

DER SCHWEINEMAGEN: VIEL ARBEIT, WENIG DANK

Wichtige und interessante Aspekte für den Tierarzt aus physiologischer Sicht

1 ANATOMISCHE BESONDERHEITEN

Der Magen des Schweines ist als ein einhöhliger zusammengesetzter Magen zu charakterisieren, bestehend aus einem einzigen ungekammerten Hohlraum. Er ist sowohl mit einer drüsenlosen, kutanen (Pars nonglandularis) als auch mit einer drüsenhaltigen Schleimhaut (Pars glandularis) ausgekleidet (Loeffler und Gäbel, 2009). Die Pars nonglandularis stellt sich als langgezogenes ovales Schleimhautfeld im Cardiärbereich dar. Die kutane Schleimhaut der Pars nonglandularis ist mehrschichtig und mit einer oberen „Schutzschicht“ aus verhornenden Zellen (Stratum corneum) versehen.

Die Schleimhaut des Pars glandularis weist grubchenförmige Vertiefungen auf. In der Tiefe der Magengrubchen münden die Drüsenausführungsgänge. Nach Art der Drüsen unterscheidet man die Cardiadrüsenzzone, die Fundusdrüsenzzone und die Pylorusdrüsenzzone. Bei den Cardia- und Pylorusdrüsen handelt es sich um mucöse Drüsen. Sie produzieren Mucus, der die Magenwand vor der Selbstverdauung schützt. Die Fundusdrüsen sind lange tubulöse Drüsen, die drei Zelltypen enthalten: 1) Hauptzellen, welche die Enzymvorstufe Pepsinogen bilden, 2) Belegzellen, die Salzsäure bilden, und 3) schleimproduzierende Nebenzellen im Bereich der Ausführungsgänge. Neben den exokrinen Drüsen gibt es auch zahlreiche endokrin wirkende Zellen, die Geweshormone und Mediatorstoffe bilden (s. u.).

Hinsichtlich der Blutversorgung zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Drüsenbezirken. Während die Fundusdrüsenzzone knapp 50 % der Blutversorgung des Magens beansprucht, entfallen nur etwa 4 % auf die Pars nonglandularis (Zamora und Reddy, 1981).

2 FUNKTIONEN DES MAGENS

Die Funktionen des Schweinemagens lassen sich folgendermaßen zusammen fassen:

- a) Mechanische Funktionen
 - Speicherung der aufgenommenen Nahrung
 - Durchmischung der Nahrung
 - Dosierter Weitertransport der Nahrung entsprechend der Verdauungskapazität der nachfolgenden Abschnitte

- b) Chemische Funktionen
 - Produktion und Sekretion von
 - Verdauungsenzymen (Pepsinogen, Lipase)
 - HCl
 - Cofaktoren der Verdauung (intrinsic factor)
- c) Endokrine Funktionen
 - Produktion und Freisetzung von Gastrin, Histamin, Somatostatin
- d) Mikrobielle Funktionen
 - Besiedlung mit Bakterien, Spaltung von Kohlenhydraten zu kurzkettigen Fettsäuren

Die Belegzellen der Fundusdrüsen (Abb. 1) sind Ort der HCl-Sekretion. Die Protonen für die Sekretion stammen aus der intrazellulären Umwandlung von Kohlensäure entsprechend der Gleichung: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Die intrazellulär entstehenden Protonen werden über ein aktives Transportprotein in der lumenseitigen Membran der Zellen im Austausch gegen Kalium in das Lumen sekretiert (Abb. 1). Das Transportprotein wird wegen dieser Austauschfunktion Kalium/Protonen-Pumpe genannt. Die Kaliumionen, die mit der Pumpe in die Zelle gelangen, werden über einen Kanal wieder in das Lumen transportiert. Dadurch gelangt positive Ladung in das Lumen. Dies hat zur Folge, dass das negativ geladene Chlorid nachgezogen wird (Abb. 1). Die Kalium/Protonen-Pumpe ist somit die treibende Kraft für die HCl-Sekretion. Sie ist ebenfalls Angriffsort von Pharmaka, die einer überschießenden Acidifizierung entgegen wirken sollen. So wirkt Omeprazol als Hemmstoff der Protonenpumpe und verhindert damit eine Acidifizierung des Mageninhaltes.

Durch die HCl-Sekretion wird der Mageninhalt sehr stark angesäuert. Dieses saure Milieu sorgt für eine Denaturierung der Nahrungseiweiße und hat gleichzeitig eine baktericide Wirkung. Das saure Milieu des Mageninhaltes führt ebenfalls dazu, dass das Pepsinogen in seine aktive Stufe - das Pepsin - umgewandelt werden kann.

Das Pepsinogen wird in den Hauptzellen der Fundusdrüsen gebildet. Die aktive Stufe – das Pepsin – hat ein pH-Optimum von 1-3 und fungiert als Endopeptidase. Salzsäure und Pepsin denaturieren aber nicht nur die Eiweiße der Nahrung und der Mikroorga-

nismen. Sie können auch die Magenwand selbst angreifen. Hier vor schützen die Nebenzellen, die Mucus produzieren, der die Oberfläche der Magenwand überzieht. Der Mucus wird durch Exozytose aus den Zellen abgegeben. Wie die Nebenzellen der Fundusdrüsen produzieren auch die Cardia- und Pylorusdrüsen Mucus. Der Mucus ist einer der wichtigen Mechanismen zum Schutz vor Selbstverdauung (Scharer und Wolfram, 2000). Von den gleichen Zellen, die Mucus produzieren, wird auch Bicarbonat durch einen in der apicalen Membran lokalisierten Cl/HCO_3^- -Austauscher sezerniert. Dieses Bicarbonat wird in der Schleimschicht gebunden und sorgt für eine Abpufferung der Magensäure. Infolgedessen werden beinahe neutrale Verhältnisse an der Epitheloberfläche selber erreicht, obwohl der Mageninhalt stark sauer ist.

Neben Pepsin produzieren die Hauptzellen noch eine Lipase, die aufgenommene Triacylglycerine im sauren Milieu spalten kann. In den Neben- und Hauptzellen wird zudem der intrinsic factor gebildet, der notwendig ist, damit Vitamin B12 in nachfolgenden Darmabschnitten ins Blut überführt werden kann.

Es gibt Befunde, dass vor allen Dingen in der proximalen Hälfte des porcinen Magens (siehe Große Liesner, 2008; Köttendorf, 2009) der pH-Wert hoch genug ist, um Kohlenhydrat-abbauende Bakterien überleben zu lassen. Die von ihnen produzierten flüchtigen Fettsäuren und evtl. auch das freigesetzte Lactat und Histamin können u. U. einen Pathogenesefaktor bei der Ulceranentstehung darstellen (s. u.).

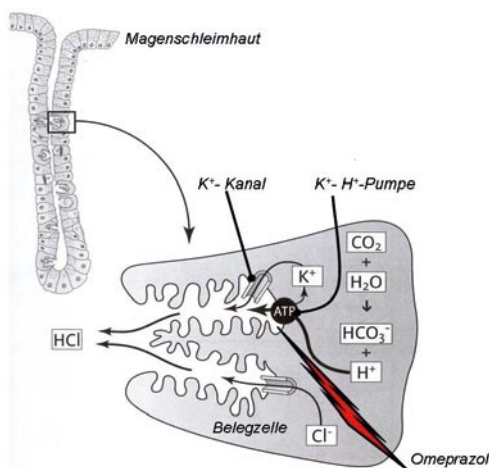


Abbildung 1: Produktion und Abgabe von Salzsäure in den Belegzellen des Magens. Erläuterungen im Text. (Modifiziert nach Loeffler und Gäbel, 2009).

3 REGULATION DER SEKRETAGGABE

3.1 Mucus- und Bicarbonatsekretion

Die Mucussekretion wird durch die Nahrungsaufnahme nur unwesentlich beeinflusst; von größerer Bedeutung sind hingegen die (Salz)säure- und Enzymkonzentrationen im Magen. Insbesondere ein niedriger pH-Wert im Magen stimuliert die Mucussekretion. Der Stimulus wird registriert und induziert eine Aktivierung der Acetylcholin-Ausschüttung parasymphatischer Neurone. Ebenfalls wird Prostaglandin E gebildet, was die Mucusproduktion anregt. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) hemmen das Enzym, das für die Prostaglandinbildung verantwortlich ist, die Cyclooxygenase 1, und beeinträchtigen somit die Schutzfunktion des Magens, da dieser infolge des Prostaglandin E-Mangels weniger Mucus produziert. Dadurch, dass die im Magen vorhandene Cyclooxygenase 1 eine andere Isoform darstellt als die im Entzündungsgeschehen aktive Cyclooxygenase 2, sollten nur solche NSAID eingesetzt werden, die selektiv die Cox 2 hemmen und damit die Cox 1-vermittelte Mucusproduktion unbeeinflusst lassen. Wie die NSAID wirken auch die unter Stress freigesetzten Glucocorticoide in hohen Konzentrationen hemmend auf die Prostaglandinsynthese.

3.2 HCl-Sekretion

Bei der Säuresekretion im Magen unterscheidet man vier Phasen: eine interdigestive Phase und drei digestive Phasen (kephal,

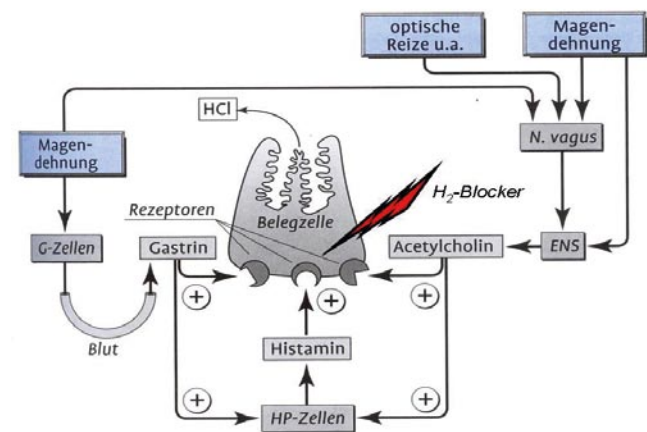


Abbildung 2: Regulation der Salzsäuresekretion im Magen während kephaler und gastrischer Phase. ENS: enterisches Nervensystem; HP-Zellen: Histamin produzierende Zellen nahe den Belegzellen; G-Zellen: Gastrin produzierende Zellen der Pylorusdrüsen. Weitere Erläuterungen im Text. (Abb. modifiziert nach Loeffler und Gäbel, 2009).

gastrisch, intestinal). In der interdigestiven Phase erfolgt eine kontinuierliche basale Säuresekretion, die morgens gering ist und zum Abend hin zunimmt. In der kephalen Phase wird durch optische Reize, z.B. beim Anblick von Nahrung, bzw. auch bei Aufnahme von Geruchs- und Geschmacksreizen die Sekretion von Magensaft ausgelöst. Diese Sekretion wird über den Nervus vagus des Parasympathikus vermittelt, der Acetylcholin ausschüttet (Abb. 2)

In der gastrischen Phase wird durch das Futter selbst, und zwar sowohl durch mechanische Reize, Dehnungsreize als auch chemische Reize (Aminosäuren, Peptide), eine Sekretion ausgelöst. Die verstärkte Sekretionsauslösung wird einerseits im enterischen Nervensystem über die Ausschüttung von Acetylcholin vermittelt. Andererseits erfolgt eine hormonelle Vermittlung durch das Gastrin, das aus den G-Zellen im Bereich der Pylorusdrüsen stammt (Abb. 2).

Die intestinale Phase trägt nur gering zur Regulation der Magensaftsekretion bei. Hierbei wird vom Dünndarm aus in Anwesenheit von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten die Abgabe eines gastrinähnlichen Hormons veranlasst, das zu einem Anstieg der Sekretionstätigkeit im Magen führt (Scharer und Wolfram, 2000).

Acetylcholin und Gastrin sind zwar Mediatoren der HCl-Sekretion, sie üben aber ihren Einfluss hauptsächlich indirekt über eine Anregung der Histaminfreisetzung aus (Abb. 2) Dieses stammt aus speziellen Histamin-produzierenden Zellen in der Nachbarschaft der Belegzellen. Nur wenn auch Histamin an die H₂-Rezeptoren auf der Belegzelle bindet, können Gastrin und Acetylcholin ihre volle Stimulierung entfalten. Die zentrale Wirkungsweise von Histamin macht man sich in der Humanmedizin beim pharmakologischen Einsatz von Blockern der H₂-Rezeptoren zu nutze (Cimetidin, Ranitidin etc.). Allerdings konnte im porcinen Modell die antiulcerogene Wirkung von H₂-Antihistaminika nicht eindeutig nachgewiesen werden (siehe Köttendorf 2009).

4 MAGENULCERA BEI SCHWEINEN

4.1 Lokalisation

Bei den Geschwüren des porcinen Magens handelt es sich im überwiegenden Teil der Fälle um Ulcera der Pars nonglandularis (Ganter, 1999). Nach Ganter (1999) sind nur etwa 2% der insgesamt befundeten Magenulcera in der Fundus- und Pylorusdrüsenregion zu lokalisieren. In der frühen Phase der Ulceration sind in umschriebenen Bereichen der Pars nonglandularis hyper- und parakeratotische Prozesse zu sehen. Als Folge der überschießenden Keratinisierung wird die Epithelstruktur geschwächt und erodiert. Durch weiter anhaltende Erosions- und Entzündungsprozesse kommt es zu einer Ulceration der Papillen des mehrschichtigen Epithels. Eine weitere Ausdehnung des Ulcus in Breite und Tiefe kann zu Bildung eines Kraters führen,

der nekrotisches Material und in großen Mengen neutrophile und eosinophile Granulozyten sowie Lymphozyten enthält (siehe Große Liesner, 2008).

Bei den (eher seltenen) ulcerativen Erosionen, die in der Drüenschleimhaut auftreten, sind diese meist mit systemischen Erkrankungen (Salmonellose, Rotlauf, kl. Schweinepest) verbunden, die zu Zirkulationsstörungen führen (siehe Große Liesner, 2008).

4.2 Ätiologie und Pathogenese von Magengeschwüren

4.2.1 Futterstruktur

Substanzverluste der Magenschleimhaut entstehen dann, wenn in der Einwirkung auf die Schleimhaut aggressive Faktoren wie Pepsinogen und HCl die protektiven (Mucus, Bicarbonat, geringe Permeabilität) übersteigen. Additive Faktoren bei der Pathogenese von Magengeschwüren kann die Exposition der Schleimhaut gegenüber Gallensäuren, Parasiten und evtl. Bakterien sein. Die Frage, weshalb Magengeschwüre vor allem in der Pars nonglandularis des Schweines entstehen, ist nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang Primäreffekte von zu feiner Futterstruktur, wohingegen grob strukturiertes Futter die Schleimhaut besser schützt (siehe Große Liesner, 2008; Köttendorf, 2009). Durch den Einsatz grob gemahlener Futters kommt es im Mageninhalt des Schweines zu einer Schichtung. Dadurch werden Zonen mit unterschiedlichem pH-Wert und unterschiedlichen enzymatischen Bedingungen aufrecht erhalten (Kamphues, 2007). Infolgedessen findet im Bereich der Pars nonglandularis bei Verabreichung von Grobfutter kaum eine Mischung des Magenchymus statt, was hier i. d. R. zu einem hohen pH-Wert führt. Tiere, die mit fein gemahlenem Futter gefüttert werden, weisen dagegen einen sehr viel flüssigeren, ungeschichteten und stärker durchmischten Mageninhalt auf (Kamphues, 1988; 2007). In der Folge verschwindet der pH-Gradient im Magen und es sind in allen Bereichen relativ ähnliche pH-Werte zu beobachten. Salzsäure und auch Pepsin gelangen verstärkt in den Bereich der Pars nonglandularis.

4.2.2 Stressoren

Nach mehrtätiger Nüchterung wird eine höhere Inzidenz von Ulcera festgestellt. Dies ist aber nicht nur auf die Stressreaktion zurückzuführen, sondern auch auf die kontinuierliche Magensaftsekretion, die unabhängig von der Anwesenheit von Futter stattfindet (siehe Köttendorf 2009).

Andere Stressoren, wie hoher Besatz, Rangordnungskämpfe, Bodenbeschaffenheit, Transporte und extreme Temperaturschwankungen können in der Summe oder evtl. auch einzeln die ulcerativen Veränderungen in der Magenschleimhaut des Schweines fördern oder sogar auslösen. Beim Menschen wird der ulcerative Einfluss von Stressoren vor allen Dingen auf die

Verminderung der Durchblutung der Magenwand respektive auf die Ausschüttung von Corticosteroiden zurückgeführt. Das humane „Stressmodell“ kann im Prinzip auch auf das Schwein überführt werden, insbesondere, da die Pars nonglandularis im Vergleich zu den anderen Magenbereichen nur einen geringeren Anteil an der Durchblutung hat (siehe oben). Allerdings scheinen bei porcinen, stressinduzierten Ulcera noch andere pathogenetische Faktoren als die Corticoidausschüttung hinzuzukommen. So konnten Zamora et al. (1975) keine Korrelation zwischen Corticoidspiegel und Inzidenz von Ulcera feststellen.

4.2.3 Dysregulationen

Möglicherweise sind hyperacide Zustände im proximalen Bereich auch die Folge einer unangepassten Hypergastrinämie, die eine übermäßige Produktion von HCl verursacht (siehe Große Liesner, 2008).

4.2.4 Bakterien

Bei humanen Ulcera wird die Besiedlung der Magenwand mit *Helicobacter pylori* als Auslöser angesehen (Dixon, 1994). Aufgrund seiner Urease-Aktivität kann der Keim Harnstoff zu NH_3 und CO_2 spalten und daher in seiner unmittelbaren Umgebung die Salzsäure neutralisieren und sich deren Angriff entziehen. Im Schweinemagen wurden *Helicobacter*-ähnliche Bakterien detektiert und als mögliche pathogenetische Faktoren der Ulceration in Betracht gezogen (Friendship, 2006).

4.3 Wirkung von Protonen und Pepsin auf das Epithel

Die Exposition des kutanen Epithels gegenüber Protonen allein reicht nicht aus, um Ulcerationen auszulösen. So ist die Pars nonglandularis – trotz der fehlenden Schleimschicht – gegenüber H^+ und Pepsin recht widerstandsfähig (Orlando, 1991). Dies spiegelt sich darin, dass das Epithel der Pars nonglandularis einen sehr hohen elektrischen Widerstand besitzt (Lang et al., 1998). So müssen außer HCl noch additive Faktoren hinzukommen, um Ulcerationen auszulösen. So wird z.B. eine – bei fein vermahlenem Futter – festgestellte erhöhte Konzentration von Gallensäuren (Melnichouk, 2002) als additiver Faktor gesehen. Lang et al. (1998) konnten an isolierten Epithelien zeigen, dass ein pH-Wert von 1,5 zunächst keine schweren Veränderungen auslöst, wenn keine Gallensäuren anwesend sind. Gallensäuren hingegen sind in der Lage, die Durchlässigkeit des kutanen, mehrschichtigen Gewebes für Protonen zu erhöhen und damit eine intrazelluläre Acidifizierung zu induzieren. Ähnlich wie Gallensäuren können auch kurzkettige Fettsäuren bakteriellen Ursprungs als „Transfermechanismus“ für die Protonen dienen (Gäbel et al. 1989). Allerdings ist die Bedeutung der kurzkettigen Fettsäuren mit Vorsicht zu betrachten, da die höhere Konzentration an kurzkettigen Fettsäuren beim Einsatz von grob gemahlenem Futter zu erwarten ist, diese Rationen jedoch als weniger ulcerogen gelten.

Gelangen Protonen mit Hilfe von Gallensäuren und/oder kurzkettigen Fettsäuren und/oder anderen Transfermechanismen ins Zellinnere, so entfalten sie hier ihre eigentliche pathogene Wirkung. Intrazellulär ist die schädigende Wirkung von Protonen vor allen Dingen im Bereich der Na^+/K^+ -ATPase zu sehen. Die Na^+/K^+ -ATPase zeigt eine sehr starke pH-Sensitivität, d.h., ihre Aktivität erniedrigt sich, wenn der pH-Wert der Zelle abfällt (Gäbel et al. 1989). Eine Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase hat verschiedene Folgen: Zum einen wird das Natrium vermindert aus der Zelle heraustransportiert und ist in der Zelle osmotisch wirksam. Durch den Verbleib des Natriums in der Zelle erhöht sich die Osmolarität im Zellinneren, es erfolgt ein Wassereinstrom in die Zelle, die Zelle schwillt. Das Schwellen der Zellen wird gefolgt von einer hydropischen Degeneration, die u. a. zu einer epithelialen Parakeratose führt (Gäbel et al. 1989). Durch die pH-Wert-induzierte Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase werden aber auch andere regulative Transportproteine der Membran geschädigt, insbesondere der Natrium/Protonen-Austauscher (NHE). Der NHE ist an der intakten Zelle der wesentliche Mechanismus, um den pH-Wert im Zellinneren zu stabilisieren, indem er H^+ nach extrazellulär transportiert. Infolge des Konzentrationsanstiegs von Natrium im Zellinneren fehlt diesem Austauscher die Triebkraft, die Protonen nach außen zu transportieren. Eine weitere Acidifizierung des Zellinneren ist die Folge.

5 FAZIT

Die Funktionen des Magens sind vielfältig und auch auf verschiedenen systemischen und lokalen Ebenen reguliert. Durch die zahlreichen Hierarchiestufen hat der Organismus einerseits die Möglichkeit sehr fein zu modulieren und auf verschiedene Bedingungen zu reagieren. Andererseits haben Imbalancen in diesem System stärkere Wirkungen zur Folge. Die Ulceration der Pars nonglandularis des Schweines entwickelt sich daher durch eine wahrscheinlich komplexe Interaktion von Dysregulationen der beteiligten Transmitter, Futterbeschaffenheit (Partikelgröße), Acidität des Mageninhaltes, „Enhancer“ des Protonentransfers, herabgesetzter Abwehrfunktion auf prä- und intraepithelialer Ebene und Präsenz von pathogenen Mikroorganismen. Auch wenn die Wirkungen von stressbedingten Faktoren bei der Entstehung der Magenulcera in ihrer zellulären Vermittlung nicht denen des Menschen gleich zu setzen sind, sind verschiedene Stressoren als auslösende Faktoren bei der Entstehung der Ulcera eindeutig dargestellt. Daher kommt auch dem Fütterungs- und Handlungsmanagement eine überragende Bedeutung bei deren Prävention zu.

Literatur bei den Verfassern

Gotthold Gäbel
Helga Pfannkuche