PAH) verwendet, da es frei filtriert, nicht resorbiert aber tubulär sezerniert wird. Über 90% des durch die Nieren fließenden PAH werden ausgeschieden, weswegen es ein hinreichend genaues Maß für den RPF gibt.

Wichtige Clearance-Werte:

Substanz	Clearance (Normalwert)
Aminosäuren	ca. 0 ml/min
Glucose	ca. 0 ml/min
Harnstoff	ca. 75 ml/min
Inulin	ca. 125 ml/min
Kreatinin	ca. 125 ml/min
Paraaminohippursäure (PAH)	ca. 600 ml/min

6 NIERE (2)

6.1 CLEARANCE

6.1.1 DEFINITION

Die Clearance ist ein Wert, der sich errechnet aus dem Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einem bestimmten Stoff gereinigt wird (meist in ml/min). Somit ist die Clearance ein Maß für die Entgiftungsleistung der Niere.

Die Clearance von Glucose ist zum Beispiel 0, da Glucose normalerweise (kein Diabetes mellitus) nicht filtriert wird.

Die Clearance von Kreatinin beträgt ca. 125 ml/min.

Die Clearance von Paraaminohippursäure beträgt 550-720ml/min

6.1.2 ZWEI VORGESTELLTE VERFAHREN

- Inulin- (Kreatinin-) Clearance:
Gemessen wird, wie viel Inulin bzw. Kreatinin im Urin ausgeschieden werden. Da Inulin und Kreatinin zwar filtriert, aber nicht reabsorbiert werden entspricht deren Clearance der Glomerulären Filtrationsrate (GFR). Inulin ist theoretisch etwas genauer, muss jedoch infundiert werden, deshalb wird meist die Kreatinin-Clearance gemessen.
- Paraaminohippursäure-Clearance (PAH-Clearance):
Maß für den renalen Plasmafluss (RPF), da PAH frei filtriert wird und zudem vollständig in das Tubuluslumen sezerniert wird. Der renale Plasmafluss bezeichnet dabei die Menge an Blutplasma, welche die Nieren in einer Minute durchströmt.

6.2 AUFBAU EINES OSMOGRADIENTEN

6.2.1 ALLGEMEINES

Wichtig fürs Verständnis sind die H₂O Permeabilitäten, die osmotischen Gradienten, die beteiligten Transporter und die Austauschmechanismen entlang des Nephrons.

Physiologisch sind Nierenmark und Papille hyperosmolal, sowohl bei Antidiurese (Wasser wird drin gehalten) und Diurese (Wasser wird ausgeschieden). Hyperosmolal, das heißt es liegt immer ein osmotischer Gradient von Rinde zu Papille vor:

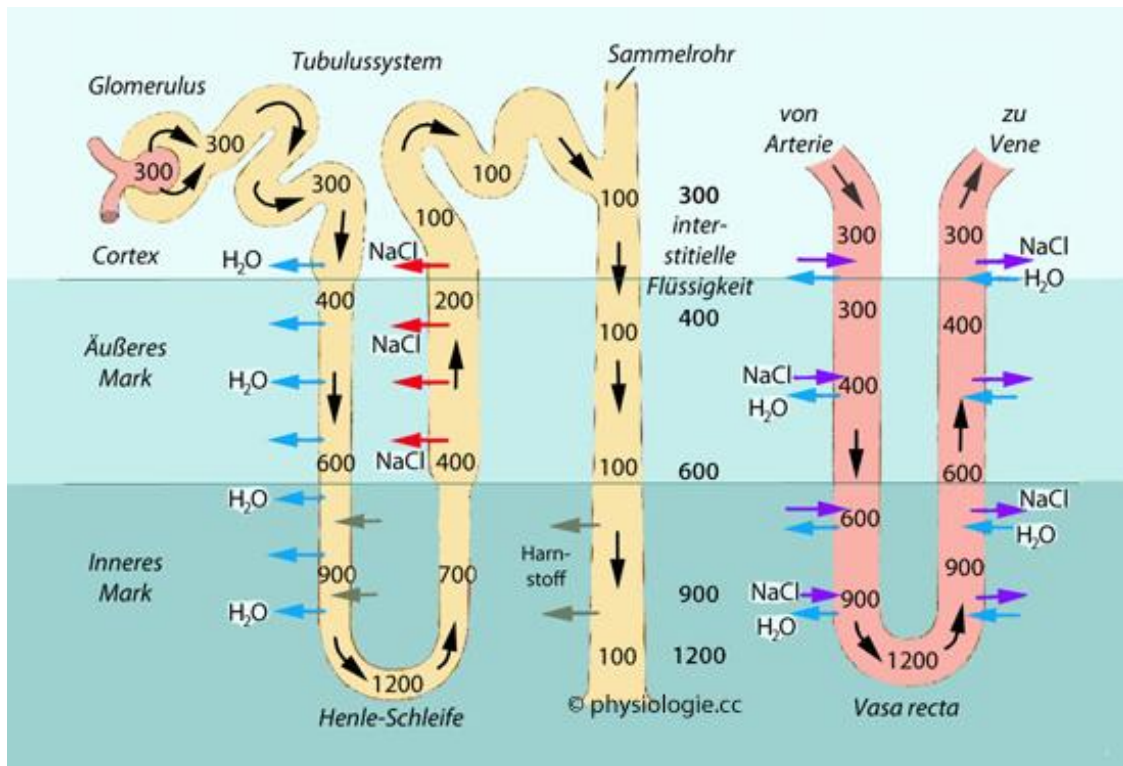
Bei Antidiurese beträgt dieser 300-1200 mosmol/kg H₂O.

Bei Diurese beträgt er 300-500 mosmol/kg H₂O.

Der dünne absteigende Teil der Henle-Schleife ist sehr gut wasserdurchlässig, über Aquaporin 1 (Kanal für H₂O) gelangt Wasser aus dem Tubulus ins Interstitium.

Der dicke aufsteigende Teil der Henle-Schleife ist wasserimpermeabel, dort ist der Na-K-2Cl-Cotransporter, der Na und Cl ins Interstitium transportiert.

6.2.2 GEGENSTROMMULTIPLIKATION AN DER HENLE-SCHLEIFE



Beim Gegenstromsystem sind verschiedene Tubuli mit gegenläufiger Flussrichtung parallel angeordnet. Die beteiligten Tubuli sind die ab- und aufsteigenden dünnen und dicken Teile der Henle-Schleife, das Sammelrohr und das arterielle und venöse Gefäßsystem der Vasa recta.

Die NaCl-Resorption im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, ohne dass Wasser nachfolgt (da der Teil ja wasserimpermeabel) führt zur Zunahme der interstitiellen Osmolarität im Nierenmark. Folge davon ist, dass Wasser aus dem absteigenden Teil der Henle-Schleife ausströmt, ohne dass NaCl folgt. Dies wiederum führt zu einer höheren NaCl-Konzentration des Tubulusinhalts zu Beginn des dicken aufsteigenden Teils der Henle-Schleife. Dadurch kann noch mehr NaCl resorbiert werden und noch mehr Wasser nachströmen... Die Vorgänge im absteigenden und aufsteigenden Teil der Henle-Schleife verstärken (multiplizieren) sich also gegenseitig, bis eine Osmolarität von ca. 1200 mosmol/kg H₂O erreicht ist.

6.2.3 GEGENSTROMAUSTAUSCH IN DER VASA RECTA

Durch die Blutgefäße im Nierenmark müsste der Osmogradient eigentlich ausgeglichen werden, da die Gefäße durchlässig sind für H₂O und Osmolyte.

Zwei Mechanismen verhindern dies:

1. Es fließt nur sehr wenig Blut überhaupt durch das Nierenmark (nur 5-10 % des renalen Blutes)
2. Die Vasa recta verlaufen haarnadelförmig, besitzen sozusagen auch einen auf- und einen absteigenden Teil und passen sich der Umgebungsmosmolalität an. Im absteigenden Teil strömen NaCl und Harnstoff ein und H₂O aus, um im aufsteigenden Teil wieder aus- beziehungsweise einzuströmen (siehe Bild oben rechter Teil „Vasa recta“). NaCl und H₂O werden sozusagen „kurzgeschlossen“ und ein Auswaschen des Nierenmarks bzw. des Osmogradienten wird verhindert.

Bei Hypertonie (Blutdruck > 180mmHg) funktionieren die Vasa recta nicht mehr ordnungsgemäß. Der gesteigerte Durchfluss zerstört den Osmogradienten im Mark, der Harn wird nicht mehr ausreichend konzentriert und es kommt zur Diurese.

6.3 REGULATION DER WASSER-NACL-RETENTION

Der Henle Schleife schließt sich die pars convoluta des distalen Tubulus an, die über ein Verbindungsstück in das Sammelrohr münden. Diese Teile nennt man das distale Nephron. Hier finden die Harnkonzentrierung und die Feinjustierung der Harnzusammensetzung statt. Dies wird reguliert durch die Hormone (Aldosteron und ADH)

6.3.1 ALDOSTERON

Aldosteron wirkt an den Hauptzellen im Sammelrohr:

1. Schnell: Es verringert den Abbau von Na⁺-Kanälen aus der apikalen Membran. Durch den weiter stetigen Aufbau der Kanäle führt dies in Summe zu mehr Na⁺-Kanälen und dadurch auch zur erhöhten Wasserresorption und einer Zunahme des Plasmavolumens.
2. Intermediär: Vermehrte Expression von Pumpen- und Kanaluntereinheiten.
3. Spät: Umbau der Zelle (basales) Labyrinth zur Oberflächenvergrößerung

Aldosteron wird in der Nebennierenrinde gebildet.

6.3.2 ADH (ANTIDIURETISCHES HORMON)/VASOPRESSIN

ADH führt zum Einbau von Aquaporinen in die apikale Membran der Nierenepithelzellen im Sammelrohr. Dadurch wird das Sammelrohr wasserdurchlässiger, es wird mehr Wasser resorbiert, das Extrazellulärvolumen nimmt zu und deshalb wird weniger Wasser ausgeschieden (→antidiuretisch). Wenn der Körper also zu viel Wasser hat wird ADH gehemmt und es wird mehr Wasser ausgeschieden. Hat er zu wenig Wasser wird die Sekretion von ADH angeregt und mehr Wasser wird resorbiert. ADH wird in der Neurohypophyse gebildet.

6.3.3 DAS RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEM

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) steuert den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt des Körpers und nimmt damit auch entscheidend Einfluss den Blutdruck.

Renin (in der Niere gebildet) spaltet das in der Leber gebildete Angiotensinogen zu der biologisch inaktiven Form Angiotensin I. Dieses wird durch das angiotensin converting enzyme (ACE) in das aktive Angiotensin II umgewandelt. Das ACE wird in der Lunge gebildet, der letzte Schritt findet daher auch vorwiegend dort statt.

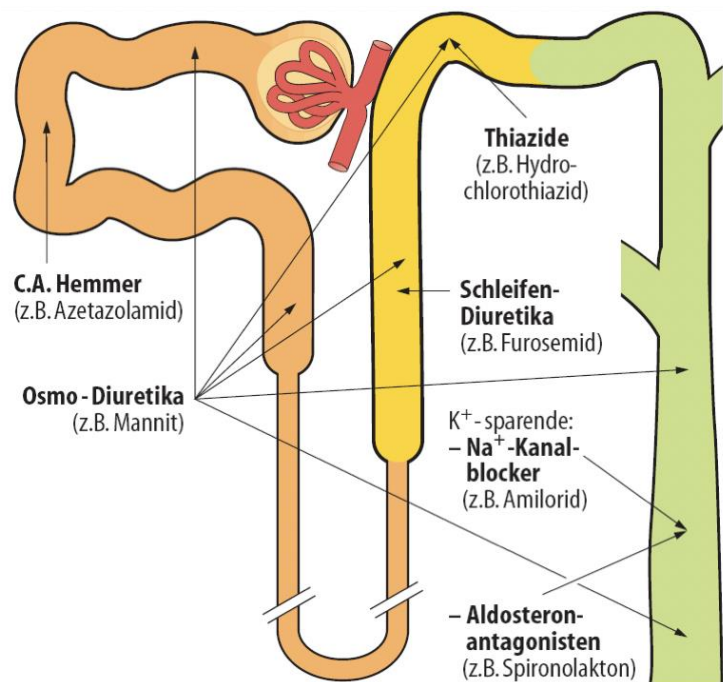
Hauptwirkungen des Angiotensin II:

1. Synthese und Freisetzung von Aldosteron in der Nebennierenrinde → (Folgen s.o.)
2. Vasokonstriktion (Gefäßengstellung) → Blutdruckanstieg
3. Vermehrtes Durstgefühl und Hunger nach Salz → Ergänzung der Blutdrucksteigerung
4. Stimulation der ADH Freisetzung → mehr Wasser wird resorbiert (s.o.)

6.4 DIURETIKA

Diuretika sind Medikamente, die eine diuretische Wirkung haben, also die Ausscheidung von Wasser und Na^+ auslösen.

Schleifendiuretika (bekannt Lasix/Furosemid) wirken hemmend auf den Na-K-2Cl-Kotransporter. Dadurch wird weniger Wasser resorbiert und stattdessen aus dem Körper ausgeschwemmt.



6.5 NIERENHORMONE

Wichtige Nierenhormone aus den Folien:

- Calcitriol (PT) → Calciumphosphat
- Urodilatin (DT) → renale Natriumausscheidung
- Bradykinin (DT CD Hauptzellen) → renale Natriumausscheidung
- PGE_2 (CD-Blutgefäße und interstitielle Zellen Nierenmark) → vasodilatorisch, Reninsekretion, Natriumresorption, Wasserresorption
- Renin (MD) → Aldosteron, Blutdruck
- Erythropoietin (Fibroblasten Nierenrinde) → Erythropoiese

Abkürzungen: PT (proximaler Tubulus); DT (distaler Tubulus); MD (macula densa); CD (Sammelrohr)

7 KLAUSURFRAGEN

Magen-Darm-Trakt 1 (Mundhöhle, Pharynx, Ösophagus):

1 Welche Behauptung ist falsch?

Das Darmnervensystem:

- a) steuert motorische und sekretorische Funktionen des Magen-Darm-Trakts
- b) besteht aus ca. 108 Neuronen, deren Somata (Zellkörper) im Auerbach und Meißnerplexus liegen
- c) Afferenzen beider Plexus übermitteln sensorische Impulse von Mechano-, Chemo-, Temperatursensoren und Nozizeptoren zum Zentralen Nerven System (ZNS)
- d) wird durch das vegetative Nervensystem in seiner Funktion moduliert
- e) kann ohne steuernde Eingänge aus dem ZNS keine Funktionen ausüben

2 Welche Behauptung ist richtig?

Die glatte Muskulatur des Magen-Darmtraktes transportiert den Nahrungsbrei in Richtung Anus durch folgendes Bewegungsmuster:

- a) propulsive Peristaltik
- b) nicht-propulsive Peristaltik
- c) rhythmische Segmentationen
- d) Pendelbewegungen
- e) tonische Kontraktionen

3 Welche Behauptung ist falsch?

Der Ösophagus:

- a) zerkleinert die Nahrung mechanisch
- b) wird in der Regel durch Sphinkteren an beiden Enden verschlossen (außer während des Schluckens)
- c) erzeugt peristaltische Wellen zum Nahrungstransport
- d) verhindert Reflux des sauren Magensaftes in die Speiseröhre
- e) ist ein muskulöses Rohr mit glatten und quergestreiften Muskelanteilen

Magen-Darm-Trakt 2 (Magen):

1 Welche Behauptung ist falsch?

Der Magen übt folgende Funktionen aus:

- a) Azidifizierung des Nahrungsbreis zum Abtöten von Mikroorganismen und Denaturierung von Proteinen
- b) Resorption von Peptiden
- c) Aufnahme und kurzzeitige Speicherung des Nahrungsbreis
- d) Mechanische Durchmischung des Nahrungsbreis
- e) Sekretion von Verdauungsenzymvorstufen

2 Welche Behauptung ist falsch?

Die protektive Mukosabarriere der Magenschleimhaut wird geschwächt durch:

- a) Epithelschädigung durch hochprozentige alkoholische Getränke
- b) Nonsteroidal antiinflammatory Drugs
- c) Helicobacter pylori-Infektion
- d) H⁺/K⁺-ATPase-Blocker
- e) Rauchen (Minderung der Magenschleimhautdurchblutung)

Magen-Darm-Trakt 3 (Pankreas, Leber):

1 Welche Behauptung ist falsch?

Die Durchblutung der Leberläppchen beinhaltet folgende Strukturen:

- a) Zentralvene
- b) Äste der V. portae
- c) Äste der A. hepatica
- d) Sinusoide
- e) Gallenkanälchen

2 Welche Behauptung ist richtig?

Die Leber sezerniert:

- a) Zymogen
- b) Salzsäure
- c) Amylasen
- d) Triglyzeride
- e) Gallensalze

3 Welche Aussage ist falsch?

Die Leber bildet:

- a) Chymotrypsin
- b) Glutamin
- c) Billirubin-Konjugate
- d) Cholesterin
- e) Harnstoff

4 Welche Behauptung ist falsch?

Das exokrine Pankreas:

- a) sezerniert alkalischen Pankreassaft
- b) bildet Trypsinogen
- c) bildet Insulin
- d) wird über Sekretin zur HCO_3^- -Sekretion stimuliert
- e) baut sich aus Acini, intra- und extralobulären Gängen auf

Magen-Darm-Trakt 4 (Dünndarm, Dickdarm):

1 Welche Behauptung ist falsch?

Die Aufnahme von Proteinen und deren Abbauprodukten durch den Enterozyten erfolgt im Dünndarm durch:

- a) Dipeptidtransporter
- b) Aminosäuretransporter
- c) Rezeptor-vermittelte Endozytose
- d) Peptidasen
- e) Tripeptidtransporter

2 Welche Behauptung ist falsch?

Diarrhoe kann hervorgerufen werden durch:

- a) Maldigestion
- b) Intoxikation von Enterotoxinen (z.B. Cholera toxin)
- c) Erhöhte sympathikusinduzierte Flüssigkeitssekretion ins Darmlumen
- d) Malabsorption
- e) osmotisch

3 Welche Behauptung ist richtig?

Im Dickdarm erfolgt in der Regel:

- a) Nettosekretion von Flüssigkeit
- b) Aufnahme von Aminosäuren
- c) Reabsorption von NaCl und Wasser
- d) Reabsorption von HCO_3
- e) Sekretion von kurzkettigen Fettsäuren

4 Welche Behauptung ist falsch?

Die Immunabwehr im Darm kann beinhalten:

- a) antigenpräsentierende spezialisierte Epithelzellen (M-Zellen)
- b) Defensin-sezernierende Panethzellen
- c) Sekretion von IgA-Dimeren
- d) Migration von antigenpräsentierenden Dendritischen Zellen in den Plexus myentericus
- e) T-Zell-Aktivierung in den Peyer-Plaques

Niere 1:

1 Welche Behauptung ist falsch?

Inwieweit ein Plasmamolekül im Glomerulus filtriert wird, hängt ab vom:

- a) Durchmesser des Plasmamoleküls
- b) Nettoladung des Plasmamoleküls
- c) Nettoladung der basalen Lamina
- d) Filtrationsdruck
- e) Geschwindigkeit der Glomerulusperfusion

2 Welche Behauptung ist richtig?

Die Clearance von Kreatinin, Paraaminohippurat (PAH) und Glukose beträgt bei einem gesunden Erwachsenen normalerweise etwa:

- a) 25, 100 bzw. 50 ml/min
- b) 50, 250 bzw. 25 ml/min
- c) 125, 550 bzw. 0 ml/min
- d) 250, 1100 bzw. 50 ml/min
- e) 125, 1100 bzw. 0 ml/min

Niere 2:

1 Welche Behauptung ist richtig?

Folgende Prozesse tragen nicht zum Aufbau des kortikomedullären Osmogradienten in unseren Nieren bei:

- a) aktive NaCl-Reabsorption im aufsteigenden dicken Ast der Henle Schleife
- b) Gegenstrommultiplikation in Henle Schleife und Vasa recta
- c) Harnstoffreabsorption im inneren medullären Sammelrohr
- d) passive NaCl-Reabsorption im dünnen absteigenden Ast der Henle Schleife
- e) ADH-stimulierter Einbau von Wasserkanälen in die apikale Membran der Sammelrohr-Hauptzellen

2 Welche Behauptung ist falsch?

Aldosteron:

- a) wird bei Volumenmangel von der Nebennierenrinde ausgeschieden
- b) bindet im Zytoplasma von aldosteonsensitiven Zellen an den Mineralokortikoidrezeptor
- c) bewirkt eine Steigerung der NaCl-Resorption im Sammelrohr
- d) Erhöht die Anzahl funktioneller Na⁺-Kanäle in der apikalen Membran der Sammelrohrhauptzelle
- e) wird von dem Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase degradiert

3 Welche Behauptung ist falsch?

Antidiuretisches Hormon (ADH):

- a) wird von der Neurohypophyse sezerniert
- b) ist ein Peptidhormon
- c) wird bei erniedrigtem Plasmavolumen oder erhöhter Plasmaosmolarität ausgeschüttet
- d) bindet an den V2-Rezeptor im Zytoplasma der Sammelrohrzelle
- e) bewirkt den Einbau von Aquaporin2 in die apikale Membran von Sammelrohrzellen

7.1 LÖSUNGEN

MDT 1: 1e – 2a – 3a

MDT 2: 1b – 2d

MDT 3: 1e – 2e – 3a – 4c

MDT 4: 1d (Peptidasen zerkleinern Proteine)

2c (Sympathikus hemmt Darm, Richtig wäre Parasympathikus)

3c (Eindickung Stuhl)

4d (Plexus myentericus ist neuronales Organ, nicht lymphatisch)

N 1: 1d – 2c

N 2: 1e

2e (11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase ist ein Enzym welches Cortison in Cortisol umwandelt)

3d (Rezeptor liegt in der Zellwand und nicht im Zellplasma)