

**Abschlussarbeit im Postgradualstudium
Toxikologie und Umweltschutz
der Universität Leipzig**

Der Magen-Darm-Trakt:
Ein Beitrag zum Toxnetz-Explorer

Eingereicht von
Dr. Simone Miriam Keller
(Ernährungswissenschaft)
aus Hessisch Lichtenau

Abgabedatum: Dezember 2021

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Zusammenfassung	7
Abstract.....	7
Einleitung	8
Material & Methoden	9
Literaturrecherche	9
Strukturierung der Lerneinheit Magen-Darm-Trakt	9
Anatomie.....	10
Magen-Darm-Trakt: Von der Aufnahme bis zur Ausscheidung	10
Allgemeiner Wandaufbau	11
Tunica mucosa	12
Tela submucosa.....	12
Tunica muscularis.....	12
Steuerung.....	13
Neuronale Steuerung.....	13
Humorale Steuerung.....	14
Steuerung durch Schrittmacherzellen	14
Mundhöhle.....	15
Mundspeicheldrüsen	15
Pharynx	15
Speiseröhre	16
Bauchspeicheldrüse	17
Magen	19
Hepatobiliäres System	20
Leber	21
Gallenwege	21
Gallenblase.....	21
Gallensäuren	22
Dünndarm	22
Duodenum	23
Jejunum und Ileum.....	25
Dickdarm	25
Caecum und Colon	26
Rectum und Canalis analis	27

Weiterführende Literatur zum Thema Anatomie	29
Physiologie	30
Nahrung	30
Mundhöhle und Speiseröhre	31
Speichel	31
Schluckakt	31
Magen	32
Magensaft	33
Pankreas	34
Galle	36
Gallensäuren	36
Dünndarm	36
Dickdarm	37
Verdau und Resorption der Nährstoffe	37
Verdau und Resorption von Kohlenhydraten	38
Verdau und Resorption von Proteinen	39
Verdau und Resorption der Lipide	40
Verdau und Resorption von Nukleinsäuren	41
Verdau und Resorption von anorganischen Bestandteilen	41
Verdau und Resorption von hochmolekularen, unverdaulichen Nahrungsbestandteilen	41
Weiterführende Literatur zum Thema Physiologie	42
Besonderheiten des MDT	43
Intestinale Mikrobiota	43
Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe	44
Weiterführende Literatur zum Thema intestinale Mikrobiota und GALT	44
Kurze Einführung zu toxikologischen Grundlagen	45
Einfluss auf toxische Wirkung	46
Physiko-chemische Stoffeigenschaften	46
Organismenspezifische Eigenschaften	46
Applikationsform	46
Toxikokinetik	47
Absorption	47
Metabolische Aktivierung und Elimination	48
Weiterführende Literatur zum Thema Toxikologie	49
Fremdstoffmetabolismus	50

Präsystemische Elimination	50
Cytochrom P450.....	51
Mögliche toxische Auswirkungen durch Arzneimittel	52
Detoxifizierung von Arzneimitteln mit P-Glykoprotein	53
Weiterführende Literatur zum Thema Fremdstoffmetabolismus - Arzneimittel	55
Mögliche toxische Auswirkungen durch relevante Bestandteile von Lebensmitteln.....	56
Mykotoxine	56
Weiterführende Literatur zum Thema Mykotoxine	58
Glossar	59
Literatur zum Glossar:.....	61
Literaturverzeichnis	62
Abbildungsverzeichnis	67
Tabellenverzeichnis.....	68
Selbstständigkeitserklärung.....	69

Abkürzungsverzeichnis

↑	erhöht
↓	erniedrigt
3D	3-dimensional
A	Arteria
ABC	<i>ATP-binding-cassette</i>
Ach	Acetylcholin
AMG	Arzneimittel Gesetz
AS	Aminosäure
ATP	Adenosinriphosphat
BWK	Brustwirbelkörper
BZ	Blutzucker
Ca ²⁺	Calcium-Ion
CCK	Cholezystokinin
Cl ⁻	Chlorid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
E-Learning	elektronisch unterstütztes Lernen
GALT	<i>Gut-Associate Lymphoid Tissue</i>
GIP	Gastric inhibitory peptide
GI(I)	Glandula(e)
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GLUT	Glucose Uniport Carrier
h	Stunde
H ⁺	Wasserstoff-Ion
H ₂ O	Wasser
HCl	Salzsäure
HWK	Halswirbelkörper
IARC	International Agency for Research on Cancer
IF	Intrinsic Factor
IgA	Immunglobulin A
K ⁺	Kalium-Ion
l	Liter
LM	Lebensmittel

MDT	Magen-Darm-Trakt
Mg ²⁺	Magnesium-Ion
ml	Milliliter
mm ³	Quadratmillimeter
MMC	<i>migrating motor complex</i>
M-Zellen	<i>Microfold-Zellen</i>
Na ⁺	Natrium-Ion
nm	Nanometer
PGS	Postgradualstudium
SGLT	Natrium/Glucose-Cotransporter
SIH	Somatostatin
sog.	Sogenannt
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
u.a.	unter anderem
V	Vena
v.a.	vor allem

Zusammenfassung

Der Magen-Darm-Trakt (MDT) ist der Teil des Körpers in den oral aufgenommene Fremdstoffe als erstes gelangen und diesen passieren. Der MDT als Aneinanderreihung verschiedener Hohlorgane reicht von der Mundhöhle, über den Ösophagus, Magen, Dünndarm bis hin zum After im Dickdarm. Zusätzlich gehören noch wichtige Drüsen wie der Pankreas zum MDT. Über den MDT werden Stoffe aufgenommen und im weiteren Verlauf verarbeitet, bis sie absorbiert oder ausgeschieden werden. Neben Nahrungsstoffen können auch Arzneimittel oder toxische Substanzen aufgenommen werden, die im MDT teilweise metabolisiert werden. In der vorliegenden Arbeit werden im ersten Teil allgemeine Strukturen des MDTs sowie die einzelnen Organe anatomisch beschrieben. Im zweiten Kapitel werden die Funktionen und Aufgaben der Organe des MDTs bei der Absorption, Metabolisierung und Ausscheidung erläutert. Anschließend wird die Metabolisierung von Fremdstoffen wie Arzneimitteln und toxischen Bestandteilen von Nahrungsmitteln, hier als Beispiel das Mykotoxin Patulin, erläutert. Die Aussagen des Textes werden durch viele Abbildungen beschrieben, die als Grundlage für die Erstellung des Kapitels MDT im Toxnetz-Explorer dienen können. Der Toxnetz-Explorer wird in Zusammenarbeit mit der Firma Effigos erstellt. Studierenden des Postgradualstudiums Toxikologie und Umweltschutz soll damit ein e-Learning Tool zur Verfügung gestellt werden um die Anatomie und Funktion verschiedener Organe sowie organspezifische toxikologische Vorgänge eigenständig zu erlernen bzw. das bereits vorhandene Wissen zu vertiefen.

Abstract

The gastrointestinal tract is the part of the body into which orally ingested substances firstly enter and pass through. The gastrointestinal tract as a set of different hollow organs extends from the oral cavity, through the esophagus, stomach, small intestine to the anus in the colon. In addition, important glands such as the pancreas belong to the gastrointestinal tract. Substances are taken up in the mouth and further processed until they are absorbed or excreted by the body. In addition to food substances, drugs or toxic substances can also be absorbed, which are partially metabolized in the gastrointestinal tract. In the first part of the present work, general structures of the gastrointestinal tract as well as the individual organs are anatomically described. In the second part, the functions and tasks of the organs of the gastrointestinal tract, like absorption, the metabolism and excretion are explained. Last part of the work, the metabolism of xenobiotics such as drugs and toxic components of food, like the mycotoxin patulin as example, is explained. The statements of the text are further described by many illustrations, which can serve as a base for the creation of the gastrointestinal tract chapter in the Toxnetz-Explorer. The Toxnetz-Explorer is created in cooperation with the company Effigos. This e-learning tool will be provided to students of postgraduate course Toxicology and Environmental Toxicology to study the anatomy and function of different organs as well as organ-specific toxicological processes self-responsibly and to deepen the already existing knowledge.

Einleitung

E-Learning (elektronisch unterstütztes Lernen) ist ein wichtiger Bestandteil beim Lernen und Lehren.

Eine in der Literatur oft zitierte Definition von E-Learning beinhaltet „alle Lernformen, in denen digitale Medien zum Einsatz kommen, sei es für die Präsentation und Distribution von Lernmaterialien oder für die Kommunikation zwischen den Lernenden und/oder Lehrenden“. (Kerres und Preußler 2012)

Durch die Covid-19 Pandemie sind digitale Medien in der Vermittlung von Lerninhalten in allen Altersklassen noch stärker in den Fokus gerückt. Das Postgradualstudium (PGS) Toxikologie und Umweltschutz bietet e-Learning bereits für viele Themen an. Damit können sich die Studierenden zwischen den Modulen auf die kommenden Themen vorbereiten. Dieses interaktive Angebot soll ausgebaut werden.

In Kooperation mit der Firma Effigos soll der Toxnetz-Explorer weiterentwickelt werden. Der Toxnetz-Explorer bietet Studierenden die Möglichkeit selbstständig und interaktiv den Körper des Menschen mit seinen Organstrukturen aus anatomischer Sicht und deren physiologische Vorgänge zu erkunden. Zusätzlich sollen repräsentative toxikologische Aspekte für die einzelnen Organsysteme zur Verfügung gestellt werden.

Effigos hat bereits diverse Explorer entwickelt. Effigos Explorer sind interaktive Lern-, Lehr- und Präsentationsanwendungen für PC oder iPad. Sie vermitteln anatomische Kenntnisse und bieten zusätzlich diverse Funktionen, wie Präsentationstools, 3D-animierte Sequenzen und Mediatheken. (<https://effigos.com/de/software-und-apps>)

Neben gut ausgewähltem Inhalt, der durch korrekte und gut verständliche Texte vermittelt wird, ist es wichtig auch klare und informative Abbildungen in das Lernprogramm zu integrieren um die Organ- und Zellstrukturen sowie die Zusammenhänge der Organe und Funktionen verständlich darzustellen. Durch ansprechende Gestaltung und eine nutzerfreundliche Anwendung soll den Studierenden dabei ein positives Lernerlebnis vermittelt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird der Magen-Darm-Trakt (MDT) aus anatomischer und physiologischer Sicht beschrieben und es wird anhand einzelner Beispiele der Einfluss des MDT auf den Fremdstoff-metabolismus erläutert. Die vorliegende Arbeit arbeitet mit Verweisen, diese werden beim ersten Mal pro Kapitel gesetzt. Verweise sind auch in Lernsystemen sinnvoll und sollten im Toxnetz-Explorer übernommen werden. Durch diese Verweise erhalten die Studierenden die Möglichkeit in das Haupt-Kapitel des verlinkten Begriffs zu springen, um sich dort detaillierter zu informieren.

Obwohl dies kein rein medizinischer Studiengang ist, werden teilweise die medizinischen Begriffe lateinischer Herkunft verwendet. Um sowohl die deutsche Bezeichnung als auch die Fachbegriffe zu festigen, werden in der Arbeit jeweils beide Begriffe verwendet. Eine Hilfestellung bietet ein Glossar, das der Arbeit angehängt ist.

Material & Methoden

Literaturrecherche

Um aussagekräftige Literatur und geeignete Abbildungen für die Vermittlung des Lernstoffes zu nutzen, wurden im Zeitraum November bis Dezember 2021 verschiedene Literaturrecherchen durchgeführt: Einerseits wurden klassische und elektronische medizinische Lehrbücher aus den Bereichen Anatomie, Physiologie, Pharmakologie und Toxikologie verwendet; Andererseits wurde Literatur bei Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Datenbanken, Online Suchmaschinen sowie bei Verlagen und Institutionen direkt gesucht.

Die Inhalte der ersten beiden Kapitel Anatomie und Physiologie sind vorwiegend aus Lehrbüchern entnommen. Da dies als „allgemeines biologisch-medizinisches Wissen“ gesehen werden darf, wird in diesen Kapiteln nicht zitiert. Ausgenommen sind Fakten, die in den genutzten Lehrbüchern in der Aussage differieren. Die verwendeten Lehrbücher werden sowohl im Literaturverzeichnis als auch am Ende jedes Kapitels als Unterkapitel „Weiterführende Literatur“ gelistet.

Im Rahmen dieser Abschlussarbeit wird neben dem textlichen Inhalt mit vielen Abbildungen gearbeitet, die als Grundlage für den Toxnetz-Explorer dienen können. An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass alle Abbildungen aus den zitierten Büchern, Publikationen oder von den entsprechend zitierten Homepages stammen. Für die weitere Verwendung von Abbildungen für den Toxnetz-Explorer seitens Effigos, ist das Unternehmen rechtlich selbst verantwortlich.

Strukturierung der Lerneinheit Magen-Darm-Trakt

Da die Studierenden des PGS unterschiedliche fachliche Hintergründe und dadurch bedingt unterschiedlich tiefe biologische und medizinische Kenntnisse besitzen, ist es wichtig auf eine gute und klare Strukturierung der Lerninhalte zu achten, um sowohl Einsteigern als auch Fortgeschrittenen die Suche nach den für Sie relevanten Themengebiete durch und auch in den Kapiteln zu ermöglichen. Ziel soll es sein, die Anatomie der einzelnen Organe des MDTs mit ihren wichtigsten Eigenschaften zu beschreiben und den Zusammenhang von der Nahrungsaufnahme bis hin zur Ausscheidung physiologisch zu erklären. Dabei soll eine verständliche Strukturierung durch Zwischenüberschriften erreicht werden. Zu beachten ist, dass die Trennung von Anatomie und Physiologie nicht immer konsequent durchgeführt wurde, sondern dass sich die Themengebiete teilweise überlappen und sich in geringem Umfang doppeln, um dem Studierenden den Zusammenhang zwischen Organen und deren Funktion zu verdeutlichen.

Anatomie

Magen-Darm-Trakt: Von der Aufnahme bis zur Ausscheidung

Der Verdauungstrakt umfasst alle Organe, die am Prozess der Nahrungsaufnahme bis zu deren Ausscheidung beteiligt sind.

Der MDT kann in den oberen und unteren MDT oder synonym in einen Kopfdarm/Kopfteil und einen Rumpfdarm/Rumpfteil gegliedert werden. Zum Kopfdarm zählen die Mundhöhle und der Pharynx. Der Rumpfdarm enthält die Speiseröhre (Oesophagus), den Magen (Gaster), den Dünndarm (Intestinum tenue) sowie den Dickdarm (Intestinum crassum). Zusätzlich zählen verschiedene Verdauungsdrüsen zum Verdauungssystem: Mundspeicheldrüsen (Glandulae salivariae) und Bauchspeicheldrüse (Pankreas) sowie die Leber (Hepar), Gallenblase (Vesica biliaris) und Gallenwege (Ductus hepaticus comunis, Ductus cysticus, Ductus choledochus).

Allgemeine Strukturen, die im MDT vorkommen, sowie die oben erwähnten Organe und Drüsen werden folgend einzeln anatomisch kurz vorgestellt. Später wird dann auf deren Physiologie und dadurch bedingte Funktion eingegangen.

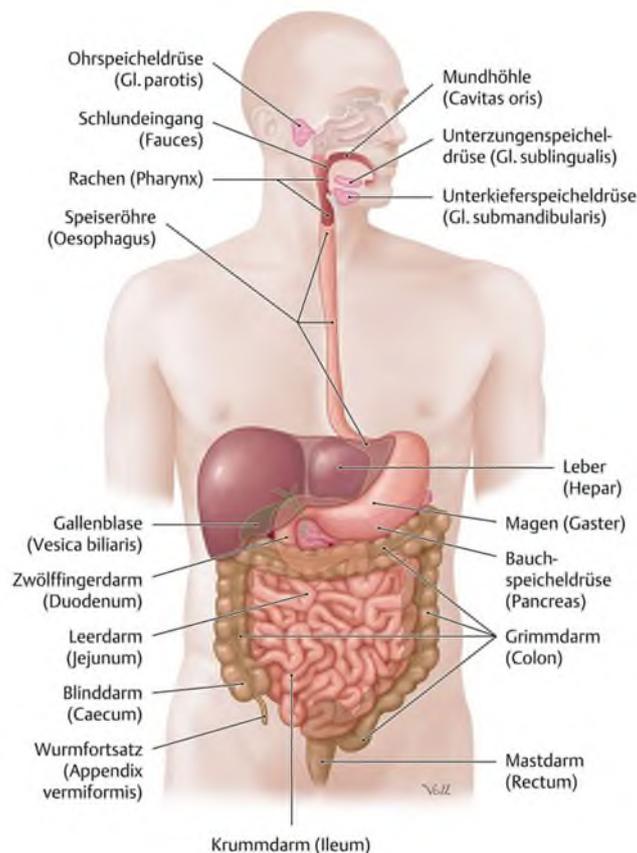


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Organe des Verdauungstrakts. Von oral nach aboral: Mundhöhle (Cavitas oris), Schlundeingang (Fauces), Rachen (Pharynx), Speiseröhre (Oesophagus), Magen (Gaster), Dünndarm (Intestinum tenue) mit Zwölffingerdarm (Duodenum), Leerdarm (Jejunum) und Krummdarm (Ileum), Dickdarm (Intestinum crassum) mit Blinddarm (Caecum), Wurmfortsatz (Appendix vermiformis), Grimmdarm (Colon ascendens, transversum, descendens und sigmoideum), Enddarm (Rectum) und Analkanal (Canalis analis). Drüsen: Kopfspeicheldrüsen (Gl. salivariae: Gl. submandibularis, sublingualis, parotis), Bauchspeicheldrüse (Pancreas), Leber (Hepar) mit Gallenblase (Vesica biliaris). Gl = Glandula. (Schünke et al. 2018)

Allgemeiner Wandaufbau

Der MDT besteht aus vielen Hohlorganen, die als Schlauch aneinandergereiht sind. Die Wände des MDTs bestehen aus mehreren Schichten. Drei Schichten kommen dabei in allen Abschnitten des Rumpfdarms (Speiseröhre, Magen, Teile des Dünndarm und Dickdarm) vor. Diese sind von innen nach außen: die Schleimhaut Tunica mucosa, die Bindegewebsschicht Tela submucosa und zwei bis drei Schichten glatter Muskulatur, die Tunica muscularis (Abbildung 2 und Abbildung 3).

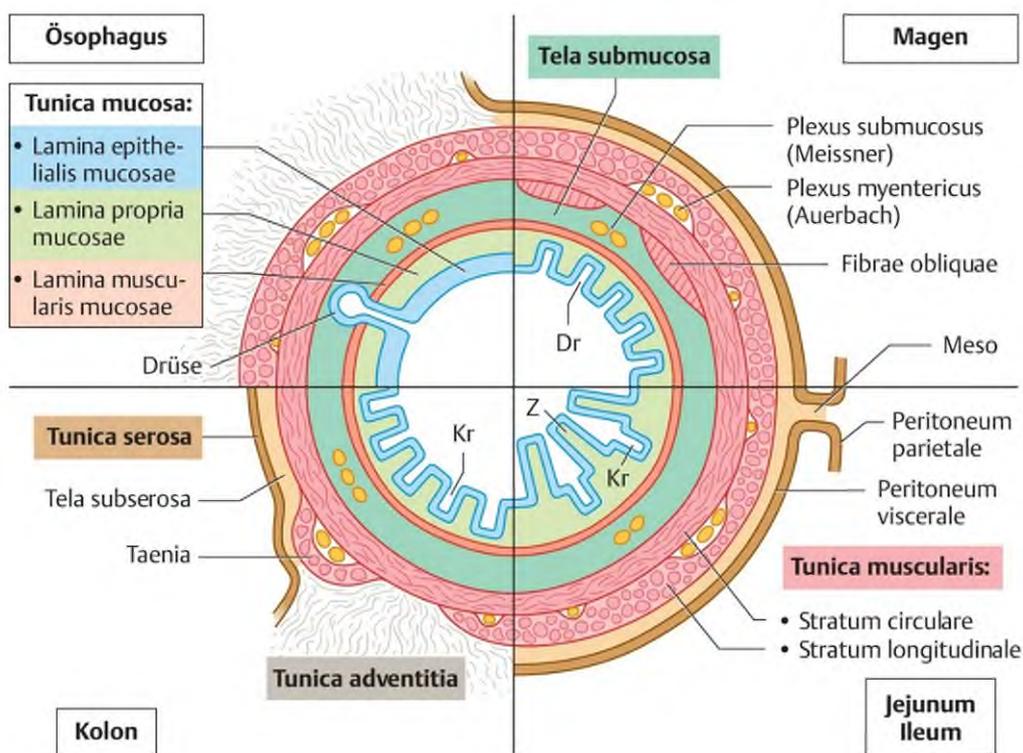


Abbildung 2: Wandschichten des Rumpfdarms I. Schematische Querschnitte durch Ösophagus, Magen, Colon und Jejunum und Ileum. (Aumüller et al. 2020)

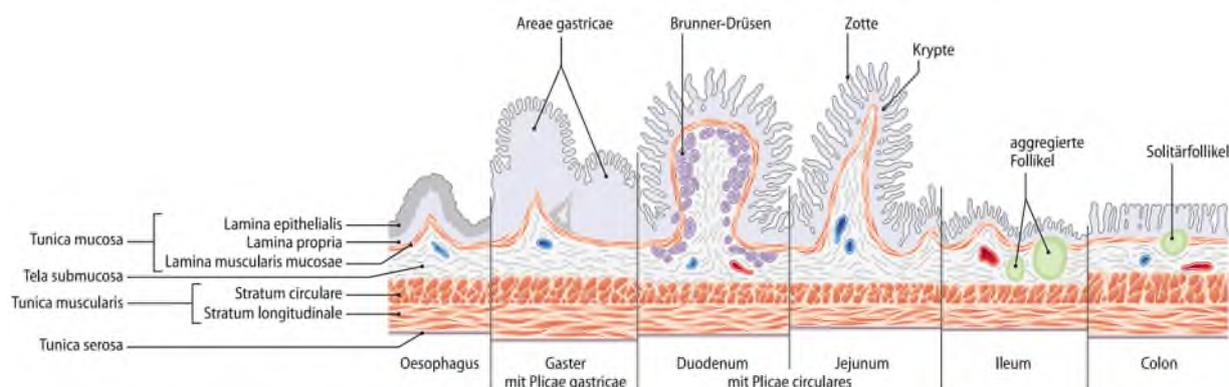


Abbildung 3: Wandschichten des Rumpfdarms II. Schematische Querschnitte durch Ösophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon. (Zilles und Tillmann 2010)

Tunica mucosa

Die Tunica mucosa (Mukosa) besteht aus drei Unterschichten, folgend von luminal nach außen beschrieben:

Der Feinbau der Lamina epithelialis mucosae (Schleimhautepithel) differiert je nach Funktion im jeweiligen Darmabschnitt. In Darmabschnitten, die vor allem für den Transport von Chymus zuständig sind, findet sich in der Lamina epithelialis mucosae ein unverhorntes mehrschichtiges Plattenepithel. Darmabschnitte, die z.B. für die Sekretion oder auch die Resorption von Nährstoffen verantwortlich sind, sind mit hochprismatischen Oberflächenepithel ausgekleidet. Stoffe werden aus tubulösen Drüsen sezerniert, diese werden im Darm Krypten (Glandulae intestinales), im Magen hingegen Glandulae gastricae genannt. In der Speiseröhre und im Duodenum reichen die Drüsen bis in die Tela submucosa. Die Lamina epithelialis mucosae ist durch eine Basalmembran von der folgenden Schicht abgegrenzt.

Lockerer Bindegewebe sowie einzelne glatte Muskelzellen sind das Charakteristikum der Lamina propria mucosae (Schleimhautbindegewebe). In der Bindegewebsschicht befinden sich Blut- und Lymphkapillarnetze sowie Nerven.

Die Lamina muscularis mucosae (Schleimhautmuskelschicht) ist eine dünne Muskelschicht. Durch die spiralförmig angeordneten glatten Muskelzellen besitzt diese Schleimhautschicht eine Eigenbeweglichkeit, die sogenannte „Zottenpumpe“, durch die die Lymphe abtransportiert werden kann.

Tela submucosa

Aus lockerem Bindegewebe und elastischen Fasern besteht die Tela submucosa (Submukosa), in der sich Arteriolen und kleine Arterien sowie Venulen und kleine Venen, die durch die Darmwand eingedrungen sind, verzweigen. Die Lymphgefäße in dieser Schicht sind mit Klappen ausgestattet. Die Lymphe wird von hier in größere Lymphgefäße transportiert, die schließlich in die mesenterischen Lymphbahnen enden. In der Tela submucosa befinden sich zusätzlich die Ganglien und Nervenfasern des Plexus submucosus (Meissner Plexus). Dieser Plexus, der einen Teil des enterischen Nervensystems darstellt, reguliert u.a. die Bewegung der Schleimhaut sowie Sekretabgabe aus Darmdrüsen.

Tunica muscularis

Die Muskularis besteht aus einer Ringmuskelschicht (Stratum circulare) und einer Längsmuskelschicht (Stratum longitudinale) in deren Mitte eine dünne Bindegewebsschicht verläuft. In dieser dünnen Schicht befindet sich eine Komponente des enterischen Nervensystems, das die Darmmotilität steuert, die Ganglien des Plexus myentericus (Auerbach Plexus). In der Speiseröhre befinden sich zwischen den zwei Muskelschichten noch schräg verlaufende Fasern (Fibrae obliquae), wohingegen in der Magenwand die schräg verlaufende Schicht die innerste Muskelschicht darstellt.

Neben den drei oben beschriebenen Schichten, die in jedem Organ des MDTs vorkommen, gibt es jeweils noch eine äußerste Bindegewebsschicht. Hierbei gibt es einen Unterschied in den Abschnitten bezüglich des Peritoneumüberzugs (Bauchfell). Das Peritoneum viscerale (inneres Blatt) liegt auf den Organoberflächen wohingegen das Peritoneum parietale (äußeres Blatt) die Bauchfellwand von außen auskleidet. In Abschnitten, die von Peritoneum bedeckt sind, wird die Bindegewebsschicht Tela

subserosa genannt und diese ist zusätzlich von der Serosa überzogen. Bei MDT-Abschnitten ohne Peritonealüberzug wird die Bindegewebsschicht Tunica Adventitia genannt. Die Adventitia verbindet die Organe mit ihrer Umgebung, die kein Bauchfellüberzug besitzen. Auch in diesen Bindegeweben befinden sich arterielle und venöse Gefäßnetze (Plexus subserosus) sowie Lymphgefäße.

Steuerung

Neuronale Steuerung

Der MDT besitzt ein eigenes Nervensystem, das enterische Nervensystem (Plexus entericus).

Der Plexus entericus befindet sich als intramurales (intrinsisches) Nervensystem in der Darmwand. Er besteht aus zwei Plexus, die durch unterschiedliche Lage bestimmt sind, aber untereinander in Verbindung stehen. Der Plexus submucosus (Meissner Plexus) liegt in der Tela submucosa und der Plexus myentericus (Auerbach Plexus) liegt zwischen Stratum circulare und Stratum longitudinale der Tunica muscularis. Der Meissner Plexus innerviert die Lamina muscularis mucosae und Drüsen, was zur Schleimhautfaltung und Sekretion beiträgt. Der Auerbach Plexus hingegen innerviert die Tunica muscularis und wirkt auf die Darmmotilität.

Der Plexus entericus besteht aus mehr als zehn funktionell unterschiedlichen Nervenzelltypen. Diese regulieren u.a. die Motilität des Darmes und agieren als Chemo- bzw. Dehnungssensoren. Viszerale Afferenzen tragen als Mechanosensoren oder Chemosensoren zur Messung des Füllungszustands bzw. zur Messung chemischer Reize wie dem intraluminalen pH-Wert bei. Zusätzlich werden über Nozizeptoren Schmerz- und Temperaturreize vermittelt.

Das enterische Nervensystem fungiert weitestgehend autonom, ist aber auch mit dem vegetativen Nervensystem verbunden, das modulierend auf das enterische Nervensystem wirkt. Sympathische Einflüsse wirken dabei hemmend und parasympathische Einflüsse fördernd auf die Darmmotilität sowie die Sekretion der Drüsen.

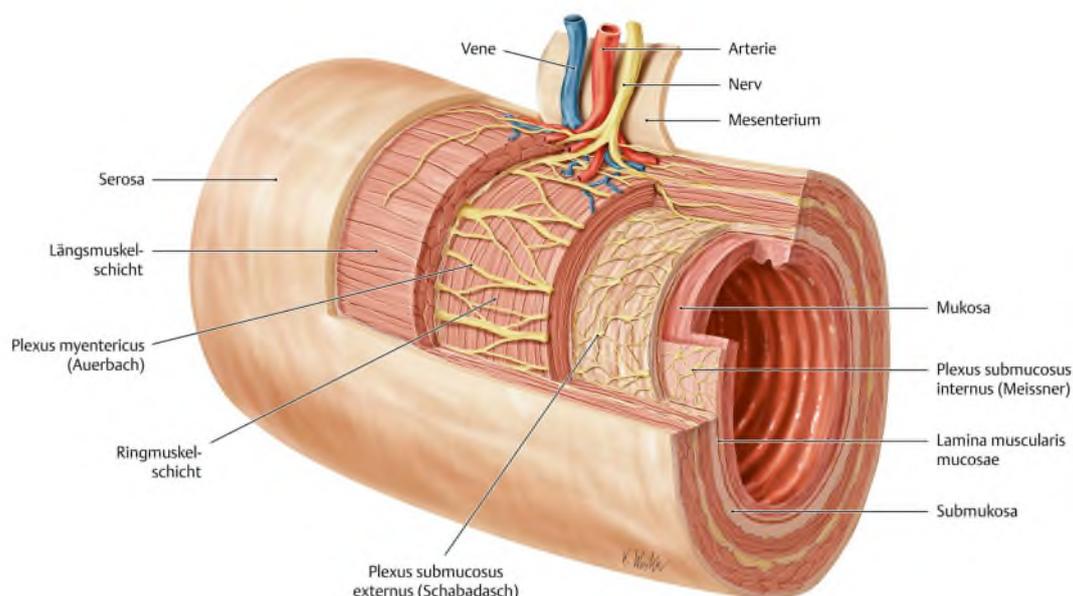


Abbildung 4: Enterisches Nervensystem im Dünndarm. Das enterische Nervensystem als intramurales Nervensystem in der Darmwand. Man unterscheidet den Plexus myentericus zwischen Ring- und Längsmuskulatur und

den Plexus submucosus in der Submukosa, der nochmals untergliedert wird in Plexus submucosus externus und Plexus submucosus internus. (Schünke et al. 2018)

Humorale Steuerung

Der MDT zählt zu den hormonreichsten Organen. Die Steuerung und Koordination der gastrointestinalen Motilität und der Sekretion sowie das Schleimhautwachstum werden durch verschiedene Hormone geregelt. Diese werden während bestimmten Phasen der Verdauung freigesetzt und koordinieren den stimmigen Gesamtablauf der Verdauung.

Eine große Anzahl endo-, para-, auto- und neurokriner Substanzen wirken an der Steuerung und Koordination mit. Die wichtigsten gastrointestinalen Hormone sowie gastrointestinale Peptide und Neuropeptide sind mit ihrer jeweiligen Hauptwirkung in Tabelle 1 gelistet.

Hormon	Syntheseort	Freisetzungsreize	Hauptwirkungen
Gastrin	G-Zelle (Antrum, Duodenum)	erhöhter Parasympathikotonus, Dehnung der Magenwand, Proteinabbauprodukte im Magen	HCl-Sekretion ↑ Pepsinogen-Sekretion ↑ Schleimhautwachstum ↑ Magenmotilität ↑
Cholezystokinin (CCK)	I-Zelle (Duodenum, Jejunum)	Proteinabbauprodukte und langkettige Fettsäuren im Duodenum	Kontraktion der Gallenblase und des Magenantrums → Magenentleerung ↓ HCl-Sekretion ↓ Pankreassaft-Sekretion ↑ vermittelt Sättigungsgefühl
Sekretin	S-Zelle (Duodenum, Jejunum)	pH < 4 im Duodenum, Nährstoffe/Gallensalze im Duodenum	Pankreassaft-Sekretion ↑ HCl-Sekretion ↓ Pepsinogen-Sekretion ↓
Gastric inhibitory peptide (GIP)	K-Zelle (Duodenum, Jejunum)	Glukose, Aminosäuren und emulgiertes Fett im Duodenum	Insulin-Sekretion ↑ Magenmotilität ↓ HCl-Sekretion ↓
Somatostatin (SIH)	D-Zelle (Pankreas, Dünndarm, Magen)	pH im Magenantrum < 3, Fettsäuren, Peptide, Gallensalze in Dünndarm ↑	HCl-Sekretion ↓ Interdigestive Motilität ↓ Freisetzung vieler gastrointestinaler Hormone ↓ „Generalhemmung“
Motilin	M-Zelle (Duodenum, Jejunum)	pH-Abfall im Duodenum, Nährstoffe im Duodenum	Magenmotilität ↑
Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)	L-Zelle (Duodenum)	Nährstoffe im Duodenum (v. a. Glukose)	Insulinfreisetzung ↑ vermittelt Sättigungsgefühl

↑ erhöht, ↓ erniedrigt

Tabelle 1: Hormone und biologisch aktive Polypeptide zur Steuerung der gastrointestinalen Motilität und der Freisetzung von Verdauungssekreten (Tabelle modifiziert nach Schmidt et al. 2004 und Behrends et al. 2021)

Steuerung durch Schrittmacherzellen

Interstitielle Cajal-Zellen bilden zwischen Ringmuskulatur und Längsmuskulatur ein Netzwerk. Diese sogenannten Schrittmacherzellen, kommen vom distalen Magen bis zum Caecum und Colon vor und regulieren Potentialwellen (*slow waves*). Die Potentialwellen (unterschwellige Depolarisation) werden über *Gap Junctions* elektrotonisch auf benachbarte glatte Muskelzellen weitergeleitet. In jedem Abschnitt des MDT gibt es einen typischen basalen elektrischen Rhythmus, so beträgt die Frequenz der *slow waves* im Magen etwa 3 pro Minute, im Dünndarm 12 im Colon 8 pro Minute.

Durch Wanddehnung, Transmittersubstanzen wie Acetylcholin oder Hormone stimuliert, kann die Depolarisation eine bestimmte Potentialschwelle übersteigen. Es kommt zur Öffnung spannungsgesteuerter Ca^{2+} -Kanäle, wodurch eine Abfolge von Spike Potentialen ausgelöst wird. Dies führt je nach Frequenz der Spikes zu einer leichten bis starken phasischen Kontraktion der Wandmuskulatur.

Mundhöhle

Die Mundhöhle (Cavitas oris) gilt als Eingang zum Verdauungstrakt. Die Mundhöhle wird anatomisch in zwei Bereiche unterteilt. Der Mundvorhof (Vestibulum oris) liegt zwischen Lippen und Zähnen sowie die eigentliche Mundhöhle (Cavitas oris propria) die von den Zähnen bis zur Schlundenge reicht.

Mundspeicheldrüsen

Es gibt mehrere kleine Speicheldrüsen (Glandulae salivariae minores), die in der Schleimhaut der Mundhöhle liegen und drei große Speicheldrüsen (Glandulae salivariae majores), die außerhalb der Schleimhaut der Mundhöhle liegen. Sie entleeren ihr Sekret über Ausführungsgänge in den Mundbereich. Die drei großen paarigen Mundspeicheldrüsen sind die Parotisdrüse (Glandula parotis, auch Ohrspeicheldrüse oder Parotis genannt), Submandibulardrüse (Glandula submandibularis, Unterkieferdrüse) und Sublingualdrüse (Glandula sublingualis, Unterzungendrüse). Die Drüsen sind sympathisch und parasymphatisch innerviert.

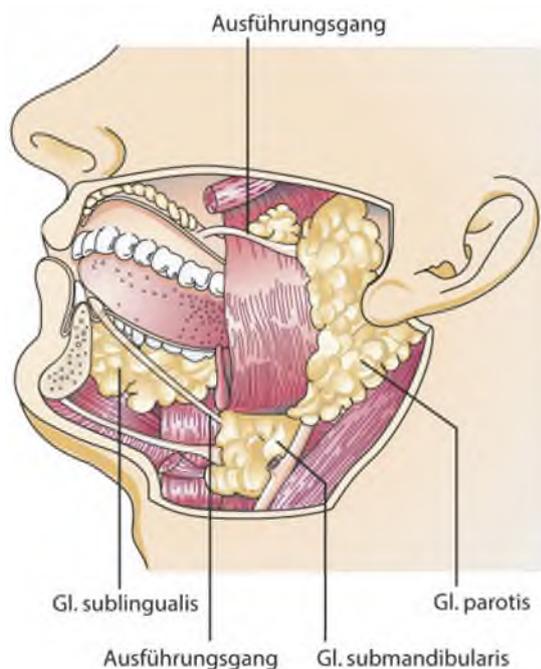


Abbildung 5: Lokalisation der Speicheldrüsen und den Ausführungsgängen. Gl = Glandula.
(https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/_Resources/Persistent/a/8/9/e/a89e929b8921f09a86358fa96cc69d4531d305aa/D052018_ck_Mund_Speicheldr_12763597-400x480.jpg, abgerufen 20.12.2021)

Pharynx

Der Pharynx (Rachen, Schlund) (Abbildung 6) ist ein 12 - 15 cm langer schlauchförmiger Raum, der den Übergang von der Mundhöhle bis zur Speiseröhre bildet. In der Vorderwand gibt es 3 Öffnungen, die den Pharynx mit der Nasenhöhle, der Mundhöhle und dem Kehlkopf verbinden. Er bildet den

gemeinsamen Beginn von Atem- und Speisewegen, d.h. neben der Weiterleitung der Atemluft aus der Nasen- und Mundhöhle in die Trachea (Lufttröhre), liegt seine Funktion auch in der Weiterleitung von Nahrung und Flüssigkeit aus dem Mund in den Ösophagus. Das Gaumensegel (Velum palatinum, auch weicher Gaumen genannt) und der Kehledeckel (Epiglottis) sorgen für die jeweils korrekte Weiterleitung. Im Eingangsbereich des Pharynx kommt viel lymphatisches Gewebe vor, wodurch der Pharynx auch eine wichtige Aufgabe bei der Immunabwehr spielt.

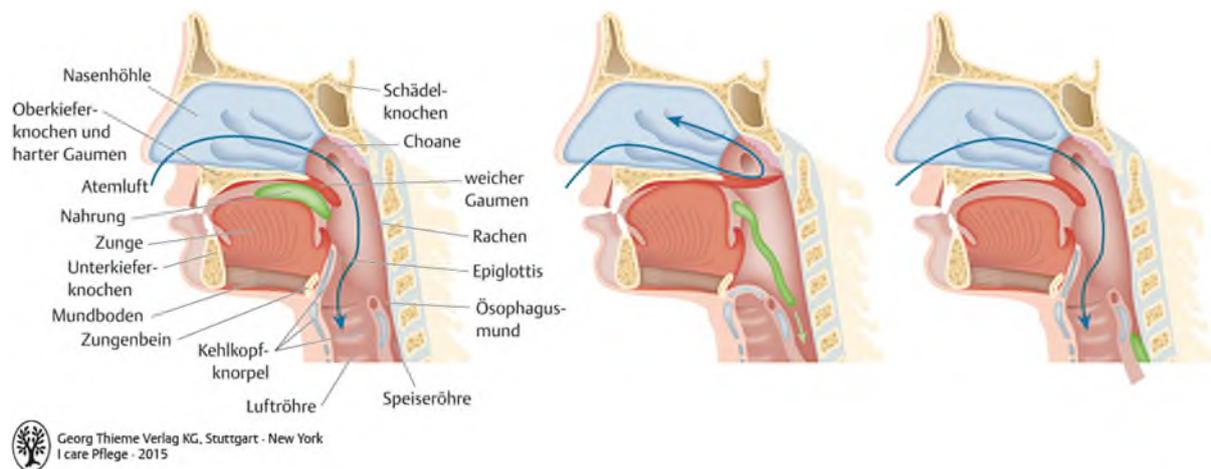


Abbildung 6: Pharynx: Schluckvorgang, Kreuzung des Luft- und Speisewegs.

https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/tw_pflegepaedagogik/abb-09-11-schluckvorgang.jpg, abgerufen 12.12.2021.

Speiseröhre

Die im Mund zerkleinerte und mit Speichel vermischte Nahrung wird als Bolus geschluckt und gelangt über den Ösophagus (Speiseröhre) in den Magen. Der schlauchförmige Ösophagus ist ein elastisch-verformbares muskuläres Hohlorgan von ca. 25 cm Länge bei Erwachsenen. Der Ösophagus lässt sich in drei Abschnitte einteilen: Pars cervicalis, Pars thoracica, Pars abdominalis. Der Pars cervicalis, auch Halsteil genannt ist mit ca. 8 cm kurz und geht in den Pars thoracica (Brustteil), der in der Brusthöhle liegt und mit ca. 16 cm den längsten Teil des Ösophagus darstellt, über. Der Bauchteil (Pars abdominalis) des Ösophagus ist mit ca. 3 cm der kürzeste Teil (Abbildung 7A). Dieser mündet in den Magen und öffnet sich nur beim Schluckakt.

Es gibt drei physiologische Engstellen im Ösophagus: obere Enge (Constrictio pharyngoösophagealis, Ösophagusmund), mittlere Enge (Constrictio partis thoracicae, Aortenenge) sowie die untere Enge (Constrictio diaphragmatica, Zwerchfellenge). Die obere Enge ist die engste Stelle mit einem Innendurchmesser von ca. 14 - 15 mm. Diese Enge liegt auf der Höhe des Ringknorpels und ist in Ruhe geschlossen. Die mittlere Enge befindet sich ca. 10 cm unterhalb der oberen Enge, dort wo der Arcus aortae und der linke Hauptbronchus den Ösophagus einengen. Die untere Enge liegt kurz vor dem Übergang in den Magen (Abbildung 7B).

Der Übergang in den Magen wird durch den sogenannten unteren Ösophagussphinkter geregelt. Dies ist ein Verschlussmechanismus, der durch mehrere Mechanismen zustande kommt. Diese sind u.a. ein Druckgradient zwischen Bauchraum und Brustraum sowie die besondere Anordnung von Muskelzügen und Venengeflechten.

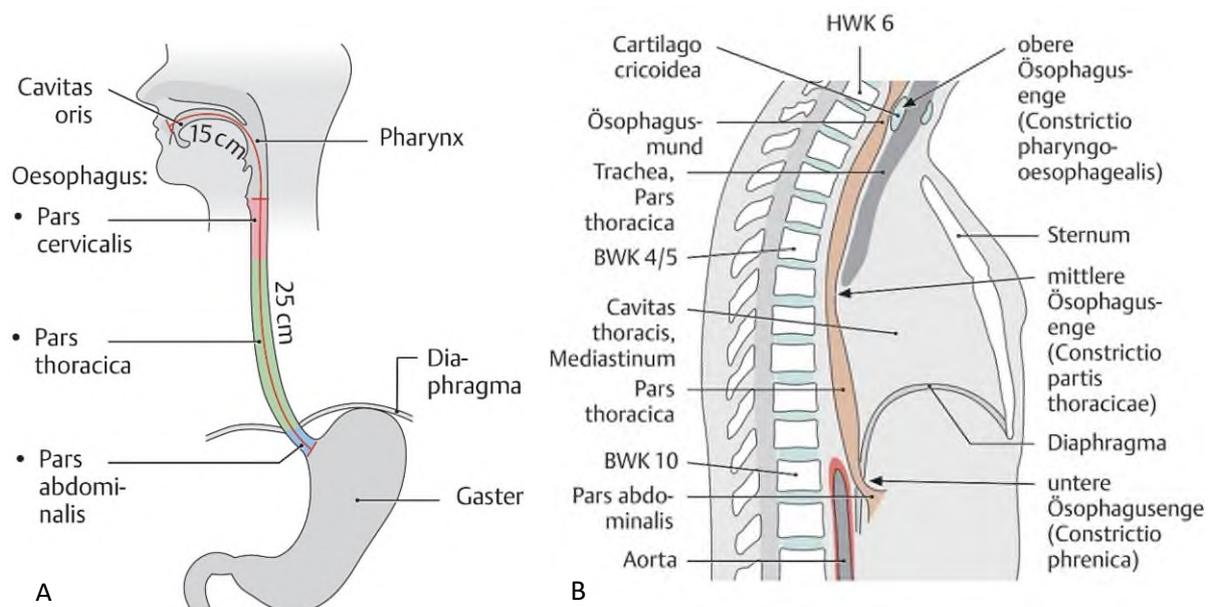


Abbildung 7: Abschnitte und Lage des Ösophagus. A) Abschnitte mit Längenangaben des Ösophagus. B) Lage des Ösophagus mit gekennzeichneten Engstellen. HWK = Halswirbelkörper, BWK = Brustwirbelkörper. (Aumüller et al. 2020)

Bauchspeicheldrüse

Das Pankreas (Bauchspeicheldrüse) ist gleichermaßen eine exokrine als auch eine endokrine Drüse, wobei der größte Teil exokrin ist. Das schwach S-förmige Organ ist 13 - 18 cm lang. Die längliche Drüse liegt quer im Oberbauch (Abbildung 8). Das Pankreas wird in drei Abschnitte unterteilt: Pankreaskopf (Caput pancreatis), Pankreaskörper (Corpus pancreatis) und Pankreasschwanz (Cauda pancreatis) (Abbildung 9).

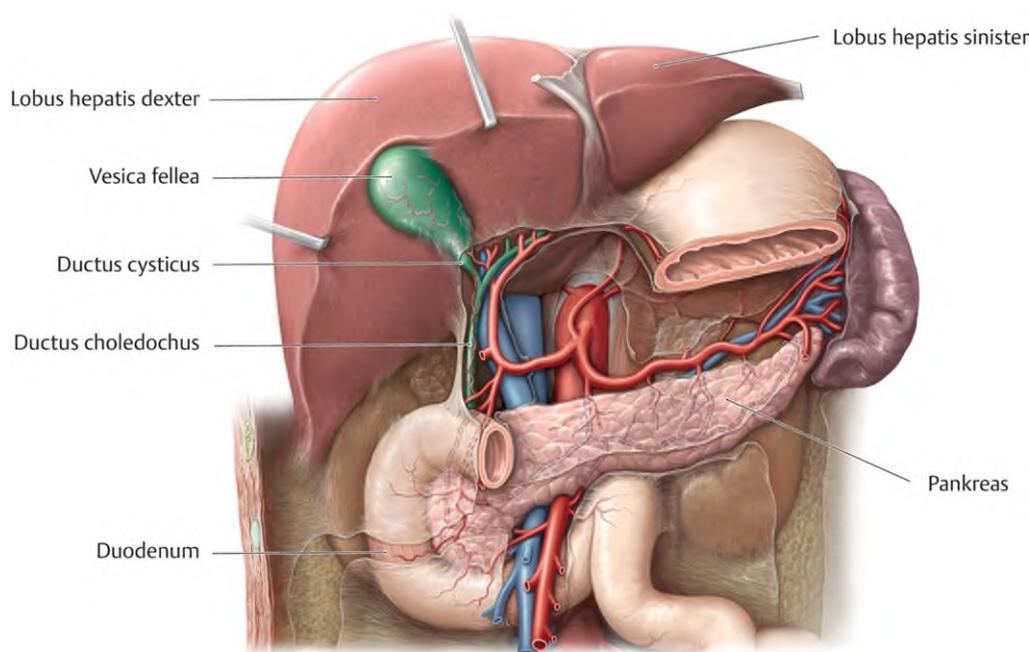


Abbildung 8: Lage des Pankreas im Verbund mit den angrenzenden Organen des MDT. (Schünke et al. 2018)

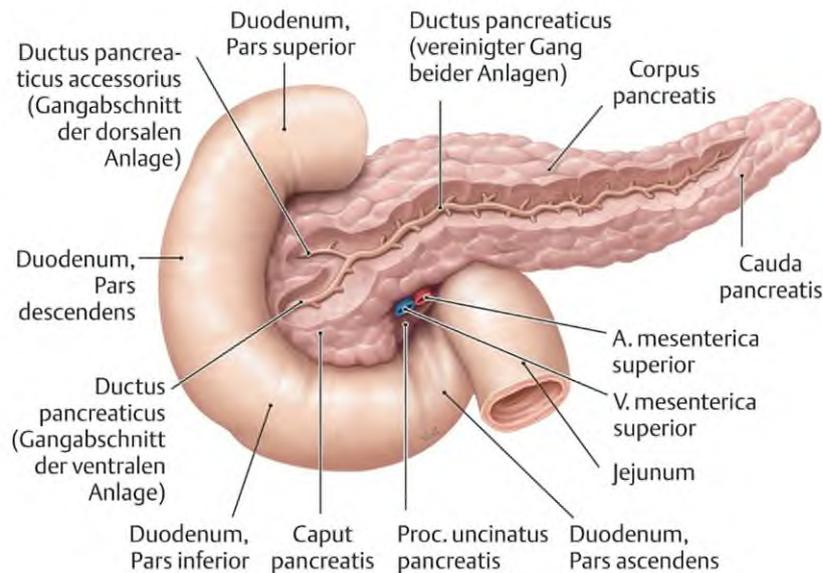


Abbildung 9: Form und Abschnitte des Pankreas mit Lage und Verlauf des Gangsystems. A= Arteria, V= Vena. (Schünke et al. 2018)

Der Ductus pancreaticus durchzieht das gesamte Organ und endet zusammen mit dem Ductus choledochus in das Duodenum am Pars ascendens.

Eine dünne Bindegewebskapsel umhüllt das Pankreas. Von dieser gehen Septen aus, die das Parenchym in 1 - 3 mm große runde Läppchen (Lobuli) untergliedern. In den Septen verlaufen Nerven sowie Blut- und Lymphgefäße.

Der exokrine Pankreasanteil stellt eine rein seröse Drüse mit azinösen Endstücken dar. Jedes Läppchen hat mehrere hundert Drüsenendstücke (Azini). Die Azinuszellen besitzen im apikalen Zytoplasma viele sekretorische Granula, die inaktive Vorstufen von Enzymen beherbergen. Die Aktivierung der Enzyme selbst erfolgt außerhalb des Pankreas, beginnend mit der Aktivierung von Trypsin durch Enteropeptidasen.

Je zwei bis vier Azini sind über Schaltstücke an Ausführungsgänge angeschlossen. Innerhalb eines Läppchens kommen mehrere Schaltstücke zu einem intralobulären Ausführungsgang zusammen, dort wird Bicarbonat (HCO_3^-) in das Drüsensekret sezerniert. In den Septen werden die intralobulären Ausführungsgänge zu interlobulären Ausführungsgängen vereinigt, die schließlich in den Ductus pancreaticus major oder minor münden.

Zwischen den dicht gelagerten Drüsenendstücken liegen die Langerhans-Inseln des endokrinen Teils. Die Langerhans-Inseln kommen v.a. im Schwanzbereich des Pankreas vor und bilden im Gesamten das endokrine Inselorgan.

Magen

Anatomisch besteht der Magen (Gaster) aus vier Hauptabschnitten: dem Mageneingang (Pars cardiaca) mit dem Magenmund (Ostium cardiacum) am Übergang der Speiseröhre, dem Magenfundus (Fundus gastricus), dem Magenkörper (Corpus gastricum) und dem Magenausgang (Pars pylorica), der sich wiederum aus einem Vorraum (Antrum pyloricum), einem Kanal (Canalis pyloricus) und einem Pförtner (Pylorus) zusammensetzt. Der Pylorus ist ein Schließmuskel, gebildet aus der verdickten Ringmuskulatur der Magenwand, der den Magen zum Duodenum hin abschließt.

Der Magen wird durch eine große und eine kleine Krümmung (Curvatura gastrica major und Curvatura gastrica minor) beschrieben. Die große Krümmung zeigt sich in der konvexen Randform zwischen dem Fundus gastricus und dem Antrum pyloricum, wohingegen die kleine Krümmung den konkaven Rand beschreibt (siehe Abbildung 10).

Der Magen liegt intraperitoneal im oberen Bereich des Abdomens direkt hinter dem Zwerchfell. Er ist am Ösophagus sowie am Duodenum befestigt. Bei einem Erwachsenen ist das Hohlorgan ca. 25 - 30 cm lang und hat ein Füllvolumen von 1200 - 1600 ml. Die Form des Magens wird oft als J-förmig, sackartig oder auch bohnenförmig beschrieben und ist von verschiedenen Faktoren abhängig, u.a. von der Körperlage, der Lage benachbarter Organe, dem Füllungszustand, dem Muskeltonus, dem Alter wie auch von den Atemphasen.

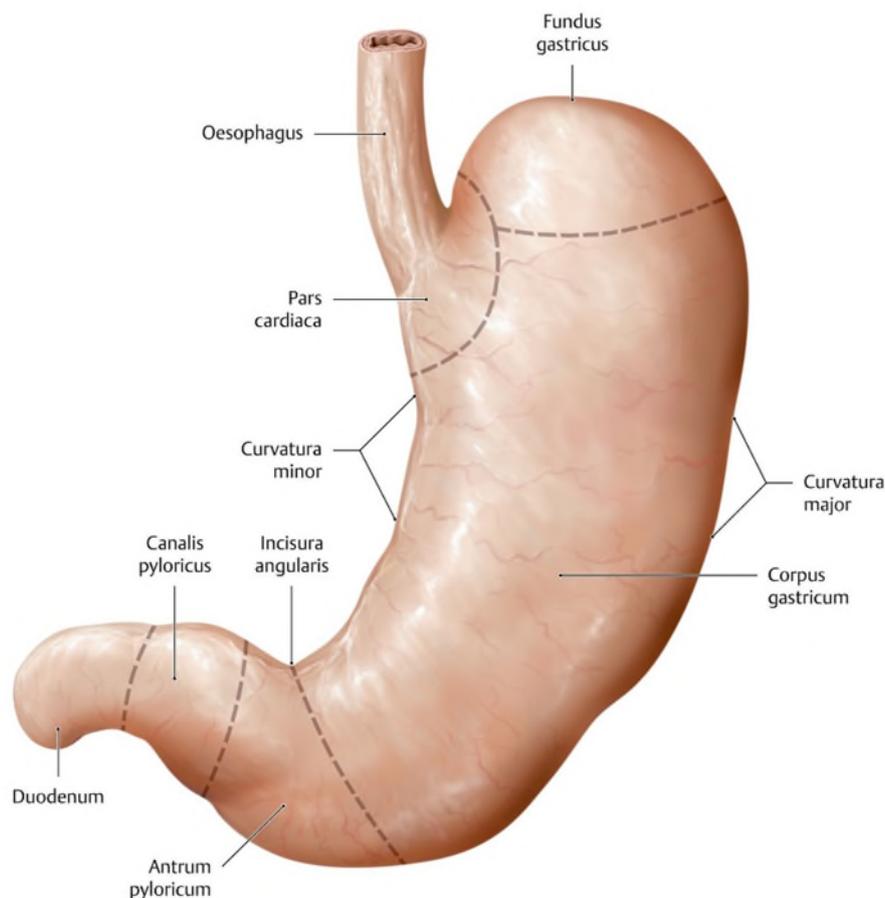


Abbildung 10: Form und Gliederung des Magens. Sicht von ventral auf die Vorderwand. (Schünke et al. 2018)

Histologie

Die Tunica muscularis des Magens besteht im Gegensatz zu der anderer Organe des MDTs aus drei und nicht aus zwei Muskelschichten (siehe auch Abbildung 2). Diese sind von außen nach innen: Längsfasern (Stratum longitundinale), Ringfasern (Stratum circulare) und zusätzlich schräge Fasern (Fibrae obliquae). Das Vorkommen der Fasern ist im Magen unterschiedlich stark ausgeprägt. So kommen Längsfasern verstärkt entlang der Kurvaturen vor, wohingegen Ringfasern vor allem im Bereich des Magenausgangs vorkommen und dort den Schließmuskel des Magens (M. sphincter pylori) bilden. Schräge Fasern kommen im Bereich des Magengrunds und des Magenkörpers als zusätzliche innere Schicht vor. Die Muskelschichten sind im Mageneingang relativ dünn (2 mm) und weisen erst im Pylorusbereich eine Dicke von etwa 6 mm auf.

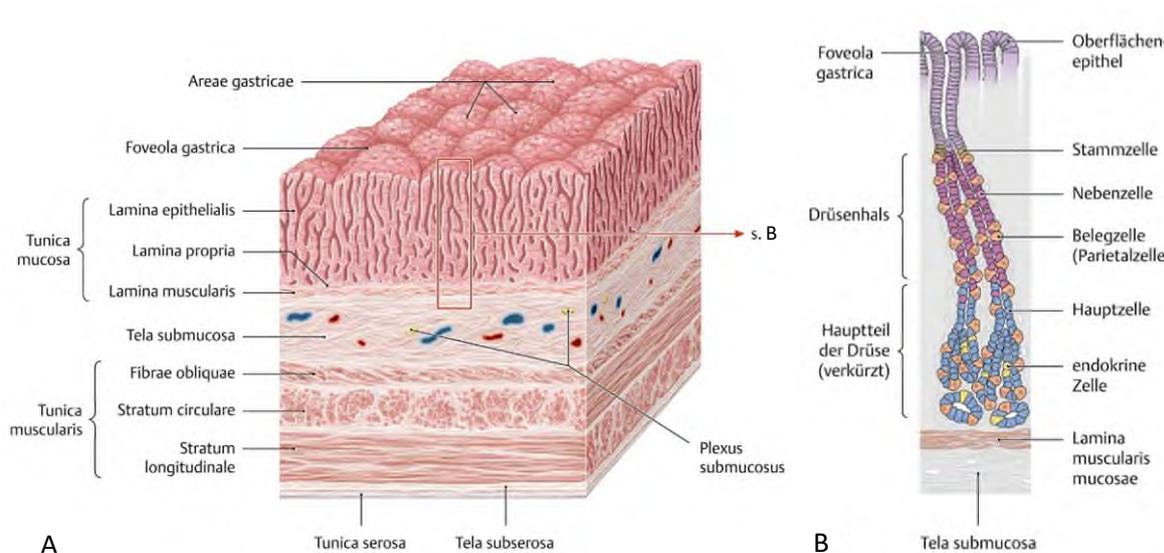


Abbildung 11: Bau der Magenwand und Magendrüsen. A) Der Bau der Magenwand entspricht dem Schichtbau der Hohlorgane des MDTs (Abbildung 2), eine Ausnahme bildet die Tunica muscularis des Magens, sie besitzt eine zusätzliche Schicht, die Fibrae obliquae, also drei statt zwei Schichten. B) Aufbau einer Drüse aus dem Korpusbereich. (Schünke et al. 2018)

Leitungsbahnen

Es gibt 6 Magenarterien, von denen 4 große Arterien entlang der Kurvaturen des Magens Gefäßarkaden bilden, hier anastomosieren die Arterien beider Seiten. Die Venen entsprechen den Arterien. Im Magen gibt es drei Lymphabflussgebiete. Die in diesen Gebieten gesammelte Lymphe wird über 3 Lymphabflussstationen und den Truncus intestinalis in den Ductus thoracicus transportiert. Die Innervation erfolgt durch vegetative Nervenfasern, die auf der Vorder- und Rückseite des Magens Nervenplexus bilden. Durch den Parasympathikus wird die HCl Produktion, die Peristaltik sowie die Entleerung des Magens gefördert und es kommt zu einer Erweiterung der Gefäße. Der Sympathikus hemmt diese Funktionen und verengt die Gefäße. Für detailliertere Informationen zu den Leitungsbahnen wird auf Lehrbücher der Anatomie verwiesen.

Hepatobiliäres System

Als Hepatobiliäres System werden in der Klinik die Leber, die ableitenden Gallenwege und die Gallenblase, die die Gallenflüssigkeit speichert, zusammengefasst.

Leber

Die Leber als zentrales Organ der Biotransformation wurde bereits in einer PGS Abschlussarbeit beschrieben. Um Doppelungen zu vermeiden, wird an dieser Stelle auf die Arbeit von Frau Ziemann (2018) verwiesen.

Gallenwege

600 ml Gallenflüssigkeit, die in der Leber gebildet werden, werden über die Gallenwege, auch oft als Gallengänge bezeichnet, abgeleitet. Das System der Gallenwege (Abbildung 12) legt von der Leber kommend eine intrahepatische Strecke als auch extrahepatische Strecke bis in das Duodenum zurück. Die intrahepatischen Gallenwege (Gallengangsystem der Leber und der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren) wurden bereits in der Arbeit von Frau Ziemann (2018) beschrieben. Am Ductus hepaticus comunis beginnt der extrahepatische Gallenweg. Von diesem zweigt der Ductus cysticus zur Gallenblase ab. Die Innenwand des Ductus cysticus ist schraubenartig aufgebaut mit einer spiralförmigen Verschlussfalte, die sogenannte Heister-Klappe. Diese verhindert den Rückfluss aus der Gallenblase bei intraabdominellem Druckanstieg. Nach der Abzweigung zur Gallenblase setzt der Ductus hepaticus comunis als Ductus choledochus seinen Weg bis zur Rückseite des Duodenums, wo er die Plica longitudinalis duodeni bildet, fort. Anschließend tritt er in den Pankreaskopf ein, dort vereinigt er sich mit dem Ductus pancreaticus. Die vereinigten Gänge münden schließlich an der Papilla duodeni major (Papilla Vateri) in das Duodenum. Der Verschluss erfolgt durch einen Sphinktermuskel (Oddi).

Gallenblase

Die Gallenblase (Vesica biliaris), die die Form einer Birne hat, ist ca. 8 - 12 cm lang und 4 - 5 cm breit. Sie gliedert sich in drei Abschnitte, den Hals (Collum), den Körper (Corpus) sowie den Grund (Fundus) (Abbildung 12). In physiologischem Zustand fasst die Gallenblase etwa 40 - 50 ml Flüssigkeit, durch einen steigenden Füllungsdruck kann die Gallenblase aufgrund der elastischen Wände bis zu 200 ml Flüssigkeit aufnehmen. Etwa die Hälfte der Galle fließt durch den Ductus hepaticus comunis und den Ductus cysticus in die Gallenblase. Die Gallenblase dient als Reservoir für die Gallenflüssigkeit. Die in der Gallenblase vorhandene Gallenflüssigkeit wird durch Resorption von Wasser und Natrium eingedickt. Die sogenannte Blasengalle ist dadurch deutlich höher konzentriert (5 - 10fach) als die Lebergalle.

Der Wandbau des muskulären Hohlorgans besteht aus folgenden Schichten:

- Die Tunica mucosa ist ein einschichtiges hochprismatische Epithel mit apikalem Mikrovilisaum und teilweise tiefen Krypten. Die von den Epithelzellen sezernierten Muzine fungieren als Schutz des Epithels vor der Galle.
- Die Lamina propria besteht aus kollagenem und elastischem Bindegewebe.
- Die Tunica muscularis ist scherengitterartig angeordnet. Durch Cholezystokinin aus der Dünndarmschleimhaut wird die Kontraktion der glatten Muskulatur initiiert, wodurch Galle in die extrahepatischen Gallenwege gepresst wird.
- Die Lamina subserosa bildet den Übergang zur Capsula fibrosa der Leber.
- Die Tunica serosa besteht aus Peritonealepithel und bedeckt den Gallenblasenteil, der dem Darm zugewandt ist.

Durch Initiation der Verdauung kommt es zu einer Sekretionssteigerung der Leber und auch zur Kontraktion der Gallenblase. Dadurch wird die in der Gallenblase gesammelte Gallenflüssigkeit über den Ductus cysticus und den Ductus choledochus in das Duodenum gepresst.

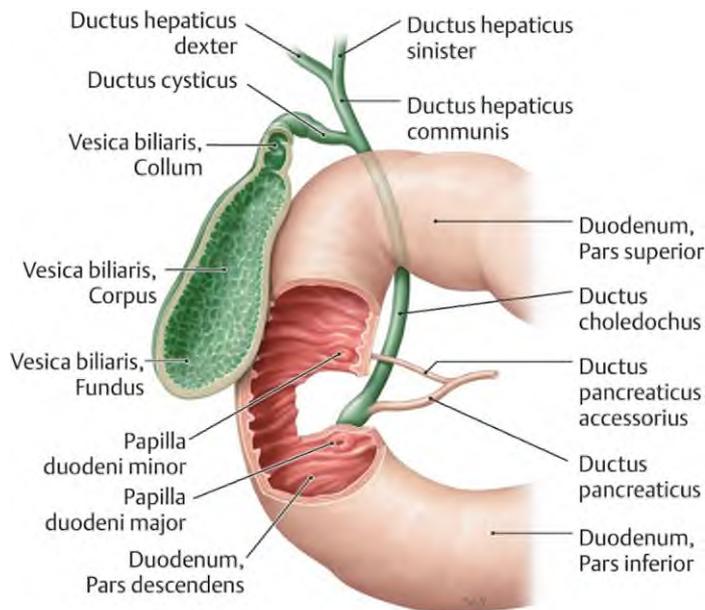


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Gallenblase mit den extrahepatischen Gallenwegen und einem Teil des Duodenums. Zur besseren Anschaulichkeit sind Gallenblase sowie Teile des Dünndarms ventral geöffnet. (Aumüller et al. 2020)

Gallensäuren

Die funktionell wichtigsten Bestandteile der Gallenflüssigkeit sind Gallensäuren, Cholesterin, Phospholipide und Gallenfarbstoffe (v. a. Bilirubin). Außerdem werden verschiedene fettlösliche Substanzen wie Steroidhormone und Fremdstoffe über die Galle transportiert und ausgeschieden.

Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert und mit den Aminosäuren Glycin oder Taurin konjugiert. Durch den dadurch erlangten amphiphilen Charakter können sie als Detergentien wirken. Sie emulgieren Fette und bilden aus diesen Mizellen. Dadurch können lipidsplattende Enzyme besser angreifen und die Absorption an der Darmwand wird erleichtert.

Dünndarm

Der Dünndarm (Intestinum tenue) ist ein Hohlorgan mit einer Länge von ca. 3 - 6 m. Er beginnt am Magenausgang und endet in den Dickdarm (Abbildung 1). Der Dünndarm gliedert sich in drei Abschnitte: Duodenum (Zwölffingerdarm), Jejunum und Ileum (Leer- bzw. Krummdarm).

Wandbau

Wie in Abbildung 2 gezeigt ist der Wandaufbau des Dünndarms in den Hauptbestandteilen wie bei weiteren MDT Organen. Unterschiede gibt es u.a. in der Tunica muscularis. Die Tunica muscularis ist im Unterschied zum Magen im gesamten Darm nur zweischichtig mit innerem Stratum circulare und äußerem Stratum longitudinale. Durch Transport und Durchmischung des Chymus im Dünndarm ist diese Schicht stärker ausgeprägt.

Morphologisch weist der Dünndarm einen einheitlichen Aufbau auf. Ein Charakteristikum der Dünndarmschleimhaut ist die starke Oberflächenvergrößerung (300 - 600fach) was in einer Ober-

fläche von 60 bis > 100 m² resultiert. Dies erfolgt durch Einstülpungen wie Kerckring-Falten (Plicae circulares, 3fach Vergrößerung), Zotten (Villi intestinales; 7-4fache Vergrößerung) und der Bürstensaummembran der Mikrovilli von Enterozyten (15 - 40fache Vergrößerung) (Abbildung 13). Die Bürstensaummembran der Mikrovilli ist eine Phospholipid Doppelschicht mit integralen Membrantransportproteinen und Enzymproteinen.

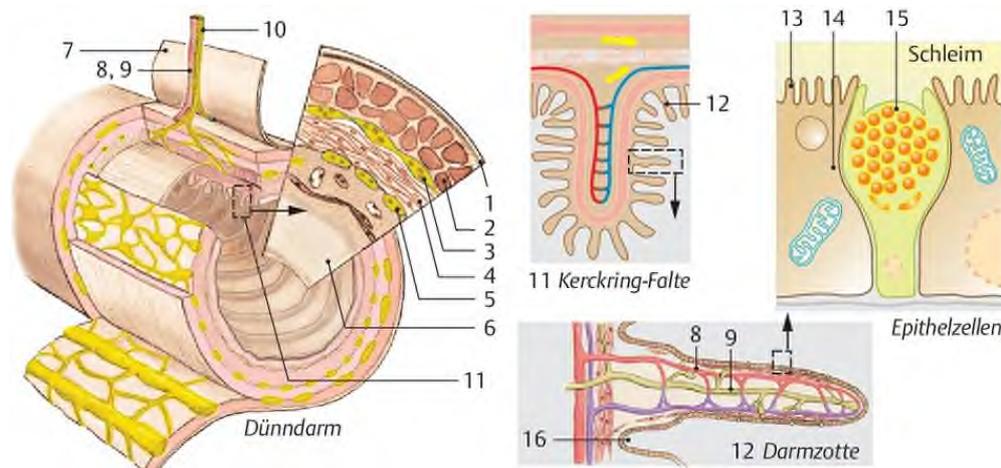


Abbildung 13: Schematische Abbildung zum Bau des Dünndarms. 1 Serosa, 2 Längsmuskelschicht, 3 Plexus myentericus, 4 Ringmuskelschicht, 5 Plexus submucosus, 6 Mukosa, 7 Mesenterium, 8 Blutgefäße, 9 Lymphgefäße, 10 Nerven, 11 Kerckring-Falten, 12 Villi, 13 Bürstensaum, 14 Enterozyten, 15 Becherzellen, 16 Glandulae intestinales (Silbernagl et al. 2018)

Dünndarmschleimhaut

Das Dünndarmepithel wird aufgrund der sehr hohen Teilungsaktivität der Zellen innerhalb 24 - 72 h vollständig erneuert. Das einschichtige hochprismatische Epithel besteht u.a. aus folgenden Zelltypen:

Enterozyten besitzen an der apikalen Oberfläche eine Mikrovillisaum an dem sich membranständige Enzyme für den Kohlenhydrat Abbau als auch eine membranständige Enterokinase für die Aktivierung von Trypsin befinden. Durch den Bürstensaum kommt es zu einer starken Vergrößerung der Oberfläche wie oben bereits beschrieben.

Becherzellen kommen vereinzelt zwischen den Enterozyten vor. Sie sezernieren Muzine, die als Gleit- und Schutzschicht fungieren.

Am Zottengrund liegen Glandulae intestinales (Lieberkühn-Krypten) in denen 20 bis 40 Paneth-Zellen je Krypte vorkommen. Paneth-Zellen beinhalten eosinophile Granula, die ihrerseits Lysozym für die Abwehr von Bakterien als auch Enzyme für den Fett- und Proteinabbau enthalten.

Duodenum

Das C-förmige Duodenum (Zwölffingerdarm) ist bei einem Erwachsenen ca. 25 - 30 cm lang und wird in vier Abschnitte eingeteilt. Der Pars superior ist ein ca. 5 cm langer Anfangsbereich. Im Pars descendens mündet der Ausführungsgang von Leber (Ductus choledochus) und Bauchspeicheldrüse (Ductus pancreaticus). Aus dem anschließenden horizontalen Abschnitt des Pars horizontalis geht der aufsteigende Pars ascendens hervor. Dieser mündet in das intraperitoneal gelegene Jejunum (Abbildung 14).

Das Duodenum besitzt in der Tela submucosa Glandulae duodenales (Brunner-Drüsen), diese sind in anderen Dünndarmabschnitten nicht vorhanden (Abbildung 15). Sie sezernieren u.a. Bicarbonat, Muzine, einen Trypsin-Aktivator, Epidermal Growth Factor (EGF) sowie polysaccharidspaltende Enzyme.

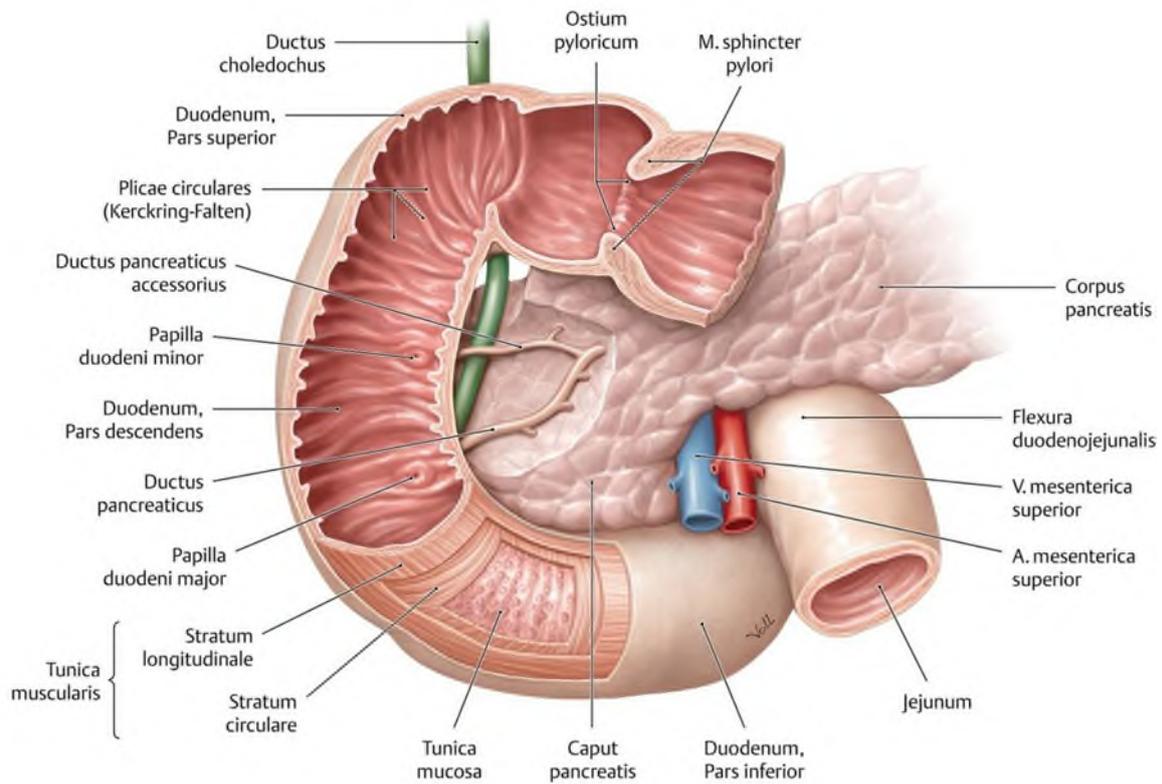


Abbildung 14: Wandbau des Duodenums mit den einmündenden Gangsystemen. Der Wandaufbau ist grundsätzlich wie in den anderen Hohlorganen des MDTs (siehe Abbildung 2 und Abbildung 15). An der Innenkurve des Pars descendens gibt es zwei Erhebungen: Papilla duodeni minor (mit der Mündung des Ductus pancreaticus accessorius) und Papilla duodeni major (oder Papilla Vateri) mit der gemeinsamen Mündung von Ductus choledochus und Ductus pancreaticus. A = Arteria, V = Vena. (Schünke et al. 2018)

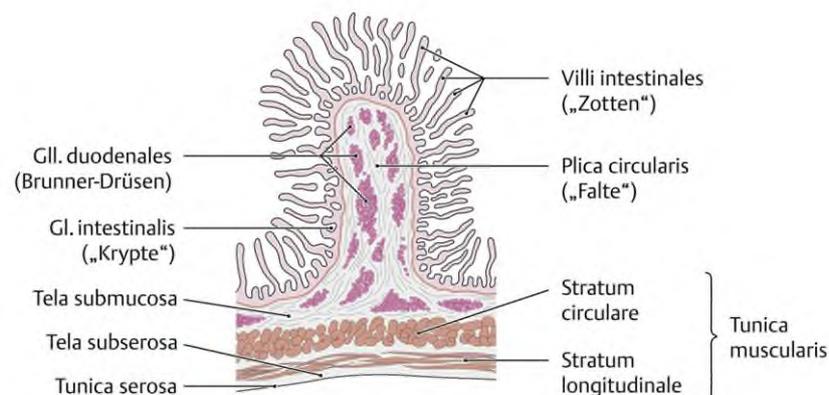


Abbildung 15: Längsschnitt durch die Duodenumwand. Das Duodenum weist einige Besonderheiten im histologischen Aufbau auf. Das Schleimhautrelief ist im Duodenum am stärksten ausgeprägt und nimmt zum Ileum hin ab. Brunner-Drüsen kommen nur im Duodenum vor. Gl(I) = Glandula(e). (Schünke et al. 2018)

Jejunum und Ileum

In der Klinik wird für Jejunum und Ileum oft das Synonym Dünndarmkonvolut verwendet. Das Dünndarmkonvolut ist beim Erwachsenen zwischen 3 und 5 m lang, wobei das Jejunum etwa zwei Fünftel und das Ileum drei Fünftel der Länge ausmacht. Das Duodenum geht in Höhe des zweiten Lendenwirbelkörpers in das Jejunum über. Der Übergang von Jejunum in das Ileum ist fließend. Das Ileum endet am Ostium ileale (Bauhin-Klappe) und geht dort in das Colon über. Das Dünndarmkonvolut liegt intraperitoneal und ist geschlungen. Die einzelnen Schlingen sind am Mesenterium befestigt.

Kerckring Falten (Plicae circularis) werden im Jejunum deutlich flacher und nach aboral seltener, bis sie im Ileum nur noch vereinzelt vorhanden sind. Gegenläufig dazu nehmen vom Jejunum bis hin zum Ileum die lymphatischen Solitärfolikel zu (Abbildung 16). Das im Ileum dicht liegende lymphatische Gewebe wird Peyer-Plaques genannt. Diese weisen bis zu 2 cm Durchmesser und 0,8 cm starke Wölbungen auf. Die Peyer-Plaques sind für die immunologische Abwehr von Krankheitserregern, die durch Nahrung aufgenommen werden, verantwortlich. Im Ileum gibt es etwa 50 - 100 Peyer-Plaques.

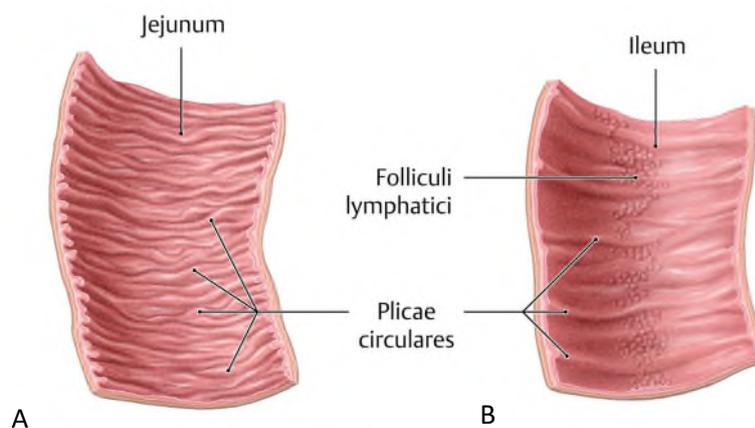


Abbildung 16: Unterschiedlicher Wandbau von A) Jejunum und B) Ileum. (Schünke et al. 2018)

Die den Kerckring Falten aufsitzende Zotten sind im Jejunum ca. 0,2 bis 1 mm hoch und werden Richtung Ileum kürzer, wohingegen sich die Krypten im Ileum vertiefen. Weder im Jejunum noch im Ileum gibt es Brunner-Drüsen, die im Duodenum stark vertreten sind. In der Lamina propria und der Tela submucosa des Ileums gibt es keine Zotten und nur wenige Becherzellen, dafür kommen dort die oben beschriebenen Peyer-Plaques sowie sogenannte M-Zellen (*Microfold*-Zellen) vor. M-Zellen können Antigene an immunkompetente Zellen abgeben.

Dickdarm

Der Dickdarm (Intestinum crassum) besitzt vier Abschnitte: Das Caecum mit der Appendix vermiformis (Blinddarm mit Wurmfortsatz), das Colon (Grimmdarm), das Rectum (Mastdarm) und den Canalis analis (Analkanal). Das Colon, als längster Abschnitt des Dickdarms, rahmt das Dünndarmkonvolut ein (Abbildung 17).

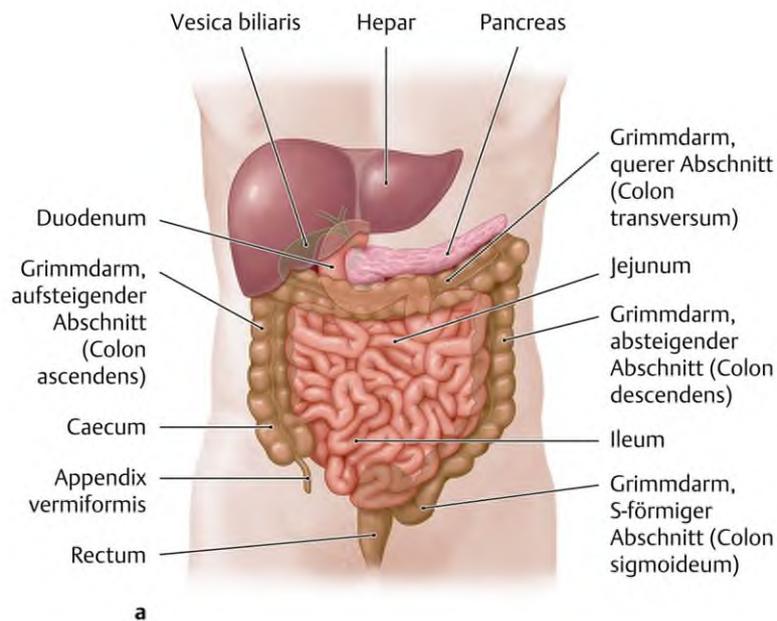


Abbildung 17: Verdauungsorgane des Rumpfdarms und die Leber mit Galle und Pankreas. (Schünke 2018)

Caecum und Colon

Das Caecum schließt an das Ileum in aboraler Richtung an. An der Übertrittsstelle von Ileum und Caecum formen zwei Schleimhautfalten ein Ventil. Die Lippen dieses Ventils werden durch starke Ringmuskulatur erzeugt, die das schlitzförmige Ostium ileale (Bauhin-Klappe) umschließen. Durch diese Klappe wird ein Rückfluss des Darminhalts vom Caecum in das Ileum vermieden. Kaudal des Ostium ileale befindet sich das ca. 7 cm lange Caecum.

Das Colon besitzt vier Abschnitte, diese stehen in unterschiedlicher Lage zur Peritonealhöhle: Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Colon sigmoideum. In Abbildung 18 sind die Teilabschnitte zu sehen.

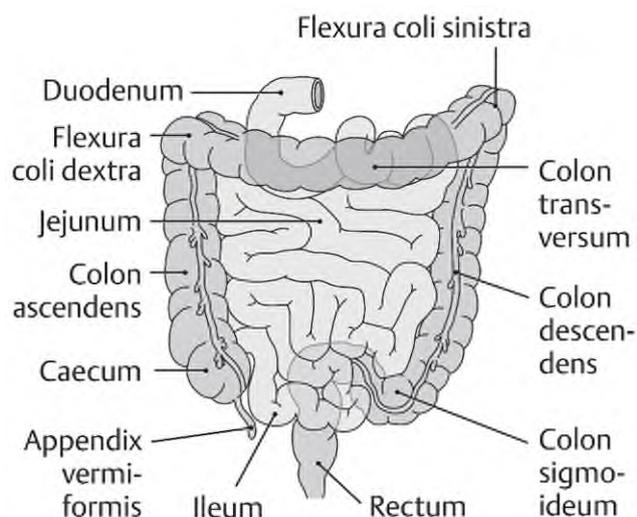


Abbildung 18: Lage und Abschnitte des Dickdarms. (Aumüller et al. 2020)

Im Wandbau zeigen Caecum und Colon gemeinsame Eigenschaften. Sogenannte Tänien, das sind zu drei Bündeln zusammengefasste Längsmuskelschichten, führen bei Kontraktion zu einer Verkürzung des Colons. Je nach Lage unterscheidet man drei Arten von Tänien: freiliegende Tänie (*Taenia libera*), dem Mesocolon zugewandte Tänie (*Taenia mesocolica*) sowie *Taenia omentalis*, die am großen Netz (*Omentum majus*) liegen. Durch lokale Einschnürungen der Ringmuskulatur entstehen scheinbare Aussackungen der Colonwand. Zusätzlich kommen im Caecum und Colon *Appendices epiploicae* vor, mit Fettgewebe gefüllten Aussackungen des subserösen Bindegewebes.

Die Krypten mit Länge von 0,4 - 0,5 mm sind in der Dickdarmschleimhaut gleichmäßig angeordnet („Reagenzglasdrüsen“). Dort gibt es keine Zotten. In der *Lamina epithelialis mucosae* kommen Enterozyten sowie Becherzellen, enteroendokrine Zellen und Paneth-Zellen vor.

Rectum und Canalis analis

Das Rectum ist ca. 12 - 18 cm lang, nach ventral konkav gekrümmt und schließt direkt an das Colon sigmoideum an (siehe Abbildung 18), aboral geht es in einer konvexen Biegung in den Canalis analis über. Das Rectum hat innliegend drei Querfalten (*Plicae transversae*), von denen die mittlere Querfalte (Kohlrausch-Falte) die größte ist. Diese liegt ca. 6 cm oberhalb der Analöffnung. Unterhalb der Falte liegt die *Ampulla recti*, diese besitzt aufgrund ihrer Dehnbarkeit eine Speicherfunktion.

Der etwa 3 - 4 cm lange Canalis analis ist innen in den oberen zwei Dritteln durch acht bis zehn säulenförmige Schleimhautfalten (*Columnae anales*) ausgekleidet und durchzieht den muskulären Beckenboden. Die aus glatter Muskulatur gebildeten Schleimhautfalten werden am unteren Ende durch kleine Querfalten verbunden. Der Analkanal ist umschlossen vom *M. sphincter ani externus* (Abbildung 19). Rectum und Analkanal besitzen nicht die typischen Merkmale des Dickdarms (Tänien, Haustren, *Appendices epiploicae*). Die *Tunica serosa* bzw. *adventitia* ist im Rectum und Analkanal variabel ausgeprägt. Die *Tunica muscularis* umfasst das äußere *Stratum longitudinale* sowie das innere *Stratum circulare*, das im Bereich der *Plicae transversae* besonders kräftig ist.

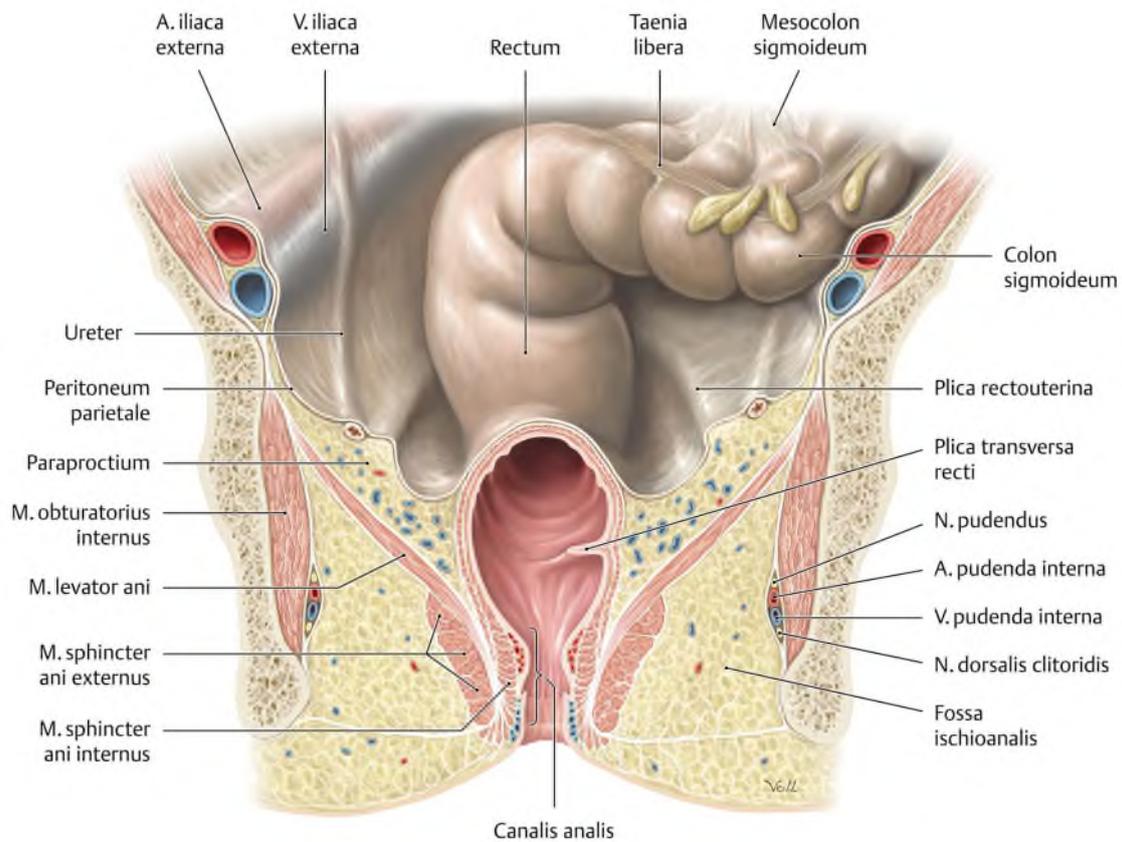


Abbildung 19: Form und Aufbau des Rectums und des Analkanals. A=Arteria, V=Vena. (Aumüller et al. 2020)

Ein komplexes Sphinktersystem um Rectum und den Analkanal (Abbildung 19) sorgt dafür, dass das Rectum außerhalb der Defäkation verschlossen ist. Durch Dehnung der Ampulle, die durch die einwandernde Kotsäure entsteht, kommt es zum Stuhldrang. Die Sphinkteren erschlaffen, das Rectum entleert sich.

Weiterführende Literatur zum Thema Anatomie

Duale Reihe Anatomie. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D et al., Hrsg. 5., korrigierte Auflage. Thieme-Verlag, 2020.

Anatomie. Zilles Karl, Tillmann Bernhard N. Springer-Verlag 2010.

Kurzlehrbuch Anatomie. Koch Marco, Kürten Stefanie, Schulze-Tanzil Gundula, Spittau Bjö; Waschke Jens (Hrsg). Urban & Fischer Verlag, 2017.

Taschenlehrbuch Anatomie. Kirsch J, May C, Lorke D, Winkelmann A, Schwab W, Herrmann G, Funk R, Hrsg. 2., überarbeitete Auflage. Thieme Verlag, 2017.

Taschenatlas Anatomie, Band 2: Innere Organe. Fritsch H, Kühnel W, Hrsg. 12., aktualisierte Auflage. Thieme-Verlag, 2018.

Prometheus LernAtlas - Innere Organe. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Hrsg. 5. Auflage. Thieme-Verlag, 2018.

Kurzlehrbuch Histologie. Ulfing N, Hrsg. 5., unveränderte Auflage. Thieme-Verlag, 2019.

Taschenlehrbuch Histologie. Lüllmann-Rauch R, Asan E, Hrsg. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, 2019.

Duale Reihe Physiologie. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J et al., Hrsg. 4., unveränderte Auflage. Thieme-Verlag, 2021.

Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Schmidt Robert F, Lang Florian, Thews Gerhard Hrsg. 29. Auflage. Springer Medizin Verlag, 2005.

Kurzlehrbuch Physiologie. Huppelsberg J, Walter K, Hrsg. 4. aktualisierte Auflage. Thieme-Verlag, 2013.

Taschenatlas Physiologie. Silbernagl S, Despopoulos jr. A, Draguhn A, Hrsg. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, 2018.

Der Verdauungstrakt, Teil 2: Magen. Hahn Sigrid. Ernährungsumschau 2015, 8:456-464.

Biochemie der Ernährung. Rehner Gertrud, Daniel Hannelore. 2. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, 2002.

Physiologie

Nahrung

Nährstoffe sind chemisch definierte organische und anorganische Bestandteile der Nahrung. Sie fungieren neben ihrer energieliefernden Funktion auch als Baustoffe und Steuerungssubstanzen.

Nahrung besteht vorwiegend aus drei energieliefernden Nährstoffen: Kohlenhydrate, Proteine und Lipide. Zusätzlich werden neben diesen drei Hauptnährstoffen, auch Makronährstoffe genannt, über die Nahrung Vitamine, Mineralstoffe wie auch Wasser aufgenommen. Diese werden oft als nicht-energieliefernde Nährstoffe bezeichnet. Rehner und Daniel (2002) weisen jedoch daraufhin, dass die Einteilung in energieliefernde und nicht-energieliefernden Nährstoffe willkürlich ist und die Grenzen fließend sind. In dieser Arbeit werden die jeweiligen Nährstoffe explizit genannt.

Kurz zusammengefasst besitzt der MDT die Aufgaben die aufgenommene Nahrung zu zerkleinern, den Nahrungsbrei zu transportieren, zu speichern (Reservoirfunktion), zu verdauen, die Nährstoffe zu absorbieren und die nicht-verdaulichen Bestandteile auszuschleiden. Außerdem ist er an der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts beteiligt. In Abbildung 20 sind die Funktionen der einzelnen Organe des MDTs sowie eine grobe Angabe zur Verweildauer der Nahrung bzw. Nährstoffe in den jeweiligen Organen dargestellt. Die Verweildauer hängt von der Nahrungszusammensetzung ab.

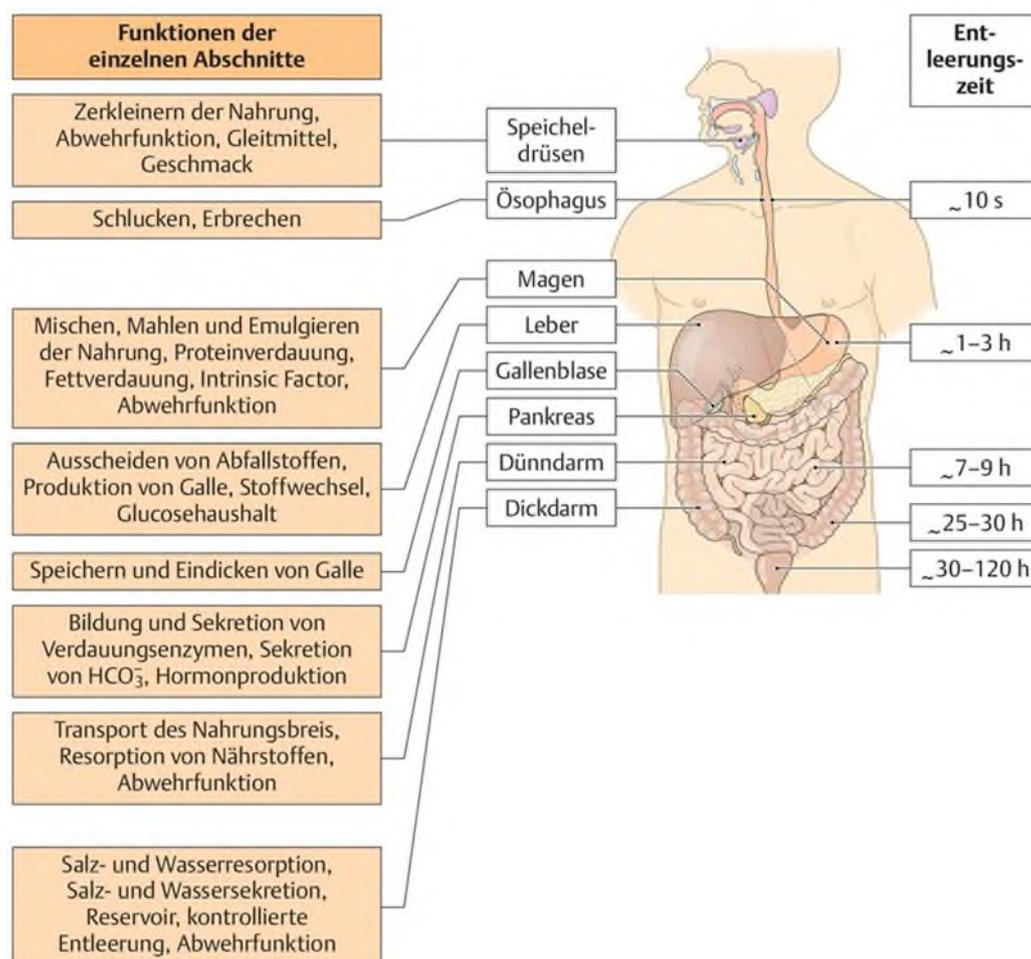


Abbildung 20: Funktionen und Passagezeiten der einzelnen Organe des MDTs. h=Stunde. (Modifiziert nach Gekle et al. 2015)

Mundhöhle und Speiseröhre

Die aufgenommene Nahrung wird im Mund in einen gleitfähigen Zustand gebracht. Dies erfolgt einerseits durch mechanische Zerkleinerung (Schneiden, Reißen, Mahlen) mittels Kaubewegungen, andererseits enzymatisch durch den Speichel (Einspeicheln).

An der mechanischen Zerkleinerung sind Ober- und Unterkiefer mit den Zähnen, die Kaumuskulatur, die Zunge, die Wangen, der Mundboden sowie der Gaumen beteiligt. Der Nahrungsbolus wird durch Zunge und Wangen immer wieder zwischen die Zähne geschoben und weiter zerkleinert. Die Nahrungsbestandteile werden auf wenige mm³ Größe zerlegt. Die Zerkleinerung der Nahrung trägt zur Oberflächenvergrößerung bei, wodurch der enzymatische Aufschluss verbessert wird.

Speichel

Täglich werden ca. 1 - 2 l Speichel durch die Mundspeicheldrüsen im Mundraum sezerniert, hauptsächlich durch die drei paarigen großen Drüsen: Parotisdrüse, Submandibulardrüse und Sublingualdrüse. Die Parotisdrüse erzeugt ca. 25 % des Speichels, die Sublingualdrüse etwa 5 % und die Submandibulardrüse etwa 70 % des Speichels. Die Speicheldrüsen sind sympathisch als auch parasympathisch innerviert.

Der Speichel besteht zu 99 % aus Wasser. Die funktionell wichtigsten Bestandteile des Speichels sind Elektrolyte, Muzine und α -Amylasen. Der pH-Wert des Speichels liegt bei 6,5 - 6,9 (Ruheseekretion) bzw. 7,0 - 8,0 (nach Stimulation).

Muzine sind Glykoproteine mit einem Kohlenhydratanteil von etwa 50 %. Sie dienen als Schleimstoffe und sind für die schluckfähige Konsistenz des Nahrungsbolus verantwortlich.

Enzyme, die die Bestandteile der Nahrung aufspalten, sind ein wichtiger Faktor für die weitere Verdauung. Die α -Amylase beginnt mit dem enzymatischen Abbau der Stärke in der Mundhöhle, indem sie die α -1,4-glykosidischen Bindungen der Kohlenhydratpolymere hydrolysiert. Dadurch entstehen Oligosaccharide mit sechs bis sieben Glukoseeinheiten was zu einer starken Reduktion der Viskosität des Speisebreis und folglich zu einem erleichterten Schluckakt führt.

Neben den oben beschriebenen Funktionen zur Nahrungsaufnahme dient der Speichel auch der Immunabwehr, der Mund- und Zahnreinigung und trägt durch Lösung von Geschmacksstoffen zur Geschmackswahrnehmung bei.

Schluckakt

Der Schluckakt teilt sich in drei Phasen: orale, pharyngeale und ösophageale Phase.

In der oralen Phase, die willkürlich abläuft wird die Nahrung im Mund u.a. durch Kontraktion des Mundbodens in Richtung Rachen geschoben.

In der pharyngealen Phasen kommt es zum sogenannten Schluckreflex. Durch diesen unwillkürlich ablaufenden Reflex hebt sich u.a. der Kehlkopf. Der Nahrungsbolus biegt dabei den Kehlkopfdeckel (Epiglottis) über den Eingang der Trachea (Luftröhre) und ein Übertreten des Nahrungsbolus in die Luftwege wird verhindert. Der obere Ösophagusphinkter wird geöffnet und der Nahrungsbolus wird in den Ösophagus geleitet (Abbildung 6).

Bei der ösophagealen Phase des Schluckaktes, die durch den Nervus vagus und das enterische Nervensystem der Speiseröhre gesteuert wird, wird der Nahrungsbolus durch peristaltische Wellen durch den Ösophagus zum Magen hin befördert. Dabei wird zwischen der primären Peristaltik, die durch den Schluckakt selbst entsteht, und der sekundären Peristaltik unterschieden. Im Gegensatz zur

primären Peristaltik, die über den Nervus vagus gesteuert wird, wird die sekundäre Peristaltik durch lokale mechanische Dehnung der Ösophaguswand über das enterische Nervensystem aktiviert.

Magen

Funktionell kann man den Magen in den proximalen und den distalen Magen unterscheiden. Der proximale Magen (Kardia, Fundus und der obere Teil des Korpus) wird über vago-vagale Reflexe, die ihrerseits durch den Schluckakt ausgelöst werden, gesteuert. Der proximale Magen dilatiert kurzzeitig, was zur Öffnung des Mageneingangs führt und den Nahrungsbolus in den Magen befördert. Der proximale Magen dient vor allem als Speicher aus dem der Inhalt langsam in Richtung distalem Magen geschoben wird. Der distale Magen besteht aus dem größeren Teil des Magenkorpus sowie dem Magenausgang. An der Grenze von proximalem und distalem Magen liegen an der großen Krümmung Schrittmacherzellen (Cajal-Zellen). Diese Nervenzellen sind für die Generierung von langsamen Potentialwellen (*slow waves*) verantwortlich. Diese peristaltischen Wellen ziehen sich bis zum Pylorus durch, wodurch der Nahrungsbrei in aborale Richtung geschoben wird. Nur bereits zerkleinerte und homogenisierte Nahrung wird in kleinen Portionen durch den Pylorus in den Dünndarm geführt. Größere Nahrungsbestandteile werden durch das Schließen des Pylorus in den distalen Magen zurückgedrückt. Bei diesem Vorgang wird die Nahrung weiter zermahlen, mit dem Magensaft vermischt und angedaut. Zusätzlich werden Fette mechanisch emulgiert.

Die peristaltischen Wellen werden einerseits durch erregende Neurone des Plexus vagus als auch durch Hormone in ihrer Stärke reguliert. Für die Entleerung des Magens ist vorrangig der Nervus vagus verantwortlich. Treffen die peristaltischen Wellen ins Antrum kommt es reflektorisch zur Dilatation der Pylorus Muskulatur. Dadurch kann der Chymus in das Duodenum transferiert werden. Motilin fördert die Magenentleerung, dies erfolgt durch Steigerung des Tonus im proximalen Magen sowie Dilatation des Pylorus. Auch das Hormon Gastrin steigert die Frequenz der durch den Schrittmacher ausgelösten peristaltischen Welle. GIP (Glukose-abhängiges insulinotropes Peptid) hemmt direkt die Magenmotilität im distalen Bereich. Andererseits bewirkt Gastrin wie auch andere Hormone, u.a. GIP und Sekretin, eine Dilatation des proximalen Magens.

Wie lange der Speisebrei (Chymus) im Magen verweilt hängt von vielen Faktoren ab. Die Entleerung von Flüssigkeit kann alleinig durch den Wandtonus des proximalen Magens bei einem niedrigen Tonus im Pylorus in 10 - 20 Minuten durch den sonst leeren Magen erfolgen.

Für feste Nahrung ist die Partikelgröße der Bestandteile, das Füllvolumen, die Temperatur als auch die Zusammensetzung des Speisebreis ausschlaggebend. Bei der Zusammensetzung nimmt die Verweildauer in folgender Reihenfolge zu: Kohlenhydrate < Proteine < Fette. Die Verweildauer liegt meist zwischen einer bis vier Stunden. Sehr fettreiche Mahlzeiten können bis zu sechs Stunden im Magen verbleiben. Feste Nahrungsbestandteile können ab einer Partikelgröße < 1 - 2 mm vom Magen in den Dünndarm übertreten. Beim Eintritt in das Duodenum haben 90 % der festen Nahrungsbestandteile bereits eine Größe von maximal 0,25 mm. Chemorezeptoren im Duodenum führen dazu, dass neutraler, hypoosmolarer und warmer Chymus schneller entleert wird als saurer, hyperosmolarer und kalter Chymus.

Große, feste und unverdauliche Bestandteile der Nahrung wie Fasern oder auch Fremdkörper können nur in den Verdauungsrufen (auch interdigestive Phase genannt) aus dem Magen in das Duodenum übergehen. Im nüchternen Zustand liegt der sogenannte *migrating motor complex* (MMC) der gastrointestinalen Motilität zugrunde. Der MMC besteht aus drei Phasen, wobei Phase 3, die durch

aus dem Duodenum freigesetztes Motilin aktiviert wird, zu stetigen Kontraktionen führt. Durch diese starken Kontraktionen, die sich über Duodenum und Magen erstrecken, können auch unverdauliche und große Partikel aus dem Magen in den Dünndarm gelangen.

Magensaft

Pro Tag werden etwa zwei bis vier Liter Magensaft aus verschiedenen Magendrüsen sezerniert. Durch Beimischung des Magensafts entsteht aus der mit Speichel vermischten Nahrung der Chymus. Die wesentlichen Bestandteile des Magensafts sind u.a. Magensäure, d.h. Salzsäure (HCl), Intrinsic Factor (IF), Bicarbonat, Muzine, Serumproteine und Enzyme (Pepsinogen bzw. Pepsin, Magenlipase). Der pH-Wert des Magensafts kann bei maximaler HCl-Sekretion auf ca. 0,8 abfallen. Eine Abpufferung des stark sauren pHs erfolgt durch den Speisebrei, wodurch im Gemisch ein pH von 1,8 bis 4 herrscht.

HCl und IF werden von Parietalzellen (Belegzellen), die im Fundus und Korpus des Magens vorkommen, sezerniert. Muzine und Bicarbonat werden im Oberflächenepithel gebildet. Enzyme wie Pepsinogene und Lipasen werden aus den Hauptzellen sezerniert.

Bicarbonat und Muzine werden im Magen ständig sezerniert, wohingegen die HCl- und Pepsinogen-Sekretion nach Nahrungsaufnahme stark ansteigt.

HCl-Sekretion: HCl wird von Belegzellen sezerniert (Abbildung 21). Belegzellen werden durch Acetylcholin, Gastrin und Histamin stimuliert. Durch die Stimulation verändert sich die Zellmorphologie der Belegzelle. Unter der apikalen Membran der nicht stimulierten Belegzellen befinden sich viele Tubulovesikel. Nach Stimulation verschmelzen diese Vesikel mit der apikalen Membran, dies geschieht in wenigen Sekunden. Durch die Verschmelzung vergrößert sich die Oberfläche, die nun in Falten vorliegt, um das 50 - 100fache.

In der Membran der Tubulovesikel sind Protonenpumpen und Ionenkanäle vorhanden. Diese werden bei der Verschmelzung mit der Belegzelle in deren Membran eingebaut. Die gastrische H^+/K^+ -ATPase pumpt H^+ aus der Belegzelle hinaus. K^+ wird dabei im Austausch in die Zelle gepumpt.

H^+ wird im Cytoplasma aus CO_2 und H_2O gebildet. Neben H^+ entsteht bei diesem Prozess HCO_3^- , dieses wird im Antiport mit Cl^- auf der basolateralen Seite aus der Zelle transportiert. Cl^- folgt H^+ über apikale Cl^- -Kanäle ins Magenlumen, dies erfolgt über einen *Pump-leak* Mechanismus.

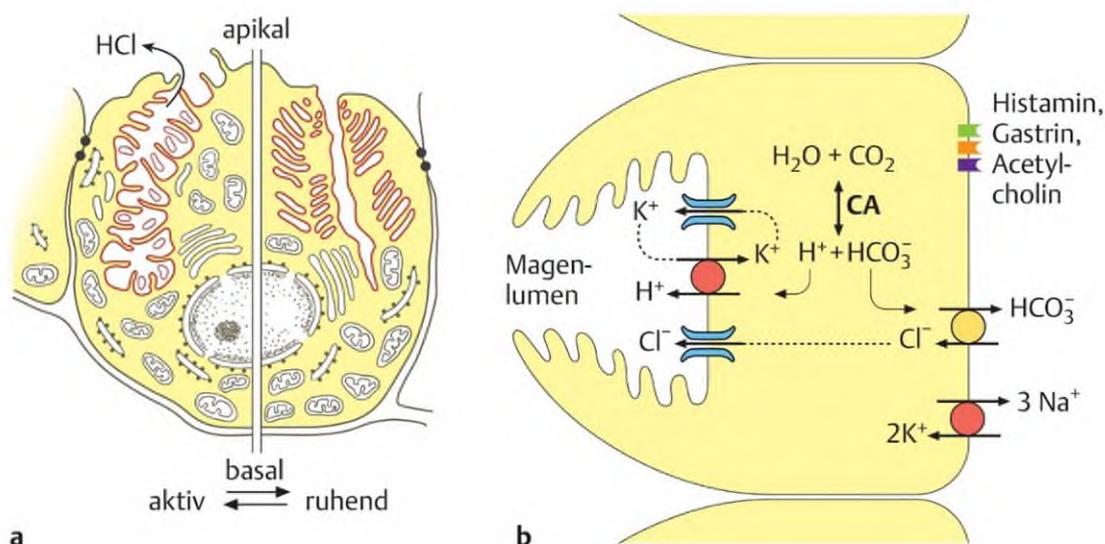


Abbildung 21: HCl-Sekretion einer Belegzelle. (Behrends et al. 2021)

Sekretion von Intrinsic Factor: Der IF ist ein essentielles Glykoprotein, das von Belegzellen sezerniert wird. Die Sekretion wird durch Acetylcholin, Gastrin und Histamin stimuliert. IF ist wichtig für die Vitamin B₁₂-Aufnahme. Vitamin B₁₂ bindet im oberen Dünndarm an den IF und wird im Ileum durch Endozytose ins Blut aufgenommen.

Pepsinogen-Sekretion: In den Hauptzellen werden Pepsinogene, Proteasenvorstufen, gebildet. Herrscht im Drüsen- und Magenlumen $\text{pH} < 6$, werden Pepsine von den Pepsinogenen abgespalten. Pepsine sind an der Proteinverdauung beteiligt, sie wirken bei pH-Werten zwischen 1,8 und 3,5 und werden im alkalischen Milieu irreversibel geschädigt. Der Hauptaktivator für diesen Prozess ist Acetylcholin.

Sekretion von Muzin und Bikarbonat: Schleim, der als Hauptbestandteil verschiedene Muzine besitzt, kleidet den gesamten Magen mit einer bis zu 0,5 mm dicken Schicht aus. Das visköse Gel schützt die Schleimhaut vor mechanischen und chemischen Schäden und dient auch als Gleitfilm.

Das Oberflächenepithel sezerniert zusätzlich zu den Muzinen auch Bicarbonat. Durch die Abpufferung der Magensäure erfüllt Bicarbonat eine wichtige Schutzfunktion.

Die **Sekretion von Magensaft** wird während bzw. bereits kurz vor Nahrungsaufnahme neural und hormonal gesteuert. Während der interdigestiven Phase wird nur etwa 10–15 % des maximal möglichen Magensaftvolumens sezerniert.

Bei der durch Nahrungsaufnahme bedingten Magensaft-Sekretion werden drei Phasen unterschieden:

Durch Hypoglykämie, aber auch Riechen und Schmecken sowie durch die alleinige Vorstellung einer Mahlzeit, wird die Magensaft-Sekretion stimuliert. In dieser kephalen Phase wird die Sekretion zentralnervös, durch Acetylcholin und Gastrin (siehe Tabelle 1) vermittelt, stimuliert. In dieser Phase werden 30 - 45 % der maximalen Magensaft-Sekretion erlangt.

Die gastrale Phase beginnt mit dem Eintreffen der Nahrung im Magen. Hier wird die Magensaft-Sekretion weiter verstärkt, einerseits über Dehnungsrezeptoren und andererseits über zentralnervöse Vorgänge. Wie in der kephalen Phase werden Acetylcholin- und Gastrinfreisetzung verstärkt. Die Sekretion während der gastralen Phase beträgt ca. 50 - 60 % der maximalen Magensaft-Sekretion.

In der intestinalen Phase, die mit dem Übertritt in das Duodenum beginnt, wird die Magensaft-Sekretion durch Dehnungsreize im Duodenum sowie chemisch durch resorbierte Aminosäuren, also Abbauprodukte von Eiweißen, stimuliert. Die intestinale Phase ist für nur etwa 5 - 10 % der Magensaft-Sekretion verantwortlich.

Eine Hemmung der Magensaft-Sekretion wird während der gastralen Phase über eine negative Rückkopplung, ausgelöst durch $\text{pH} < 3$ im Antrum, geregelt. Hierbei wird über erhöhte Somatostatinaktivität (Tabelle 1) sowohl parakrin die Gastrinfreisetzung, als auch endokrin die HCl- und Pepsinogen-Sekretion gehemmt. In der intestinalen Phase wird Sekretin (Tabelle 1) freigesetzt, wenn der ins Duodenum gelangte Chymus stark sauer ($\text{pH} < 4$), stark fetthaltig oder hyperosmolar ist. Sekretin hemmt die HCl- und stimuliert die Pepsinogen-Sekretion.

Pankreas

Der exokrine Teil des Pankreas produziert pro Tag 1,5 - 2 l Verdauungssekret. Der Ductus pancreaticus des Pankreas mündet an der Papilla duodeni major in das Duodenum. Dieses Verdauungssekret enthält neben Bicarbonat, das zur Neutralisierung von Magensaft im Duodenum dient und die

Mizellenbildung erleichtert, Enzyme für die Aufspaltung von Proteinen (Proteasen), Lipiden (Lipasen), Kohlehydraten (Amylasen) und Nukleinsäuren (Nucleasen). Der Großteil der Enzyme wird als inaktive Vorläuferproteine sezerniert. Das Verdauungsssekret wird über Trypsinogen wird durch die Enteropeptidasen des Bürstensaums und der Brunner-Drüsen im Duodenum zu Trypsin gespalten. Trypsin aktiviert daraufhin andere Vorläuferenzyme.

Enzyme des exokrinen Pankreas mit ihrer Funktion und Spezifität sind in Tabelle 2 gelistet.

aktiviertes Enzym	Funktion und Spezifität	
Proteasen	Spaltung von Proteinen	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trypsin ▪ Chymotrypsin ▪ Elastase 	} → nach basischen, aromatischen bzw. hydrophoben Aminosäuren (Endopeptidasen)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboxypeptidase A ▪ Carboxypeptidase B ▪ Aminopeptidasen 		} → nach carboxy- bzw. amino-terminalen Aminosäuren (Exopeptidasen)
Glykosidasen	Spaltung von Kohlenhydraten	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ α-Amylase 	→ 1,4-α-Glykosidbindungen (Endoglykosidase)	
Nukleasen	Spaltung von Nukleinsäuren	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ribonuklease ▪ Desoxyribonuklease 	→ Phosphodiesterbindungen von RNA → Phosphodiesterbindungen von DNA	
Lipasen	Spaltung von Lipiden	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cholesterolesterase ▪ Phospholipase A ▪ Lipase 	→ Cholesterolester → Fettsäureester in Position 2 → Fettsäureester in Position 1, 3	

Tabelle 2: Enzyme des exokrinen Pankreas mit Funktion und Spezifität. (Aumüller et al. 2020)

Die endokrine Funktion des Pankreas basiert auf ca. 1 Million Langerhans-Inseln. Die Inseln bestehen aus vier unterschiedlichen endokrinen Zelltypen, die verschiedene Hormone in das Blut abgeben (Tabelle 3). Die Hauptfunktion, die durch die Hormone reguliert wird, ist die endokrine Regulation des Glukosestoffwechsels.

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

* BZ = Blutzucker
** wird auch von enteroendokrinen Zellen des Darms produziert

Tabelle 3: Zelltypen des endokrinen Pankreas und ihre Sekretionsprodukte. (nach Aumüller et al. 2020)

Galle

Die Gallenflüssigkeit, die in der Leber gebildet wird, wird über die Gallengänge in das Duodenum geleitet.

Die Gallenblase dient als Reservoir für die Gallenflüssigkeit und ist verantwortlich für die bedarfs-gesteuerte Abgabe in das Duodenum. Die in der Gallenblase vorhandene Gallenflüssigkeit wird durch Resorption von Wasser und Na⁺ eingedickt. Die sogenannte Blasengalle ist dadurch deutlich höher konzentriert (5 - 10fach) als die Lebergalle.

Gallensäuren

Die funktionell wichtigsten Bestandteile der Gallenflüssigkeit sind Gallensäuren, Cholesterin, Phospholipide und Gallenfarbstoffe (v. a. Bilirubin). Außerdem werden verschiedene fettlösliche Substanzen wie Steroidhormone und Fremdstoffe über die Galle transportiert und ausgeschieden.

Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert und mit den Aminosäuren Glycin oder Taurin konjugiert. Durch den dadurch erlangten amphiphilen Charakter können sie als Detergentien wirken. Sie emulgieren Fette und bilden mit diesen Mizellen. Durch das vergrößerte Oberflächen-Volumenverhältnis können lipidsplattende Enzyme besser angreifen und die Absorption an der Darmwand wird erleichtert.

Dünndarm

Im Dünndarm findet der größte Teil des enzymatischen Nahrungsaufschlusses sowie die Resorption von Nährstoffen statt. Der Dünndarm ist das größte Wasserreservoir im menschlichen Körper. Nur ein kleiner Teil der Verdauungsenzyme, die im Dünndarm wirken, wird vom Dünndarm selbst hergestellt. Der größte Anteil der Enzyme stammt aus der Bauchspeicheldrüse. Die Enzyme spalten die Nährstoffe in chemische Bestandteile, diese werden dann von der Schleimhaut resorbiert. Zur Verdauung von Fetten ist Galle nötig, die die Fette emulgiert.

Der saure Chymus, der durch den Pylorus in das Duodenum gelangt, wird im Duodenum neutralisiert. Dieses geschieht durch das alkalische Sekret des Pankreas und der Leber sowie dem Sekret der Brunner-Drüsen. Die Verdauungsenzyme können im neutralen Milieu nun mit dem Verdau beginnen. Im Duodenum werden Hexosen, Aminosäuren, wasserlösliche Vitamine, Lipide, Fettsäuren sowie Calcium, Eisen, Sulfat und Phosphat resorbiert.

Im Jejunum und Ileum wird die enzymatische Aufspaltung fortgesetzt und die Nahrungsbestandteile werden weiter durchmischt. Mazine werden verstärkt sezerniert. Im Jejunum erfolgt die Resorption von Wasser, Aminosäuren, Hexosen, wasserlöslicher Vitamine, Fettsäuren (als Mizellen), Lipide und Elektrolyte. Im Ileum ist die Resorptionsfähigkeit für Hexosen und Aminosäuren geringer als im Jejunum. Dort werden jedoch verstärkt an IF gebundenes Vitamin B₁₂, Vitamin C und Gallensäuren resorbiert. Außerdem findet im Ileum die Immunabwehr von durch Nahrung aufgenommenen Schadstoffen und Keimen statt.

Dickdarm

Die Appendix vermiformis hat eine lokale immunologische Wächterfunktion.

Neben der Speicherfunktion hat der Dickdarm auch die Aufgabe den Chymus einzudicken. Dies geschieht durch die Resorption von Wasser. Durch eine zunehmende Wasserresorption im Verlauf des Colons wird der Chymus weiter eingedickt und der Transport verlangsamt sich. Die Muzinsekretion sorgt für eine gute Gleitfähigkeit des Faeces. Der eingedickte Chymus wird im Colon mit Bakterien besiedelt, ab dieser Phase spricht man von Faeces. Der Dickdarm ist v.a. von anaeroben Bakterien (Bacterioides, Lactobacillus, Clostridium) besiedelt, aerobe Kolibakterien machen nur 0,1 bis 1 % der Besiedelung aus. Die Bakterien schließen die Nahrungsbestandteile weiter auf. Dabei entstehen aus dem Kohlenhydratabbau Gase wie Kohlendioxid, Methan und Wasserstoff und aus dem Abbau von Proteinen Schwefelwasserstoff und Ammoniak. Zusätzlich werden kurzkettige freie Fettsäuren und Vitamin K gebildet. Toxische Substanzen, die beim bakteriellen Abbau anfallen, werden in der Leber entgiftet. Hierfür wird auf die Arbeit von Frau Ziemann (2018) verwiesen.

Die Aufgabe des Rectum und Canalis analis ist die Stuhlausscheidung, Defäkation genannt. Obwohl beide als eine Funktionseinheit aufgefasst werden, werden sie anatomisch aufgrund ihrer Unterschiede im Aufbau in zwei verschiedene Einheiten getrennt.

Verdau und Resorption der Nährstoffe

„Als Verdauung bezeichnet man den Abbau von Nahrungsbestandteilen im Gastrointestinaltrakt zu niedermolekularen Verbindungen, die anschließend ins Blut oder in die Lymphe aufgenommen werden können, sog. Absorption“ (Behrends et al. 2021).

Bereits im in der Mundhöhle beginnt der Verdau von Kohlenhydraten. Im Magen beginnt dann der Protein- und Fettverdau. Im Dünndarm wird die Verdauung weitergeführt, wobei Enzyme aus der Bauchspeicheldrüse und die Gallensäuren aus der Leber eine wichtige Rolle spielen. (Abbildung 22)

Die Resorption der Nährstoffe findet vor allem im Dünndarm statt, nur Ethanol und kurzkettige Fettsäuren werden teilweise bereits im Magen resorbiert. Im Dünndarm wird der Verdauungsprozess der meisten Nährstoffen durch freie Enzyme, die vorwiegend aus dem Pankreas stammen, initiiert. Durch die ständige Kontraktion der Darmmuskulatur vermischen sich Chymus und die freien Enzyme. Eine finale Spaltung in resorbierbare Moleküle erfolgt durch die membrangebundenen Enzyme an den Mikrovilli.

Die Resorption der Nährstoffmoleküle wird durch die große Oberfläche im Dünndarm erleichtert und erfolgt über unterschiedliche Wege: Lipophile Moleküle wandern meist durch einfache Diffusion durch die Plasmamembran der Mukosazellen, polare Moleküle hingegen brauchen einen Transporter. Ein weiterer Transportmechanismus ist der carriervermittelte Co-Transport für bestimmte Moleküle.

Innerhalb der Zelle werden die Nährstoffe passiv entlang eines Konzentrationsgradienten oder auch aktiv transportiert, schließlich in das Blut oder Lymphe aufgenommen und entsprechend im systemischen Kreislauf weitertransportiert.

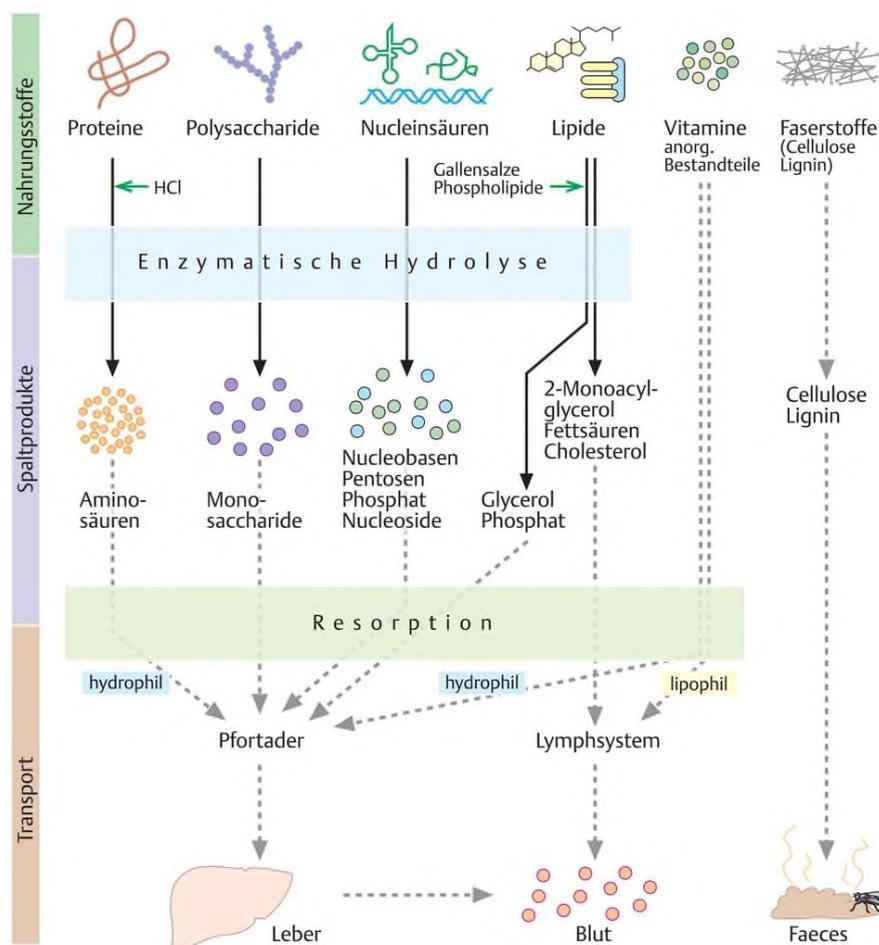


Abbildung 22: Verdauung und Resorption der Nahrungsbestandteile. (Koolman und Röhm 2019)

Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten

In der Nahrung kommen Kohlenhydrate vor allem als Stärke und Glykogen vor. Bereits im Mund beginnt die Zerlegung der Polymere durch die α -Amylase im Speichel. Im Dünndarm wird diese durch die Pankreas-Amylase fortgesetzt. Die Kohlenhydrate werden zu Oligosacchariden gespalten und dann durch Exoglycosidasen zu Monosacchariden hydrolysiert. Exoglycosidasen sind auf der Oberfläche des Darmepithels lokalisiert.

Cellulose und ähnliche pflanzliche Kohlenhydrate können von den vorhandenen Enzymen nicht abgebaut werden (siehe Verdauung und Resorption von hochmolekularen, unverdaulichen Nahrungsbestandteilen).

Monosaccharide werden über verschiedene Transportsysteme ins Blut aufgenommen: Glucose und Galactose werden über einen sekundär-aktiven Na^+ -Symport in die Mukosazelle aufgenommen und passiv über erleichterte Diffusion durch GLUT2 (Glucose Uniport Carrier 2) ins Blut abgegeben. Fructose und andere Monosaccharide werden hingegen über den passiven Mechanismus der erleichterten Diffusion durch GLUT5 in die Mukosazelle aufgenommen und wie Glucose und Galactose über GLUT2 ins Blut abgegeben. (Abbildung 23)

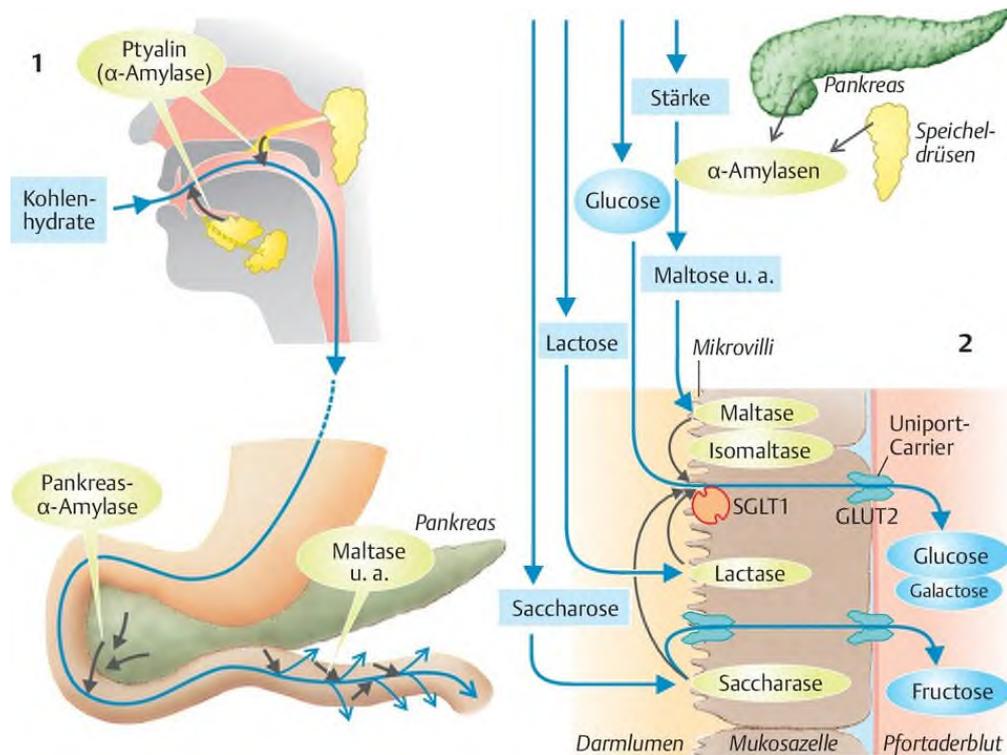


Abbildung 23: Kohlenhydratverdauung und Absorption von Monosacchariden. GLUT2 = Glucose Uniport Carrier 2, SGLT1 = Natrium/Glucose-Cotransporter 1. (Silbernagl et al. 2018)

Verdauung und Resorption von Proteinen

Der Verdauungsprozess der Proteine beginnt im Magen. Salzsäure denaturiert die Proteine und aktiviert Pepsinogene zu Pepsinen. Im Dünndarm werden die Pepsine durch den steigenden pH-Wert inaktiviert und andere Endopeptidasen, Carboxypeptidasen sowie Exopeptidasen des Pankreassekrets zerlegen die Polypeptide zu Di- und Tripeptiden und Aminosäuren. An der Bürstensaummembran werden Di- und Tripeptide durch Amino- und Dipeptidasen zu Aminosäuren gespalten.

Die Absorption der Di- und Tripeptide sowie Aminosäuren erfolgt im Duodenum und Jejunum. Für die Aminosäuren erfolgt ein sekundär-aktiver Cotransport mit Na^+ . Di- und Tripeptide werden durch einen Cotransport mit H^+ aufgenommen. Für die unterschiedlichen Aminosäuregruppen gibt es getrennte Carrierproteine. (Abbildung 24)

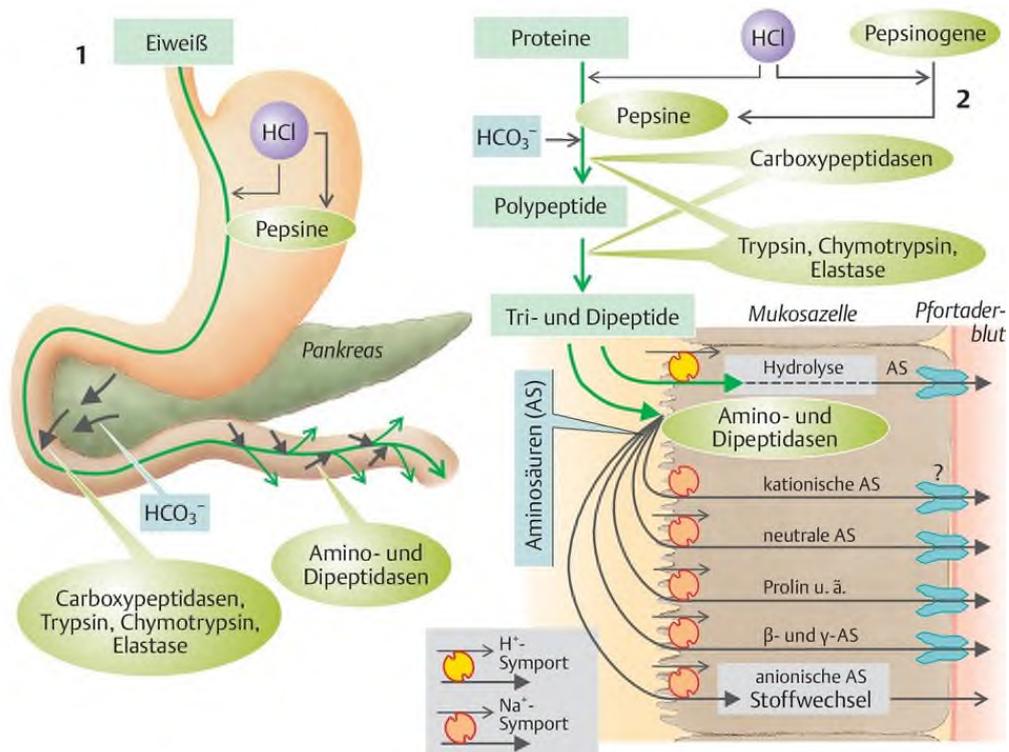


Abbildung 24: Proteinverdauung und Absorption von Aminosäuren und Oligopeptiden. AS = Aminosäure. (Silbernagl et al. 2018)

Verdauung und Resorption der Lipide

Lipide sind schlecht wasserlöslich, weswegen besondere Mechanismen für die Verdauung und Absorption sowie den Transport im Plasma erforderlich sind.

Die Zungengrund- und Magenlipasen spalten 10 - 30 % der Lipide (v.a. Lipide aus Milch) im Magen. Durch die Motilität des Magens wird der Chymus mit den Enzymen vermengt und die Lipide emulgiert. Kurzkettige Fettsäuren werden bereits im Magen direkt in das venöse Blut resorbiert.

Die restlichen 70 - 90 % der Lipide werden als Emulsion ins Duodenum abgegeben und werden dort durch Gallensalze und Phospholipide der Galle weiter emulgiert. Die Pankreas-Lipase greift an der Grenze zwischen Lipidphase und wässriger Umgebung an und spaltet Triglyceride zu Monoglyceriden. Entsprechend wirken weitere Enzyme (Cholesterolesterase, Phospholipase A₁) und so werden die Fettpartikel mit zunehmender Hydrolyse kleiner.

Im Dünndarm bilden sich aus Gallensäuren, Monoglyceriden, langkettigen Fettsäuren, fettlöslichen Vitaminen und weiteren Lipiden gemischte Mizellen. Die Mizellen haben eine Größe von 20 - 50 nm mit einem 50fach vergrößerten Oberflächen-Volumenverhältnis. Die apolaren Bestandteile sind der inneren, die polaren Teile der äußeren Umgebung zugewandt. Die Mizellen zerfallen an der Bürstensaummembran und die Lipolyseprodukte werden über unterschiedliche Mechanismen in die Mukosazelle aufgenommen. Im anschließenden intrazellulären Metabolismus werden Lipoproteine gebildet, die als Chylomikronen an das Lymphsystem abgegeben werden. Die Gallensäuren werden im terminalen Ileum absorbiert und über die Portalvene zur Leber und schließlich Galle zurücktransportiert. (Abbildung 25)

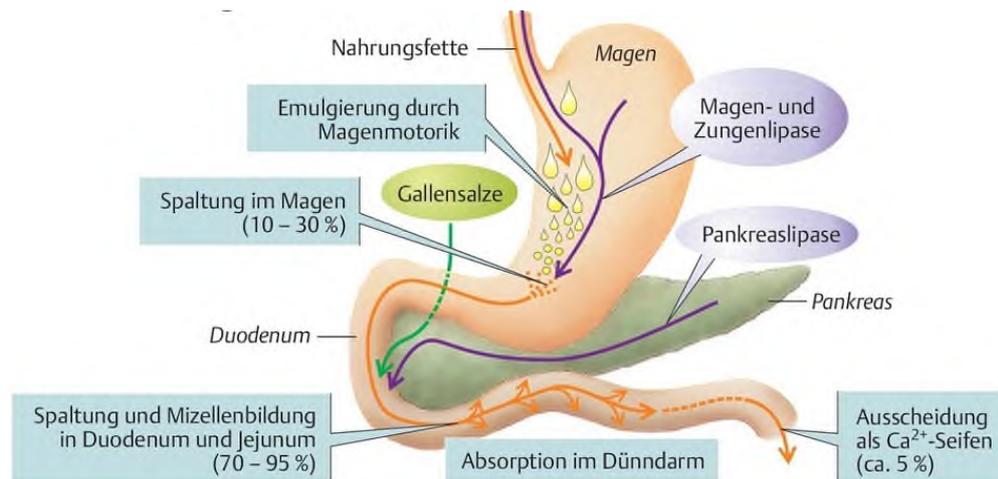


Abbildung 25: Lipidverdauung und -absorption. (Silbernagl et al. 2018)

Verdauung und Resorption von Nucleinsäuren

Nucleinsäuren werden durch Nucleasen der Bauchspeicheldrüse und des Dünndarms zerlegt. Es entstehen Nucleobasen, Pentosen, Phosphate und Nucleoside, die im Bereich des Jejunums resorbiert werden.

Verdauung und Resorption von anorganischen Bestandteilen

Anorganische Bestandteile wie Wasser, Elektrolyte und Vitamine werden vom Darm direkt resorbiert. Dies erfolgt teilweise durch komplexe Transportsysteme.

Verdauung und Resorption von hochmolekularen, unverdaulichen Nahrungsbestandteilen

Hochmolekulare, unverdauliche Nahrungsbestandteile, wie Fasern aus Cellulose bleiben während der Darmpassage unverändert und sind Hauptbestandteil des Faeces. In ihrer Funktion als Ballaststoffe sorgen sie für Wasserbindung und erhöhte Darmperistaltik, was die Verdauung positiv beeinflusst. Sie dienen auch als Nährstoffe für die intestinale Mikrobiota. Bestimmte Darmbakterien verfügen über Enzyme, die diese Stoffe spalten können. Polysaccharide werden durch Bakterien verstoffwechselt, die hydrolytische Exoenzyme wie Amylasen, Pectinasen, Xylanasen und Cellulasen ausscheiden. Dabei werden kurzkettigen Fettsäuren, wie Essigsäure (Acetat), Buttersäure (Butyrat) und Propionsäure (Propionat) sowie Gase (CO₂, CH₄, H₂) produziert.

Weiterführende Literatur zum Thema Physiologie

Duale Reihe Physiologie. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J et al., Hrsg. 4. unveränderte Auflage. Thieme-Verlag, 2021.

Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Schmidt Robert F, Lang Florian, Thews Gerhard Hrsg. 29. Auflage. Springer Medizin Verlag, 2005.

Kurzlehrbuch Physiologie. Huppelsberg J, Walter K, Hrsg. 4. aktualisierte Auflage. Thieme-Verlag, 2013.

Taschenatlas Physiologie. Silbernagl S, Despopoulos jr. A, Draguhn A, Hrsg. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, 2018.

Biochemie des Menschen. Horn F, Hrsg. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme-Verlag, 2020.

Physiologie. Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019.

Taschenatlas Ernährung. Biesalski H, Grimm P, Nowitzki-Grimm S, Hrsg. 8., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, 2020.

Taschenatlas Biochemie des Menschen. Koolman J, Röhm K, Hrsg. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, 2019.

Taschenlehrbuch Physiologie. Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, Petersen M, Schwab A, Markwardt F, Klöcker N, Pape H, Baumann R et al., Hrsg. 2., überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, 2015.

Duale Reihe Biochemie. Rassow J, Hauser K, Deutzmann R, Netzker R, Hrsg. 4. Auflage. Thieme-Verlag, 2016.

Ernährungsmedizin. Biesalski H, Bischoff S, Pirlich M, Weimann A, Hrsg. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme-Verlag, 2017.

Biochemie der Ernährung. Rehner Gertrud, Daniel Hannelore. 2. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, 2002.

Biofunktionalität der Lebensmittelinhaltsstoffe. Haller Dirk, Grune Tilman, Rimbach Gerald. Springer Spektrum Verlag, 2013.

Der Verdauungstrakt, Teil 2: Magen. Hahn Sigrid. Ernährungsumschau 2015, 8:456-464.

Duale Reihe Anatomie. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D et al., Hrsg. 5., korrigierte Auflage. Thieme-Verlag, 2020.

Taschenlehrbuch Anatomie. Kirsch J, May C, Lorke D, Winkelmann A, Schwab W, Herrmann G, Funk R, Hrsg. 2., überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, 2017.

Prometheus LernAtlas - Innere Organe. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Hrsg. 5. Auflage. Thieme-Verlag, 2018.

Besonderheiten des MDT

Intestinale Mikrobiota

Bekanntlich ist die gesamte Oberfläche des Menschen von Mikroorganismen besiedelt, wobei die Bakteriendichte im MDT am höchsten ist. Diese steigt vom Magen mit 10^3 Keimen pro ml Chymus bis zum Dickdarm mit 10^{12} Keimen pro ml Chymus kontinuierlich an. Gesamt kommen im Darm etwa 1-2 kg Bakterien vor. (Haller et al. 2013, Biesalski et al. 2017)

Die intestinale Mikrobiota besteht zu mehr als 99 % aus Actinobakterien, Proteobakterien, Firmicutes und Bacteroidetes. Auf der Speziesebene nimmt die Diversität enorm zu. Ja nach Analysetechnik für den Nachweis wurden zwischen 400 (Moore und Holdemann 1974, Nachweismethode Kultivierung) und bis zu 15.000 (Frank et al. 2007, Molekulare Analysetechniken) verschiedene Spezies identifiziert (zitiert in Haller et al. 2013). In den meisten Publikationen wird von ca. 1000 verschiedenen Spezies gesprochen wird (Biesalski 2017, Adak und Khan 2019). (Abbildung 26)

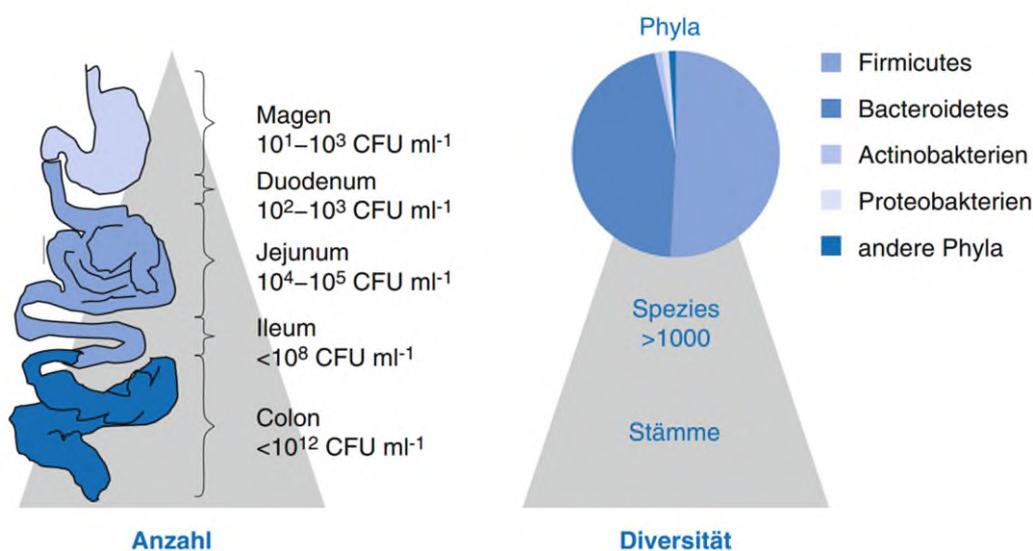


Abbildung 26: Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota. CFU = Colony Forming Unit. (Haller et al. 2013)

Ab etwa dem zweiten bis dritten Lebensjahr gibt es in Menschen eine recht stabile und individuelle intestinale Mikrobiota, die durch die initiale Kolonisierung und genetische Ausstattung geprägt ist. Beeinflusst werden kann die intestinale Mikrobiota auch durch Umwelteinflüsse wie die Ernährung, Krankheiten oder Arzneimittel.

Es wurde gezeigt, dass die zentrale protektive Funktion der intestinalen Mikrobiota der Schutz vor gastrointestinalen Pathogenen ist. Sie ist an der Entwicklung der Darmbarrierefunktion und des Immunsystems beteiligt. Außerdem ist die intestinale Mikrobiota wichtig für den Wertsstoffwechsel.

Durch die exponierte Stellung des Darms gegenüber der Umwelt herrscht ein ständiges Infektionsrisiko. Es wurde in zahlreiche Studien nachgewiesen, dass die intestinale Mikrobiota eine entscheidende Rolle bei der Verhinderung pathogeninduzierter Darmerkrankungen spielt. Sie verhindert die Vermehrung, Anheftung, Aktivität und Translokation von Pathogenen über verschiedene Mechanismen wie die Konkurrenz um essentielle Nährstoffe und Adhäsionsstellen,

Ansäuerung oder direkte antimikrobielle Aktivität. Einige Mikroorganismen der intestinalen Mikrobiota können Toxine, die von Pathogenen produziert werden, neutralisieren.

Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe

Das Darm-assoziierte lymphatische Gewebe (*Gut-Associate Lymphoid Tissue*, GALT) ist ein weitestgehend eigenständiges Immunsystem. Es umfasst alle lymphatischen, Mukosa-assoziierten Gewebe des MDT, wie die fokalen Lymphfollikel in der Lamina propria und die Peyer-Plaques. Peyer-Plaques sind Aggregate von Lymphozytenansammlungen in der Wand des Dünndarms. Sie weisen eine hohe Dichte an Immunglobulin A (IgA)-produzierenden B-Zellen und Plasmazellen auf. Hier gibt es kaum Becherzellen und enteroendokrine Zellen. Spezialisierte M-Zellen (transzytose-fähige Epithelzellen), die im Follikel-assoziierten Epithel über der luminalen Oberfläche der Peyer-Plaques liegen, transportieren fremde Makromoleküle und Mikroorganismen zu Antigen-präsentierenden Zellen innerhalb und unter der epithelialen Barriere. Die von M-Zellen aufgenommenen Antigene werden vermutlich nicht verarbeitet, sondern intakt auf beispielsweise Dendritische Zellen übertragen. Diese führen dann die Antigenverarbeitung und -präsentation durch. (Ohno 2016)

Weiterführende Literatur zum Thema intestinale Mikrobiota und GALT

Biofunktionalität der Lebensmittelinhaltsstoffe. Haller Dirk, Grune Tilman, Rimbach Gerald. Springer Spektrum Verlag, 2013.

Ernährungsmedizin. Biesalski H, Bischoff S, Pirlich M, Weimann A, Hrsg. 5. Auflage. Thieme-Verlag 2017.

An insight into gut microbiota and its functionalities. Adak Atanu und Khan Mojibur R. Cellular and Molecular Life Sciences 2019, 76:473–493.

Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. Mörbe UM, Jørgensen PB, Fenton TM, von Burg N, Riis LB, Spencer J, Agace WW. Mucosal Immunol. 2021, 14(4):793-802.

Lymphoid cells and tissues of the gastrointestinal tract. MacDonald, T., & Spencer, J., R. Heatley (Ed.). Gastrointestinal and Hepatic Immunology (Cambridge Reviews in Clinical Immunology, 1994, 1-24.

Immunologie auf einen Blick. Male David. 1. Deutsche Auflage. Elsevier Urban&Fischer Verlag, 2005.

JB Special Review—Crosstalk between the Intestinal Immune System and Gut Commensal Microbiota: Intestinal M cells. Ohno Hiroshi. Biochem. 2016, 159(2):151–160.

Taschenlehrbuch Histologie. Lüllmann-Rauch R, Asan E, Hrsg. 6. Auflage. Thieme-Verlag, 2019.

Kurze Einführung zu toxikologischen Grundlagen

Die Exposition mit einer toxischen Substanz kann zu einer Vergiftung führen. In einigen Lehrbüchern (u.a. Lüllmann et al 2016) wird zwischen Noxen (Synonyme: Gefahrstoff, Giftstoff, Schadstoff) und Toxinen unterschieden. Wobei es sich bei Toxinen um Gefahrstoffe biologischer Herkunft handelt. In der vorliegenden Arbeit wird nicht zwischen Noxen und Toxinen unterschieden. Falls eine Aussage alleinig auf eine spezifische Gefahrstoffklasse bezogen ist, wird diese explizit genannt. Allgemein werden toxische Stoffe in zwei Stoffklassen eingeteilt: natürliche Stoffe und anthropogene Stoffe. Die natürlichen Stoffe werden in geogene Stoffe, wie z.B. Metalle, Schwermetalle oder Gase und biogene Stoffe (Bakteriotoxine, Mykotoxine, Phytotoxine, tierische Toxine) unterteilt.

In der Toxikologie unterscheidet man zwischen einer akuten Belastung, die einmalig oder über wenige Stunden andauert und einer chronischen Belastung, die über Jahre andauert. Die Symptome der akuten Belastung treten innerhalb weniger Tage auf, wohingegen die Symptome der chronischen Belastung erst nach Jahrzehnten auftreten können.

Die Applikation eines Toxins in den Körper kann über verschiedene Wege wie Haut (dermale Aufnahme), Atemwege (Inhalation) oder über orale Aufnahme (Ingestion) erfolgen. Selten ist das Auge der Belastung mit Noxen ausgesetzt. Nach der Aufnahme (Absorption) in den Körper, folgt die Verteilung (Distribution), Biotransformation (Metabolismus) und Ausscheidung (Exkretion) des Gifts. Diese Prozesse werden in der Toxikokinetik beschrieben. Toxikodynamik hingegen beschreibt die toxischen Wirkungen sowie die Mechanismen am Wirkort im Körper.

Noxen können abhängig von ihren Stoffeigenschaften und der Applikationsart in bestimmten Lebensabschnitten sowie auch in unterschiedlichen Individuen verschieden starke Auswirkungen haben. Die Unterschiede sind auf diverse toxikokinetische sowie toxikodynamische Ursachen zurückzuführen. Um einen möglichst großen Anteil der Bevölkerung vor der Aufnahme und damit den toxischen Wirkungen von Noxen zu schützen werden in vielen Bereichen Grenzwerte festgelegt. Diese Bereiche umfassen u.a. den Arbeitsplatz, Lebensmittel und Trinkwasser, Luft sowie diverse Bedarfsgegenstände.

Um individuelle Belastungen und Empfindlichkeiten zu erkennen werden sogenannte Biomarker genutzt. Biomarker sind definiert als Messwerte, die bei Individuen erhoben wurden und als Indikatoren für Belastungen oder Vorstufen von Krankheiten dienen. Es gibt Biomarker, die die Expositionsstärke mit dem Stoff widerspiegeln, Biomarker, die einen biochemischen oder biologischen Effekt auf den Organismus messen und Biomarker für die individuelle Empfindlichkeit. Eine individuelle Schwellendosis ist aufgrund der multifaktoriellen Genese der meisten toxischen Wirkungen schwer zu identifizieren.

(Herdegen 2019, Graefe et al. 2016, Gerhard 2020, Lüllmann et al. 2016)

Einfluss auf toxische Wirkung

Stoffeigenschaften, individuelle (Organismenspezifische Eigenschaften) Unterschiede und auch die Applikationsformen bestimmen den Wirkort eines Toxins (Gerhard 2020).

Physiko-chemische Stoffeigenschaften

Die Interaktion zwischen Toxin und Zielstruktur ist maßgeblich für die toxische Wirkung und kann von unterschiedlichen Stoffeigenschaften abhängen wie pK-Wert, Hydrophilie und Lipophilie, Reaktivität der Verbindung, Strukturformel und der Partikelgröße (Gerhard 2020, Graefe et al. 2016).

Der pK-Wert hat Einfluss auf die Resorption und Exkretion, die hydrophilen und lipophilen Eigenschaften auf das Verteilungsvolumen, reaktive Verbindungen führen zu einer lokalen Reizung, die Strukturformel ist ausschlaggebend für den Metabolismus des Toxins im Organismus und die Partikelgröße beeinflusst den Wirkort und die entsprechende Resorption (Gerhard 2020).

Die Interaktionen können über nicht-kovalente Bindungen, kovalente Bindungen, Photoaktivierung und Radikalbindung erfolgen (Graefe et al. 2016).

Organismenspezifische Eigenschaften

Organotropie ist definiert als Prozess, welcher die Wirkung von Gefahrstoffen auf bestimmte Organe, Gewebe oder Zellen fokussiert oder beschränkt (Graefe 2016). Verschiedene Faktoren sind für die Reaktion einer Zelle auf ein Toxin mitverantwortlich. Neben der Konzentration des Stoffes im Organismus bestimmen anatomische, physiologische und metabolische Eigenschaften sowie Unterschiede in der Exkretion den Wirkort eines Toxins. (Gerhard 2020)

Bei den anatomischen Faktoren spielen v.a. die Durchblutung, die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke sowie das Pfortadersystem eine charakteristische Rolle. Physiologische Faktoren sind z.B. die Säuresekretion im Magen oder die Konzentration des Stoffes in der Niere und Akkumulation in anderen Organen. Metabolische Vorgänge in den unterschiedlichen Geweben und der Leber sowie die Giftung und Detoxifizierung von Stoffen spielen ebenso eine Rolle wie die unterschiedliche Exkretion über Niere oder Darm. Diese individuellen Empfindlichkeiten können u.a. in der Genetik hinterlegt sein. (Gerhard 2020, Graefe et al. 2016)

Applikationsform

Auch die Art der Applikation hat Einfluss auf den Wirkort und zusätzlich auf die Toxizität. Neben der dermalen und inhalativen Aufnahme ist die orale Aufnahme eine der meist auftretenden Applikationsform.

Die Aufnahme über die Haut führt meist zu lokalen Wirkungen und stellt einen wichtigen Ausgangspunkt für immuntoxikologische Wirkung dar. Lungentoxizität folgt aus einer inhalativen Aufnahme. Die orale Aufnahme von toxischen Substanzen ist eine häufige Applikationsart bei der der *First-Pass* Effekt maßgeblich ist. Weitere Applikationsformen sind die Aufnahme über die Schleimhaut oder die Aufnahme durch Injektion (intra- und subkutan sowie intravasal und intramuskulär). (Graefe et al. 2016, Gerhard 2020)

Toxikokinetik

Die Toxikokinetik beschreibt den zeitlichen Verlauf und den Massenfluss im Organismus bei der Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion eines Toxins.

Absorption

Wie im vorangehenden Unterkapitel beschrieben gibt es unterschiedliche Applikationswege. In der vorliegenden Arbeit wird der Fokus auf die Absorption nach oraler Applikation gesetzt.

Wird eine Substanz oral zugeführt, so erfolgt die Aufnahme im MDT, v.a. im Duodenum, Jejunum und Ileum. Im Colon findet die Absorption aufgrund der kleineren Oberfläche verglichen zum Dünndarm selten statt. Doch auch bereits in den Darmepithelzellen kann ein Abbau stattfinden. (Vohr 2010)

Die gastrointestinale Absorption ist neben den oben beschriebenen physikochemischen Eigenschaften auch vom Funktionszustand des MDT abhängig. So spielen der Füllungszustand des Magen, der pH-Wert im Magen und Dünndarm, die Durchblutung des MDTs (Stauung im Portalkreislauf, erhöhte Durchblutung nach Nahrungsaufnahme), die Transportgeschwindigkeit des Speisebreis, die Kontaktzeit des Toxins mit der resorbierenden Schleimhaut bestimmt, die Motilität, die Nahrungszusammensetzung sowie die Zusammensetzung der Intestinale Mikrobiota eine wichtige Rolle. (Lüllman et al. 2016, Schubert und Hollmann 2021)

Zellmembranen stellen für Fremdstoffe auf dem Weg zu ihrem Wirkort Barrieren dar. Allgemeine Membranstrukturen weisen eine Phospholipid Doppelschicht auf, in die Proteine und Poren unterschiedlicher Größe eingebettet sind.

Bei der gastrointestinalen Absorption ist das Darmepithel die Barriere. Die apikale Membran ist für die Resorption der Stoffe aus dem Chymus, die basolaterale Membran für den Weitertransport ins Blut verantwortlich. Wie bereits in Kapitel Allgemeiner Wandaufbau beschrieben ist das Darmepithel aus Enterozyten und Becherzellen, die Muzine sezernieren, aufgebaut. Untereinander sind Darmepithelzellen über *Tight Junctions* (Zonulae occludentes) verbunden. In einer Zonula occludens liegen die benachbarten Zellen (also die Phospholipid-Doppelschichten der Zellmembran) sehr eng aneinander und bestimmte Membran-integrierte Proteine (z. B. Occludine) überbrücken den Spalt zwischen den benachbarten Zellen. Ein Epithel ist umso „dichter“, je mehr *Tight Junctions* die Zellen miteinander verbinden und den interzellulären Durchtritt von Substanzen verhindern. (Lüllmann et al. 2016)

Verschiedene Substanzen unterliegen unterschiedlichen Mechanismen, durch die sie die Intestinalwand passieren können, um systemisch in den Organismus zu gelangen.

Es gibt passive und spezielle Transportmechanismen (Abbildung 27). Bei den passiven Transportmechanismen wird in einfache Diffusion und Filtration unterschieden. Über einfache Diffusion gelangen die meisten lipophilen ungeladenen Moleküle durch Zellmembranen. Die Richtung und die Geschwindigkeit des Transports über Diffusion hängt vom Konzentrationsgradienten ab. Die Diffusion ist nicht sättigbar. Filtration bezeichnet den Prozess der Diffusion von kleinen hydrophilen Molekülen, die zusammen mit dem Wasser aufgrund von hydrostatischen und osmotischen Druckunterschieden die Membran passieren. Wegen der Hydrathülle von Ionen können diese nicht mittel Filtration transportiert werden.

Bei den speziellen Transportmechanismen gibt es die erleichterte Diffusion, die mit dem Konzentrationsgefälle über spezifische Membranproteine (Carrier) ohne Energieaufwand Stoffe

befördert. Die erleichterte Diffusion ist sättigbar. Charakteristisch sind die hohe Strukturspezifität sowie die Hemmbarkeit durch Inhibitoren.

Der aktive Transport beschreibt hingegen den energieverbrauchenden Transport von selektiven Substanzen gegen einen Konzentrationsgradienten. Dieser Transportmechanismus nutzt, wie die erleichterte Diffusion, einen Carrier und ist selektiv für Moleküle mit bestimmten strukturellen Merkmalen. Eine Hemmung des Carriers ist durch Moleküle mit ähnlichen Strukturmerkmalen möglich.

Ein weiterer spezieller Transportmechanismus ist die Endozytose. Feste Partikel oder kleine flüssige Tröpfchen werden unter Energieverbrauch als kleine Vesikel (bläschenförmige Membranabschnürung) transportiert. Die Endozytose von Flüssigkeiten wird Pinozytose genannt, die von festen Partikeln wird Phagozytose genannt. (Abbildung 27)

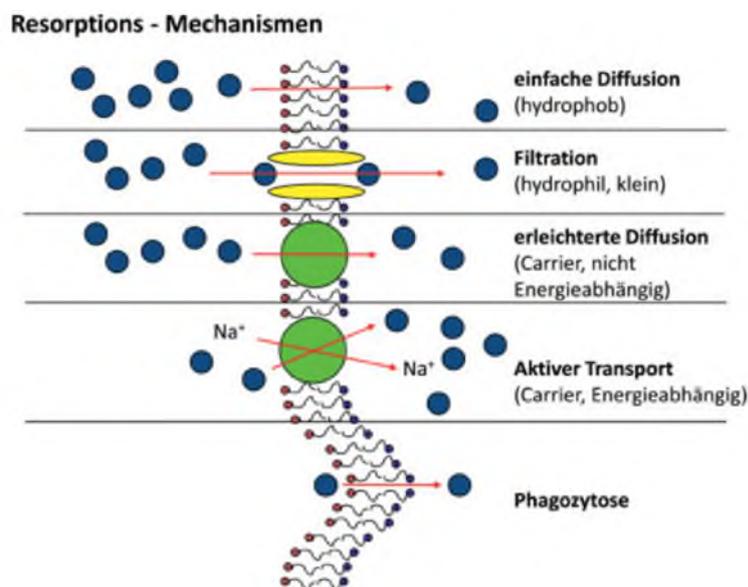


Abbildung 27: Absorptionsmechanismen, vor allem in der Intestinalwand. (Vohr 2010)

Der Dickdarm ist als Ort für die Resorption nicht von Bedeutung. Bemerkenswert ist jedoch, dass z.B. Pharmaka, die dem enterohepatischen Kreislauf unterliegen, im Intestinum crassum rückresorbiert werden. Diese Substanzen tragen durch die Konjugation an Glucuronsäure beispielsweise eine Ladung weswegen sie im Intestinum tenue nicht resorbiert werden. Durch bakterielle Glucuronidasen im Intestinum crassum können die Substanzen wieder freigesetzt und resorbiert werden. (Freissmuth et al. 2020)

Metabolische Aktivierung und Elimination

Das venöse Blut aus dem Dünndarm wird über die Pfortader in die Leber geleitet. Dort wird der Großteil der aufgenommenen Fremdstoffe (u.a. Toxine) metabolisiert, bevor die Moleküle in den systemischen Kreislauf übergehen (Präsystemische Elimination). Detaillierte Mechanismen zum Pfortaderkreislauf, zur metabolischen Aktivierung in der Leber sowie zur Ausscheidung sind u.a. in einer früheren PGS-Abschlussarbeit (Ziemann 2018) zu finden.

Weiterführende Literatur zum Thema Toxikologie

Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Graefe K, Lutz W, Bönisch H, Hrsg. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, 2016.

Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Herdegen T, Hrsg. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, 2019.

Vorlesung Toxikologie des Magen-Darmtraktes und Nephrologie. Gerhard Ralf, vom 06.10.2020 im Rahmen des PGS Toxikologie und Umweltschutz.

Taschenatlas Pharmakologie. Hein L, Fischer J, Hrsg. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme-Verlag 2019.

Pharmakologie und Toxikologie. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L, Hrsg. 18., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, 2016.

Schubert Volker, Hollmann Jürgen: Toxikokinetik - Aufnahme, Verteilung und Speicherung von Fremdstoffen. http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/11/toxikologie/kap_1/vlu/toxiko.vlu.html, abgerufen am 22.10.2021.

Molekulare Pharmakologie und Toxikologie. Effert Thomas. Springer Verlag, 2006.

Fachlexikon Toxikologie. Lohs Karlheinz, Elstner Peter, Stephan Ursula, Hrsg. 4. Auflage, Springer Verlag, 2009

Fremdstoffmetabolismus

Die Biotransformation von Xenobiotika läuft in zwei Phasen (Abbildung 28). Phase I ist die Funktionalisierungsphase in der funktionelle Gruppen eingeführt oder freigelegt werden. In Phase II, Konjugationsphase, werden die Produkte aus Phase I-Reaktionen oder solche Xenobiotika, die bereits eine funktionelle Gruppe besitzen an ein endogenes Substrat gekoppelt. Diese Konjugate sind pharmakologisch meistens inaktiv. Die Funktionalisierung in Phase I wird durch Oxidations-, Reduktions- oder Hydrolysereaktionen erreicht. Für einen Überblick der entsprechenden Reaktionen wird auf Lehrbücher der Pharmakologie sowie auf die PGS Abschlussarbeit von Frau Ziemann 2018 verwiesen.

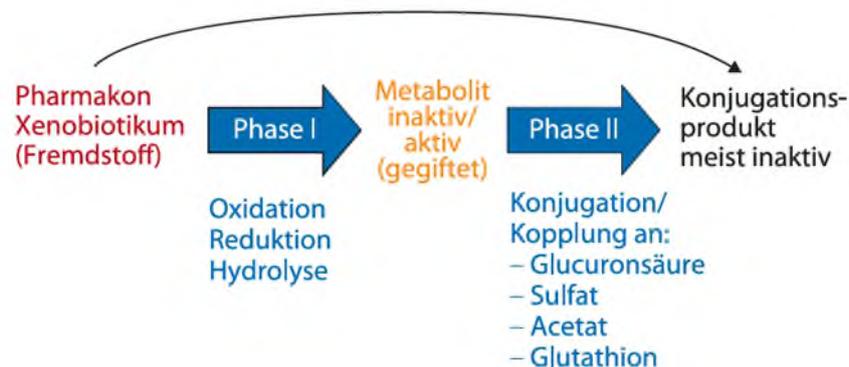


Abbildung 28: Phasen des Fremdstoff- und Arzneimittelmetabolismus. (Freissmuth et al. 2020)

Präsystemische Elimination

Die systemische Wirkung von Xenobiotika auf den Körper hängt wesentlich von der präsystemischen Elimination (*First-Pass* Effekt) ab. Der *First-Pass* Effekt wird beschrieben als der Metabolismus einer Substanz während einer ersten Passage der Schleimhaut des MDT bzw. der Leber, also, bevor die Substanz in den systemischen Kreislauf gelangt (Abbildung 29). Durch diese präsystemische Elimination wird die orale Bioverfügbarkeit eines Pharmakons reduziert. Die bedeutende Rolle des Dünndarms beim *First-Pass* Stoffwechsel zeigt sich neben den dort exprimierten Enzymen für den Fremdstoffmetabolismus (u.a. CYP3A4), auch dadurch, dass der MDT die erste Kontaktstelle für die Metabolisierung von Fremdstoffen ist, außerdem steht eine große Oberfläche für die Absorption und Metabolisierung zur Verfügung. (Thelen und Dressman 2009)

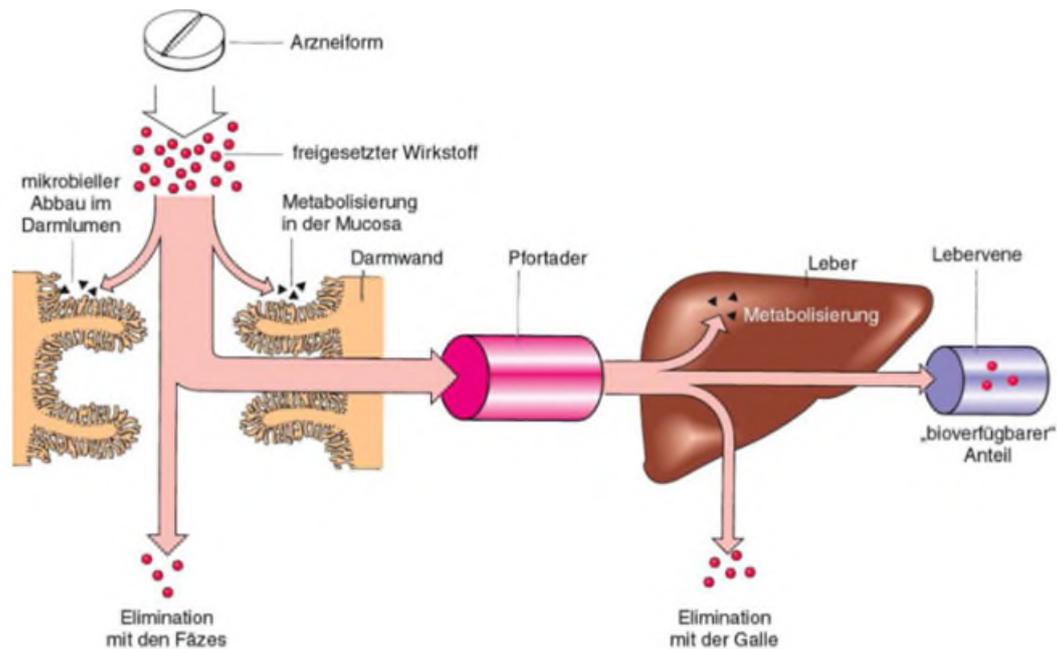


Abbildung 29: First-Pass Effekt.

(<https://www.google.de/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fdocplayer.org%2Fdocs-images%2F63%2F49538358%2Fimages%2F62-2.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fdocplayer.org%2F49538358-Pharmakologie-wissenschaft-von-den-wechselwirkungen-zwischen-stoffen-und-lebewesen.html>. Aktories, abgerufen am 18.12.2021)

Cytochrom P450

Cytochrom P450 (CYP450) Enzyme sind für die Entgiftung von Xenobiotika und für den Stoffwechsel von Arzneistoffen nötig. Es gibt mehr als 50 CYP450 Enzyme. Der höchste CYP450 Enzymgehalt befindet sich mit ca. 90-95% in der Leber. Auch in anderen Organen wie Lunge, Gehirn, Plazenta und Dünndarm sind CYP450 Enzyme vorhanden. Es gibt eine große Variabilität im CYP450 Enzym polymorphismus, die für individuelle Unterschiede im Ansprechen auf Arzneimittel verantwortlich gemacht wird. (Lynch and Price 2007, Greiner 2009)

In dieser Arbeit wird auf CYP3A4 eingegangen, das im Dünndarm exprimiert ist und die Bioverfügbarkeit von Xenobiotika beeinflussen kann.

Obwohl die Leber das Organ mit der höchsten Metabolisierungsaktivität ist, sind auch die Enterozyten im Epithel des Dünndarms ein wichtiger Ort für den Fremdstoffmetabolismus. Sie können den allgemeinen Metabolismus, die Aktivität und die Karzinogenität von Xenobiotika beeinflussen. (Thelen und Dressman 2009)

Im Dünndarm ist CYP3A die vorherrschende CYP-Subfamilie. Sie stellt etwa 70-80 % des intestinalen CYP-Gehalts. CYP3A4 ist das am stärksten exprimierte und am häufigsten vorkommende Isoenzym im Dünndarm und in der Leber von Erwachsenen. Ebenso wie der Gesamtgehalt an CYP450 Enzymen ist auch die Verteilung der CYP3A-Subfamilie im Dünndarm nicht gleichmäßig verteilt, sondern in den proximalen Regionen des Dünndarms stärker vertreten. Es metabolisiert vor allem große und lipophile Moleküle wie Steroide, Cholesterol und Lipide (Greiner 2010). Substrate der CYP3A4 sind u.a. Alprazolam, Amlodipin, Atorvastatin, Ciclosporin, Diazepam, Simvastatin und Verapamil. Inhibitoren

können z.B. Ciprofloxacin, Erythromycin, Ketoconazol, Ritonavir wie auch Grapefruitsaft sein. Induktoren sind u.a. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Johanniskraut. (Lynch und Price 2007, Maucher 2019)

Furanocoumarine in Grapefruitsaft haben eine hemmende Wirkung auf CYP3A, wodurch die orale Verfügbarkeit vieler gleichzeitig verabreichter Medikamente wie Felodopin oder Ciclosporin erhöht wird. (Kiani 2007, Thelen und Dressman 2009, Freissmuth et al. 2020, Bailey et al. 1998)

Für eine ausführliche Übersicht von Substraten, Inhibitoren und Induktoren der CYP3A4 wird auf die „Gelbe Liste“ verwiesen (Maucher, <https://www.gelbe-liste.de/arzneimitteltherapiesicherheit/cyp-interaktionen/cyp3a4>, abgerufen 20.12.2021).

Mögliche toxische Auswirkungen durch Arzneimittel

Arzneimittel sind definiert als „zur Anwendung bei Menschen oder Tieren bestimmte Zubereitungsformen von Arzneistoffen“.

Arzneistoffe sind „Wirkstoffe, die zur Vorbeugung, Linderung, Heilung und Erkennung von Erkrankungen dienen können“.

Wirkstoffe sind „Substanzen, die in lebenden Organismen eine biologische Wirkung hervorrufen“. (Mutschler et al. 2001)

Arzneimittel besitzen sowohl erwünschte als auch unerwünschte Nebenwirkungen. In vielen Pharmakologiebüchern (u.a. Herdegen 2019, Freissmuth et al. 2020) wird dazu eine sehr eingängliche Aussage von Gustav Kuschinsky (*1904, †1992), einem deutschen Arzt und Pharmakologen (DDB 2019), zitiert: „Ein Arzneimittel, von dem behauptet wird, dass es keine Nebenwirkungen hat, steht im dringenden Verdacht, auch keine Wirkung zu entfalten“. Betrachtet man den Dosisabstand zwischen der therapeutischen Dosis und der toxischen Dosis, erhält man die therapeutische Breite. Für eine genaue Bestimmung der therapeutischen Breite wird auf Lehrbücher der Pharmakologie verwiesen.

Die Wirksamkeit oral eingenommener Arzneimittel unterliegt oftmals starken Schwankungen, die zu möglichen schweren therapeutischen Folgen führen können. Die Schwankungen können auf Unterschiede in der Physiologie, auf Eigenschaften der Arzneimittel oder auch auf Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln zurückgeführt werden. Unterschiede in der Physiologie sind beispielsweise durch Alter, Krankheitsstatus oder auch bestimmte Eigenschaften des MDTs wie pH im Magen, Magenleerungszeit, Dünndarmflüssigkeit oder auch chirurgische Änderungen in der MDT-Anatomie zu erklären. (Vinarov et al. 2021)

Nebenwirkungen sind wie folgt im deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) definiert: „Nebenwirkungen sind bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. (...) Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen. (...) Unerwartete Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation des Arzneimittels abweichen.“ (AMG §4 Absatz 13)

Auch Arzneimittelreaktionen, die auf Überdosierung, Fehlgebrauch, Medikationsfehler oder Missbrauch zurückzuführen sind, oder die als *Off-Label-Use* genutzt werden, werden als Nebenwirkung definiert. Nebenwirkungen können innerhalb kürzester Zeit nach Applikation eines Arzneimittels oder auch erst nach jahrelanger Anwendung auftreten. Auch die Schwere der Arzneimittelwirkung kann unterschiedlich sein (AkdÄ 2021). Toxische Nebenwirkungen rufen bei allen Menschen Schädigungen hervor, wenn die Gesamtdosis groß genug ist. Diese toxische Schädigung kann z.B. Folge einer überhöhten Hauptwirkung sein oder sich auch unabhängig von der gewünschten Hauptwirkung äußern. (Lüllmann et al. 2016)

Es gibt unterschiedlichste Ursachen für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Diese können pharmakokinetische oder pharmakodynamische Ursachen haben. Außerdem können genetische Einflüsse, Erkrankungen, das Alter sowie Tageszeit-abhängige Einflüsse Ursachen für UAWs sein. Arzneimittelbedingte Risikofaktoren für solche Wechselwirkungen können u.a. eine geringe therapeutische Breite des Arzneimittels und gleiche pharmakodynamische Angriffspunkte sein. (Lupp 2021)

Ein möglicher Mechanismus für eine pharmakokinetische Interaktion, die Wechselwirkungen auslösen kann, ist die Beeinflussung der Resorption aus dem MDT. Diese kann über Komplexbildung, Beeinflussung des pH-Wertes, beschleunigte und auch verzögerte Darmpassage und über die Beeinflussung von Membranproteinen erfolgen. Eine verzögerte Darmpassage kann zu einer verstärkten Resorption führen. Dies wiederum kann in erhöhter Bioverfügbarkeit und verstärkter Wirkung resultieren. Als Beispiel sind hier Opiode und anticholinerg wirkende Substanzen wie Antidepressiva und Neuroleptika aufzuführen). (Lupp 2021, Wehling 2011)

Detoxifizierung von Arzneimitteln mit P-Glykoprotein

P-Glykoprotein ist ein membranständiges Glykoprotein das wichtig für die Detoxifizierung von Arzneistoffen ist. Es gehört zur Familie der ABC-Transportern (*ATP-binding-cassette*-Transporter) und kann diverse chemisch unterschiedliche Substanzen gegen einen Konzentrationsgradienten pumpen. So können endogene Substanzen und auch Xenobiotika unter ATP-Verbrauch aus der Zelle hinaus transportiert werden. Neben dem Vorkommen von P-Glykoprotein im Bürstensaum des proximalen Tubulus, in den Canaliculi der Hepatozyten und den Kapillarendothelien der Hirngefäße wird es v.a. in den Zottenspitzen der Enterozyten im Dünndarm exprimiert, wo der Hauptanteil der Arzneistoffe resorbiert wird. Aufgenommene Arzneistoffe werden durch P-Glykoprotein zurück in das Darmlumen transportiert, was die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen stark beeinflusst.

Nahrungsbestandteile, Umweltgifte, Hormone, Aminosäuren, Zucker, Peptide und viele Arzneistoffe können Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von P-Glykoprotein sein und die Resorption von Substanzen erheblich verändern.

Zwischen Substraten, Induktoren oder Inhibitoren des P-Glykoproteins kann es zu Interaktionen kommen. Eine wichtige Wechselwirkung besteht zwischen Chinidin, einem Antiarrhythmikum und Digoxin, einem Herzglykosid. Chinidin wirkt hemmend auf das P-Glykoprotein im Darm und in den Nieren, was zu einer reduzierten Ausscheidung von Digoxin und folglich einem Anstieg der Digoxin-Konzentration führt. Durch die Digoxin-Intoxikation können kardiale (ventrikuläre Extrasystolen, Kammerflattern und -flimmern) oder neurotoxische Nebenwirkungen (mit Schwindel, Farbensehen, Gesichtsfeldausfälle als Symptome) auftreten. (Greier 2010_2, Oetzel 2012)

Interaktion von CYP3A4 und P-Glykoprotein

CYP3A4 und P-Glykoproteine in Enterozyten können interagieren, was die Präsystemische Elimination beeinflusst. Die meisten Substrate des P-Glykoproteins sind auch Substrate von CYP3A4. Eine Substanz, die sowohl für P-Glykoprotein als auch für CYP3A4 als Substrat dient, kann unterschiedlichen Mechanismen unterliegen. Sie kann beim Eintritt in den Enterozyten direkt in den systemischen Kreislauf absorbiert werden, von CYP3A4 im Enterozyten metabolisiert werden oder von P-Glykoproteinen in das Darmlumen zurücktransportiert werden (Abbildung 30). Dabei interagieren CYP3A4 und P-Glykoproteine vermutlich, um die Effektivität der Ausscheidung von Xenobiotika zu steigern. Offenbar werden Expression und Aktivität beider Proteine zum Teil über die gleichen Mechanismen reguliert. Durch den Rücktransport des Substrats in das Darmlumen und dem gleichzeitig ablaufenden Abbau des Substrats in den Enterozyten durch CYP3A4 wird die Resorption des Substrats äußerst effektiv reduziert. Dabei kann die Resorption soweit reduziert sein, dass der Arzneistoff nach oraler Aufnahme keine Wirkung zeigen kann. (Thelen und Dressman 2009, Fromm 2003, Lüllmann et al. 2016)

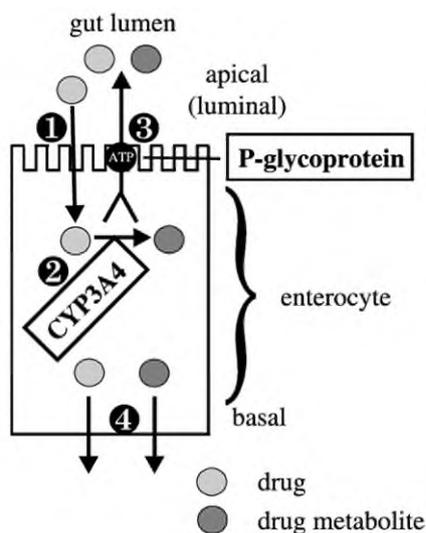


Abbildung 30: Funktionelle Wechselwirkung zwischen P-Glykoprotein und CYP3A4 in Enterozyten. (1) Absorption eines oral verabreichten Arzneimittels durch passive Diffusion oder über Carrier-vermittelten Transport aus dem Lumen des MDT in den Enterozyten. (2) Intestinaler Metabolismus über CYP3A4. (3) Transport der Ausgangssubstanz und/oder ihres Metaboliten vom Enterozyten in das Darmlumen über P-Glykoprotein, das sich in der apikalen Membran der Enterozyten befindet. (4) Translokation des Arzneimittels und/oder Metaboliten durch die Basalmembran der Enterozyten durch passive Diffusion oder durch Carrier-vermittelte Prozesse. (Fromm 2003)

Weiterführende Literatur zum Thema Fremdstoffmetabolismus - Arzneimittel

Pharmakologie und Toxikologie. Freissmuth Michael, Offermanns Stefan, Böhm Stefan. 3. Auflage. Springer, 2020.

Cytochrom-P450-Isoenzyme – Teil 1: Substrate, Induktoren und Inhibitoren. Serie Interaktionslexikon. Greiner Christine. NeuroTransmitter. 2009;12:50-51.

Cytochrom-P450-Isoenzyme – Teil 2: Substrate, Induktoren und Inhibitoren. Serie Interaktionslexikon. Greiner Christine. NeuroTransmitter. 2010;1:38-40.

P-Glykoprotein – Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus. Serie Interaktionslexikon. Greiner, Christine. NeuroTransmitter. 2010;9:40-42.

Cytochrome P450 - Enzymfamilie mit zentraler Bedeutung. Oetzel Stefan. Pharmazeutische Zeitschrift 07/2012.

P-Glykoprotein – Arzneistoffpumpe nach draußen. Oetzel, Stefan. Pharmazeutische Zeitung 15/2012.

Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Mutschler Ernst, Geisslinger Gerd, Kroemer Heyo K., Schäfer-Korting Monika. 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001.

The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. Lynch Tom, Price Amy. Am Fam Physician. 2007, 76(3):391-6.

Vorlesung Arzneimittelwechselwirkungen vom 22.01.2021 im Rahmen des PGS Toxikologie und Umweltschutz. Lupp Amelie.

Grapefruit juice–drug interactions. David G Bailey, J Malcolm, O Arnold, and J David Spence. Br J Clin Pharmacol. 1998 Aug; 46(2): 101–110.

Cytochrome P450-mediated metabolism in the human gut wall. Kirstin Thelen, Jennifer B Dressman. Pharm Pharmacol. 2009 May;61(5):541-58.

Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. M. F. Fromm. European Journal of Clinical Investigation (2003) 33 (Suppl. 2), 6–9.

Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. Kiani J, Imam SZ. Nutr J 2007; 6: 33.

Klinische Pharmakologie. Wehling M, Hrsg. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2011.

Mögliche toxische Auswirkungen durch relevante Bestandteile von Lebensmitteln

In Lebensmitteln (LM) können gesundheitsbedenkliche Stoffe enthalten sein. Dies können neben natürlichen Stoffen wie Mykotoxine auch durch den Menschen eingebrachte Stoffe sein. Zu letzterem zählen u.a. Zusatzstoffe, Verunreinigungen oder Rückstände. Zusatzstoffe werden absichtlich ins LM eingebracht (z.B. Farbstoffe). Verunreinigungen sind begleitende Kontaminationen aus der Produktion (z.B. Detergentien) wohingegen Rückstände nicht beabsichtigte Kontaminationen durch Hilfsstoffe in der Herstellung (z.B. Pestizide) sind. (Biesalski et al. 2017)

Als Beispiel für toxikologisch relevante Bestandteile von Lebensmitteln wird im folgenden Kapitel auf Mykotoxine eingegangen.

Mykotoxine

Mykotoxine sind sekundäre Metaboliten von Schimmelpilzen. Sie werden hauptsächlich vom Mycel gebildet und haben keinen direkten Einfluss auf das Wachstum und die Entwicklung der Pilze. Durch die Aufnahme von kontaminierten LM oder über die Luft gelangen die niedermolekularen Stoffe in den Organismus. Mykotoxine können sowohl akute als auch chronische Vergiftungen auslösen. Manche der toxischen Substanzen haben auch psychedelische, teratogene, immunsuppressive und kanzerogene Wirkungen.

Die Mykotoxin-Belastung von LM ist unterschiedlich stark. Die Mykotoxinbildung der Schimmelpilze hängt von verschiedenen Faktoren wie Temperatur, Substrat, Feuchtigkeit, pH-Wert und der Wachstumsphase des Schimmels ab.

Beispiele von Mykotoxinen und den entsprechenden Toxin-bildenden Pilzen sind in Tabelle 4 gelistet. Zusätzlich wird über Vorkommen und die Folgen im Organismus informiert.

Toxin	Produzierender Pilz	Vorkommen	Wirkungen, Folgen
Mutterkorn	Claviceps purpurea	Getreide	Gefäßkontraktion
Äthylalkohol	Saccharomyces cerevisiae	Bier, Wein	neurotoxisch, hepatotoxisch
Aflatoxin B	Aspergillus flavus	Nüsse, Getreide	karzinogen, immunsuppressiv
Ochratoxine	Aspergillus ochraceus	Getreide	hepatotoxisch, nephrotoxisch
Trichothecene	Fusarium graminearum	Getreide	neurotoxisch, teratogen, immunotoxisch
Fumonisine	Fusarium verticilloides	Mais	neurotoxisch, teratogen
Zearalenone	Fusarium spp.	Getreide	östrogenartig, immunotoxisch
Patulin	Penicillium spp.	Obst	mutagen, neurotoxisch

Tabelle 4: Mykotoxine, deren Produzenten, Vorkommen und die Wirkung auf den Organismus. spp. = Species (Plural), Arten. (Nach Hof et al. 2019)

Für manche der Mykotoxine sind Grenzwerte in bestimmten LM festgelegt. Diese Mykotoxine sind in der EU:

- Aflatoxine B1, M1 sowie die Summe der Aflatoxine B1, B2, G1, G2.
- Ochratoxin A
- Patulin
- Deoxynivalenol
- Zearalenon
- Fumonisine (Summe aus B1 und B2)

Für detaillierte Infos siehe Anhang Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln, Abschnitt 2: Mykotoxine.

Patulin

Patulin ($C_7H_6O_4$, Abbildung 31) ist ein Mykotoxin, das u.a. von unterschiedlichen *Penicillium* Arten gebildet wird. Folgende *Penicillium*arten bilden Patulin: *P. claviforme*, *P. expansum*, *P. griseofulvum*, *P. leucopus*, *P. clavatus*, *P. giganteus*, *P. terreus* (Lohs et al. 2009). Cartus führt in der Enzyklopädie Römpp (Cartus 2020) noch weitere Patulinbildner auf: *Aspergillus terreus*, *Aspergillus clavatus*, *Byssosclamyces fulva*, *Byssosclamyces nivea*, *Paecilomyces varioti*, *Penicillium patulum* und *Penicillium roqueforti*. Die wichtigste Art dabei ist *Penicillium expansum* (Degen 2017), dieser Schimmelpilz befällt v.a. Äpfel, Birnen und anderes Obst. Patulin wird besonders mit Äpfeln, die die sogenannte „Braunfäule“ oder andere Fäulnismerkmale aufweisen, in Verbindung gebracht. (Pal et al. 2017, Cartus 2020)

Um den Verbraucher vor unerwünschten Wirkungen durch Verzehr von mit Patulin-verunreinigten Obsterzeugnissen zu schützen, gibt es seitens der Europäischen Union Grenzwerte für Patulin in bestimmten Obsterzeugnissen. Diese sind im Anhang der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 im Abschnitt 2: Mykotoxine, 2.3 Patulin zu finden: Höchstwerte für Fruchtsäfte, Fruchtsaftkonzentrate, aus Äpfeln gewonnene Spirituosen und Apfelwein je 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Höchstwerte für feste Apfelerzeugnisse, inklusive Apfelkompott und -püree je 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und Höchstwerte für Apfelerzeugnisse für Säuglinge und Kleinkinder je 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Für eine kurze Zusammenfassung von Studien zum Gehalt von Patulin in verschiedenen Obsterzeugnissen wird auf den Artikel von Cartus 2020 in der RÖMPP Enzyklopädie von Böckler verwiesen. Es wird darin geschlussfolgert, dass die rückläufigen Patulin-Gehalte in Apfelprodukten der letzten Jahre vermutlich auf Minimierungsmaßnahmen der Industrie zurückzuführen sind.

Chemisch gesehen ist Patulin ein farbloses, kristallines Polyketidlacton, das in Wasser und vielen organischen Lösungsmitteln löslich ist. (Pal et al. 2017, Cartus 2020)

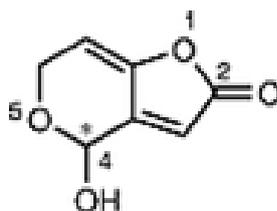


Abbildung 31: Strukturformel von Patulin. (Cartus 2020 in Böckler 2021)

Es wird angenommen, dass die Toxizität von Patulin durch kovalente Bindung an die Sulfhydrylgruppe verschiedener Aminosäuren, wie z.B. Cystein, in Proteinen erfolgt. In biologischen Systemen kommt es zur Bildung von Patulin-Addukten. Diese weisen jedoch eine geringere Toxizität auf als Patulin selbst. Die Bildung von Patulin kann bei Temperaturen von ca. 4°C bis 25°C und einem pH-Wert von 3 bis 6,9 erfolgen. (Pal et al. 2017, Cartus 2020)

Patulin kann Enzyme wie membrangebundene ATPasen RNA Polymerasen und Muskel-Aldolasen hemmen, den zellulären Glutathionspiegel absenken, oxidativen Stress auslösen, die Immunantwort verändern und gentoxisch wirken. (Degen 2017, Pal et al. 2017)

Es gibt nur sehr wenig Daten zum kanzerogenen Potential von Patulin. Es ist nicht kanzerogen in Menschen, aber es zeigt in Langzeitstudien mit Ratten und mit Mäusen kanzerogenes Potential. Patulin ist von der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) als Gruppe 3 (Nicht klassifizierbar hinsichtlich der Kanzerogenität für den Menschen) eingestuft. (IARC 2021)

Der Einfluss von Patulin auf den MDT wird in Pal et al. 2017 kurz zusammengefasst: Mykotoxine können verschiedene Funktionen des MDTs verändern, sie verringern z. B. die Oberfläche. Auch Patulin kann zu intestinalen Schädigungen führen, so kann es für intestinale Ulcera, Entzündungen und Blutungen verantwortlich sein. Es wurde gezeigt, dass Patulin Claudin-Proteine beeinflusst und so letztendlich zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Zellmembran führt.

Weiterführende Literatur zum Thema Mykotoxine

Fachlexikon Toxikologie. Karlheinz Lohs Peter Elstner Ursula Stephan (Hrsg). 4., überarbeitete Auflage, Springer 2009

Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. Hof H, Schlüter D, Dörries R, Hrsg. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme-Verlag, 2019.

Ernährungsmedizin. Biesalski H, Bischoff S, Pirlich M, Weimann A, Hrsg. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2017.

Mykotoxine in Lebensmitteln Vorkommen, Bedeutung und gesundheitliches Risiko. Gisela H. Degen. Bundesgesundheitsbl 2017, 60:745–756.

Patulin, RD-16-00548 (2020) Cartus A in Böckler F., Dill B., Eisenbrand G., Faupel F., Fugmann B., Gamse T., Matissek R., Pohnert G., Rühling A., Schmidt S., Sprenger G., RÖMPP [Online], Georg Thieme Verlag, abgerufen 12.12.2021

Toxicological effects of patulin mycotoxin on the mammalian system: an overview. Pal Saurabh, Singh Neha, Ansari Kausar Mahmood. Toxicol. Res., 2017, 6, 764

WHO Food Additives Series 35, 847 Patulin (Inchem Report of 1995). Dr Margaret F.A. Wouters and Dr G.J.A. Speijers. <https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je16.htm>

Glossar

Abdomen	Bauch, Bauchhöhle
Acinus	Drüsenendstück
Ampulla	Ausbuchtung
angularis	Eckig, winkelig
Antrum	Höhle, Höhlung (Vorraum)
Apical	anat. Spitzen-, zur Spitze gehörend
Appendices epiploicae	Fettanhängsel am Colon
Appendix vermiformis	Wurmfortsatz
Arcus aortae	Aortenbogen
autokrin	Endokrinologie: An die Zelle selbst abgebend
basal	anat. zur Basis gehörig, zur Basis hin orientiert
Caecum	Blinddarm
Canalis analis	Analkanal
Canalis pyloricus	Kanal
Capsula fibrosa	Bindegewebetskapsel
Caput pancreatis	Pankreaskopf
Cauda pancreatis	Pankreasschwanz
Cavitas	Höhle, Höhlung
Cavitas oris	Mundhöhle
Cavitas oris propria	eigentliche Mundhöhle
cervicalis	Hals-, zum Hals gehörend
choledochus	anat. Galle aufnehmend, Galle enthaltend
Chymus	Speisebrei
Collum	Hals
Colon	Grimmdarm
Colon ascendens	Aufsteigender Teil des Colons
Colon descendens	Absteigender Teil des Colons
Colon sigmoideum	Sigmaförmiger Teil des Colons
Colon transversum	Horizontaler Teil des Colons
Constrictio diaphragmatica	Zwerchfellenge, untere Engstelle im Ösophagus
Constrictio partis thoracicae	Aortenenge, mittlere Engstelle im Ösophagus
Constrictio pharyngoösophagealis	Ösophagusmund, Engstelle im Ösophagus
Corpus	Körper
Curvatura gastrica major	große Krümmung des Magens
Curvatura gastrica minor	kleine Krümmung des Magens
cysticus	Anatomisch zur Gallenblase gehörend
dexter	rechter
Diaphragma	Zwerchfell, Scheidewand
Ductus	Gang
Duodenum	Zwölffingerdarm
endokrin	Endokrinologie: Nach innen abgebend
entericus, enterisch	Darm-, den Darm betreffend, Eingeweide-, die Eingeweide betreffend
Epiglottis	Kehledeckel
Fauces	Schlund, Kehle
Fibra	Faser
Fibrae obliquae	schräg verlaufende Fasern
Foveola	Kleine Grube
Fundus	Grund

Gaster	Magen
gastricus	Magen-, zum Magen gehörend
Glandula	Drüse
Glandula parotis	Parotisdrüse, Ohrspeicheldrüse, Parotis
Glandula salivariae	Speicheldrüse
Glandula sublingualis	Sublingualdrüse, Unterzungendrüse
Glandula submandibularis	Submandibulardrüse, Unterkieferdrüse
Granula	Einlagerungen, körnchenförmig
Hepar	Leber
Hepatobiliäres System	System aus Leber, ableitenden Gallenwegen, Gallenblase
Ileum	Krummdarm
Incisura	Einschnitt
interlobularis	Zwischen Läppchen gelegen
intestinales	anat. zum Darm gehörend
Intestinum crassum	Dickdarm
Intestinum tenue	Dünndarm
intralobulär	Innerhalb eines Läppchens gelegen
intramural	in der Wand (eines Hohlorgans) gelegen
Jejunum	Leerdarm
Lamina epithelialis mucosae	Schleimhautepithel, eine Unterschicht der Tunica mucosa
Lamina muscularis mucosae	Schleimhautmuskelschicht, eine Unterschicht der Tunica mucosa
Lamina propria mucosae	Schleimhautbindegewebe, eine Unterschicht der Tunica mucosa
Laryngo-	Kehlkopf-
Lobulus	Läppchen
Lobus hepatis	Leberlappen
longitudinalis	Längs verlaufend
M. sphincter pylori	Schließmuskel des Magens
Mesocolon	Dickdarmgekröse (-mesenterium)
Mikrovilli	=Mikrozotte; zytoplasmatische Fortsätze an der Oberfläche von (Epithel)zellen
Naso-	Nasen-, Nase betreffend
Nervus vagus	„Hirnnerv“
Oddi	Sphintermuskel im Duodenum
Omentum	Netz, Teil des Peritoneums
Oro-	Mund-, zum Mund gehörend
Ösophagus	Speiseröhre
Ostium	Mündung, Eingang
Ostium cardiacum	Magenmund
Pancreas	Bauchspeicheldrüse
pancreaticus	Pankreas-, Zum Oankreas gehörend
Papilla	Warzenähnliche Erhebung
parakrin	Endokrinologie: An die Nachbarschaft abgebend
Parenchym	organspezifisches Gewebe; Gesamtheit der organspezifischen Zellen, Funktionszellen
Pars	Teil
Peritoneum	Bauchfell
Pharynx	Rachen
Plexus	Geflecht
Plexus entericus	Darmwandnervensystem
Plica	Falte
Plicae circulares	Kerckring-Falten

pyloricus	Zum Pylorus gehörend
Pylorus	Pförtner
Rectum	Enddarm
Septum	Scheidewand
sinister	linker
Sphinkter	Schließer, Schnürer
Stratum	Schicht
Stratum circulare	Ringmuskelschicht Bestandteil der Tunika muscularis
Stratum longitudinale	Längsmuskelschicht Bestandteil der Tunika muscularis
subserös	Unter der Serosa befindlich
Taenia	Gewebestreifen
Tela	Schicht
Tela submucosa	Submukosa, Bindegewebsschicht
thoracicus	Anatomisch zum Brustkorb gehörend
Trachea	Luftröhre
Truncus	Anatom. Gefäßstamm
Tubulo-	Röhrchen
Tunica	-haut
Tunica Adventitia	Bindegewebsschicht bei Abschnitten ohne Peritonealüberzug
Tunica mucosa	Mukosa, Schleimhaut
Tunica muscularis	Muskularis, Muskulatur-schichten
Tunica serosa	Seröse Haut
Velum palatinum	Gaumensegel, auch weicher Gaumen genannt
Vesica biliaris	Gallenblase
Vesica fellea	Gallenblase
Vestibulum	Vorhof
Vestibulum oris	Mundvorhof
Villi	Zotten
Visceralis	Eingeweide-, zu den Eingeweide gehörend,

Literatur zum Glossar:

Anatomisches Wörterbuch. Schulze P, Donalies C, Hrsg. 9. Auflage. Thieme-Verlag, 2020.

Medizinische Terminologie. Caspar W, Hrsg. 3. Auflage. Thieme-Verlag, 2020.

Literaturverzeichnis

- Adak Atanu und Khan Mojibur R.: An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2019, 76:473–493. doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4.
- AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): Nebenwirkungen melden, ein Leitfaden für Ärzte“. 1. Auflage, 2019. https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen_melden.pdf, abgerufen 19.12.2021.
- AMG §4 Absatz 13 https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/___4.html, abgerufen 19.12.2021.
- Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D et al., Hrsg.: *Duale Reihe Anatomie*. 5. Auflage. Thieme, 2020. doi:10.1055/b-007-170976.
- Bailey David G, Malcolm J, Arnold O, and Spence J David: Grapefruit juice–drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1998, 46(2):101–110. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00764.x.
- Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J et al., Hrsg.: *Duale Reihe Physiologie*. 4. Auflage. Thieme, 2021. doi:10.1055/b000000462.
- Betton G. R.: A review of the toxicology and pathology of the gastrointestinal tract. *Cell Biol Toxicol* 2013, 29:321–338. doi 10.1007/s10565-013-9257-y.
- Biesalski H, Bischoff S, Pirlich M, Weimann A, Hrsg.: *Ernährungsmedizin*. 5. Auflage. Thieme, 2017. doi:10.1055/b-004-132260.
- Biesalski H, Grimm P, Hrsg.: *Taschenatlas der Ernährung*. 3. Auflage. Thieme, 2004. ISBN: 978-3-115353-9.
- Biesalski H, Grimm P, Nowitzki-Grimm S, Hrsg.: *Taschenatlas Ernährung*. 8. Auflage. Thieme, 2020. doi:10.1055/b-006-162309.
- Cartus A. in Böckler F., Dill B., Eisenbrand G., Faupel F., Fugmann B., Gamse T., Matissek R., Pohnert G., Rühling A., Schmidt S., Sprenger G., RÖMPP [Online]: Patulin, RD-16-00548. Georg Thieme Verlag, 2020, abgerufen: 12.12.2021.
- Caspar W, Hrsg.: *Medizinische Terminologie*. 3. Auflage. Thieme, 2020. doi:10.1055/b000000081.
- Male David: *Immunologie auf einen Blick*. 1. Deutsche Auflage. Elsevier Urban&Fischer Verlag, 2005. ISBN: 978-3-437-41312-0.
- DDB (Deutsche Digitale Bibliothek): Gustav Kuschinsky, <https://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/person/gnd/106235931>, abgerufen am 19.12.2021.
- Degen Gisela H.: Mykotoxine in Lebensmitteln Vorkommen, Bedeutung und gesundheitliches Risiko. *Bundesgesundheitsbl* 2017, 60:745–756. doi: 10.1007/s00103-017-2560.
- Derelanko Michael J, Hollinger Manfred A Hrsg.: *Handbook of Toxicology*. 2. Auflage. CRC Press, 2002. ISBN: 0-8493-0370-2.
- Effert Thomas: *Molekulare Pharmakologie und Toxikologie*. Springer Verlag 2006. ISBN: 978-3-540-21223-2.
- Effigos: <https://effigos.com/de/software-und-apps>, abgerufen 02.11.2021.

Europäische Union: Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 vom 19. Dezember 2006. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1881>, abgerufen 12.12.2021.

Freissmuth Michael, Offermanns Stefan, Böhm Stefan: Pharmakologie und Toxikologie. 3. Auflage. Springer, 2020. doi: 10.1007/978-3-662-58304-3.

Fritsch H, Kühnel W, Hrsg.: Taschenatlas Anatomie, Band 2: Innere Organe. 12. Auflage. Thieme, 2018. doi:10.1055/b-006-149534.

Fromm M. F.: Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. European Journal of Clinical Investigation. 2003, 33 (Suppl. 2), 6–9.

Fuchs G, Hrsg.: Allgemeine Mikrobiologie. 11. Auflage. Thieme, 2021. doi:10.1055/b000000100.

Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, Petersen M, Schwab A, Markwardt F, Klöcker N, Pape H, Baumann R et al., Hrsg.: Taschenlehrbuch Physiologie. 2. Auflage. Thieme, 2015. doi:10.1055/b-003-124633.

Gerhard Ralf, Vorlesung Toxikologie des Magen-Darmtraktes und Nephrologie vom 06.10.2020 im Rahmen des PGS Toxikologie und Umweltschutz.

Goldberg Michael, Gomez-Orellana Isabel: Challenges for the oral delivery of macromolecules. Nature Reviews Drug Discovery 2003, 2:289–295.

Graefe K, Lutz W, Bönisch H, Hrsg.: Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage. Thieme, 2016. doi:10.1055/b-003-129299.

Greiner Christine: Cytochrom-P450-Isoenzyme – Teil 1: Substrate, Induktoren und Inhibitoren. Serie: Interaktionslexikon. NeuroTransmitter. 2009;12:50-51. https://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/ps/Dokumente/Klinische_Pharmazie/CYP_teil_1.pdf, abgerufen 19.12.2021.

Greiner Christine: Cytochrom-P450-Isoenzyme – Teil 2: Substrate, Induktoren und Inhibitoren. Serie: Interaktionslexikon. NeuroTransmitter. 2010;1:38-40. https://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/ps/Dokumente/Klinische_Pharmazie/CYP_teil_2.pdf, abgerufen 19.12.2021.

Greiner, Christine: P-Glykoprotein – Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus in der Serie Interaktionslexikon. NeuroTransmitter. 2010;9:40-42. http://unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/ps/Dokumente/Klinische_Pharmazie/Pgp.pdf, abgerufen 19.12.2021.

Hahn Sigrid: Der Verdauungstrakt, Teil 2: Magen. Ernährungsumschau 2015, 8:456-464.

Haller Dirk, Grune Tilman, Rimbach Gerald: Biofunktionalität der Lebensmittelinhaltsstoffe. Springer Spektrum Verlag, 2013.

Hein L, Fischer J, Hrsg.: Taschenatlas Pharmakologie. 8. Auflage. Thieme, 2019. doi:10.1055/b-006-163245.

Herdegen T, Hrsg.: Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. 4. Auflage. Thieme, 2019. doi:10.1055/b-006-163246.

Hof H, Schlüter D, Dörries R, Hrsg.: Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. 7. Auflage. Thieme, 2019. doi:10.1055/b-006-163249.

Horn F, Hrsg.: Biochemie des Menschen. 8. Auflage. Thieme, 2020. doi:10.1055/b000000082.

Huppelsberg J, Walter K, Hrsg.: Kurzlehrbuch Physiologie. 4. Auflage. Thieme, 2013. doi:10.1055/b-002-96275.

IARC: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/> and <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>, abgerufen 18.12.2021.

Kiani J, Imam SZ. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutr J*. 2007, 6: 33. doi: 10.1186/1475-2891-6-33.

Kerres Michael und Preußler Annabell: Mediendidaktik. Aus: Meister, Dorethee, von Gross, Frederike, Sander, Uwe (Hrsg.) Enzyklopädie Erziehungswissenschaft Online, Fachgebiet Medienpädagogik, Beltz Juventa, 2012. doi: 10.3262/EEO18120258.

Kirsch J, May C, Lorke D, Winkelmann A, Schwab W, Herrmann G, Funk R, Hrsg.: Taschenlehrbuch Anatomie. 2. Auflage. Thieme, 2017. doi:10.1055/b-004-135641.

Koch Marco, Kürten Stefanie, Schulze-Tanzil Gundula, Spittau Bjö; Waschke Jens (Hrsg): Kurzlehrbuch Anatomie, Urban & Fischer Verlag, 2017, ISBN: 978-3-437-29334-4.

Kojda Georg: Pharmakologie/Toxikologie systematisch. 2. Auflage. UNI-MED Verlag, 2002. ISBN: 978-3-89599-148-1.

Koolman J, Röhm K, Hrsg.: Taschenatlas Biochemie des Menschen. 5. Auflage. Thieme, 2019. doi:10.1055/b-006-161663.

Löffler Georg, Petrides Petro E: Biochemie & Patobiochemie. 7. Auflage. Springer, 2003. ISBN: 978-3-540-42295-1.

Lohs Karlheinz, Elstner Peter, Stephan Ursula (Hrsg.): Fachlexikon Toxikologie, 4. Auflage, Springer 2009. doi: 10.1007/978-3-540-27337-0.

Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L, Hrsg.: Pharmakologie und Toxikologie. 18. Auflage. Thieme, 2016. doi:10.1055/b-004-129674.

Lüllmann-Rauch R, Asan E, Hrsg.: Taschenlehrbuch Histologie. 6. Auflage. Thieme, 2019. doi:10.1055/b-006-163361.

Lupp Amelie, Vorlesung Arzneimittelwechselwirkungen vom 22.01.2021 im Rahmen des PGS Toxikologie und Umweltschutz.

Lynch Tom, Price Amy: The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007, 76(3):391-6.

MacDonald, T., & Spencer, J.: Lymphoid cells and tissues of the gastrointestinal tract. In R. Heatley (Ed.), *Gastrointestinal and Hepatic Immunology (Cambridge Reviews in Clinical Immunology)*, 1994, 1-24. doi:10.1017/CBO9780511570261.002.

Maucher Isabelle Viktoria, CYP3A4, Stand 17.10.2019, Gelbe Liste. <https://www.gelbe-liste.de/arzneimitteltherapiesicherheit/cyp-interaktionen/cyp3a4>, abgerufen 20.12.2021.

Mörbe UM, Jørgensen PB, Fenton TM, von Burg N, Riis LB, Spencer J, Agace WW: Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunol*. 2021, 14(4):793-802. doi: 10.1038/s41385-021-00389-4.

Mutschler Ernst, Geisslinger Gerd, Kroemer Heyo K., Schäfer-Korting Monika: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001. ISBN: 978-3-8047-1763-2.

Oetzel Stefan: Cytochrome P450 - Enzymfamilie mit zentraler Bedeutung. Pharmazeutische Zeitschrift 07/2012. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-072012/enzymfamilie-mit-zentraler-bedeutung/>, abgerufen 20.12.2021.

Oetzel, Stefan: P-Glykoprotein – Arzneistoffpumpe nach draußen. Pharmazeutische Zeitung 15/2012. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-152012/arzneistoffpumpe-nach-draussen/> abgerufen 19.12.2021.

Ohno Hiroshi: JB Special Review—Crosstalk between the Intestinal Immune System and Gut Commensal Microbiota: Intestinal M cells. *Biochem.* 2016, 159(2):151–160. doi:10.1093/jb/mvv121.

Pal Saurabh, Singh Neha, Ansari Kausar Mahmood: Toxicological effects of patulin mycotoxin on the mammalian system: an overview. *Toxicol. Res.*, 2017, 6:764.

Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg.: Physiologie. 9. Auflage. Thieme, 2019. doi:10.1055/b-006-163285.

Rassow J, Hauser K, Deutzmann R, Netzker R, Hrsg.: Duale Reihe Biochemie. 4. Auflage. Thieme, 2016. doi:10.1055/b-003-129341.

Rehner Gertrud, Daniel Hannelore: Biochemie der Ernährung. 2. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, 2002. ISBN: 978-3-8274-1157-2.

Riemann Jürgen F, Fischbach Wolfgang, Galle Peter G, Mössner Joachim Hrsg.: Gastroenterologie Das Referenzwerk für Klinik und Praxis, Band 1: Intestinum. Thieme 2008. ISBN: 978-3-13-141202-0

Schmidt Robert F, Lang Florian, Thews Gerhard Hrsg.: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 29. Auflage. Springer Medizin Verlag, 2005. ISBN: 978-3-5 40-21882-29.

Schubert Volker, Hollmann Jürgen: Toxikokinetik - Aufnahme, Verteilung und Speicherung von Fremdstoffen. http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/11/toxikologie/kap_1/vlu/toxiko.vlu.html, abgerufen am 22.10.2021.

Schulze P, Donalies C, Hrsg.: Anatomisches Wörterbuch. 9. Auflage. Thieme, 2020. doi:10.1055/b000000428.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Hrsg.: Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 5. Auflage. Thieme, 2018. doi:10.1055/b-006-149645.

Silbernagl S, Despopoulos jr. A, Draguhn A, Hrsg.: Taschenatlas Physiologie. 9. Auflage. Thieme, 2018. doi:10.1055/b-006-149287.

Silbernagl S, Despopoulos. A, Hrsg.: Taschenatlas der Physiologie. 6. Auflage. Thieme, 2003. ISBN: 978-3-13-567706-0.

Thelen Kirstin, Dressman Jennifer B: Cytochrome P450-mediated metabolism in the human gut wall. *J Pharm Pharmacol.* 2009, 61(5):541-58. doi: 10.1211/jpp/61.05.0002.

Ulfig N, Hrsg.: Kurzlehrbuch Histologie. 5. Auflage. Thieme, 2019. doi:10.1055/b-006-166358.

Vinarov Zahari, Abdallah Mohammad Agunez José AG, et al., Augustijns Patrick: Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. Eur J Pharm Sci. 2021,1;162. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105812.

Vohr Hans-Werner Hrsg.: Toxikologie: Band 1 Grundlagen der Toxikologie. Wiley VCH Verlag, 2010. ISBN: 978-3-527-32319-7.

Wehling M, Hrsg. Klinische Pharmakologie. 2. Auflage. Thieme, 2011. doi:10.1055/b-002-8282.

Wouters Margaret F.A. und Speijers G.J.A.: WHO Food Additives Series 35, 847 Patulin (Inchem Report of 1995); <https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je16.htm>, abgerufen: 12.12.2021.

Ziemann Katja: Ein Beitrag zum Toxnetz-Explorer: Erstellung eines Lernprogrammes zum Thema Biotransformation – Phase I – in der Leber. Abschlussarbeit im Postgraduiertenstudium Toxikologie und Umweltschutz Universität Leipzig, Juni 2018.

Zilles Karl, Tillmann Bernhard N: Anatomie. Springer 2010. doi:10.1007/978-3-540-69483-0.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Organe des Verdauungstrakts	10
Abbildung 2: Wandschichten des Rumpfdarms.....	11
Abbildung 3: Wandschichten des Rumpfdarms II.	11
Abbildung 4: Enterisches Nervensystem im Dünndarm. (Schünke 2018)	13
Abbildung 5: Lokalisation der Speicheldrüsen und den Ausführungsgängen.	15
Abbildung 6: Pharynx: Schluckvorgang, Kreuzung des Luft- und Speisewegs	16
Abbildung 7: Abschnitte und Lage des Ösophagus.....	17
Abbildung 8: Lage des Pankreas im Verbund mit den angrenzenden Organen des MDT	17
Abbildung 9: Form und Abschnitte des Pankreas mit Lage und Verlauf des Gangsystems.....	18
Abbildung 10: Form und Gliederung des Magen. Sicht von ventral auf die Vorderwand.....	19
Abbildung 11: Bau der Magenwand und Magendrüsen.....	20
Abbildung 12: Schematische Darstellung der Gallenblase mit den extrahepatischen Gallenwegen und einem Teil des Duodenums.....	22
Abbildung 13: Schematische Abbildung zum Bau des Dünndarms.	23
Abbildung 14: Wandbau des Duodenums mit den einmündenden Gangsystemen.	24
Abbildung 15: Längsschnitt durch die Duodenumwand.	24
Abbildung 16: Unterschiedlicher Wandbau von A) Jejunum und B) Ileum.	25
Abbildung 17: Verdauungsorgane des Rumpfdarms und die Leber mit Galle und Pankreas.	26
Abbildung 18: Lage und Abschnitte des Dickdarms.....	26
Abbildung 19: Form und Aufbau des Rectums und des Analkanals.	28
Abbildung 20: Funktionen und Passagezeiten der einzelnen Organe des MDTs.	30
Abbildung 21: HCl-Sekretion einer Belegzelle.	33
Abbildung 22: Verdau und Resorption der Nahrungsbestandteile.	38
Abbildung 23: Kohlenhydratverdau und Absorption von Monosacchariden.	39
Abbildung 24: Proteinverdau und Absorption von Aminosäuren und Oligopeptiden.	40
Abbildung 25: Lipidverdau und Absorption.	41
Abbildung 26: Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota.	43
Abbildung 27: Absorptionsmechanismen, vor allem in der Intestinalwand.....	48
Abbildung 28: Phasen des Fremdstoff- und Arzneimittelmetabolismus.	50
Abbildung 29: First-Pass Effekt.	51
Abbildung 30: Funktionelle Wechselwirkung zwischen P-Glykoprotein und CYP3A4 in Enterozyten.	54
Abbildung 31: Strukturformel von Patulin.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hormone und biologisch aktive Polypeptide zur Steuerung der gastrointestinalen Motilität und der Freisetzung von Verdauungssekreten	14
Tabelle 2: Enzyme des exokrinen Pankreas mit Funktion und Spezifität.	35
Tabelle 3: Zelltypen des endokrinen Pankreas und ihre Sekretionsprodukte.....	36
Tabelle 4: Mykotoxine, deren Produzenten, Vorkommen und die Wirkung auf den Organismus.	56

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit selbstständig, ohne fremde Hilfe und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt zu haben.

Ich versichere, dass ich alle wörtlichen und sinngemäßen Übernahmen aus anderen Werken als solche kenntlich gemacht habe.

Hessisch Lichtenau, 30.12.2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Simone Keller', is written above a horizontal line.

Simone Keller