

Embryologie und Physiologie

M. J. Lentze, S. Koletzko, K.-P. Zimmer, H. Y. Naim

4.1 Digestion – 139

4.1.1 Entwicklung der digestiven Enzyme – 139

4.1.2 Maldigestion bei exokriner Pankreasinsuffizienz – 139

4.2 Resorption – 142

4.2.1 Entwicklung der hydrolytischen Enzyme und Transporter – 143

4.2.2 Resorption von Kohlenhydraten – 143

4.2.3 Resorption von Aminosäuren und Peptiden – 143

4.2.4 Resorption von Fetten – 144

4.2.5 Makromolekularer Uptake – 144

4.3 Motilität – 144

4.3.1 Neuromuskuläre Komponenten der gastrointestinalen Motilität – 145

4.3.2 Normale Motilität im Gastrointestinaltrakt – 146

4.4 Immunsystem der Darmmukosa – 147

4.4.1 Angeborene („innate“) Immunität – 147

4.4.2 Adaptive Immunität – 148

4.4.3 Ontogenie des intestinalen Immunsystems – 148

4.4.4 Zellen des intestinalen Immunsystems – 149

4.4.5 Moleküle des intestinalen Immunsystems – 151

4.4.6 Mechanismen des intestinalen Immunsystems – 152

4.5 Kanäle – 154

4.5.1 Kaliumkanäle – 154

4.5.2 Natriumkanäle – 154

4.5.3 Chloridkanäle – 155

4.5.4 Kalziumkanäle – 155

4.6	Disaccharidasen und Glykosidasen – 155
	Literatur – 157

4.1 Digestion

M. J. Lentze

Die Verdauung von Nahrungsinhaltsstoffen im Gastrointestinaltrakt von Säugetieren ist eng mit der Entwicklung der Funktion des Magen-Darm-Trakts vergesellschaftet. Zwei wesentliche Entwicklungsschritte finden hier statt. Die Bereitstellung dieser wesentlichen Verdauungsschritte, Digestion und Resorption, erfolgt bereits in utero. Bei der Digestion, die auch als „Vorverdauung“ bezeichnet werden kann, werden große Nahrungsmoleküle wie Kohlenhydrate, Proteine und Fette in kleinere Bruchstücke zerlegt, die, sofern sie klein genug sind, von den Enzymssystemen der Dünndarmschleimhaut hydrolysiert und von den in der Nachbarschaft gelegenen Transportsystemen aktiv aufgenommen werden.

4.1.1 Entwicklung der digestiven Enzyme

Die Entwicklung der für die Digestion verantwortlichen Enzymssysteme ist eng mit der Entwicklung des fetalen Pankreas und des Dünndarms sowie der Speicheldrüsen korreliert. Morphologisch beginnt die Entwicklung der fetalen Speicheldrüsen und des Pankreas in der 12. Schwangerschaftswoche. Bis zur 20. Woche ist diese Entwicklung morphologisch so weit abgeschlossen, dass die exokrinen Drüsen beginnen, ihre Enzyme freizusetzen.

Die **Fettdigestion** wird durch die Lipasen der Zunge, des Magens und des Pankreas gewährleistet. Diese spalten die Triglyceride in Mono- und Diglyceride sowie freie Fettsäuren. Die Spaltprodukte stehen dann für die Mizellierung durch Gallensäuren zur Verfügung. Während Zungen- und Magenlipase pH-resistent und gallensäurenunabhängig sind, benötigt die Pankreaslipase ein neutrales pH-Milieu und eine ausreichende Konzentration von Gallensäuren zur Hydrolyse von Triglyceriden. Alle lipolytischen Enzymaktivitäten können bereits in der 24. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden (■ Abb. 4.1). Bei Frühgeborenen, die mit frischer Muttermilch ernährt werden, trägt die in der Milch enthaltene Muttermilchlipase zur Digestion von Fett bei. Sie ist ebenfalls pH-resistent und gallensäurenstimuliert. Die Digestion von Fett erfolgt bei einem reifen Neugeborenen problemlos, bei Frühgeborenen hängt sie vom Gestationsalter ab: Jenseits der 32. Gestationswoche funktioniert sie gut. Bei sehr kleinen Frühgeborenen, die vor der 24. Schwangerschaftswoche auf die Welt kommen, kann sie ein Problem darstellen. Allerdings ist die Milchmenge, die diesen Frühgeborenen oral gegeben wird, noch sehr gering, so dass auch hier die Digestion von Fett gewährleistet ist.

Die **Kohlenhydratdigestion** wird durch die α -Amylase der Speicheldrüsen und des Pankreas in Gang gesetzt. Zwar beginnt die Sekretion der Pankreasamylase bereits in der 22. Schwangerschaftswoche, die volle Aktivität wird jedoch erst um den 6. Lebensmonat erreicht. Die α -Amylasen hydrolysieren gradkettige Amylose, die aus 1-4, α -glykosidisch

verknüpften Glukosemolekülen besteht. Das verzweigtkettige Amylopektin, welches zusätzlich 1-6, α -glykosidische Seitenketten aufweist, kann durch die α -Amylasen nicht gespalten werden. Die an dieser Stelle entstehenden α -Grenzdextrine werden durch die Isomaltase der Saccharase-Isomaltase zu einzelnen Glukosemolekülen hydrolysiert. Theoretisch stellt also die Digestion von Stärke in den späteren Schwangerschaftswochen und während der ersten 6 Lebensmonate ein Problem dar, aber sowohl Frühgeborene als auch junge termingeborene Säuglinge hydrolysieren moderate Mengen von Stärke, die sich in vielen Säuglingsmilchformeln befindet, problemlos. Die Erklärung hierfür liegt wiederum in der großen Hydrolysekapazität der Saccharase-Isomaltase für Amylose und Amylopektin, die bereits früh in der Schwangerschaft ihre volle Aktivität erreicht (■ Abb. 4.2). Die Digestion von nichtabsorbierbaren, komplexen Kohlenhydraten – wie Oligosaccharide der Muttermilch und solche aus der Nahrung wie Proteoglykane, resistente Stärke, Zellulose, Hemizellulose und Pektine inklusive der heute verwendeten Präbiotika wie Fruktose- und Galaktose-Oligosaccharide unterschiedlicher Kettenlänge – erfolgt im Kolon durch Dickdarmbakterien im Rahmen der Fermentation zu den kurzkettigen Fettsäuren Aceton, Acetoacetat, Hydroxybutyrat und Hydroxypropionat. Fruktose- und Galaktose-Oligosaccharide nehmen Einfluss auf die Besiedlung des Dickdarms mit *Bacterium bifidum* bei Neugeborenen und Säuglingen. Ob daraus ein gesundheitlicher Vorteil abzuleiten ist, bleibt offen.

Die **Proteindigestion** ist ein komplexer Vorgang und wird durch ein enges Zusammenspiel zwischen Pankreas und Dünndarm gewährleistet. Der wichtigste Schritt ist die Aktivierung des Trypsinogens zu Trypsin durch die in der Bürstensaummembran der Dünndarmmukosa gelegene Enterokinase (Enteropeptidase). Sind genügend aktive Trypsinmoleküle vorhanden, kommt es zu einem autokatalytischen Prozess, der ausreichend aktive Proteasen zu Verfügung stellt. Neben Trypsin sind Chymotrypsin und verschiedene Carboxypeptidasen und Elastasen des Pankreas an der Proteindigestion beteiligt. Die Dünndarmmukosa nimmt ebenfalls an der Digestion von Peptiden teil, und zwar mit den Bürstensaumhydrolasen Oligoaminopeptidase, Aminopeptidase, Dipeptidylpeptidase IV und γ -Glutamylpeptidase (■ Abb. 4.2). Alle beteiligten Proteasen sind bereits in der 24. Schwangerschaftswoche aktiv und übernehmen die Digestion von Nahrungsproteinen. Eine Maldigestion von Proteinen entsteht nur bei Fehlen von aktivem Trypsin und Chymotrypsin, wie es typischerweise bei der zystischen Fibrose vorkommt.

4.1.2 Maldigestion bei exokriner Pankreasinsuffizienz

Die häufigste Ursache für eine Maldigestion ist die exokrine Pankreasinsuffizienz. Gemeinsames Symptom der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen ist eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit **Steatorrhö** und **Proteinmaldigestion**.

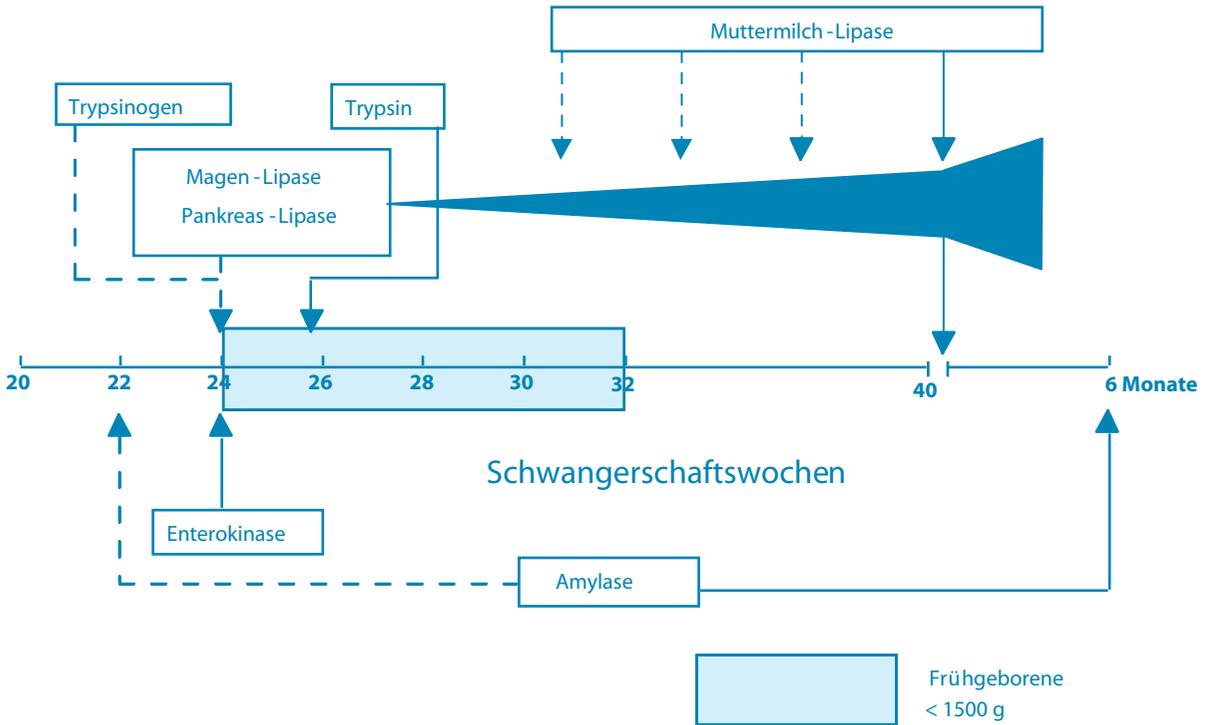


Abb. 4.1 Entwicklung der fettverdauenden Enzyme

Exokrine Pankreasinsuffizienz bei zystischer Fibrose

Klinisches Bild

Die exokrine Pankreasinsuffizienz bei zystischer Fibrose zeigt bereits kurz nach der Geburt die typischen Symptome von chronischen, massigen, fettglänzenden, übelriechenden Stühlen. Fünfzig Prozent der Patienten haben eine Hypalbuminämie mit oder ohne Ödeme. Prädestiniert für Ödeme sind gestillte Kinder mit zystischer Fibrose. Einige der Betroffenen weisen wegen des Mangels an Vitamin E eine hämolytische Anämie auf. Folge ist eine schwere **Gedeihstörung** bis hin zur Dystrophie, die mit einer verminderten Gewichtszunahme einhergeht. Das Längenwachstum ist lange Zeit normal. Im späteren Lebensalter, bei schlechter Compliance oder bei schlechter Stoffwechseleinstellung können Vitaminmangelzustände auftreten. Mögliche Folgen sind Nachtblindheit infolge des Vitamin-A-Mangels sowie Augenmotilitäts- und Gangstörungen aufgrund des Vitamin-E-Mangels; dabei handelt es sich um eine neuroaxonale Störung, die – im Gegensatz zur Nachtblindheit – irreversibel ist.

Diagnostik

Das Vorhandensein von fettglänzenden, übelriechenden Stühlen bei gleichzeitig pathologisch ausfallendem Schweißtest lässt kaum einen Zweifel an der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Die bildgebende Diagnostik, insbesondere die Ultraschalluntersuchung, ist in den ersten Lebensjahren wenig hilfreich. Manchmal kann ein gering echodichtes Pankreas beobachtet werden. Nach wie vor stellt die quantitative

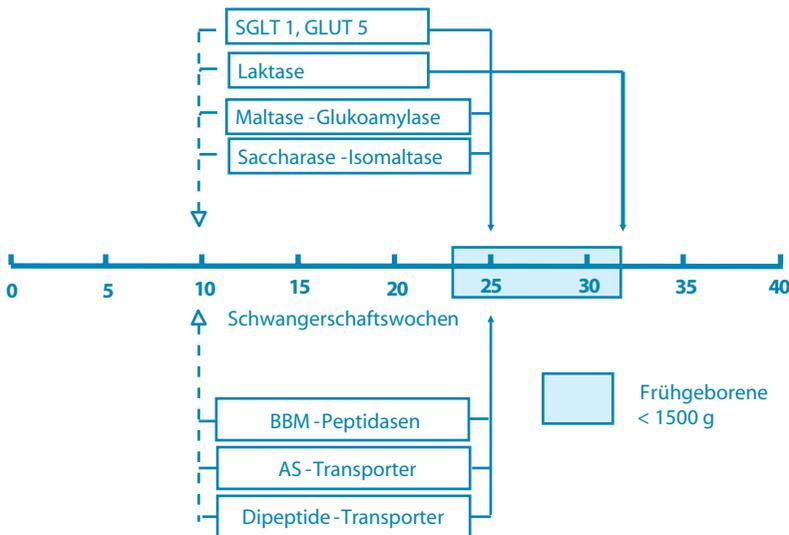
Bestimmung der **Gesamtfettausscheidung** mit dem Stuhl durch eine Stuhlsammlung über 3–5 Tage die beste Methode zur Diagnostik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz dar. Wenn die Gesamtfettausscheidung bei einer adäquaten Einnahme einen Wert von >7 g/Tag übersteigt, liegt eine Pankreasinsuffizienz vor. Die FettabSORption beträgt bei Gesunden >93 % der aufgenommenen Menge. Patienten mit zystischer Fibrose zeigen eine Fettausscheidung, die >10 % der aufgenommenen Menge beträgt. Gestillte Kinder scheiden täglich mehr als 2 g Fett aus.

Anhand der Fettaufnahme mit der Nahrung und der Stuhlfettausscheidung lässt sich der **Fettresorptionskoeffizient** berechnen:

$$\text{Fettresorptionskoeffizient (\%)} = \frac{\text{Fettaufnahme (g)} - \text{Fettausscheidung (g)} \times 100}{\text{Fettaufnahme (g)}}$$

Andere **Pankreasfunktionstests** wie (► Abschn. 3.9)

- Bestimmung der Konzentration der fäkalen Elastase,
- Messung der fäkalen Chymotrypsinaktivität,
- Pankreolauryltest und
- ¹³C-Atemtest unter Verwendung verschiedener Tracer (1,3-Distearyl-2-¹³C-Octanoyl-Glycerin, Cholesteroyl-¹³C-Octanoat, ¹³C-Tripalmitin, ¹³C-Hiolein, ¹³C-Trioctanoin, ¹³C-Triolein, ¹³C-Maisstärke)



■ **Abb. 4.2** Entwicklung der kohlenhydrat- und proteinverdauenden Enzyme. *AS* Aminosäuren; *BBM* Brush-border-Membran; *GLUT5* Glukosetransporter 5; *SGLT1* natriumabhängiger Glukosetransporter 1

erlauben eine gute Aussage bezüglich der Feststellung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, jedoch keine quantitative Berechnung.

■ Therapie

Liegt eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor, so ist eine **Ersatztherapie** mit mikroverkapselten Enzympräparaten indiziert. Sie sollten in einer Menge von 5.000–10.000 Lipaseeinheiten/kg KG/Tag verabreicht werden. Da die Standardkapsel 5.000 Lipaseeinheiten enthält, müssen die Patienten z. T. täglich eine große Anzahl von Kapseln einnehmen. Dies vermindert die Compliance. Um diesen Umstand zu verbessern, wurden in den frühen 1990er Jahren Kapseln auf den Markt gebracht, die 10.000 oder 20.000 Einheiten Lipase enthielten. Dies hat jedoch zur Einnahme sehr hoher Dosen von Lipase bei einzelnen Patienten geführt, z. T. mehr als 50.000 Einheiten Lipase/kg KG/Tag.

Gleichzeitig wurde eine neue Komplikation bei einzelnen Patienten beobachtet, nämlich die **fibrosierende Kolonopathie**. Hierbei handelt es sich um eine nichtentzündliche Kolonobstruktion, die mit einer beträchtlichen intramuralen Fibrose des Kolons einhergeht. Gewöhnlich waren das Colon ascendens und das Colon transversum betroffen. Die Patienten klagten über Symptome der Kolonobstruktion. Einige von ihnen mussten chirurgisch behandelt werden.

Kongenitale Pankreasagenesie bzw. -hypoplasie

Dieses Krankheitsbild mit angeborener endokriner und exokriner Pankreasinsuffizienz wurde erstmals von Dourov und Buyl-Strouvens im Jahre 1969 beschrieben, das familiäre Auftreten von Winter et al. im Jahre 1986.

■ Klinisches Bild

Die exokrine Pankreasinsuffizienz besteht bei den wenigen beschriebenen Fällen bereits in der Neugeborenenperiode und führt zu Steatorrhö und Hypoproteinämie. Alle Patienten leiden unter einem ausgeprägten fetalen Minderwuchs und

einem neonatalen Diabetes mellitus Typ 1. Im Gegensatz zur isolierten Langerhans-Zell-Aplasie war in einigen Fällen C-Peptid nachweisbar.

■ Pathophysiologie

Das Fehlen bzw. die extreme Verminderung funktionellen Pankreasgewebes führt neben einer Pankreasinsuffizienz zu einer fetalen Minderentwicklung, die durch den fetalen Insulinmangel bzw. den Mangel an „Insulin promoter factor 1“ erklärt wird, obwohl die Blutzuckerspiegel maternal reguliert werden. Beim einzigen obduzierten Patienten fand sich keinerlei Pankreasgewebe. Die autosomal-rezessiv vererbte Pankreasagenesie beruht auf einem **Defekt im Gen des Insulin promoter factor 1** auf Chromosom 13q12.1, welcher für die Entwicklung des Pankreas erforderlich ist (Stoffers et al. 1997).

■ Therapie

Die Therapie erfolgt ausschließlich symptomatisch (Insulinsubstitution sowie Substitution von Pankreasenzymen).

Shwachman-Diamond-Syndrom

Der Gastroenterologe Shwachman und der Hämatologe Diamond beschrieben im Jahre 1964 erstmals eine familiär auftretende Assoziation von exokriner Pankreasinsuffizienz und Störungen der Hämatopoese.

■ Klinisches Bild

Eine **exokrine Pankreasinsuffizienz** mit Steatorrhö entwickelt sich meist im Säuglingsalter und kann später nachlassen. Aktivitätssteigerungen der Transaminasen finden sich häufig, in seltenen Fällen kommt es zu einer Leberfibrose. Im Neugeborenenalter können sich bereits **hämatologische Veränderungen** (zyklische Neutropenie, hyporegenerative Anämie) und **Skelettveränderungen** finden. Durch die Neutropenie kommt es zu einer eingeschränkten Immunkompetenz. Beschrieben ist der Fall einer asphyxierenden Thoraxdysplasie (Jeune-Syndrom) bei einem Geschwisterpaar. Später imponiert ein Kleinwuchs, und oft entwickelt

sich ein myelodysplastisches Syndrom bzw. eine myeloische Leukämie. Typische Skelettveränderungen sind eine metaphysäre Dysostosis und eine epiphysäre Dysplasie (Cipolli et al. 1999).

■ Pathologie und Pathophysiologie

Die typischen pathologischen Befunde umfassen eine **Pankreaslipomatose** sowie Zeichen der **myeloischen Reifungshemmung** im Knochenmark. Die Pathogenese ist nicht bekannt. Wegen des genetischen Befundes einer Störung des *SDBS*-Gens wird eine Störung des RNA-Stoffwechsels angenommen. Das Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt. Das Gen konnte auf Chromosom 7q11 lokalisiert werden (Goober et al. 1999). Bei 89 % der nichtverwandten Patienten mit Shwachman-Diamond-Syndrom fanden sich Mutationen des in seiner Funktion uncharakterisierten *SDBS*-Gens (Boocock et al. 2003). Das Transkript des 5 Exons umspannenden Gens umfasst 1,6 kb und kodiert ein Protein mit 250 Aminosäuren. Durch die im Exon 2 auftretenden Mutationen bei Shwachman-Diamond-Syndrom kommt es zur Trunkierung dieses Proteins.

■ Diagnostik und Therapie

Bislang erfolgt die Diagnosestellung ausschließlich klinisch, was bei der großen phänotypischen Variabilität mit Unsicherheiten behaftet ist. Eine genetische Beratung ist neben einer Kopplungsanalyse nun auch durch eine direkte Genotypisierung prinzipiell möglich. Die Therapie erfolgt ausschließlich symptomatisch und umfasst neben der Substitution von Pankreasenzymen in ausgewählten Fällen mit schwerer Hämatopoese Störung oder myelodysplastischem Syndrom die allogene Stammzelltransplantation (Fleitz et al. 2002).

Pearson-Bone-marrow-Syndrom

Diese Assoziation von exokriner Pankreasinsuffizienz und Störungen der Hämatopoese wurde erstmals von Pearson et al. im Jahre 1979 beschrieben.

■ Klinisches Bild

Die exokrine Pankreasinsuffizienz wird meist im Säuglingsalter diagnostiziert. Extraintestinale Symptome umfassen als frühestes Symptom den fetalen Minderwuchs. Weitere, meist spätere Symptome sind ein Diabetes mellitus Typ 1, eine Ge-deihstörung und eine sideroblastische Anämie. In wechselndem Ausmaß tritt eine Laktatacidose auf.

■ Pathophysiologie

Das Pearson-Bone-marrow-Syndrom gehört zum breiten Spektrum der **mitochondrialen Störungen**. Überlappungen mit anderen Mitochondriopathien sind möglich. Die zugrunde liegende Störung der Atmungskettenenzyme mit eingeschränkter oxidativer Phosphorylierung führt zu einer Laktatacidose mit erhöhtem Laktat-Pyruvat-Quotienten, insbesondere nach Glukosebelastung. Im Gegensatz zum Shwachman-Diamond-Syndrom wird das Pankreas frühzeitig fibrotisch und nicht lipomatös. Die Hämatopoese Störung betrifft eher die rote als die weiße Reihe. Andere Symptome

mitochondrialer Erkrankungen wie eine hypertrophe Kardiomyopathie können ebenfalls auftreten (Casademont et al. 1994). Von Rotig et al. wurde im Jahre 1991 die Deletion des mitochondrialen Genoms als Ursache erkannt.

■ Diagnostik

Die klinische Diagnose wird über die Aktivitätsbestimmung der Atmungskettenenzyme im Muskelbiopsat bestätigt.

■ Therapie

Außer mit der Pankreasenzymersatztherapie kann diese Krankheit nur schwer behandelt werden. Bei denjenigen Patienten, bei denen sich ein Diabetes mellitus entwickelt, erfolgt entsprechend eine Insulinersatztherapie.

Aplasia des dorsalen Pankreas

Die Aplasia des dorsalen Pankreas geht im späteren Lebensalter mit einem duktalem Pankreaskarzinom und einer nicht-alkoholischen chronisch kalzifizierenden Pankreatitis einher (Rittenhouse et al. 2011)

Johanson-Blizzard-Syndrom (JBS)

Johanson und Blizzard berichteten 1971 über ein Syndrom mit exokriner Pankreasinsuffizienz, Hypothyreose, fehlenden Nasenflügeln, Taubheit, fehlenden bleibenden Zähnen und geistiger Retardierung. Die klinischen Symptome und das Aussehen der Patienten sind so charakteristisch, dass die Diagnose schnell gestellt werden kann. Ursache sind Mutationen im *UBR1*-Gen (Zenker et al. 2005). Das JBS wird autosomal-rezessiv vererbt.

4.2 Resorption

M. J. Lentze

Die Resorption von Nahrungsinhaltsstoffen im Gastrointestinaltrakt ist ebenso wie die Digestion von der fetalen Entwicklung abhängig. Die Interaktion mit der Digestion erfolgt unmittelbar und zeitgleich. Kleinere Bruchstücke aus der Protein- und Kohlenhydratdigestion werden auf der Oberfläche des Dünndarmepithels durch die in der Bürstensaummembran liegenden Hydrolasen gespalten und mittels der jeweiligen Transporter in die reifen Epithelzellen aufgenommen und weitertransportiert. Dieser Transport gilt in gleicher Weise für häufig aufgenommene Ionen wie Natrium, Chlor, Kalium, Kalzium, Eisen und Zink, aber auch für Spurenelemente und Vitamine. Zwischen Peptiden und Oligosacchariden besteht bei der Hydrolyse und dem Transport ein Unterschied: Während Dipeptide auch direkt durch Transporter in die Epithelzellen des Dünndarms aufgenommen werden können, ist dies bei Di- und Oligosacchariden nicht der Fall; sie müssen vorher zu Glukose hydrolysiert werden. Ausgangssubstrate können mit Ausnahme der Laktose nur α -glykosidisch verknüpfte Oligosaccharide sein. β -Glykosidisch verknüpfte Kohlenhydrate wie Zellulose und Hemizellulose passieren als Ballaststoffe den Dünndarm und werden durch die Dickdarmbakterien zu kurzkettigen Fettsäuren fermentiert.

4.2.1 Entwicklung der hydrolytischen Enzyme und Transporter

Die Entwicklung der für die Resorption verantwortlichen Hydrolasen und der Transporter geht mit der morphologischen Entwicklung des Dünndarms einher.

Was die **Kohlenhydrathydrolasen** Laktase-Phlorizin-Hydrolase, Saccharase-Isomaltase, Maltase-Glucoamylase und Trehalase angeht, so beginnt ihre Enzymaktivität kurz nach der morphologischen Entwicklung der Dünndarmepithelzellen in der 10. Schwangerschaftswoche (■ Abb. 4.2). Dies ist auch der Zeitpunkt des Beginns der Enzymaktivität der **Bürstensaumpeptidasen** Aminopeptidase, Dipeptidylpeptidase IV und γ -Glutamylpeptidase. Ihre volle Enzymaktivität erreichen die Saccharase-Isomaltase, die Maltase-Glucoamylase und die Peptidasen in der 25. Schwangerschaftswoche (Neu u. Koldovsky 1996), die Laktase hingegen erst in der 32. Schwangerschaftswoche. Theoretisch weisen Frühgeborene, die vor der 32. Schwangerschaftswoche auf die Welt kommen, einen gewissen Mangel an Laktase auf; praktisch spielt dieser Mangel jedoch keine Rolle, da die Gesamtkativität des Dünndarms ausreicht, um die Laktose aus der Mutter- oder der industriellen Frühgeborenenmilch zu hydrolysieren. Allerdings ist die Laktase im Gegensatz zu allen anderen Enzymen nicht induzierbar (Lacroix et al. 1984).

Die in der Bürstensaummembran der Dünndarmepithelien gelegenen **Transporter** sind bezüglich ihrer Entwicklung nicht so gut bekannt wie die Enzyme. Für den natriumabhängigen Glukosetransporter 1, welcher den entscheidenden Transporter für die Aufnahme von Glukose darstellt, ist bekannt, dass sich seine Entwicklung wie die der Saccharase-Isomaltase verhält und bereits in der 10. Schwangerschaftswoche nachweisbar ist (Auricchio et al. 1965). Ähnliches gilt für den Glukosetransporter 5, der für den erleichterten Transport von Fruktose verantwortlich ist. Auch er erscheint in der 10. Woche der Schwangerschaft erstmals. Eine große Anzahl von Transportern in der Bürstensaummembran der Dünndarmepithelzellen ist in der Zwischenzeit identifiziert und kloniert worden (■ Tab. 4.1). Es damit zu rechnen, dass zu den bereits bekannten Transporterdefekten weitere hinzukommen.

4.2.2 Resorption von Kohlenhydraten

Nach der Digestion α -glykosidisch verknüpfter Kohlenhydrate durch die α -Amylasen bzw. der Hydrolyse von Laktose durch die Laktase entstehen **Glukose** und **Galaktose**. Diese beiden Monosaccharide werden durch den natriumabhängigen Glukosetransporter 1 zusammen mit Natrium aktiv in die Epithelzellen transportiert (■ Abb. 4.3). **Fruktose**, die aus der Hydrolyse von Saccharose durch die Saccharase-Isomaltase entsteht oder direkt zugeführt wird, gewinnt Anschluss an den Glukosetransporter 5 (■ Abb. 4.4). In der Zelle nehmen die Monosaccharide den Weg in Richtung des interzellulären Spalts (Glukose mittels Glukosetransporter 2). Für Fruktose ist ein Transport in der basolateralen Membran nicht bekannt.

■ Tab. 4.1 Bekannte, klonierte Transporter der Bürstensaummembran des Dünndarms

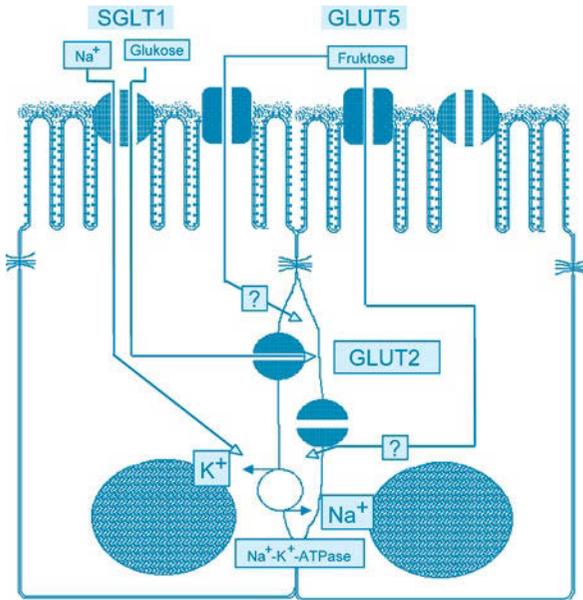
Gen	Substrat
<i>Natriumkotransporter</i>	
<i>SGLT1</i>	Glukose, Galaktose
<i>SMVT1</i>	Biotin, Lipoate
<i>NIS</i>	Iodide
<i>SVCT2</i>	Ascorbat
<i>ASBT</i>	Cholat, Taurocholat
<i>NaDC1</i>	Phosphat
<i>OCTN2</i>	Carnitin
<i>EAAT3</i>	Glutamat, Aspartat
<i>Wasserstofftransporter (Peptide)</i>	
<i>PEPT1</i>	Di- und Tripeptide
<i>Wasserstofftransporter (divalente Kationen)</i>	
<i>DCT1/NRAMP2</i>	Zink, Eisen, Kadmium, Mangan, Kobalt, Nickel
<i>Uniporters</i>	
<i>GLUT2</i>	Glukose, Galaktose, Fruktose
<i>GLUT5</i>	Fruktose
<i>OCT1</i>	Tetraethylammonium, Cholin
<i>OCT2</i>	Tetraethylammonium, Cholin
<i>RFC1</i>	Reduziertes Folat
<i>ENT1</i>	Purin, Pyrimidin
<i>ENT2</i>	Nukleoside, Purine, Pyrimidine
<i>LAT2</i>	Tyrosin
<i>4F2hc</i>	Phenylalanin

Vom interzellulären Spalt aus gewinnen die Monosaccharide Anschluss an die Blutbahn und können für den Zellstoffwechsel zur Verfügung stehen.

► Der aktive Transport von Natrium und Glukose in den interzellulären Spalt ist auch der wesentliche Mechanismus, mit dem der Darm Wasser aufnehmen kann. Dieses Prinzip spielt bei der Rehydratation bei akuter Gastroenteritis mit Verwendung von oralen Glukose-Elektrolyt-Lösungen eine große Rolle.

4.2.3 Resorption von Aminosäuren und Peptiden

Die **Aminosäuretransporter**, die teilweise ebenso funktionieren wie der natriumabhängige Glukosetransporter 1, indem sie gleichzeitig Natriumionen transportieren, sind bei



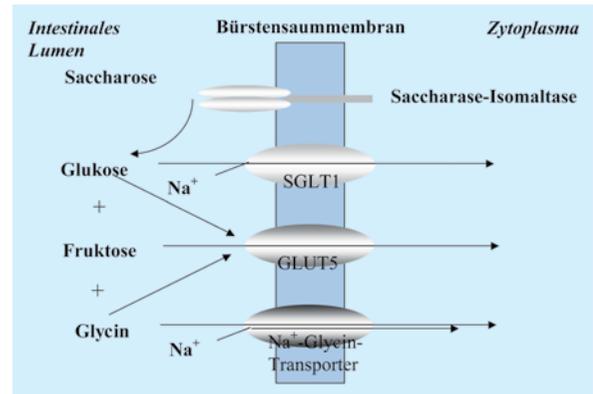
■ **Abb. 4.3** Resorption von Monosacchariden. *GLUT2* Glukosetransporter 2; *GLUT5* Glukosetransporter 5; *SGLT1* natriumabhängiger Glukosetransporter 1

menschlichen Feten bereits in der 14. Schwangerschaftswoche nachweisbar. Die natriumunabhängigen Aminosäuretransporter treten erstmalig in der 17. Schwangerschaftswoche auf. Dies gilt auch für die bekannten **Dipeptidtransporter**. Der Glycyl-Glycin- und der Glycyl-Leucin-Transporter sind in der 15. Schwangerschaftswoche nachweisbar. Die Peptidhydrolasen sind, wie bereits oben angesprochen, in der gleichen Gestationswoche erstmalig aktiv. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die Aufnahme von Peptiden und Aminosäuren auch bei extrem unreifen Frühgeborenen ausreichend funktioniert.

Einen Sonderfall stellt die **Enterokinase** dar, die zur Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin dient. Ihre Aufgabe besteht ausschließlich darin; sie hilft bei der Bereitstellung von katalytisch aktivem Trypsin und Chymotrypsin, welche für die Digestion von Proteinen unerlässlich sind (■ Abb. 4.1).

4.2.4 Resorption von Fetten

Die Absorption von Fett ist von einer ausreichenden Konzentration von **Gallensäuren** im Dünndarmlumen abhängig. Die Konzentration der intraluminalen Gallensäuren wiederum ist von der Transportkapazität der Gallensäuretransporter sowie des enterohepatischen Kreislaufs abhängig. Ein aktiver Transport von Gallensäuren im Ileum wird erst im 8. Lebensmonat erreicht. Genaue Daten für den Zeitraum zwischen der Geburt und dem 8. Lebensmonat sind nicht bekannt. Wesentlich sind nach der Mizellenbindung auch die Resynthese der Mono- und Diglyceride zu Triglyceriden in der intestinalen Zelle sowie ihre nachfolgende Bindung an Fettsäurebindungsproteine, vor allem Apoprotein B. Dieses fettbindende Protein



■ **Abb. 4.4** Transport von Monosacchariden durch die Bürstensaummembran. *GLUT5* Glukosetransporter 5; *SGLT1* natriumabhängiger Glukosetransporter 1

lässt sich bereits in der 6. Schwangerschaftswoche nachweisen (Hopkins et al. 1987).

4.2.5 Makromolekularer Uptake

Eine Besonderheit der ersten Lebensmonate eines Säuglings besteht in der Tatsache, dass Makromoleküle in den ersten Wochen ohne Schwierigkeiten die Darmbarriere überwinden können. Allerdings sind Säuglinge nicht – wie andere Säugtiere – auf den makromolekularen Uptake von Immunglobulinen angewiesen. Besonders Frühgeborene nehmen Makromoleküle leicht auf. So werden Milchproteine wie β -Laktoglobulin aus Kuhmilchformula von ihnen besser aufgenommen als von reifen Neugeborenen. Diese wiederum weisen jedoch 6-fach höhere Konzentrationen von β -Laktoglobulin im Plasma auf als 6 Monate alte Säuglinge (Robertson et al. 1982). Diese Bereitschaft des erhöhten makromolekularen Uptakes hat zu ausgeprägten Spekulationen hinsichtlich der Entwicklung von Nahrungsmittelallergien, speziell der Kuhmilchallergie, Anlass gegeben.

Die Barriere im Dünndarm von Säuglingen schließt sich etwa um den 6. Monat. Dieser Mechanismus, der als „**gut closure**“ bezeichnet wird, ist in seinen Einzelheiten nicht bekannt. Er spielt jedoch bei der Prävention von Allergien durch die Gabe von hypoallergenen Formula eine Rolle.

4.3 Motilität

S. Koletzko

Die gastrointestinale Motilität ist das Ergebnis einer gerichteten Aktivität der glatten Muskulatur im Magen-Darm-Trakt. Sie sorgt nicht nur für den reibungslosen Transport des Speisebolus oder von Flüssigkeit von der Mundhöhle bis zum Anus, sondern ist auch Voraussetzung für eine adäquate Verdauungsleistung. So sorgt das propulsive und retropropulsive Bewegungsmuster im Magen mit einem gerichteten Öffnen und Schließen des Pylorus

für die notwendige Zerkleinerung fester Speisen in eine Partikelgröße von <1 mm. Erst dann erfolgt die Entleerung in das Duodenum, wo die kleinen Partikel der enzymatischen Spaltung der pankreatischen Enzyme zugänglich gemacht werden. Eine gerichtete Peristaltik ist aber auch für die Durchmischung mit den Verdauungssäften und für die adäquate Transportgeschwindigkeit notwendig, damit die Absorptionsleistung der Darmschleimhaut nicht überfordert wird. Die Funktionen des Darms, d. h. die exokrine und endokrine Sekretion, die Absorption von Makro- und Mikronährstoffen, Elektrolyten und Wasser sowie der gerichtete Transport mit zeitgerechter Entleerung des Darminhalts von einem Abschnitt in den nächsten oder aus dem Körper (Defäkation), sind eng miteinander verknüpfte Funktionen. Sie unterliegen einer komplexen myogenen, neurogenen, hormonalen und immunologischen Regulation. Funktion und Regulation hängen stark voneinander ab. So beeinträchtigt z. B. die Sekretion die Motilität, und eine neurogene oder myogene Motilitätsstörung kann eine Malabsorption oder Sekretionsstörung zur Folge haben. Bei der Störung nur einer der Funktionen ist eine normale Verdauungsleistung oft nicht mehr möglich. In diesem Kapitel werden die normalen Abläufe und Zusammenhänge der gastrointestinalen Motilität als Voraussetzung für das Verständnis der oft sehr komplexen Motilitätsstörungen dargestellt.

4.3.1 Neuromuskuläre Komponenten der gastrointestinalen Motilität

Enterisches Nervensystem

Der Magen-Darm-Trakt ist das nervenreichste Organ des Körpers außerhalb des zentralen Nervensystems. Das enterische Nervensystem (ENS) wird daher auch als „**little brain**“ dem „**big brain**“ des Zentralnervensystems gegenübergestellt. Die Vorläuferzellen des ENS stammen aus der Neuralleiste und besiedeln den Darm in der 5.–12. Embryonalwoche in kranio-kaudaler Richtung. Dabei wird zunächst der Plexus myentericus (Auerbach) gebildet, der vorwiegend für die Motilität zuständig ist, bevor durch Vordringen von Nervenzellen durch die innere Muskelschicht der Plexus submucosus (Meissner) geformt wird, der Sekretion und Absorption beeinflusst.

Das ENS besitzt eine gewisse **Autonomie** durch in sich geschlossene Regelkreise. Wichtige Funktionen wie z. B. die Peristaltik oder auch das Muster des motorischen Motor-komplexes (s. unten) laufen auch am denervierten Darm ab. Dennoch erfährt das ENS eine ausgeprägte Modulation durch extrinsische Einflüsse über vagale und sympathische Nerven. Der N. vagus beeinflusst sowohl motorische als auch sekretorische Funktionen vom Ösophagus bis zum Colon transversum, während distal der linken Kolonflexur die parasympathischen Einflüsse über Sakralnerven weitergeleitet werden.

Eine Vielzahl von etwa **30 Neurotransmittern** vermitteln exzitatorische (vor allem Acetylcholin) und inhibitorische Signale (vor allem Stickoxid). Wie auch im Zentralnervensystem sind die Neurotransmitter präsynaptisch in Vesikeln gespeichert und entleeren sich auf Stimulation in den synaptischen Spalt. Als Neurotransmitter dienen:

- Amine, z. B. Acetylcholin, Histamin, Serotonin und Norepinephrin;
- Aminosäuren, z. B. Glutaminsäure und γ -Aminobuttersäure („ γ -amino butyric acid“, GABA);
- Gase, z. B. NO und CO;
- Purine: ATP;
- Peptide, z. B. Bombesin, Galanin und Neurotensin;
- Opioide, z. B. Enkephalin und Endorphin;
- verschiedene gastrointestinale Hormone, z. B. Substanz P, Somatostatin, vasoaktives intestinales Polypeptid, Neurokinine A und B.

Gastrointestinale Muskulatur

Der Darmtrakt ist ein **Muskelschlauch**, bestehend aus einer internen und einer externen Muskelschicht, die sich jeweils aus einer inneren zirkulären und einer äußeren longitudinalen Schicht zusammensetzt. Die glatte Muskulatur dieser Schichten wird von zahlreichen spindelförmigen Muskelzellen gebildet, die parallel zueinander angeordnet und durch „gap junctions“ miteinander verbunden sind. Während ihrer Kontraktion verkürzen sich die Muskelzellen um ein Viertel ihrer Länge.

Die **kontraktilen Elemente** der Myozyten bestehen aus verschiedenen Proteinen wie Aktin und Myosin sowie den regulierenden Proteinen Calmodulin und Caldesmon. Die Muskelzellen im Gastrointestinaltrakt erfahren eine regelmäßige Depolarisation ihres Ruhepotenzials von etwa -50 mV.

Diese Depolarisierung wird durch spezialisierte **Schrittmacherzellen**, die interstitiellen Zellen nach Cajal („interstitial cells of Cajal“, ICC), initiiert. Wird ein bestimmtes Schwellenpotenzial überschritten, kommt es zur Kontraktion. Die ICC geben durch den Rhythmus dieser langsamen Depolarisationswellen die maximal mögliche Frequenz der Kontraktionen vor, die z. B. im Magen um 3/min und im Duodenum bei etwa 12/min liegt. Die ICC nehmen damit eine wichtige Stellung bei der elektromechanischen Kopplung ein; sie vermitteln zwischen dem enterischen Nervensystem und den Myozyten. Sie stehen über Synapsen in engem Kontakt mit den Nerven- und Muskelzellen. ICC exprimieren den Rezeptor Tyrosinkinase (kit) und sind darüber immunhistochemisch darstellbar. Das völlige Fehlen, eine verminderte Anzahl oder eine gestörte Funktion der ICC führt zu schweren Motilitätsstörungen bis hin zur chronischen intestinalen Pseudoobstruktion.

Eine weitere Besonderheit der glatten Muskelzellen im Gastrointestinaltrakt ist ihre Fähigkeit zur phasischen **Dauerkontraktion**. So besitzen spezialisierte Myozyten in den Sphinkteren eine besondere Ausstattung an Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum, die ihnen auch ohne Stimulation eine langfristige Kontraktion ohne Erschöpfung ermöglichen.

Gastrointestinale Hormone

Zahlreiche gastrointestinale Hormone regulieren und modulieren **Motilität** und **Sekretion** des Darms. Sie werden in den enteroendokrinen Zellen gebildet, die zahlreich zwischen die Enterozyten der Schleimhaut eingestreut sind. Die

verschiedenen Hormone haben endokrine, parakrine, neurokrine oder autokrine Funktionen und sind z. T. mit den Neurotransmittern des ENS identisch (z. B. Somatostatin und vasoaktives intestinales Peptid, VIP). Stimuli für die Sekretion der Hormone sind teilweise intraluminale Signale, teilweise nervale Reize.

Cholezystokin (CCK) wird in den enteroendokrinen Zellen der Duodenalzotten gebildet. Mikrovilli auf diesen Zellen registrieren postprandial den Eintritt von Peptiden und Fett in das Duodenum und führen zur Ausschüttung von CCK. Dadurch wird nicht nur die Sekretion von Galle und Pankreassekret in das Duodenum gefördert, sondern gleichzeitig die Magenentleerung im Rahmen eines Rückkopplungsmechanismus verlangsamt, um die Verdauungskapazität nicht zu überschreiben. Sättigungsgefühl stellt sich ein. Bei längerer Nüchternphase wird dagegen die Sekretion eines weiteren in der Duodenalschleimhaut gebildeten Hormons, des **Motilins**, stimuliert. Damit wird die digestive Phase der Darmmotilität beendet und die Nüchternmotilität des motorischen Motor-komplexes (s. unten) initiiert. Somit erklärt sich, dass Erkrankungen mit Schädigung der Dünndarmzotten, z. B. die Zöliakie, mit verschiedenen Motilitätsphänomenen wie Durchfall, Obstipation und verzögerter Magenentleerung einhergehen können.

4.3.2 Normale Motilität im Gastrointestinaltrakt

Verschiedene Arten gastrointestinaler Kontraktionen mit unterschiedlichen Funktionen werden unterschieden: tonische, phasische und ultrapropulsive Kontraktionen. **Tonische Kontraktionen** dauern über Minuten bis Stunden an und finden sich z. B. in den Sphinkteren, beispielsweise im inneren Analsphinkter, der nur kurze Phasen während des Schlafs und am Tag relaxiert, um Darmgase entweichen zu lassen oder die aktive Defäkation zuzulassen. Dabei befinden sich diese tonischen Kontraktionen nicht immer auf einem Niveau, sondern verändern ihre Kontraktionsaktivität oft wellenförmig. **Phasische Kontraktionen** dominieren im Dünndarm. Es handelt sich um kurze Kontraktionen mit propulsivem Charakter, um den Chymus anterograd oder auch retrograd zu transportieren, oder um ungerichtete, sog. segmentale Kontraktionen, die z. B. postprandial den Darminhalt mischen und eine maximale Kontaktzeit des Chymus mit der Darmwand ermöglichen. **Ultrapropulsive Kontraktionen** sind kräftige, hochamplitudige, das Lumen einschnürende Bewegungen, die den Transport größerer Massen über eine größere Strecke in kurzer Zeit bewerkstelligen, z. B. Ösophaguskontraktionen, die einen Speisebolus in den Magen befördern, oder die Riesenkontraktionen des Dickdarms, die mehrmals am Tag den Stuhl Richtung Darmausgang bewegen.

Ösophagus

Die Speiseröhre ist ein Muskelschlauch, der feste Speisen und Flüssigkeit in den Magen transportieren soll. Eine digestive Funktion kommt dem Ösophagus nicht zu. Bei jedem

Schluckakt öffnet sich zunächst der sonst stets geschlossene obere Ösophagusphinkter, der Bolus tritt in die Speiseröhre ein und wird innerhalb von 4–7 s durch kräftige, einschnürende Kontraktionen nach distal transportiert. Mit Beginn der peristaltischen Welle im proximalen Ösophagus öffnet sich bereits der untere Ösophagusphinkter. Ein Refluxieren von Mageninhalt während dieser Relaxation wird jedoch durch die hohen Drücke der peristaltischen Welle in der tubulären Speiseröhre verhindert. Sobald der Bolus in den Magen eingetreten ist, schließt sich der untere Ösophagusphinkter; vorübergehend wird sogar ein höherer Verschlussdruck hergestellt, ehe der Ruhedruck von etwa 25 mmHg durch eine tonische Aktivität wiederhergestellt wird. Dieser stets mit einem Schluckakt verbundenen **primären Ösophagusperistaltik** werden sekundäre peristaltische Wellen gegenübergestellt, die durch Dehnung in der Wand der tubulären Speiseröhre entstehen. Ihre Funktion besteht in einer raschen Clearance von refluxiertem Mageninhalt aus der Speiseröhre zurück in den Magen.

Störungen der Speiseröhrenmotilität äußern sich vor allem als Bolusobstruktion und dysphagische Beschwerden. Störungen des oberen Ösophagusphinkters führen häufig zu Aspirationen, solche des unteren Sphinkters mit zu häufigen und inadäquaten Relaxationen zu Regurgitationen und Refluxkrankheit; bei unzureichender Relaxation kommt es zur Dysphagie, dem führenden Symptom der Achalasie.

Magen

Funktionell muss der Magen in Fundus und Antrum unterteilt werden. Der elektrisch stumme **Fundus** ist einer tonischen Kontraktion unterworfen. Mit dem Eintritt von Speisen, Luft oder Flüssigkeit in den Magen kommt es zu einer über den N. vagus vermittelten rezeptiven Relaxation des Fundus. Diese Relaxation ermöglicht konstante Druckverhältnisse im Magen, auch nach Aufnahme größerer Volumina. Während Flüssigkeiten in Abhängigkeit von ihrer energetischen Dichte relativ schnell den Magen verlassen, werden feste Speisen zunächst im Fundus gespeichert und erst nach und nach an den unteren Magen abgegeben. Die vom Schrittmacher in der großen Kurvatur ausgehenden elektrischen Impulse stimulieren 3-mal pro Minute Kontraktionen, die den Mageninhalt in Richtung Pylorus treiben. Durch lumenverschließende Kontraktionen im unteren **Antrum** bei geschlossenem Pylorus wird der Speisebrei in den Magen zurückgeworfen. Diese sich wiederholenden mahlenden Bewegungen bewirken eine Verkleinerung der Speisen bis zu einer Partikelgröße von <1 mm. Erst dann wird der Speisebrei an das Duodenum abgegeben, wobei die Menge durch Rückkopplungsmechanismen so abgestimmt wird, dass die Verdauungskapazität des Dünndarms nicht überfordert ist. Speisereste oder magensaftresistente Tabletten, die nicht durch die Kontraktionen zerkleinert werden, verbleiben im Magen, bis sich der Speisebrei entleert hat, und werden dann durch Riesenkontraktionen in das Duodenum weitergegeben.

Eine **gestörte Magenmotilität** mit Gastroparese führt zunächst zu einer verzögerten Magenentleerung fester Speisen, bevor die Weitergabe von Flüssigkeiten beeinträchtigt wird.

Bei gestörter rezeptiver Relaxation des Fundus, z. B. nach Vagotomie oder Fundoplikation, kommt es häufig zu einer zu schnellen, z. T. sturzartigen Magenentleerung mit den Symptomen eines Dumping-Syndroms (► Abschn. 9.7).

Dünndarm

Im Dünndarm wird zwischen einem **postprandialen Muster** und einer interdigestiven oder **Nüchternmotilität** unterschieden. Letztere soll den Darm in Phasen längerer Nahrungskarenz von Speiseresten und abgeschilferten Darmepithelen reinigen und eine bakterielle Überwucherung verhindern.

Die interdigestive Motilität läuft stereotyp in 3 Phasen ab, die als **migrierender Motorkomplex** („migrating motor complex“, MMC) bezeichnet werden. Die Phase I des MMC dauert etwa 10–15 min an und zeichnet sich durch eine fast vollständige motorische Ruhe aus. Phase II ist mit einer Dauer von 50–80 min die längste und besteht aus irregulären, meist nichtpropagierenden, segmentalen Kontraktionen. Die Phase III bewirkt die eigentliche reinigende Funktion mit propulsiven, hochamplitudigen Kontraktionen, die im Magen oder Duodenum beginnen und mit einer Geschwindigkeit von 3–10 cm/min zum Ileum wandern. Diese Phase III setzt ein intaktes ENS voraus und wird durch Motilinsekretion stimuliert. Innerhalb weniger Minuten nach Beginn einer Mahlzeit wird der MMC unterbrochen und von den irregulären Kontraktionen der digestiven Peristaltik abgelöst. Manometrisch ähnelt das digestive Muster der Phase II des MMC, mit der Ausnahme, dass postprandial propagierende, stärkere Kontraktionen dominieren.

Das völlige Fehlen der Phase III der MMC bei der gastroduodenalen Manometrie weist auf eine **neuropathische Störung** hin. Bei einer Myopathie kann das Muster eines MMC manometrisch noch ausgemacht werden, die Amplituden sind jedoch viel geringer. Bei stark dilatiertem Darm kann jedoch die Druckübertragung auf die Manometriesonde fehlen und auch bei Vorliegen einer Myopathie eine Neuropathie vorgetäuscht werden. Die Stimulation eines MMC lässt sich durch die i.v. Gabe von Erythromycin als Motilinagonist imitieren.

Dickdarm mit Anorektum

Die Aufgabe des Kolons besteht darin, den in das Zökum eintretenden flüssigen Stuhl (bei Erwachsenen etwa 2 l/Tag) im Laufe der Kolonpassage durch **Entzug von Wasser und Salzen** einzudicken und auf ein Stuhlvolumen von etwa 100 g zu reduzieren. Das Kolon hat aber durch Metabolisierung von nicht im Dünndarm resorbierten Nähr- und Faserstoffen noch eine große Reservekapazität zur Aufnahme von Kalorien. Bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom konnte so ein Rescue von bis zu 1.200 Kcal pro Tag nachgewiesen werden. Segmentale Kolonbewegungen („low-amplitude propagated contractions“, LAPC) durchmischen den Inhalt immer wieder und ermöglichen so einen maximal langen Kontakt mit der Schleimhaut. Mehrmals am Tag befördern hochamplitudige, propagierende Kontraktionen (HAPC) den Stuhl über größere Abschnitte nach distal. Erreicht der Stuhl das Rektum,

wird durch intramural geschaltete Reflexkreise eine Relaxation des inneren Schließmuskels ausgelöst. Kleine Mengen Stuhl oder auch Gas kommen mit den Rezeptoren der Anokutanhaut in Kontakt. Nach Meldung über afferente Bahnen an das Zentralnervensystem kann dann die willentliche Entscheidung getroffen werden, Gas oder Stuhl zu entleeren oder durch aktive Kontraktion des äußeren Schließmuskels den Darminhalt zurückzuhalten. Die Stuhlsäule wird dann aus dem Rektum in das untere Sigma zurücktransportiert, bis erneute Kontraktionen sie wieder in das Rektum befördern, was erneut ein Stuhldranggefühl auslöst. Der Erwerb von Kontinenz für Stuhl und Gas setzt also ein fein abgestimmtes Spiel von Kolonmotilität, Sphinkterapparat, Beckenbodenmuskulatur, Sensibilität der Analschleimhaut und kognitiven Prozessen voraus.

4.4 Immunsystem der Darmmukosa

K.-P. Zimmer

Der Gastrointestinaltrakt vertritt mit einer Oberfläche von 200–300 m² (beim Erwachsenen) unter den „Außenposten“ des Immunsystems im Vergleich zur Haut (2 m²) und zur Lunge (100–140 m²) die größte Oberfläche. Er weist die größte Ansammlung von Immunzellen des mukosaassoziierten Lymphgewebes („mucosa-associated lymphoid tissue“, MALT) auf und enthält etwa 80 % aller immunglobulinproduzierenden Zellen sowie ungefähr 10 % sämtlicher Lymphozyten. Paul Ehrlich (1854–1915) hat 1892 bei der Begründung der pädiatrischen Immunologie den Transfer von (protektiven) maternalen Antikörpern über die Muttermilch durch die Mukosa in die Zirkulation des Neugeborenen beschrieben. Inzwischen wird die Komplexität der antiinfektiösen, entzündlichen und allergischen Funktionen des mukösen Immunsystems auf molekularer Ebene analysiert. Das muköse Immunsystem des Darms bildet mit dem retikuloendothelialen System der Leber und der Milz eine funktionelle Einheit. Es steht eng mit dem „little brain“ und dem hormonellen System in Verbindung (Neuroendokrinoimmunologie). Neben den Immunzellen der Lamina propria sind die Enterozyten zusätzlich zu ihrer resorptiven und digestiven Funktion an Immunreaktionen der Darmmukosa beteiligt. Im „Crosstalk“ zwischen Darmepithel und Zellen der Lamina propria spiegeln sich funktionelle Einflüsse des „milieu extérieur“ (Nahrung, bakterielle Flora) und des endogenen Immunsystems wider.

4.4.1 Angeborene („innate“) Immunität

Die angeborene Immunität ist evolutionär älter als die adaptive und besteht aus **unspezifischen Reaktionen**, z. B. Phagozytose durch Makrophagen und Granulozyten oder Komplementaktivierung mit direkter Zerstörung von Pathogenen oder Koaktivierung der Phagozytose. Zu ihr zählt auch die Aktivität der „natürlichen Killerzellen“ (NK-Zellen), die bei der Bekämpfung von Tumorzellen und Viren beteiligt sowie durch Interleukin 15 und Interferon stimulierbar sind.

4.4.2 Adaptive Immunität

Die adaptive Immunität zeichnet sich durch **spezifische Immunreaktionen** aus, die humoraler oder zellulärer (T-Lymphozyten mit Gedächtnisfunktion) Natur sein können. Auch die Phagozytose von Pathogenen, die mit Immunglobulin G (IgG) beladen sind, und die Funktion komplementbindender Antikörper werden ihr zugerechnet.

4.4.3 Ontogenie des intestinalen Immunsystems

Die angeborene Immunität wird bereits früh in der Embryonalentwicklung angelegt sowie im Weiteren durch die Interaktion von einwandernden hämatopoetischen Zellen, intestinalen Epithelzellen, Stromazellen und Amnionflüssigkeit geprägt.

➤ Die adaptive Immunität inklusive der oralen Toleranz wird postnatal durch Muttermilch, Nahrungsmittelantigene und bakterielle Darmbesiedlung wesentlich gefördert.

Für den Aufbau der **sekundären Lymphorgane** des Gastrointestinaltrakts (Lymphfollikel) ist der Crosstalk zwischen hämatopoetischen Zellen sowie VCAM-1- und ICAM-1-positiven Stromazellen (ab der 11. Schwangerschaftswoche) entscheidend (ICAM-1: interzelluläres Adhäsionsmolekül 1; VCAM1: vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1). An der embryonalen Entwicklung der **Peyer-Plaques** sind Zytokine wie das Lymphotoxin $LT\alpha$, β_2 , Interleukin 7 und der Chemokinrezeptor CCR6 beteiligt. Bereits zu Beginn des 3. Trimenons sind 50 Peyer-Plaques ausgebildet (zum Vergleich: 100 bei der Geburt und 250 in der Pubertät). Keimzentren entstehen allerdings erst postnatal – nach Stimulation durch Antigene, z. B. aus der Nahrung. Das Chemokin CCL20 wird bereits fetal im menschlichen Darmepithel exprimiert und sorgt für die Rekrutierung von unreifen dendritischen Zellen in die subepitheliale Region. Die Entwicklung der **B-Lymphozyten** beginnt in der fetalen Leber, bevor sie im Knochenmark weiterläuft. Die B-Lymphozyten exprimieren zunächst IgM, dann IgD und schließlich eine der IgG-Subklassen IgG_1 bis IgG_4 oder eine der IgA-Subklassen IgA_1 oder IgA_2 .

Nachweis verschiedener Abläufe und Strukturen im fetalen Gastrointestinaltrakt

- Entstehung des Darmrohrs: ab der 4. Schwangerschaftswoche (SSW)
- Differenzierung organspezifischer Zelltypen: ab der 12. SSW
- Entwicklung des Darmepithels:
 - Erste epitheliale Strukturen (Becherzellen, enterochromaffine Zellen): ab der 8.–9. SSW

- Polarisierung des Epithels und der Zonula occludens (intestinale Barriere) – apikale Hydrolasen und Transporter, basolaterale Integrine: ab der 10. SSW
- Krypten: ab der 12. SSW
- Mucin 2 (Becherzellen): ab der 12. SSW
- Paneth-Zellen (Defensine): ab der 13. SSW
- M-Zellen: ab der 17. SSW
- Lysozym, Tumor-Nekrose-Faktor α : ab der 20. SSW
- Entwicklung der Immunzellen:
 - Sekretorische Komponente, J-Kette: ab der 4. SSW
 - HLA-DR⁺-CD4⁺-Lymphozyten: ab der 11. SSW
 - Beginn des Aufbaus von Peyer-Plaques (VCAM-1, ICAM-1): ab der 11. SSW
 - Lymphoide Zellen – Anhäufungen, intraepithelial, Lamina propria: ab der 12. SSW
 - CD3⁺-T- und CD19⁺-B-Lymphozyten: ab der 16. SSW
 - Neonataler Fc-Rezeptor: ab der 18. SSW
 - Anlagen von Peyer-Plaques (Follikel mit B-Lymphozyten, dendritischen Zellen und T-Lymphozyten): ab der 19. SSW
 - Reife B-Lymphozyten, T-Lymphozyten (Kompartimentbildung in Peyer-Plaques, Keimzentren): ab der Geburt

Interleukin 8 (IL-8), stimuliert durch Lipopolysaccharide, und IL-1 werden bereits pränatal synthetisiert und tragen zu der übermäßigen Reaktion fetaler Enterozyten gegenüber Toll-like-Rezeptor-Liganden bei. Die **intestinale Permeabilität** ist beim Neugeborenen noch gesteigert; mit zunehmendem Alter des Säuglings wird die Zonula occludens für Makromoleküle weniger durchgängig.

Bereits pränatal wird über die **Amnionflüssigkeit** epigenetisch Einfluss auf die Entwicklung des intestinalen Immunsystems genommen. Fetales Schlucken ist ab der 16. Schwangerschaftswoche nachweisbar. Siebzig Prozent des täglichen Proteinumsatzes in der Amnionflüssigkeit finden im Gastrointestinaltrakt statt. Postnatal kompensieren Muttermilch und bakterielle Besiedlung (s. unten) des Darms die sekretorische, absorptive und immunregulatorische Unreife der Darmmukosa des jungen Säuglings.

Immunologisch relevante Substanzen in Amnionflüssigkeit und Muttermilch

- Amnionflüssigkeit:
 - IgG (ab 12. SSW)
 - Zytokine: IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, Tumor-Nekrose-Faktor α (ab 26. SSW)
 - Rezeptoren (löslich): sCD14
 - Wachstumsfaktoren: „insulin-like growth factor I“ (IGF-I), IGF-II, „granulocytes-colony stimulating factor“ (G-CSF), „transforming growth factor β “ (TGF- β)
- Muttermilch:
 - Zytokine: IL-8, IL-10

- Rezeptoren (löslich): sCD14, sTLR2
- Laktoferrin
- Lysozym
- Sekretorisches IgA
- Muzin 1
- Wachstumsfaktoren: „epidermal growth factor“ (EGF), TGF- β , Kortisol, Polyamine

Hinweise auf eine pränatale **allergische Sensibilisierung** sind:

- niedrige Spiegel von sCD14 (LPS-Rezeptor auf Monozyten), TGF- β und IgA in Amnionflüssigkeit und Muttermilch;
- hohe IgE-Werte im Nabelschnurblut.

4.4.4 Zellen des intestinalen Immunsystems

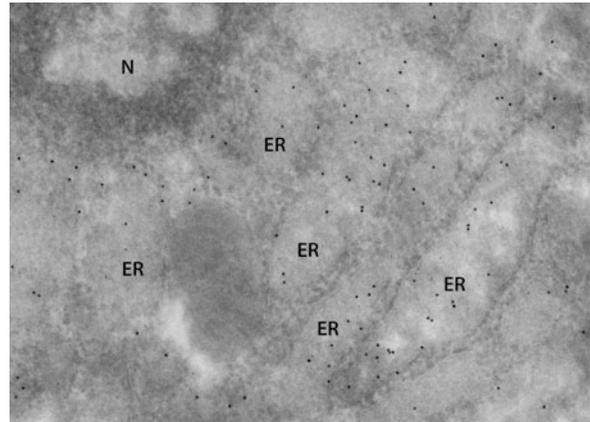
B-Lymphozyten (Plasmazellen)

Der Anteil von immunoglobulinproduzierenden Zellen steigt vom Magen (74 %) über den Dünndarm (80 %) bis zum Kolon (90 %) an. Im Vordergrund steht die Synthese von **sekretorischem IgA** (Abb. 4.5), insbesondere von IgA₂; die Bildung von IgA₁ überwiegt im Antrum. Antigen-spezifische T-Lymphozyten veranlassen die Isotypumstellung zwischen IgG, IgE und IgA durch zellulären Kontakt mit CD40-Liganden unter dem Einfluss von Zytokinen wie z. B. TGF- β , das selektiv IgA induziert.

T-Lymphozyten

Th1-Lymphozyten induzieren und verstärken die Entzündungsreaktion inklusive Steigerung der Expression des MHC („major histocompatibility complex“, Haupthistokompatibilitätskomplex). **Th2-Lymphozyten** stimulieren die Antikörperproduktion durch B-Lymphozyten und inhibieren die Th1-Immunreaktion. Umgekehrt hemmt eine überschießende Th1-Reaktion die Aktivierung von B-Lymphozyten. Die Hypersensitivität vom verzögerten Typ und die Abstoßung von Transplantaten werden von zytotoxischen Th1-Lymphozyten vermittelt. Th1- und Th2-Reaktion setzen sich aus einem charakteristischen Zytokinausschüttungsmuster (s. unten) zusammen.

Die ontogenetisch älteren $\gamma\delta$ -T-Zell-Rezeptor-(TCR-) Lymphozyten stellen 10 % der T-Lymphozyten im Darmepithel dar. Die Expression von $\gamma\delta$ -Rezeptoren erfolgt im Gegensatz zu derjenigen der $\alpha\beta$ -Rezeptoren unabhängig von Antigenkontakt. **Intraepitheliale Lymphozyten (IEL)** exprimieren im Gegensatz zu Lymphozyten der Lamina propria neben CD8 (80 % der IEL) sowohl $\alpha\beta$ - als auch $\gamma\delta$ -T-Zell-Rezeptoren (je 50 % der IEL). Sie werden mit Hilfe ihres $\alpha\beta$ -Integrins (CD103) und des E-Cadherins der basolateralen Membran von Enterozyten im Darmepithel verankert. CD8-positive IEL produzieren Interferon γ (INF- γ) und IL-5, $\gamma\delta$ -positive IEL zusätzlich Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) und TGF- β . IEL weisen eine starke zytotoxische Aktivität auf,



■ **Abb. 4.5** Plasmazelle der Lamina propria, die IgA (schwarze Punkte) im endoplasmatischen Retikulum (ER) produziert

wobei eine CD8- und eine CD4-vermittelte Suppressoraktivität nachweisbar sind. Sie sollen an der infektiösen Abwehr, dem Abräumen von Epithelzellen, der Produktion von trophischen Faktoren für Enterozyten sowie der Regulation der zellulären und humoralen Immunantworten der Mukosa beteiligt sein.

- **Der Normwert für CD3-markierte IEL liegt im Duodenum bei <20 IEL / 100 Enterozyten, im oberen Jejunum etwas höher. Pathologisch sind Werte von >30 IEL / 100 Enterozyten bei mindestens 300 ausgezählten Enterozyten. Die Zahl der IEL ist bei vielen infektiösen und entzündlichen Erkrankungen (Zöliakie) der Darmmukosa erhöht.**

Dendritische Zellen (Makrophagen)

Die dendritischen Zellen werden als Makrophagen der intestinalen Mukosa von Zytokinen, Liganden (IgG, Lipopolysaccharide) oder löslichen Mediatoren (Komplementfaktor C5a) aktiviert. Dabei setzen sie TNF- α , IL-1, IL-6 oder andere Zytokine (Monokine) frei. Sie spielen im **Abwehrkampf** gegenüber Pathogenen und bei der **Entzündungsreaktion** der Mukosa mit ihrem Potenzial zur Antigenprozessierung und -präsentierung sowie zur Phagozytose eine zentrale Rolle. Die Expression von CD14 (Lipopolysaccharidrezeptor), CD11b (Komplementrezeptor) und CD16 (IgG-Rezeptor) sowie die Phagozytose sind bei intestinalen Makrophagen im Gegensatz zu Monozyten im Blut vermindert.

Granulozyten

Chemokine (Anaphylotoxin, Komplementfaktoren C3a und C5a), von Th1-Lymphozyten freigesetzte Zytokine (IL-2, IFN- γ , TNF) und Faktoren von Mastzellen (Kallikrein) stimulieren Granulozyten, **Adhäsionsmoleküle** (L-Selektin, leukozytenfunktionsassoziiertes Antigen 1 – LFA-1, granulozytärer Komplementrezeptor Mac-1) zu exprimieren, so dass sie das Kapillargefäß in einem komplexen Geschehen („rolling“ und „sticking“) verlassen können, um in der Lamina propria an einer Entzündungsreaktion oder Phagozytose teilzunehmen.

Neutrophile Granulozyten und Makrophagen verfügen über „Respiratory-burst-Aktivität“ und können reaktive Sauerstoffverbindungen (H_2O_2) bilden, so dass Bakterien und Pilze intrazellulär abgetötet werden. Beim Defekt der NADPH-Oxidase (septische Granulomatose) fehlt diese Fähigkeit.

Mastzellen

Etwa 2–5 % der mononukleären Zellen der Lamina propria sind Mastzellen. Sie grenzen oft an Nervenfortsätze und werden durch **Neuropeptide** (Substanz P) oder **IgE** aktiviert; Letzteres bindet an IgE-Fc-Rezeptoren der Mastzelloberfläche. Nach Aktivierung im Rahmen von allergischen Reaktionen oder einer Wurminfektion setzt die Mastzelle Histamin, Serotonin, Proteasen, Prostaglandine (PGD_2) und Leukotriene (LTC_4) frei. Sie steigert damit die epitheliale Chlorid- und Wassersekretion, die Permeabilität der Schleimhaut, die Becherzellsekretion, die Vasodilatation und die intestinale Motilität. Mastzellen binden auch aktiviertes Komplement (Faktoren C3a und C5a) und besitzen Rezeptoren für IL-3.

Eosinophile Leukozyten

Eosinophile Leukozyten sezernieren nach Aktivierung Prostaglandine, Leukotriene, eosinophile Peroxidase, „major basic protein“ und „eosinophilic cationic protein“, die in ihren Granula gespeichert sind. Sie besitzen Rezeptoren für IgE. Das Chemokin Eotaxin 1, das durch Interleukin 4 in Enterozyten induziert wird, bindet an den Chemokinrezeptor CCR3 auf Eosinophilen und unterstützt damit deren Rekrutierung aus der Zirkulation in die Darmmukosa. Auch β_7 -Integrin beteiligt sich an der Einwanderung („homing“) von Eosinophilen in den Dünndarm.

Eosinophile sind bei vielen **entzündlichen und infektiösen Reaktionen** im Gewebe vermehrt anzutreffen, vor allem jedoch bei parasitärem Befall, allergischer Erkrankung (inklusive eosinophile Gastroenteritis und Ösophagitis), bronchopulmonaler Aspergillose, Hyper-IgE-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom sowie Reaktionen auf Medikamente und Toxine.

➤ **Im Blut repräsentieren Eosinophile 1–3 % der Leukozyten (absolut: <350 Zellen/mm³). Von einer Gewebeeosinophilie spricht man, wenn die Eosinophile im Antrum bei >5, im Duodenum bei >15 und im Rektosigmoid bei >10/mikroskopisches Gesichtsfeld von 400-facher Vergrößerung liegt.**

Darmepithelzellen

Enterozyten sind nicht nur für die Resorption von Nährstoffen und deren intraluminalen Verdauung, z. B. durch Disaccharidasen zuständig, sondern erfüllen mit ihrer Fähigkeit zur Antigenprozessierung und -präsentierung wie auch mit der Bildung zahlreicher immunologisch aktiver Proteine wichtige **immunologische Funktionen** im Rahmen des Crosstalk mit Lymphozyten und Makrophagen der Lamina propria sowie bei der Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere. Bei der Regulation der meisten dieser Moleküle ist der Transkriptionsfaktor NF κ B involviert.

Von Enterozyten produzierte immunologische Wirkstoffe

- CD1d und MICA/B (HLA-Klasse-I-ähnliche Antigene)
- MHC-Proteine der Klasse II (überwiegend HLA-DR-Antigene, weniger HLA-DQ-Antigene)
- Kostimulatorische Moleküle: LFA-3, gp180, B7.2, Bp50
- Rezeptoren für IgA/IgM (Poly-Ig-R), IgG (FcRn), dendritisches Zellrezeptorantigen 205 und Monosialogangliosid 1 (Rezeptor für Choleraantigen B)
- Defensine
- Bakterizide (Lysozym)
- Multidrug-resistance-Glykoprotein 1a (MDR-1a)
- Zytokine: IL-7, epitheliales neutrophilenaktivierendes Protein 78 (ENA-78), TGF- β
- Chemokine: Eotaxin 1, IL-8, IP-10, Mig, I-TAC, MIP-3 α
- Adhäsionsmoleküle: E-Cadherin, ICAM-1
- LPS-bindende Proteine: Toll-like-Rezeptor 4 (TLR-4), „nucleotid oligodimerisation domain 2“ (NOD2; intrazellulär)
- Muzine: MUC2, MUC5AC/MUC5B, MUC3 (Glykokalyx)
- Trefoil-(TFF)-Peptide

Vom Darmepithel sezernierte Chemokine – IL-8, „monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), „macrophage inflammatory protein α “ (MIP α) und MIP β – regulieren die Bewegungsrichtung der in der Lamina propria vorhandenen Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten.

Becherzellen nehmen mit der Sekretion von Muzin (MUC2) an der Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere teil. **Paneth-Zellen** in den Krypten sezernieren α -Defensine (Cryptin, Defensine 5 und 6, TNF- α) zusammen mit Lysozym und Phospholipase A_2 .

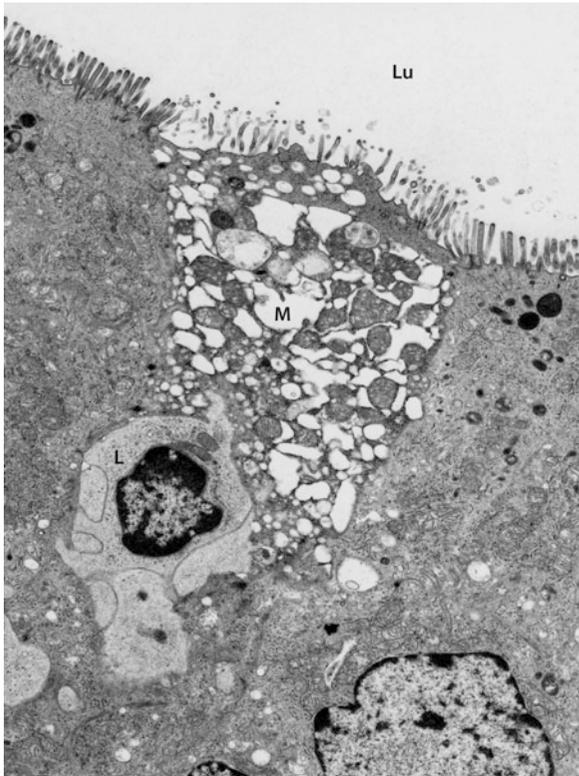
Rezeptoren der Enterozyten stellen den Kontakt zur bakteriellen Flora her und vermitteln darüber wesentliche Einflüsse (inklusive Reifung) auf das intestinale Immunsystem. Auch über die Resorption von Nährstoffen bzw. Antigenen werden Immunreaktionen der Mukosa moduliert.

Zellen der Peyer-Plaques

Diese Lymphfollikel, die am stärksten im terminalen Ileum ausgebildet sind, übernehmen die kontrollierte Aufnahme von Antigenen sowie die Aktivierung von naiven B- und T-Lymphozyten. Das follikelassoziierte Epithel enthält **M-Zellen**, die Pathogene (HIV, Reoviren, Vibrio cholerae, Shigellen) binden und deren Antigene zu dendritischen Zellen und Lymphozyten der Lamina propria transzytieren, die an die basale Membran der M-Zellen grenzen (■ Abb. 4.6).

Darmflora

Neben 10^{12} Bakterien auf der Haut und 10^{10} im Mund sind 10^{14} Bakterien im Gastrointestinaltrakt des Menschen vorhanden. Magen und Duodenum enthalten $<10^2$ – 10^3 Bakterien/ml. Im proximalen Dünndarm befinden sich wenige, überwiegend aerobe, grampositive Bakterien (Lactobacilli, Streptokokken, Neisserien) in einer Konzentration von 10^5 –



■ **Abb. 4.6** M-Zelle (M) des Darmepithels, die basal an einen Lymphozyten (L) grenzt. Lu Lumen

10^7 /ml. Im distalen Dünndarm treten anaerobe Bakterien (*Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, *Bifidobacterium*) zum Erregerspektrum des Dünndarms bei einer gesamten Bakterienkonzentration von 10^8 – 10^9 /ml hinzu. Im Kolon steigt diese Konzentration bis auf 10^{11} /ml, mit weiteren anaeroben Bakterien (Clostridien).

Funktionen der Darmflora

- Bildung von Vitaminen (Vitamine B₁₂ und K)
- Kompetitive Blockade von Bindungsstellen für Pathogene (Salmonellen)
- Produktion antimikrobiell aktiver Substanzen (Bakterizine), z. B. durch Milchsäurebakterien
- Entwicklung (Reifung) des Immunsystems des Säuglings
- Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase (Barrierefunktion)
- Modulation der Expression von Genen für intestinale Barriere (spr2a), Angiogenese (Angiogenin 3), Motilität und Immunsystem (Poly-Ig-Rezeptor)
- Herstellung von Antikörpern, die mit Pathogenen der normalen Flora kreuzreagieren

Das Neugeborene kommt mit einem sterilen Darm zur Welt. Die **postnatale Kolonisierung** des Darms trägt wesentlich zur

Reifung des intestinalen Immunsystems (Peyer-Plaques) bei. Sie bewirkt die Expression von MHC-Proteinen der Klasse II durch Enterozyten, welche unter keimfreien Bedingungen nicht zustande kommt. Es gibt Hinweise darauf, dass die probiotische Behandlung, die bereits pränatal bei der Mutter beginnen kann, für die Prävention allergischer Erkrankungen im Sinne der „Hygienetheorie“ von Bedeutung ist.

4.4.5 Moleküle des intestinalen Immunsystems

Zytokine

Zytokine werden von dendritischen Zellen (Monokine), Lymphozyten (Lymphokine), mesenchymalen Zellen, Endothelzellen und teilweise auch Enterozyten produziert. Zu den **Th1-Zytokinen** gehören IFN- γ , TNF- α und IL-2. Sie sind an der Abwehr intrazellulärer Infektionen und an entzündlichen Reaktionen beteiligt (Zöliakie, M. Crohn). **Th2-Zytokine** sind IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 und IL-10. Sie aktivieren B-Lymphozyten (IL-4, IL-5), induzieren Wachstum und Differenzierung von T-Lymphozyten und hämatopoetischen Zellen (IL-6), bekämpfen Parasiten, tragen zur Produktion von Antikörpern inklusive IgE bei und dominieren bei der Colitis ulcerosa. Während Th1-Zytokine die Darmmotilität herabsetzen, wird diese durch Th2-Zytokine gesteigert. Man unterscheidet ferner **proinflammatorische** (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12/IL-18, IL-4, IFN- γ) und **antiinflammatorische Zytokine** (IL-10, TGF- β , IL-1Ra, IL-13, PGE₂, PGJ₂), die sich in Balance befinden, um zwischen Toleranz und Sensibilisierung einen Ausgleich herzustellen. Darmbakterien können proinflammatorische Zytokine (TNF- α , IL-8) von Makrophagen und Epithelzellen induzieren. Bakterien der intestinalen Flora stimulieren ferner die Bildung von IL-17 durch T-Lymphozyten der Lamina propria. IL-15 ist für die Reifung von NK-Zellen erforderlich.

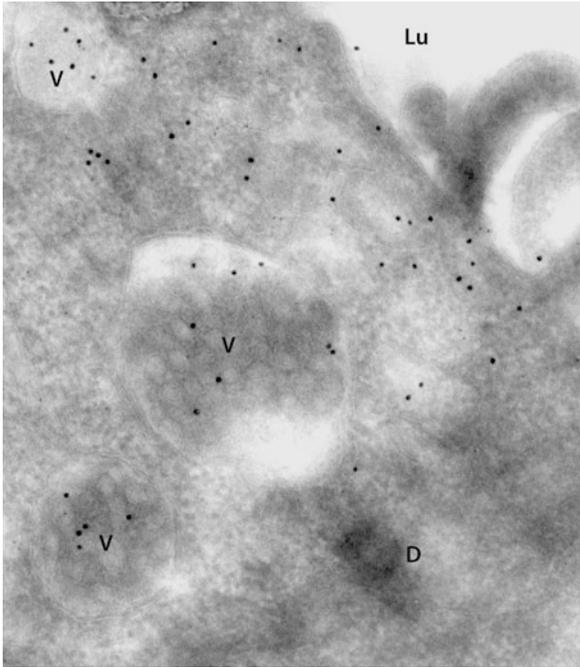
MHC-Proteine (HLA-Antigene)

Diese Proteine sind für die Antigenpräsentierung, die Antikörperbildung und die zytotoxische Aktivität von essenzieller Bedeutung. MHC-Proteine der Klasse I, die sich auf allen (kernhaltigen) Zellen des Organismus befinden und für die Toleranz gegenüber körpereigenen Proteinen verantwortlich sind, stimulieren z. B. nach viraler Infektion bzw. endogener Antigenpräsentierung CD8-positive (zytotoxische) T-Lymphozyten.

MHC-Proteine der Klasse II, die an CD4-positive T-Lymphozyten (T-Helferzellen) binden, sind durch Nahrungsmittelantigene (z. B. Gliadin) oder auch durch das Autoantigen der Zöliakie, die Gewebetransglutaminase 2, in dendritischen Zellen, den professionell antigenpräsentierenden Zellen, aber auch in Enterozyten induzierbar. Bakterielle Antigene bewirken ebenfalls eine Steigerung der MHC-II-Expression, z. B. im Rahmen der bakteriellen Darmbesiedlung des Säuglings.

Immunglobulin A (IgA)

Die Plasmazellen der Lamina propria produzieren zu zwei Drittel **dimeres IgA** (insgesamt 66 mg IgA/kg KG/Tag bei



■ **Abb. 4.7** IgA wird von Enterozyten an der basolateralen Membran aufgenommen und vesikulär (V) über den Poly-Ig-Rezeptor zur apikalen Membran und zum Darmlumen (Lu) transportiert. D Desmosom

einer Halbwertszeit von 5–6 Tagen), das über die J-Kette kovalent gebunden ist und zu 25–50 % IgA₂ entspricht. IgA₂ ist resistenter gegenüber bakteriellen Proteasen als IgA₁. Im Knochenmark, in der Milz und in den Lymphknoten werden täglich 20 mg monomeres IgA/kg KG gebildet, das zu 15 % IgA₂ darstellt. Im Gegensatz dazu werden täglich nur 7,9 mg IgM/kg KG und 34 mg IgG/kg KG gebildet; Letzteres hat allerdings eine Halbwertszeit von 20–23 Tagen.

Dimeres IgA wird vom Poly-Ig-Rezeptor an der basolateralen Membran von Enterozyten gebunden und transzytotisch in das Darmlumen befördert (■ Abb. 4.7), wobei der extrazelluläre Teil dieses Rezeptors, die **sekretorische Komponente**, an das dimere IgA gebunden bleibt, um die Proteolyse des sekretorischen IgA (sIgA) zu verhindern. IgA stellt das wichtigste Immunglobulin in den Sekreten der Mukosa dar. Es erreicht im Kolostrum besonders hohe Konzentrationen (■ Tab. 4.2). Das IgA der Muttermilch stammt hauptsächlich aus Plasmazellen der Brustdrüse, deren Vorläufer sich mit intestinalen Pathogenen der Mutter auseinandersetzen.

Sekretorisches IgA ist polymer und kann große Antigene mit multiplen Epitopen binden. Es verhindert das Andocken von Viren, Bakterien und Toxinen an Mukosazellen. Komplexe von sekretorischem IgA und Antigen können im intestinalen Schleim mit Hilfe der Darmperistaltik leichter eliminiert werden. Das sekretorische IgA übernimmt bei der Abwehr von Bakterien (wie Salmonellen, *Vibrio cholerae*) und Viren (z. B. Poliovirus) eine wichtige Funktion. In der Leber wird polymeres IgA aufgrund des fehlenden Poly-Ig-Rezeptors nicht effizient von der Zirkulation in die Gallenwege transportiert, so dass die Konzentration dort nur etwa 7,7 mg/dl beträgt.

■ **Tab. 4.2** Immunglobulin-(Ig-)Spiegel gesunder Erwachsener (in mg/dl)

Körperflüssigkeit	IgA	IgM	IgG
Serum	328	132	1230
Kolostrum	1234	61	10
Muttermilch	47–99	14–34	5–8
Nasensekret	84	–	30
Duodenales Sekret	31	21	10
Kolonsekret	83	–	86

IgE, IgG und IgD sind unter nichtentzündlichen Bedingungen nur in Spuren im Darmsekret vorhanden; die passive Diffusion („Lecken“) dieser Immunglobuline durch das Darmepithel nimmt unter entzündlichen Bedingungen zu. IgE wird schnell im Darmsekret degradiert. Trotzdem ist IgE, das Bestandteil von Makrophagen, Mastzellen und Blutplättchen ist, an der Abwehr von Parasiten und an allergischen Reaktionen der Darmmukosa beteiligt.

Komplement

Die Komplementaktivierung trägt zur Lyse von Mikroorganismen bei, und Komplement opsonisiert Pathogene und Immunkomplexe, so dass diese effektiver über Fc- oder C3b-Rezeptoren von Makrophagen phagozytiert werden. Die meisten Komplementfaktoren werden von Makrophagen der Leber synthetisiert. **Komplement C5a** ist ein chemotaktischer Faktor für Granulozyten. Die **Komplementfaktoren C3a und C5a** befinden sich auf Mastzellen und vermitteln aus ihnen die Freisetzung von Histamin, Leukotrien B₄ und TNF- α .

Rezeptoren

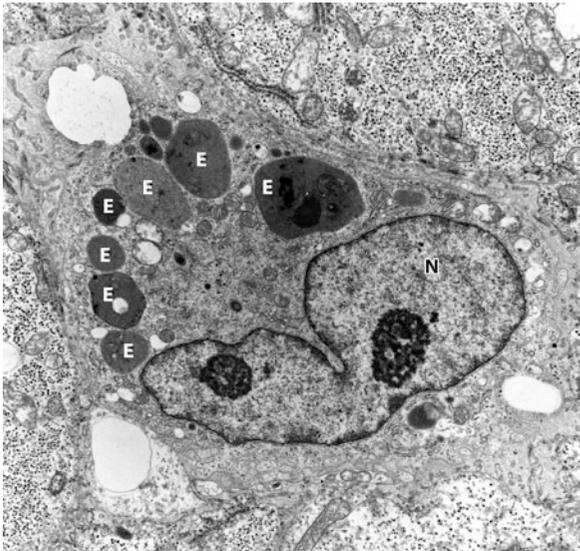
Es gibt im intestinalen Immunsystem eine Reihe von Rezeptoren, über die Liganden immunologische Funktionen steuern, z. B. Rezeptoren für bakterielle Antigene (LPS), Interleukine, Interferone, Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF- α), Immunglobuline (FcRn), Chemokine, Wachstumsfaktoren (TGF- β), Tyrosinkinasen (zur Signaltransduktion) und andere.

CD3 vermittelt als Bestandteil des T-Zell-Rezeptors das Antigenerkennungssignal in das Zellinnere. Akzessorische Moleküle (LFA-1, CD2, CD4 und CD8), die mit Rezeptoren (ICAM-1, LFA-3) auf antigenpräsentierenden Zellen reagieren, verstärken die Bindung des Lymphozyten an den MHC-Antigen-Komplex. Dabei reagieren CD4-positive Helfer-T-Lymphozyten mit MHC-Proteinen der Klasse II und CD8-positive zytotoxische T-Lymphozyten mit MHC-Proteinen der Klasse I.

4.4.6 Mechanismen des intestinalen Immunsystems

Antigenprozessierung und -präsentierung

Bei der **exogenen Antigenpräsentierung** werden Antigene (von Bakterien und Viren oder Nahrungsmittelantigenen) vom



■ **Abb. 4.8** Kupfer-Zelle der Leber mit phagozytierten Erythrozyten (E), N Nukleus

Darmlumen aus von antigenpräsentierenden Zellen (dendritische Zellen, Kupfer-Zellen, Enterozyten) aufgenommen (■ Abb. 4.8), in deren lysosomalem Kompartiment prozessiert bzw. verdaut, mit MHC-Proteinen der Klasse II assoziiert und von dort zurück an die Zelloberfläche gebracht, um dort von CD4-positiven Lymphozyten als Komplex erkannt zu werden.

Die Aufnahme von exogenen Antigenen in das Zytosol antigenpräsentierender Zellen und die anschließende Assoziation mit MHC-Proteinen der Klasse I bezeichnet man als **Kreuzpräsentierung**.

Endogene Antigene wie z. B. in der Wirtszelle neu synthetisierte virale Antigene werden bei der **endogenen Antigenpräsentierung** bereits im endoplasmatischen Retikulum der infizierten Körperzelle gebunden und von dort an die Zelloberfläche transportiert, wo sie CD8-positive Lymphozyten stimulieren.

Apoptose

Mit dem programmierten Zelltod wird die **homöostatische Regulation verschiedener Zellpopulationen** aktiv gesteuert. Bei der chronischen Darmentzündung ist die Apoptose unterschiedlich ausgeprägt. Bei der Colitis ulcerosa ist die Apoptose des Darmepithels – ebenso wie bei der Zöliakie – gesteigert. Die Monozyten und Lymphozyten zeigen bei M. Crohn eine verminderte Apoptoseaktivität, die durch Anti-TNF- α -Antikörper und Sulfasalazinmedikation gesteigert wird. Bei der Zöliakie liegt eine verminderte Apoptoserate der intraepithelialen Lymphozyten vor – im Gegensatz zu den Lymphozyten der Lamina propria und des peripheren Blutes. Möglicherweise hängt die verminderte Apoptoseaktivität mit dem erhöhten Malignomrisiko bei M. Crohn und Zöliakie zusammen.

Intestinale Barriere

Die intestinale Barriere setzt sich aus zahlreichen nichtimmunologischen und immunologischen **Abwehrfaktoren** zusam-

men. Sie ist beim Neugeborenen noch wenig ausgebildet, so dass die Permeabilität für Makromoleküle physiologisch und besonders unter entzündlichen Bedingungen erhöht ist.

Bestandteile der intestinalen Barriere

- Bakterizide Stoffe: Lysozym (aus Paneth-Zellen)
- Enzyme zum Abbau von nutritiven oder infektiösen Antigenen (Pepsin, Trypsin, Amylase und andere)
- Glykokalyx (bestehend aus kohlenhydratreichen Muzinen)
- Zonula occludens (Durchmesser von 5 nm, durchlässig für Peptide mit einem Molekulargewicht von <5,5 kD)
- Muzine: MUC2 in Becherzellen, MUC5AC und MUC5B im Magenepithel, MUC3 im Dünndarmepithel
- Darmmotilität: glatte Muskulatur, Innervation
- Laktoferrin und Calprotectin (von Granulozyten)
- IgA (IgG)
- Mastzellen, Eosinophile, intraepitheliale Lymphozyten
- Dendritische Zellen und Granulozyten für die Phagozytose
- Retikuloendotheliales System
- Darmflora

Orale Toleranz

Die antigenspezifische **Abschwächung einer Immunreaktion** ist ein aktiver Vorgang in der Darmmukosa, der insbesondere im Säuglingsalter im Rahmen der Auseinandersetzung mit der Darmflora und Nahrungsmittelproteinen essenziell ist, um überschießende toxische bzw. allergische Reaktionen zu verhindern. Ohne MHC-Proteine der Klasse II und CD4-Moleküle kann der Organismus keinen Toleranzmechanismus entwickeln. Bei der Entstehung der oralen Toleranz, für die bereits kleine Antigenmengen ausreichen, stehen regulatorische T-Lymphozyten, γ -/ δ -TCR-positive Lymphozyten sowie die Zytokine TGF- β , IL-4 und IL-10 im Mittelpunkt. Möglicherweise ist die antigenpräsentierende Funktion von Enterozyten modulierend an der Induktion der oralen Toleranz beteiligt. Therapeutisch könnte dieser Toleranzmechanismus für die Behandlung von Allergien, Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßungen genutzt werden.

Neuroendokrinoimmunologie der Mukosa

Die Verknüpfung des intestinalen Immunsystems mit dem **neurohormonalen System** zeigt sich nicht nur klinisch bei Nahrungsmittelallergien oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (insbesondere Colitis ulcerosa), sondern äußert sich auch in der molekularen Analyse beider Systeme. So befinden sich Rezeptoren für das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) und Substanz P auf dendritischen Zellen, Lymphozyten und möglicherweise Enterozyten. Neurotensin und Wachstumshormon stimulieren, Opioide inhibieren die Makrophagenaktivität. Glukokortikoide hemmen nicht nur Neuropeptide der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, sondern auch jene des Immunsystems.

Umgekehrt wirken Zytokine (IL-1, IL-6, TNF) stimulierend auf diese Achse. Es gibt tierexperimentelle Ergebnisse, die auf einen ungünstigen Einfluss von Stress auf die intestinale Barriere, deren Permeabilität und letztlich die Allergieentwicklung hindeuten.

4.5 Kanäle

H. Y. Naim

Proteine in den Membranen von Säugetierzellen sind mit verschiedenen Sorten von Membranlipiden verankert. Obwohl diese Lipide elektrisch wenig leitfähig sind, sind sie doch für niedermolekulare Stoffe und Wasser begrenzt durchlässig. Daraus lässt sich schließen, dass es unter den Proteinen in der Zellmembran solche gibt, die den Transport nichtlipidlöslicher Substanzen wie z. B. Ionen, Monosaccharide, Peptide und Aminosäuren vermitteln. Diese Proteine werden „Ionenkanäle“ oder „Transporter“ genannt. Unter den Ionenkanälen wiederum gibt es solche, die hochspezifisch fast ausschließlich Kalium-, Natrium-, Kalzium- oder Chloridionen transportieren, wie auch jene, die weniger spezifisch sind und sowohl Kalium- als auch Natrium- und Kalziumionen passieren lassen (unspezifische Kationenkanäle). Der Transport erfolgt dabei passiv entsprechend dem elektrochemischen Gradienten oder ist spannungsabhängig (Bildung elektrischer Signale in Neuronen und anderen erregbaren Zellen).

4.5.1 Kaliumkanäle

Kaliumkanäle liegen als Tetramere vor und können mit unterschiedlicher Empfindlichkeit durch Tetraethylammonium oder Cs⁺-Ionen blockiert werden. Insgesamt sind mittlerweile mehr als 70 verschiedene Typen von Kaliumkanälen bekannt, die in 4 Hauptfamilien unterteilt werden. Dazu gehören neben den spannungsaktivierten und Tandemkaliumkanälen die hier näher beschriebenen kalziumaktivierten (K_{Ca}) und einwärtsgerichteten Kaliumkanäle, denen die K_{ATP}-Kanäle zuzurechnen sind.

K_{Ca}-Kanäle werden durch intrazelluläres Kalzium aktiviert. Hinsichtlich ihrer Leitfähigkeit sind sie in 2 Unterklassen eingeteilt: BK_{Ca}- und SK_{Ca}-Kanäle. Die BK_{Ca}-Kanäle haben im Unterschied zu den aus 6 Transmembransegmenten bestehenden SK_{Ca}-Kanälen am N-Terminus ein zusätzliches Transmembransegment, womit der N-Terminus extrazellulär gelegen ist. Die Aminosäuresequenzen der SK_{Ca}- und BK_{Ca}-Kanäle sind nur entfernt verwandt und unterscheiden sich auch funktionell deutlich. Während die kalziumempfindliche Domäne der BK_{Ca}-Kanäle am C-terminalen Ende des Proteins liegt, werden die SK_{Ca}-Kanäle über das kalziumbindende Calmodulin gesteuert, das einen sehr stabilen Komplex mit den Poren bildet.

Die **K_{ATP}-Kanäle** werden in einer Vielzahl von Geweben gefunden und bestehen aus einem Proteinkomplex mit einem Gewicht von etwa 950 kDa. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Glukosekonzentration des Organismus.

Glukose wird durch den Glukosetransporter in die β -Zellen transportiert (► Abschn. 4.2); durch den nachfolgenden Glukosemetabolismus steigt die ATP-Konzentration in den Zellen. Die Zunahme des ATP/ADP-Quotienten schließt die Kanäle, was zur Depolarisation der β -Zellen führt. Dadurch werden spannungsabhängige Kalziumkanäle geöffnet, was wiederum einen Kalziumeinstrom bedingt. Der Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration in den β -Zellen löst die Insulinfreisetzung durch Exozytose von Insulinvesikeln aus.

Zudem spielen die K_{ATP}-Kanäle eine wichtige Rolle bei der Adaption an Stress und sind an der Regulation des Blutdrucks beteiligt. Die Steuerung der Kanäle erfolgt über Nukleotide, wobei ATP und GTP (Guanosintriphosphat) die Kanäle stärker hemmen als UTP (Uridintriphosphat), und zwar über Phospholipide, langkettige Acyl-Koenzym-A-Ester, die Proteinkinasen A und C sowie G-Proteine.

4.5.2 Natriumkanäle

Ein Beispiel für einen **spannungsunabhängigen Natriumkanal** ist der epitheliale Natriumkanal (ENaC). Dieser ist vor allem in epithelialen Geweben lokalisiert und hat die Funktion, Natrium entweder aus dem umgebenden Milieu oder aus einem transzellulären Flüssigkeitskompartiment wie Urin, Fäzes, Schweiß, Schleim oder Surfactant der Lungen zu resorbieren.

Der ENaC besteht aus 3 homologen Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von 80–95 kDa. Die äußere Kanalpore stellt sich als negativ geladener Trichter dar, der Kationen unselektiv anzieht. Durch eine Verengung in zytoplasmatischer Richtung wird jedoch nur den sehr kleinen Kationen Na⁺, Li⁺ und H⁺ der Durchtritt ermöglicht. Die Regulation des ENaC erfolgt über eine Modulation der Kanalaktivität und der Expressionsdichte durch akzessorische Proteine bzw. Kinasen wie CFTR (► Abschn. 4.5.3), Cap1 („channel activating protease 1“) oder PKA (Phosphokinase A). Eine besonders starke Stimulierung des Kanals erfolgt über Aldosteron bei natriumarmer Diät oder Flüssigkeitsmangel. Dabei wird eine Steigerung der ENaC-Aktivität durch den zytoplasmatischen „second messenger“ cAMP beobachtet. ENaC wird in vielen Geweben mit dem im ► Abschn. 4.5.3 beschriebenen CFTR koexprimiert. Beide Kanäle beeinflussen sich gegenseitig, was eine gesteigerte Natriumreabsorption bei zystischer Fibrose erklärt.

Beispiele für **spannungsgesteuerte Natriumkanäle** sind die ASIC („acid sensing ion channels“). Diese sind neben einer Reihe anderer Ionenkanäle an den Nozizeptoren anzutreffen, die die Umsetzung des Schmerzreizes in ein elektrisches Signal leisten. Die ASIC werden bei einer Herabsetzung des pH-Wertes auf 5–6 durch Entzündung und vor allem Ischämie aktiviert und führen zur Erregung der Nozizeptoren. Der Schmerz bei Herzinfarkt entsteht insbesondere durch Ansäuerung von ischämischem Gewebe im Herzmuskel.

Sowohl der ENaC als auch die ASIC lassen sich sensitiv durch das Diuretikum Amilorid blockieren.

4.5.3 Chloridkanäle

Zur Gruppe der Chloridkanäle zählt u. a. der **CFTR-(Cystic-fibrosis-transmembrane-conductance-regulator-)Kanal**, der in der apikalen Zellmembran epithelialer Zellen von Lunge, Pankreas, Leber, Darm, Schweißdrüsen und Reproduktionstrakt lokalisiert ist. Das CFTR-Protein gehört der Superfamilie der ATP-binding-cassette-Transporter an und wird durch cAMP-Agonisten aktiviert. Der Kanal besteht aus 2 hydrophoben, membranständigen Domänen, 2 hydrophilen, membranassoziierten Domänen, die 2 nukleotidbindende Domänen umfassen, und einer regulatorischen Domäne, welche u. a. durch die Proteinkinasen A und C an verschiedenen Stellen phosphoryliert werden kann. Der Strom der Cl⁻-Ionen erfolgt entlang des elektrochemischen Gradienten aus dem Zellinneren durch den Kanal in das Lumen. Die Kontrolle des Ionenflusses ist dabei eng an die Aktivität von Proteinkinasen und Phosphatasen sowie an den intrazellulären ATP-Spiegel gebunden. Verschiedene Mutationen in dem für das CFTR kodierende Gen führen zu strukturellen Veränderungen auf Proteinebene mit der Folge, dass die Chloridsekretion in den betroffenen Geweben stark eingeschränkt oder nicht vorhanden ist.

Neben dem CFTR-Kanal gibt es weitere Familien von Chloridkanälen. Dazu gehören u. a. die **kalziumabhängigen Chloridkanäle**, denen eine kalzium- und spannungsabhängige Aktivierung sowie eine Sensitivität gegenüber DIDS (4,4'-Diisothiozyanatostilben-2,2'-Disulfonsäure) gemeinsam sind. Eine weitere Familie der Chloridkanäle stellt die **CIC-(Chlorid-channel-)Familie** dar. Bei diesen unterscheidet man verschiedene Kanäle, die in unterschiedlichen Geweben nachweisbar sind. So wird der CIC-2-Kanal hauptsächlich im Gehirn, Nieren und Darm exprimiert, während der CIC-4-Kanal vornehmlich in der apikalen Bürstensaummembran und in Becherzellen des intestinalen Epithels lokalisiert ist. Die meisten, aber nicht alle dieser Kanäle öffnen spannungsabhängig.

4.5.4 Kalziumkanäle

In fast allen erregbaren Membranen kommen spannungsabhängige Kalziumkanäle vor, die sich in 2 Gruppen unterteilen lassen. Die eine Population, die **T-Typ-Kalziumkanäle**, reagiert auf niedrige Membranspannungen und kommt in einer Vielzahl von Zellen vor. Die zweite Gruppe reagiert auf hohe Membranspannungen und wird nochmals unterteilt in **L-, N-, P-, Q- und R-Typ-Kalziumkanäle**. Diese überwiegend in der Muskulatur und in den endokrinen Zellen lokalisierten Kanäle zeichnen sich durch einen verzögerten, lang anhaltenden Kalziumstrom aus und können durch Dihydropyridine, Phenylalkylamine und Benzodiazepine blockiert werden. Der Aufbau der Kanäle ist trotz unterschiedlicher Eigenschaften und Verteilungen grundsätzlich gleich. So unterscheidet man die kanalporenbildende α_1 -Untereinheit mit Spannungssensor und Selektivfilter, eine intrazellulär gelegene β -Untereinheit sowie eine α_2 -Untereinheit, die über eine Disulfidbrücke mit einer δ -Untereinheit verbunden ist.

4.6 Disaccharidasen und Glykosidasen

H. Y. Naim

Bei der Proteingruppe der Glykosidasen und Disaccharidasen handelt es sich um Enzyme, deren gemeinsames Merkmal die **Hydrolyse von Oligo- und Disacchariden** ist. Hier soll näher auf die physiologische Wirkungsweise und die dafür benötigten Voraussetzungen für die membranständige, an den Mikrovilli des Dünndarms exprimierten Disaccharidasen Saccharase-Isomaltase, Maltase-Glucoamylase, Laktase-Phlorizin-Hydrolase und Trehalase eingegangen werden. Allen diesen Proteinen ist ein ähnlicher intrazellulärer Transportweg zu eigen, der über das raue endoplasmatische Retikulum, das ERGIC („endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment“) und den Golgi-Apparat zur Zielmembran führt und von einer korrekten Glykosylierung des Proteins im rauen endoplasmatischen Retikulum sowie im Golgi-Apparat abhängig ist.

Die **Saccharase-Isomaltase** ist ein aus den beiden Untereinheiten Saccharase (130 kDa) und Isomaltase (145 kDa) zusammengesetztes Glykoprotein, das als noch verbundenes Vorläufermolekül an die Zelloberfläche transportiert und erst im Lumen des Dünndarms durch die pankreatische Protease Trypsin aufgespalten wird (Naim et al. 1988a). Die Untereinheiten bleiben dabei über nichtkovalente Bindungen assoziiert. Bei der Spaltung mit der Nahrung aufgenommener Stärke und anderer Mehrfachzucker hydrolysiert die Saccharase α -1,2- sowie α -1,4-glykosidische Bindungen, während die Isomaltase α -1,6-glykosidisch verknüpfte Zucker voneinander trennt.

Obwohl beide Untereinheiten der Saccharase-Isomaltase funktionell als eigenständige enzymatische Proteine auftreten, ist ihre Faltung und damit der Transport von der als intramolekulare Chaperon fungierenden Saccharase abhängig (Jacob et al. 2002b). Für die ordnungsgemäße Sortierung des Proteins ist dabei u. a. seine korrekte Glykosylierung erforderlich. Von großer Bedeutung ist hierbei die an den Membrananker anknüpfende Stabregion. Diese ist durch einen hohen Anteil der Aminosäuren Serin und Threonin geprägt und stellt infolgedessen einen stark O-glykosylierten Bereich der Saccharase-Isomaltase dar. Wird hier eine O-Glykosylierung durch eine veränderte Aminosäurenstruktur verhindert, weist das Protein einen ungerichteten Transport sowohl zur apikalen als auch zur basolateralen Membran auf, was zu einer eingeschränkten Enzymaktivität im Darmlumen führt (Alfalah et al. 1999). Eine Maldigestion von Saccharose und Stärke kann dabei teilweise durch die enzymatische Aktivität der Maltase-Glucoamylase kompensiert werden.

Das Nukleophil des jeweiligen aktiven Zentrums ist Aspartat – Asp505 als Bestandteil der größeren Untereinheit mit dem Membrananker im Fall der Isomaltase und Asp1394 bei der Saccharase.

Die **Maltase-Glucoamylase**, ein 335 kDa schweres Protein, ähnelt strukturell und funktionell der Saccharase-Isomaltase, weswegen man von einem evolutionsgeschichtlich ähnlichen Verlauf der Entwicklung beider Proteine aus einem

Tab. 4.3 Eigenschaften verschiedener Disaccharidasen und Glykosidasen

Proteinname (EC-Nummer)	Synonyme	Domänen und Untereinheiten	Normalgehalt (U/g Protein)	Katalytische Aktivität	Lokalisation
Laktase-Phlorizin-Hydrolase: Laktase (3.2.1.108), Phlorizin-Hydrolase (3.2.1.62)	Laktase-Glycosylceramidase	4 homologe Domänen, die reife Form besteht aus den Domänen III und IV	– Laktase: 25–64 – Phlorizin-Hydrolase: 5–14	– Laktose + H ₂ O → β-D-Glukose + β-D-Galaktose – Phlorizin + H ₂ O → Phloretin + Glukose – Glykosyl-N-Acylsphingosin + H ₂ O → N-Acylsphingosin + Zucker	Apikales Typ-I-Membranprotein
Saccharase-Isomaltase: Saccharase (3.2.1.48), Iso-maltase (3.2.1.10)	–	2 homologe Domänen, Isomaltase und Saccharase; Assoziierung beider Untereinheiten nach Trypsinspaltung über starke nichtkovalente Bindungen	– Saccharase: 40–136 – Isomaltase: 35–123	– Saccharose + H ₂ O → α-D-Glukose + β-D-Fruktose – Isomaltose + H ₂ O → 2 α-D-Glukose	Apikales Typ-II-Membranprotein
Maltase-Glucoamylase: Maltase (3.2.1.20), Glukoamylase (3.2.1.3)	α-Glukosidase, Glucan-1,4-α-Glukosidase	2 homologe Domänen, Maltase und Glukoamylase	– Maltase: 140–298 – Glukoamylase: 33–49	– Maltose + H ₂ O → 2 α-D-Glukose – Maltotriose + H ₂ O → Maltose + β-D-Glukose	Apikales Typ-II-Membranprotein
Trehalase (3.2.1.28)	α,α-Trehalose-Glukohydrolase	–	5–37	Trehalose + H ₂ O → 2 α-D-Glukose	Apikales, GPI-verankertes Membranprotein

EC Enzyme Commission; GPI Glykosylphosphatidylinositol.

gemeinsamen Vorläuferprotein ausgehen kann (Nichols et al. 2003). Wie bei der Saccharase-Isomaltase zeigt sich auch bei der Maltase-Glucoamylase eine hinter dem Membrananker gelegene stark O-glykosylierte Stabregion, welche für die ordnungsgemäße Sortierung des Proteins zur apikalen Zellmembran hin essenziell ist. Im Unterschied zur Saccharase-Isomaltase wird die Maltase-Glucoamylase allerdings nicht intraluminal gespalten (Naim et al. 1988b).

Funktionell ist die Maltase-Glucoamylase wie die Saccharase-Isomaltase für die Spaltung von Stärke verantwortlich, wobei α-1,4-glykosidisch verbundene Glukoseoligomere hydrolysiert werden. Ein Mangel an Saccharase-Isomaltase kann dementsprechend teilweise von der Maltase-Glucoamylase kompensiert werden.

Während beide Untereinheiten die Hydrolyse endständiger, nichtreduzierender α-1,4-D-Glukose-Verbindungen katalysieren, führt dies bei der Maltase zur Freisetzung von α-D-Glukose, bei der Glukoamylase hingegen zur Entstehung von β-D-Glukose.

Wie bei der Saccharase-Isomaltase wird die katalytische Funktion des Proteins durch das konservierte WIDMNE-Aminosäuremotiv vermittelt, hier an den Positionen Asp502 und Asp1392 gelegen.

Die **Laktase-Phlorizin-Hydrolase** stellt bei den hier vorgestellten Disaccharidasen eine Besonderheit dar. Während oder kurz nach der Geburt ist die Aktivität der Laktase am höchsten, um später auf einen konstant niedrigen Adultwert abzufallen. Davon ausgenommen sind insbesondere aus der Nordhälfte Europas stammende Völker, da bei ihnen die Enzymaktivität auch im Erwachsenenalter konstant hoch bleibt. Diese sog. Laktasepersistenz wird autosomal-dominant vererbt.

Die Laktase-Phlorizin-Hydrolase besteht aus 4 homologen Domänen, die infolge zweimaliger Genduplikation entstanden sein könnten, wobei die aktiven Zentren in den Domänen III und IV liegen. Das jeweilige Nukleophil ist hier, anders als bei der Saccharase-Isomaltase, Glutamat – für die Laktaseaktivität Glu¹²⁷³ und für die Phlorizin-Hydrolase-Aktivität Glu¹⁷⁴⁹ (Wacker et al. 1992).

Wie Saccharase-Isomaltase und Maltase-Glucoamylase wird auch die Laktase-Phlorizin-Hydrolase mit hoher Effizienz an die apikale Seite des Enterozyts sortiert. Essenziell für den Transport und die Erlangung der enzymatischen Aktivität ist die Homodimerisierung des Vorläuferproteins Pro-Laktase-Phlorizin-Hydrolase im endoplasmatischen Retikulum. Die Dimerbildung wiederum ist von einer korrekten N-Glykosylierung abhängig, die ebenfalls im endoplasmatischen

Retikulum während der Synthese des Proteins beginnt. Ein wichtiger Prozess während der Biosynthese ist die intrazelluläre Spaltung der Pro-Laktase-Phlorizin-Hydrolase nach ihrer Reifung im Golgi-Apparat. Hierbei wird das Pro-Fragment entfernt, das in den ersten Phasen der Biosynthese als intramolekulares Chaperon an der korrekten Faltung beteiligt ist (Jacob et al. 2002a).

Diese intrazelluläre erste enzymatische Spaltung des zuvor 220 kDa schweren, vollständig glykosylierten Moleküls ergibt ein Intermediat von 160 kDa, das nun nur noch aus den Domänen III und IV besteht. Ihr schließt sich eine zweite, intraluminal Spaltung in der Bürstensaummembran an, welche zur endgültigen, 145 kDa schweren Form der Laktase-Phlorizin-Hydrolase führt.

Neben Laktose, einer β -1,4-Verknüpfung von Glukose und Galaktose, und Phlorizin, einer Verbindung aus Glukose und Phloretin, hydrolysiert die Laktase-Phlorizin-Hydrolase auch Laktosylceramid, Zellobiose und Zellotriöse.

Die **Trehalase** ist ebenfalls in der apikalen Membran der Dünndarmenterozyten lokalisiert, kann aber auch im menschlichen Serum nachgewiesen werden. Das Molekulargewicht des trehalosespaltenden Enzyms beträgt 66 kDa, wobei es sich um ein über einen Glykosylphosphatidylinositolanker an die Zellmembran gebundenes Glykoprotein vom Typ I handelt (Takesue et al. 1986).

Trehalose besteht aus 2 α -1,1-glykosidisch verknüpften Glukosemolekülen. Die klinischen Symptome einer Trehalase-defizienz ähneln denen einer Laktoseintoleranz, jedoch treten sie nur sehr selten auf. Auslöser ist hier die Aufnahme von trehalosehaltigen Nahrungsmitteln, z. B. von Pilzen. Andere Membranproteine werden durch eine veränderte Trehalase nicht beeinflusst.

Die Eigenschaften der hier besprochenen Disaccharidasen und Glykosidasen sind abschließend in [Tab. 4.3](#) zusammengefasst.

Literatur

Literatur zu Abschn. 4.1

- Boehm G, Lidestri M, Casetta P et al. (2002) Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 86: F178–181
- Boocock GRB, Morrison JA, Popovic M et al. (2003) Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 33: 97–101
- Casademont J, Barrientos A, Cardellach F et al. (1994) Multiple deletions of mtDNA in two brothers with sideroblastic anemia and mitochondrial myopathy and in their asymptomatic mother. *Hum Mol Genet* 3: 1945–1949
- Cipolli M, D'Orazio C, Delmarco A et al. (1999) Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29: 265–272
- Dourov N, Buyl-Strouvens ML (1969) Agénésie du pancréas: observation anatomo-clinique d'un cas de diabète sucre, avec stéatorrhée et hypotrophie, chez un nouveau-né. *Arch Franc Pediat* 26: 641–650

- Fleitz J, Rumelhart S, Goldman F et al. (2002) Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 29: 75
- Goobie S, Morrison J, Ginzberg H et al. (1999) Exclusion of linkage of Shwachman-Diamond syndrome to chromosome regions 6q and 12q implicated by a de novo translocation. *Am J Med Genet* 85: 171–174
- Johanson AJ, Blizzard RM (1971) A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. *J Pediatr* 79: 982–987
- Moro GE, Mosca F, Miniello V et al. (2003) Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatr* 441 (Suppl 91): 77–79
- Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA et al. (1979) A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 95: 976–984
- Rittenhouse DW, Kennedy EP, Mascaro AA et al. (2011) The novel triad of dorsal agenesis of the pancreas with concurrent pancreatic ductal adenocarcinoma and non-alcoholic chronic calcific pancreatitis: a case series and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 15: 1643–1649
- Rotig A, Cormier V, Koll F et al. (1991) Site-specific deletions of the mitochondrial genome in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Genomics* 10: 502–504
- Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT (1964) The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 65: 645–663
- Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF (1997) Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 15: 106–110
- Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ et al. (1986) Congenital pancreatic hypoplasia: a syndrome of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. *J Pediatr* 109: 465–468
- Zenker M, Mayerle J, Lerch MM et al. (2005) Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome). *Nature Genet* 37: 1345–1350

Literatur zu Abschn. 4.2

- Auricchio S, Rubino A, Muerset G (1965) Intestinal glycosidase activities in the human embryo, fetus, and newborn. *Pediatrics* 35: 944–954
- Hopkins B, Brice AL, Schofield PN, Baralle FE, Graham CF (1987) Identity of cells containing apolipoprotein B messenger RNA, in 6- to 12-week postfertilization human embryos. *Development* 100: 83–93
- Lacroix B, Keding M, Simon-Assmann P, Haffen K (1984) Early organogenesis of human small intestine: scanning electron microscopy and brush border enzymology. *Gut* 25: 925–930
- Neu J, Koldovsky O (1996) Nutrient absorption in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 23: 229–243
- Roberton DM, Paganelli R, Dinwiddie R, Levinsky RJ (1982) Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. *Arch Dis Child* 57: 369–372

Literatur zu Abschn. 4.3

- Chitkara DK, Di Lorenzo C (2006) From the bench to the „crib“-side: implications of scientific advances to paediatric neurogastroenterology and motility. *Neurogastroenterol Motil* 18 (4): 251–262
- Boccia G, Staiano A (2008) Normal motility and development of the intestinal neuroenteric system. In: Kleinman RE, Goulet O-J, Mieli-Vergani G et al. (eds) Walker's pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Decker, Hamilton, pp 665–674

- Goulet O, Colomb-Jung V, Joly F (2009) Role of the colon in short bowel syndrome and intestinal transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48 (Suppl 2): S66–S71
- Sanders KM, Koh SD, Ward SM (2006) Interstitial cells of cajal as pace-makers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol* 68: 307–343
- Schemann M (2005) Control of gastrointestinal motility by the „gut brain“ – the enteric nervous system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41 (Suppl 1): S4–S6
- Wallace AS, Burns AJ. (2005) Development of the enteric nervous system, smooth muscle and interstitial cells of Cajal in the human gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res* 319: 367–382

Literatur zu Abschn. 4.4

- Brostoff J, Challacombe SJ (2002) Food allergy and intolerance, 2nd edn. Saunders, London
- Kindt TJ, Osborne BA, Goldsby RA (2006) Kuby immunology, 6th edn. Freeman, New York
- Kagnoff MF, Kiyono H (1996) Mucosal immunology. Academic Press, San Diego
- Mac Dermontt RP, Elson CO (1991) Mucosal immunology I: Basic principles. *Gastroenterol Clin North Am* 20: 3
- Rumbo M, Schiffrin EJ (2005) Ontogeny of intestinal epithelium immune functions: Developmental and environmental regulation. *Cell Mol Life Sci* 62 (12): 1288–1296
- Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (2004) Immunologic disorders in infants & children, 5th edn. Elsevier, Philadelphia

Literatur zu Abschn. 4.6

- Alfalah M, Jacob R, Preuss U et al. (1999) O-linked glycans mediate apical sorting of human intestinal sucrase-isomaltase through association with lipid rafts. *Curr Biol* 9 (11): 593–596
- Jacob R, Peters K, Naim HY (2002a) The prosequence of human lactase-phlorizin hydrolase modulates the folding of the mature enzyme. *J Biol Chem* 277 (10): 8217–8225
- Jacob R, Purschel B, Naim HY (2002b) Sucrase is an intramolecular chaperone located at the C-terminal end of the sucrase-isomaltase enzyme complex. *J Biol Chem* 277 (35): 32141–32148
- Naim HY, Sterchi EE, Lentze MJ (1988a) Biosynthesis of the human sucrase-isomaltase complex. Differential O-glycosylation of the sucrase subunit correlates with its position within the enzyme complex. *J Biol Chem* 263 (15): 7242–7253
- Naim HY, Sterchi EE, Lentze MJ (1988b) Structure, biosynthesis, and glycosylation of human small intestinal maltase-glucoamylase. *J Biol Chem* 263 (36): 19709–19717
- Nichols BL, Avery S, Sen P et al. (2003) The maltase-glucoamylase gene: common ancestry to sucrase-isomaltase with complementary starch digestion activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (3): 1432–1437
- Takesue Y, Yokota K, Nishi Y, Taguchi R, Ikezawa H (1986) Solubilization of trehalase from rabbit renal and intestinal brush-border membranes by a phosphatidylinositol-specific phospholipase C. *FEBS Lett* 201 (1): 5–8
- Wacker H, Keller P, Falchetto R, Legler G, Semenza G (1992) Location of the two catalytic sites in intestinal lactase-phlorizin hydrolase. Comparison with sucrase-isomaltase and with other glycosidases, the membrane anchor of lactase-phlorizin hydrolase. *J Biol Chem* 267 (26): 18744–18752