

# 1 EINLEITUNG

Zur Verwertung von zellulosehaltiger Nahrung haben die Wiederkäuer ein riesiges Vormagensystem entwickelt, welches 10 bis 20 Prozent des gesamten Körpervolumens umfasst. Der größte dieser Vormägen, der Pansen, dient als Fermentationskammer für Bakterien und Mikroorganismen, die dann von dem in reichlichen Mengen produzierten Speichel in das Verdauungssystem gespült und verdaut werden können. Dabei dient dieser Speichelfluss, der beim Rind 90 bis 190 Liter pro Tag beträgt (BAILEY, 1961), auch der Erhaltung eines konstanten, für die Mikroorganismen günstigen Milieus im pH-neutralen Bereich mit einer konstanten Osmolarität.

Die mit dem Speichel abgesonderte Natriummenge ist mehr als 15 mal so hoch wie die durch Nahrung zugeführte und mehr als 5 mal höher als die im gesamten Organismus vorhandene Natriummenge (SILANIKOVE und TADMOR, 1989). Somit ist eine rasche Rückresorption dieses Elementes, welche zu einem erheblichen Teil bereits über das Pansenepithel erfolgt, von überragender Bedeutung für die Gesundheit und Gewichtszunahme der Tiere. Dabei führt ein Versagen der Osmo- und pH-Regulation, die insbesondere bei Umstellung der Nahrung erfolgen kann, zu Störungen, die von Nahrungsverweigerung bis zur schwerwiegenden Schädigung der Pansenwand im Rahmen der Pansenazidose reichen können (OWENS et al., 1998).

Trotz der großen ökonomischen Bedeutung des Rindes in Milch- und Fleischwirtschaft sind die Kenntnisse über die Physiologie des Natriumtransports über das Pansenepithel nach wie vor lückenhaft und zum Teil schwer zu interpretieren.

So ist seit langem bekannt, dass eine Erhöhung der ruminalen Kaliumkonzentration eine gesteigerte Absorption von Natrium über das Pansenepithel zur Folge hat. Dieser Mechanismus scheint eine besondere Rolle bei der Osmoregulation der Pansenflüssigkeit zu spielen, da die Osmolarität des Panseninhalts durch die gesteigerte Natriumresorption weitgehend konstant gehalten wird (DOBSON, 1959). Dadurch werden mögliche negative Auswirkungen einer erhöhten ruminalen Osmolarität vermieden.

Obwohl dieser Zusammenhang seit vielen Jahrzehnten bekannt und dessen physiologische Bedeutung offensichtlich ist, konnte bis heute der Mechanismus nicht abschließend aufgeklärt werden.

Aus den bisher veröffentlichten Arbeiten über den Natriumtransport am Pansenepithel geht hervor, dass die Natriumresorption zwei aktiven Transportmechanismen unterliegt. Dabei wird der größte Teil elektroneutral über einen  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher aufgenommen. Ein wesentlich geringerer Teil gelangt über einen elektrogenen Mechanismus in die Zelle. Patch-Clamp- und Ussingkammerdaten legen nahe, dass es sich dabei nicht um einen der üblichen, an Epithelien zu findenden Natriumkanäle (z.B. epithelial  $\text{Na}^+$  channel, ENaC) handelt, sondern um einen durch divalente Kationen hemmbaren nicht selektiven Kationenkanal (non selective cation channel, NSCC). Neuere Untersuchungen weisen auf eine besondere Bedeutung dieses Kanals für die Osmoregulation der Pansenflüssigkeit hin. Das Wissen über die Regulationsmechanismen ist allerdings nach wie vor lückenhaft.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde ein Modell vorgeschlagen, in dem die Erhöhung der ruminalen Kaliumkonzentration zur Depolarisation der apikalen Membran führt und über eine folgende verminderte Magnesiumresorption (aufgrund eines geringeren elektrischen Gradienten) der zytosolische Magnesiumspiegel absinkt. Dadurch wird die Blockade eines NSCC durch intrazelluläres Magnesium aufgehoben und Natrium in die Zelle geleitet (LEONHARD-MAREK et al., 2005). Die bekannte Hypomagnesiämie bei Wiederkäuern nach Aufnahme kaliumreichen Futters wäre demnach als negativer Nebeneffekt dieses physiologisch sinnvollen Mechanismus anzusehen.

Im Gegensatz zu Experimenten am intakten Epithel konnte allerdings in Patch-Clamp-Experimenten mit üblichen Lösungen bei physiologischen Calciumkonzentrationen an isolierten Pansenepithelzellen keine Natriumleitfähigkeit beobachtet werden (ABDOUN et al., 2005). Diese trat erst nach Verringerung der Calciumkonzentrationen auf Werte auf, die wesentlich unter denen in der Vormagenflüssigkeit von Schafen gemessenen Werten liegen (LEONHARD-MAREK et al., 2005). Offensichtlich scheinen weitere Mechanismen an der Regulation beteiligt zu sein.

Eine Reihe von Studien haben indessen einen Effekt von zyklischem Adenosinmonophosphat (cyclic AMP; cAMP) auf den Kurzschlussstrom und den Natriumtransport nachweisen können, wobei die intrazelluläre Erhöhung des zyklischen Nukleotids unter anderem durch endogen produzierte Prostaglandine vermittelt wird. Dabei schien cAMP vor allem über eine hemmende Wirkung des apikalen  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauschers den Nettonatriumtransport zu senken (WOLFFRAM et al., 1989; GÄBEL et al., 1999). Demgegenüber hingen die Effekte des erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegels auf den Kurzschlussstrom über das Pansenepithel von der luminalen Calciumkonzentration ab (LEONHARD-MAREK et al., 2005).

Insgesamt ergeben die Ergebnisse der bisherigen Studien über den elektrogenen Natriumtransport aufgrund der zum Teil widersprüchlichen Befunde noch kein einheitliches Bild.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die elektrogene Natriumleitfähigkeit an isolierten Pansenepithelzellen weiter zu charakterisieren und insbesondere eine mögliche direkte Wirkung von cAMP auf den Kanal zu beschreiben. Hierfür ist die Patch-Clamp-Technik hervorragend geeignet, da man Wirkungen auf elektroneutrale Transportsysteme ausschließen kann.