

**In vitro Untersuchungen zur Charakterisierung  
der elektro- und transportphysiologischen Funktionen  
der Pars proventricularis des Schweinemagens**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
**Martina Möller**  
Tierärztin aus Marktbreit/Main

Berlin 1997  
Journal-Nr. 2047

---

Gefördert mit einem Promotionsstipendium des Landes Berlin

**Gedruckt mit Genehmigung  
des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. K. Hartung  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. H. Martens

---

Meiner Mutter und Petro

---

**INHALTSVERZEICHNIS**

	Seite
<a href="#"><u>ABKÜRZUNGEN</u></a>	8
<a href="#"><u>I: EINLEITUNG</u></a>	9
<a href="#"><u>II. LITERATUR</u></a>	10
<a href="#"><u>1. Die Problematik "Magengeschwür" bei Mensch und Tier</u></a>	10
<a href="#"><u>1.1 Mensch</u></a>	10
a) Ulcus ventriculi	10
b) Refluxösophagitis	11
<a href="#"><u>1.2 Andere Spezies</u></a>	11
a) Pferd	11
b) Wiederkäuer	12
c) Ratte	12
<a href="#"><u>2. Magengeschwüre beim Schwein</u></a>	13
<a href="#"><u>2.1 Anatomische, histologische und physiologische Grundlagen</u></a>	13
a) Anatomie und Histologie	13
b) physiologische Grundlagen	15
<a href="#"><u>2.2 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnosestellung</u></a>	17
<a href="#"><u>2.3 Pathologie</u></a>	19
<a href="#"><u>2.4 Ursachen</u></a>	20

a) Vergiftungen	21
b) Infektionen	21
c) Genetisch bedingte Ursachen	22
d) Stress und Stressfaktoren	23
e) Futter	25
f) Duodener Reflux	29
g) Experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren beim Schwein	30
<u>2.5 Pathogenese</u>	31
<u>2.6 Vorkommen und Bedeutung</u>	33
<b><u>III. MATERIAL UND METHODE</u></b>	37
<b><u>1. Tiermaterial</u></b>	37
<b><u>2. Präparation der Schleimhäute</u></b>	38
<b><u>3. Inkubationstechnik</u></b>	38
<b><u>4. Elektrophysiologisches Meßprinzip</u></b>	39
<b><u>5. Transportphysiologisches Meßprinzip</u></b>	42
<b><u>6. Versuchsablauf</u></b>	42
<b><u>7. Chemikalien</u></b>	43
7.1 Pufferlösungen	43
7.2 Pharmaka	43
<b><u>8. Histologische Untersuchung</u></b>	44
<b><u>9. Berechnungen</u></b>	44
9.1 Ionenfluxe	44
9.2 Potentialabhängige und potentialunabhängige Ionenfluxkomponente	45
<b><u>10. Statistik</u></b>	46
<b><u>IV. ERGEBNISSE</u></b>	48
<b><u>1. Allgemeine elektrophysiologische Messungen</u></b>	48
<b><u>2. Einfluß der Haltungsbedingungen auf die Gewebeleitfähigkeit</u></b>	51
2.1 Unterschied zwischen einstreuloser Haltung und Haltung auf Stroh	51
2.2 Entwicklung der Gewebeleitfähigkeit nach Änderung der Haltungsbedingungen	52
2.3 Histologische Untersuchung	56
<b><u>3. Ionenaustauschversuche</u></b>	59
3.1 Ersatz von Natrium	59
3.2 Ersatz der Anionen Cl <sup>-</sup> und $\text{HCO}_3^-$	62
<b><u>4. Wirkung spezifischer Hemmstoffe auf die elektrophysiologischen Parameter</u></b>	64
4.1 Ouabain	64
4.2 Amilorid	67
4.3 Histamin	70
<b><u>5. Natriumtransport</u></b>	77
5.1 Natriumtransport unter Kurzschlußstrombedingungen	77
5.2 Der Einfluß einer Variation der transepithelialen Potentialdifferenz auf die unidirektionalen Transportraten	80
<b><u>6. Mannittransport</u></b>	83
<b><u>7. Chloridtransport</u></b>	85

<b><u>8. Einfluß erniedrigter mukosaler pH-Werte</u></b>	88
<b><u>9. Zusammenfassung der Ergebnisse</u></b>	96
<b><u>V. DISKUSSION</u></b>	97
<b><u>1. Methodenkritik</u></b>	97
<b><u>2. Elektro- und transportphysiologische Charakterisierung der Pars proventricularis</u></b>	98
<b><u>2.1 Elektrophysiologische Eigenschaften</u></b>	98
a) Allgemeine elektrophysiologische Messungen	98
b) Einordnung des Epithels der Pars proventricularis	99
c) Ionenaustauschversuche	103
d) Einsatz spezifischer Hemmstoffe	104
<b><u>2.2 Transportphysiologische Eigenschaften</u></b>	108
a) Natriumtransport	108
b) Mannittransport	110
c) Chloridtransport	111
<b><u>3. Untersuchungen zur Ätiologie des Magengeschwürs</u></b>	112
<b><u>3.1 Einfluß eines erniedrigten mukosalen pH-Wertes</u></b>	112
<b><u>3.2 Einfluß der Haltungsbedingungen</u></b>	116
<b><u>4. Schlußfolgerungen</u></b>	120
<b><u>VI. ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	121
<b><u>SUMMARY</u></b>	122
<b><u>VII. LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	124
<b><u>VIII. ANHANG</u></b>	143

**ABKÜRZUNGEN**

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ATPase	Adenosintriphosphatase
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
DT	Anschlußtest an die einfaktorielte Varianzanalyse nach Dunn
$G_a$	Leitfähigkeit der apikalen Zellmembran [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
$G_b$	Leitfähigkeit der basolateralen Zellmembran [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
$G_c$	Leitfähigkeit der Zelle [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
$G_p$	parazelluläre Leitfähigkeit [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
$G_T$	Leitfähigkeit des gesamten Gewebes [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
$I_{sc}$	Kurzschlußstrom [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]
$J_{ms}^X$	unidirektionale Fluxrate für X von mukosal nach serosal [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]
$J_{net}^X$	Netttransportrate für die Substanz X [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]
$J_{sm}^X$	unidirektionale Fluxrate für X von serosal nach mukosal [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]
m	mukosal = dem Lumen zugewandt = apikal
Man	Mannit
MWUT	Mann - Whitney - U - Test
n	Anzahl der untersuchten Schweine

NMDG	N-Methyl-D-Glucamin
PD <sub>t</sub>	transepitheliale Potentialdifferenz [mV]
PT	gepaarter t-Test
r	Pearson- Korrelationskoeffizient
r <sub>S</sub>	Spearman- Korrelationskoeffizient
s	serosal = der Blutseite zugewandt = basolateral
S.E.M.	Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes
SNK	Anschlußtest an die einfaktorische Varianzanalyse nach Student-Newman-Keuls
TT	ungpaarter t-Test
VA	einfaktorische Varianzanalyse: ANOVA on Ranks (Kruskal - Wallis)
WVT	Wilcoxon - Vorzeichen - Test
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert

---

## I. EINLEITUNG

Die Nutzung des Schweines durch den Menschen beginnt schon mit der Selbsthaftwerdung des Menschen in der Jungsteinzeit. Das Schwein stellte für diese Menschen eine sichere Nahrungsquelle und Nahrungsreserve dar (DANNENBERG, 1990). Auch heute dient die Schweinehaltung hauptsächlich der Versorgung des Menschen mit Fleisch. Während die Nutzung des Tieres gleichgeblieben ist, haben sich die Anforderungen an das Schwein in der heutigen Zeit jedoch erheblich geändert. Heute zielt alles auf eine gesteigerte Quantität, entsprechend wurde auch die Haltung, Fütterung und Zucht in diese Richtung gelenkt.

Doch mit der Ausrichtung der Zucht auf schnellwüchsige Tiere mit hohem Magerfleischanteil in Verbindung mit der Intensivtierhaltung traten auch Probleme auf, wie z.B. das porcine stress syndrom (PSS), das durch eine Belastungsmyopathie intra vitam (akuter Herztod, Rückenmuskelnekrose) oder post mortem (PSE-, DFD-Fleisch) charakterisiert ist (CHRISTIAN und LUNDSTROM, 1992).

Als ebenfalls ungünstige Entwicklung ist das Auftreten von Epithelveränderungen und Geschwüren in der Pars proventricularis des Schweinemagens zu beurteilen (O'BRIAN, 1992). Oft sind die Veränderungen der Magenschleimhäute der Pars proventricularis nur ein Zufallsbefund bei der Schlachtung der Tiere, sie können aber Gesundheit und Wohlbefinden und somit auch das Wachstum negativ beeinflussen und unter Umständen auch zum Tod der betroffenen Tiere durch Verbluten in den Magen führen (KOWALCZYK und MUGGENBURG, 1963; MUGGENBURG et al., 1964a). Das bedeutet auf jeden Fall Einbußen der Wirtschaftlichkeit für den Tierhalter. Deshalb, aber auch aus tierschützerischen Gründen, ist dieses Problem von Interesse.

Die klinischen und pathologischen Erscheinungen an dem Gewebe der Pars proventricularis sind bereits vielfach beschrieben (z. B. CURTIN et al., 1963; WALZL, 1964; O'BRIAN, 1992). Auch über die möglichen Ursachen sind sehr viele Arbeiten veröffentlicht (z.B. REESE et al., 1966a; KOWALCZYK, 1969; WESOLOSKI et al., 1975; HESSING et al., 1992). Es existieren aber kaum Untersuchungen über die physiologischen Eigenschaften und Transportvorgänge dieses Gewebes und auch nicht darüber, ob, und wenn ja, wie diese Leistungen bei den veränderten Geweben gestört sind.

Ziel dieser Arbeit war daher, die elektro- und transportphysiologischen Eigenschaften der Pars proventricularis näher zu charakterisieren und aufzuzeigen, wie sich die Schleimhautveränderungen auf diese Leistungen auswirken.

Ein weiterer Ansatz dieser Arbeit war, zu prüfen, ob es möglich ist, mit Hilfe einer In-vitro- Methode Aussagen über ursächliche Faktoren der Magengeschwüre beim Schwein zu treffen.

---

## II. LITERATUR

### 1. Die Problematik "Magengeschwür" bei Mensch und anderen Spezies

Bevor die Problematik des Magengeschwüres beim Schwein dargestellt wird, soll an dieser Stelle ein kurzer Einblick zum Vorkommen dieser Erkrankung beim Menschen und anderen Spezies gegeben werden.

#### 1.1 Mensch

##### a) Ulcus ventriculi

Beim Menschen stellen Gastritiden und Magenulzera eine weit verbreitete Erkrankung dar. LINDELL et al. (1994) sprechen davon, daß jährlich drei von tausend Menschen neu an peptischen Geschwüren erkranken.

Magengeschwüre beim Menschen entstehen durch eine verstärkte Einwirkung des pepsinhaltigen, sauren Magensaftes und/oder einer Verringerung schützender Faktoren (verringerte oder gestörte Schleimbildung oder Durchblutung). Sie werden als peptische Geschwüre

bezeichnet (DRAGSTEDT, 1978).

Entsteht ein peptisches Geschwür in Verbindung mit einer plötzlich einsetzenden schweren Grunderkrankung, wie zum Beispiel Schock, Verbrennungen usw. spricht man auch von einem sogenannten Streßulkus. Ein pathogenetischer Mechanismus ist dabei eine gestörte Durchblutung und Mikrozirkulation, die zu einer Gewebshypoxie und Gewebsazidose führen. Wenn dann der Sauerstoffgehalt unter einen kritischen Wert absinkt, entstehen Gewebsschädigungen (GRUM et al., 1984). Nach AOU et al. (1994) und LÁSZLÓ et al. (1994) scheint Vasopressin bei der Genese von Ulzera ein beteiligt zu sein. Auch Acetylcholin und Noradrenalin wird eine Rolle bei der Pathogenese von Ulzera zugesprochen (GATON et al., 1993).

Inzwischen steht fest, daß das Bakterium *Helicobacter pylori* wesentlich an der Pathogenese von peptischen Geschwüren des Menschen beteiligt ist (DIXON, 1994; LEE, 1994; O'CONNOR, 1994). Eine durch diesen Keim hervorgerufene atrophische Gastritis begünstigt, besonders dann wenn sie im Antrumbereich lokalisiert ist, die Entstehung von Ulzera (SIPPONEN und HYVARINEN, 1993). Weitere pathogenetische Faktoren sind ein Reflux von Duodenalin in den Magen sowie von außen zugeführte Substanzen, wie zum Beispiel Alkohol oder bestimmte Medikamente, hier sind vor allem die nichtsteroidalen Antiphlogistika hervorzuheben.

Nicht immer wird bei an peptischen Ulkus erkrankten Patienten eine erhöhte Magensaftsekretion nachgewiesen. Bei einer Mehrzahl der Patienten ist die basale Magensekretion gegenüber der von Gesunden sogar erniedrigt (DRAGSTEDT, 1969).

Zur medikamentellen Behandlung werden beim Menschen H<sub>2</sub>-Antihistaminika und, seitdem die ursächliche Bedeutung von *Helicobacter pylori* feststeht, auch Antibiotika eingesetzt.

### **b) Refluxösophagitis**

Eine andere Problematik, die aber auch in diesem Zusammenhang zu nennen ist, stellt beim Menschen die Refluxösophagitis dar. Infolge einer Insuffizienz des Schließmechanismus im unteren Ösophagussphinkter kommt es zum Reflux von Magensaft in den Ösophagus. Dessen Säure, Pepsin, Proteasen, Gallensalze etc. wirken schleimhautreizend. Bei längerer und/oder wiederholter Einwirkung kommt es zu entzündlichen Veränderungen und Schleimhautschäden.

Der Reflux von Mageninhalt wird dabei wesentlich beeinflusst von der Menge der aufgenommenen Nahrung bzw. deren Fettgehalt (IWAKIRI et al., 1996).

In-vivo-Untersuchungen direkt am menschlichen Ösophagus sind möglich (TURNER et al., 1978; SMITH et al., 1989), für In-vitro-Untersuchungen wird der Kaninchenösophagus als Modell herangezogen. ORLANDO et al. (1984) beobachteten am Kaninchenösophagus, daß als erste Anzeichen einer Schädigung die Permeabilität des Gewebes erhöht ist. Das bedeutet aber auch gleichzeitig eine Verringerung der Diffusionsbarriere für H<sup>+</sup>-Ionen. TOBEY und ORLANDO (1991) zeigten (ebenfalls am Kaninchenösophagus), daß die serosale Seite dieses Epithels sehr empfindlich auf Säure reagiert und es schon nach kurzer Einwirkungszeit zu Zellnekrosen kommt.

---

## **1.2 Andere Spezies**

### **a) Pferd**

Magengeschwüre beim Pferd werden, wie beim Schwein auch, hauptsächlich in der drüsenlosen Schleimhaut des Magens gefunden, seltener in der Pars glandularis. Dies bestätigt auch DÖRGES (1994), der die in der Tierärztlichen Hochschule Hannover als Patienten eingestellten Pferde endoskopisch untersuchte und bei 75 von 139 Tieren Magenläsionen fand; dabei waren Renn- und Turnierpferde signifikant häufiger betroffen als Hobbyreitpferde. Eine statistisch signifikante Beziehung existierte zwischen dem Vorkommen von Magenläsionen und einer energetischen Überversorgung, ein tendenzieller Zusammenhang bestand bei Proteinüberversorgung.

### **b) Wiederkäuer**

Beim Wiederkäuer kann ein hoher Gehalt des Futters an leicht fermentierbaren Kohlenhydraten bei erniedrigtem Rohfaseranteil zur Entstehung einer akuten oder chronisch-latenten Pansenazidose führen. Die damit verbundenen Veränderungen an der Schleimhaut sind Hyper- und Parakeratose, Zellzerstörung und entzündliche Prozesse. GÄBEL (1990) geht in einer Literaturübersicht auf Ursachen und Folgen dieser Krankheitsbilder ein. Bei der akuten Pansenazidose kommt es infolge einer stark erhöhten Bildung von flüchtigen Fettsäuren mit nachfolgender verstärkter Bildung von Milchsäure zu einer drastischen Erniedrigung des pH-Wertes, gefolgt von einer Osmolaritätserhöhung und einer Einschränkung der Pansenmotorik. Undissoziierte Fettsäuren gelangen verstärkt in die Epithelzellen und dissoziieren dort. Die Zellen sind nicht in der Lage, den gesteigerten Protoneneinstrom zu kompensieren, es kommt zu Zellschwellung und Zellzerstörung. Bei der chronischen Pansenazidose ist die Absenkung des pH-Wertes weniger deutlich ausgeprägt, es kommt zu einer Verschiebung des Fettsäuremusters zugunsten von Propionat und Butyrat (an Stelle des ansonsten vorherrschenden Azetats), welche zur Ausschüttung der die Epithelproliferation beschleunigenden Hormone Insulin und Glukagon führen (GÄBEL, 1990).

### **c) Ratte**

Die Ratte findet hier Erwähnung, da sie als Versuchstier bei der Erforschung von Magengeschwüren eingesetzt wird. An ihr werden sowohl

schädigende Faktoren wie zum Beispiel Alkohol, Streß oder Nikotin als auch therapeutische Maßnahmen untersucht (EASTWOOD et al., 1993; GUSLANDI, 1994; HACHIYA und BESSHO, 1994).

Aus diesem kurzen Überblick ist ersichtlich, daß die Problematik des "Magengeschwürs" ein weitreichendes und weitverbreitetes, speziessübergreifendes Krankheitsbild darstellt, aber auch hinsichtlich Ursachen und Pathogenese sehr komplex ist.

---

## 2. Magengeschwüre beim Schwein

### 2.1 Anatomische, histologische und physiologische Grundlagen

#### a) Anatomie und Histologie

Der Magen hat die Aufgabe, die zerkleinerte, eingespeichelte Nahrung aufzunehmen, zu speichern und die Verdauung einzuleiten. Dazu dient der in den Drüsenzellen des Magens gebildete Magensaft. Der Mageninhalt wird schubweise in das Duodenum transportiert.

Das Schwein hat im Gegensatz zum Menschen mit seinem *einfachen, einhöhligen* Magen, einen *zusammengesetzten, einhöhligen* Magen (SCHUMMER und HABERMEHL, 1987). Das bedeutet, während der einfache Magen des Menschen in seiner gesamten Ausdehnung von einer drüsenhaltigen, mit einem einschichtigen Zylinderepithel bedeckten Schleimhaut ausgekleidet ist, ist beim zusammengesetzten Magen des Schweines ein Teil der inneren Oberfläche von drüsenloser, kutaner Schleimhaut bedeckt. Dies ist der Pars nonglandularis, Pars proventricularis oder auch Pars oesophagea genannte Bezirk. Der Name Pars oesophagea, die Lokalisation am Mageneingang und die Schleimhautbeschaffenheit (wie der Ösophagus kutanes, mehrschichtiges Plattenepithel) läßt vermuten, daß es sich bei diesem Schleimhautbezirk um erweiterten, in den Magen hineinreichenden Ösophagus handelt. Es ist jedoch nachgewiesen (WILLE et al., 1971), daß sich dieser Magenbereich aus der gegenüber der Speiseröhre abgesetzten embryonalen Magenanlage entwickelt, daher also auch als Magen zu bezeichnen ist.

Das Ausmaß der Pars proventricularis ist abhängig von der Tiergröße (O'BRIAN, 1992), bei 70-90 kg schweren Tieren ist dieser Schleimhautbezirk ca. 5-8 cm lang und 4-5 cm breit. Er bildet die Umgebung der Ösophaguseinmündung und zieht sich bis zur Spiralfalte, die das Diverticulum des Schweinemagens begrenzt. Die Pars proventricularis stellt ein langgezogenes ovales Schleimhautfeld dar, das deutlich gegen das angrenzende Drüsenepithel abgesetzt ist. Die Oberfläche ist in der Regel weiß, glatt und glänzend. Zum Gesamtgewichtes des Schweinemagens trägt die Pars proventricularis nur ca. 7 % bei, diese teilen sich auf in 5 % für die Muskelschichten und 2 % für die Schleimhaut (ZAMORA und REDDY, 1981).

Die Pars glandularis setzt sich zusammen aus der Cardiadrüsenzzone, der Fundus- und der Pylorusdrüsenzzone; diese Zonen unterscheiden sich aufgrund ihrer Zellzusammensetzung und der sezernierten Substanzen (SCHUMMER und HABERMEHL, 1987).

Die gesamte Magenwand besteht, vom Lumen ausgehend, aus den Schichten Tunica mucosa (Schleimhaut), Tunica muscularis (Muskelschicht) und Tunica serosa (Bauchfellüberzug).

Die Schleimhaut (Tunica mucosa) selbst besteht aus der Lamina epithelialis mucosae (Epithelschicht), Lamina propria mucosae (Schleimhautbindegewebe) und Lamina muscularis mucosae (Schleimhautmuskelschicht). Die folgende Tela submucosa (submuköses Bindegewebe) bildet die Schicht zwischen Schleimhaut und Muskelschicht.

WILLE et al. (1971) geben eine genaue histologische Beschreibung der Lamina epithelialis. Sie besteht aus ca. 8-20 Zellagen und bildet ebenfalls mehrere Schichten. Die Epithelzellen selbst sind polar differenziert. Ihre oberste Schicht, das Stratum corneum, ist verhornt, bis in die oberen Lagen finden sich pyknotische Kerne. In der Tiefe dieser verhornten Schicht befindet sich das Stratum lucidum, welches sich lichtmikroskopisch als blasse Linie darstellt, und das Stratum granulosum. Dessen Zellen sind polygonal, die Zellkerne sind meist blasig aufgetrieben oder stark geschrumpft und im peripheren Zytoplasma liegen Granula in verschiedenen Größen. Das darunter gelegene Stratum spinosum gliedert sich in ein weniger gut anfärbbares Stratum spinosum superficiale und ein Stratum spinosum profundum. Die Zellen des Stratum spinosum superficiale sind vielgestaltig, lumenwärts zeigen sie eine periphere Verdichtung des Zytoplasmas, zentral sind sie weniger gut anfärbbar. Das Stratum spinosum profundum besteht aus polyedrischen Zellen mit intensiv anfärbbarem Zytoplasma und ovalen Zellkernen.

Elektronenmikroskopisch ist die Randzone der Zellen des Stratum spinosum superficiale durch einen hohen Gehalt an Tonofibrillen gekennzeichnet. Die Zellen enthalten auffallend wenig Zellorganellen.

Das Stratum spinosum liegt mit seinen Parabasalzellen auf der einlagigen Basalzellschicht, dem Stratum basale, und füllt mit seinen Intermediärzellen den interpapillären Raum aus. Es besteht dann aus bis zu 10 Zellagen. Das Stratum basale wird von einer einlagigen Schicht hochprismatischer Basalzellen mit ovalen Zellkernen gebildet. Es liegt dem stark ausgeprägten Papillarkörper der Lamina propria mucosae auf und bildet zusammen mit dem Stratum spinosum das Stratum germinativum.

Die Unterlage der Lamina propria ist dünn, nur wenige Gefäße verlaufen in ihr. Sie liegt auf einer ausgeprägten Lamina muscularis mucosae.

Die Enzymaktivität (WILLE et al., 1971), die sich aufgrund photochemischer Reaktionen nachweisen läßt, zeigt deutlich das Vorhandensein von saurer Phosphatase (ein Leitenzym der Lysosomen, welches auch den Verhornungsprozeß steuern soll) und Mg<sup>++</sup> und Ca<sup>++</sup>

aktivierbaren ATPasen, während alkalische Phosphatase nicht nachgewiesen werden konnte. Dabei nehmen die gefundenen Enzymaktivitäten von Stratum basale in Richtung Stratum corneum ab.

## b) Physiologische Grundlagen

Die Salzsäure des Magensaftes wird von den Belegzellen sezerniert. Die Bildung und Ausschüttung wird auf zentraler, peripherer und zellulärer Ebene reguliert (HERSEY und SACHS, 1995). Histamin gilt als das wirksamste Stimulans, während Somatostatin hemmend auf die HCl-Produktion wirkt. Neben histaminergen H<sub>2</sub>-Rezeptoren, die über eine Erhöhung der intrazellulären Kalzium-Konzentration die Belegzellen aktivieren, regulieren auch cholinerge, gastrinerge und adrenerge Rezeptoren die Säureproduktion (MOELLER et al., 1974; MÄRDH et al., 1987). Als mittlere Säuresekretion (für das Miniaturschwein) geben MERRIT und BROOKS (1970)  $0,24 \pm 0,39$  mEq/kg Körpergewicht/h an.

In den ersten Lebenstagen erfolgt die Ansäuerung im Magen vornehmlich durch Milchsäure, bei Zufütterung von fester Nahrung aber wird die Milchsäurebildung zurückgedrängt und die HCl-Sekretion gefördert (CRANWELL et al., 1976; CRANWELL, 1985).

Die proteolytisch wirksamen Pepsine werden als inaktive Vorstufen, den Pepsinogenen, von den Hauptzellen der Magenschleimhaut gebildet und durch Salzsäure pH-Wert-abhängig aktiviert (MANNERS, 1976). In den verschiedenen Magenbereichen (Cardia, Fundus und Pylorus) finden sich unterschiedliche Pepsinfraktionen mit spezifischen pH-Optima (HÖLLER, 1970a und 1970b, BÖTTGER, 1973). Die Pepsinbildung beginnt mit der zweiten Lebenswoche, vorher wird als proteolytisches Enzym Chymosin gebildet (CRANWELL, 1985).

Muzine sind Glykoproteine mit hohem Molekulargewicht; sie werden in den Nebenzellen gebildet. RYDNING und BERSTAD (1986) beschreiben, daß der Muzingehalt vom Kauvorgang beeinflusst wird; so ist bei starken Kauvorgängen der Muzingehalt im Magen erhöht, während er bei fehlendem Kauen stark reduziert ist.

Für die normale Zusammensetzung des Magensaftes beim Schwein geben MUGGENBURG et al. (1967a) die in Tabelle 1 aufgelisteten Werte an.

<b>Tabelle 1:</b>	basale Magensaftsekretion	72 - 119 ml/30 min
Zusammensetzung	titrierbare freie Säure	1,09 mEq/30 min
des Magensaftes	titrierbare totale Säure	1,77 - 8,31 mEq/30 min
beim Schwein	Chlorid (Cl <sup>-</sup> )	7,36 - 13,7 mEq/30 min
(MUGGENBURG et	Pepsin	428,7 - 1362,9 units
al., 1967a).	Mucus	5,4 - 7,6 mg/30 min

Die Pars proventricularis bildet keine schützende Muzinschicht aus. Ihr Schutz besteht in der normalerweise vorhandenen Schichtung des Mageninhaltes, bei der ein deutlicher pH-Gradient zwischen den einzelnen Magenabschnitten besteht; mit einem pH-Wert nur wenig unter dem Neutralwert im Bereich der Pars proventricularis (MAXWELL et al., 1972). Zu dieser Schichtung kommt es durch die Pufferkapazität der Nahrung und des abgeschluckten Speichels in Verbindung mit der Tatsache, daß eine Durchmischung des Mageninhaltes hauptsächlich im Corpus und Pylorusbereich stattfindet (WOOD und KIDDER, 1982). Dabei ist der Grad der Durchmischung abhängig von Partikelgröße und Konsistenz des Futters und dem Füllungsgrad des Magens, denn bei nahezu leerem Magen fehlt diese Schichtung (KJOK, 1921; MAXWELL et al., 1972). Der Füllungsgrad des Magens wird dabei wesentlich vom Fütterungsmanagement beeinflusst, so befindet sich bei Fütterung ad libitum im Vergleich zur restriktiven Fütterung 6 h nach Beginn der Futterzuteilung die vierfache Ingestamenge im Magen (KAMPHUES, 1990).

Bei der Magenentleerung bestehen große individuelle Unterschiede (REINHARD et al., 1977; ROKKJÆR et al., 1977 und 1979). So fanden RAINBIRD und LOW (1986) ca. 15 h nach der letzten Futteraufnahme einen Trockenmassegehalt zwischen 49 und 151 g/kg im Magen.

Fest steht, daß Flüssigkeit und kleine Partikel den Magen rasch verlassen (CLEMENS et al., 1975; WOOD und KIDDER, 1982). IVAN und FARREL (1976), RUCKEBUSCH und BUENO (1976) beobachteten eine maximale Magenentleerung sofort nach der Fütterung, ZEBROWSKA et al. (1983) innerhalb der ersten Stunde; KEYS und DEBARTHE (1974) erst nach 2,5-5 Stunden.

GREGORY et al. (1989) fanden bei zweimal täglicher Fütterung der Schweine 6 h später ungefähr 33 % der Trockenmasse und knapp 10 % der Flüssigkeit im Magen.

Die physikalischen Eigenschaften wie Viskosität, Partikelgröße und Form der aufgenommenen Nahrung bestimmen wesentlich die Geschwindigkeit der Magenentleerung (CLEMENS et al., 1975; SIROIS et al., 1990; MAYER, 1994). Ein erhöhter Rohfaseranteil verzögert die Magenentleerung (RAINBIRD und LOW, 1986), während bei fein vermahlenem Futter eine schnellere Magenentleerung zu beobachten ist (WOOD und KIDDER, 1982; GREGORY et al., 1990; JOHANSEN und BACH KNUDSEN, 1994). MAXWELL et al. (1970) fanden 4 h nach der Fütterung von der aufgenommenen Nahrungsmenge bei fein vermahlenem Futter weniger als 50 % noch im Magen, weitere 4 h später waren es nur noch 30 % und 13 h nach der Fütterung nur noch 10 %, dagegen bei grob vermahlenem Futter 60 % nach 4 h, 50 % nach 8 h und 30 % nach 13 h. Bei einer späteren Untersuchung bestätigte sich dieses Ergebnis. 8 h nach der Fütterung waren bei fein vermahlenem Futter noch 23 %, bei grob vermahlenem dagegen noch 44 % der aufgenommenen Ingestamenge im Magen (MAXWELL et al., 1972).

McGILLIVERY und CRANWELL (1992) untersuchten die Mikroflora der Pars proventricularis. Sie besteht aus den anaeroben Arten *Lactobazillus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Actinomyces* und *Bifidobacterium*, sowie aus den fakultativ anaeroben Keimen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* und *Streptococcus*, und außerdem Hefen. Bei gesunden Schweinen finden sich  $5 \cdot 10^5$ - $6 \cdot 10^6$  Keime pro  $\text{cm}^2$  Schleimhautfläche. Es handelt sich dabei hauptsächlich um grampositiv anfärbbare Bakterien, deren Hauptanteil die Lactobazillen stellen.

Die Besiedlung des Magens mit diesen Keimen erfolgt schon in den ersten Stunden nach der Geburt (CONWAY, 1994). Zwischen Ferkeln (SCHULZE, 1978) und Läufer Schweinen (SCHULZE und BATHKE, 1977) bestehen kaum Unterschiede hinsichtlich der Zusammensetzung der Mikroorganismen des Magens. Laut CONWAY (1994) kann allerdings durch Änderung der Fütterungs- und Haltungsbedingungen die Keimflora des Magens beeinflusst werden.

Beobachtet man Schweine in nahezu unbeeinflusster Freilandhaltung, so verbringen diese Tiere ca. 44-60 % des Tages mit Nahrungssuche und Aufnahme (STOLBA und WOOD-GUSH, 1994). Bei der heute üblichen Haltungsform mit restriktiver Futteraufnahme haben die Tiere in der Regel innerhalb von 5 Minuten die Ration aufgefressen (JOHANSEN und BACH KNUDSEN, 1994).

---

## 2.2 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnosestellung

Treten beim Schwein Veränderungen oder Geschwüre im Magen auf, ist in der Regel die Schleimhaut der Pars proventricularis betroffen (O'BRIAN 1992), nur in wenigen Fällen sind der Ösophagus (THOONEN und HOORENS, 1963; WALZL, 1964; HUNZIKER und NICOLET, 1968; KIRCHGESSNER et al., 1985) oder die drüsenhaltige Magenschleimhaut (CURTIN et al., 1963; KOWALCZYK et al., 1966; PENNY et al., 1972; BIVIN et al., 1974, GRØNDALEN und VANGEN, 1974) ebenfalls verändert. Läsionen, die ausschließlich die drüsenhaltige Schleimhaut betreffen, kommen dagegen äußerst selten vor (CURTIN et al., 1963; HUBER und WALLIN, 1965; JENNINGS, 1967; LADDS und VESTWEBER, 1969; GOLBY et al., 1971).

Die klinischen Manifestationen folgen definierten Formen, abhängig und eingeteilt nach der Dauer der Erkrankung. Man unterscheidet perakute Verlaufsformen von akuten, subakuten und chronischen (CURTIN et al., 1963; KOWALCZYK und MUGGENBURG, 1963; REMBOLD, 1965).

Bei perakutem Krankheitsverlauf liegen scheinbar gesunde Tiere plötzlich nach Anstrengung oder Erregung zusammengebrochen oder tot in den Buchten. Die Tierkörper zeigen sich aufgrund des Blutverlustes extrem blaß; bei der Obduktion findet man massive intragastrische Blutungen (MUGGENBURG et al., 1964a).

Bei der akuten Verlaufsform sind die betroffenen Schweine blaß und anämisch. Sie wirken schwach, haben eine erhöhte Atemfrequenz; eventuell auftretendes Zähneknirschen kann als ein Zeichen von Magenschmerzen gedeutet werden. Perioden von Anorexie können folgen, zuweilen erbrechen die Tiere auch. Sehr typisch ist das Absetzen eines blutigen, teerartigen Kotes. Die Körpertemperatur ist in der Regel normal, zuweilen auch erniedrigt (THOONEN und HOORENS, 1963; MUGGENBURG et al., 1964b; KOWALCZYK, 1969).

Bei der subakuten und chronischen Verlaufsform dauern die Symptome, die bei einem akuten Verlauf beobachtet werden, länger an. Anämie, Anorexie, Gewichtsverlust und Absatz eines ständig oder zeitweise dunkel gefärbten Kotes kann beobachtet werden (WALZL, 1964).

Bei mildem chronischen Verlauf treten mitunter kaum oder gar keine klinischen Symptome auf, als einziges Indiz dient dann gelegentlich ein harter, gepreßter Kot. Die Veränderungen zeigen sich oft erst bei der Schlachtung (O'BRIAN, 1992).

Betroffen von den Schleimhautveränderungen sind meist Schweine ab acht Lebenswochen, unabhängig von Geschlecht oder Rasse (KOWALCZYK und MUGGENBURG, 1963). Allerdings scheinen die Veränderungen mitunter sogar schon beim Absetzen aufzutreten. So fanden CRANWELL et al. (1986) bei Ferkeln, die zwei bis zehn Tage abgesetzt waren, veränderte Schleimhäute der Pars proventricularis zu einem Anteil von 53 %; davon waren 6 % schwere Schädigungen.

Ein saisonales (besonders in den Wintermonaten) und sporadisches Auftreten der Schleimhautschäden ist ebenfalls beobachtet worden (MUGGENBURG et al., 1964a). Oft werden eventuell früh auftretende Krankheitszeichen von anderen Krankheiten wie z.B. Dysenterien, Pneumonien oder Rhinitis atrophicans überdeckt (KIECKHÖFER, 1994).

Der Krankheitszustand selbst endet entweder tödlich oder aber es setzt ein langsamer, zögerlicher Erholungsprozeß ein.

In der Regel herrscht ein subklinisches Bild vor. Da Blutparameter noch im Normbereich liegen (CRABO et al., 1973), ist eine eindeutige Diagnosestellung am lebenden Tier nur mittels einer endoskopischen Untersuchung zu stellen (KOWALCZYK et al., 1968; KIECKHÖFER, 1994). Üblicherweise wird die Erkrankung erst nach der Schlachtung erkannt.

---

## 2.3 Pathologie

Eine ausführliche Beschreibung der pathologischen Veränderungen beim Magengeschwür der Pars proventricularis des Schweinemagens findet sich bei MUGGENBURG et al. (1964b) und HUNZIKER und NICOLET (1968).

Die morphologisch sichtbaren Veränderungen der Schleimhaut der Pars proventricularis hängen sehr stark von Ausmaß und Dauer der Erkrankung ab (O'BRIAN, 1992).

Die ersten zu beobachtenden Veränderungen bestehen in einer Aufrauung und starken Furchung der Oberfläche des Epithels. Diese zeigt sich dann unregelmäßig und aufgeworfen und ist von plattenartigen, gelbweißen Auflagerungen bedeckt. Diese Beläge sind ablösbar, wobei sich meist auch Teile der Epithelschicht ablösen. Die aufgerauhte, mit Belägen bedeckte Oberfläche zeigt eine hohe Affinität, sich durch Gallensäuren oder Farbstoffe aus dem Mageninhalt anzufärben, sie bekommt dann, statt der weißen Färbung, eine gelbliche, gelbgrüne oder gelbbraune Farbe (MUGGENBURG et al., 1964b).

Bei der histologischen Betrachtung ist das erste auftretende Zeichen für die Veränderungen der Epithelschicht eine Parakeratose, verbunden mit oder ohne oberflächlichen Erosionen (HUNZICKER und NICOLET, 1968). Statt Verhornung oder Hyalinisierung findet man bei den oberflächlichen Zellen große persistierende Zellkerne, die in der Färbung blaß erscheinen. Sie sind umgeben von schwach eosinophil anfärbbarem Zytoplasma. In den Zellzwischenräumen von Stratum basale und Stratum spinosum kommt es zur Ödembildung. Diese Ödeme sind mit eosinophil anfärbbarer Ödemflüssigkeit angefüllt. Im Zytoplasma der Zellen bilden sich Vakuolen (O'BRIAN, 1992).

Die gesamte Oberfläche der Epithelschicht ist unregelmäßig und kann abgestreift werden.

Fortschreitender Epithelverlust führt zu Entblößung der Propriapapillen. Es bilden sich Erosionen von 0,2-2 cm Durchmesser. Durch die Erosion des Gewebes werden die basale Zellschicht und die Gefäße der Lamina propria dem Mageninhalt ausgesetzt. Die dadurch entstehenden Nekrosen und Blutungen sind symptomatisch für aktive Ulzera (O'BRIAN, 1992). Die Nekrose, durch den Kontakt mit dem sauren Mageninhalt verursacht, ist charakterisiert durch nekrotisches Gewebe und einer großen Anzahl degenerierter Entzündungszellen (Makrophagen, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten); sie ist basophil angefärbt. Die darunterliegende Lamina propria ist hochgradig vaskularisiert. Der die Erosionen umgebende Papillarkörper ist ödematös verquollen. In der Propria findet sich ein erhöhter Gehalt an Rundzellen (MUGGENBURG et al., 1964b; POCOCK et al., 1968; BIVIN et al., 1974).

Subakute Ulzera sind meist flach, haben einen Durchmesser von 0,5-4 cm und erscheinen durch am Grund liegendes, nekrotisches Material gelblich-grau. Unterhalb der Geschwüre kommt es zur Proliferation von kollagenem Bindegewebe (O'BRIAN, 1992). In der Lamina submucosa und Lamina muscularis treten Veränderungen der Blutgefäße auf. Entzündete Lymphgefäße, die neben Zelldetritus auch segmentkernige, neutrophile Granulozyten enthalten, durchziehen das Bindegewebe der Schleimhaut (HUNZICKER und NICOLET, 1968).

Chronische Ulzera erstrecken sich meist über die gesamte Pars proventricularis. Sie sind durch scharfe und überhöhte Geschwürränder von dem umgebenden Gewebe abgesetzt. Die Farbe ihres Geschwürgrundes ist grau bis schokoladenbraun. Bei histologischer Betrachtung der chronischen Geschwüre ist zu erkennen, daß die Ausdehnung der Veränderungen bis in die Muskelschichten des Magens, mitunter sogar bis in die Serosa hineinreicht. Den gesamten Bereich durchzieht ein stark vermehrtes Kollagenfasergewebe. Gefäßveränderungen und Gefäßthrombosierungen werden ebenfalls beobachtet (MUGGENBURG et al., 1964a; O'BRIAN, 1992).

Bei den meisten chronisch erkrankten Schleimhäuten finden sich Gebiete, die in Abheilung befindlich sind, bindegewebig indurierte Bezirke und Gebiete mit akutem Geschwürgeschehen.

Bei Ausheilung der Ulzera bildet sich um diese ein Ring aus zusammengezogenem Narbengewebe.

Unter Umständen bleibt von der früheren Ausdehnung der Pars proventricularis nur noch ein kleiner Bezirk übrig, der mitunter sogar aufgrund der starken Retraktion des Reparationsgewebes den Mündungsbereich des Ösophagus in die Magencardia stenosierte (BLACKSHAW und KELLY, 1980). Bei den betroffenen Mägen fällt von außen meist ein sehr lascher, tonusarmer Zustand auf. Der Mageninhalt ist sehr wäßrig und riecht sehr stark säuerlich (KOWALCZYK, 1969). Bei perakutem Verlauf ist der Mageninhalt von Blut und Fibrin Klumpen durchsetzt (MUGGENBURG et al., 1964a).

---

## 2.4 Ursachen

Eine eindeutige Ursache für die Entstehung von Magengeschwüren in der Pars proventricularis des Schweines ist noch nicht bekannt. Es wird davon ausgegangen, daß viele verschiedene Faktoren (z.B. Streß, Futter, Management) eine ursächliche Rolle spielen können. Eine Geschlechtsdisposition konnte nicht beobachtet werden (THOONEN und HOORENS, 1963; HESSING et al., 1992). Es bestehen aber Hinweise darauf, daß Zuchtlinien mit Neigung zu Frohwüchsigkeit und geringer Rückenspeckdicke eine höhere Inzidenz an Magenulzera zeigen (BERRUECOS und ROBISON, 1972; GRØNDALEN und VANGEN, 1974). Auffällig ist auch ein gehäuftes Auftreten in den Wintermonaten (CURTIN et al., 1963; THOONEN und HOORENS, 1963; JOHANNSEN et al., 1991).

### a) Vergiftungen

Eine mögliche Ursache für die Entstehung von Magengeschwüren beim Schwein scheint ein erhöhter Kupfergehalt in der Ration zu sein, der zu einer Kupfervergiftung führt. BUNTAIN (1961) berichtet von einem Schweinebestand, in dem immer wieder tote Tiere auftraten bzw. Tiere wegen Gelbsucht bei der Schlachtung untauglich gestempelt wurden. Die Untersuchung der Tiere ergab Anämie, Blutungen im Magen-Darmtrakt, Gelbsucht, Leberzirrhose und Magengeschwüre mit Blutungen in der Pars proventricularis des Magens. Als Ursache für diese Veränderungen wurde ein erhöhter Kupfergehalt der Ration verantwortlich gemacht, da nach einer Verringerung der

Kupferzufütterung die Symptome in diesem Bestand nicht mehr auftraten. Kupfersulfat wird mitunter in einer Konzentration von 125-255 ppm zugefüttert, um das Wachstum der Tiere und die Futtermittelverwertung zu verbessern. ALLEN und HARDING (1962) wiesen den positiven Effekt dieser Kupferbeimischung auf Futtermittelverwertung und Wachstum nach, aber auch, daß bei erhöhter Konzentration von Kupfer in der Ration Appetitverlust, Ikterus und Magengeschwüre auftreten. Sie fütterten Rationen bis zu 1000 ppm Kupfer als Kupfersulfat, -karbonat oder Mineralstoffmischung und untersuchten die Körperflüssigkeiten und verschiedene Gewebe. Klinische Symptome einer Vergiftung waren Gelbsucht, Teilnahmslosigkeit, Schwäche, Anämie, Zittern und Atemnot. Gelbsucht, schwach geronnenes Blut, gelborange verfärbte Leber, Lungenödeme und Geschwüre in der Pars oesophagea des Magens kennzeichneten die pathologischen Befunde.

## b) Infektionen

Bakterien und Pilze lassen sich regelmäßig in den Geschwüren nachweisen. Sie scheinen aber keine ursächliche Rolle bei der Entstehung der Veränderungen zu spielen, sondern finden auf dem geschädigten Epithel ideale Bedingungen zur Ansiedlung (KOWALCZYK, 1969). BAKER und CADMAN (1963) fanden *Candida albicans* sehr häufig in der geschädigten Pars proventricularis des Schweinemagens. STEDHAM et al. (1967) wiesen in verschiedenen Untersuchungsansätzen nach, daß *Candida albicans* keinen Effekt auf die Pathogenese der Magengeschwüre hat. Sie gehen daher davon aus, daß *Candida albicans* keine Schleimhautveränderungen verursacht, sondern daß die Ansiedlung von *Candida albicans* in dem veränderten Gewebe sekundär, durch die Schädigung begünstigt, stattgefunden hat.

Beim Menschen hat sich seit der Isolierung von *Helicobacter pylori* in der Magenschleimhaut die Diskussion über die Pathogenese von Magengeschwüren völlig verändert. Es ist heute unbestritten, daß dieser Keim an der Entstehung der Magengeschwüre beim Menschen beteiligt ist (LEE, 1994; BLUM, 1996; KONTUREK, 1996).

BERGANN (1991) untersuchte Schleimhaut von Schlachtschweinen auf *Helicobacter pylori*. Zur Untersuchung gelangten Schleimhautstücke aus hämorrhagisch bis ulzerös veränderten Stellen. Aus den untersuchten Proben konnte BERGANN (1991) nur Stämme isolieren, die als *helicobacter like organisms* (HLO) einzustufen waren. Auch KÖRPER-GOLZE und SCUPIN (1993) sowie GRASSO et al. (1996) konnten bei Schlachtschweinen den Keim nicht nachweisen. Ersteren gelang es nicht, konventionell gehaltene Tiere im Experiment mit *Helicobacter pylori* zu infizieren.

QUEIROZ et al. (1996) fanden bei Schlachtschweinen den Keim *Helicobacter heilmannii*. Sie gehen von einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieses Keimes und dem Ausmaß von Magenschleimhautveränderungen der Pars proventricularis aus, denn bei unveränderten Schleimhäuten war dieser Keim weniger häufig zu finden als bei Epithelien mit Läsionen und manifesten Geschwüren. Sie schließen daraus, daß dieser Keim eine ursächliche Rolle bei der Entstehung von Magengeschwüren beim Schwein spielen könnte.

Über Magengeschwüre bei Schweinen, die experimentell mit *Ascaris suum* infiziert wurden, berichten GAARFAR und KEITTEVUTI (1972). Dabei traten die Geschwüre nur bei zweifach infizierten Tieren auf. Man vermutet als pathogenetischen Mechanismus eine, durch mechanische Reize oder immunologische Prozesse hervorgerufene, erhöhte Histaminfreisetzung.

## c) Genetisch bedingte Ursachen

THOONEN und HOORENS (1963) beobachteten weder eine Rassen- noch eine Geschlechtsdisposition für das Auftreten von Magengeschwüren beim Schwein. Andere Autoren konnten einen genetischen Einfluß auf Vorkommen und Erkrankungsgrad feststellen (MAHAN et al., 1966; WALLIN et al., 1969; GOLBY et al., 1971; HESSING et al., 1992).

BERRUECOS und ROBISON (1972) fanden bei Durocs einen höheren Anteil an Schleimhautveränderungen als bei Yorkshire Schweinen. Bei reiner Beurteilung des Gewebes hinsichtlich des Auftretens oder Nichtauftretens von Geschwüren ergab sich die hohe Heritabilität von 0,52, so daß sich eine Selektion gegen Ulzera als effizient erweisen sollte. Darüber hinaus schien nach ihren Beobachtungen eine Selektion auf gesteigerte Wachstumsraten nicht zu einem Anstieg der Disposition für Magengeschwüre zu führen, allerdings war mit Selektion auf geringe Rückenspeckdicke ein erhöhtes Auftreten von Magengeschwüren verbunden.

GRØNDALEN und VANGEN (1974) berichteten von einem statistisch signifikant höheren Auftreten von Magengeschwüren bei Tieren, die auf Schnellwüchsigkeit und geringe Rückenspeckdicke gezüchtet sind als bei Tieren, die langsam wachsen und zu einem starken Rückenfettansatz neigen.

## d) Stress und Stressfaktoren

Neben der Fütterung spielen Stressfaktoren wie z.B. hohe Belegungszahl der Buchten, Spaltenboden, schlechtes Stallklima und Transporte bei der Entstehung von Magengeschwüren eine wichtige Rolle. HAGEN (1965) nimmt an, daß ursächlich für Magengeschwüre ein fortgesetzter Stresszustand verantwortlich ist. Der Körper reagiert auf die vielfältigen Stressoren in drei Phasen: Phase 1: Alarmphase, die Abwehrkräfte des Körpers werden mobilisiert, ACTH-Ausschüttung führt zur erhöhten Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen.

Phase 2: Abwehr- oder Resistenzphase, gekennzeichnet durch eine Vergrößerung der Nebennierenrinde aufgrund der gesteigerten Produktion bei gleichzeitigem Abbau von Thymusgewebe; in dieser Phase kommt es auch zu einer Hyperglykämie, Hypokalzämie, Anstieg des Reststickstoffes, Kochsalzretention, Bluteindickung, Anstieg von Erythrozyten und Hämoglobin.

Phase 3: Bei fortdauerndem Stress folgt die Erschöpfungsphase, die Nebenniere ist nicht mehr in der Lage, die erforderliche Hormonmenge bereitzustellen, so daß Folgeerscheinungen der vielfältigsten Art auftreten können, unter anderem auch Magengeschwüre.

CURTIN et al. (1963) fanden bei Schweinen, die subakut oder chronisch an einem Geschwür der Pars proventricularis litten, eine hypertrophierte Nebenniere. HESSING et al. (1992) beobachteten bei Schweinen mit schwerwiegenden Schleimhautveränderungen die Neigung zu erhöhten Plasmacortisolwerten, während andere Autoren keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Läsionen und der Corticosteroidkonzentration im Blutplasma feststellen konnten (HANDLIN et al., 1972; ZAMORA et al., 1975).

HESSING et al. (1992) untersuchten verschiedene Stressfaktoren auf ihre ulzerogene Wirkung beim Schwein. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß bei gemischten Tiergruppen die Rate der auftretenden Läsionen höher war als bei Gruppen, deren Tiere alle aus einem Wurf stammten. Eine Beziehung zwischen Magenläsionen und klimatischen Stressoren fanden sie nicht. Es gab auch keinen Zusammenhang zwischen Magenveränderungen und Wachstumsrate bzw. Geschlecht der Tiere. Bei Einteilung der Schweine innerhalb einer Gruppe nach dem jeweiligen sozialen Rang des einzelnen Tieres in ranghoch, rangmittel oder rangniedrig, zeigten besonders die Tiere der mittleren Ranggruppe Schleimhautveränderungen.

Schweine lassen sich entsprechend ihrer Reaktion auf den Streß einer Fixation in Rückenlage in aktive und passive Tiere einteilen. Stellt man bezüglich dieses Verhaltens reine oder gemischte Gruppen zusammen, zeigen sich deutliche Unterschiede im Verhalten, den täglichen Gewichtszunahmen und dem Auftreten von Krankheiten. So leidet die Hälfte der Schweine einer Gruppe aus rein passiven Tieren an Läsionen der Pars proventricularis. Gemischte Gruppen zeigen die höheren Tageszunahmen, bessere Schlachtqualität und eine allgemein geringere Krankheitsanfälligkeit. Man nimmt an, daß für die bessere Leistungsfähigkeit der gemischten Gruppe die schnellere Bildung einer stabilen Rangordnung, die zu einer Verringerung des sozialen Stresses führt, verantwortlich ist (HESSING et al., 1994).

Ebenfalls als mögliche Stressfaktoren sind das Platzangebot und die Gruppengröße zu werten. HANDLIN et al. (1972) konnten zeigen, daß bei Schweinen in kleineren Gruppen (10 oder 12 Tiere statt 16) bzw. bei mehr Platz pro Tier (1,06 oder 1,28 m<sup>2</sup> statt 0,79 m<sup>2</sup>) signifikant weniger Verhornungsstörungen an der Pars proventricularis auftreten. MUGGENBURG et al. (1967b) fanden bei einer Gruppengröße von 30 Tieren im Vergleich zu einer halb so großen Gruppe bei gleichem Platzangebot eine deutlich höhere Inzidenz für Erosionen und Geschwüre der Pars proventricularis. REESE et al. (1966a) beobachteten keinen Anstieg der Erkrankungsrate bei höherer Besatzdichte, jedoch war der Schweregrad der Veränderungen gesteigert. GAMBLE et al. (1967) berichten von einer Erniedrigung der Erkrankungsrate durch Weidegang.

CHAMBERLAIN et al. (1967) und WESOLOSKI et al. (1975) beobachteten, daß Schweine, die vor der Schlachtung fasten mußten, Veränderungen des Magenepithels hatten. Dabei war das Ausmaß der Schleimhautveränderungen direkt proportional zur Fastendauer. So hatten alle Schweine, die vor der Schlachtung 24 Stunden fasten mußten, gelb verfärbte und zum Teil hyperkeratotische Schleimhäute, im Gegensatz zu Tieren, die bis kurz vor der Schlachtung gefüttert wurden. Die Tiere, denen das Futter entzogen worden war, besaßen einen deutlich erniedrigten pH-Wert und einen flüssigeren Mageninhalt.

MUGGENBURG et al. (1967b) simulierten einen Transport dadurch, daß sie Versuchstiere an drei aufeinander folgenden Tagen für 1,5 Stunden auf ein Schüttelrost stellten, konnten aber keinen Einfluß auf die Entstehung von Magengeschwüren feststellen.

NORTON et al. (1972) gelang es nicht, durch wiederholte Zwangsmaßnahmen Läsionen der Pars proventricularis zu induzieren.

## e) Futter

Bei der Suche nach der Ätiologie der Magengeschwüre des Schweines liegt ein Forschungsschwerpunkt auf der Fütterung. Die Zusammensetzung des Futters sowie seine Beschaffenheit (Struktur, Vermahlungsgrad) und Verabreichungsart werden von sehr vielen Autoren als ulzerogen diskutiert (z. B. CHAMBERLAIN et al., 1965; NUWER et al., 1967; RIKER et al., 1967a; MAXON et al., 1968; EHRENSPERGER et al., 1976; WONDRA et al., 1995); auch wird bestimmten Futterzusätzen eine protektive Wirkung zugeschrieben (z.B. YAMAGUCHI et al., 1981; HEGEDÜS et al., 1983).

Ein hoher Maisanteil in der Futtermischung führt zur Entstehung von Magengeschwüren. So fanden REESE et al. (1966b), daß bei reiner Maisdiät die Mägen sämtlicher Tiere der Versuchsgruppe verändert waren, während bei reiner Haferfütterung keine Veränderungen auftraten. Bei Weizenfütterung oder Mischung von Mais mit Weizen oder Hafer traten bei ca. 50 % der Tiere Veränderungen auf. REESE et al. vermuten, daß der geringere Energiegehalt von Hafer gegenüber Mais bzw. der gröbere Vermahlungsgrad für die unterschiedlichen Auswirkungen auf den Magen verantwortlich sind. Auch REIMANN et al. (1968) und KOWALCZYK (1969) beobachteten die ulzerogene Wirkung von Mais in der Ration.

Rationen, die Hafer oder Haferschälkleie enthalten, wird dagegen eine protektive Wirkung zugeschrieben (REESE et al., 1966a; RIKER et al., 1967b; ROTH et al., 1985; POTKINS et al., 1989a).

MAXWELL et al. (1967) testeten den Zusatz von Hafer bzw. eine überwiegend aus Hafer bestehende Ration auf ihre protektive Wirkung gegen Epithelveränderungen. Während die Maisdiät bei allen Tieren innerhalb der Versuchsgruppe zu Schäden der Schleimhaut führten, schützten eine zu 85 % aus Hafer bestehende oder eine Maisration, der 25 % grob geschrotete Haferschalen zugesetzt waren, vor der Entstehung von Ulzera.

Dieser schützende Effekt der Haferschalen konnte von WESOLOSKI et al. (1975) nicht bestätigt werden, aber auch MAXWELL et al. (1967) berichten, daß Haferschalen keinen schützenden Effekt mehr haben, wenn sie fein vermahlen der Ration zugemischt werden.

Diese Beobachtung weist schon darauf hin, daß nicht nur die Zusammensetzung des Futters, sondern auch dessen Struktur einen Einfluß auf die Magengesundheit der Schweine haben.

Von zahlreichen Autoren ( z.B. WALZL, 1964; MAHAN et al., 1966; NUWER et al., 1967; RIKER et al., 1967a; PICKETT et al., 1969; LAWRENCE, 1972; CRABO et al., 1973; POTKINS et al., 1989a; WONDRA et al., 1995) wird berichtet, daß der Vermahlungsgrad des Futtermehls starken Einfluß auf die Entstehung der Schleimhautschäden hat; dabei führt ein hoher Vermahlungsgrad des Futters (durchschnittlicher Partikeldurchmesser < 1 mm) zu einem signifikant höheren Vorkommen von Magengeschwüren, als die gleiche Rationszusammensetzung bei grober Vermahlung. So beschreiben ŠABEC und SCHRÖDER (1973) drei Betriebe, die sich hinsichtlich Tierhaltung (Einzelhaltung), Management der Fütterung (zweimal täglich und restriktiv) und Zusammensetzung der Futtermischung nicht unterschieden. Der einzige Unterschied zwischen den Betrieben bestand im Vermahlungsgrad des Futtermehls. Siebanalysen ergaben bei Bestand A einen Anteil von Futter mit einer Partikelgröße von weniger als 1 mm von 72 %. Bei den beiden anderen Beständen wiesen nur etwas über 50 % des Futters diesen kleinen Durchmesser auf. Bei Untersuchung der Mägen nach der Schlachtung waren im ersten Betrieb bei 99 % der untersuchten Tiere deutliche bis schwere Veränderungen der Pars proventricularis festzustellen, während bei den anderen beiden Beständen nur knapp 50 % der Tiere Veränderungen aufwiesen. Untersuchungen zur Futtermittelnutzung zeigten aber, daß die Tiere des ersten Bestandes eine deutlich bessere Futtermittelnutzung hatten, auch die Tageszunahmen lagen über denen der Tiere aus den anderen Beständen, allerdings nur wenn die Schäden noch nicht zur Ausbildung eines manifesten Geschwüres geführt hatten.

REIMANN et al. (1968) untersuchten die Wirkung von unterschiedlich beschaffenen Maisdiäten auf den Magen. Dabei zeigte sich, daß aufgebrodener Mais besser für die Magengesundheit war als grob gemahlener, der aber wiederum zu deutlich weniger Schleimhautschäden bei den Tieren führte als fein gemahlener Mais.

KIRCHGESSNER et al. (1985) untersuchten den Einfluß der Futterstruktur auf Mastleistung, Nährstoffverdaulichkeit und Magengesundheit von Schweinen. Sie fanden, daß bei fein vermahlenem Futter der Verzehr zwar vermindert ist, aber eine deutlich bessere Verdaulichkeit und Nährstoffverwertung vorlag. Bei dem feinen Futter traten aber auch in der Pars proventricularis vermehrt Parakeratosen, Erosionen und andere pathologische Befunde auf, die aber in keinem Zusammenhang mit der Mastleistung standen. Auch KIRCHGESSNER et al. (1985) kommen zu dem Urteil, daß fein vermahlene Futter die Entstehung von Schleimhautschäden begünstigt; eine Zugabe von Haferschälkleie (20 %) führt zu weniger Schäden, aber vermindert auch die Verdaulichkeit und Futtermittelnutzung (ROTH et al., 1985).

DOBSON et al. (1978) untersuchten nicht nur den Einfluß der Partikelgröße, sondern auch den Einfluß der Futterverarbeitung (zu Pellets) auf die Entstehung von Magenulzera. Ebenfalls wurde von ihnen die Auswirkung der Magengeschwüre auf die Wachstumsrate und Futtermittelnutzung untersucht. Bei feinem Futter traten bei den untersuchten Tiere mehr Geschwüre auf, als bei den Versuchsgruppen, denen eine grob vermahlene Weizenration oder eine Gerstenration gefüttert wurde. Der Effekt der Pelletierung blieb unklar, in einem Versuchsansatz trat eine geringfügige Verringerung des Vorkommens von Ulzera auf, in einem weiteren Ansatz war kein Effekt zu beobachten. Die Gesundheit der Schweine war bei den Experimenten, abgesehen von einigen schweren Geschwüren bei manchen Tieren, normal. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Wachstumsrate und Futtermittelnutzung bei den verschiedenen Diäten, auch nicht beim Vergleich von Tieren ohne Magengeschwür mit Schweinen, die ein manifestes Geschwür hatten.

FLATLANDSMO und SLAGSVOLD (1971) berichten, daß feines Futtermehl, aber auch die Verabreichung des Futters in pelletierter Form, zu einem erhöhten Auftreten von Magenveränderungen führen. Sie kommen zu dem Befund, daß bei dieser Fütterung der Mageninhalt deutlich flüssiger ist als bei der Kontrollfütterung mit grobem Futtermehl. Ein ulzerogener Effekt von Pellets wird auch von CHAMBERLAIN et al. (1967) und GAMBLE et al. (1967) beschrieben.

EHRENSPERGER et al. (1976) untersuchten in Fütterungsversuchen den Einfluß der Futterbeschaffenheit und Verabreichungsart auf das Auftreten von Magengeschwüren sowie die Auswirkungen der subklinischen Magenveränderungen auf die Mastleistung. Auch sie bestätigen, daß bei fein gemahlenem Futter (Partikelgröße < 1 mm) hochsignifikant mehr Magengeschwüre auftreten als bei grob vermahlenem Futter (1 mm < Partikelgröße < 5 mm). Keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich des Ulkusgeschehens bestanden beim Vergleich von Mehl- und Pelletfütterung bzw. zwischen Naß- und Trockenfütterung. Die Tageszunahmen waren bei Verfütterung von pelletiertem Futter besser als bei Futtermehl, bei fein gemahlenem Mehl besser als bei grob vermahlenen und bei Naßfütterung besser als bei Trockenfütterung. Der Futteraufwand pro kg Zunahme war bei feinem Futter geringer als bei groben, bei Pellets geringer als bei Fütterung von Mehl und bei Naßfütterung geringer als bei Trockenfütterung. Bei subklinischen Veränderungen der Magenschleimhaut war die Mastleistung der betroffenen Tiere nicht beeinträchtigt.

Fütterungsmanagement scheint ebenfalls die Magengesundheit der Schweine zu beeinflussen. KAMPHUES (1990) untersuchte die Azidierung des Mageninhaltes bei Absatzferkeln. Dabei war nach restriktiver Fütterung der gesamte Mageninhalt nach ca. 5-8 Stunden vollständig durchsäuert (pH < 3,5), während bei ad libitum Fütterung nur im Fundusbereich annähernd niedrige Werte beobachtet werden konnten und im cardialen Magenbereich pH-Werte um 5-6,5 auftraten. Die unterschiedlichen pH-Werte in den einzelnen Magenregionen waren durch differierende Konzentrationen an Salzsäure bedingt.

Durch die Zugabe von verschiedenen Futterzusätzen hat man versucht, die Entstehung von Schäden der Magenschleimhaut zu verhindern. Bei einer Anreicherung des Futters mit wasser- und fettlöslichen Vitaminen konnte von verschiedenen Autoren bei den Versuchstieren kein positiver Effekt erzielt werden (HANNAN und NYHAN, 1962; PERRY et al., 1963; NUWER et al., 1965; MAHAN et al., 1966; REESE et al., 1966a; CHAMBERLAIN et al., 1967; DOBSON, 1967; KOWALCZYK, 1969). Ein von HEGEDÜS et al. (1983) und TAMÁS et al. (1983) beschriebener positiver Effekt von Vitamin U (Methylmethionin) auf die Magengesundheit von Schweinen wird von FOGARTY et al. (1992) nicht bestätigt.

YAMAGUCHI et al. (1981) berichten, daß die Zugabe von 0,1-0,5 % Natriumpolyacrylat zu fein vermahlenem Futter eine geringere Anzahl von Geschwüren und Erosionen, aber ein erhöhtes Vorkommen von Parakeratosen im Vergleich zu fein vermahlenem Futter ohne Zusatz zur Folge hat; dabei aber keine negativen Auswirkungen auf die Futtermittelnutzung und die täglichen Zunahmen auftreten. ROTH et al. (1985)

fanden bei Zugabe von 0,1 % Polyacrylat keine Beeinflussung der Entstehung von Schleimhautschäden.

Durch Polyethylenwürfel im Futter konnten MAHAN et al. (1966) keinen protektiven Effekt erzielen.

Die Zugabe von Natriumbikarbonat (1 % und 3 %) zum Futter hat nach Aussage von GAMBLE et al. (1967) keinen Einfluß auf die Entstehung von Magengeschwüren. JOHANNSEN et al. (1991) fanden eine positive Beeinflussung, als sie zu Behandlungszwecken Natriumbikarbonat in einer Menge von 10 g pro Tier und Tag zufütterten. Da aber während der Medikation eine starke Verzehrsdepression bei den betroffenen Schweinen auftrat, mußte die Behandlung nach zwei bis vier Wochen abgesetzt werden. Von POCKOCK et al. (1969) wird berichtet, daß bei ansteigendem Gehalt von anorganischem Phosphat (0; 0,08; 0,16; 0,24 %) die Anzahl der Versuchstiere mit Schleimhautläsionen abnahm.

Widersprüchlich sind die Aussagen bezüglich der Zugabe von Luzerne zum Futter. REESE et al. (1966b) erzielten keinen Effekt durch Zugabe von Luzerneblattmehl (5 %), GAMBLE et al. (1967) berichten von einem positiven Einfluß bei Zugabe von 6 % Luzerne zu einer aus Pellets bestehenden Ration; POCKOCK et al. (1968) sowie BJÖRKLUND und PETTERSSON (1976) stellten dagegen bei Zugabe von Luzernemehl oder Grasmehl in einer Konzentration von 2,5; 5 oder 10 % einen Anstieg der Erkrankungsrate fest.

Flüchtige Fettsäuren stellen weniger einen Bestandteil des Futters als vielmehr ein Fermentationsprodukt der den Magen besiedelnden Mikroorganismen dar. Sie werden ebenfalls als ein ursächlicher Faktor für Magengeschwüre diskutiert (ARGENZIO und SOUTHWORTH, 1975; ARGENZIO und EISEMANN, 1996). ARGENZIO und SOUTHWORTH (1975) ermittelten einen mittleren Gehalt an flüchtigen Fettsäuren von 40 mmol/l in der cranialen Magenhälfte und 20 mmol/l in der caudalen Magenhälfte, CLEMENS et al. (1975) fanden eine Konzentration von ca. 25 mmol/l. BACH KNUDSEN et al. (1991) konnten in Schweinemägen von Tieren, die vier Stunden nach der Fütterung geschlachtet wurden, flüchtige Fettsäuren in einer Konzentration von 5-10 mmol/l messen. Azetat bildet dabei den Hauptanteil der kurzkettigen Fettsäuren.

## **f) Duodener Reflux**

Ein Reflux von Galle aus dem Duodenum in den Magen wird ebenfalls als eine mögliche Ursache bei der Entstehung von Magengeschwüren des Schweines diskutiert, zumal die veränderten Schleimhäute von zahlreichen Autoren als gelb, gelbbraun oder grünbraun eingefärbt beschrieben werden (CURTIN et al., 1963; ROTHENBACHER et al., 1963; MUGGENBURG et al., 1964a).

REED und KIDDER (1970) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Intensität der Schleimhautverfärbung und dem Auftreten von Verhornungsstörungen der Pars proventricularis feststellen. PENNY et al. (1972) bestätigen dieses Ergebnis. Dagegen konnten WESOLOSKI et al. (1975) keinen Zusammenhang zwischen Gallereflux und Ulkuserkrankung registrieren.

Im Mageninhalt von Schlachtschweinen fanden POTKINS et al. (1989a) Gallensäurekonzentrationen zwischen 0,722 und 1,132 ml/l; dabei wurden die höheren Werte bei Tieren gemessen, deren Futtermischung gröber strukturiert war. Es wurde aber kein direkter Zusammenhang zwischen Verfärbung und Schweregrad der Erkrankung der Pars proventricularis festgestellt, obwohl bei grobsinnlich unveränderten Schleimhäuten keine Anfärbung mit Gallenfarbstoffen gegeben war.

## **g) Experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren beim Schwein**

Experimentell lassen sich Magengeschwüre der Pars proventricularis beim Schwein durch die Verabreichung von Histamin, Reserpin und Betazol provozieren.

HUBER und WALLIN (1965) versuchten schon 1965 experimentell Magengeschwüre bei Schweinen auszulösen. Sie nahmen dafür Histamin in einer Dosierung von 40 mg pro Tier und verabreichten es intramuskulär (i.m.). Wurde Histamin Tieren verabreicht, die kein Futter erhielten, führte es zu Magengeschwüren, wohingegen Futter im Magen die Entwicklung schwerer Geschwüre verhinderte. Ebenfalls Läsionen entwickelten Tiere, deren Pylorus ligiert worden war.

MUGGENBURG et al. (1966a und 1967a) haben durch Gaben von Histamin, Reserpin bzw. von einer Kombination aus beiden Substanzen versucht, Magengeschwüre in der Pars oesophagea zu provozieren. Sie gaben diese Substanzen (Reserpin 0,02 mg/kg Körpergewicht; Histamin 1,0 mg/kg, jeweils i.m.) über einen Zeitraum von 15 Tagen, was zur Bildung manifester Ulzera führte. Sie maßen auch die Veränderungen, die an den in Tabelle 1 (S. 15) aufgezeigten Parameter durch die Injektionen auftraten. Sowohl bei der Gabe von Histamin als auch bei der von Reserpin und auch bei einer kombinierten Gabe war ein Anstieg der Säure im Schweinemagen zu beobachten. Die Pepsinaktivität blieb unbeeinflusst. Die Hexosaminmenge war bei der Verabreichung von Histamin bzw. Histamin/Reserpin erhöht, bei alleiniger Gabe von Reserpin erniedrigt.

In früheren Studien hatten MUGGENBURG et al. (1966b) versucht, durch Injektionen unterschiedlicher Reserpinmengen Magengeschwüre auszulösen. Reserpin wurde in den Konzentrationen von 0,022 mg; 0,055 mg; 0,11 mg; 0,17 mg und 0,22 mg (jeweils pro kg Körpergewicht) über 15 Tage den Versuchstieren intramuskulär verabreicht. Die Menge von 0,022 mg/kg hatte keinen Effekt, hingegen war bei den Konzentrationen von 0,11 und 0,22 mg/kg ein Anstieg der freien Säure auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes festzustellen. Zugleich kam es zu einer pH-Erniedrigung und einem Anstieg der Pepsinaktivität. Tiere, die Reserpin ab einer Menge von 0,055 mg/kg injiziert bekommen hatten, zeigten Depression, Durchfall, periphere Vasodilatation. Besonders schwerwiegend waren die Veränderungen bei der Gruppe, die 0,22 mg/kg erhalten hatte, hier starben die meisten Tiere schon vor dem fünfzehnten Tag.

KOKUE et al. (1978) erzeugte experimentell Magengeschwüre bei Schweinen durch die kombinierte Gabe von Betazol (50 mg/Tier i.m.) und Reserpin (0,02 mg/kg i.m.) über die Dauer von 5 bis 10 Tage. Alle auf diese Weise behandelten Tiere entwickelten Magengeschwüre. Bei Gabe nur einer der oben genannten Substanzen traten nur kleine Veränderungen der Schleimhaut auf. Betazol und Reserpin erhöhten die

Magensaft- und somit auch die Säureproduktion und führten zu einer Erniedrigung des intragastrischen pH-Wertes.

Andere Manipulationen an Schweinen führen bei diesen ebenfalls zu Magengeschwüren, diese sind allerdings im Bereich der drüsenhaltigen Schleimhaut lokalisiert. ZAMORA et al. (1975 und 1980) erzeugten durch Glukocorticoidgaben (Prednison) Gastritiden und Hämorrhagien im Fundusbereich von Schweinen. Als ein Modell für das menschliche Streßgeschwür dienen Schweine beim hämorrhagischen Schock. Durch Blutentzug bei den Versuchstieren kommt es durch lokale Ischämie und folgender Gewebsazidose zu Geschwüren in der drüsenhaltigen Magenschleimhaut (RICHARDSON et al., 1973; SEUFERT et al., 1978; LEVINE et al., 1983; HARTMANN et al., 1991). Verstärkt wird der Effekt noch durch Einwirkung von Galle (KIVILAKSO et al., 1975). ROKKJÆR et al. (1977 und 1979) berichten von Magengeschwüren nach Anastomosen zwischen Magen und Gallenblase. Aber auch in Folge von Gallengangsligatur (BICKNELL, et al., 1967), Pylorusligatur (HUBER und WALLIN, 1965) oder Vagotomie (DRAGSTEDT, 1969) kam es im Schweinemagen zur Bildung von Ulzera.

## 2.5 Pathogenese

Wie die Ätiologie, so ist auch die Pathogenese der Magengeschwüre beim Schwein noch nicht geklärt.

HUBER und WALLIN (1967) versuchten Aussagen zur Pathogenese von Magengeschwüren zu treffen, indem sie Schweinen Magen fisteln anlegten. Durch Histamingaben in Depotform erzeugten sie experimentell Magengeschwüre und untersuchten die Pathogenese mittels biochemischer Techniken. Ein Anstieg der freien und der totalen Säurekonzentration und ein daraus resultierender Abfall des pH-Wertes unterstützen die Theorie einer säureproteolytischen Entstehung. Das Schwein reagiert auf eine Verabreichung von Histamin mit einem Anstieg der HCl-Sekretion, während die Pepsinaktivität unbeeinflusst bleibt.

Die Tatsache, daß fein vermahlene Futter zu einem verstärkten Auftreten von Magengeschwüren führt, war Anlaß zahlreicher Untersuchungen. Ein Erklärungsversuch ist, daß das feinere Futter im Magen besser durchmischt wird, somit auch in der Pars proventricularis ein saurer pH-Wert herrscht. Darüber hinaus wird der Magen auch schneller entleert.

MAXWELL et al. (1970) stellten fest, daß bei grobem Futter der pH-Wert des Magens insgesamt niedriger ist als bei fein vermahlenem Futter und die Pepsinaktivität höher ausfällt. Bei Bestimmung des pH-Wertes in den einzelnen Regionen des Magens zeigte sich aber, daß bei dem groben Futter der pH im Pylorusbereich sehr niedrig, in der Pars oesophagea aber nur wenig unterhalb des Neutralwertes lag. Bei grobem Futter war auch der Feuchtigkeitsgehalt niedriger und besonders die Osmolarität am Mageneingang deutlich höher als im Pylorusbereich. Das feine Futter wies im Gegensatz zu dem groben eine erhöhte Passagerate durch den Magen auf, so daß dieser schneller wieder leer war.

MAXWELL et al. (1972) untersuchten auch die Durchmischung des Mageninhaltes in Abhängigkeit von der Partikelgröße. Bei Schweinen, die mit feinem Futter gefüttert worden waren, war das Wasser gleichmäßig auf den gesamten Magen verteilt, während die Tiere, die grobes Futter erhalten hatten, einen deutlichen Gradienten hinsichtlich der Wasseraktivität in den einzelnen Magenregionen aufwiesen, mit einem eindeutigen Minimum in der Pars proventricularis. Bei diesen Tieren war auch ein pH-Gradient zu beobachten, nicht jedoch bei den mit fein vermahlenem Futter gefütterten Tieren. Der prozentuale Feuchtigkeitsgehalt war bei der grob vermahlenen Ration in allen Magenregionen kleiner im Vergleich zu der fein vermahlten. Das zeigt, daß bei Fütterung von fein vermahlenem Mehl der Mageninhalt intensiver durchmischt wird, wahrscheinlich aufgrund des erhöhten Flüssigkeitsgehaltes. Diese stärkere Durchmischung des Mageninhaltes ermöglicht der sezernierten Säure und dem Pepsin aus den unteren Magenabschnitten den Kontakt mit der Pars proventricularis, die dagegen relativ ungeschützt ist, da sie nicht von schützendem Mukus überzogen ist (DIXON et al., 1996).

Die schützende Bedeutung des Mukus gegen niedrige pH-Werte wird deutlich anhand der Untersuchungsergebnisse von BHASKAR et al. (1991). Er untersuchte die Auswirkungen eines niedrigen pH-Wertes auf die Viskosität und den Aggregationsgrad des Mukuses im Schweinemagen. Wenn der pH von sieben auf zwei erniedrigt wurde, wuchs die Viskosität des Muzins im Schweinemagen um das 100fache an. Durch Bestimmung der Sedimentationsgeschwindigkeit und Streulichtmessungen wurde nachgewiesen, daß eine Zusammenballung der Mukoproteide diese Viskositäts-erhöhung ausmacht. Trypsinverdauung und Thiolreduzierung, nicht aber enzymatische Entfernung der Neuraminsäure, verhinderten die Viskositäts-erhöhung bei niedrigem pH, was darauf hinweist, daß die verstärkte Zusammenlagerung des Muzins hauptsächlich vom Proteinanteil des Moleküls ausgeht.

REIMANN et al. (1968) beobachteten mit der Abnahme der Partikelgröße des Maiskorns einen Anstieg der Hexosaminmenge, des Pepsingehaltes und des prozentualen Flüssigkeitsgehaltes des Schweinemageninhaltes, verbunden mit einer Abnahme der Osmolarität und des Gewichtes des Mageninhaltes, allerdings keine Veränderungen des pH-Wertes. Da Hexosamine als ein Indikator für den Mukusgehalt gelten, war also bei den geschädigten Mägen eine erhöhte Mukusbildung vorhanden, die als Ausdruck des Versuches, sich vor dem Säureangriff zu schützen, gewertet werden muß.

Reserpin, das experimentell zur Provokation von Magengeschwüren beim Schwein eingesetzt wurde (MUGGENBURG et al., 1966b und 1967a), führte im Gehirn zu einer Verarmung der Speicherzellen und Synapsen an Noradrenalin und Serotonin. Beide Substanzen sind mitosehemmend. Normalerweise regeneriert sich das mehrschichtige Plattenepithel des Magens nur langsam. Die Wirkung von Reserpin und andere neurovegetative Zusammenhänge bei der Entstehung von Ulzera ließen sich durch eine fehlende Mitosehemmung erklären. Bei den geschädigten Geweben ist eine vermehrte Zellneubildung bei gleichzeitig auftretender Atrophie zu beobachten, da aufgrund des beschleunigten Zellnachschiebes die vollständige Ausdifferenzierung der Zellen verhindert ist.

ARGENZIO und EISEMANN (1996) weisen flüchtigen Fettsäuren eine bedeutende Rolle als pathogenetischen Faktor zu. Sie fanden, daß

undissoziierten Fettsäure die äußeren Zellschichten und die apikale Zellmembran sehr leicht permeieren und das Zellinnere ansäuern. Dies hat eine Hemmung der Natriumpumpe und Osmoregulation zur Folge, was zu Zellschwellung und Zellnekrose führt.

## 2.6 Vorkommen und Bedeutung

Das Vorkommen von Magengeschwüren beim Schwein wird weltweit beobachtet. Abhängig von der Haltung- und Fütterungspraxis finden sich Schleimhautveränderungen in einer Häufigkeit von 5-100 %.

MUGGENBURG et al. (1964b) untersuchten das Vorkommen von Magengeschwüren in Südwisconsin, Nordillinois und Ostiowa und fanden bei 16 % der geschlachteten Schweine Ulzera.

THOONEN und HOORENS (1963) beobachteten bei 4,7 % der zwischen 1959 und 1962 zur Sektion eingesandten Schweine Magengeschwüre. Zum Verblutungstod war es bei 12,9 % dieser Tiere gekommen, die Todesursache war dabei eine Perforation der Magenwand.

Laut KOKUE et al. (1978) schätzte das Ministerium für Landwirtschaft und Forsten den Verlust, der den Tierhaltern in Japan im Jahre 1971 aufgrund von Magengeschwüren bei Schweinen entstand, auf 15-20 Mio \$.

JOHANSEN et al. (1991) stellten bei 61,3 % der aus einer industriemäßigen Schweinemastanlage zur Sektion gesandten Schweine Veränderungen der Pars proventricularis fest, wobei letale Ulzera bei 47 Fällen (20 %), Ulzera ohne Blutung bei 6,4 % und Erosionen bzw. Verhornungsstörungen bei 34,9 % auftraten. Bei Krankschlachtungen wurden 53,3 % Tiere mit Verhornungsstörungen und/oder Erosionen, 12,3 bzw. 13,1 % mit tiefen Ulzera mit bzw. ohne Blutung beobachtet. Bei normal geschlachteten Tieren traten zu 57,1 % Verhornungsstörungen des Epithels der Pars proventricularis auf.

HESSING et al. (1992) fanden bei morphologischen Schlachtieruntersuchungen bei 63 % der Sauen und bei 36 % der Mastschweine epitheliale Veränderungen der Pars proventricularis in Form von Hyperkeratosen, Erosionen und Ulzera.

Über einen Zeitraum von zwei Jahren untersuchten STRAW et al. (1983) die Todesursache von Mastschweinen einer Prüfstation. Sie diagnostizierten dabei am zweithäufigsten nach Lungenentzündung (27 %) Magengeschwüre, nämlich bei 14 % der seziierten Tiere. Bei den 31,2 % der Todesfälle, denen sie keine eindeutige Todesursache zuweisen konnten, waren die Magenschleimhäute sämtlicher Tiere verändert.

Die wirtschaftliche Bedeutung der Magengeschwüre bei Schweinen wird in der Literatur, abgesehen davon, daß die durch Todesfälle entstehenden ökonomischen Verluste offensichtlich sind, sehr unterschiedlich diskutiert und bewertet, da Verluste durch schlechtere Futtermittelverwertung oder geringere Tageszunahmen nur schwer abzuschätzen sind.

CURTIN et al. (1963) berichten von Unwirtschaftlichkeit durch geringere Tageszunahmen bei fortschreitendem Krankheitsbild. Auch PICKETT et al. (1969), BJÖRKLUND und PETTERSSON (1976), POTKINS et al. (1989b) und HESSING et al. (1994) fanden signifikant verringerte Tageszunahmen bei Schweinen mit Parakeratosen und Erosionen. Keine signifikanten Unterschiede bezüglich täglicher Zunahme und veränderter Magenschleimhaut konnten REESE et al. (1966a und 1966b), DOBSON et al. (1978) und POTKINS et al. (1989a) feststellen. Letztere berichten sogar in einem Experiment von verbesserten Wachstumsraten bei erkrankten Tieren (Dyskeratosen und Erosionen).

ŠABEC und SCHRÖDER (1970) unterteilten die Mastperiode in einzelne Abschnitte und verglichen die Tageszunahmen und Futtermittelverwertung von Tieren mit geschädigten Schleimhäuten mit denen von gesunden. Dabei hatten im mittleren Mastabschnitt (50-80 kg) Tiere, die bei der Schlachtung Erosionen aufwiesen, tendenziell bessere Leistungen. Diese Tendenz kehrte sich aber gegen Ende der Mast (ab 80 kg) um. Bei Bewertung der gesamten Mastperiode war kein Unterschied festzustellen.

Nach Untersuchungen von EHRENSPERGER et al. (1976) sollen chronische Veränderungen der Schleimhaut keinen negativen Einfluß auf die Lebendgewichtszunahme der Tiere haben. Aufgrund der besseren Verdaulichkeit des fein vermahlten Futters zeigen Tiere, die mit solchem Futter gefüttert werden, trotz Schleimhautschäden eine höhere Lebendmassezunahme im Vergleich zu Tieren, die mit gröberem Futtermehl gefüttert werden, bei insgesamt niedrigerem Futtermittelverbrauch (BLACKSHAW und KELLY, 1980). Auch POTKINS et al. (1989a) und WONDRA et al. (1995) berichten von geringerem Futtermittelverbrauch und verbesserten Wachstumsraten bei höherem Vermahlungsgrad des Futters und bei Verfütterung von Pellets.

Fest steht aber, daß Tiere, die nach chronischen Entzündungsvorgängen ein ausgeprägtes Narbengewebe mit Einengung des Mageneingangs entwickelt haben, in der Entwicklung gegenüber anderen Tieren deutlich zurückbleiben (LAWRENCE, 1972). Diese "skinny pigs" nehmen nur eine niedrige oder mittlere Rangposition ein. Ihre Wachstumsrate liegt signifikant unter der von den anderen Tieren, sie fressen nur langsam und neigen zu wiederholtem Regurgitieren (BLACKSHAW und KELLY, 1980).

Seit dem ersten gehäuftem Auftreten in den 60er Jahren scheint die Problematik der Magengeschwüre beim Schwein heute noch von größerer Bedeutung als damals. FRERKING et al. (1996) berichten, daß im Zeitraum von 1965-1975 bei 1,1 % der an das Tiergesundheitsamt Hannover zur Sektion eingesandten Schweine Magengeschwüre als alleinige Todesursache festgestellt wurden, während 1995 der Anteil bei 7,7 % lag.

Zusammenfassend läßt sich zu Vorkommen und Bedeutung der Magengeschwüre beim Schwein sagen, daß klinisch relevante Fälle nur zu

einem geringen Prozentsatz vorkommen, während der größte Teil der Schleimhautveränderungen in Form von Verhornungsstörungen subklinisch verläuft und nur - wenn überhaupt - am Schlachttier diagnostiziert werden. Ob sich diese Veränderungen negativ auf die Leistung der betroffenen Schweine (Futterverwertung, Tageszunahmen) auswirken, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Trotz einer Vielzahl von Untersuchungen sind die Ätiologie und die Pathogenese der Magengeschwüre in der Pars proventricularis des Schweines noch nicht eindeutig geklärt. Ein Grund dafür mag darin liegen, daß bei In-vivo-Untersuchungen eine Vielzahl von Faktoren zu berücksichtigen ist und der Untersuchungsgang selbst eine mit Stress für das Tier verbundene Manipulation bedeutet, oder aber erst nach der Schlachtung die Befunde erhoben werden können.

Ein weiterer Grund könnte aber auch sein, daß über die physiologischen Eigenschaften dieses Epithels nur wenig bekannt ist. So können nur vage Aussagen getroffen werden, welche Funktionen bei geschädigten Schleimhäuten verändert sind.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, mit Hilfe einer **In-vitro**-Methode Untersuchungen am Epithel der Pars proventricularis durchzuführen. Mit diesem In-vitro-Ansatz sollte geprüft werden, ob das isolierte Epithel der Pars proventricularis für Untersuchungen dieser Art geeignet ist und ob Faktoren, die im Zusammenhang mit der Pathogenese der Magengeschwüre diskutiert werden, durch in vitro ermittelte Parameter erfaßt werden können.

---

### III. MATERIAL UND METHODE

#### 1. Tiermaterial

Der größte Anteil der untersuchten Schleimhäute stammte von Schweinen (n = 350 Tiere), die auf dem Schlachthof Berlin geschlachtet wurden. Bei diesen Tieren handelte es sich um Hybridschweine, die im Alter von ungefähr sechs Monaten mit einem durchschnittlichen Lebendgewicht von ca. 110 kg geschlachtet wurden. Über die Herkunft und die Fütterung der verschiedenen Tiere können keine Angaben gemacht werden, hinsichtlich der Haltungsbedingungen ist anzunehmen, daß die Tiere wahrscheinlich weitgehend aus einstreulosen Haltungsformen stammten. Eine Differenzierung bezüglich des Geschlechtes wurde nicht getroffen.

Der andere Teil der Schleimhäute stammte von Tieren (n = 100) aus dem Institut für Tierzucht der Technischen Universität (TU) Berlin. Hierbei handelte es sich bei den Vorversuchen um Schweine (Zuchtsauen und Mastschweine), die dort im üblichen Schlachttturnus geschlachtet wurden; bei diesen Tieren ließen sich eindeutige Aussagen über Haltungs- und Fütterungsbedingungen machen. Die Mastschweine (Hybridschweine) waren einstreulos auf Vollspaltenböden gehalten worden, während die Sauen mit Stroheinstreu gehalten wurden. Gefüttert wurde restriktiv mit einem handelsüblichen Alleinfuttermittel für Mastschweine bzw. Sauen.

Für die Fragestellung, inwiefern sich die Schleimhautveränderungen durch die Haltungsbedingungen beeinflussen lassen, wurden Tiergruppen zusammengestellt und auf planbefestigten Böden mit Stroheinstreu beziehungsweise auf vollperforierten Spaltenboden ohne Stroheinstreu aufgestellt. Die Schweine (Kreuzungstiere) wurden im Alter von 6 Wochen abgesetzt, bis zu diesem Zeitpunkt hatten sie Stroheinstreu. Die Gruppengröße betrug maximal vier Schweine. Die Fütterung erfolgte für alle Haltungsgruppen ab der 9. Lebenswoche restriktiv mit einem pelletierten handelsüblichen Alleinfuttermittel für Mastschweine, vorher mit einem Ferkelaufzuchtfutter (Zusammensetzung siehe [Tabelle A8, Anhang S. 148](#)). Es wurden zwei Tiergruppen für fünf Wochen auf Stroh (Stroh) bzw. einstreulos (einstreulos) aufgestellt und dann geschlachtet. Für die Gruppen "Stroh + X Wochen einstreulos" wurden die Tiere nach dem Absetzen fünf Wochen auf Stroh und danach X Wochen einstreulos aufgestellt, für die Gruppen "einstreulos + X Wochen Stroh" wurden die Schweine nach dem Absetzen drei Wochen einstreulos und anschließend für X Wochen auf Stroheinstreu gehalten (Tabelle A7, Anhang S. 147).

Die Schweine aus dem Institut für Tierzucht wurden im dortigen Schlachtraum geschlachtet. Den kurzen Weg dorthin wurden sie einzeln oder als Gruppe erst kurz vor der Schlachtung transportiert.

Eine Übersicht darüber, welches Tiermaterial in die jeweiligen Versuchsansätze eingeht, geben die [Tabellen A4 bis A7 im Anhang](#) (S. 145-147).

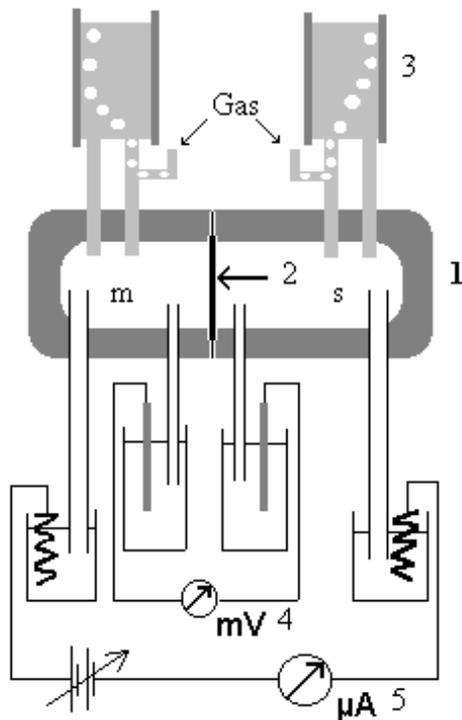
---

#### 2. Präparation der Schleimhäute

Die Tiere wurden dem für Schweine üblichen Schlachtvorgang (Betäubung, Entbluten, Brühen usw.) unterworfen. Nach Entnahme des Gastrointestinaltraktes (ca. 10-15 Minuten nach der Tötung des Tieres) wurde der Bereich um den Mageneingang großzügig aus dem Magen herausgeschnitten. Das Magenstück wurde zunächst in eisgekühlter, mit Carbogen (5 % CO<sub>2</sub>, 95 % O<sub>2</sub>; Fa. Messer-Griesheim) begaster Pufferlösung (Standardpuffer pH 7,4) gespült, dann wurde die Muskelschicht (tunica muscularis) im Verlauf der dazwischenliegenden tunica submucosa stumpf von der eigentlichen Schleimhaut (tunica mucosa) getrennt ("stripping"). Das so gewonnene Epithel wurde in der schon erwähnten Pufferlösung unter Carbogenbegasung in einem Thermosgefäß zum Labor transportiert. Im Labor wurde die Schleimhaut in passende Stücke geschnitten und dann in die vorbereiteten Ussing-Kammern mit angeschlossener Meßapparatur eingespannt. Bis zu diesem Zeitpunkt waren in der Regel 30 Minuten, wenn das Material aus dem Institut für Tierzucht, und 60-80 Minuten, wenn es vom Berliner Schlachthof stammte, von der Tötung der Tiere bis zum Versuchsbeginn vergangen.

### 3. Inkubationstechnik

Das Prinzip der Inkubationstechnik geht auf die von Ussing (1949) entwickelte, von Stevens (1964) und Ferreira et al. (1966) modifizierte Technik zurück, deren zentraler Bestandteil eine Kammer aus Plexiglas darstellt. Zwischen die beiden Hälften dieser Ussing-Kammer wurden die präparierten Epithelstücke eingespannt (Abbildung 1). Um zu vermeiden, daß an den Rändern das Gewebe durch Quetschungen geschädigt wird und so die Meßdaten beeinflusst würden, wurde auf beiden Seiten des Gewebes ein entsprechend zugeschnittener Silikonring von ca. 1 mm Dicke untergelegt. Jede Kammerhälfte war durch zwei kurze Schläuche mit einer zweischenkligen, doppelwandigen Glassäule verbunden. In dieser Säule befand sich der jeweilige Inkubationspuffer. Dieser Versuchsaufbau ließ die gezielte Zugabe von Isotopen und Pharmaka auf die mukosale (= Lumenseite) und/oder serosale (= Blutseite) Epithelseite, die Probenentnahme auf der entsprechenden Seite sowie das Tauschen des Inkubationspuffers zu. Zur ständigen Durchmischung der Pufferlösung und ausreichender Sauerstoffversorgung des Gewebes wurde an dem gewebe nahen Schenkel der Säule Gas eingeleitet. Bei bikarbonathaltiger Pufferlösung wurde das Gasliftsystem mit Carbogen (5 % CO<sub>2</sub>, 95 % O<sub>2</sub>), bei bikarbonatfreier Pufferlösung mit reinem Sauerstoff (beides Fa. Messer-Griesheim) betrieben. Die Pufferlösung wurde während des Versuches auf 38°C konstant gehalten, dies erfolgte mit einem Pumpthermostat (Haake D1), der beheiztes Wasser durch den äußeren Säulenmantel zirkulieren ließ.



1,2: Ussing-Kammer (1) mit eingespanntem Epithel (2)

m: mukosale (=Lumen-) Seite  
s: serosale (= Blut-) Seite

3: doppelwandige Glassäule mit Pufferlösung

4: Messung der transepithelialen Potentialdifferenz

5: Einspeisung eines definierten Stromes

**Abbildung 1:** Schematische Darstellung eines Meßplatzes mit Ussing-Kammer, Gasliftsystem und Elektrodenpaaren.

### 4. Elektrophysiologisches Meßprinzip

Zwei gewebe nahe KCl-Agarbrücken stellten die Verbindung zwischen den mit der Pufferlösung gefüllten Kammerhälften und zwei Kalomel-Elektroden her, deren Aufgabe es war, die transepitheliale Potentialdifferenz  $PD_t$  zu erfassen. Gewebefern (> 2 cm) verbanden je eine Puffer-Agarbrücke die Pufferlösung mit Ag/AgCl-Elektroden, die zur Einspeisung des Stromes dienten. Durch eine dreimolare KCl-Lösung wurde der Kontakt zwischen Elektroden und Agarbrücken gewährleistet.

Die Erfassung der Potentialdifferenz  $PD_t$  und die Einspeisung des Stromes regelte eine computergesteuerte Strom-Spannungsklemmeinrichtung (AC Microclamp: Fa. f+p Datensysteme Aachen). Neben dem von Scheffler (1984) ausführlich beschriebenen Microcomputersystem AIM 65 bestand die Apparatur aus einem Interface (Copy AG) und einem Matrixdrucker, der zur fortlaufenden Dokumentation der elektrophysiologischen Parameter diente.

Mit Hilfe der verwendeten Meßeinrichtung ließen sich transepitheliale Potentialdifferenz ( $PD_t$ ), Gewebeleitfähigkeit ( $G_T$ ) und der

Kurzschlußstrom ( $I_{sc}$ ) erfassen bzw. beeinflussen. Hierzu bestanden folgende Möglichkeiten:

- open circuit
- voltage-clamp
- short circuit.

### - Open circuit

Unter diesen Bedingungen wird die Potentialdifferenz, die sich über dem Epithel aufgebaut hat, direkt gemessen, abgesehen von kurzen Stromimpulsen wird das Epithel nicht beeinflusst. Diese Stromimpulse von + oder -100  $\mu$ A und einer Sekunde Dauer werden über das Gewebe geschickt und führen zu kurzzeitigen Potentialänderungen. Aus den Stromimpulsen sowie aus den resultierenden kurzfristigen Potentialänderungen wird nach dem Ohmschen Gesetz der Gewebewiderstand errechnet. Die Gewebeleitfähigkeit  $G_T$  entspricht dem reziproken Wert des Widerstandes. Der vom Gewebe durch Ionen transport erzeugte Strom  $I$  errechnet sich dann aufgrund des Ohmschen Gesetzes aus  $G_T$  und  $PD_t$ .

Nach dem Einspannen des Gewebes in die Ussing-Kammer wurden immer erst open circuit- Bedingungen vorgegeben, um dem Gewebe die Möglichkeit zu geben, unbeeinflusst wieder zu Gleichgewichtsbedingungen zu finden, die aufgrund der vorherigen Manipulationen (Transport, Präparation,...) eventuell gestört worden waren. Diese Äquilibrationszeit betrug im Durchschnitt 20 Minuten, erst dann wurden dem Gewebe voltage-clamp-Bedingungen vorgegeben.

### - Voltage-clamp

Die voltage-clamp ( Spannungsklemme ) bietet die Möglichkeit, das transepitheliale Potential  $PD_t$  durch Einspeisen eines Stromes auf bestimmte Werte einzustellen. Dadurch lassen sich die elektrophysiologischen Bedingungen für den Ionen transport verändern.

Für die spannungsabhängigen Natriumtransportversuche wurde das Gewebe auf ein PD von +50 mV; 0 mV und -50 mV geklemmt. Die angegebene Potentialdifferenz bezieht sich hierbei auf die mukosale Gewebeseite (= 0 mV).

Um die Gewebeleitfähigkeit und den Kurzschlußstrom zu bestimmen, werden auch bei der voltage-clamp-Einstellung kurzzeitige Stromimpulse über das Epithel geschickt.

### - Short circuit ( Kurzschlußstrom)

Die Kurzschlußstrommethode stellt eine Sonderform der voltage-clamp dar. Durch Einspeisen eines Stromes von außen wird das transepitheliale Potential auf 0 mV reduziert. Das heißt dieser "sogenannte" Kurzschlußstrom entspricht in seiner Größe genau der Summe aller elektrogenen Ionenbewegungen, so daß unter diesen Versuchsbedingungen kein elektrischer Gradient über dem Epithel herrscht. Bei Verwendung identischer Pufferlösung auf beiden Seiten des Gewebes besteht auch kein chemischer Gradient für Ionenbewegungen durch das Gewebe. Läßt sich unter diesen Voraussetzungen ein Nettotransport für ein Ion ermitteln, bedeutet das, daß es sich um einen aktiven oder sekundär aktiven Transportvorgang handelt.

Auch unter short circuit-Bedingungen wird der Gewebewiderstand wie oben beschrieben ermittelt.

Bis auf die spannungsabhängigen Natriumtransportversuche ( Ergebnisse 5.2, S. 80 ff ) wurden alle Versuche nach Äquilibration bei open circuit unter Kurzschlußstrombedingungen durchgeführt.

Um zu verhindern, daß die an der Elektrode auftretenden Diffusionspotentiale zu einer Verfälschung der Meßergebnisse führen, wurden vor dem Einspannen der Epithelien die Elektrodeneigenpotentialdifferenzen bei der mit begaster und auf 38°C temperierter Pufferlösung gefüllten Plexiglaskammer bestimmt und für die weitere Berechnung gespeichert.

Da nicht direkt am Gewebe die transepitheliale Potentialdifferenz von den Elektroden abgegriffen wird, sondern immer noch aufgrund des Versuchsaufbaus eine Flüssigkeitsschicht der Pufferlösung zwischen Brücke und Gewebe ist, mußte zur korrekten Errechnung der Gewebeleitfähigkeit der Flüssigkeitswiderstand der verwendeten Pufferlösung ebenfalls vor dem Einspannen des Gewebes bestimmt und zur weiteren Verrechnung gespeichert werden.

---

## 5. Transportphysiologisches Meßprinzip

Um die Transportrate bestimmter Substanzen bestimmen zu können, wurden deren radioaktive Isotope benutzt, im vorliegenden Fall  $^{22}\text{Na}$  für die Natriumtransportrate,  $^{36}\text{Cl}$  für die Chloridfluxrate und  $^{14}\text{C}$ -markiertes Mannit (alle Fa. Amersham). Da an einer Kammer nur eine Fluxrichtung von mukosal nach serosal ( $J_{ms}$ ) oder von serosal nach mukosal ( $J_{sm}$ ) untersucht werden kann, müssen jeweils zwei Kammern miteinander "gepaart" werden, das heißt es wurden vor der Zugabe der Radioaktivität zwei elektrophysiologisch ähnliche Epithelien bestimmt. Dabei sollten die für die beiden Kammern gemessenen Werte der Parameter  $G_T$  und  $I_{sc}$  nicht mehr als 20 % voneinander abweichen. Innerhalb eines Kammerpaares wurde das radioaktive Isotop bei einer Kammer auf der mukosalen Seite bei der anderen auf der serosalen Seite zugegeben ("heiße Seite"). Aus der Differenz der unidirektionalen Fluxraten ( $J_{ms} - J_{sm}$ ) ergibt sich dann der Nettotransport

( $J_{\text{net}}$ ) für das untersuchte Ion (siehe Berechnungen, [9.1 Ionenfluxe](#), S. 44 f).

Für Mannit wurden keine Kammern gepaart, sondern nur die unidirektionale Fluxrate von mukosal nach serosal bestimmt, da davon ausgegangen wurde, daß es nicht durch die Zellen transportiert wird, sondern nur parazellulär und passiv diffundiert, was bedeutet, daß kein Nettotransport für Mannit vorliegt.

Die Auswertung der entnommenen Proben erfolgte für Natrium in einem Gammazähler (Fa. Berthold; Fa. LKB), für Mannit und Chlorid nach Zugabe von 4,2 bzw. 12,6 ml Szintillator (Aquasafe 300, Fa. Zinser) in einem Flüssigszintillationszähler (PW 4700; Fa. Philips). Die Radioaktivität wurde als "counts per minute (cpm)" bestimmt.

---

## 6. Versuchsablauf

Nach dem Einspannen wurde das Epithel zunächst 10-15 Minuten bei open circuit-Bedingungen inkubiert, danach wurde kurzgeschlossen. Die elektrophysiologischen Messungen wurden alle unter Kurzschlußstrombedingungen durchgeführt. Der genaue Ablauf ist im Ergebnisteil bei der jeweiligen Versuchsanordnung beschrieben. Es wurden je nach Fragestellung entweder die Pufferlösungen ausgetauscht oder ein Hemmstoff zugegeben. Von jedem Tier wurde immer ein Gewebe behandelt und eines für die unbehandelte Kontrollgruppe verwendet.

Für die Transportversuche wurden die Epithelstücke des gleichen Tieres miteinander gepaart, und das zu untersuchende radioaktive Isotop wurde auf der entsprechenden Seite zugegeben. Nach einer 60-minütigen Äquilibrationszeit wurde zur genauen Bestimmung der Aktivität auf der jeweiligen "heißen Seite" eine Probe (100 µl) entnommen, danach die erste Probe von der unmarkierten Seite ("kalte Seite"). Das Probenvolumen betrug für Natrium 3 ml, für Mannit 0,75 ml und für Chlorid 2,25 ml. Nach jeder Probenentnahme wurde das entnommene Volumen wieder mit der entsprechenden Pufferlösung aufgefüllt. Weitere Proben von der "kalten Seite" wurden im Abstand von 1 oder 2 Stunden entnommen, es wurden immer jeweils drei Fluxperioden bestimmt. Kurz vor Entnahme der letzten Probe wurde eine zweite "heiße" Probe entnommen. Aus beiden Zählwerten für die "heißen" Proben wurde der Mittelwert gebildet, um mit diesem zu rechnen.

---

## 7. Chemikalien

### 7.1 Pufferlösungen

Die Pufferlösungen wurden mit Chemikalien (pro analysi Qualität) der Fa. Sigma und deionisiertem Wasser hergestellt. Die genaue Zusammensetzung der Inkubationslösungen ist im [Anhang \(Tabelle A1 und Tabelle A2\)](#), S. 143-144) beschrieben. Die Osmolarität wurde mit einem Osmometer (Fa. Roebeling) nach dem Prinzip der Gefrierpunktniedrigung bestimmt und auf  $290 \pm 10$  mosmol/l eingestellt. Der pH-Wert der Lösungen wurde mittels eines pH-Meters (Fa. Knick) gemessen und war auf pH 7,4 eingestellt, bis auf die Versuchsreihe, in der die Auswirkung eines mukosal erniedrigten pH-Wertes untersucht wurde. Für diese Versuchsreihe wurde durch Zugabe von HCl der pH-Wert von 7,4 auf 5,0; 4,0; 3,0 und 2,0 erniedrigt. Daher lag die Osmolarität bei den Pufferlösungen mit pH 2,0 bei 310 mosmol/l.

Das Volumen der Pufferlösung betrug 20 ml pro Säulenseite.

### 7.2 Pharmaka

Amilorid, Histamin ( Fa. Sigma) und Cimetidin (Geschenk der Kleintierklinik, FU-Berlin) wurden als Stammlösung bzw. Verdünnungsreihe kurz vor dem Versuch so angesetzt, daß das nötige Zugabevolumen möglichst klein war. Die verwendeten Lösungsmittel, eingesetzten Konzentrationen, Zugabevolumina und Seite der Zugabe sind in [Tabelle A3 im Anhang](#) (S. 145) aufgelistet. Ouabain (Fa. Sigma) wurde in Einzelportionen abgewogen direkt in die jeweiligen Säulen gegeben.

Um eine Wirkung des Lösungsmittels auszuschließen, wurde den jeweiligen Kontrollen das gleiche Volumen des reinen Lösungsmittels zugesetzt.

---

## 8. Histologische Untersuchung

Bei allen Tieren aus der Versuchsreihe, die den Einfluß der Haltungsbedingungen auf die Pars proventricularis untersuchte, wurde das Epithel auch histologisch beurteilt. Dafür wurde vor dem Einspannen in die Ussing-Kammer jeweils ein Teil der Schleimhaut in 4%iger Formaldehydlösung fixiert und in das Institut für Veterinärpathologie der FU Berlin zur weiteren Bearbeitung gegeben. Dort wurden durch Frau Aurea Dos Santos Bastos Haematoxylin-Eosin (HE) gefärbte histologische Präparate angefertigt, die von Herrn Prof. Rudolph untersucht und beurteilt wurden.

## 9. Berechnungen

### 9.1 Ionenfluxe

Die unidirektionalen Ionenfluxe (J) wurden anhand der auf der unmarkierten Seite erscheinenden Radioaktivität nach folgender Formel berechnet:

$$J = \frac{\text{cpm}_2 \cdot \frac{V_s}{V_p} - \text{cpm}_1 \cdot \frac{V_s - V_p}{V_p}}{\text{Ak}_{\text{spez}} \cdot A \cdot t} \quad [\mu\text{eq} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}]$$

J = Ionenflux [ $\mu\text{eq} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ ]

$\text{cpm}_1$  = Radioaktivität der zu Beginn einer Fluxperiode gezogenen Probe [cpm]

$\text{cpm}_2$  = Radioaktivität der am Ende einer Fluxperiode gezogenen Probe [cpm]

$V_s$  = Puffervolumen im Gasliftsystem [ml]

$V_p$  = Probenvolumen [ml]

$\text{Ak}_{\text{spez}}$  = spezifische Aktivität [cpm/ $\mu\text{eq}$  bzw. cpm/ $\mu\text{eq}$ ]

A = Austauschfläche (im Versuch 3,14  $\text{cm}^2$ ) [ $\text{cm}^2$ ]

t = Dauer einer Fluxperiode [h]

Die spezifische Aktivität  $\text{Ak}_{\text{spez}}$  ergibt sich aus folgender Formel:

$$\text{Ak}_{\text{spez}} = \frac{\text{cpm}_H}{V_H \cdot c}$$

$\text{cpm}_H$  = Radioaktivität der "heißen" Probe [cpm]

$V_H$  = Volumen der "heißen" Probe [l]

c = Konzentration des zu untersuchenden nicht radioaktiven Isotops in der Pufferlösung [mmol/l]

Aus den unidirektionalen Fluxen errechnet sich der Nettotransport:

$$J_{\text{net}} = J_{\text{ms}} - J_{\text{sm}} \quad [\mu\text{eq} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}]$$

$J_{\text{net}}$  = Nettotransport

$J_{\text{ms}}$  = Ionenflux von mukosal nach serosal

$J_{\text{sm}}$  = Ionenflux von serosal nach mukosal

### 9.2 Potentialabhängige und potentialunabhängige Ionenfluxkomponente

Die Berechnung der potentialabhängigen und potentialunabhängigen Komponente eines unidirektionalen Fluxes erfolgte nach der von FRIZZEL und SCHULTZ (1972) entwickelten, von JACKSON und NORRIS (1985) modifizierten Formel:

$$J = J_d \cdot + J_m \quad [\mu\text{eq} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}]$$

J = Gesamtflux eines Ions in die untersuchte Richtung

$J_d$  = PD-abhängige Komponente des Ionenfluxes

$J_m$  = elektroneutraler und damit PD-unabhängiger Anteil des Ionenfluxes

$\xi$  stellt die elektrisch treibende Kraft dar, sie ist folgendermaßen definiert:

$$\xi = \frac{z \cdot F \cdot \text{PD}_t}{R \cdot T \cdot \left( e^{\frac{z \cdot F \cdot \text{PD}_t}{R \cdot T}} - 1 \right)}$$

$\text{PD}_t$  = Potentialdifferenz über dem Gewebe in Fluxrichtung

z = Wertigkeit des Ions

F = Faradaykonstante (96478 C/mol)

R = allgemeine Gaskonstante (8,3143 J/K/mol)

T = absolute Temperatur (bei 38°C = 311 K)

(Anmerkung: für  $PD_t = 0$  ist  $\xi$  nicht definiert, da sich  $\xi$  aber für  $PD_t \rightarrow 0$  an 1 annähert, wird es für  $PD_t = 0$  mit 1 angegeben.)

---

## 10. Statistik

Die statistische Auswertung der gemessenen Daten erfolgte mit Hilfe des Programms "Sigma Stat for Windows, Version 1,0" (Jandel Corporation).

Die Ergebnisse werden als arithmetischer Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardfehler (Standard error of mean = S.E.M.), der sich aus der Standardabweichung dividiert durch die Wurzel der Anzahl der untersuchten Epithelien errechnet, angegeben. Die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mit dem Test nach Kolmogorov-Smirnov. Als "annähernd normalverteilt" wurden die Daten betrachtet, bei denen die Division von Mittelwert durch den Median einen Wert zwischen 0,9 und 1,1 ergab und deren Standardabweichung nicht größer als ein Drittel des Mittelwertes war (nach IMMICH, 1974). Die Anzahl der untersuchten Epithelien (n) entspricht der Anzahl der untersuchten Tiere in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

Die Untersuchung einer Größe vor und nach einer Behandlung (abhängige Stichprobe) erfolgte mit dem gepaarten t-Test (PT) beziehungsweise dem Wilcoxon-Vorzeichentest (WVT) für nicht parametrische Daten.

Auf Unterschiede zwischen zwei Gruppen (unabhängige Stichproben) wurde mittels ungepaarten t-Test (TT) bei normalverteilten Daten beziehungsweise Mann-Whitney-U-Test (MWUT) bei nicht normalverteilten Daten untersucht. Beim Vergleich von mehreren Gruppen wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (VA) (Kruskal-Wallis, nicht parametrisch), mit Anschlußtest nach Student-Newman-Keuls (SNK) oder Dunn's (DT) (beim Vergleich mehrerer Gruppen mit einer Kontrolle) angewendet.

Bei allen Tests wurde eine zweiseitige Fragestellung berücksichtigt.

Das Signifikanzniveau wurde einheitlich auf 0,05 festgelegt (\* für  $p < 0,05$ ).

Die Korrelationsanalyse wurde bei normalverteilten Daten mittels einer Pearson-Korrelation (Korrelationskoeffizient = r), sonst mit einer Spearman-Rang-Korrelation ( $r_s$ ) durchgeführt.

Beim Vergleich der graphischen Darstellungen der Ergebnisse muß auf die unterschiedliche Skalierung der Achsen geachtet werden und darauf, daß die Achsen zum Teil unterbrochen sind.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist in einigen Abbildungen der Balken, der den S.E.M. angibt, nur in die positive oder negative Richtung eingezeichnet, in Abbildung 15 bei der Darstellung des Kurzschlußstromes sogar abwechselnd in -negativer oder positiver Richtung.

---

## IV. ERGEBNISSE

### 1. Allgemeine elektrophysiologische Messungen

In den ersten Versuchen wurde zunächst getestet, inwieweit sich die geplante Untersuchungsmethode (Präparation und Einspannen in die Ussing-Kammer) auf die Schleimhaut der Pars proventricularis anwenden läßt.

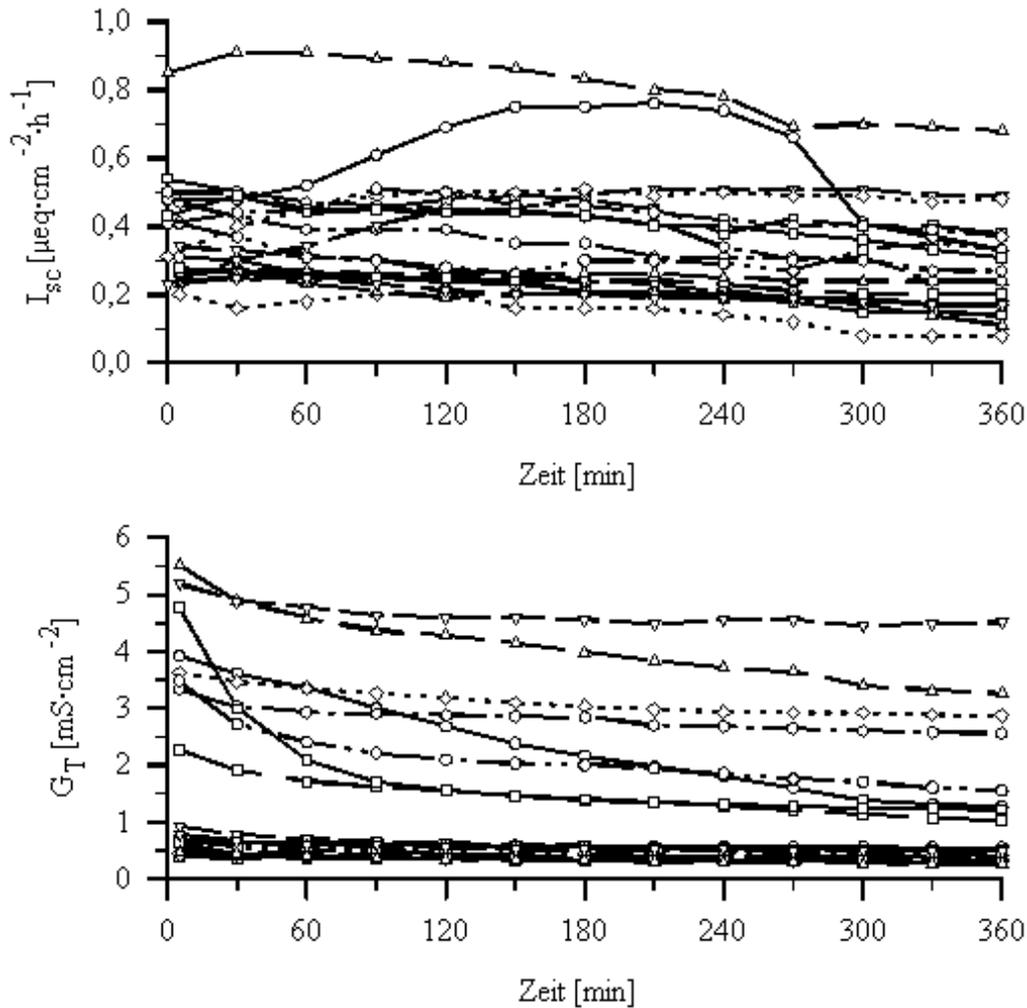
Bei den Vorversuchen stammten die Epithelien von Schweinen aus dem Institut für Tierproduktion der Technischen Universität Berlin oder vom Schlachthof Berlin. Die Tiere wurden in üblicher Weise geschlachtet und zufällig ausgewählt.

Bei der Präparation der Schleimhäute zeigten die Gewebe der verschiedenen Tiere bereits Unterschiede. Während bei einigen Tieren die Epithelien so wie in der Literatur als normal beschrieben waren, nämlich weiß mit glatter Oberfläche, und sie sich auch sehr einfach präparieren ließen, waren die Schleimhäute anderer Tiere mehr oder weniger stark para- und hyperkeratotisch verändert und zeigten sogar Erosionen und Geschwüre. Die Präparation dieser Epithelien erwies sich als schwieriger, da sich durch Bildung von Bindegewebe die Mucosa nur sehr schlecht von der Submucosa ablösen ließ und sie beim Ablösen sehr leicht einriß.

Einspannen des präparierten Gewebes in die Ussing-Kammer ließ sich eine Potentialdifferenz  $PD_t$ , ein Kurzschlußstrom  $I_{sc}$  und eine Leitfähigkeit  $G_T$  messen. In Abbildung 2 sind die über einen Zeitraum von 6 Stunden gemessenen Werte für den Kurzschlußstrom und die Gewebeleitfähigkeit für 18 Gewebe dargestellt. Dabei fällt auf, daß eine große Anzahl von Geweben durch eine Gewebeleitfähigkeit unter  $1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  charakterisiert ist, während andere eine Leitfähigkeit deutlich über  $1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  besitzen. Bei diesen Geweben handelt es sich um die auch makroskopisch sichtbar veränderten, also geschädigten Schleimhäute. Das bedeutet, daß sich die geschädigten Epithelien nicht nur

sichtbar, sondern auch anhand ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften von den gesunden Geweben unterscheiden.

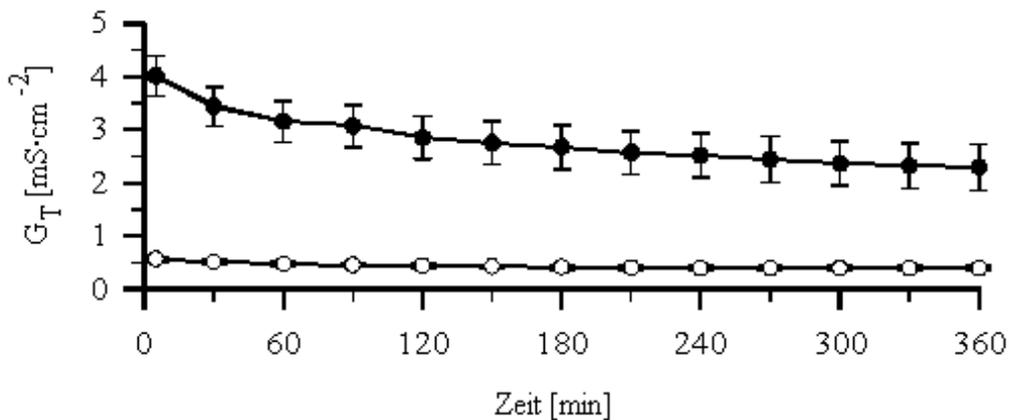
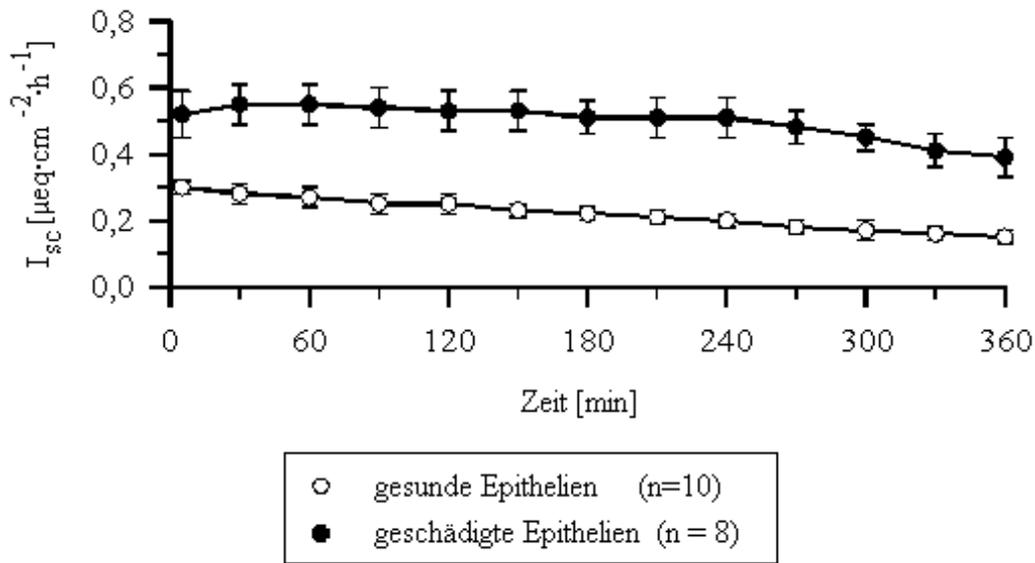
Aufgrund dieses Ergebnisses war es sinnvoll, die untersuchten Gewebe in zwei Gruppen, nämlich gesunde Schleimhäute mit einer Gewebeleitfähigkeit  $G_T \leq 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  und geschädigte Epithelien mit einer Gewebeleitfähigkeit  $G_T > 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ , einzuteilen, dabei konnten bei den geschädigten Geweben Leitfähigkeiten von über  $15 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  gemessen werden. Abbildung 3 zeigt noch einmal den zeitlichen Verlauf von  $G_T$  und  $I_{sc}$  anhand der Mittelwerte beider Gruppen.



**Abbildung 2:** Zeitlicher Verlauf von Kurzschlußstrom  $I_{sc}$  und Gewebeleitfähigkeit  $G_T$  am Beispiel von 18 Epithelien.

Aus Abbildung 3 ist ersichtlich, daß bei gesunden wie auch veränderten Epithelien die Leitfähigkeit über die Dauer des Versuches abnimmt. Die Abnahme der Leitfähigkeit ist während der ersten 30 Minuten am größten, was besonders bei den geschädigten Geweben deutlich ausgeprägt ist. Nach einer Stunde Versuchsdauer erfolgt eine gleichmäßige Abnahme, deshalb wurde dieser Zeitpunkt für die folgenden Versuchsreihen als der Endpunkt der Vorlaufzeit und Beginn der Manipulationen genommen. Der Kurzschlußstrom nimmt bei den gesunden Geweben im Verlauf des Versuches gleichmäßig ab. Bei den geschädigten Epithelien liegen die für den  $I_{sc}$  gemessenen Werte ungefähr um das Doppelte höher, dabei läßt sich in der ersten halben Stunde ein leichter Anstieg des Kurzschlußstromes beobachten, der dann aber ebenso wie bei den intakten Epithelien wieder in eine gleichmäßige Abnahme übergeht.

Die Tatsache, daß die Gewebeleitfähigkeit während des gesamten Versuches abnimmt, ist ein gutes Kriterium für das "Überleben" des Epithels, weil es bedeutet, daß das Epithel weiterhin in der Lage ist, seine Barrierefunktion aufrecht zu erhalten.



**Abbildung 3:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei gesunden und geschädigten Epithelien ( $\bar{x} \pm S.E.M.$ ).<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Die Skalierung der y-Achsen bei Abbildung 2 und 3 ist nicht identisch.

## 2. Einfluß der Haltungsbedingungen auf die Gewebeleitfähigkeit

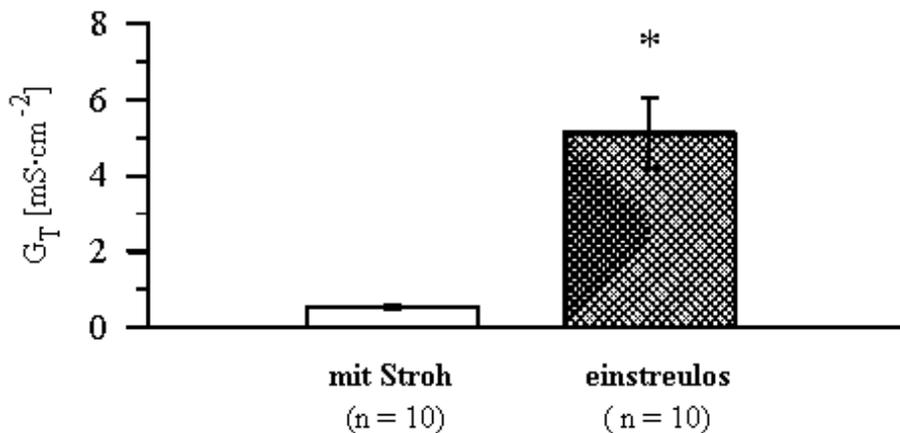
### 2.1 Unterschied zwischen einstreuloser Haltung und Haltung auf Stroh

Aufgrund der unterschiedlichen Morphologie der präparierten Gewebe, entsprechend der in der Literatur beschriebenen Schleimhautveränderungen, und der Beobachtung, daß die Gewebe, die makroskopisch unversehrt, also weiß und glatt waren, eine Gewebeleitfähigkeit unter  $1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  aufwiesen, während die veränderten Schleimhäute eine Leitfähigkeit um mehr als das zwanzigfach Höhere aufweisen konnten, sollen im Folgenden die Bedingungen, welche die Veränderungen der Schleimhaut der Pars proventricularis beeinflussen können, näher betrachtet werden. Da in der Literatur unter anderem auch Haltungsbedingungen als eine Ursache für die Entstehung von Magengeschwüren beim Schwein diskutiert werden, bot sich eine Untersuchung des Einflusses der Haltung, nämlich mit oder ohne Einstreu, auf die Gewebeleitfähigkeit  $G_T$  an. Zumal aufgrund der Vorversuche davon ausgegangen werden kann, daß eine niedrige  $G_T$  ( $\leq 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) für eine intakte Magenschleimhaut spricht, während höhere Leitfähigkeiten einen Hinweis auf pathologische Schleimhautveränderungen darstellen. Der Versuchsansatz, einstreulose Haltung mit einer Haltung auf Stroh zu vergleichen, ergab sich aus der Beobachtung, daß bei den Schleimhäuten von den Tieren aus dem Institut für Tierzucht der TU-Berlin, deren Haltungsbedingungen

bekannt waren, deutlich wurde, daß die "normalen" Masttiere (einstreulose Haltung) die geschädigten Schleimhäute besaßen, während bei Sauen, die auf Stroh gehalten wurden, keine Schleimhautschäden aufzutreten schienen.

Um diese Beobachtung genauer zu verifizieren, wurden die Gewebeleitfähigkeiten von Tieren ( $n = 10$ ), die einstreulos gehalten wurden, mit denjenigen von Schweinen ( $n = 10$ ), die auf Stroh gehalten worden waren, verglichen. Dazu wurden Tiere im Alter von fünf Wochen entweder in Strohboxen oder in einstreulosen Mastboxen, bei gleicher Fütterung für beide Gruppen, aufgestellt. 5-6 Wochen später wurden die Tiere dieser Gruppen geschlachtet und die Epithelien der Pars proventricularis in die Ussing-Kammer eingespannt. Für den Zeitraum von 60 bis 90 Minuten nach dem Einspannen wurde die Leitfähigkeit für jedes Epithel bestimmt. Aus diesen Meßwerten wurden die mittleren Gewebeleitfähigkeiten für die beiden Gruppen ("Stroh" und "einstreulos") errechnet; sie sind in Abbildung 4 als Säulendiagramm nebeneinandergestellt.

Während die Schleimhäute der Pars proventricularis aller auf Stroh gehaltenen Tiere eine glatte, weiße Oberfläche besaßen, war bei allen einstreulos gehaltenen Schweinen eine Gelbfärbung in Verbindung mit Hyper- und Parakeratosen dieses Epithels zu beobachten.



**Abbildung 4:** Vergleich der Gewebeleitfähigkeit von Schweinen, die auf Stroh bzw. einstreulos gehalten wurden ( $\bar{x} \pm$  S.E.M., \* für  $p < 0,05$  (MWUT)).

Für die Tiere bei Strohaufstallung ergab sich eine durchschnittliche Gewebeleitfähigkeit von  $0,54 \pm 0,04$  mS·cm<sup>-2</sup> ( $n = 10$ ), während die Gruppe, die ohne Einstreu gehalten wurde, eine Gewebeleitfähigkeit von  $5,12 \pm 0,92$  mS·cm<sup>-2</sup> ( $n = 10$ ) besaß. Der Unterschied der Leitfähigkeit zwischen den beiden Gruppen ist signifikant (MWUT).

Dieses Ergebnis zeigt deutlich, daß die Schleimhäute von Schweinen bei einstreuloser Haltung im Vergleich zu denen von Tieren, die auf Stroh gehalten werden, eine starke Schädigung aufweisen, die sich in einer Zunahme der Gewebeleitfähigkeit um nahezu das zehnfache widerspiegelt.

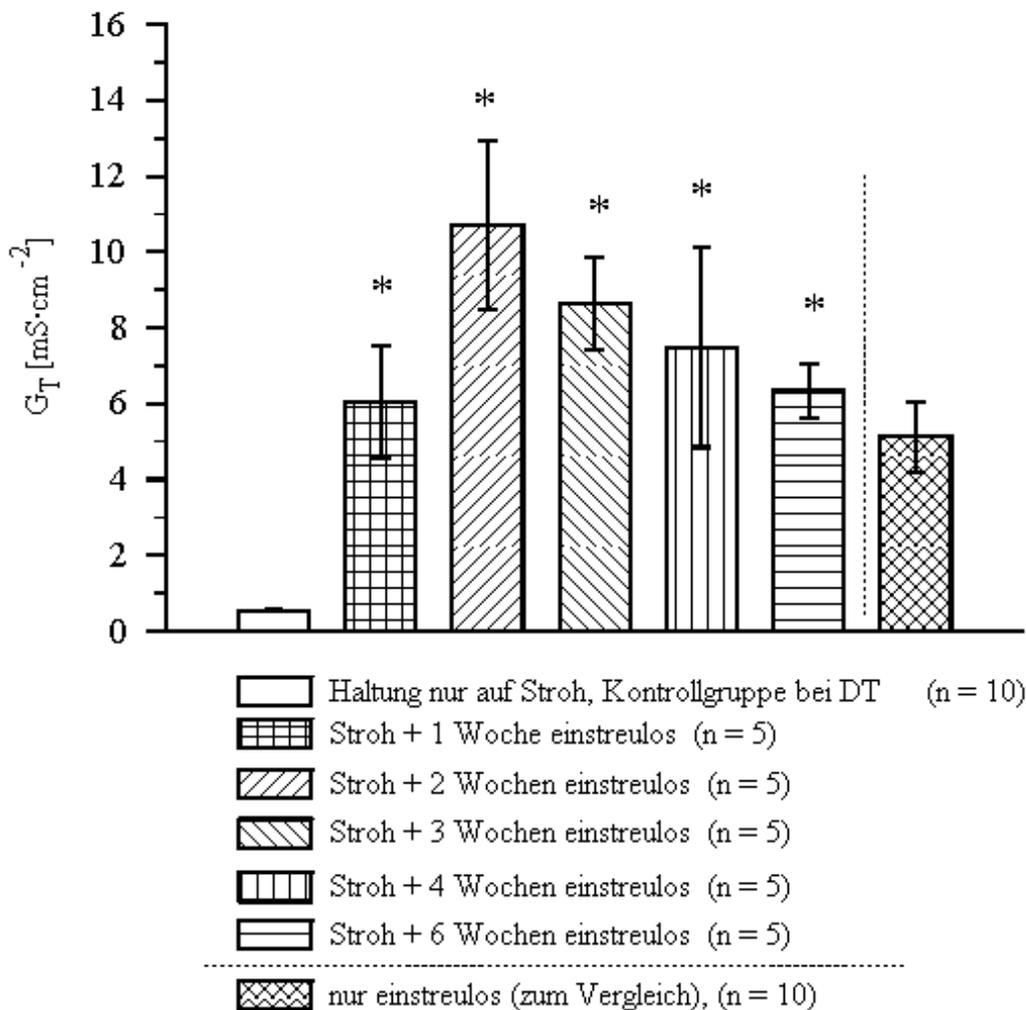
## 2.2 Entwicklung der Gewebeleitfähigkeit nach Änderung der Haltungsbedingungen

Die oben aufgeführten Werte wurden als Bezugspunkte genommen für die folgende Versuchsreihe, in der untersucht wurde, in welchen Zeiträumen vom Augenblick der Umstellung der Haltungsbedingungen sich die Beschaffenheit der Schleimhäute verändert und ob die aufgetretenen Schäden wieder reversibel sind.

Um die erste Frage zu beantworten, wurden Schweine nach fünfwöchiger Aufstallung auf Stroh auf einstreulose Haltung umgestellt und sechs, fünf, drei, zwei oder auch bereits eine Woche später geschlachtet. Jede Gruppe umfaßte fünf Tiere. Die gemessenen Leitfähigkeiten

sind in Abbildung 5 als Säulendiagramm dargestellt und in Tabelle 2 aufgeführt. Die angegebenen Signifikanzniveaus beziehen sich auf den Vergleich der nach der Umstellung gemessenen Leitfähigkeiten mit denen bei einer Haltung ausschließlich auf Stroh (siehe Abbildung 4) (\* für  $p < 0,05$  (DT)).

Bei allen fünf auf einstreulose Haltung umgestellten Gruppen zeigten die Schleimhäute der Pars proventricularis aller Schweine sichtbare Veränderungen, die von Gelbfärbung, Hyper- und Parakeratose bis hin zu Epitheldefekten reichten.



**Abbildung 5:**  $G_T$  bei Schweinen, die von einer Strohbox auf einstreulose Haltung umgestellt wurden.

Die Tiere wurden 1, 2, 3, 4 und 6 Wochen nach Änderung derHaltungsbedingungen geschlachtet ( $\bar{x} \pm$  S.E.M., \* für  $p < 0,05$  (DT)).

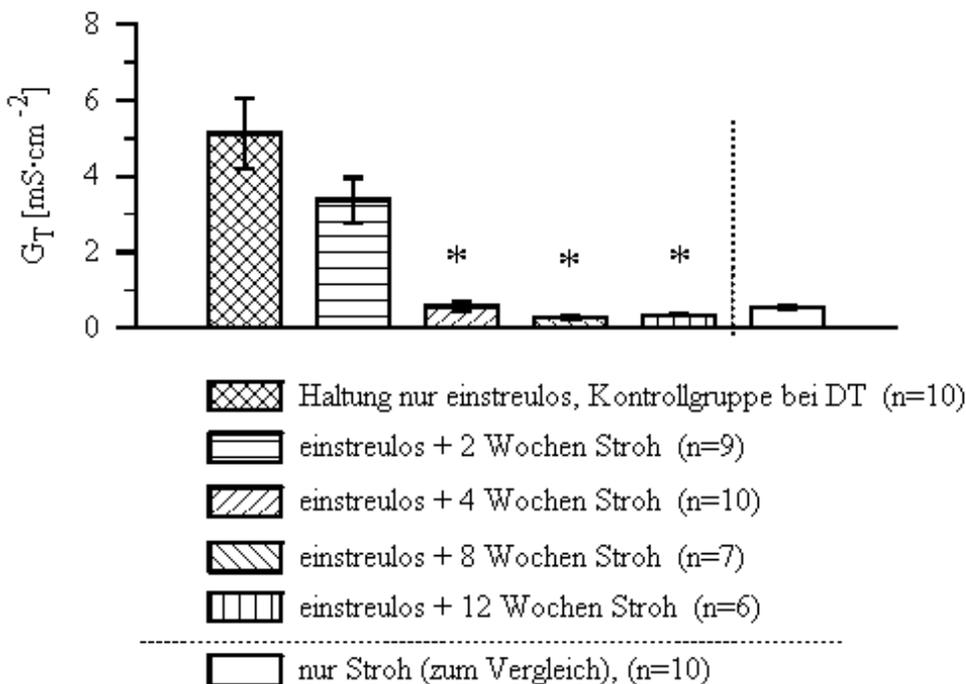
**Tabelle 2:** Entwicklung der Leitfähigkeit nach Umstellung von einstreuhaltiger auf einstreulose Haltungsform

( $\bar{x} \pm$  S.E.M., \* für  $p < 0,05$  (DT)).

Haltungsbedingung		$G_T$ [mS·cm <sup>-2</sup> ]	
Stroh	(n = 10)	0,54 ± 0,03	
Stroh + 1 Woche einstreulos	(n = 5)	6,04 ± 1,47	*
Stroh + 2 Wochen einstreulos	(n = 5)	10,72 ± 2,23	*

Stroh + 3 Wochen einstreulos	(n = 5)	8,64 ± 1,20	*
Stroh + 4 Wochen einstreulos	(n = 5)	7,49 ± 2,64	*
Stroh + 6 Wochen einstreulos	(n = 5)	6,33 ± 0,69	*

Aus Abbildung 5 und Tabelle 2 ist ersichtlich, daß schon nach der ersten Woche in der einstreulosen Mastbox die Gewebeleitfähigkeit auf  $6,04 \pm 1,47 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  ansteigt, sie ist also elf mal höher als bei Haltung auf Stroh. Dieser Unterschied ist signifikant. Es treten innerhalb einer einzigen Woche deutliche Schädigungen der Schleimhaut der Pars proventricularis auf. In der zweiten Woche steigt die Leitfähigkeit weiter auf einen mittleren Wert von  $10,72 \pm 2,23 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  an, in den folgenden Wochen nimmt die Leitfähigkeit wieder ab, ist aber mit einem Wert von  $6,33 \pm 0,7 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  nach wie vor signifikant verschieden vom Ausgangswert bei Haltung auf Stroh. Vergleicht man mittels Varianzanalyse (VA) alle einstreulos gehaltenen Tiergruppen miteinander, so besteht trotz des Anstieges und wieder Absinkens der Leitfähigkeit bei den auf "einstreulos" umgestallten Tieren kein signifikanter Unterschied zwischen diesen fünf Gruppen, die Gewebeleitfähigkeit ist auch nicht signifikant verschieden vom Wert, der für ausschließlich einstreulose Haltung gemessen wurde (VA).



**Abbildung 6:**  $G_T$  bei Umstellung der Schweine von einstreuloser Haltung auf einstreuhaltige Aufstallung. Die Tiere wurden 2, 4, 8 und 12 Wochen nach Änderung der Haltungsbedingungen geschlachtet ( $\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$ , \* für  $p < 0,05$  (DT)).

**Tabelle 3:** Entwicklung der Leitfähigkeit nach Umstellung von einstreuloser auf einstreuhaltige Haltung ( $\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$ , \* für  $p < 0,05$  (DT)).

Haltungsbedingung		$G_T$ [mS·cm <sup>-2</sup> ]	
einstreulos	(n = 10)	5,12 ± 0,92	
einstreulos + 2 Woche Stroh	(n = 9)	3,37 ± 0,59	
einstreulos + 4 Wochen Stroh	(n = 10)	0,57 ± 0,11	*
einstreulos + 8 Wochen Stroh	(n = 7)	0,27 ± 0,03	*
einstreulos + 12 Wochen Stroh	(n = 6)	0,35 ± 0,02	*

Makroskopisch zeigten alle Tiere in der Gruppe "einstreulos + 2 Wochen Stroh" deutliche Schleimhautschäden. In der Gruppe "einstreulos + 4 Wochen Stroh" war bei drei Schweinen eine leichte Gelbfärbung und eine Aufrauhung der Schleimhautoberfläche zu beobachten, während die Schleimhäute der Tiere aus den anderen Gruppen makroskopisch unauffällig waren.

Nach zwei Wochen auf Stroh setzt eine Abnahme der Leitfähigkeit auf einen Wert von  $3,37 \pm 0,56 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  gegenüber dem Ausgangswert von  $5,12 \pm 0,92 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  für einstreulose Haltung ein, dieser Unterschied ist aber nicht signifikant. Nach vier Wochen erreicht  $G_T$  mit  $0,57 \pm 0,11 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  einen signifikant verschiedenen Wert gegenüber der einstreulosen Haltungsform und unterscheidet sich nicht mehr von dem für die reine Haltung auf Stroh ermittelten Wert.

Bei den Schäden handelt es sich somit um reversible Vorgänge. Allerdings dauert der Heilungsvorgang deutlich länger als die Entstehung der Schleimhautschädigung (vier Wochen gegenüber einer einzigen Woche).

### 2.3 Histologische Untersuchung

Die histologische Untersuchung der Schleimhäute wurde durchgeführt, um sicher zu gehen, daß die Einteilung der Epithelien in gesund und geschädigt aufgrund der gemessenen elektrophysiologischen Parameter durch bereits objektiv anerkannte Kriterien bestätigt wird. Sie sollte auch die aus den in Kapitel 2.1 und 2.2 beschriebenen Ergebnissen gefolgerte Aussage, daß bei einstreuloser Haltung im Vergleich zu Haltung der Schweine auf Stroh Schädigungen der Schleimhaut der Pars proventricularis auftreten, überprüfen.

Zu diesen Zwecke wurde vor dem Einspannen der jeweiligen Epithelien in die Ussing-Kammer ein Teilstück abgetrennt und für die spätere histologische Untersuchung in 4%iger Formaldehydlösung fixiert.

In Tabelle 4 sind die histologischen Befunde für die Epithelschicht aufgeführt und die für das jeweilige Gewebe gemessene Leitfähigkeit. Hinsichtlich der Beurteilung der histologischen Befunde ist anzumerken, daß eine Ödematisierung der oberen Zellschichten in geringer Ausprägung als normaler Befund infolge der vorangegangenen Manipulationen (Präparation, Pufferlösung) anzusehen ist, während das Auftreten von stärkerer Ödematisierung, Vesikelbildung, Epithelaufrisse und -ablösungen und Erosionen als pathologisch einzustufen sind.

Die Befunde der histologischen Untersuchung bestätigen die elektrophysiologischen Ergebnisse, das heißt, je höher die gemessene Gewebeleitfähigkeit, desto ausgeprägter sind Ödematisierung und Zusammenhangstrennungen der Lamina epithelialis und die Zellinfiltration der ebenfalls vorhandenen Lamina propria mucosae.

Die auf Stroh gehaltenen Tiere, ebenso wie die Tiere, die aus einstreuloser Haltung schon vier Wochen und länger auf Stroh umgestellt wurden, zeigen nur eine sehr geringgradige Ödematisierung der oberen Schichten, die Leitfähigkeit liegt unter  $1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ . Bei einstreulos gehaltenen Tieren sind die Veränderungen als Vesikelbildung und Ablösungen der Epithelschichten bis hin zu Erosionen und Ulcera zu beobachten. Alle diese veränderten Gewebe haben eine Leitfähigkeit deutlich über  $1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ , so daß die Einteilung in die beiden Gruppen:

$G_T \leq 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  = gesunde Schleimhaut

$G_T > 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  = geschädigte Schleimhaut

durch die histologischen Befunde bestätigt wird, und die oben getroffene Aussage hinsichtlich des Einflusses der Haltungsbedingungen auf die Entwicklung von Schleimhautschäden der Pars proventricularis gestützt wird.

Allen Epithelgeweben haftete immer auch ein kleiner Anteil an Lamina propria mucosae mit darin vorhanden Lymphfollikeln und eingewanderten weißen Blutzellen an. Dabei war hauptsächlich bei den geschädigten Epithelen die Infiltration dieser Entzündungszellen besonders deutlich ausgeprägt.

Aufgrund der bisherigen Messungen der elektrophysiologischen Parameter  $G_T$  und  $I_{sc}$  und dem Ergebnis der histologischen Untersuchung steht fest, daß sich gesunde und geschädigte Epithelien der Pars proventricularis deutlich hinsichtlich der Gewebeleitfähigkeit und des gemessenen Kurzschlußstromes unterscheiden. Beide Parameter sind bei den veränderten Geweben im Vergleich zu den gesunden erhöht.

Das Ziel der folgenden Versuchsansätze war es, diese Veränderung durch verschiedene elektrophysiologische (Ionenaustausch, Hemmstoffzugabe) und transportphysiologische (Bestimmung der Natrium-, Mannit- und Chloridfluxe) Messungen näher zu charakterisieren.

Diese Messungen werden für gesunde und geschädigte Epithelien durchgeführt, so daß durch Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen ersichtlich wird, welche physiologischen Eigenschaften bei den geschädigten im Vergleich zu den gesunden Geweben verändert sind und zu den erhöhten Meßwerten führen

**Tabelle 4:** Histologischer Befund und die gemessene Gewebeleitfähigkeit der Epithelien bei den unterschiedlichen Haltungsbedingungen.

Haltungsbedingung	$G_T$ [mS·cm <sup>-2</sup> ]	histologischer Befund des Epithels	Ausprägung
Stroh	0,55	- lineare Ödematisierung von etwa 5 Schichten der Zellkerne und des Zytoplasmas im oberen Stratum spinosum	+
einstreulos	5,31	- lineare Ödematisierung von etwa 5 Schichten der Zellkerne und des Zytoplasmas im oberen Stratum spinosum - Vesikel durch herdförmige Lysis ödematisierter Epithelzellen	+ ++
einstreulos + 2 Wochen Stroh	3,39	- lineare Ödematisierung von etwa 5 Schichten der Zellkerne und des Zytoplasmas im oberen Stratum spinosum - Auf- und Abrisse in mehreren Bereichen des Epithels oberhalb der Zellödeme	+ +
einstreulos + 4 Wochen Stroh	0,57	- lineare Ödematisierung von etwa 5 Schichten der Zellkerne und des Zytoplasmas im oberen Stratum spinosum	+
einstreulos + 8 Wochen Stroh	0,37	- lineare Ödematisierung von etwa 5 Schichten der Zellkerne und des Zytoplasmas im oberen Stratum spinosum	+
einstreulos + 12 Wochen Stroh	0,35	lineare Ödematisierung von etwa 5 Schichten der Zellkerne und des Zytoplasmas im oberen Stratum spinosum	+
Stroh + 1 Woche einstreulos	6,0	- lineare Ödematisierung von etwa 5 Schichten der Zellkerne und des Zytoplasmas im oberen Stratum spinosum - Vollständige Ablösung des Epithels oberhalb der Zellödematierungen	++
Stroh + 2 Wochen einstreulos	9,5	- lineare Ödematisierung von etwa 5 Schichten der Zellkerne und des Zytoplasmas im oberen Stratum spinosum - Vollständige Ablösung des Epithels oberhalb der Zellödematierungen	++
Stroh + 3 Wochen einstreulos	8,9	- Erosionen und Ulzerationen - Vollständige Ablösung des Epithels oberhalb der Zellödematierungen	+++
Stroh + 4 Wochen einstreulos	7,8	- lineare Ödematisierung von etwa 5 Schichten der Zellkerne und des Zytoplasmas im oberen Stratum spinosum - Auf- und Abrisse in mehreren Bereichen des Epithels oberhalb der Zellödeme - Erosionen und Ulzerationen	+ . +++ ++
Stroh + 6 Wochen einstreulos	6,5	- lineare Ödematisierung von etwa 5 Schichten der Zellkerne und des Zytoplasmas im oberen Stratum spinosum - Vesikel durch herdförmige Lysis ödematisierter Epithelzellen - Auf- und Abrisse in mehreren Bereichen des Epithels oberhalb der Zellödeme	++ + +++

Dabei bedeutet: + sehr gering, ++ geringgradig, +++ mittelgradig.

### 3. Ionenaustauschversuche

In allen bisherigen Versuchen und unabhängig von dem Grad der Schädigung der Epithelien wurde ein positiver Kurzschlußstrom gemessen, der eine Kationenresorption, eine Anionensekretion oder eine Kombination von beiden Vorgängen repräsentieren kann. Die jetzt zunächst folgenden Experimente beinhalteten daher Untersuchungen, die durch Ionenersatz klären sollten, welche(s) Ion(en) zum Kurzschlußstrom beitragen.

#### 3.1 Ersatz von Natrium

Der verwendete Inkubationspuffer (Kontrolle) enthält 145,2 mmol/l Natrium.

In der folgenden Versuchsanordnung wurde an insgesamt 15 Epithelien untersucht, ob ein Fehlen von Natrium im Inkubationspuffer einen Einfluß auf den Kurzschlußstrom hat. Dazu wurde der gesamte Anteil an Natrium durch N-Methyl-D-Glucamin (NMDG) ersetzt.

Nach einem etwa 60-minütigen Vorlauf im carbogenbegasteten, natriumhaltigen Standardpuffer wurde beidseitig die Pufferlösung durch die natriumfreie Pufferlösung ersetzt (Zeitpunkt  $t_0$ ), nach weiteren 30 Minuten ( $t_2$ ) wurde diese wieder gegen die natriumhaltige Pufferlösung ausgetauscht (Zusammensetzung der Pufferlösung siehe [Anhang S. 144, Tabelle A2](#)).

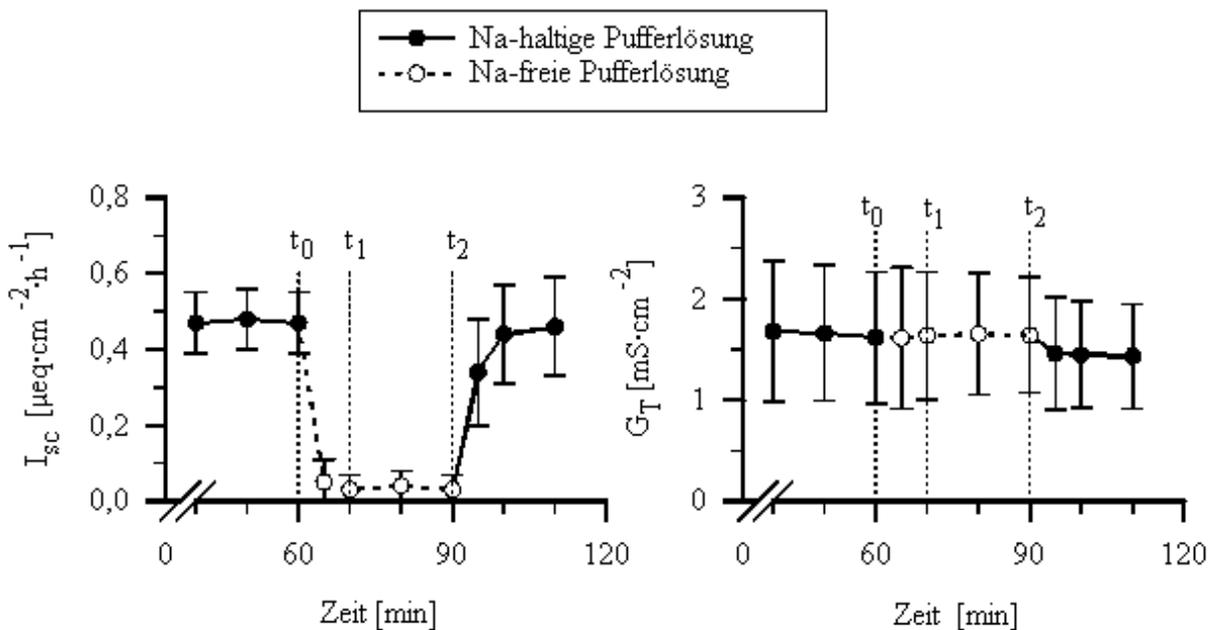
Es wurden die für  $I_{sc}$  und  $G_T$  vor dem Puffertausch (Zeitpunkt  $t_0$ ) gemessenen Werte mit den Werten 10 Minuten nach dem Puffertausch ( $t_1$ ) verglichen sowie die prozentuale Änderung des Kurzschlußstromes berechnet (Tabelle 5).

**Tabelle 5:**  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei natriumhaltiger ( $t_0$ ) und

natriumfreier ( $t_1$ ) Pufferlösung  
 ( $\bar{x} \pm S.E.M.$ , \* für  $p < 0,05$  (PT)).

	$I_{sc}$	$[\mu eq \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}]$	$G_T$	$[mS \cdot cm^{-2}]$	$\Delta$ von $I_{sc}$
	$t_0$	$t_1$	$t_0$	$t_1$	[%]
<b>gesunde Epithelien</b> (n = 9)	0,33 $\pm 0,06$	0,01 $\pm 0,05$ *	0,56 $\pm 0,04$	0,58 $\pm 0,05$	97 $\pm 16$
<b>geschädigte Epithelien</b> (n = 6)	0,69 $\pm 0,16$	0,06 $\pm 0,09$ *	3,22 $\pm 1,45$	3,22 $\pm 1,40$	87 $\pm 12$

Beim Vergleich der prozentualen Veränderung des  $I_{sc}$  besteht zwischen gesunden und geschädigten Epithelien kein signifikanter Unterschied (TT). Ein Fehlen von Natrium in der Pufferlösung führte bei intakten ( $G_T \leq 1 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) ebenso wie bei geschädigten Epithelien ( $G_T > 1 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) zu einem sofortigen Absinken des Kurzschlußstromes, während die Gewebeleitfähigkeit nicht beeinflusst wurde. Da trotz unterschiedlicher Ausgangswerte für  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei beiden Gruppen die Reaktion auf den Puffertausch gleich war (keine Veränderung der  $G_T$  und Abnahme des  $I_{sc}$  auf Werte um Null), sind in Abbildung 7 beide Gruppen in einer Kurve zusammengefaßt.



**Abbildung 7:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei Ersatz der natriumhaltigen Pufferlösung durch die natriumfreie Pufferlösung  
 ( $\bar{x} \pm S.E.M.$ , n = 15).

Diese Abbildung zeigt, daß sofort nach dem beidseitigen Puffertausch der Kurzschlußstrom auf Werte um  $0 \mu eq \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$  abfällt, zum Teil wurden sogar negative Werte gemessen, während die Leitfähigkeit unbeeinflusst bleibt. Dieser Abfall des Kurzschlußstromes ist reversibel, denn nach erneutem Puffertausch ( $t_2$ ), diesmal wieder zurück zu natriumhaltiger Pufferlösung, erreicht der Kurzschlußstrom wieder annähernd die Werte wie vor dem ersten Puffertausch.

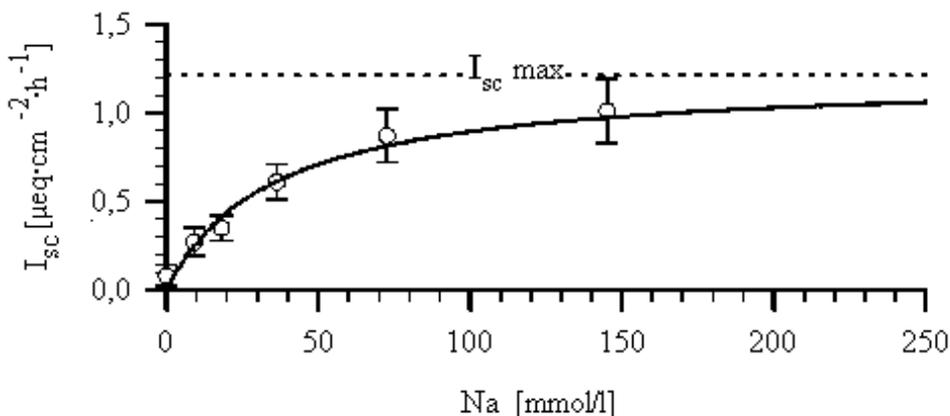
### Kurzschlußstrom in Abhängigkeit von der Natriumkonzentration

Um die Abhängigkeit des Kurzschlußstromes von dem Natriumgehalt des Inkubationspuffers näher zu bestimmen, wurde die Schleimhaut der Pars proventricularis ( $n = 14$ ) mit Pufferlösungen inkubiert, die 145,2 mmol/l (VI); 72,6 mmol/l (V); 36,3 mmol/l (IV); 18,2 mmol/l (III); 9,1 mmol/l (II) und 0 mmol/l Natrium (I) enthielten. Nach dem 60-minütigen Vorlauf (Inkubation mit VI) wurde in einem jeweils 15-minütigen Abstand eine Pufferlösung durch eine andere ersetzt, denn ca. zehn Minuten nach dem Puffertausch hatte sich ein neues Gleichgewicht eingestellt. Alle untersuchten Gewebe wurden mit allen sechs verschiedenen Lösungen einmal inkubiert, dabei erfolgte der Einsatz der verschieden konzentrierten Pufferlösungen bei den einzelnen Epithelien in unterschiedlicher Reihenfolge. Zum Beispiel wurde bei einem Gewebe erst die Pufferlösung I dann III, IV, II, V und VI eingesetzt, bei einem anderen Gewebe erst VI dann V, III, I, II und IV, bei wieder einem anderen erst III dann II, I, IV, V, IV usw.

Für jede Natriumkonzentration wurde aus allen 14 untersuchten Epithelien der Mittelwert für  $I_{sc}$  gebildet. Da aufgrund des von Gewebe zu Gewebe variierten Einsatzes der Inkubations-lösungen alle Natriumkonzentrationen über die gesamte Versuchsdauer angewendet waren, konnte eine mögliche zeitliche Beeinflussung des  $I_{sc}$  unberücksichtigt bleiben.

Eine Unterscheidung zwischen gesunden und geschädigten Epithelien wurde aufgrund der oben gemachten Beobachtung nicht getroffen.

Bei dieser Versuchsanordnung zeigte sich eine eindeutige Abhängigkeit des Kurzschlußstromes von der im Inkubationspuffer vorhandenen Natriumkonzentration. Trägt man die jeweils für  $I_{sc}$  gemessenen Werte gegen die Natriumkonzentration auf, sieht man einen anfänglich mit steigender Natriumkonzentration rasch ansteigenden  $I_{sc}$ , der dann aber zunehmend abflacht und sich einem Maximum annähert. Es zeigt sich also eine deutliche Sättigungskinetik. In die Michaelis-Menten- Gleichung eingesetzt ergibt sich für die Natriumabhängigkeit des Kurzschlußstromes ein Maximum für  $I_{sc}$  von  $1,21 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  und eine halbmaximale Natriumkonzentration von ca. 36 mmol/l. In Abbildung 8 ist diese Sättigungskurve dargestellt. Es sind beide Gewebegruppen (gesund und geschädigt) in einer Kurve zusammengefaßt.



**Abbildung 8:** Kurzschlußstrom  $I_{sc}$  in Abhängigkeit vom Natriumgehalt der Inkubationslösung. Dargestellt sind die Mittelwerte ( $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$ ,  $n = 14$ ) und die Regressionskurve.

### 3.2 Ersatz der Anionen $\text{Cl}^-$ und $\text{HCO}_3^-$

#### Chlorid

Der Inkubationspuffer enthielt als wichtigstes Anion 128 mmol/l Chlorid, das in der folgenden Versuchsserie durch Glukonat ersetzt wurde (siehe [Anhang S. 143, Tabelle A1](#)).

Nach einem 60-minütigen Vorlauf wurde bei 15 Epithelien beidseitig die chloridhaltige gegen die chloridfreie Pufferlösung getauscht. In

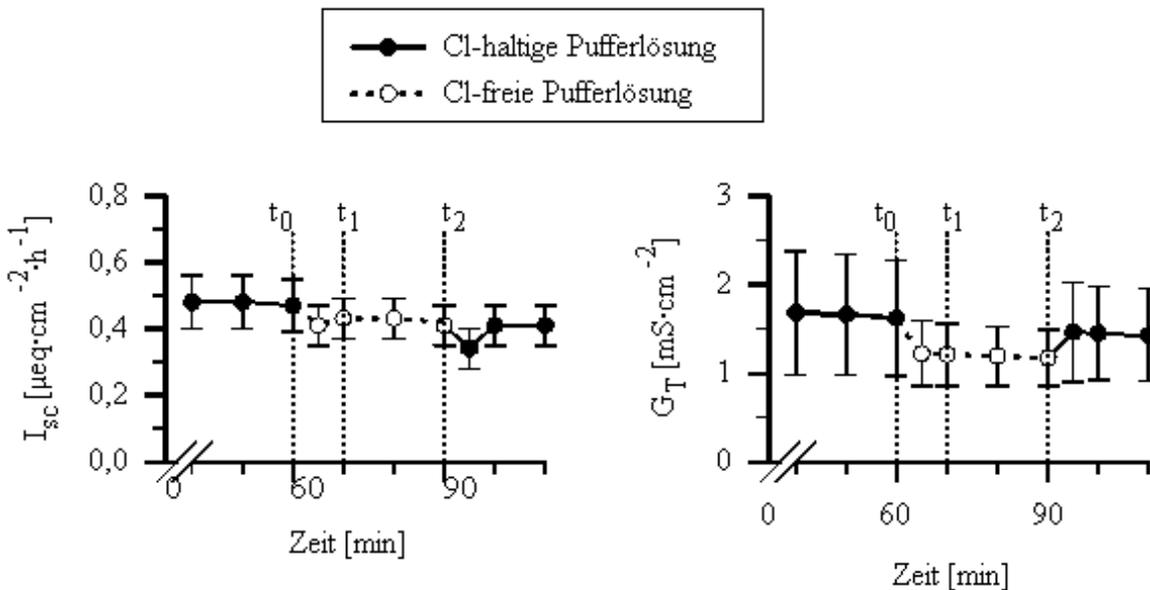
Tabelle 6 sind die Messwerte für  $I_{sc}$  und  $G_T$  vor ( $t_0$ ) und 10 Minuten nach ( $t_1$ ) dem Puffertausch sowie die prozentualen Veränderungen des  $I_{sc}$  aufgeführt.

Auch hier besteht kein deutlicher Unterschied in der Reaktion auf den Puffertausch zwischen geschädigten und gesunden Epithelien. Bei beiden Gruppen waren keine signifikanten Änderungen von Kurzschlußstrom und Leitfähigkeit messbar (WVT), auch unterschieden sich die prozentualen Änderungen des Kurzschlußstromes beider Gruppen nicht signifikant voneinander (TT), so daß in Abbildung 9 beide Gruppen zu einer Kurve zusammengefaßt sind.

Wie diese Abbildung zeigt, führte dieser Puffertausch zu keiner nennenswerten Änderung der elektrophysiologischen Parameter, weder Kurzschlußstrom noch Gewebeleitfähigkeit. Die anfänglich deutliche Abnahme des Kurzschlußstromes direkt nach dem Puffertausch ist als eine Folge des eigentlichen Tauschvorganges zu werten und nicht als eine Reaktion auf die veränderte Pufferlösung, da auch beim Rücktausch das gleiche Phänomen zu beobachten ist.

**Tabelle 6:**  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei chloridhaltiger ( $t_0$ ) und chloridfreier ( $t_1$ ) Pufferlösung  
( $\bar{X} \pm S.E.M.$ ,  $p > 0,05$  (PT)).

	$I_{sc}$	$[\mu eq \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}]$	$G_T$	$[mS \cdot cm^{-2}]$	$\Delta$ von $I_{sc}$
	$t_0$	$t_1$	$t_0$	$t_1$	[%]
<b>gesunde Epithelien</b> (n = 9)	0,33 $\pm 0,06$	0,30 $\pm 0,06$	0,56 $\pm 0,04$	0,50 $\pm 0,04$	8 $\pm 11$
<b>geschädigte Epithelien</b> (n = 6)	0,68 $\pm 0,16$	0,59 $\pm 0,11$	3,22 $\pm 1,45$	2,30 $\pm 0,68$	10 $\pm 8$



**Abbildung 9:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei Ersatz einer chloridhaltigen durch eine chloridfreie Pufferlösung  
( $\bar{X} \pm S.E.M.$ , n = 15).

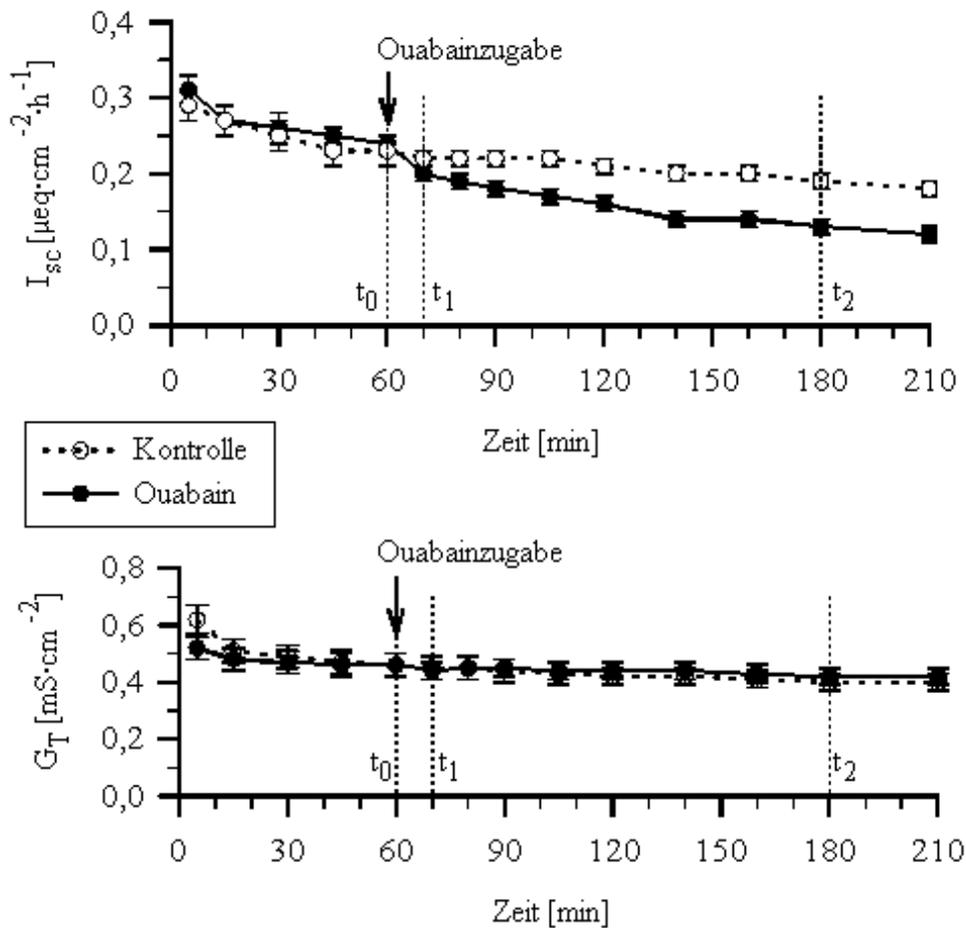
### Bikarbonat

In einem weiteren Ansatz wurde das in der Pufferlösung vorhandene Bikarbonat entfernt, das heißt, das Epithel wurde mit einer bikarbonatfreien Pufferlösung (siehe Anhang) inkubiert. Dabei hatte ein Fehlen des Bikarbonats ebenso wie Chlorid sowohl bei gesunden als auch bei geschädigten Geweben keinen deutlichen Einfluß auf den Kurzschlußstrom und die Gewebeleitfähigkeit. Auch ein gleichzeitiges Fehlen von Chlorid und Bikarbonat führte zu keinen veränderten Werten für  $G_T$  und  $I_{sc}$ .

#### 4. Wirkung spezifischer Hemmstoffe auf die elektrophysiologischen Parameter

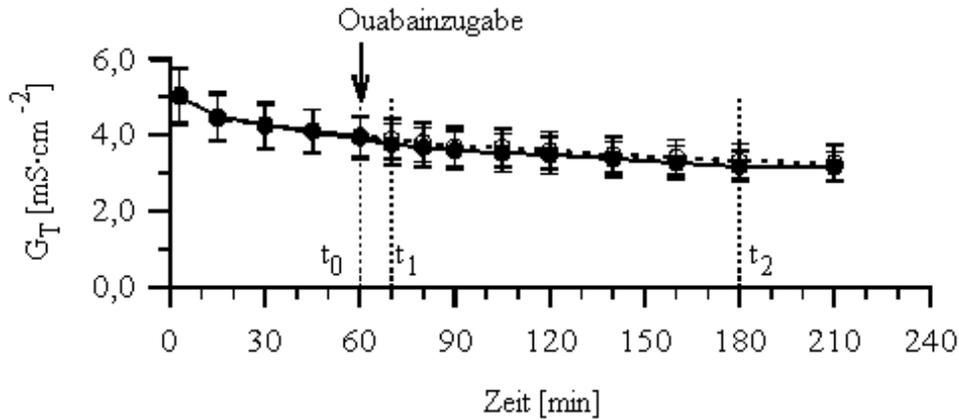
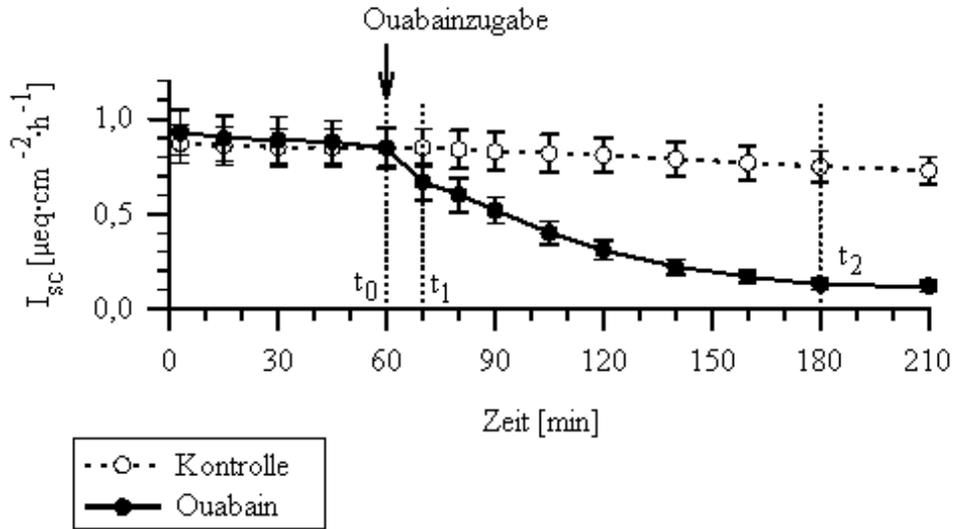
##### 4.1 Ouabain

Ouabain ist ein Hemmstoff der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Nach einer Vorlaufzeit von 60 Minuten wurde 1 mmol/l Ouabain auf die serosale Seite der Epithelien zu dem Inkubationspuffer (Standardpuffer)zugegeben, gleichzeitig lief eine unbehandelte Kontrollgruppe weiter. Da die Möglichkeit bestand, daß sich die Hemmstoffwirkung bei gesunden von der bei geschädigten Epithelien unterscheidet, erfolgte wiederum die Differenzierung in diese zwei Gruppen - intakte Epithelien mit  $G_T \leq 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  ( $n = 20$ ) und geschädigte mit  $G_T > 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  ( $n = 20$ ). Der zeitliche Verlauf von Kurzschlußstrom und Leitfähigkeit nach der Ouabainzugabe ( $t_0$ ) von behandelter und Kontrollgruppe ist in den folgenden Abbildungen 10 und 11 dargestellt.



**Abbildung 10:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei Behandlung der gesunden Epithelien mit Ouabain (1 mmol/l serosal)

$\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$ ,  $n = 20$ ).



**Abbildung 11:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei Behandlung der geschädigten Epithelien mit Ouabain (1 mmol/l serosal) ( $\bar{x} \pm S.E.M.$ , n = 20).<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Die Skalierung der y-Achsen von Abbildung 10 und 11 ist nicht identisch.

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen, daß in beiden Gruppen die Leitfähigkeit der mit Ouabain behandelten Gewebe gegenüber den unbehandelten Kontrollgeweben nicht beeinflusst wird, die Kurve der Kontrollgruppe und der behandelten Gruppe zeigen den gleichen Verlauf. Anders verhält es sich mit dem Kurzschlußstrom, denn nach der Zugabe von Ouabain nimmt dieser bei den behandelten Epithelien ab. Diese Abnahme des  $I_{sc}$  ist sowohl bei den gesunden als auch bei den geschädigten Geweben deutlich. Vergleicht man den Kurzschlußstrom zum Zeitpunkt der Ouabainzugabe ( $t_0$ ) mit dem 10 Minuten später gemessenen Wert ( $t_1$ ), so besteht bei den behandelten Gruppen ein signifikanter Unterschied (WVT), während sich die Werte der Kontrollgruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden (Tabelle 7). Ouabain hat also eine deutliche Hemmwirkung auf den Kurzschlußstrom, sowohl bei gesunden als auch bei geschädigten Epithelien. Es fällt aber auch auf, daß in beiden Gruppen noch ein Reststrom meßbar bleibt. Sowohl bei den gesunden wie auch bei den geschädigten Geweben der Pars proventricularis ist ein mittlerer Kurzschlußstrom von  $0,13 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  (mit einem S.E.M. von  $\pm 0,02 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  bei den gesunden Epithelien und einem S.E.M. von  $\pm 0,03 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  bei den geschädigten Epithelien) zwei Stunden nach der Hemmstoffzugabe meßbar. Diese beiden Restströme sind im Gegensatz zu den Ausgangsströmen nicht signifikant voneinander verschieden (MWUT).

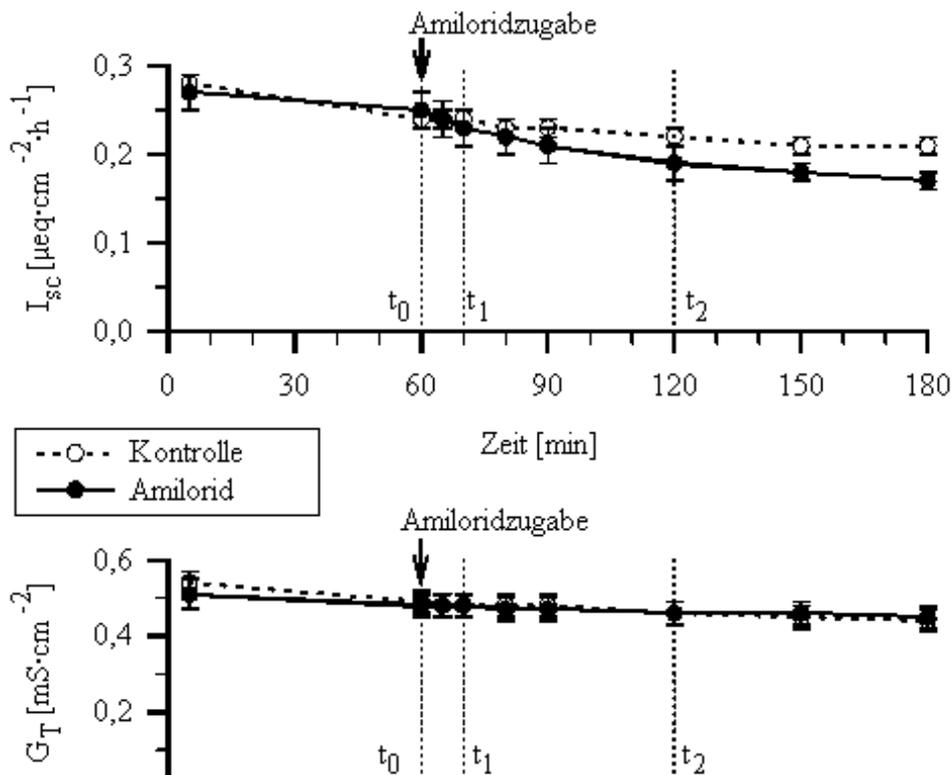
**Tabelle 7:** Vergleich von  $I_{sc}$  vor ( $t_0$ ) und 10 Minuten ( $t_1$ ) nach der Zugabe von 1 mmol/l Ouabain auf die serosale Epithelseite( $\bar{X} \pm S.E.M.$ , \* für  $p < 0,05$  (WVT)).

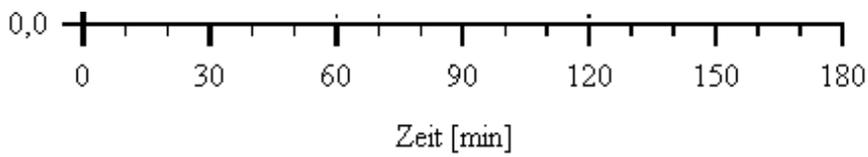
		$I_{sc}$	
		$t_0$	$t_1$
		[ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	
<b>gesunde Epithelien</b>	Kontrolle	$0,23 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,01$
	Ouabain	$0,24 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,02$ *
<b>geschädigte Epithelien</b>	Kontrolle	$0,85 \pm 0,10$	$0,85 \pm 0,10$
	Ouabain	$0,85 \pm 0,11$	$0,67 \pm 0,09$ *

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß Ouabain einen hemmenden Effekt auf den Kurzschlußstrom des Epithels der Pars proventricularis des Schweinemagens hat. Diese hemmende Wirkung tritt unabhängig davon auf, ob das Gewebe geschädigt ist oder nicht. Es bleibt auch zwei Stunden nach Ouabainzugabe ein Reststrom meßbar, der für geschädigte und intakte Gewebe, trotz unterschiedlichen Ausgangswertes vor der Hemmstoffzugabe, gleich hoch ist.

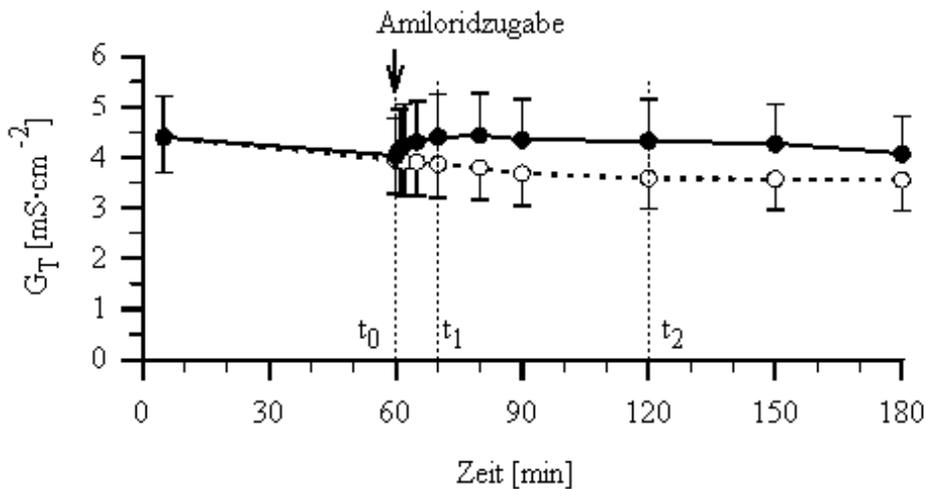
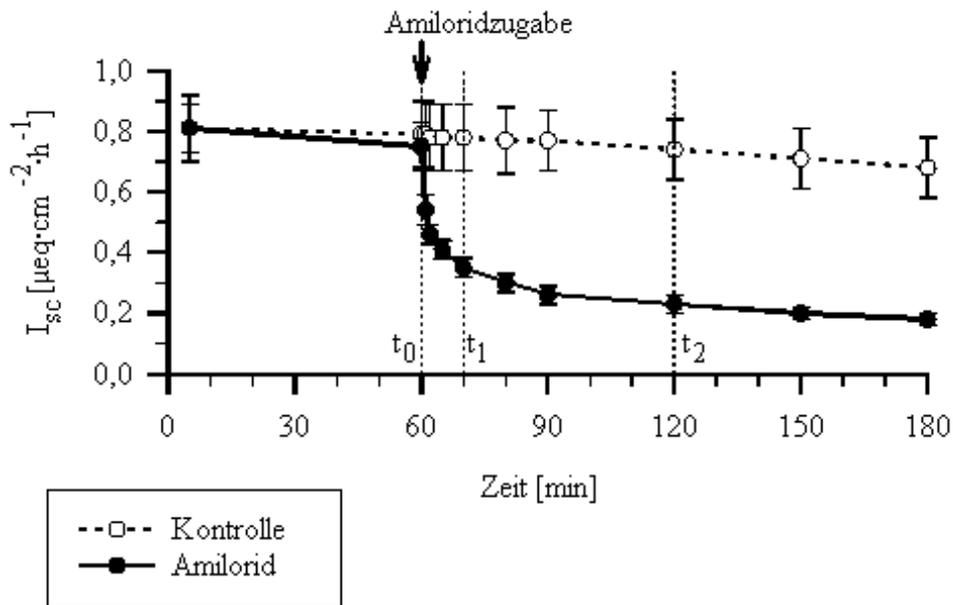
## 4.2 Amilorid

Amilorid ist in einer Konzentration von 1 mmol/l ein spezifischer Hemmstoff des Natrium/Protonen-Austauschers, in einer Konzentration von weniger als 0,1 mmol/l blockiert es Natriumkanäle. Im folgenden Versuchsansatz wurde untersucht, ob die Zugabe von Amilorid zu einer Änderung des Kurzschlußstromes oder der Leitfähigkeit führt. Dazu wurde nach einem 60-minütigen Vorlauf 1 mmol/l Amilorid auf die mukosale Gewebeseite dem Standardpuffer zugegeben. Gleichzeitig lief eine unbehandelte Kontrollgruppe als Referenz. Es wurde wieder die Unterscheidung zwischen geschädigten ( $n = 18$ ) und gesunden Epithelien ( $n = 24$ ) getroffen, um eine eventuell unterschiedliche Reaktion dieser beiden Gruppen auf den Hemmstoff zu erfassen. Die Abbildungen 12 und 13 zeigen den Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei unbehandelten Kontrollen und mit Amilorid behandelten Geweben.





**Abbildung 12:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei gesunden Epithelien nach Zugabe von Amilorid (1 mmol/l, mukosal) zum Zeitpunkt  $t_0$  ( $\bar{x} \pm S.E.M.$ ,  $n = 24$ ).



**Abbildung 13:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei geschädigten Epithelien nach Zugabe von Amilorid (1 mmol/l, mukosal) zum Zeitpunkt  $t_0$  ( $\bar{x} \pm S.E.M.$ ,  $n = 18$ ).<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Die Skalierung der y-Achsen von Abbildung 12 und 13 ist nicht identisch.

Aus Gründen der Übersicht ist der S.E.M. nur in positiver oder negativer Richtung dargestellt.

Die Zugabe von 1 mmol/l Amilorid mukosal beeinflusst die Gewebeleitfähigkeit gesunder Epithelien (Abbildung 12) nicht, auch hinsichtlich des Kurzschlußstroms scheint anfänglich kaum ein Unterschied zur Kontrollgruppe zu bestehen, aber in den weiteren zwei Versuchsstunden ist der Verlauf der beiden Kurven deutlich divergent. Vergleicht man den Wert für den Kurzschlußstrom 10 Minuten nach der Amiloridzugabe mit dem vor der Hemmstoffzugabe gemessenen Wert, ist der Kurzschlußstrom der behandelten Epithelien bereits signifikant erniedrigt (siehe Tabelle 8), wohingegen bei den unbehandelten Kontrollen kein signifikanter Unterschied besteht.

**Tabelle 8:** Vergleich von  $I_{sc}$  vor ( $t_0$ ) und 10 Minuten ( $t_1$ ) nach der Zugabe von 1 mmol/l Amilorid auf die serosale Epithelseite ( $\bar{x} \pm S.E.M.$ , \* für  $p < 0,05$  (WVT)).

		$I_{sc}$	
		$t_0$	$t_1$
<b>gesunde Epithelien</b>	Kontrolle	0,24 ± 0,01	0,24 ± 0,01
	(n = 24) Amilorid	0,25 ± 0,02	0,23 ± 0,02 *
<b>geschädigte Epithelien</b>	Kontrolle	0,79 ± 0,11	0,78 ± 0,11
	(n = 18) Amilorid	0,75 ± 0,08	0,35 ± 0,03 *

Die Reaktion geschädigter Epithelien auf die mukosale Amiloridzugabe ist in der Abbildung 13 wiedergegeben. Die Gewebeleitfähigkeit steigt unmittelbar nach der Zugabe von Amilorid deutlich an, erreicht nach 10-15 Minuten neue "steady state"-Bedingungen und verbleibt auf diesem um etwa 10 % erhöhten Niveau für die restliche Versuchszeit von knapp 2 Stunden. Im Gegensatz zur  $G_T$  fällt der Kurzschlußstrom nach mukosaler Amiloridzugabe sofort ab und wird im Verlauf von 30 Minuten nach der Zugabe auf etwa 25 % des  $I_{sc}$  der Kontrollgruppe reduziert.

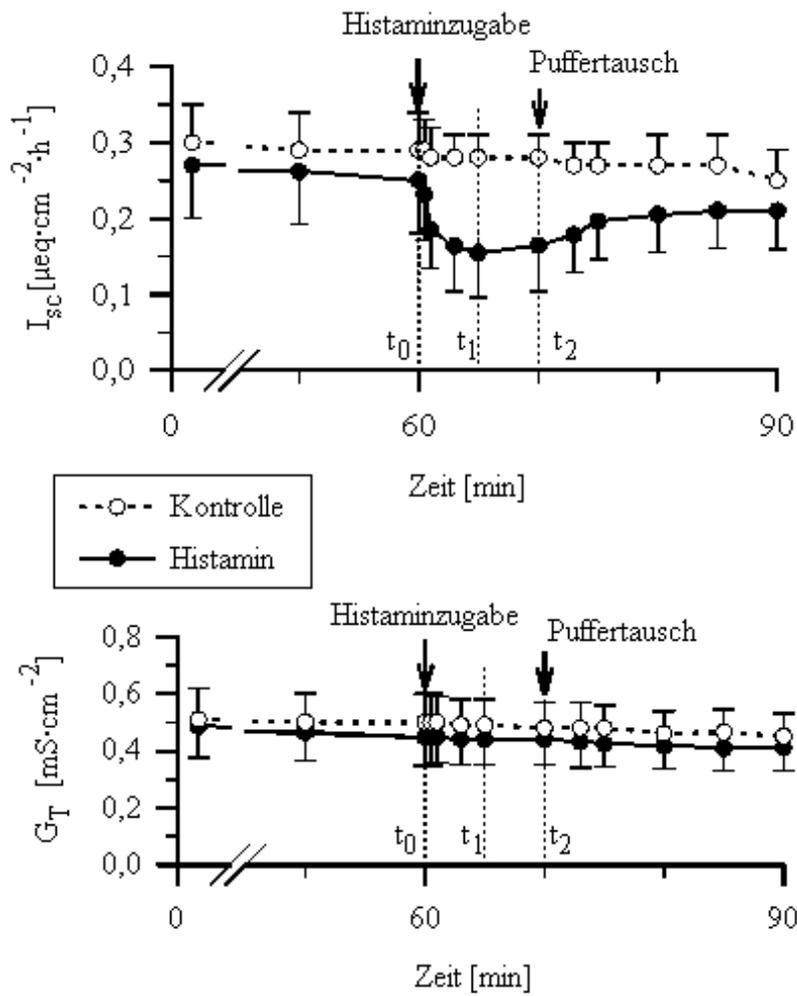
Die eine Stunde nach der Amiloridzugabe ( $t_2$ ) meßbaren Werte für den Kurzschlußstrom der behandelten Gruppen betragen im Mittel  $0,19 \pm 0,02 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  bei der Gruppe der gesunden Epithelien und  $0,22 \pm 0,03 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  bei der Gruppe der geschädigten Epithelien und sind nicht signifikant voneinander verschieden (TT).

Amilorid führt also in einer Konzentration von 1 mmol/l zu einer Verminderung des Kurzschlußstromes des Epithelgewebes der Pars proventricularis. Dabei bleibt sowohl bei gesunden als auch bei geschädigten Epithelien eine Stunde nach Amiloridzugabe ein Kurzschlußstrom von ca.  $0,2 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  meßbar.

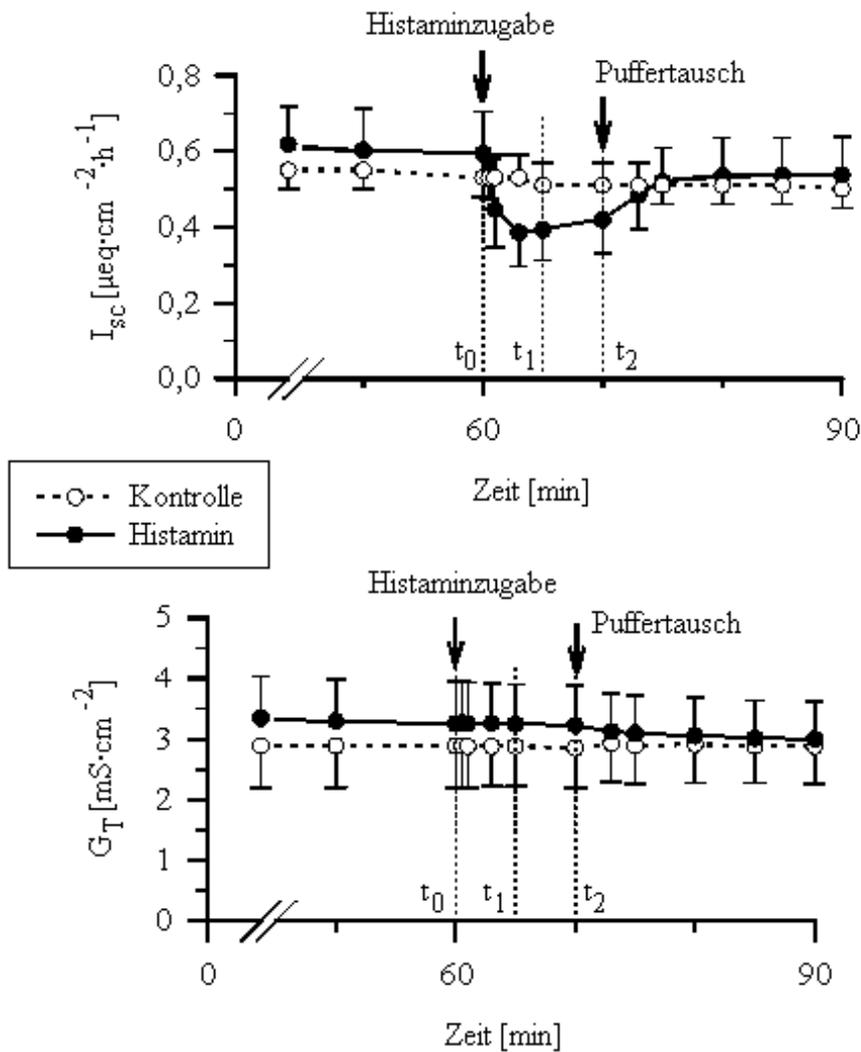
### 4.3 Histamin

Histamin ist wesentlich an der Steuerung der Magensäuresekretion unter Vermittlung über  $H_2$ -Rezeptoren beteiligt. Es stellt sich daher die Frage, ob Histamin auch die Schleimhaut der Pars proventricularis, vielleicht vermittelt über einen anderen Rezeptortyp, beeinflusst.

Nach einem 60-minütigen Vorlauf wurden  $10 \mu\text{mol/l}$  Histamin der Standardpufferlösung auf der serosalen Gewebeseite zugegeben. Die Verläufe von Kurzschlußstrom und Gewebeleitfähigkeit nach der Zugabe sind in den Abbildungen 14 (für gesunde Epithelien mit  $G_T \leq 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ , n = 10) und 15 (für geschädigte Epithelien mit  $G_T > 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ , n = 10) dargestellt.



**Abbildung 14:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  nach serosaler Zugabe von  $10 \mu\text{mol/l}$  Histamin ( $t_0$  bei gesunden Epithelien ( $\bar{X} \pm \text{S.E.M.}, n = 10$ )).



**Abbildung 15:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  nach serosaler Zugabe von  $10 \mu\text{mol/l}$  Histamin ( $t_0$ ) bei geschädigten Epithelien

( $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$ ,  $n = 10$ ).<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Die Skalierung der y-Achsen von Abbildung 14 und 15 ist nicht identisch. Aus Gründen der Übersicht ist der S.E.M. nur in positiver bzw. negativer Richtung dargestellt.

Die Zugabe von Histamin ( $t_0$ ) in einer Konzentration von  $10 \mu\text{mol/l}$  auf die serosale Epithelseite führt zu einem sofortigen Absinken des Kurzschlußstromes. Nach ca. 3 Minuten ( $t_1$ ) erreicht der  $I_{sc}$  sein Minimum und beginnt nach ca. 5 Minuten wieder anzusteigen. Ein serosaler Puffer-wechsel 10 Minuten nach der Histaminzugabe ( $t_2$ ) führt zu einer Erholung des  $I_{sc}$  auf nahezu den Ausgangswert. Aber auch wenn kein Puffertausch erfolgte, erreichte der Kurzschlußstrom wieder annähernd diesen Wert, dann über einen Zeitraum von 20 bis 25 Minuten. Die Histaminwirkung erstreckt sich auf einen relativ kurzen Zeitraum und ist wieder voll reversibel. Die Leitfähigkeit des Epithels bleibt vom Histamin unbeeinflusst.

In Tabelle 9 sind die für den Kurzschlußstrom vor ( $t_0$ ) und drei Minuten nach Histaminzugabe ( $t_1$ ) gemessenen Werte von unbehandelten Kontrollen und behandelten Epithelien gegenüber-gestellt sowie um wieviel Prozent im Vergleich zum Ausgangswert ( $I_{sc}$  zum Zeitpunkt  $t_0$ ) sich der  $I_{sc}$  im Zeitraum von  $t_0$  bis  $t_1$  verändert.

**Tabelle 9:**  $I_{sc}$  vor ( $t_0$ ) und 3 Minuten ( $t_1$ ) nach der Zugabe von

10  $\mu\text{mol/l}$  Histamin auf die serosale Epithelseite,  
sowie die prozentuale Veränderung von  $I_{sc}$

( $\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$ , \* für  $p < 0,05$  (WVT)).

		$I_{sc}$	$[\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}]$	$\Delta I_{sc}$
		$t_0$	$t_1$	[%]
<b>gesunde Epithelien</b>	Kontrolle	$0,29 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$	$0 \pm 0$
	(n = 10) Histamin	$0,25 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,02$ *	$38 \pm 2$
<b>geschädigte Epithelien</b>	Kontrolle	$0,53 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,03$	$0 \pm 0$
	(n = 10) Histamin	$0,58 \pm 0,06$	$0,37 \pm 0,06$ *	$37 \pm 2$

Nach der Zugabe von Histamin kommt es innerhalb von 3 Minuten zu einer signifikanten Änderung des Kurzschlußstromes (WVT), die bei den unbehandelten Kontrollgruppen nicht zu beobachten ist. Betrachtet man die prozentuale Veränderung des Kurzschlußstromes der histaminbehandelten Epithelien, so beträgt sie  $38 \pm 2$  % bei den gesunden bzw.  $37 \pm 2$  % bei den geschädigten Schleimhäuten. Diese Werte unterscheiden sich nicht signifikant (TT), was darauf schließen läßt, daß kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Histaminwirkung bei gesunden und geschädigten Epithelien besteht. Bei beiden Gruppen wird der Kurzschlußstrom um den annähernd gleichen Anteil des Ausgangswertes verringert.

Im folgenden Versuchsansatz wurde mit Hilfe des  $H_2$ -Rezeptorblockers Cimetidin untersucht, ob die Histaminwirkung auf den Kurzschlußstrom über  $H_2$ -Rezeptoren vermittelt wird. Da, wie oben gezeigt, Histamin bei gesunden und geschädigten Epithelien in gleichem Maße zu einer Verringerung des  $I_{sc}$  führt, wurde bei dieser Fragestellung nicht zwischen diesen beiden Gruppen unterschieden. Statt dessen wurden folgende vier Behandlungsgruppen gebildet: Gruppe **Cimetidin** (n = 10); Gruppe **Histamin** (n = 10), Gruppe **Cimetidin, Histamin** (n = 10) und Gruppe **Histamin, Cimetidin** (n = 10).

Bei der Gruppe **Cimetidin** erfolgte eine Behandlung nur mit dem  $H_2$ -Rezeptorblocker Cimetidin (zum Zeitpunkt  $t_0$ ), um eine Beeinflussung des Kurzschlußstromes durch Cimetidin per se erfassen bzw. ausschließen zu können.

Der Gruppe **Histamin** wurde nur Histamin zugegeben (zum Zeitpunkt  $t_1$ ), mit dieser Gruppe wurden die nächsten beiden Behandlungsgruppen verglichen.

Bei der Gruppe **Cimetidin, Histamin** wurde erst der Rezeptorblocker Cimetidin zugegeben (zum Zeitpunkt  $t_0$ ) und drei Minuten später (zum Zeitpunkt  $t_1$ ) Histamin.

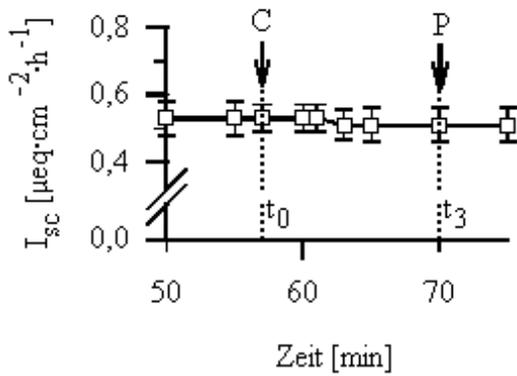
Bei der Gruppe **Histamin, Cimetidin** wurde erst Histamin (zum Zeitpunkt  $t_1$ ) und drei Minuten später (zum Zeitpunkt  $t_2$ ) Cimetidin zugegeben.

Zum Zeitpunkt  $t_3$  (10 Minuten nach  $t_1$ ) wurde bei allen vier Gruppen serosal die Pufferlösung getauscht, um die zugegebenen Substanzen wieder auszuwaschen.

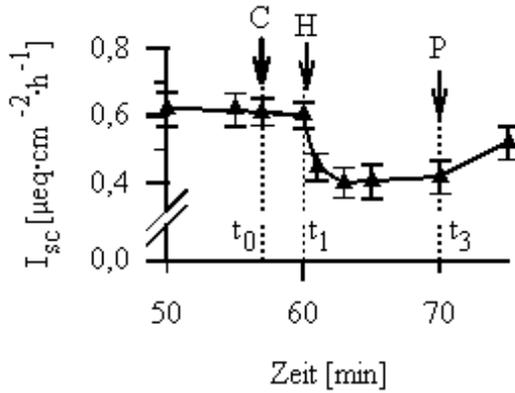
Der  $H_2$ -Rezeptorblocker Cimetidin wurde in einer Konzentration von 100  $\mu\text{mol/l}$  auf die serosale Gewebeseite zugegeben. Die eingesetzte Konzentration von Histamin betrug wie im vorigen Versuchsansatz 10  $\mu\text{mol/l}$ .

Der Verlauf des Kurzschlußstromes bei den vier Gruppen ist in den Abbildungen 16 und 17 dargestellt. Abbildung 16 zeigt für jede Gruppe einzeln den Verlauf von  $I_{sc}$  als Ausschnitt (Zeitraum 50 bis 70 Minuten). In Abbildung 17 sind die vier Gruppen in einer Graphik zusammengefaßt.

**Cimetidin ( $t_0$ )**

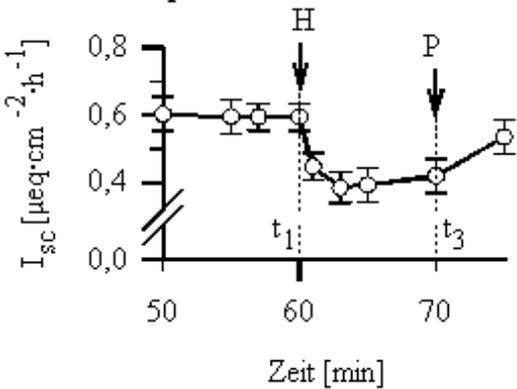


**Cimetidin ( $t_0$ ), Histamin ( $t_1$ )**

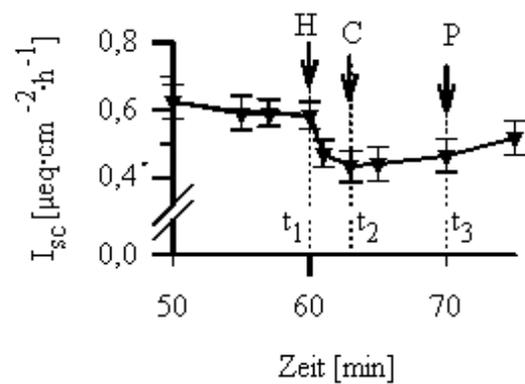


C : Cimetidinzugabe  
H : Histaminzugabe  
P : Puffertausch

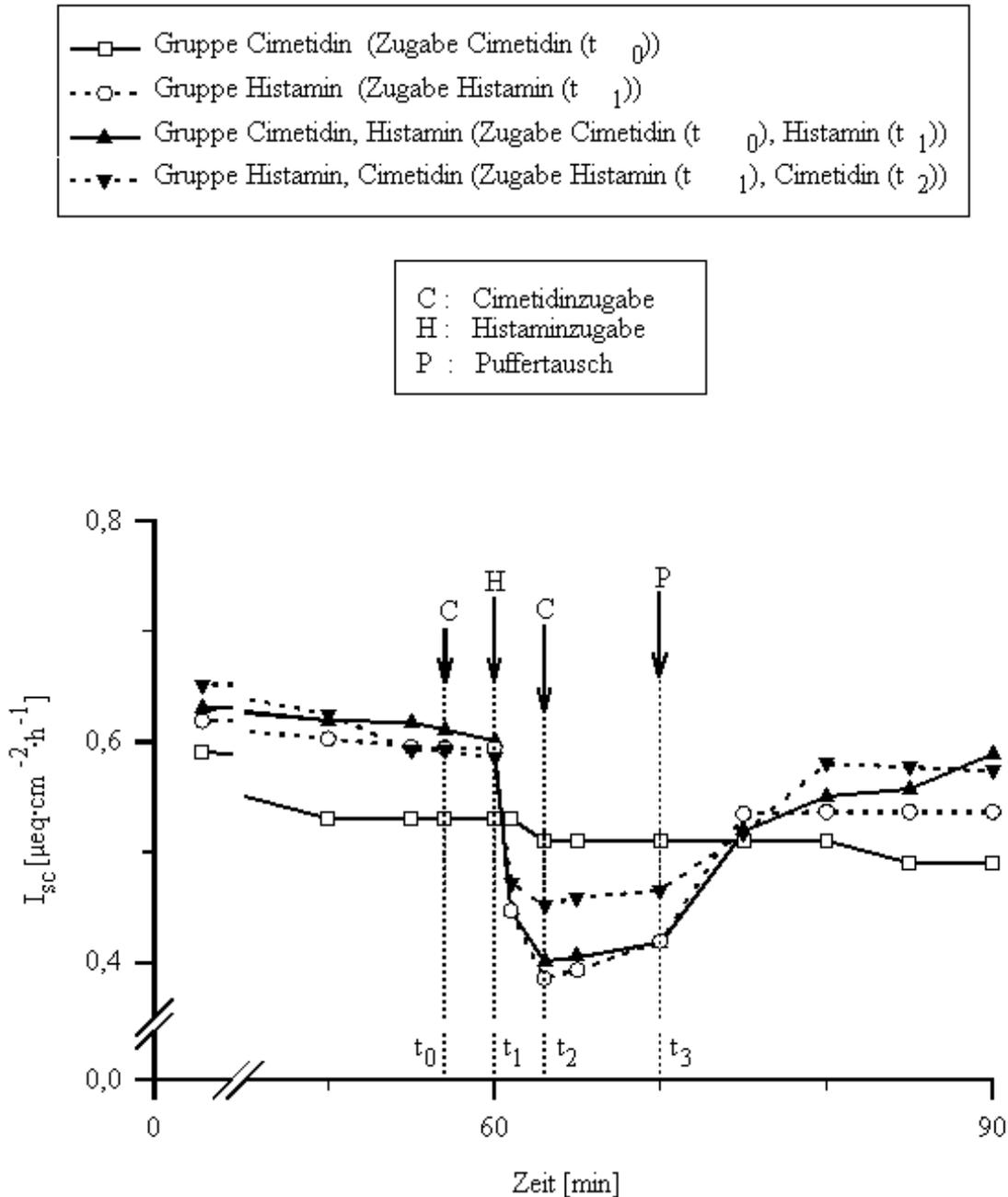
**Histamin ( $t_1$ )**



**Histamin ( $t_1$ ), Cimetidin ( $t_2$ )**



**Abbildung 16:** Verlauf von  $I_{sc}$  bei Zugabe von Histamin ( $10 \mu\text{mol/l}$  serosal) und/oder Cimetidin ( $100 \mu\text{mol/l}$ , serosal) bei den vier Behandlungsgruppen ( $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$ ,  $n = 10$ ). Dargestellt ist nur der Zeitraum zwischen 50 und 70 Minuten (Gesamtversuchsdauer 90 Minuten).



**Abbildung 17:** Verlauf von  $I_{sc}$  bei Zugabe von Histamin ( $10 \mu\text{mol/l}$  serosal) und/oder Cimetidin ( $100 \mu\text{mol/l}$ , serosal) bei den vier Behandlungsgruppen ( $\bar{X}$ ,  $n = 10$ ).<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Aus Gründen der Übersicht wurde in Abbildung 17 auf die Darstellung des S.E.M. verzichtet. Die Skalierung der Achsen von Abbildung 16 und 17 ist nicht identisch.

Aus Abbildung 16 und 17 ist ersichtlich, daß Cimetidin per se den Kurzschlußstrom nicht beeinflußt, denn eine geringe Abnahme des  $I_{sc}$  ist bei allen eingespannten Epithelien zu beobachten (siehe auch Abbildung 1 und 2). Der Kurvenverlauf des Kurzschlußstromes bei den anderen drei behandelten Gruppen ist nahezu gleich (Abbildung 17). Nach der Zugabe von Histamin ( $t_1$ ) kommt es zu einem Absinken des  $I_{sc}$ . Dieser erreicht ca. 3 Minuten später ( $t_2$ ) sein Minimum, um dann bis zum Puffertausch ( $t_3$ ) wieder langsam anzusteigen, unabhängig davon, ob Histamin allein oder in Kombination mit Cimetidin (vorher bzw. nachher) verabreicht wurde.

Diese Änderungen des Kurzschlußstromes vom Zeitpunkt  $t_1$  bis  $t_2$  ( $\Delta_1$ ) bzw. von  $t_2$  bis  $t_3$  ( $\Delta_2$ ) sind für diese drei Gruppen in Tabelle 10 als prozentualer Anteil aufgelistet.

**Tabelle 10:** Vergleich der prozentualen Änderung des  $I_{sc}$  bei den mit Histamin bzw. Histamin und Cimetidin behandelten Epithelien ( $\bar{x} \pm S.E.M.$ ,  $n = 10$ ,  $p > 0,05$  (VA)).

Gruppe:	Histamin	Cimetidin, Histamin	Histamin, Cimetidin
$\Delta_1 I_{sc}$ [%]	$35 \pm 3$	$33 \pm 8$	$29 \pm 4$
$\Delta_2 I_{sc}$ [%]	$9 \pm 3$	$10 \pm 5$	$11 \pm 2$

Vergleicht man die prozentualen Änderungen des Kurzschlußstromes zwischen den Zeitpunkten  $t_1$ - $t_2$  ( $\Delta_1$ ) bzw.  $t_2$ - $t_3$  ( $\Delta_2$ ) der drei Behandlungsgruppen mittels Varianzanalyse (VA) miteinander, so besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Cimetidin verringert weder deutlich den histaminbedingten Abfall des  $I_{sc}$  ( $\Delta_1$ ) noch beschleunigt es auffallend den Wiederanstieg ( $\Delta_2$ ).

Dieses Ergebnis zeigt, daß der  $H_2$ -Rezeptorblocker Cimetidin keinen Einfluß auf die am Epithel der Pars proventricularis beobachtete histaminbedingte Abnahme des Kurzschlußstromes hat.

Die nachfolgenden transportphysiologischen Untersuchungen wurden durchgeführt, um eine genauere Aussage treffen zu können, ob und wie Natrium und Chlorid das Epithel der Pars proventricularis passieren und somit zum gemessenen Kurzschlußstrom beitragen.

## 5. Natriumtransport

### 5.1 Natriumtransport unter Kurzschlußstrombedingungen

Der Natriumtransport unter Kurzschlußstrombedingungen wurde für drei verschiedene Inkubationspuffer ermittelt: **A** = Standardpuffer ( $n = 40$ )

**B** = Cl<sup>-</sup>-freie Pufferlösung ( $n = 14$ )

**C** = Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-freie Pufferlösung ( $n = 18$ ).

Die chlorid- und die chlorid/bikarbonatfreien Pufferlösungen haben, wie die Ionenaustausch-versuche gezeigt haben, zwar keinen ersichtlichen Einfluß auf die elektrophysiologischen Parameter  $G_T$  und  $I_{sc}$ , aber ein Fehlen dieser Ionen könnte den Transport von Natrium beeinflussen, da der Natriumtransport mit diesen Ionen zum Beispiel über Austauschsysteme gekoppelt sein könnte.

Innerhalb der Gruppen mit den verschiedenen Pufferlösungen wurde wieder eine Unterscheidung aufgrund der Gewebeleitfähigkeit getroffen: gesunde Epithelien mit  $G_T \leq 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  bzw. geschädigte Epithelien mit  $G_T > 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ . Die Ergebnisse aus diesen

Transportversuchen sind in Tabelle 11 zusammengefaßt, aufgeführt werden die unidirektionalen Fluxraten  $J_{ms}^{Na}$  und  $J_{sm}^{Na}$ , die

Natriumnettotransportrate  $J_{net}^{Na}$ , der Kurzschlußstrom und die Gewebeleitfähigkeit sowie die Differenz aus  $J_{net}^{Na}$  und  $I_{sc}$  ( $\Delta J_{net}^{Na} - I_{sc}$ ).

Für alle Gruppen ergibt sich ein Nettotransport für Natrium, das heißt, es werden Natriumionen von mukosal nach serosal transportiert. Vergleicht man diese Nettotransportrate für Natrium, mit dem jeweils für den Kurzschlußstrom gemessenen Wert (siehe Tabelle 11: grau unterlegte Spalten), so sind diese beiden Größen in der Gruppe "Standardpuffer und gesund" signifikant voneinander verschieden (PT), es

besteht eine deutliche Differenz ( $\Delta$ ) zwischen  $J_{net}^{Na}$  und  $I_{sc}$ . Wenn man davon ausgeht, daß der Kurzschlußstrom durch den Transport von Ionen in eine bestimmte Richtung entsteht, zeigt dieses Ergebnis, daß in dieser Gruppe der  $I_{sc}$  nicht allein durch einen Transport von Natrium bedingt ist, es müssen noch andere Ionenverschiebungen einen Beitrag zum Kurzschlußstrom leisten.

**Tabelle 11:** Ergebnisse der Untersuchungen des Natriumtransportes bei verschiedenen Inkubationslösungen unter Kurzschlußstrombedingungen

$$(\bar{X} \pm \text{S.E.M.}, * \text{ für } p < 0,05 \text{ (PT: } \frac{J_{\text{net}}^{\text{Na}}}{I_{\text{sc}}} - I_{\text{sc}} \text{)}).$$

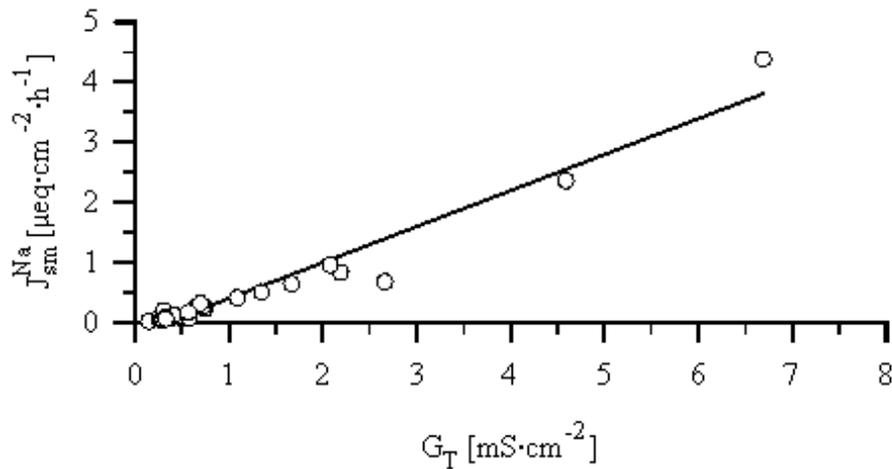
	$J_{\text{ms}}^{\text{Na}}$	$J_{\text{sm}}^{\text{Na}}$	$J_{\text{net}}^{\text{Na}}$	$I_{\text{sc}}$	$\Delta J_{\text{net}}^{\text{Na}} - I_{\text{sc}}$	$G_{\text{T}}$
	[ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	[ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]				
<b>A</b> <b>gesunde Epithelien</b> (n = 27)	0,23 $\pm 0,02$	0,11 $\pm 0,02$	0,12 $\pm 0,02$	0,29 $\pm 0,03$ *	- 0,17 $\pm 0,03$	0,57 $\pm 0,02$
<b>geschädigte Epithelien</b> (n = 13)	3,16 $\pm 0,79$	2,24 $\pm 0,59$	0,92 $\pm 0,15$	0,93 $\pm 0,19$	- 0,01 $\pm 0,07$	5,85 $\pm 1,21$
<b>B</b> <b>gesunde Epithelien</b> (n = 6)	0,42 $\pm 0,15$	0,17 $\pm 0,04$	0,24 $\pm 0,12$	0,26 $\pm 0,06$	- 0,04 $\pm 0,02$	0,52 $\pm 0,08$
<b>geschädigte Epithelien</b> (n = 8)	2,55 $\pm 0,50$	1,65 $\pm 0,39$	0,90 $\pm 0,20$	0,86 $\pm 0,15$	0,04 $\pm 0,06$	2,78 $\pm 0,55$
<b>C</b> <b>gesunde Epithelien</b> (n = 10)	0,23 $\pm 0,04$	0,09 $\pm 0,02$	0,14 $\pm 0,03$	0,18 $\pm 0,02$	- 0,05 $\pm 0,03$	0,35 $\pm 0,04$
<b>geschädigte Epithelien</b> (n = 8)	2,72 $\pm 0,44$	1,98 $\pm 0,59$	0,74 $\pm 0,10$	0,71 $\pm 0,13$	0,05 $\pm 0,04$	3,71 $\pm 1,03$

Bei den geschädigten Epithelien der Gruppe **A** ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen  $I_{\text{sc}}$  und  $\frac{J_{\text{net}}^{\text{Na}}}{I_{\text{sc}}}$  (PT), die Differenz beträgt nahezu Null. Daraus läßt sich folgern, daß bei diesem Gewebe im Vergleich zu dem gesunden nicht nur einfach die Durchlässigkeit erhöht ist, sondern daß auch eine funktionelle Veränderung der Schleimhaut stattgefunden hat.

Auch bei den Gruppen **B** und **C** besteht kein signifikanter Unterschied zwischen  $\frac{J_{\text{net}}^{\text{Na}}}{I_{\text{sc}}}$  und  $I_{\text{sc}}$  (PT), die Differenz aus beiden ist bei den gesunden und den geschädigten Epithelien nicht signifikant von Null verschieden. Also scheinen bei der chloridfreien und bei der chlorid/bikarbonat-freien Pufferlösung bei den gesunden Epithelien die Transporteigenschaften für Natrium gegenüber dem Standardpuffer verändert zu sein, denn der Nettotransport von Natrium entspricht in etwa der Größenordnung des Kurzschlußstromes. Dagegen besteht bei den geschädigten Epithelien hinsichtlich der verschiedenen Pufferlösungen kein Unterschied zwischen der Höhe der Nettonatriumtransportrate und dem gemessenen Kurzschlußstrom, so daß hier der Natriumtransport nicht vom Chlorid- bzw. Bikarbonatgehalt des Inkubationspuffers beeinflusst wird.

Da angenommen werden kann, daß Natrium von serosal nach mukosal ( $\frac{J_{\text{sm}}^{\text{Na}}}{I_{\text{sc}}}$ ) das Gewebe vorwiegend parazellulär und passiv passiert, sollte die unidirektionale Transportrate  $\frac{J_{\text{sm}}^{\text{Na}}}{I_{\text{sc}}}$  mit der jeweiligen Gewebeleitfähigkeit korrelieren, das heißt je höher  $G_{\text{T}}$  ist, desto größer sollte auch  $\frac{J_{\text{sm}}^{\text{Na}}}{I_{\text{sc}}}$  sein. In Abbildung 18 ist bei einer Standardpufferlösung  $\frac{J_{\text{sm}}^{\text{Na}}}{I_{\text{sc}}}$  gegen die dazugehörige Leitfähigkeit aufgetragen (n = 40). Die Regression durch diese Punkte ergibt eine lineare Abhängigkeit mit der Regressionsgleichung:  $\frac{J_{\text{sm}}^{\text{Na}}}{I_{\text{sc}}} = -0,1337 + 0,4996 \cdot G_{\text{T}}$  ;  $r_{\text{S}} = 0,92$

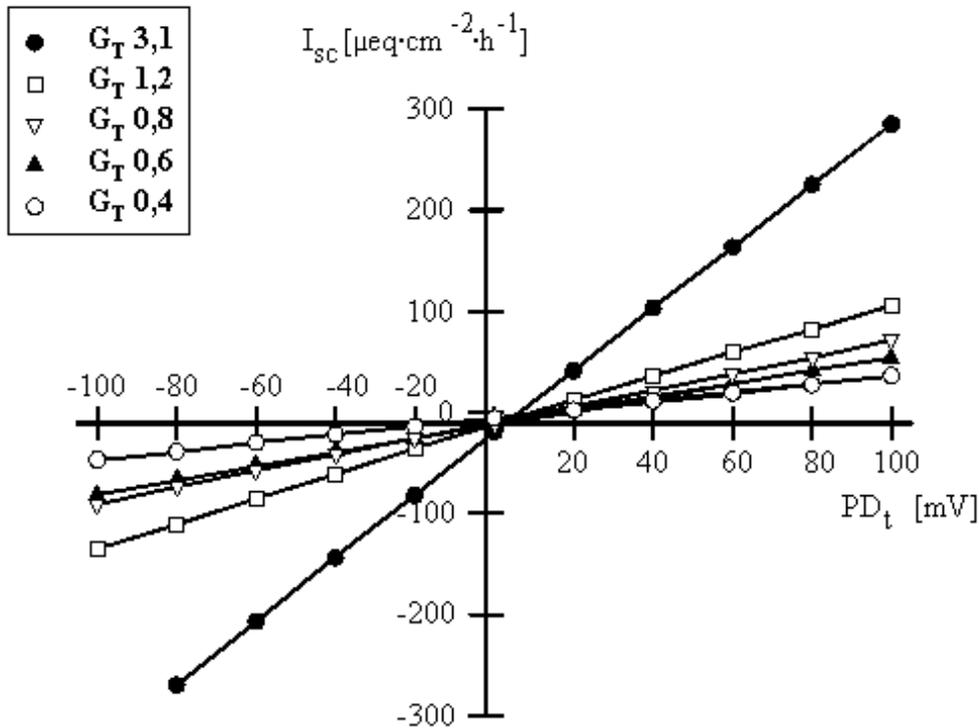
Auch für die anderen beiden Pufferlösungen besteht diese lineare Abhängigkeit mit ähnlich hohen Korrelationskoeffizienten. Dies erhärtet die Annahme eines parazellulären Weges für  $\frac{J_{\text{sm}}^{\text{Na}}}{I_{\text{sc}}}$ .



**Abbildung 18:**  $J_{sm}^{\text{Na}}$  in Abhängigkeit von  $G_T$ . Dargestellt sind die Einzelwerte und die Regressionsgerade durch diese Punkte.

## 5.2 Der Einfluß einer Variation der transepithelialen Potentialdifferenz auf die unidirektionalen Transportraten

Durch das Anlegen einer transepithelialen Potentialdifferenz ( $\pm 50, 0$  mV) sollen im Folgenden die Natriumtransportraten näher charakterisiert werden. Voraussetzung für diese Messungen ist, daß sich das eingespannte Gewebe wie ein Ohmscher Widerstand verhält. Also wurde untersucht, ob bei den eingespannten Epithelien zwischen eingespeistem Strom und gemessener Potentialdifferenz bzw. umgekehrt eine lineare Beziehung besteht. Diese sogenannten Strom-Spannungs- bzw. Spannungs-Strom-Kennlinien wurden für Gewebe mit unterschiedlicher Leitfähigkeit ermittelt. Für alle fünf getesteten Epithelien ergibt sich sowohl spannungs- als auch stromabhängig eine Gerade, die umso steiler verläuft, je höher die Leitfähigkeit des eingespannten Gewebes ist (siehe Abbildung 19). Die Schleimhaut der Pars proventricularis verhält sich demnach wie ein Ohmscher Widerstand, es gilt  $\mathbf{R} = \mathbf{U} / \mathbf{I} = \mathbf{const}$ .



**Abbildung 19:** Strom-Spannungskennlinien am Beispiel von 5 Epithelien mit unterschiedlicher Leitfähigkeit  $G_T$ .

Um den Einfluß einer transepithelialen Potentialdifferenz auf die Transportrate für Natrium zu untersuchen und um den Anteil elektrogen transportierten Natriums von dem elektroneutral transportierten Natriums zu unterscheiden, wurden die eingespannten Epithelien (insgesamt  $n = 52$ ) verschiedenen Potentialdifferenzen (+50, 0, -50 mV) ausgesetzt und die unidirektionalen Natriumfluxraten bestimmt.

Nach dem Modell von FRIZZEL und SCHULTZ (1972), modifiziert nach JACKSON und NORRIS (1985), lassen sich die unidirektionalen Fluxraten jeweils in eine elektrogene und in eine elektroneutrale Komponente zerlegen. Somit ist eine Darstellung des von der elektrisch treibenden Kraft ( $\xi$ ) abhängigen Ionenfluxes als Gerade möglich. Dabei spiegelt die Steigung der Geraden den elektrogenen und somit potentialabhängigen Anteil, der Ordinatenabschnitt den elektroneutralen, also potentialunabhängigen Anteil wider. Dieser ist immer transzellulär, während die elektrogene Fluxkomponente parazellulär und/oder transzellulär bedingt sein kann.

Die potentialabhängigen Transportraten für Natrium wurden sowohl bei Inkubation mit der Standard- als auch mit der  $\text{Cl}^-$ -freien Pufferlösung bestimmt, es wurde dabei wieder jeweils die Unterscheidung zwischen gesunden und geschädigten Epithelien getroffen.

Die bei den angelegten Potentialdifferenzen gemessenen Transportraten für  $J_{ms}^{\text{Na}}$  und  $J_{sm}^{\text{Na}}$  wurden in die Gleichung von FRIZZEL und SCHULTZ (1972) (siehe S. 45 f in [Material und Methode 9.2](#)) eingesetzt.

Aus den gemessenen Fluxdaten errechneten sich folgende Regressionsgeraden für die vier Gruppen:

Standardpufferlösung:

für  $G_T \leq 1 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-2}$ :  $J_{ms}^{\text{Na}} = 0,0956 + 0,1818 \cdot \xi$ ;  $r = 0,64$

(n = 19)  $J_{sm}^{Na} = 0,0568 + 0,0715 \cdot \xi$ ;  $r = 0,46$

für  $G_T > 1 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-2}$ :  $J_{ms}^{Na} = 0,3331 + 1,1102 \cdot \xi$ ;  $r = 0,75$

(n = 10)  $J_{sm}^{Na} = 0,1458 + 0,6493 \cdot \xi$ ;  $r = 0,70$

Cl-freie Pufferlösung:

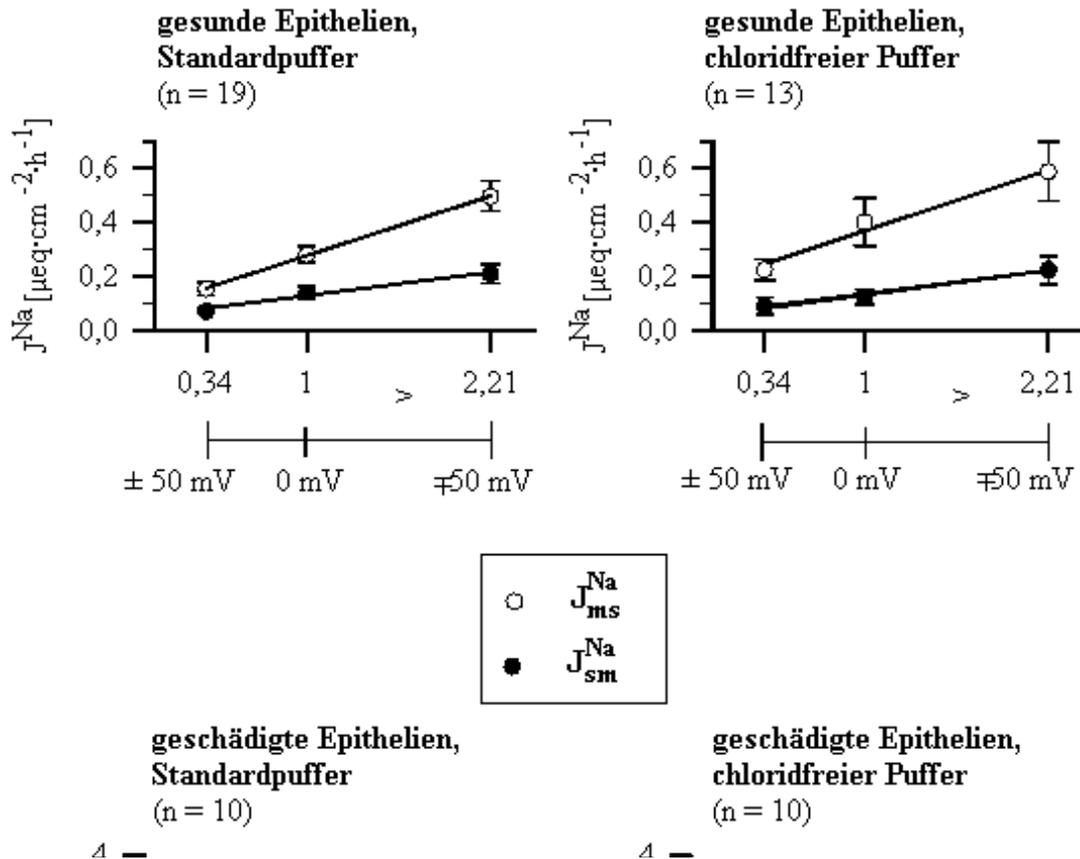
für  $G_T \leq 1 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-2}$ :  $J_{ms}^{Na} = 0,1813 + 0,1877 \cdot \xi$ ;  $r = 0,43$

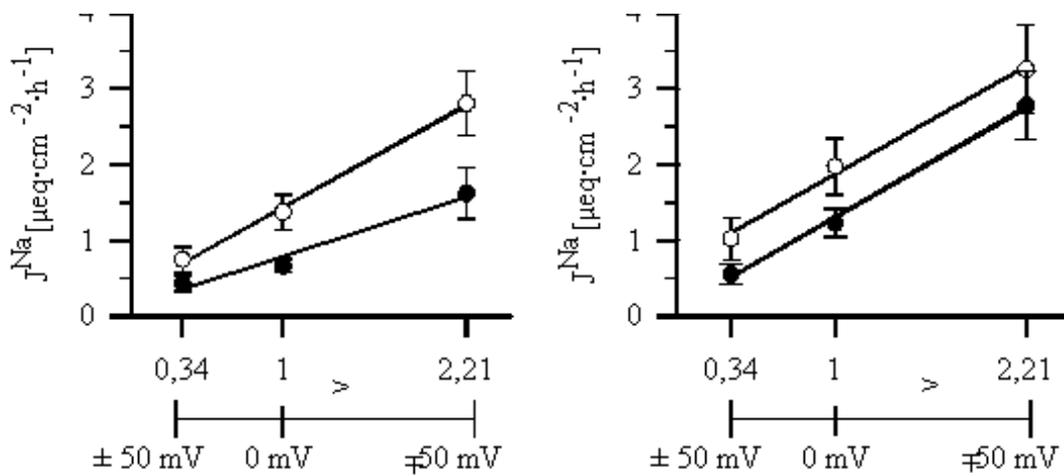
(n = 13)  $J_{sm}^{Na} = 0,0615 + 0,0721 \cdot \xi$ ;  $r = 0,39$

für  $G_T > 1 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-2}$ :  $J_{ms}^{Na} = 0,7222 + 1,1650 \cdot \xi$ ;  $r = 0,52$

(n = 10)  $J_{sm}^{Na} = 0,0861 + 1,2020 \cdot \xi$ ;  $r = 0,74$

Die Regressionsgeraden und die bei den jeweils angelegten Potentialdifferenzen gemessenen Mittelwerte für die vier Gruppen sind in Abbildung 20 dargestellt.





**Abbildung 20:** Unidirektionale Natriumtransportraten  $J_{Na}$  in Abhängigkeit von der transepithelialen Potentialdifferenz (Klammwerte +, 0, - für ms-Flux; -, 0, + für sm).

Dargestellt sind  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$  und die Regressionsgerade durch die Einzelwerte.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Die Skalierung der y-Achsen ist nicht identisch.

Bei allen vier Gruppen ist ein elektroneutraler Anteil der Natriumtransportrate (Ordinatenabschnitt) meßbar, der für die ms-Fluxrichtung deutlich über dem für die sm-Fluxrichtung liegt. Auch ist dieser Anteil bei geschädigten Epithelien höher als bei gesunden. Die Steigung der

Gerade (elektrogener Anteil) von  $J_{ms}^{Na}$  ist bei den intakten Geweben und bei den geschädigten Epithelien bei der Standardpufferlösung

deutlich höher als die Steigung der Geraden von  $J_{sm}^{Na}$ . Wenn man aufgrund der vorherigen Ergebnisse postuliert, daß der potentialabhängige

Anteil von  $J_{sm}^{Na}$  allein parazellulär bedingt ist, muß man daraus schließen, daß der elektrogener Anteil von  $J_{ms}^{Na}$  bei diesen Schleimhäuten auch eine transzelluläre Komponente besitzt, bei diesen also Natrium elektrogen durch die Zellen transportiert wird. Bei den geschädigten

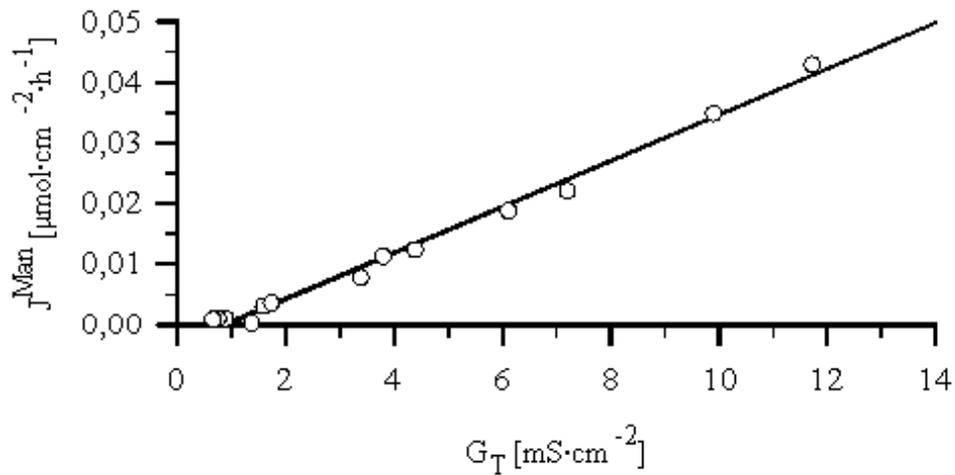
Epithelien, die chloridfrei inkubiert wurden, sind die potentialabhängigen Anteile von  $J_{ms}^{Na}$  und  $J_{sm}^{Na}$  nahezu gleich.

## 6. Mannittransport

Mannit ist eine Substanz, von der angenommen wird, daß sie in der Regel nicht durch die Zellen transportiert wird, sondern daß sie vorwiegend parazellulär und passiv durch die Zellzwischen-räume diffundiert. Für das Epithel der Pars proventricularis wird an dieser Annahme festgehalten, das heißt für den Durchtritt von Mannit durch das Gewebe wird ein rein parazellulärer Weg postuliert. Da nur von diesem parazellulären Weg ausgegangen wird, wurde auch nur eine unidirektionale Transportrate - in diesem Fall nur von mukosal nach serosal - für 13 Epithelien bestimmt und diese für als in beide Richtungen gültig akzeptiert.

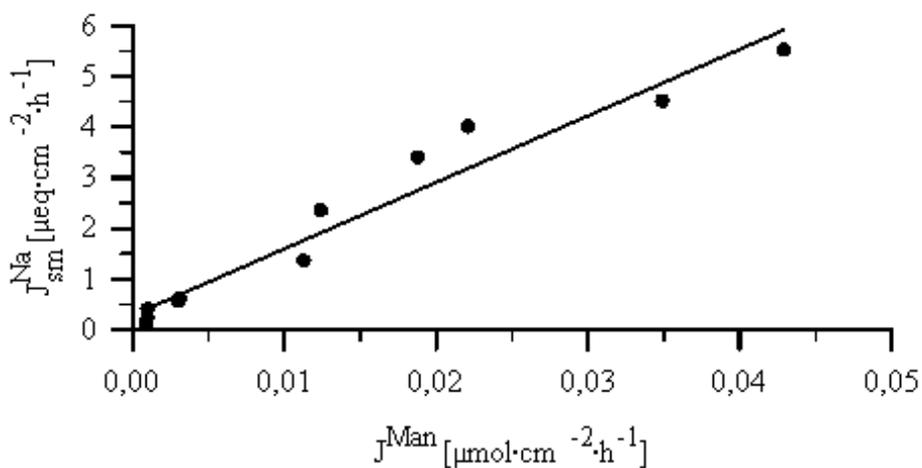
Da Mannit nur parazellulär das Epithel passiert, muß sich der Mannitflux auch durch eine lineare Abhängigkeit von der Gewebeleitfähigkeit auszeichnen. Diese Abhängigkeit ist in Abbildung 21 dargestellt. Der Mannittransport steht in positiver linearer Beziehung zur Leitfähigkeit, er ist durch folgende Gleichung gekennzeichnet:

$$J_{\text{Man}} = -0,0033 + 0,0038 \cdot G_T ; r = 0,99 (n = 13)$$



**Abbildung 21:** Beziehung zwischen Mannitflux und Gewebeleitfähigkeit. Dargestellt sind die Einzelwerte ( $n = 13$ ) und die Regressionsgerade durch diese Punkte.

Da für  $J_{sm}^{Na}$  aufgrund der bisherigen Ergebnisse ebenfalls eine lineare Abhängigkeit mit  $G_T$  besteht und daher ein parazellulärer Weg durch das Epithel angenommen wird, sind in der folgenden Abbildung 22 der Natriumflux  $J_{sm}^{Na}$  und der Mannitflux  $J_{ms}^{Man}$  bei gleichen Leitfähigkeiten miteinander in Beziehung gesetzt.



**Abbildung 22:** Beziehung zwischen Natriumflux  $J_{sm}^{Na}$  und Mannitflux.

Dargestellt sind Einzelwerte ( $n = 11$ ) und die Regressionsgerade durch diese Punkte.

Auch hier besteht zwischen beiden Größen eine eindeutig lineare Abhängigkeit, welche durch die Gleichung

$$J_{sm}^{Na} = 0,2857 + 131,6 \cdot J_{Man}; \quad r = 0,98 \quad (n = 11)$$

gekennzeichnet wird.

Diese Beobachtung erhärtet die These, daß Natrium auf dem Weg von serosal nach mukosal das Epithel nur parazellulär und passiv passiert.

## 7. Chloridtransport

Die Transportrate für Chlorid bei Kurzschlußstrombedingungen wurde bestimmt, um zu sehen, ob nicht vielleicht eine Nettosekretion von Cl<sup>-</sup> einen Beitrag zu dem gemessenen Kurzschlußstrom leistet, da bei den intakten Epithelien ein signifikanter Unterschied zwischen dem

$I_{sc}$  und dem  $J_{net}^{Cl}$  besteht (siehe S. 78, Tabelle 11).

In Tabelle 12 sind die Transportraten für Chlorid sowie die jeweiligen Werte für  $G_T$  und  $I_{sc}$  für gesunde ( $n = 18$ ) und geschädigte ( $n = 6$ ) Epithelien aufgeführt. Als Pufferlösung wurde der bikarbonathaltige Standardpuffer verwendet.

**Tabelle 12:** Ergebnisse der Untersuchung des Chloridtransportes unter Kurzschlußstrombedingungen

( $\bar{X} \pm$  S.E.M.,  $p > 0,05$  (WVT:  $J_{ms}^{Cl}$  und  $J_{sm}^{Cl}$ )).

	$J_{ms}^{Cl}$ [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	$J_{sm}^{Cl}$ [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	$J_{net}^{Cl}$ [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	$I_{sc}$ [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	$G_T$ [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
<b>gesunde Epithelien</b> ( $n = 18$ )	0,0534 $\pm 0,0071$	0,0612 $\pm 0,0084$	- 0,0078 $\pm 0,0091$	$0,17 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,02$
<b>geschädigte Epithelien</b> ( $n = 6$ )	3,1280 $\pm 0,7772$	3,0820 $\pm 1,1296$	0,0463 $\pm 0,7046$	$1,18 \pm 0,25$	$6,15 \pm 1,37$

Vergleicht man bei beiden Gruppen die unidirektionalen Fluxraten ( $J_{ms}^{Cl}$  und  $J_{sm}^{Cl}$ ) miteinander, so besteht zwischen diesen kein signifikanter Unterschied (WVT), so daß man nicht von einem Nettotransport für Chlorid sprechen kann.

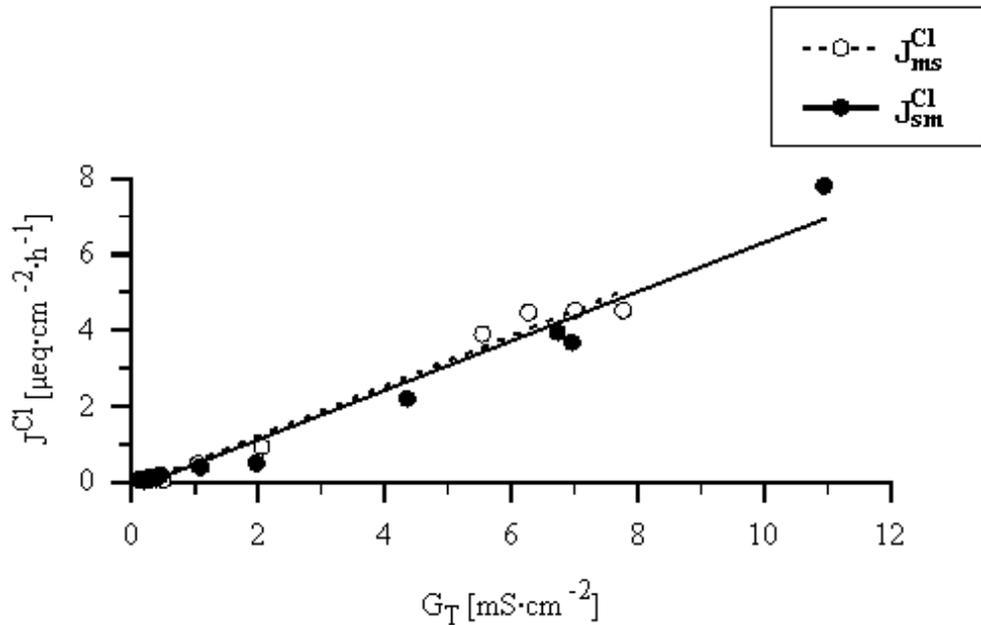
Stellt man die unidirektionalen Fluxraten in Abhängigkeit von der Gewebeleitfähigkeit dar (Abbildung 23), so zeigt sich eine lineare Beziehung zwischen diesen Größen, die durch die Regressionsgleichungen

$$J_{ms}^{Cl} = -0,1225 + 0,6609 \cdot G_T; \quad r_S = 0,82 \quad (n = 24)$$

und

$$J_{sm}^{Cl} = -0,1725 + 0,6497 \cdot G_T; \quad r_S = 0,92 \quad (n = 24)$$

charakterisiert wird.



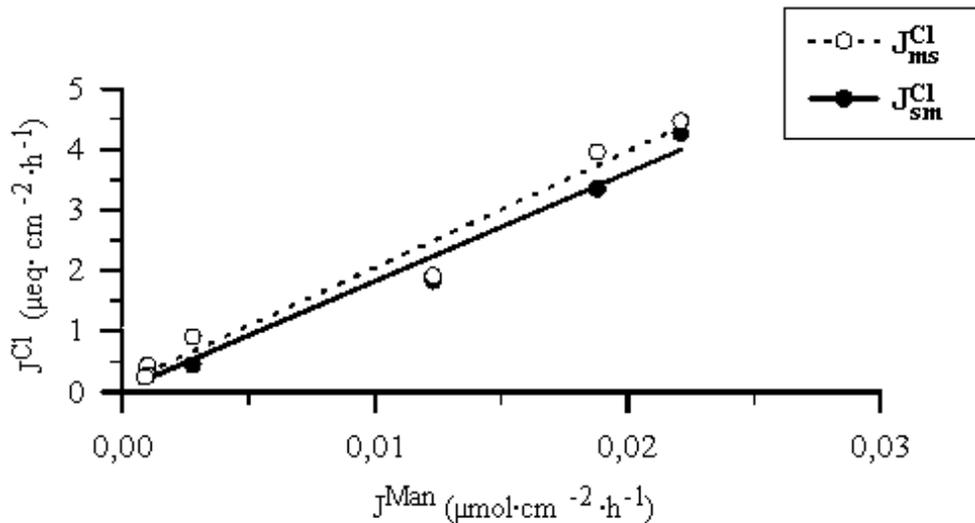
**Abbildung 23:** Beziehung zwischen Chloridflux ( $J_{ms}^{Cl}$  und  $J_{sm}^{Cl}$ ) und Gewebeleitfähigkeit. Dargestellt sind die Einzelwerte ( $n = 24$ ) und die Regressionsgeraden durch diese Punkte.

Diese starke Abhängigkeit der unidirektionalen Transportraten von der Leitfähigkeit und der fehlende Unterschied zwischen  $J_{ms}^{Cl}$  und  $J_{sm}^{Cl}$  lassen einen passiven, parazellulären Durchtritt von Chlorid durch das Gewebe annehmen.

Einen weiteren Hinweis auf eine passive und parazelluläre Passage von Chlorid durch das Epithel gibt die lineare Beziehung zwischen den unidirektionalen Chloridfluxen und der Mannitfluxrate (Abbildung 24), die durch folgende Gleichungen gekennzeichnet wird:

$$J_{ms}^{Cl} = 0,1269 + 191,9 \cdot J_{Man} ; \quad r_S = 0,99 \quad (n = 7)$$

$$J_{sm}^{Cl} = 0,0288 + 179,3 \cdot J_{Man} ; \quad r_S = 0,99 \quad (n = 7)$$



**Abbildung 24:** Beziehung zwischen Chloridflux ( $J^{\text{Cl}}_{\text{ms}}$  und  $J^{\text{Cl}}_{\text{sm}}$ ) und Mannitflux. Dargestellt sind die Einzelwerte ( $n = 7$ ) und die Regressionsgeraden.

Die Tatsachen, daß sich beide unidirektionalen Chloridtransportraten nicht voneinander unterscheiden und daß beide sehr eng mit der Gewebeleitfähigkeit und der passiven und parazellulären Mannitfluxrate korreliert sind, führen zu der Schlußfolgerung, daß Chlorid das Epithel der Pars proventricularis sowohl von mukosal nach serosal als auch in umgekehrter Richtung passiv und parazellulär passiert. Es liegt daher kein Nettotransport für Chlorid vor, also trägt dieses Ion nicht zum gemessenen Kurzschlußstrom bei.

## 8. Auswirkung einer Erniedrigung des mukosalen pH-Wertes

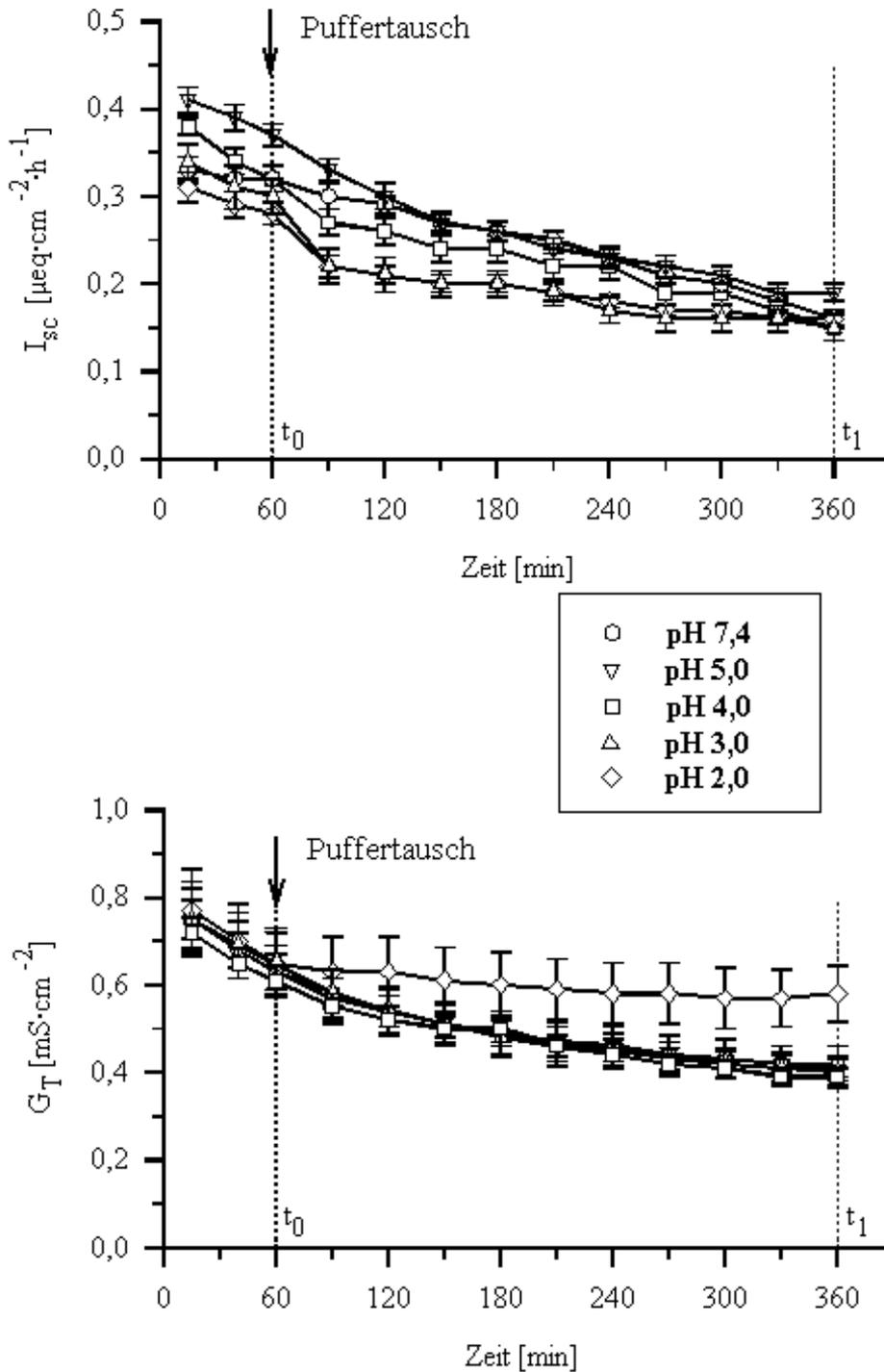
Da der pH-Wert im Schweinemagen normalerweise nicht konstant 7,4 beträgt, sondern auch in der Pars proventricularis mitunter auf Werte um 2 absinken kann, soll im Folgenden untersucht werden, welche Auswirkung eine Erniedrigung des mukosalen pH-Wertes auf den Kurzschlußstrom und die Gewebeleitfähigkeit hat.

Dazu wurde sowohl bikarbonathaltige als auch bikarbonatfreie Pufferlösung mit einem jeweiligen pH-Wert von 7,4 durch Zugabe von HCl auf pH-Werte von 5,0; 4,0; 3,0 und 2,0 eingestellt.

Nach einstündiger Inkubation in der Pufferlösung mit pH 7,4 wurde mukosal der Puffer gegen eine auf einen niedrigeren pH-Wert eingestellte Pufferlösung getauscht, mit dieser wurde die Schleimhaut noch weitere 5 Stunden inkubiert.

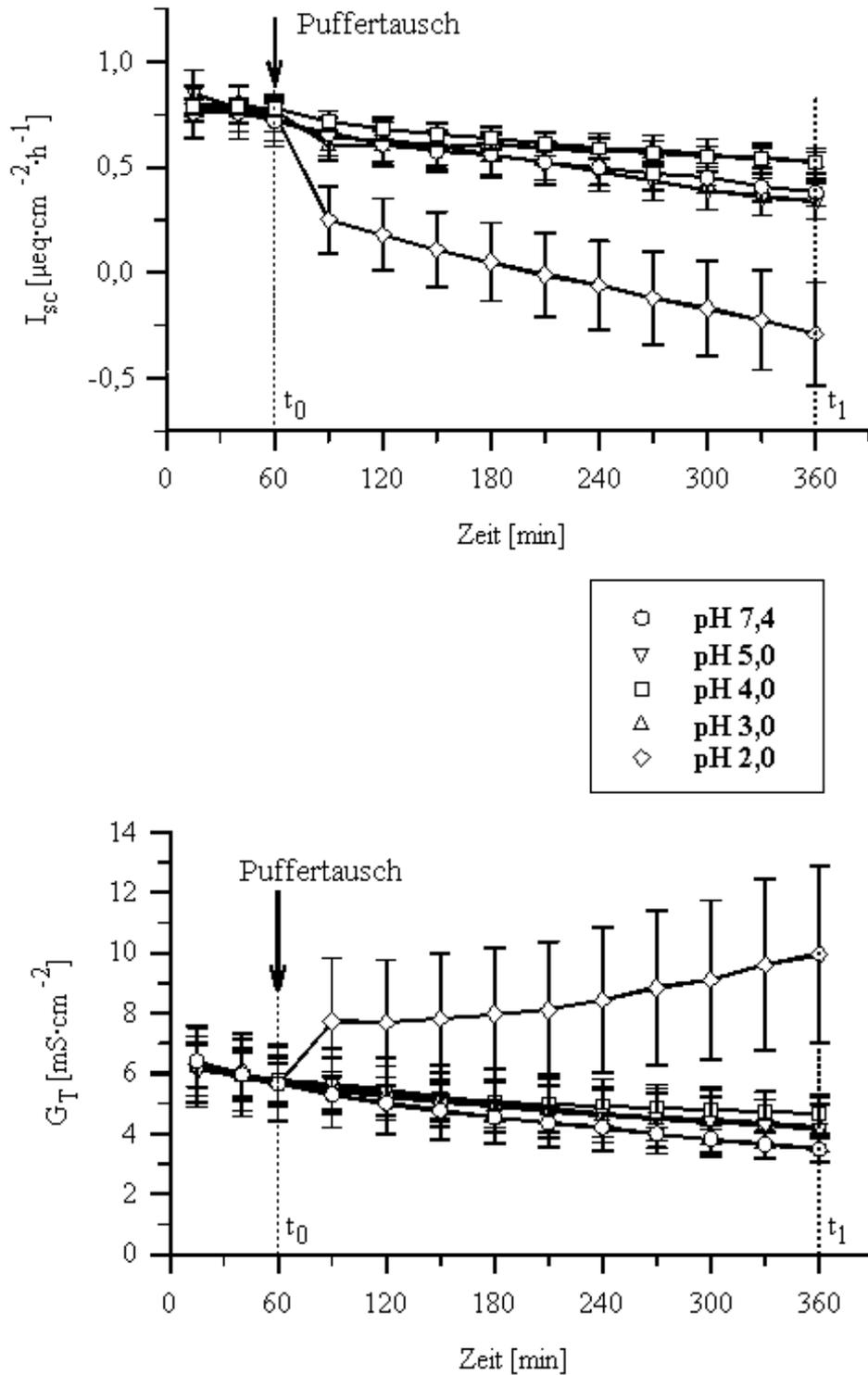
Die folgenden Abbildungen (25 - 28) zeigen den zeitlichen Verlauf von  $G_T$  und  $I_{sc}$  bei den verschiedenen pH-Werten sowohl für den bikarbonathaltigen (Standardpuffer) als auch den bikarbonatfreien Inkubationspuffer. Da von der Annahme ausgegangen wurde, daß geschädigte Epithelien empfindlicher auf eine pH-Wert-Erniedrigung reagieren als gesunde Epithelien, wurde wieder zwischen diesen beiden Gruppen (gesund:  $G_T \leq 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ; geschädigt:  $G_T > 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) unterschieden. Pro Gruppe wurden jeweils acht Epithelien untersucht.

In den Tabellen 13 und 14 sind die Kurzschlußströme und die Gewebeleitfähigkeiten für die verschiedenen pH-Werte der Pufferlösungen zum Zeitpunkt vor dem Puffertausch ( $t_0$ ) und 5 Stunden später ( $t_1$ ) nebeneinandergestellt sowie die prozentuale Änderung während dieses Zeitraumes angegeben ( $\Delta I_{sc}$  in % bzw.  $\Delta G_T$  in %). Die mit "\*" gekennzeichneten signifikanten Unterschiede beziehen sich auf den Vergleich der jeweiligen Größen zu den beiden Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  mittels WVT. Die mit "#" gekennzeichneten signifikanten Unterschiede beziehen sich auf den Vergleich der prozentualen Veränderungen zwischen den verschiedenen pH-Werten mittels VA und SNK.



**Abbildung 25:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei unterschiedlichen mukosalen pH-Werten bei gesunden Epithelien und bikarbonathaltiger Pufferlösung ( $\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$ , n = 8).<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Die Skalierung der y-Achsen der Abbildungen 25, 26, 27, 28 ist nicht identisch.



**Abbildung 26:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei unterschiedlichen mukosalen pH-Werten beigeschädigten Epithelien und bikarbonathaltiger Pufferlösung ( $\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$ ,  $n = 8$ ).

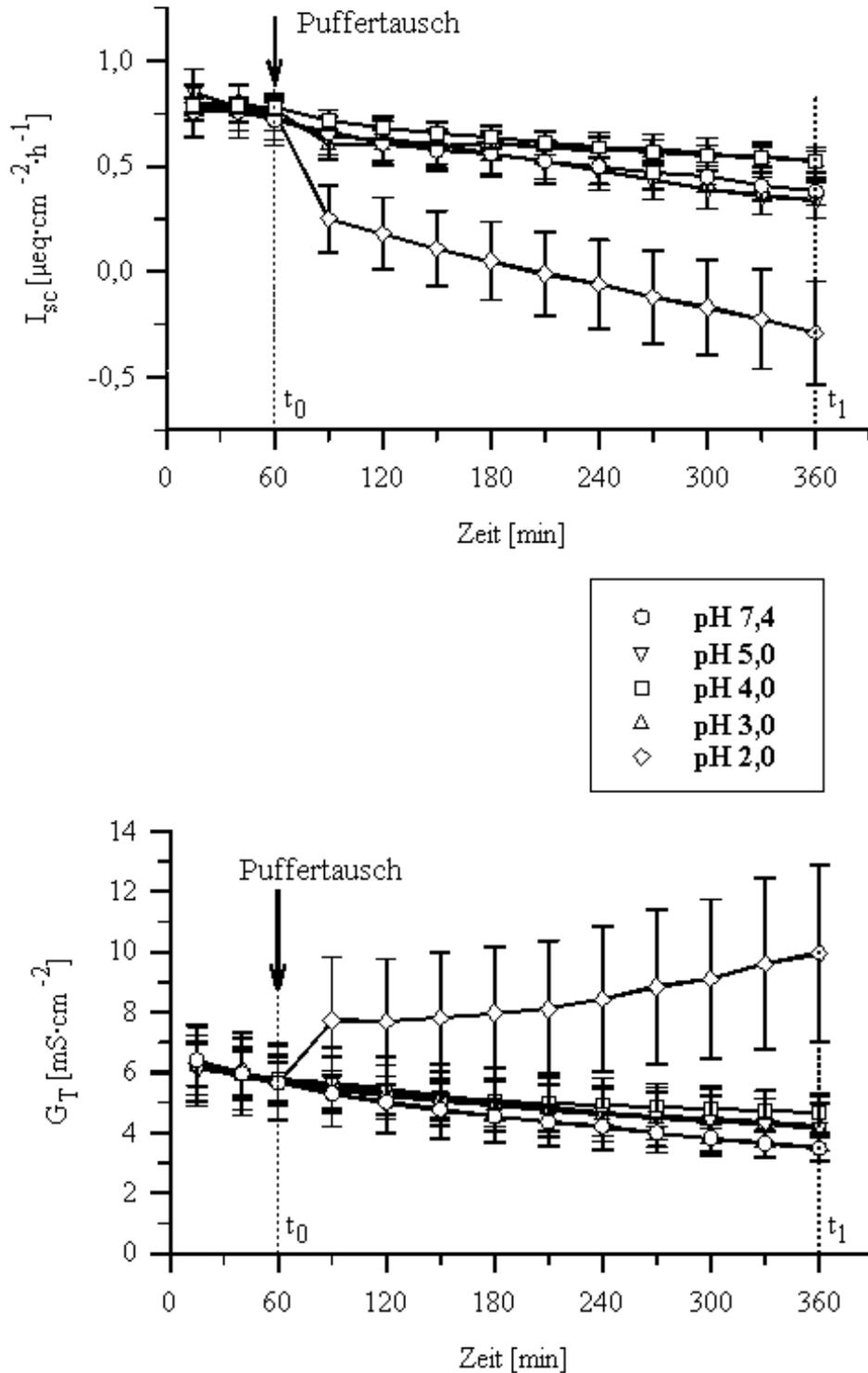
**Tabelle 13:**  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei unterschiedlichen mukosalen pH-Werten

zum Zeitpunkt des Puffertausches ( $t_0$ ) und 5 Stunden später ( $t_1$ )

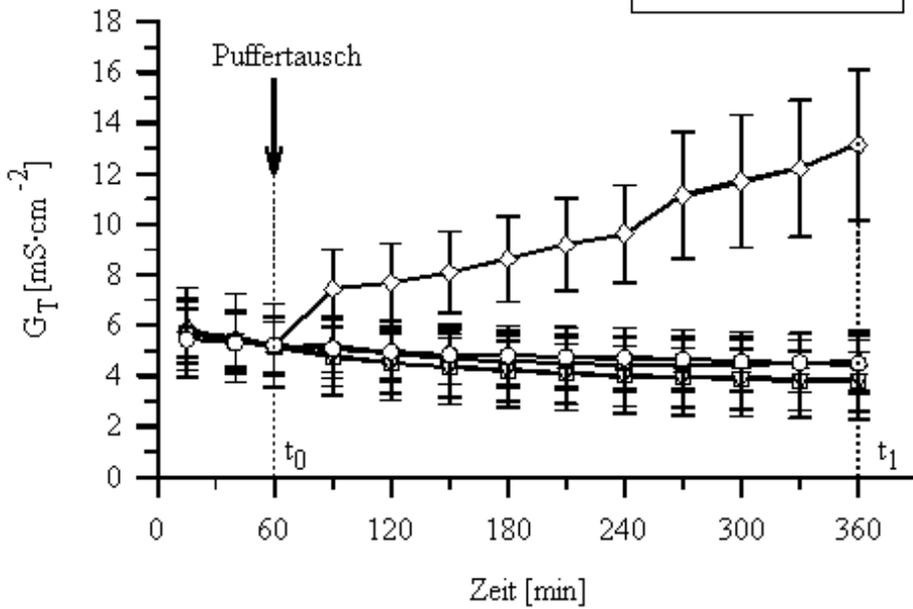
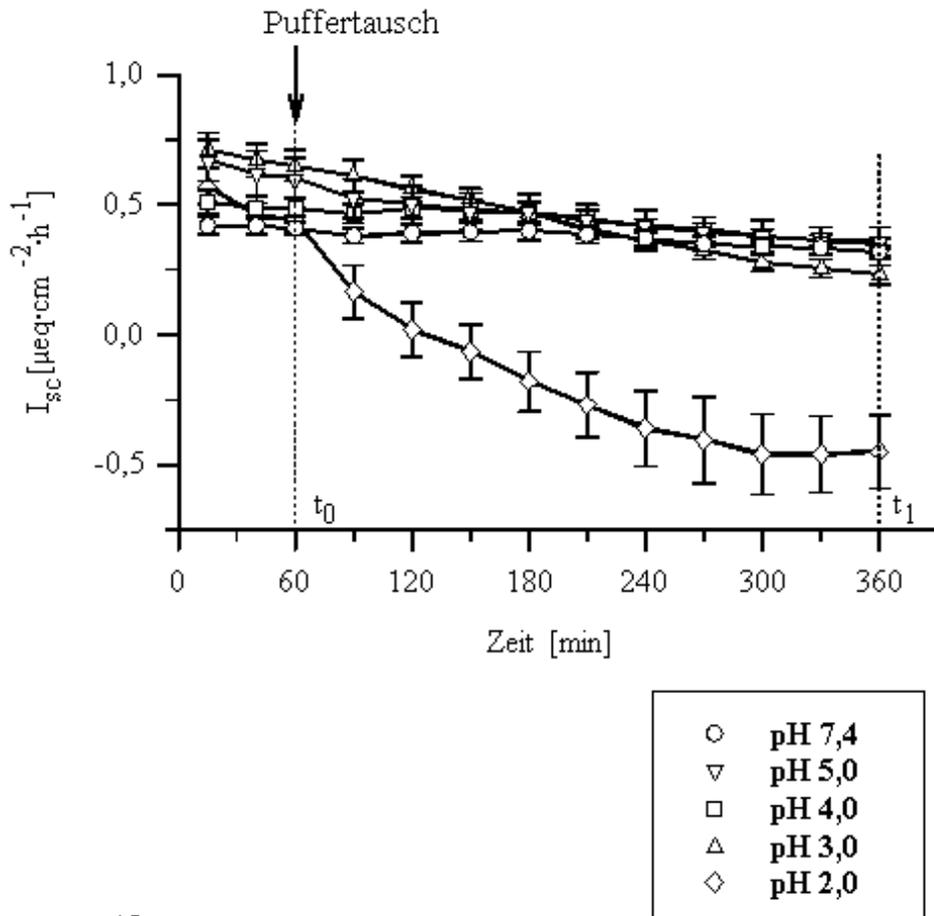
sowie deren jeweilige, prozentuale Änderung

( $\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$ , \* für  $p < 0,05$  (WVT), # für  $p < 0,05$  (VA/SNK)).

	<b>pH</b>	7,4	5,0	4,0	3,0	2,0
<b>gesunde</b>	<b><math>I_{sc} t_0</math></b> [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	0,32 $\pm 0,02$	0,37 $\pm 0,02$	0,32 $\pm 0,02$	0,30 $\pm 0,03$	0,28 $\pm 0,02$
<b>Epithelien,</b>	<b><math>I_{sc} t_1</math></b> [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	0,16 $\pm 0,01$ *	0,19 $\pm 0,01$ *	0,15 $\pm 0,01$ *	0,15 $\pm 0,01$ *	0,16 $\pm 0,02$ *
<b>Standard-</b>	<b><math>\Delta I_{sc}</math> [%]</b>	↓ 50 $\pm$ 6	↓ 47 $\pm$ 6	↓ 53 $\pm$ 5	↓ 50 $\pm$ 5	↓ 43 $\pm$ 9
<b>puffer-</b>	<b><math>G_T t_0</math></b> [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]	0,63 $\pm 0,06$	0,63 $\pm 0,06$	0,61 $\pm 0,04$	0,65 $\pm 0,05$	0,65 $\pm 0,06$
<b>lösung</b>	<b><math>G_T t_1</math></b> [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]	0,41 $\pm 0,03$ *	0,40 $\pm 0,03$ *	0,39 $\pm 0,02$ *	0,40 $\pm 0,03$ *	0,58 $\pm 0,07$
(n=8)	<b><math>\Delta G_T</math> [%]</b>	↓ 33 $\pm$ 2	↓ 35 $\pm$ 6	↓ 36 $\pm$ 3	↓ 38 $\pm$ 3	↓ 13 $\pm$ 8 #
<b>geschädigte</b>	<b><math>I_{sc} t_0</math></b> [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	0,73 $\pm 0,06$	0,73 $\pm 0,08$	0,78 $\pm 0,04$	0,77 $\pm 0,05$	0,75 $\pm 0,04$
<b>Epithelien,</b>	<b><math>I_{sc} t_1</math></b> [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	0,38 $\pm 0,06$ *	0,34 $\pm 0,05$ *	0,51 $\pm 0,04$ *	0,52 $\pm 0,05$ *	-0,29 $\pm 0,15$ *
<b>Standard-</b>	<b><math>\Delta I_{sc}</math> [%]</b>	↓ 49 $\pm$ 4	↓ 61 $\pm$ 7	↓ 34 $\pm$ 2	↓ 33 $\pm$ 2	↓ 138 $\pm$ 28 #
<b>puffer-</b>	<b><math>G_T t_0</math></b> [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]	5,65 $\pm 0,93$	5,75 $\pm 0,99$	5,76 $\pm 1,05$	5,68 $\pm 1,08$	5,65 $\pm 1,03$
<b>lösung</b>	<b><math>G_T t_1</math></b> [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]	3,48 $\pm 0,58$ *	4,19 $\pm 0,73$	4,64 $\pm 0,93$ *	4,20 $\pm 0,89$ *	9,94 $\pm 2,93$ *
(n = 8)	<b><math>\Delta G_T</math> [%]</b>	↓ 35 $\pm$ 4	↓ 27 $\pm$ 6	↓ 23 $\pm$ 4	↓ 19 $\pm$ 6	↑ 72 $\pm$ 21 #



**Abbildung 27:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei unterschiedlichen mukosalen pH-Werten bei gesunden Epithelien und bikarbonatfreier Pufferlösung ( $\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$ ,  $n = 8$ ).



**Abbildung 28:** Verlauf von  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei unterschiedlichen mukosalen pH-Werten bei geschädigten Epithelien und bikarbonatfreier Pufferlösung ( $\bar{X} \pm S.E.M.$ ,  $n = 8$ ).

**Tabelle 14:**  $I_{sc}$  und  $G_T$  bei unterschiedlichen mukosalen pH-Werten zum Zeitpunkt des Puffertausches ( $t_0$ ) und 5 Stunden später ( $t_1$ )

sowie deren jeweilige, prozentuale Änderung ( $\bar{x} \pm S.E.M.$ , \* für  $p < 0,05$  (WVT), # für  $p < 0,05$  (VA/SNK)).

	pH	7,4	5,0	4,0	3,0	2,0
<b>gesunde</b>	$I_{sc} t_0$ [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	0,23 $\pm 0,02$	0,26 $\pm 0,02$	0,25 $\pm 0,01$	0,20 $\pm 0,01$	0,26 $\pm 0,03$
<b>Epithelien,</b>	$I_{sc} t_1$ [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	0,13 $\pm 0,01$ *	0,15 $\pm 0,01$ *	0,09 $\pm 0,01$ *	0,13 $\pm 0,01$	0,07 $\pm 0,02$ *
<b>HCO<sup>-</sup>-freie-</b>	$\Delta I_{sc}$ [%]	↓ 40 $\pm$ 6	↓ 38 $\pm$ 6	↓ 41 $\pm$ 5	↓ 30 $\pm$ 5	↓ 78 $\pm$ 9 #
<b>Puffer-</b>	$G_T t_0$ [mS $\cdot\text{cm}^{-2}$ ]	0,67 $\pm 0,08$	0,65 $\pm 0,06$	0,65 $\pm 0,06$	0,67 $\pm 0,06$	0,63 $\pm 0,07$
<b>lösung</b>	$G_T t_1$ [mS $\cdot\text{cm}^{-2}$ ]	0,45 $\pm 0,03$ *	0,43 $\pm 0,03$ *	0,38 $\pm 0,02$ *	0,53 $\pm 0,03$ *	0,84 $\pm 0,17$
(n = 8)	$\Delta G_T$ [%]	↓ 31 $\pm$ 5	↓ 35 $\pm$ 7	↓ 41 $\pm$ 3	↓ 21 $\pm$ 5	↑ 26 $\pm$ 11#
<b>geschädigte</b>	$I_{sc} t_0$ [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	0,41 $\pm 0,03$	0,60 $\pm 0,07$	0,49 $\pm 0,04$	0,65 $\pm 0,06$	0,44 $\pm 0,05$
<b>Epithelien,</b>	$I_{sc} t_1$ [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	0,32 $\pm 0,02$ *	0,36 $\pm 0,05$ *	0,35 $\pm 0,04$ *	0,23 $\pm 0,05$ *	-0,44 $\pm 0,07$ *
<b>HCO<sup>-</sup>-freie-</b>	$\Delta I_{sc}$ [%]	↓ 21 $\pm$ 2	↓ 46 $\pm$ 7	↓ 30 $\pm$ 2	↓ 66 $\pm$ 4	↓ 205 $\pm$ 20 #
<b>Puffer-</b>	$G_T t_0$ [mS $\cdot\text{cm}^{-2}$ ]	5,21 $\pm 0,93$	5,19 $\pm 0,99$	5,15 $\pm 0,89$	5,15 $\pm 0,74$	5,21 $\pm 1,03$
<b>lösung</b>	$G_T t_1$ [mS $\cdot\text{cm}^{-2}$ ]	4,46 $\pm 0,81$ *	3,86 $\pm 0,73$ *	3,76 $\pm 0,93$ *	4,57 $\pm 0,89$	13,07 $\pm 2,46$ *
(n = 8)	$\Delta G_T$ [%]	↓ 13 $\pm$ 5	↓ 30 $\pm$ 7	↓ 27 $\pm$ 7	↓ 17 $\pm$ 7	↑ 235 $\pm$ 63 #

Bei gesunden Epithelien und Standardpufferlösung (siehe Tabelle 13) hat der pH-Wert der mukosalen Pufferlösung keinen wesentlichen Einfluß auf den Kurzschlußstrom. Bei allen pH-Werten ist dieser zum Zeitpunkt  $t_1$  erniedrigt (WVT), die prozentuale Änderung bei den fünf pH-Werten ist nicht signifikant voneinander verschieden (VA). Bei der Gewebeleitfähigkeit kommt es bei pH 7,4, 5,0, 4,0 und 3,0 zu einer signifikanten Erniedrigung der Gewebeleitfähigkeit zum Zeitpunkt  $t_1$  gegenüber  $t_0$  (WVT), nicht jedoch bei einem pH-Wert von 2,0. Die prozentuale Veränderung der Leitfähigkeit bei pH 2,0 unterscheidet sich signifikant von den Änderungen bei den anderen pH-Werten (VA/SNK).

Bei den geschädigten Epithelien ist die Auswirkung eines niedrigen pH-Wertes deutlicher ausgeprägt. Während bei pH 3,0 und 4,0 die Abnahme des Kurzschlußstromes nicht so groß ist wie bei pH 7,4 und 5,0, werden bei einem pH-Wert von 2,0 sogar negative Werte für den  $I_{sc}$  gemessen. Vergleicht man wieder die prozentualen Änderungen, so ist diese bei pH 2,0 signifikant verschieden von den anderen (SNK). Die Gewebeleitfähigkeit nimmt bei pH 7,4; 5,0; 4,0 und 3,0 im Laufe der fünf Stunden nach dem Puffertausch ab, wohingegen bei einem pH-Wert von 2,0 ein Anstieg der Leitfähigkeit beobachtet wurde. Dieser Anstieg ist ebenfalls signifikant verschieden von den anderen pH-Wert-Gruppen (SNK).

Für die bikarbonatfreien Pufferlösungen (Tabelle 14) ergibt sich ein ähnliches Bild in bezug auf die verschiedenen pH-Werte der Inkubationslösungen. Es scheint aber der negative Effekt des erniedrigten pH-Wertes deutlicher ausgeprägt zu sein. So ist hier auch bei den gesunden Epithelien bei einem pH-Wert von 2,0 eine signifikant größere Änderung des Kurzschlußstromes im Vergleich zu höheren pH-Werten meßbar (SNK). Die Gewebeleitfähigkeit bei pH 2,0 nimmt nicht ab, sondern ist im Gegensatz zu den anderen Behandlungsgruppen sogar erhöht. Auch dieser Unterschied ist signifikant im Vergleich zu den anderen pH-Wert-Gruppen (SNK).

Bei den geschädigten Epithelien ist bezüglich des  $I_{sc}$  schon bei pH 3,0 eine stärkere Erniedrigung im Versuchsverlauf meßbar, bei pH 2,0 ist  $I_{sc}$  auf negative Werte erniedrigt. Die Gewebeleitfähigkeit steigt dabei um fast das Doppelte an.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß ein erniedrigter pH-Wert sich negativ auf den Kurzschlußstrom und die Gewebeleitfähigkeit der Epithelien der Pars proventricularis auswirkt. Dieser Effekt ist verstärkt bei vorgeschädigten Geweben zu beobachten.

## 9. Zusammenfassung der Ergebnisse

Mittels der Ussing-Kammer-Methode ist es möglich, anhand des elektrophysiologischen Parameters "Gewebeleitfähigkeit" zwischen gesunden und geschädigten Epithelien der Pars proventricularis zu unterscheiden. So sind Epithelien mit einer Gewebeleitfähigkeit über  $1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  als geschädigt einzustufen. Bei diesen Geweben ist der gemessene Kurzschlußstrom im Durchschnitt doppelt so hoch wie bei gesunden.

Als eine Ursache für die Schädigung der Schleimhaut ist die Haltungsform anzusehen, da bei einer einstreulosen Haltung im Vergleich zu einer Haltungsform auf Stroh deutliche Epithelveränderungen, die mit einer Erhöhung der Gewebeleitfähigkeit einhergehen, auftreten. Zu diesen Veränderungen kommt es sogar schon innerhalb der ersten Woche nach einer Umstellung von Stroh auf einstreulose Haltung. Die Rückbildung dieser Schäden auf das "Ausgangsniveau" bei umgekehrten Vorgehen ist dagegen erst nach vier Wochen erreicht.

Der gemessene Kurzschlußstrom ist im wesentlichen von Natrium getragen, da ein Fehlen dieses Ions in der Pufferlösung den  $I_{sc}$  auf Null absenkt, während ein Fehlen von Chlorid oder Bikarbonat zu keinen veränderten Meßwerten für den Kurzschlußstrom führt. Sowohl der Hemmstoff der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase Ouabain als auch der Hemmstoff des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austauschers Amilorid führen bei gesunden wie geschädigten Epithelien zu einer Verringerung des Kurzschlußstromes, es bleibt aber jeweils ein Reststrom meßbar. Histamin verringert ebenfalls den  $I_{sc}$  bei gesunden und geschädigten Epithelien, bei beiden um den gleichen Prozentsatz. Diese Histaminwirkung wird nicht über  $\text{H}_2$ -Rezeptoren vermittelt.

Alle Epithelien der Pars proventricularis zeigen einen Nettotransport von Natrium, wobei aber bei den gesunden Epithelien noch der Transport eines weiteren Ions zum gemessenen Kurzschlußstrom beitragen muß. Für Chlorid war aber kein Nettotransport meßbar. Chlorid

passiert wie Mannit und  $J_{sm}^{\text{Na}}$  das Epithel passiv und parazellulär. Der Natriumflux mukosal nach serosal läßt sich mittels angelegter transepithelialer Spannung in einen potentialunabhängigen und einen potentialabhängigen Anteil zerlegen.

Eine Erniedrigung des mukosalen pH-Wertes auf 2,0 wirkt sich negativ auf gesunde und geschädigte Epithelien aus, dabei ist das Ausmaß der Beeinträchtigung bei vorgeschädigten Geweben und bei einem Fehlen von Bikarbonat in der Pufferlösung größer.

## V. DISKUSSION

### 1. Methodenkritik

Um Grundlagen der elektro- und transportphysiologischen Eigenschaften des Epithelgewebes der Pars proventricularis näher zu charakterisieren, waren **In-vitro**-Versuche notwendig. Die Versuchsanordnung Ussing-Kammer ermöglicht es, das Epithel des Schweinemagens auf beiden Seiten mit definierten Lösungen zu inkubieren und es einem definierten elektrischen Potential auszusetzen. Das erlaubt Aussagen über die elektrophysiologischen Parameter Gewebeleitfähigkeit und Kurzschlußstrom sowie über den Transport verschiedener Substanzen. Obwohl diese Bedingungen künstlich geschaffen werden, lassen die mit diesem Verfahren gewonnenen Ergebnisse Rückschlüsse auf **In-vivo**-Verhältnisse zu. Für die Transportuntersuchungen hat sich gezeigt, daß die in vitro gemessenen Werte in der Regel kleiner ausfallen als die in vivo gemessenen Transportraten. Das liegt darin begründet, daß bei diesen der Blutkreislauf für einen raschen Abtransport der resorbierten Substanzen sorgt, so daß für diese im Vergleich zu In-vitro-Bedingungen ein gleichbleibend hoher Gradient besteht.

Um den Zusammenhalt der Epithelzellen nicht zu stören, muß bei der Präparation sehr sorgfältig vorgegangen werden. Die anfänglich zu messende stärkere Abnahme der Gewebeleitfähigkeit resultiert vermutlich aus einer Dehnung des Gewebes während der Präparation, von der es sich aber wieder erholt. Um eine Schädigung des Gewebes durch Quetschung der eingespannten Epithelränder zu vermeiden, wurden Silikonringe untergelegt, da eine mechanische Schädigung des Gewebes zu erhöhten Leitfähigkeiten führen würde.

Für die Transportversuche wurden Leitfähigkeit und Kurzschlußstrom als Parameter herangezogen, und für eine paarweise Messung der Fluxraten wurden eingespannte Gewebestücke mit etwa gleichen Gewebeleitfähigkeiten und Kurzschlußströmen für korrespondierende Fluxe eingesetzt.

Die Messung der Leitfähigkeiten setzt voraus, daß die gemessene  $G_T$  im wesentlichen durch das Epithel selbst bestimmt wird und daß nicht noch etwa anhaftende, subepitheliale Gewebe schichten wesentlich zum gemessenen Gesamtwiderstand beitragen. Das heißt, daß der Widerstand der subepithelialen Gewebeschichten deutlich niedriger als der epitheliale Widerstand sein muß. Über den Widerstand der subepithelialen Schichten der Pars proventricularis gibt es keine Messungen, beim ungestrippten Rattenjejunum beträgt er  $40 \Omega \text{ cm}^2$  (FROMM et al., 1985). Es ist zu erwarten, daß für die Pars proventricularis eine ähnliche Größenordnung gilt. Das heißt, daß bei einem gemessenen Gesamtwiderstand von ca.  $2000 \Omega \text{ cm}^2$  ( $1/G_T$ ) bei gesunden Epithelien der Anteil der subepithelialen Schichten nur mit 2 % zum Gesamtwiderstand beiträgt und somit vernachlässigt werden kann.

## 2. Elektro- und transportphysiologische Charakterisierung der Pars proventricularis

### 2.1 Elektrophysiologische Eigenschaften

#### a) Allgemeine elektrophysiologische Messungen

Die von USSING (1949) für die Untersuchung der Froschhaut entwickelte und nach ersterem benannte Technik der Ussing-Kammer ist seitdem eine für In-vitro-Untersuchungen von Epithelgeweben voll etablierte Untersuchungsmethode. Sie wird auf so verschiedene Epithelien wie zum Beispiel Froschhaut (FERREIRA und HILL, 1982), Trachea der Maus (GRUBB et al., 1994), Schildkrötencolon (DAWSON, 1977), Meerschweinchenmagen (YANAKA et al., 1995), Schafpansen (MARTENS et al., 1991), Kaninchenösophagus (ORLANDO et al., 1981) angewendet.

Die Präparation des Gewebes, insbesondere das Ablösen der Muskelschichten von der eigentlichen Schleimhaut, war bei Kühlung des Gewebes in eisgekühlter Pufferlösung problemlos durchzuführen. Eine histologische Untersuchung zeigte, daß das Ablösen der Epithelschicht von den darunter liegenden Schichten nahezu vollständig war und daß keine eventuell anhaftenden Teile der Muskelschicht und nur wenig subepitheliales Bindegewebe zu den gemessenen Werten beitrugen und somit die Messungen, die ja nur die Epithelschicht betreffen sollten, verfälschten.

In die Ussing-Kammer eingespannt, wurde eine Potentialdifferenz, ein Kurzschlußstrom und eine Gewebeleitfähigkeit des Epithels gemessen. Anfänglich überraschte allerdings die große Schwankungsbreite der für  $I_{sc}$  und besonders für die Gewebeleitfähigkeit  $G_T$  gemessenen Werte bei Epithelien von verschiedenen Tieren. Bei dem Vergleich der gemessenen Werte mit der morphologischen Beschaffenheit der Schleimhäute wurde deutlich, daß die große Spanne für  $G_T$  durch einen unterschiedlichen Schädigungsgrad der Schleimhäute verursacht wird. Je geringer die makroskopisch sichtbaren Veränderungen waren, desto niedriger war die gemessene Gewebeleitfähigkeit. Die hyper- und parakeratotisch veränderten Epithelien hatten ausnahmslos eine höhere Leitfähigkeit, schon die Präparation lies sich schwieriger durchführen als bei den gesunden Epithelien, denn die Schleimhaut war fester mit der Unterlage verwachsen und riß, trotz zugenommener Dicke, sehr leicht ein.

Die histologische Untersuchung bestätigte diesen Befund, und so erfolgte die Unterscheidung der Epithelien in die zwei Gruppen - gesund und geschädigt - anhand der Gewebeleitfähigkeit. Eine  $G_T \leq 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  bedeutete die Einstufung als gesund, während Epithelien mit  $G_T > 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  als geschädigt anzusehen sind. Dabei ist  $1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  ein willkürlich gewählter Grenzwert, der aber durch die makroskopische wie auch mikroskopische Betrachtung gestützt wird.

Die bei den eingespannten Geweben gemessenen Werte für PD,  $I_{sc}$  und  $G_T$  zeigten während einer sechsstündigen Inkubationsdauer ohne eine weitergehende Behandlung eine zeitabhängige Abnahme.

Dabei ist die sowohl bei gesunden wie auch bei geschädigten Schleimhäuten abnehmende Leitfähigkeit als ein Kriterium für die Überlebensfähigkeit und für die Erhaltung der Barrierefunktion des Epithels zu sehen (SCHEFFLER, 1984). Das Gewebe behält seinen Zusammenhalt und seine Undurchlässigkeit über die gesamten sechs Stunden, und es erfolgt keine Auflösung des Zellverbandes. Die Beobachtung, daß die Leitfähigkeit anfänglich besonders stark abnimmt, kann die Folge einer starken Dehnung während der Präparation sein.

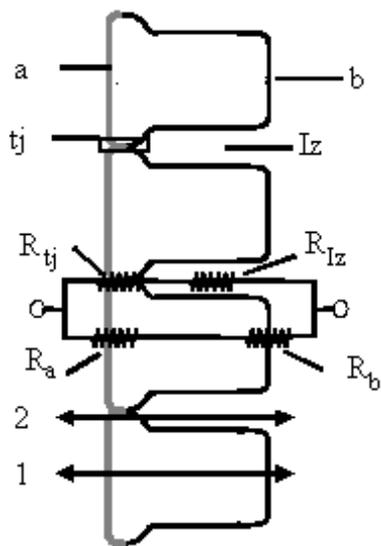
Es bleibt festzustellen, daß sich die Technik der Ussing-Kammer problemlos zur Untersuchung der Pars proventricularis des Schweinemagens anwenden läßt, und daß man insbesondere mit der gemessenen Gewebeleitfähigkeit ein sehr gutes und fein abgestuftes Kriterium für den Schädigungsgrad der eingespannten Schleimhaut hat.

#### b) Einordnung des Epithels der Pars proventricularis

Bei gesunden Epithelien lagen die für den Kurzschlußstrom gemessenen Werte bei durchschnittlich  $0,3 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , die Leitfähigkeit betrug im Mittel  $0,5 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ , das entspricht einem Gewebewiderstand von  $2000 \Omega\cdot\text{cm}^2$ . Diese Werte sind vergleichbar mit den von ORLANDO et al. (1984) gemessenen Werten von  $0,36 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  für  $I_{sc}$  und  $0,49 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  für  $G_T$  beim Kaninchenösophagus und sie liegen im Bereich der von ARGENZIO und EISEMANN (1996) für die Schleimhaut der Pars nonglandularis gemessenen Werte für  $I_{sc}$  und  $G_T$ .

Die Gesamtleitfähigkeit  $G_T$  eines Epithels setzt sich zusammen aus der Leitfähigkeit der Zelle ( $G_c$ ) und der parazellulären Komponente ( $G_p$ ). Die transzelluläre Leitfähigkeit ( $G_c$ ) ergibt sich aus der Durchlässigkeit der basolateralen ( $G_b$ ) und apikalen Zellmembran ( $G_a$ ).  $G_p$  wiederum ergibt sich aus der Leitfähigkeit der "tight junctions" ( $G_{tj}$ ) und des Interzellulärspaltes ( $G_{iz}$ ). Eine schematische Darstellung eines Epithels und seiner Widerstände beziehungsweise Leitfähigkeiten zeigt Abbildung 29. Da man davon ausgeht, daß bei mehrschichtigem, verhorntem Epithel die erste lebende Zellschicht die hauptsächliche Permeabilitätsbarriere darstellt, kann dieses Schema auch auf das aus vielen Zellagen bestehende Epithel der Pars proventricularis angewendet werden.

Lumenseite                      Blutseite  
 = mukosal                      = serosal



a: apikale Zellmembran ( $G_a$ )  
 b: basolaterale Zellmembran ( $G_b$ )  
 tj: tight junction ( $G_{tj}$ )  
 Iz: Interzellulärspalt ( $G_{Iz}$ )  
 1: transzellulärer Weg  
 2: parazellulärer Weg

$$R_c = R_a + R_b; \quad G_c = \frac{1}{R_c}$$

$$R_p = R_{tj} + R_{Iz}; \quad G_p = \frac{1}{R_p}$$

$$R_T = \frac{R_c \cdot R_p}{R_c + R_p}; \quad G_T = G_c + G_p = \frac{1}{R_T}$$

**Abbildung 29:** Schema eines Epithels, seine Widerstände und Leitfähigkeiten.

Die Leitfähigkeiten bzw. Widerstände von Epithelien werden herangezogen, um diese näher zu charakterisieren und einzuteilen. Man unterscheidet durchlässige (leaky) von moderat durchlässigen bzw. moderat dichten und dichten (tight) Epithelien. Wenn der Gesamtwiderstand  $R_T$  ( $1/G_T$ ) größer als  $1 \text{ k}\Omega$  und der parazelluläre Widerstand größer als der zelluläre ist oder die parazelluläre Leitfähigkeit weniger als 50 % der Gesamtleitfähigkeit ausmacht, spricht man von dichten (tight) Epithelien (POWELL, 1981).

Aufgrund der Messwerte für  $G_T$  ist das intakte Epithel der Pars proventricularis des Schweinemagens als ein dichtes (= tight) Gewebe einzuordnen, da der Gewebewiderstand bei  $1\text{-}5 \text{ k}\Omega$  liegt, unter der Voraussetzung allerdings, daß die parazelluläre Leitfähigkeit kleiner ist als die zelluläre (POWELL, 1981). In den vorliegenden Untersuchungen wurde nur die Gesamtleitfähigkeit  $G_T$  bestimmt, die sich aus der Leitfähigkeit der Zelle  $G_c$  und der Leitfähigkeit des parazellulären Passageweges  $G_p$  ergibt. Eine exakte Differenzierung von  $G_c$  und  $G_p$  kann mittels der Ussing-Kammer-Methode nicht durchgeführt werden. Eine Abschätzung ist jedoch möglich, wenn man annimmt, daß die

Fluxe  $J_{sm}^{Na}$  und  $J_{ms}^{Cl}$  parazellulär erfolgen (siehe Ergebnisse 6. und 7., S. 83-87).

FRIZZELL und SCHULTZ (1972) haben gezeigt, daß die von ihnen in  $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  erfaßten Fluxraten von  $J^{Na}$  und  $J^{Cl}$ , wenn sie parazellulär und passiv sind, zahlenmäßig der partiellen Leitfähigkeit dieser Ionen in  $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  entsprechen. Das bedeutet, daß bei einem mittleren  $J_{sm}^{Na}$  und  $J_{ms}^{Cl}$  von  $0,11$  und  $0,05 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  auf diese Ionen eine partielle Leitfähigkeit von  $0,16 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  entfällt (siehe [Ergebnisteil S. 78, Tabelle](#)

[11](#) und [S.85, Tabelle 12](#)). Da diese beiden Ionen quantitativ dominieren, entfällt auf die Summe von  $J_{sm}^{Na}$  und  $J_{ms}^{Cl}$  eine partielle Leitfähigkeit  $G_p$  von  $0,16 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  oder 34 % der Gesamtleitfähigkeit  $G_T$  von  $0,47 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ . Das Epithel der gesunden Pars proventricularis gehört somit zu den dichten Epithelien wie die Froschhaut (FERREIRA und HILL, 1982), die Harnblase (FRÖMTER, 1972) oder der bereits erwähnte Kaninchenösophagus (ORLANDO et al., 1984).

Im Gegensatz dazu werden Gewebe mit einem Gesamtwiderstand, der geringer als  $1000 \Omega$  ist oder deren parazellulärer Widerstand kleiner als der zelluläre Widerstand ist, als durchlässig (leaky) bezeichnet. In dieser Gruppe finden sich hauptsächlich Epithelien mit hohen

resorptiven Fähigkeiten, wie zum Beispiel die Dünndarmschleimhaut.

Da bei den geschädigten Geweben der Pars proventricularis die Leitfähigkeit ansteigt und sogar Werte von über  $20 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  erreichen kann, bedeutet das, daß das normalerweise dichte Gewebe infolge der Schädigung durchlässiger, also immer mehr "leaky" wird. Der Anstieg der Leitfähigkeit kann dabei bedingt sein durch eine erhöhte zelluläre Durchlässigkeit, einen erniedrigten parazellulären Widerstand oder einer Kombination aus beiden. Auch in diesem Falle ist eine exakte, quantitative Differenzierung von  $G_c$  und  $G_p$  mittels Ussing-Kammer nicht

möglich. Die Bestimmung der partiellen Leitfähigkeiten in der oben angeführten Weise läßt aber ebenfalls eine Abschätzung zu.  $J_{sm}^{Na}$  und  $J_{ms}^{Cl}$  betragen bei geschädigten Epithelien  $2,24$  und  $3,13 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , also zusammen  $5,37 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ . Die  $G_T$  der geschädigten Epithelien betrug  $6,00 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  (siehe [Ergebnisteil S. 78](#), [Tabelle 11](#) und [S.85](#), [Tabelle 12](#)), das heißt die partielle Leitfähigkeit von Natrium und Chlorid macht 90 % der Gesamtleitfähigkeit  $G_T$  aus. Somit ist das geschädigte Gewebe als eindeutig "leaky" einzustufen. Diese Berechnung zeigt aber auch, daß neben der Veränderung im Verhältnis von  $G_c$  und  $G_p$ , die zelluläre Leitfähigkeit absolut zunimmt (von  $0,31$  auf  $0,63 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ). Dieser Befund überrascht nicht, sondern war zu erwarten, weil der Kurzschlußstrom bei den geschädigten Epithelien ansteigt. Auch wenn nicht bekannt ist, welche Ionen diesen  $I_{sc}$  repräsentieren (siehe unten), müssen Leitfähigkeiten vorhanden sein, um den Ionentransport zu ermöglichen.

Epithelien im Magen-Darm-Kanal haben zwei Funktionen zu erfüllen. Einerseits schützen sie als eine Art Barriere vor unkontrolliertem Übertritt insbesondere toxischer Substanzen aus dem Lumen in den Körper. Andererseits übernehmen die Zellen der Epithelien Resorptions- und Sekretionsfunktionen. Diese generellen Eigenschaften treffen auch für das Epithel der Pars proventricularis zu, wobei in diesem Magenabschnitt keine wesentlichen Resorptions- und Sekretionsleistungen stattfinden. Die Schleimhaut selbst produziert keinen Mukus und ist auch nicht von ihm bedeckt (DIXON et al., 1996), sie ist einzig durch die Schicht verhornter Zellen vor der Salzsäure und den Verdauungsenzymen des Magens geschützt. Da das Epithel der Pars proventricularis also hauptsächlich Barrierefunktion zu erfüllen hat, ist die hohe Dichte von funktioneller Bedeutung. Durch eine Erhöhung der Leitfähigkeit bei den geschädigten Epithelien wird diese Schutzfunktion verringert und alle Konsequenzen wie unkontrollierte Resorption toxischer Substanzen sind zu erwarten. Allerdings verläuft der Übergang zwischen geschädigten und gesunden Geweben fließend und auch bei geschädigten Geweben sind neben Bezirken mit hoher Durchlässigkeit Regionen mit normal niedrigen Leitfähigkeiten vorhanden.

### c) Ionenaustauschversuche

Bei allen eingespannten Epithelien der Pars proventricularis war ein positiver Kurzschlußstrom meßbar, unabhängig davon, ob es sich um eine intakte oder aber um eine geschädigte Schleimhaut handelte. Dieser meßbare  $I_{sc}$  lag bei gesunden Geweben ( $G_T \leq 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) im Bereich von  $0,3 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , bei geschädigten ( $G_T > 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) mit durchschnittlich  $0,6 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  um das Doppelte höher.

Im allgemeinen bedeutet ein positiver Kurzschlußstrom, daß aufgrund einer Ladungsverschiebung das Lumen negativ gegenüber der Blutseite geladen ist. Um dieses elektrische Potential zu erzeugen, müssen entweder Kationen, z. B. Natrium resorbiert oder aber Anionen, z.B. Chlorid in das Lumen sezerniert werden. Das ist dadurch möglich, daß Epithelzellen polarisiert aufgebaut sind, ihre apikale Zellmembran weist andere Eigenschaften auf als die basolaterale Membran (KOEFOED-JOHNSEN und USSING, 1958). Wenn jetzt die Ionen, durch deren Transport das Potential und somit der messbare  $I_{sc}$  entsteht, in der umgebenden Pufferlösung fehlen, kann dieses Potential nicht aufgebaut werden, und es müßte sich in einem veränderten Kurzschlußstrom ausdrücken.

Bei den durchgeführten Ionenersatzversuchen führte ein Fehlen von Natrium in der Pufferlösung zu einem drastischen Absinken des  $I_{sc}$ , der aber beim Rücktausch wieder auf das vorherige Niveau abzüglich der zeitlich bedingten Abnahme des Kurzschlußstromes anstieg. Ein Fehlen von Chlorid, Bikarbonat oder von beiden dieser Anionen führt zu keiner wesentlichen Änderung des Kurzschlußstromes.

Dieses Ergebnis trat unabhängig davon auf, ob es sich um gesunde oder um geschädigte Epithelien handelte. Daß ein völliges Fehlen von Natrium in der Pufferlösung den Kurzschlußstrom auf nahezu Null absenkt, läßt darauf schließen, daß Natrium wesentlich für den messbaren Kurzschlußstrom verantwortlich ist, also Natrium elektrogen resorbiert wird. Für den sehr ähnlich aufgebauten und auch hinsichtlich gemessener  $G_T$  und  $I_{sc}$  dem Epithel der Pars proventricularis sehr ähnlichen Kaninchenösophagus fanden POWELL et al. (1975) und ORLANDO et al. (1981), daß der Kurzschlußstrom zum größten Teil von Natrium getragen wird.

Unterschiedliche Natriumkonzentrationen in der umgebenden Lösung zeigen eine Konzentrationsabhängigkeit des Kurzschlußstromes vom Natriumgehalt. Ein Anstieg der Natriumkonzentration führt zu einem Anstieg des  $I_{sc}$ , dieser ist aber nicht linear, sondern nähert sich einem Sättigungswert. Diese Abhängigkeit von der Natriumkonzentration läßt sich mit der Gleichung

$$I_{sc} = I_{max} \cdot [Na] / K_m + [Na]$$

beschreiben, entspricht also einer Michaelis-Menten-Kinetik, mit einem Maximalwert für  $I_{sc}$  ( $I_{max}$ ) von  $1,21 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  und einem Wert für  $K_m$  von  $36 \text{ mmol/l}$ . Der  $K_m$ -Wert entspricht der Natriumkonzentration, bei der  $I_{sc}$  den halbmaximalen Wert erreicht. Die Anwendbarkeit dieser Sättigungskinetik auf den gemessenen Kurzschlußstrom bedeutet, daß Natrium über einen nur in begrenzter Anzahl zur Verfügung

stehenden Transportmechanismus elektrogen resorbiert wird.

Ein Ersatz der Anionen Chlorid und/oder Bikarbonat führte zu keiner meßbaren Veränderung des Kurzschlußstromes. Das bedeutet, daß diese Ionen nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß zum messbaren Kurzschlußstrom beitragen. Ein elektroneutraler Transport für diese

Ionen ist aber nicht auszuschließen, zumal für den Kaninchenösophagus ein  $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$  - Austauscher nachgewiesen ist (TOBEY und ORLANDO, 1991; LAYDEN et al., 1992).

#### d) Einsatz spezifischer Hemmstoffe

##### Ouabain

Ouabain ist ein spezifischer Hemmstoff der Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase) (SKOU, 1992). Die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase ist eine Pumpe, deren Aufgabe es ist, unter Energieverbrauch Natrium aus der Zelle heraus und Kalium in die Zelle hinein zu transportieren. Sie ist in allen Zellen zu finden und ist von essentieller Bedeutung bei der Aufrechterhaltung des Konzentrationsunterschiedes von Natrium bzw. Kalium zwischen Extra- und Intrazellulärraum. Natrium ist extrazellulär in einer ca. zehn mal höheren Konzentration als innerhalb der Zelle vorhanden, während das Verhältnis von Kalium zwischen innen und außen umgekehrt ist, intrazellulär ist die  $\text{K}^+$ - Konzentration ca. 20-40 mal höher als extrazellulär. Durch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ - ATPase wird gegen dieses Konzentrationsgefälle durch ATP-Verbrauch Natrium aus der Zelle heraus und Kalium in die Zelle hineingepumpt.

Für den Kaninchenösophagus, einem hinsichtlich histologischen Aufbau und der elektrophysiologischen Parameter  $I_{sc}$  und  $G_T$  der Pars proventricularis sehr ähnlichem Epithel, ist das Vorkommen einer in der basolateralen Zellmembran lokalisierten  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase nachgewiesen (CARNEY et al., 1981; LAYDEN et al., 1990).

Bei Zugabe von 1 mmol/l Ouabain zum Epithel der Pars proventricularis kommt es gegenüber dem unbehandelten Kontrollgewebe zu einer signifikanten Abnahme des Kurzschlußstromes. Der Kurzschlußstrom fällt auf einen Restwert von ca.  $0,1 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ . Das heißt, auch die Pars nonglandularis des Schweinemagens besitzt basolateral eine ouabainsensitive  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, die einen wesentlichen Anteil zum gemessenen Kurzschlußstrom beiträgt. Der Ionenstrom der Natrium-Kalium-Pumpe beträgt drei Natriumionen im Austausch gegen zwei Kaliumionen (SKOU, 1992), das heißt durch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase werden positive Ladungen aus der Zelle heraus nach serosal transportiert. Dieses Ergebnis bestätigt das, was auch schon die Ionenaustauschversuche gezeigt haben. Natrium ist wesentlich am gemessenen Kurzschlußstrom der Pars proventricularis beteiligt.

Sowohl bei gesunden als auch bei geschädigten Schleimhäuten der Pars proventricularis bleibt nach der Ouabainzugabe ein Reststrom meßbar, der bei beiden nahezu gleich groß ist, obwohl die Ausgangswerte für den  $I_{sc}$  vor der Hemmstoffzugabe bei den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich waren. Das deutet darauf hin, daß bei geschädigten Epithelien keine wesentlich neuen oder anderen Mechanismen gegenüber gesunden Epithelien bestehen, sondern es scheint vielmehr eine Veränderung der auch bei gesunden Epithelien vorhandenen Transportkapazitäten vorzuliegen. Dabei könnte es sich um eine bessere Auslastung der vorhandenen Transporterkapazitäten handeln und/oder aber auch um eine Erhöhung der Anzahl der für den Transport verantwortlichen Strukturen. Normalerweise gelangt bei Epithelien, die Natrium von mukosal nach serosal transportieren,  $\text{Na}^+$  über die apikale Membran in die Zelle und wird basolateral durch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase aus der Zelle gepumpt. Dabei stellt in der Regel der Natriumeinstrom an der apikalen Membran, der meist über Natriumkanäle oder einen Natrium-Protonenaustauscher ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher) erfolgt, den limitierenden Faktor dar. Beide in die Zelle gerichteten Wege für Natrium können durch Amilorid gehemmt werden.

##### Amilorid

Das kaliumsparende Diuretikum Amilorid findet in der elektro- und transportphysiologischen Forschung Anwendung zur Untersuchung des Natriumtransportes, da es sowohl hemmend auf die Natriumkanäle, als auch auf den  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher wirkt (BENOS, 1982). Bei Epithelien, die elektrogen Natrium von mukosal nach serosal transportieren, gelangt Natrium apikal entlang eines elektrochemischen Gradienten zwischen Extra- und Intrazellulärraum in die Zelle und wird basolateral durch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase aktiv aus der Zelle herausgepumpt. Dabei stellt, wie bereits oben erwähnt, in der Regel der Natriumeinstrom über die apikale Zellmembran den limitierenden Faktor für den Natriumtransport dar (SARIBAN-SOHRABI und BENOS, 1986).

Im allgemeinen geht man davon aus, daß Amilorid in einer mikromolaren Konzentration die Natriumkanäle der apikalen Zellmembran hemmt. Ein verringerter Natriumeinstrom in die Zelle führt zu einem verringerten, elektrogenen Natriumtransport und somit zu einer Abnahme des Kurzschlußstromes. Allerdings gibt es nicht nur den einen Natriumkanal, sondern es gibt verschiedene Natriumkanäle. Sie unterscheiden sich durch ihre Selektivität für Natrium gegenüber Kalium und einer unterschiedlichen Sensitivität gegenüber einer Hemmung durch Amilorid (BENOS et al., 1995).

Eine Amiloridwirkung auf Natriumkanäle ist dadurch gekennzeichnet, daß sie unmittelbar nach der Amiloridzugabe einsetzt, nach einem Entfernen des Amilorid aber wieder voll reversibel ist. BENOS (1982) ist der Ansicht, daß Natriumkanäle hauptsächlich bei dichten Epithelien zu finden sind, während durchlässigere Epithelien in der Regel einen  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher besitzen. In einer Konzentration ab 1 mmol entfaltet Amilorid seine hemmende Wirkung auf den  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher. Auch hier gibt es nicht *den*  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher, sondern es gibt verschiedene Typen, die sich hinsichtlich ihrer Lokalisation in bestimmten Zellen beziehungsweise Zellmembranbereichen

und ihrer Sensibilität gegenüber Amilorid unterscheiden (YUN et al., 1995).

Die am Epithel der Pars proventricularis eingesetzte Konzentration von 1 mmol/l Amilorid liegt in dem Bereich, in dem Amilorid auf Kanäle und  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher einwirkt. Bei den gesunden Epithelien der Pars nonglandularis des Schweinemagens führt eine Amiloridzugabe zu einer anfangs relativ zögerlichen Abnahme des Kurzschlußstromes. Das spräche dafür, daß keine amiloridsensitiven Natriumkanäle in der apikalen Membran gesunder Schleimhäute vorliegen. Man muß aber bedenken, daß es auch Natriumkanäle gibt (BENOS et al., 1995), die eine geringere Amiloridinsensitivität zeigen, und daß das mukosal zugegebene Amilorid erst durch die verhornten Epithelschichten durchdringen muß, um zu seinen Wirkungsort zu gelangen, was eine gegenüber einschichtigen Epithelien verzögerte Wirkung erklären würde.

Bei den geschädigten Epithelien ist der Effekt von Amilorid auf den Kurzschlußstrom viel auffallender und eindeutiger. Sofort nach der Zugabe fällt der  $I_{sc}$  innerhalb von wenigen Minuten stark ab. Paradoxerweise nimmt aber die Leitfähigkeit gleichzeitig zu, so daß die klassische Wirkung von Amilorid (Kanalblockierung  $\rightarrow$  Abnahme der  $G_T \rightarrow$  Abnahme des  $I_{sc}$ ) offensichtlich nicht vorliegt. Eine mögliche Erklärung für diesen widersprüchlichen Befund wäre, daß Amilorid hier einen apikalen  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher hemmt, was einen Anstieg der intrazellulären  $\text{H}^+$ -Ionen-Konzentration zur Folge hätte. Dies könnte zu Änderungen von apikalen und/oder basolateralen Leitfähigkeiten führen mit entsprechenden Auswirkungen auf den Kurzschlußstrom.

BERSCHNEIDER (1995) hat an Zellkulturen der Pars proventricularis des Schweinemagens amiloridsensitive Na-Kanäle nachgewiesen. Für isolierte Zellen der Schleimhaut des Kaninchenösophagus, einem Epithel das in vieler Hinsicht der Pars proventricularis ähnlich ist, ist ein amiloridsensitiver  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher nachgewiesen (LAYDEN et al., 1990).

Sowohl bei den gesunden Epithelien als auch bei den geschädigten bleibt nach der Amiloridzugabe ein Reststrom für  $I_{sc}$  meßbar, der bei den beiden Gruppen nicht deutlich unterschiedlich ist, obwohl auch hier bei den geschädigten Epithelien ein höherer Ausgangsstrom vor der Amiloridzugabe gemessen wurde. Diese Tatsache weist, wie schon die Ouabainversuche, darauf hin, daß bei den geschädigten Schleimhäuten nicht grundsätzlich andere Transportmechanismen zu dem Kurzschlußstrom führen, sondern vielmehr daß der elektrogene Natriumtransport bei geschädigten Epithelien gegenüber gesunden erhöht ist.

## Histamin

An der Schleimhaut der Pars proventricularis ist sowohl bei gesunden als auch bei geschädigten Epithelien eine Histaminwirkung zu beobachten. Histamin führt zu einer reversiblen Abnahme des gemessenen Kurzschlußstromes um ca. 30 bis 40 %. Dabei wird dieser Histamineffekt nicht über  $\text{H}_2$ -Rezeptoren vermittelt, da der  $\text{H}_2$ -Rezeptorenblocker Cimetidin keinen signifikanten Einfluß auf die Histaminwirkung hat.

Durch Erregung von  $\text{H}_2$ -Rezeptoren führt Histamin an den Parietalzellen des Magens zu einer Sekretion der Magensäure (SACHS, 1986; HASHIMOTO et al., 1992). Eine Histaminwirkung kann aber nicht nur über  $\text{H}_2$ -Rezeptoren vermittelt werden.

Es wurden auch  $\text{H}_1$ - und  $\text{H}_3$ -Rezeptoren für Histamin nachgewiesen (BADO et al., 1992; RANGACHARI, 1992; ISHIKAWA et al., 1993). Über  $\text{H}_3$ -Rezeptoren kann Histamin in einer negativen feed-back-Reaktion seine eigene Ausschüttung (HOLLANDE et al., 1993) regulieren. Eine Histaminwirkung auf  $\text{H}_1$ -Rezeptoren induziert an intestinalen Epithelien eine Nettosekretion von Chlorid und erhöht somit den meßbaren  $I_{sc}$  (RANGACHARI, 1992). Dabei wird diese Histaminwirkung in der Regel durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration an cAMP und/oder der intrazellulären Kalziumkonzentration vermittelt.

Der Mechanismus über den Histamin am Gewebe der Pars proventricularis zu einer vorübergehenden Erniedrigung des Kurzschlußstromes führt, ist unklar. Da Histamin aber in der drüsenhaltigen Magenschleimhaut zu einer Ausschüttung von Salzsäure und somit zu einer Erniedrigung des intraluminalen pH-Wertes im Schweinemagen führt, könnte die Funktion der Histaminwirkung auf die Pars proventricularis in einer Art Aktivierung von einem Schutzmechanismus vor Ansäuerung der Pars proventricularis handeln.

## 2.2 Transportphysiologische Eigenschaften

### a) Natriumtransport

#### Natriumtransport unter Kurzschlußstrombedingungen

Wie die Ionenaustausversuche und die Hemmstoffversuche mit Ouabain und Amilorid zeigten, hat Natrium einen wesentlichen Anteil am Kurzschlußstrom des Epithels der Pars proventricularis des Schweinemagens. In welchem Ausmaß Natrium wirklich zum Kurzschlußstrom beiträgt, wurde mittels Ionentransportversuchen untersucht. Dabei wurde, wie schon aus den vorherigen Versuchsergebnissen abgeleitet, ein Nettotransport für Natrium von mukosal nach serosal nachgewiesen. Dieser Nettotransport findet sowohl bei gesunden als auch geschädigten Epithelien statt. Auffallend ist dabei, daß der Nettonatriumtransport bei den gesunden Geweben ( $G_T \leq 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) signifikant vom gemessenen  $I_{sc}$  verschieden ist. Er beträgt mit  $0,12 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  nur knapp 50 % des Kurzschlußstromes. Das bedeutet, daß noch andere Ionen elektrogen transportiert werden müssen und somit zum Kurzschlußstrom beitragen. Ein Hinweis dafür, daß Chlorid und/oder

Bikarbonat am  $I_{sc}$  beteiligt sein könnten, ist die Tatsache, daß bei einem Fehlen dieser Ionen in der Inkubationspufferlösung der Kurzschlußstrom und der Nettonatriumtransport bei den gesunden Epithelien nicht mehr signifikant voneinander verschieden sind. Unklar ist jedoch, warum ein Ersatz dieser Ionen zu keiner deutlichen Änderung des meßbaren Kurzschlußstromes führte.

Bei den geschädigten Geweben besteht dieser Unterschied zwischen Kurzschlußstrom und Nettonatriumtransport nicht. Das würde aber bedeuten, daß es bei geschädigten Schleimhäuten nicht einfach nur zu einer Erhöhung der Leitfähigkeit kommt, sondern auch eine funktionelle Änderung der Transporteigenschaften gegenüber gesunden Epithelien stattfindet.

Die Hemmstoffuntersuchungen mit Ouabain und Amilorid haben gezeigt, daß bei geschädigten Epithelien der  $I_{sc}$  nach Zugabe dieser Hemmstoffe auf Werte abfiel, die sich nicht mehr wesentlich von Werten für den  $I_{sc}$  bei mit diesen Substanzen behandelten gesunden Geweben unterschieden. Bei gesunden Epithelien beträgt dieser Reststrom nahezu 50 % des gesamten Kurzschlußstromes, während bei geschädigten Epithelien der Natriumstrom höher ist und den Reststrom, dessen Ursache noch unklar ist, deutlich übersteigt. Das heißt der Anteil dieses Stromes "X" am gesamten Kurzschlußstrom ist bei geschädigten Epithelien nur ein geringer Prozentsatz, so daß er bei dem Vergleich der Natriumfluxraten und dem gemessenen Kurzschlußstrom kaum mehr ins Gewicht fällt, er also überdeckt werden könnte. Da aber dieser Reststrom bei geschädigten Epithelien noch etwa  $0,1 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  beträgt (siehe Ouabain und Amiloridversuche), die Differenz

zwischen  $J_{\text{net}}^{\text{Na}}$  und  $I_{sc}$  aber deutlich kleiner ist, könnte es aber auch sein, daß, während an der geschädigten Epithelzelle der Natriumtransport vermehrt abläuft, der Transporter für "X" reduziert oder ausgeschaltet ist und erst bei reduziertem Natriumtransport (nach Ouabain oder Amiloridzugabe) wieder aktiv ist.

Die unidirektionale Natriumtransportrate von serosal nach mukosal beträgt bei gesunden Epithelien im Durchschnitt  $0,11 \pm 0,02 \mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  (siehe [Ergebnisse 5.1, Tabelle 11](#), S. 78). Sie liegt damit in der Größenordnung, die ORLANDO et al. (1984) für den passiven Durchtritt von Natrium durch das Epithel des Kaninchenösophagus angeben. Diese Tatsache sowie die hohe, positive Korrelation

zwischen  $J_{\text{sm}}^{\text{Na}}$  und  $G_T$  deuten sehr stark auf einen parazellulären Weg für  $J_{\text{sm}}^{\text{Na}}$  hin.

### **Natriumtransport bei einer Variation der transepithelialen Potentialdifferenz**

Um den Natriumtransport genauer zu charakterisieren, wurde die transepitheliale Potentialdifferenz variiert und deren Einfluß auf den Natriumtransport gemessen. Setzt man die in diesem Fall bei einem Potential von -50 mV, +50 mV und Kurzschlußstrombedingungen (0 mV) gemessenen Werte für die unidirektionalen Fluxe in die Gleichung von FRIZZELL und SCHULTZ (1972) ein, lassen sich die unidirektionalen Fluxraten  $J_{\text{ms}}$  und  $J_{\text{sm}}$  in einen potentialunabhängigen Anteil, repräsentiert durch den Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse und in einen potentialabhängigen Anteil, dargestellt durch die Steigung der Geraden, zerlegen. Dabei ist der spannungsunabhängige oder auch elektroneutrale Transport auf jeden Fall transzellulär, während der spannungsabhängige, elektrogene Transport sowohl parazellulär als auch transzellulär erfolgen kann.

Im wesentlichen kommt es auf einen Vergleich der Steigungen der errechneten Geraden an. Bei Standardpufferlösung besteht bei gesunden und geschädigten Epithelien ein deutlicher Unterschied zwischen der Steigung des ms-Fluxes und der des sm-Fluxes. Für  $J_{\text{ms}}$  ist die Steigung ca. doppelt so hoch wie für  $J_{\text{sm}}$ . Geht man von einem ausschließlich parazellulären Weg für  $J_{\text{sm}}$  aus, so bedeutet das, daß der potentialabhängige Anteil des ms-Fluxes auch eine transzelluläre Komponente besitzt, also elektrogen Natrium von mukosal nach serosal durch die Zelle transportiert wird.

### **b) Mannittransport**

Für Mannit wird postuliert, daß es nur passiv und parazellulär durch die Zellzwischenräume diffundiert (DAWSON, 1977).

Bei den für Mannit gemessenen Fluxraten ergibt sich deutlich eine lineare Abhängigkeit zur Gewebeleitfähigkeit. Auch zwischen

Mannitflux und  $J_{\text{sm}}^{\text{Na}}$  besteht eine lineare Beziehung.

Geht man für beide Substanzen von einer passiven parazellulären Passage aus, müßten sie sich wie in einer wäßrigen Lösung gelöste Teilchen verhalten (DAWSON, 1977), so daß die Permeabilität folgendermaßen definiert werden kann:

$$P_i = \frac{f \cdot D_i}{\Delta x}$$

Dabei ist:

$P_i$  = die Permeabilität für eine Substanz i

$D_i$  = der Diffusionskoeffizient für i

x = die effektive Weglänge

f = fraktionelle Fläche für die Diffusion

Wenn Mannit und Natrium den gleichen Weg durch das Epithel nehmen, sollte die aus der linearen Regression errechnete Steigung ( $\lambda$ ) aus Natriumflux gegen Mannitflux dem aus folgender Formel errechneten Wert entsprechen:

$$\lambda = \frac{D_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]}{D_{\text{Man}} \cdot [\text{Man}]}$$

Setzt man die Diffusionskoeffizienten für Mannit und Natrium (DAWSON, 1977), sowie die verwendeten Konzentrationen beider Substanzen in diese Gleichung ein (Natrium 145,2 mmol/l, Mannit 1 mmol/l), so errechnet sich ein Wert von 139,2. Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt 131,6. Diese Werte zeigen eine relativ gute Übereinstimmung, was somit deutlich beweist, daß der Mannitflux

und der  $J_{sm}^{\text{Na}}$  durch das Epithel der Pars proventricularis passiv und parazellulär stattfinden.

### c) Chloridtransport

Für Chlorid war kein aktiver Transport durch das Epithel der Pars proventricularis nachweisbar, weder eine Sekretion noch eine Resorption. Die beiden unidirektionalen Fluxraten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Auch stehen die Chloridfluxe sowohl mit der Leitfähigkeit als auch mit dem Mannitflux in einer linearen Beziehung. Wendet man auf Chlorid (124,8 mmol/l) und Mannit dieselbe Gleichung an, wie auf Mannit und Natrium so erhält man eine errechnete Steigung für den Chloridflux gegen Mannitflux von 182,6. Die

Steigungen für die Regressionsgeraden der unidirektionalen Fluxe betragen 191,9 für  $J_{ms}^{\text{Cl}}$  und 179,3 für  $J_{sm}^{\text{Cl}}$ , sie stimmen also relativ gut mit dem errechneten Wert überein, so daß das Epithel der Pars proventricularis nur einen passiven und parazellulären Transportweg für Chlorid besitzt. Damit scheint erwiesen, daß Chlorid weder bei gesunden noch bei geschädigten Epithelien zum  $I_{sc}$  beiträgt.

Zusammenfassend läßt sich über die physiologischen Eigenschaften der Schleimhaut der Pars proventricularis sagen, daß gesunde und geschädigte Epithelien hinsichtlich ihrer elektro- und transportphysiologischen Eigenschaften viele Gemeinsamkeiten aufweisen, sie unterscheiden sich in einigen Punkten aber auch deutlich voneinander. So zeigen alle Epithelien einen Kurzschlußstrom, der im wesentlichen natriumabhängig ist. Dieser  $I_{sc}$  wird durch die Zugabe von Ouabain, Amilorid und Histamin vermindert. Die Gewebe transportieren Natrium von mukosal nach serosal, während kein aktiver Transport für Chlorid vorzuliegen scheint.

Die Untersuchungen haben eindeutig gezeigt, daß das gesunde Epithel als ein dichtes Epithel zu klassifizieren ist, dessen wesentliche Funktion darin besteht, als Barriere vor dem Eindringen schädigender Einflüsse zu schützen. Bei geschädigten Epithelien ist dagegen die Gewebeleitfähigkeit drastisch erhöht, so daß deren Barrierefunktion erheblich eingeschränkt ist. Außerdem zeigen sie eine im Vergleich zu gesunden Schleimhäuten gesteigerte Natriumtransportrate.

## 3. Untersuchungen zur Ätiologie des Magengeschwürs

### 3.1 Einfluß eines erniedrigten mukosalen pH-Wertes

Wie im Literaturteil beschrieben besteht im Schweinemagen normalerweise eine Schichtung der Ingesta, so daß unter physiologischen Umständen der pH-Wert in der Pars proventricularis des Schweinemagens nur knapp unterhalb des Neutralwertes liegt. Durch verschiedene Einflüsse, wie zum Beispiel Futterzusammensetzung und -vermahlungsgrad sowie Fütterungsmanagement, kann es aber dazu kommen, daß eine Schichtung des Mageninhaltes unterbleibt und statt dessen die gesamte Ingesta durchmischt ist. Unter diesen Umständen bestehen dann im Schweinemagen keine pH-Wert-Unterschiede zwischen den einzelnen Magenbezirken mehr, so daß auch die Pars proventricularis mit niedrigen pH-Werten in Kontakt kommt. Deshalb war es interessant zu untersuchen, ob sich eine Erniedrigung des mukosalen pH-Wertes auf das Epithel der Pars proventricularis auswirkt und ob hinsichtlich dieser Auswirkung Unterschiede zwischen geschädigten und gesunden Schleimhäuten bestehen. Die Untersuchungsergebnisse haben deutlich gezeigt, daß bei geschädigten Epithelien eine pH-Wert-Erniedrigung auf 2,0 in der mukosalen Pufferlösung zu einem Anstieg der Leitfähigkeit führt, während der gemessene Kurzschlußstrom drastisch absinkt und sogar negative Werte erreicht. Bei den gesunden Schleimhäuten war dagegen nur eine Veränderung im Verhalten der Leitfähigkeit signifikant ausgeprägt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von KÖRNER (1996). Auch KÖRNER (1996) fand, daß bei einer Erniedrigung des pH Wertes auf 2,1 sich im folgendem die  $G_T$  erhöht, wobei die Zugabe von Gallensäuren, Pepsin und flüchtigen Fettsäuren diese Wirkung der Säure verstärkt.

Während die drüsenhaltige Magenschleimhaut vor der hohen intraluminalen Protonenkonzentration durch Bikarbonatsekretion und einer gelartigen Muzinschicht geschützt ist (ENGEL et al., 1995), stellen bei verhornten Epithelien, wie Ösophagusschleimhaut oder Pars proventricularis, einzig die verhornten Zellschichten eine gewisse Schutzfunktion dar. Sie bilden ein Diffusionshindernis für  $H^+$ -Ionen,

welches aber bei Verhornungsstörungen dieser Zellen deutliche Lücken aufweist. Wie die histologischen Untersuchungen gezeigt haben, ist bei geschädigten Epithelien der Pars proventricularis diese Funktion der verhornten Zellen als Diffusionsbarriere deutlich eingeschränkt, da sich Risse zwischen den Schichten befinden. Bei geschädigten Epithelien können also Protonen viel leichter bis an die basale Zellschicht vordringen und dort auf die für die Barriere- und Transportfunktion wesentlichen Zellen ihre schädigende Wirkung ausüben.

Die Ergebnisse haben deutlich gezeigt, daß es bei niedrigem mukosalen pH-Wert zu einer Veränderung der Gewebeleitfähigkeit am Epithel der Pars proventricularis kommt. Bei geschädigten Schleimhäuten und gesunden, die in bikarbonatfreier Pufferlösung inkubiert wurden, ist ein Anstieg der Leitfähigkeit zu messen. Bei gesunden Schleimhäuten, die in bikarbonathaltiger Pufferlösung (Standardpuffer) inkubiert wurden, fällt bei einem mukosalen pH-Wert von 2,0 die Leitfähigkeitsverminderung signifikant niedriger aus als bei den Inkubationspufferlösungen deren pH-Wert bei 3,0 und höher lag.

Es stellt sich nun die Frage, ob diese zu beobachtende pH-Wert bedingte Leitfähigkeitsänderung hauptsächlich durch eine Erhöhung der parazellulären Leitfähigkeit  $G_p$  verursacht ist, oder aber auf einer veränderten zellulären Leitfähigkeit  $G_c$  beruht. Geht man davon aus, daß das Epithel der Pars proventricularis durchaus vergleichbar ist mit dem Ösophagusepithel des Kaninchens, so spricht sehr viel für eine Erhöhung der parazellulären Leitfähigkeit durch einen erniedrigten mukosalen pH-Wert und eine daraus folgende Schädigung des Gewebes durch über die basolaterale Zellmembran in die Zelle gelangte  $H^+$ -Ionen.

Jede Zelle ist darauf angewiesen, ihren intrazellulären pH in einem engen Bereich konstant zu halten und sich vor dessen Erhöhung oder Absenkung zu schützen. Der schädigende Effekt eines niedrigen extrazellulären pH-Wertes liegt also darin, daß er den intrazellulären pH so stark verändern kann, daß eine Gegenregulation durch zelleigene Mechanismen nicht mehr ausreicht. Bei einem extrazellulären pH-Wert von 2,0 besteht ein sehr hoher Gradient für Protonen zwischen Extra- und Intrazellulärraum. Die Zellmembran setzt  $H^+$ -Ionen einen Widerstand entgegen, der besonders an der apikalen Membran sehr hoch ist, während die basolaterale Membran für Protonen durchlässiger ist.

Am Epithel des Kaninchenösophagus sind schon zahlreiche Untersuchungen hinsichtlich der Auswirkung einer mukosalen pH-Wert Erniedrigung durchgeführt worden.

CARNEY et al. (1981) untersuchten eine Säureeinwirkung am Kaninchenösophagus in vivo. Dauerte die Säureexposition nur so lange an, daß das gemessene Potential um 50 % reduziert war, ließ sich bei der histologischen Untersuchung des behandelten Epithels lediglich eine Erweiterung der Zellzwischenräume beobachten. Nach dem Ende der Säureexposition war die Veränderung innerhalb von 10 Minuten wieder voll reversibel.

ORLANDO et al. (1981) beobachteten bei In-vitro-Untersuchungen von Säureeinwirkung auf den Ösophagus des Kaninchens im Frühstadium der Schädigung eine Verringerung des Gewebewiderstandes von 2180 auf  $673 \Omega \cdot \text{cm}^2$  (das entspricht Gewebeleitfähigkeiten von 0,46 bzw.  $1,49 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) und eine Zunahme der passiven Komponente des Natrium- und Mannittransportes. Als histologische Veränderungen konnten sie ebenfalls nur dilatierte Interzellulärräume finden. Beide schließen daraus auf eine Erhöhung der parazellulären Leitfähigkeit infolge der mukosalen Säureexposition. Aufgrund der Ähnlichkeit des Epithels der Pars proventricularis mit dem Kaninchenösophagus spricht vieles dafür, daß es auch hier zu einer Zunahme der parazellulären Leitfähigkeit infolge eines mukosalen pH-Wertes von 2,0 kommt.

TOBEY und ORLANDO (1991) zeigten, daß der Kaninchenösophagus sehr viel empfindlicher auf eine serosale Ansäuerung reagiert als auf eine mukosale. Sie schließen daraus, daß der schädigende Einfluß der  $H^+$ -Ionen über die basolaterale Membran auf die Zelle einwirkt. Das bedeutet, daß bei einem niedrigen mukosalen pH-Wert von 2,0 die Protonen nicht über die apikale Seite direkt auf die Zelle einwirken, sondern erst parazellulär auf die basolaterale Seite gelangen. Das erklärt, warum die geschädigten Epithelien der Pars proventricularis viel stärker auf eine mukosale pH-Wert-Erniedrigung reagieren. Die Transportversuche haben anhand der Mannitfluxe deutlich gezeigt, daß bei geschädigten Epithelien die parazelluläre Leitfähigkeit im Vergleich zu intakten Schleimhäuten erhöht ist. Bei niedrigem mukosalen pH besteht ein sehr großer chemischer Gradient für Protonen von mukosal nach serosal. Da bei den geschädigten Epithelien die parazelluläre Leitfähigkeit gegenüber gesunden Geweben der Pars proventricularis erhöht ist, können diese viel leichter durch das geschädigte Epithel diffundieren als bei gesundem und von der basolateralen Seite aus schädigen. KHALBUSS et al. (1995) wiesen am Kaninchenösophagus nach, daß die apikale Zellmembran für  $H^+$ -Ionen nur eine geringe Permeabilität aufweist, während die basolaterale Membran sehr leicht von  $H^+$  permeiert werden kann.

Für eine Schädigung durch  $H^+$  von der serosalen Seite aus spricht ebenfalls, daß, wenn im serosalen Puffer Bikarbonat enthalten war, die Abnahme des am Kaninchenösophagus gemessenen Potentials bei mukosaler Säureeinwirkung deutlich geringer ausfiel, als wenn im serosalen Puffer Bikarbonat fehlte (TOBEY et al., 1989). In der interzellulären Flüssigkeit ist normalerweise  $\text{HCO}_3^-$  vorhanden (SEIDLER et al., 1995), das als Puffer bei Eindringen von  $H^+$ -Ionen wirken kann.

Auch bei den eigenen Ergebnissen war bei den bikarbonatfreien Pufferlösungen die Auswirkung eines erniedrigten pH-Wertes größer als bei bikarbonathaltiger Pufferlösung. Das spricht ebenfalls für einen parazellulären Weg für  $H^+$ . Bei bikarbonathaltiger serosaler Pufferlösung kann diese einen Teil der  $H^+$ -Ionen im Interzellulärraum neutralisieren, während bei bikarbonatfreier Pufferlösung die Protonen ungehinderten Zugang zur basolateralen Zellmembran haben.

Über welchen Mechanismus  $H^+$ -Ionen zu einer Schädigung der Zellfunktion führen gibt es unterschiedliche Theorien. ORLANDO et al. (1984)

fanden bei einer leichten mukosalen Ansäuerung einen ansteigenden, amiloridsensitiven Nettonatriumtransport. Sie gehen davon aus, daß durch den  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher verstärkt Natrium in die Zelle gelangt und somit der Nettotransport von Natrium zunimmt. Bei längerdauernder Säureeinwirkung wird der  $\text{H}^+$ -Einstrom in die Zelle so groß, daß er die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase schädigt, so daß infolgedessen der Kurzschlußstrom sinkt. Für LAYDEN et al. (1990) führt eine intrazelluläre Ansäuerung zu einer Schädigung der Zelle. Sie beobachteten mit ansteigender Konzentration von  $\text{H}^+$  eine Hemmung der natriumabhängigen Alkalisierung, das heißt des amiloridsensitiven Natrium-Protonenaustauschers. Dafür kommen zwei Wege in Frage, entweder bindet  $\text{H}^+$  kompetitiv an den Na-Bindungsstellen oder aber die Aktivität des  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauschers ist durch einen verminderten Auswärtsgradienten für  $\text{H}^+$  vermindert. LAYDEN et al. (1992) wiesen an Ösophaguszellen neben einem Natrium-Protonen-Austauscher zur Regulierung des intrazellulären pH-Wertes auch einen

natriumabhängigen  $\text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$ -Transport nach. TOBEY und ORLANDO (1991) zeigten, daß bei Hemmung der basolateralen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase durch Ouabain keine Zellschwellung erfolgt und schließen daraus, daß  $\text{H}^+$  nicht zu einer Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase führt, sondern über einen anderen Mechanismus die Zelle schädigt, da bei chloridfreier serosaler Pufferlösung, beziehungsweise Zugabe von SITS (ein Hemmstoff des  $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ -Austauschers, CABANTCHIK und GREGER, 1992) eine Zellschwellung bei niedrigem pH-Wert unterbleibt. Deshalb gehen sie davon aus, daß der Bikarbonat-Chloridaustauscher durch  $\text{H}^+$  beeinflusst wird und eine wesentliche Rolle beim Mechanismus, der zur Zellschädigung führt, spielt.

Fest steht jedenfalls, daß Protonen in die Zellen des Gewebes von der basolateralen Seite her gelangen, nachdem sie auf parazellulärem Wege das Gewebe durchquert haben.

Bei den gesunden Epithelien der Pars proventricularis ist eine Auswirkung des niedrigen mukosalen pH-Wertes auf die Leitfähigkeit meßbar, aber keine deutliche Wirkung auf den gemessenen Kurzschlußstrom. Bei den gesunden Geweben ist die Gewebeleitfähigkeit, auch wenn sich  $G_T$  bei bikarbonathaltiger Pufferlösung leicht erhöht, immer noch deutlich unter  $1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ , der Widerstand also immer noch über  $1000 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , so daß davon auszugehen ist, daß nur wenige  $\text{H}^+$ -Ionen dieses dichte Gewebe auf parazellulärem Weg überwinden können, also auf der für  $\text{H}^+$  empfindlichen Epithelseite ankommen. Anders verhält es sich bei den geschädigten Epithelien. Ihre Leitfähigkeit ist mit über  $5 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  deutlich höher.  $\text{H}^+$  kann daher sehr leicht auf die basolaterale Epithelseite diffundieren. Die basolaterale Membran scheint für Protonen kein großes Diffusionshindernis darzustellen, so daß  $\text{H}^+$  in das Zellinnere gelangt und die Zelle durch eine Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes schädigt.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß das Epithel der Pars proventricularis einer pH-Wert Erniedrigung auf pH 3,0 sehr gut standhält, bei pH-Werten, die darunter liegen, treten aber deutliche Veränderungen auf. Dabei geht der schädigende Einfluß durch die Protonen nach einer parazellulären Diffusion von einem Eindringen durch die basolaterale Zellmembran aus, während die apikale Zellmembran nahezu undurchdringlich für  $\text{H}^+$ -Ionen zu sein scheint. Daher auch die sofortige Auswirkung bei den vorgeschädigten Epithelien, deren erhöhte parazelluläre Leitfähigkeit den Protonen einen raschen Übertritt auf die serosale Gewebeseite ermöglicht. Das zeigt aber auch nochmals deutlich, daß geschädigte Schleimhaut kaum mehr in der Lage ist, ihre Funktion als Schutzbarriere gegen das Eindringen von schädigenden Substanzen zu erfüllen, und daß somit auch niedrige pH-Werte, die die Funktionen der intakten Schleimhaut nur wenig beeinträchtigen, zu einer weiteren Zerstörung führen können.

### 3.2 Einfluß der Haltungsbedingungen

Bei den allgemeinen elektrophysiologischen Messungen fiel auf, daß die gesunden Mägen von Zuchtsauen stammten, die auf Stroh gehalten wurden, während die geschädigten Mägen von auf Spaltenboden aufgestellten Mastschweinen stammten. Aus der Literatur geht hervor, daß mit dem Aufkommen der Intensivtierhaltung, insbesondere bei der einstreulosen Haltungsform, ein Auftreten von Magengeschwüren beim Schwein überhaupt erst regelmäßig und in größerer Anzahl beobachtet wird (O'CONNOR, 1958; THOONEN und HOORENS, 1963; O'BRIAN, 1992).

Daher war es interessant zu untersuchen, ob sich die Haltungsbedingungen, einstreulos oder mit Stroheinstreuung, auf die Magengesundheit der Schweine auswirken; ob allein die Tatsache, daß die Tiere die Möglichkeit haben, Stroh aufzunehmen, dazu beiträgt, die Bildung von Magengeschwüren zu verhindern oder zumindestens abzumildern.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde eine Gruppe Schweine in mit Stroh eingestreuten Buchten aufgestellt, eine andere in einstreulosen Mastboxen.

Beide Tiergruppen erhielten die dem Alter entsprechende, gleich zusammengesetzte und gleich behandelte Futterration; denn in der Literatur wird von zahlreichen Autoren die Zusammensetzung der Futterration (REESE et al., 1966a und 1966b; GAMBLE et al., 1967; RIKER et al., 1967a; REIMANN et al., 1968; KOWALCZYK, 1969) sowie die Beschaffenheit des Futters wie Vermahlungsgrad des Mehls (WALZL, 1964; MAHAN et al., 1966; LAWRENCE, 1972; EHRENSPERGER et al., 1976; KIRCHGESSNER et al., 1985; WONDRA et al., 1995) oder Pelletierung (CHAMBERLAIN et al., 1967; GAMBLE et al., 1967; FLATLANDSMO und SLAGSVOLD, 1971; DOBSON et al., 1978) als ulzerogen diskutiert.

Die elektrophysiologischen Messungen sowie die histologische Untersuchung zeigten eindeutig, daß die Schweine, die auf Stroh gehalten wurden, keine Schäden der Schleimhaut der Pars proventricularis aufwiesen, die Gewebeleitfähigkeit betrug  $0,54 \pm 0,04 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ . Dagegen wiesen die einstreulos aufgestellten Tiere deutliche Schleimhautschäden auf, die  $G_T$  war mit  $5,12 \pm 1,85 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  nahezu um den Faktor

zehn erhöht.

Dieser Unterschied ist im wesentlichen dem Vorhandensein bzw. Fehlen des Stroh zuschreiben, denn beide Gruppen hatten, von diesem Punkt abgesehen, gleiche Bedingungen hinsichtlich Gruppengröße und Fütterungsmanagement. Auch der Weg zum Schlachtraum war für alle Tiere kurz und mit nur geringem Stress verbunden, sie wurden dort innerhalb kurzer Zeit geschlachtet. Die von CHAMBERLAIN et al. (1967) und WESOŁOSKI et al. (1975) gemachten Beobachtungen, daß sich durch Fasten und langes Warten vor der Schlachtung die Schleimhaut der Pars proventricularis verändert, waren daher für die Versuchstiere bedeutungslos.

Im Gegensatz zu den einstreulos gehaltenen Schweinen, hatten die auf Stroh gehaltenen Tiere die Gelegenheit, zwischen den Fütterungszeiten am Stroh zu knabbern und sich so zu beschäftigen und abzureagieren. Neben diesem Aspekt der Beschäftigung bedeutete es aber auch die Aufnahme eines Futtermittels mit deutlicher Struktur. Daß sie diese Möglichkeit nutzten, zeigte sich sehr deutlich am Mageninhalt der Schweine nach der Schlachtung. Der Mageninhalt dieser Tiere war im Gegensatz zu dem der einstreulos gehaltenen Schweine deutlich weniger flüssig und enthielt noch strukturierte Bestandteile, während der Magen der anderen Tiere nur mit stark sauer riechender, häufig grün gefärbter Flüssigkeit gefüllt war. Dies bestätigt die Angaben aus der Literatur, wonach fein vermahlene Futter den Magen schneller wieder verläßt als gröber strukturiertes, der Mageninhalt flüssiger ist, und es zu einer stärkeren Durchmischung bei fehlender Schichtung des Mageninhaltes kommt (REIMANN et al., 1968; GREGORY et al., 1990). Von MAXWELL et al. (1970 und 1972) wird beschrieben, daß bei flüssigerem Mageninhalt die Schichtung im Magen verlorengiht. Der normalerweise vorhandene pH-Gradient zwischen Mageneingang, Fundus und Pylorusbereich, und die unterschiedlich ausgeprägte Pepsinaktivität fehlt dann, so daß auch die Pars proventricularis mit dem sauren pH und Pepsin in Kontakt kommt. Dies deutet darauf hin, daß pH-Einflüsse maßgeblich an der Entstehung der Magengeschwüre beteiligt sind. Die Schutzwirkung von Stroh beruht im wesentlichen also darauf, daß es durch seine Struktur zur Schichtung des Mageninhaltes beiträgt. Außerdem wird durch den Kauvorgang der Speichelfluß angeregt. Dieses erhöhte Speichelvolumen kann im Magen seine Pufferkapazität gegen die Magensäure entfalten.

Aufgrund der Versuchsergebnisse ist es eindeutig erwiesen, daß die Haltung auf Stroh bezüglich Gesundheit und Wohlbefinden des Tieres der einstreulosen Haltung vorzuziehen ist.

Von weiterem Interesse war aber auch die Untersuchung der Zeiträume, innerhalb deren die Schleimhautveränderungen und Schädigungen entstehen oder wieder abheilen.

Von CRANWELL et al. (1986) wird beschrieben, daß bei Absatzferkeln schon elf Tage nach dem Absatztermin nur noch 9 % der Tiere unveränderte Schleimhäute der Pars proventricularis haben. CHAMBERLAIN et al. (1967) und WESOŁOSKI et al. (1975) berichten, daß bei Schweinen Veränderungen wie Hyper- und Parakeratose deutlich häufiger und stärker ausgeprägt auftreten, je länger die Tiere vor der Schlachtung fasten mußten. KIECKHÖFER (1994) fand mittels gastro skopischer Untersuchungen ab der zweiten Woche nach Einsatz eines mehliges Futters eine graduelle Zunahme der Veränderungen der Pars proventricularis.

Die eigenen Untersuchungsergebnisse zeigen deutlich, daß bereits innerhalb einer einzigen Woche nach der Umstallung auf eine einstreulose Haltungsform die Gewebeleitfähigkeit auf  $5,94 \pm 1,43 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  ansteigt, also bereits eine massive Schädigung der Schleimhaut der Pars proventricularis eintritt. Dabei war das Umstall selbst für die Tiere relativ stressfrei, da die Gruppen nicht neu zusammengesetzt wurden und auch der Transportweg nur kurz war. Die Schäden nehmen innerhalb der nächsten zwei Wochen sogar noch zu, und, obwohl die Leitfähigkeit nicht signifikant gegenüber dem Wert nach der ersten Woche anstieg, werden bei der histologischen Untersuchung Erosionen und Ulzerationen deutlich. Wenn nach einer Woche die Schädigung bereits so deutlich ausgeprägt ist, muß man davon ausgehen, daß die ersten Veränderungen an der Pars proventricularis bereits in noch kürzerer Zeit auftreten.

Dagegen dauert der umgekehrte Prozeß, das heißt die Rückbildung und Abheilung, deutlich länger. Nach Umstellung auf weniger ulzerogenes Futter, Zufütterung von Kleien oder Weidegang wird eine Normalisierung der Schleimhaut innerhalb von mehreren Wochen beobachtet. KIECKHÖFER (1994) berichtet, daß es bei vierwöchiger Fütterung von grob vermahlenem Futter und Stroheinstreuung zu einer deutlichen Rückbildung der Läsionen kommt. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der eigenen Versuche, denn nach vier Wochen war die Gewebeleitfähigkeit mit  $0,57 \pm 0,11 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  wieder auf dem für Tiere bei Stroheinstreuung bestimmten Niveau.

Allein die Haltungsbedingungen können sich also sowohl positiv als auch negativ auf die Schleimhautgesundheit der Pars proventricularis auswirken. Dabei entwickelt sich eine Schädigung der Schleimhaut sehr schnell bei einstreuloser Aufstallung. Diese Veränderungen können aber bei Verbesserung der Haltungsbedingungen wieder ausheilen, allerdings ist für diesen Prozeß eine weitaus längere Zeitspanne als für die Entstehung der Schädigungen zu veranschlagen.

Die Untersuchungen bezüglich der Haltungsbedingungen haben eindeutig gezeigt, daß bei ein streuloser Haltung, im Gegensatz zu einer einstreuhaltigen, und dem heute üblichen Fütterungsregime bei Mastschweinen Läsionen und Ulzera in der Pars proventricularis auftreten. Da Menschen, die an Refluxösophagitis und Magengeschwüren leiden, dies als sehr unangenehm und schmerzhaft empfinden, kann man davon ausgehen, daß auch bei den betroffenen Schweinen das Wohlbefinden eingeschränkt ist. Es stellt sich daher die Frage, ob hier nicht ein Verstoß gegen §1 des Tierschutzgesetzes (1993) - "Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen." - vorliegt. Wenn man diese Frage bejaht, bedeutet das, daß weder das Gesetz zum Schutz von Tieren in landwirtschaftlichen Tierhaltungen (1978) noch die Verordnung zum Schutz von Schweinen in Stallhaltung (1994) einen ausreichenden Schutz für Schweine garantieren. Die Schweinehaltungsverordnung sieht zwar vor, daß einstreulos gehaltene Tiere täglich mindestens eine Stunde die Möglichkeit haben sollen, sich mit Stroh, Rauhfutter oder anderen geeigneten Gegenständen zu beschäftigen (§2a, 3.); dies scheint aber nicht ausreichend, um die Entstehung von Schleimhautschäden zu verhindern. Daher sollte man eventuell darüber nachdenken, ob die

einstreulose Haltung für Schweine aus Gründen des Tierschutzes nicht mit weitergehenden Auflagen verbunden oder aber gänzlich abgeschafft werden sollte.

Das Ziel dieses Teils der Arbeit war zu prüfen, ob es möglich ist, durch In-vitro-Untersuchungen Aussagen bezüglich der Ätiologie der Magengeschwüre des Schweines zu treffen. Die Ergebnisse zeigen, daß ein niedriger pH-Wert allein nur begrenzte Auswirkungen auf intaktes Epithel hat, jedoch bei vorgeschädigter Schleimhaut zu einer massiven Schädigung führt. Ein niedriger pH-Wert scheint daher kaum die alleinige Ursache für Magengeschwüre zu sein. QUEIROZ et al. (1996) vermuten, daß *Helicobacter heilmannii* eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Magengeschwüren spielt, indem dieser Keim zu einer gastrininduziert erhöhten Säuresekretion führt. In der hier vorliegenden Arbeit wurden keine bakteriologischen Bestimmungen durchgeführt, so daß hier keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob die Schweine mit *Helicobacter heilmannii* infiziert waren oder ob dieser Keim bei veränderten Mägen häufiger anzutreffen war als bei gesunden. Die eigenen Ergebnisse sowie die Befunde aus der Literatur sprechen dafür, daß viele Einflüsse zu den Schädigungen der Pars proventricularis führen. Mittels In-vitro-Untersuchungen läßt es sich aber in Zukunft genauer klären, welche Bedeutung den einzelnen Faktoren bei der Entstehung der Magenschleimhautveränderungen zukommt.

---

#### 4. Schlußfolgerungen

Die vorliegenden Untersuchungen verfolgten primär das Ziel, in vitro zu prüfen, ob die Veränderungen der Pars proventricularis, die bei der Pathogenese der Ulzera auftreten, mit der verwendeten Methode zu erfassen sind und ob Aussagen in Hinsicht auf die Funktion des Epithels möglich sind.

Es besteht kein Zweifel, daß das isolierte Epithel der Pars proventricularis für In-vitro-Untersuchungen mit der Ussing-Kammer-Methode ohne Einschränkungen geeignet ist. Die Präparation ist einfach und die Überlebensfähigkeit der Schleimhaut nach der Isolierung mit über sechs Stunden erstaunlich lang. Die bisher gewonnenen Ergebnisse im Hinblick auf vorliegende Transportfunktionen sind noch unzureichend und zum Teil widersprüchlich. Kein Zweifel besteht, daß das Epithel Natrium in geringem Umfang elektrogen transportiert. Das gesunde Epithel der Pars proventricularis ist als dichtes Epithel zu klassifizieren und erfüllt damit mit Sicherheit seine Funktion als Barriere.

Interessant sind die Befunde, die in Hinsicht auf eine mögliche Pathogenese der Magenulzera ermittelt wurden. Veränderungen der Leitfähigkeit lassen sich leicht ermitteln. Die Hinweise auf erhöhte Transportraten für Mannit lassen ohne Zweifel die Schlußfolgerung zu, daß krankhaftes Gewebe der Pars proventricularis mit dem Anstieg der Gewebeleitfähigkeit in zunehmendem Maße die Passage von Substanzen durch den parazellulären Passageweg zuläßt, d.h., daß das Epithel seine Barrierefunktion verliert.

Von großer Wichtigkeit sind die Ergebnisse über die Beschaffenheit des Epithels in Abhängigkeit von den Haltungsbedingungen. Diese Resultate bestätigen vorhandene Literaturbefunde, darüber hinaus zeigen sie Zusammenhänge auf und daß die verwendete Methode geeignet ist, Veränderungen an der Pars proventricularis zu erfassen. Es ist erwiesen, daß In-vitro-Untersuchungen anwendbar sind, um mögliche pathogene Faktoren nachzuweisen. Der Versuchsansatz, bei dem der mukosale pH-Wert erniedrigt wurde, bestätigt diese Schlußfolgerung.

---

#### VI. ZUSAMMENFASSUNG

Im Bereich der Pars proventricularis des Schweinemagens bilden sich sehr oft Schleimhaut-veränderungen und Magengeschwüre. Diese beeinträchtigen die Leistungsfähigkeit der Tiere negativ und können sogar zu Todesfällen führen. Trotz einer Vielzahl von Untersuchungen ist über die physiologischen Eigenschaften der Pars proventricularis noch wenig bekannt und auch die genaue Pathogenese dieser Veränderungen ist noch unklar.

Daher war es das Ziel dieser Arbeit, die funktionellen Eigenschaften der Pars proventricularis näher zu charakterisieren und zu prüfen, ob es mittels In-vitro-Untersuchungen möglich ist, Aussagen über ätiologische Einflüsse zu treffen.

An isolierten Epithelien von Schlachtschweinen wurden mit Hilfe der Ussing-Kammer-Methode elektrophysiologische und transportphysiologische Parameter bestimmt, dabei wurden folgende Ergebnisse beobachtet:

- Gesunde und geschädigte Epithelien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer elektrophysiologischen Parameter. Das gesunde Gewebe der Pars proventricularis hat eine Gewebeleitfähigkeit  $G_T < 1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$  und ist als ein dichtes Epithel zu klassifizieren. Bei geschädigten Epithelien sind  $I_{sc}$  und  $G_T$  deutlich erhöht.
- Bei geschädigten und gesunden Schleimhäuten ist ein positiver Kurzschlußstrom meßbar, der im wesentlichen von Natrium bedingt ist.
- Durch Zugabe von Ouabain, Amilorid und Histamin wird der Kurzschlußstrom erniedrigt.
- Gesunde und geschädigte Epithelien zeigen eine Nettoresorption von Natrium, sie ist bei den geschädigten Epithelien erhöht.

- $J_{sm}^{Na}$ , Chlorid und Mannit passieren das Gewebe parazellulär und passiv, es besteht kein Nettotransport von Chlorid.
- Bei geschädigten Epithelien ist die Leitfähigkeitssteigerung hauptsächlich durch eine erhöhte parazelluläre Leitfähigkeit bedingt. Diese Gewebe sind durchlässiger und daher nur noch eingeschränkt in der Lage, ihre Barrierefunktion auszuüben.
- Mukosale pH-Werte von 2,0 beeinträchtigen die Funktion von gesunden Epithelien kaum, während veränderte Schleimhäute massiv geschädigt werden.
- Bei einsteuloser Haltungsform treten bereits innerhalb weniger Tage nach der Umstallung massive Schleimhautschädigungen an der Pars proventricularis auf, die bei Haltung auf Stroh nicht vorkommen.

Die Ergebnisse haben gezeigt, daß es möglich ist, In-vitro-Untersuchungen hinsichtlich der Ätiologie der Magengeschwüre des Schweines durchzuführen, da sich gesunde von geschädigten Epithelien sehr gut unterscheiden lassen.

Die Versuche haben auch gezeigt, daß bei einsteuloser Haltungsform Schädigungen in der Pars proventricularis auftreten. Zwar vermindert dies die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit der Schweine nicht unbedingt, die Läsionen der Schleimhaut könnten aber zu einer Beeinträchtigung von Gesundheit und Wohlbefinden der betroffenen Tiere führen. Es stellt sich daher die Frage, ob diese Form der Schweinehaltung nicht modifiziert oder mit gewissen Auflagen verbunden werden sollte.

## SUMMARY

### **In vitro studies on isolated epithelium of pig pars proventricularis**

The pars proventricularis is a region at the entrance of pig stomach, with a keratinized stratified squamous epithelium. In this proximal part of the stomach pathological alterations and ulcers are found often. They impair the fitness of affected animals negatively and possibly can lead to death of the pigs.

Due to very few publications little is known about the physiological functions of this epithelium and the pathogenesis of the lesions is still obscure.

Therefore, the aim of this study was to characterize the physiological functions of this tissue and to examine whether it is practicable to use an in vitro method to study possible etiological mechanisms.

Isolated epithelia of slaughtered pigs were used to determine electrophysiological and transportphysiological parameters with the Ussing-chamber technique.

The following results were obtained:

- Healthy and pathologically affected epithelia differ with regard to the electrophysiological parameters. The conductance ( $G_T$ ) of intact tissues amounts to less than  $1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ . Consequently this epithelium has to be classified as tight. The short circuit current ( $I_{sc}$ ) and the  $G_T$  of the affected tissues are considerably increased.
- Healthy as well as damaged epithelia show a positive short circuit current which is mainly based on the transport of sodium.
- Both, healthy and affected epithelia show a net absorption of sodium. The sodium transport of damaged epithelia is increased.
- The addition of ouabain, amiloride and histamine reduces the  $I_{sc}$ .
- The transport of Cl, mannitol and  $J_{sm}^{Na}$  through the epithelium occurs on a passive and presumably on a paracellular route. There exists no net transport of chloride.
- The increased conductance of damaged epithelium is mainly based on enhanced paracellular conductance. This epithelium becomes more leaky. Consequently, its barrier function is reduced.
- A mucosal pH of 2.0 hardly influences the function of normal epithelium, whereas the electro-physiological parameters of affected epithelium are deteriorated immensely.
- When kept in housing conditions with straw pigs have a normal epithelium with a low  $G_T$ . Housing conditions without straw cause serious lesions of the epithelium within a few days.

The results clearly showed that *in vitro* investigations can contribute to the knowledge about the etiology of pig gastric ulcer. It is easy to distinguish between healthy and damaged epithelia.

The studies demonstrated that husbandry conditions without straw may lead to serious damages in the pars proventricularis of pigs. Although the growth rates of pigs are not inevitably reduced the lesions of the epithelium impair the well-being and health of affected animals. Therefore housing conditions of pigs without straw should be discussed as a matter of animal welfare.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

ALLEN, M. M. und J. D. J. HARDING (1962):

Experimental copper poisoning in pigs.

Vet. Rec. **74**, 173-179

AOU, S. J., J. Y. MA, T. HORI, N. TASHIRO (1994):

Hypothalamic linkage in stress-induced hypocalcemia, gastric damage and emotional behavior in rats.

Am. J. Physiol. **267**, R38-R43

ARGENZIO, R. A. und M. SOUTHWORTH (1975):

Sites of organic acid production and absorption in gastrointestinal tract of the pig.

Am. J. Physiol. **228**, 454-460

ARGENZIO, R. A. und J. EISEMANN (1996):

Mechanisms of acid injury in porcine gastroesophageal mucosa.

Am. J. Vet. Res. **57**, 564-573

BACH KNUDSEN, K. E., B. BORGJENSEN, J. O. ANDERSEN, I. HANSEN (1991):

Gastrointestinal implications in pigs of wheat and oat fractions.

2. Microbial activity in the gastrointestinal tract.

Brit. J. Nutr. **65**, 233-248

BADO, A., L. MOIZO, J.-P. LAIGNEAU, M. J. M. LEWIN (1992):

Pharmacological characterization of histamine H<sub>3</sub> receptors in isolated rabbit gastric glands.

Am. J. Physiol. **262**, G56-G61

BAKER, E. D. und L. P. CADMAN (1963):

Candidiasis in pigs in Northwestern Wisconsin.

J. Am. Vet. Med. Ass. **142**, 763-767

BENOS, D. J. (1982):

Amiloride: a molecular probe of sodium transport in tissues and cells.

Am. J. Physiol. **242**, C131-C145

BENOS, D. J., M. S. AWAYDA, I. I. ISMAILOV, J. P. JOHNSON (1995):

Structure and function of amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> channels.

J. Memb. Biol. **143**, 1-18

BERGANN, T. (1991):

Isolierung helikaler, campylobacterähnlicher Keime aus Schweinemägen.

Mh. Vet.-Med. **46**, 649-651

BERRUECOS, J. M. und O. W. ROBISON (1972):

Inheritance of gastric ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **35**, 20-24

BERSCHNEIDER, H. M. (1995):

Development of a cultured cell model for the study of porcine gastric ulcers.

IXth International conference on production diseases in farm animals, 43

FU Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin

BHASKAR, K. R., D. GONG, R. BANSIL, S. PAJEVIC, J. A. HAMILTON, B. S. TURNER, J. T. LAMONT (1991):

Profound increase in viscosity and aggregation of pig gastric mucin at low pH.

Am. J. Physiol. **261**, G827-G832

BICKNELL, E.J., R. A. BROOKS, J. A. OSBURN, C. K. WHITEHAIR (1967):

Extrahepatic biliary obstruction and gastric ulcers in pigs.

Am. J. Vet. Res. **28**, 943-950

BIVIN, W. S., C. L. DEBARROS, S. S. DEBARROS, M. N. DOSANTOS (1974):

Gastric ulcers in Brazilian swine.

J. Am. Vet. Med. Ass. **164**, 405-407

BJÖRKLUND, N.-E. und A. PETTERSSON (1976):

The effect of grassmeal and alfalfa meal on daily gain, thickness of backfat and on the esophagogastric region in bacon pigs.

Nord. Vet.-Med. **28**, 33-39

BLACKSHAW, J. K. und W. R. KELLY (1980):  
Effects of gastric ulceration on growth rate of intensively reared pigs.  
Vet. Rec., **106**, 52 - 54

BLUM, A. L. (1996):  
Helicobacter pylori and peptic ulcer disease.  
Scand. J. Gastroenterol. **31**, 24-27

BÖTTGER, G. (1973):  
Qualitative und quantitative Agargelelektrophorese von proteolytischen Fraktionen in Magenschleimhautextrakten vom Schwein.  
Diss., Tierärztl. Hochschule, Hannover

BUNTAIN, D. (1961):  
Death in pigs on a high copper diet.  
Vet. Rec. **73**, 707-713

CABANTCHIK, Z. I. und R. GREGER (1992):  
Chemical probes for anion transporters of mammalian cell membranes.  
Am. J. Physiol. **262**, C803-C827

CARNEY, C. N., R. C. ORLANDO, D. W. POWELL, M. M. DOTSON (1981):  
Morphologic alterations in early acid-induced epithelial injury of the rabbit esophagus.  
Lab. Invest. **45**, 198-208

CHAMBERLAIN, C. C., G. M. MERRIMAN, E. R. LIDVALL (1965):  
Effect of physical composition of ration on the incidence of ulcers in swine.  
J. Anim. Sci. **24**, 876-877

CHAMBERLAIN, C. C., G. M. MERRIMAN, E. R. LIDVALL, C. T. GAMBLE (1967):  
Effects of feed processing method and diet form on the incidence of esophagogastric ulcers in swine.  
J. Anim. Sci. **26**, 72-75

CHRISTIAN, L. L. und K. LUNDSTROM (1992):  
Porcine stress syndrome.  
in: Diseases of swine, 7. Auflage, 763-771  
Editoren: A. D. Leman, B. Straw, S. D'Allaire, W. L. Mengeling, D. J. Taylor  
Iowa State University Press, Ames, Iowa, U.S.A.

CLEMENS, E. T., C. E. STEVENS, M. SOUTHWORTH (1975):  
Sites of organic acid production and pattern of digesta movement in the gastrointestinal tract of swine.  
J. Nutr. **105**, 759-768

CONWAY, P. L. (1994):  
Function and regulation of the gastrointestinal microbiota of the pig.  
Proceedings, EAAP **80**, 231-240

CRABO, B., N.-E. BJÖRKLUND, A. SIMONSSON (1973):  
Hematological and blood chemical data in pigs fed on fine, medium and coarse ground dry grain.  
Acta Vet. Scand. **14**, 263-271

CRANWELL, P. D., D. E. NOAKES, K. J. HILL (1976):  
Gastric secretion and fermentation in the suckling pig.  
Brit. J. Nutr. **36**, 71-86

CRANWELL, P. D. (1985):  
The development of acid and pepsin (EC 3.4.23.1) secretory capacity in the pig; the effects of age and weaning.  
Brit. J. Nutr. **54**, 305-320

CRANWELL, P.D., K. D. CHANDLER, C. J. CAIN, D. J. MCGILLIVERY, D. P. HENNESSY (1986):  
Changes to the pars oesophagea in pigs before and after weaning onto a dry diet.  
Proc. Nutr. Soc. **45**, 81A

CURTIN, T. M., G. D. GOETSCH, R. HOLLANDBECK (1963):  
Clinical and pathologic characterization of esophagogastric ulcers in swine.  
J. Am. Vet. Med. Ass. **143**, 854-860

- DANNENBERG, H.-D. (1990):  
Schwein haben - Historisches und Histörchen vom Schwein.  
Gustav Fischer Verlag, Jena
- DAWSON, D. C. (1977):  
Na and Cl transport across the isolated turtle colon: Parallel pathways for transmural ion movement.  
*J. Membr. Biol.* **37**, 213-233
- DIXON, M. F. (1994):  
Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection.  
*Scand. J. Gastroenterol.* **29**, Suppl. 201, 7-10
- DIXON, J., N. JORDAN, J. P. PEARSON, A. ALLAN (1996):  
Absence of an adherent mucus gel layer in pig and rat oesophagus.  
*J. Physiol.* **495**, 105 P
- DOBSON, K. J. (1967):  
Failure of selenium and vitamin E to prevent gastric ulceration in pigs.  
*Aust. Vet. J.* **43**, 219
- DOBSON, D. J., R. L. DAVIES, C. F. CARGILL (1978):  
Ulceration of the pars oesophagia in pigs.  
*Aust. Vet. J.* **54**, 601-602
- DÖRGES, F. (1994):  
Endoskopischer Nachweis von Magenläsionen beim Pferd und Untersuchungen zu deren Ätiopathogenese.  
Diss., Tierärztl. Hochschule, Hannover
- DRAGSTEDT, L. R. (1969):  
Peptic ulcer. An abnormality in gastric secretion.  
*Am. J. Surg.* **117**, 143-156
- DRAGSTEDT, L. R. (1978):  
The pathogenesis of duodenal and gastric ulcers.  
*Am. J. Surg.* **136**, 286-301
- EASTWOOD, G. L., C. AVUNDUK, G. F. QUIMBY (1993):  
Nicotine has no effect on rat gastric mucosal prostaglandin generation in vitro.  
*Dig. Dis. Sci.* **38**, 1450-1452
- EHRENSPERGER, F., H. JUCKER, H. P. PFIRTER, J. POHLENZ, CH. SCHLATTER (1976):  
Einfluß der Futterbeschaffenheit auf das Auftreten oesophagogastrischer Geschwüre und auf die Mastleistung beim Schwein.  
*Zbl. Vet. Med. A.* **23**, 265-276
- ENGEL, E., P. H. GUTH, Y. NISHIZAKI, J. D. KAUNITZ (1995):  
Barrier function of the gastric mucus gel.  
*Am. J. Physiol.* **269**, G994-G999
- FERREIRA, H. G., F. A. HARRISON, R. D. KEYNES (1966):  
The potential and short-circuit current across isolated rumen epithelium of the sheep.  
*J. Physiol.* **187**, 631-644
- FERREIRA, K. T. G. und B. S. HILL (1982):  
The effect of low external pH on properties of the paracellular pathway and junctional structure in isolated frog skin.  
*J. Physiol.* **322**, 59-67
- FLATLANDSMO, K. und P. SLAGSVOLD (1971):  
Effect of grain particle size and pellets on development of gastric ulcers in swine.  
*J. Anim. Sci.* **33**, 1263-1265
- FOGARTY, R. M., J. S. KOPINSKI, R. A. YOUNG, R. D. A. CAMERON (1992):  
Endoscopic assessment of a nutritional treatment (vitamin U) of gastric ulcers.  
Proc. 12th International Pig Veterinary Society Congress, The Hague, 615
- FRERKING, H., G. MATSCHULLAT, E. MÜLLER, D. IKES (1996):  
Tödliche Magengeschwüre - ständige Zunahme bei Schwein und Kalb.

Tierärztl. Umschau **51**, 465-470

FRIZZELL, R. A. und S. G. SCHULTZ (1972):

Ionic conductances of extracellular shunt pathway in rabbit ileum. Influence of shunt on transmural sodium transport and electrical potential differences.

J. Gen. Physiol. **59**, 318-346

FROMM, M., J.-D. SCHULZKE, U. HEGEL (1985):

Epithelial and subepithelial contributions to transmural electrical resistance of intact rat jejunum in vitro.

Pflügers Arch. **405**, 400-402

FRÖMTER, E. (1972):

The route of passive ion movement through the epithelium of Necturus gallbladder.

J. Membr. Biol. **8**, 259-301

GAAFAR, S. M. und B. KEITTEVUTI (1972):

Experimental induction of esophagogastric ulcers with inoculations of ascaris suum eggs in swine.

Gastroenterol. **63**, 423-426

GÄBEL, G. (1990):

Pansenazidose: Interaktionen zwischen den Veränderungen im Lumen und in der Wand des Pansens.

Übers. Tierernährg. **18**, 1-38

GAMBLE, C. T., C. C. CHAMBERLAIN, G. M. MERRIMAN, E. R. LIDVALL (1967):

Effects of pelleting, pasture and selected diet ingredients on the incidence of esophagogastric ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **26**, 1054-1058

GATON, J., F. F. DELAGANDARA, A. VELASCO (1993):

The role of the neurotransmitters acetylcholine and noradrenaline in the pathogenesis of stress ulcers.

Comp. Biochem. Physiol. **106**, 125-129

GESETZ ZU dem Europäischen Übereinkommen vom 10. März 1976 zum Schutz von Tieren in landwirtschaftl. Tierhaltungen (25. 01. 1978):

BGBI. II, 113

GOLBY, M. G. S., M. O. SYMES, H. J. O. WHITE (1971):

Gastric ulceration and haemorrhage as a potential cause of experimental failure following renal allografting in pigs.

Europ. Surg. Res. **3**, 373- 377

GRASSO, G. M., G. RIPABELLI, M. L. SAMMARCO, A. RUBERTO, G. IANNITTO (1996):

Prevalance of helicobacter-like organisms in porcine gastric mucosa: A study of swine slaughtered in Italy.

Comp. Immun. Microbiol. Dis. **19**, 213-217

GREGORY, P. C., M. McFADYEN, D. V. RAYNER (1989):

Relation between gastric emptying and short-term regulation of food intake in the pig.

Physiol. Behav. **45**, 677-683

GREGORY, P.C., M. McFADYEN, D. V. RAYNER (1990):

Pattern of gastric emptying in the pig: relation to feeding.

Brit. J. Nutr. **64**, 45-58

GRØNDALEN, T. und O. VANGEN (1974):

Gastric ulcers in pigs selected for leanness or fatness.

Nord. Vet.-Med. **26**, 50-53

GRUBB, B. R., A. M. PARADISO, R. C. BOUCHER (1994):

Anomalies in ion transport in CF mouse tracheal epithelium.

Am. J. Physiol. **267**, C293-C300

GRUM, C. M., R. G. FIDDIAN-GREEN, G. L. PITTENGER, B. J. B. GRANT, E. D. ROTHMAN, D. R. DANTZKER (1984):

Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine.

J. Appl. Physiol. **56**, 1065-1069

GUSLANDI, M. (1994):

Antiulcer drugs and gastric mucosal blood flow.

Pharmacol. Res. **30**, 93-98

HACHIYA, A. und M. BESSHO (1994):

Relationship of blood flow to antral lesion incidence in rat gastric mucosa after hemorrhage and retransfusion.

Am. J. Physiol. **266**, G1011-G1016

HAGEN, H. (1965):

"Esophagogastric Ulcers" beim Schwein.

Schweiz. Arch. Tierheilkd. **107**, 52-54

HANDLIN, D. L., D. A. BALLINGTON, G. C. SKELLEY, L. CROOK, W. E. JOHNSTON (1972):

Effect of space restriction and ration on the incidence of stomach ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **35**, 767-771

HANNAN, J. und J. F. NYHAN (1962):

The use of some vitamins in the control of ulcerative gastric haemorrhage in pigs.

Ir. vet. J. **16**, 196-197

HARTMANN, M., A. MONTGOMERY, K. JÖNSSON, U. HAGLUND (1991):

Tissue oxygenation in hemorrhagic shock measured as transcutaneous oxygen tension, subcutaneous oxygen tension, and gastrointestinal intramucosal pH in pigs.

Crit. Care Med. **19**, 205-210

HASHIMOTO, A., A. HAZAMA, T. KOTERA, S. UEDA, Y. OKADA (1992):

Membrane capacitance increases induced by histamine and cyclic AMP in single gastric acid-secreting cells of the guinea pig.

Pflügers Arch. **422**, 84-86

HEGEDÜS, M., J. BOKORI, J. TAMÁS (1983):

Oesophagogastric ulcer in swine and vitamin U.

2. Nature of vitamin U.

Act. Vet. Hung. **31**, 155-163

HERSEY, S. J. und G. SACHS (1995):

Gastric acid secretion.

Am. Physiol. Soc. **75**, 155-189

HESSING, M. J. C., M. J. GEUDEKE, C. J. M. SCHEEPENS, M. J. M. TIELEN, W. G. P. SCHOUTEN, P. R. WIEPKEMA (1992):

Slijmvliesveranderingen in de Pars Oesophagea bij Varkens: Prevalentie en de Invloed van Stress.

Tijdschr. Diergeneeskd. **117**, 445-450

HESSING, M.J.C., W.G.P. SCHOUTEN, P.R. WIEPKEMA, M.J.M. TIELEN (1994):

Practical implications of individual behavioural characteristics in pigs.

Livestock Prod. Sci. **40**, 187-196

HOLLANDE, F., J.-P. BALL, R. MAGOUS (1993):

Autoregulation of histamine synthesis through H<sub>3</sub>-receptors in isolated fundic mucosal cells.

Am. J. Physiol. **265**, G1039-G1044

HÖLLER, H. (1970 a):

Untersuchungen über Sekret und Sekretion der Cardidrüsenszone im Magen des Schweines.

I. Sekretionsvolumina und -rhythmik, Eigenschaften der Sekrete.

Zentr. Veterinärmed. **17A**, 685-711

HÖLLER, H. (1970 b):

Untersuchungen über Sekret und Sekretion der Cardidrüsenszone im Magen des Schweines.

II. Versuche zur Beeinflussung der Spontansekretion der isolierten Cardidrüsenszone, Flüssigkeits- und Elektrolytsekretion in den mit verschiedenen Flüssigkeiten gefüllten isolierten kleinen Magen.

Zentr. Veterinärmed. **17A**, 857-873

HUBER, W. G. und R. F. WALLIN (1965):

Experimental production of porcine gastric ulcers.

Vet. Med./Small Anim. Clin. **59**, 551-558

HUBER, W. G. und R. F. WALLIN (1967):

Pathogenesis of porcine gastric ulcers.

Am. J. Vet. Res. **28**, 1455-1459

HUNZIKER, O. und J. NICOLET (1968):

Oesophago-gastrische Läsionen beim Schwein.

IMMICH, H. (1974):

Medizinische Statistik.

F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York

ISHIKAWA, T., J. R. HUME, K. D. KEEF (1993):

Modulation of K<sup>+</sup> and Ca<sup>++</sup> channels by histamine H<sub>1</sub>-receptor stimulation in rabbit coronary artery cells.

J. Physiol. **468**, 379-400

IVAN, M. und D. J. FARREL (1976):

Flow rates of components in digesta of pigs prepared with re-entrant cannulas in the proximal duodenum and terminal ileum, and fed semipurified, hard wheat, and soft wheat diets.

Can. J. Physiol. Pharmacol. **54**, 891-897

IWAKIRI, K., M. KOBAYASHI, M. KOTOYORI, H. YAMADA, T. SUGIURA, Y. NAKAGAWA (1996):

Relationship between postprandial esophageal acid exposure and meal volume and fat content.

Dig. Dis. Sci. **41**, 926-930

JACKSON, M. J. und S. H. NORRIS (1985):

Transport of sodium and chloride across rat gastric mucosa in vitro.

J. Physiol. **360**, 293-310

JENNINGS, I. W. (1967):

Vascular changes in gastric ulcers.

Path. Microbiol. **30**, 747-751

JOHANNSEN, U., S. SOHST, H. VIERNEISEL, H. WUJANZ, D. SEYFARTH, H. STEIN (1991):

Untersuchungen zum gehäuftem Auftreten des oesophagogastrischen Ulcus bei Schweinen einer industriemäßigen Mastanlage.

Mh. Vet.-Med. **46**, 431-437

JOHANSEN, H. N. und K. E. BACH KNUDSEN (1994):

Effects of wheat-flour and oat mill fractions on jejunal flow, starch degradation and absorption of glucose over an isolated loop of jejunum in pigs.

Brit. J. Nutr. **72**, 299-313

KAMPHUES, J. (1990):

Die Azidierung des Mageninhalts bei Absetzferkeln - Einflüsse von Futtermenge und -zusammensetzung.

Tierärztl. Prax. **18**, 359-363

KEYS, J. E. und J. V. DEBARTHE (1974):

Site and extent of carbohydrate, dry matter, energy and protein digestion and the rate of passage of grain diets in swine.

J. Anim. Sci. **39**, 57-62

KHALBUSS, W. E., C. G. MAROUSIS, M SUBRAMANYAM, R. C. ORLANDO (1995):

Effect of HCl on transmembrane potentials and intracellular pH in rabbit esophageal epithelium.

Gastroenterol. **108**, 662-672

KIECKHÖFER, H. (1994):

Untersuchungen zur Pathogenese sowie zur endoskopischen Diagnostik und Therapie von Magengeschwüren bei Mastschweinen.

Diss., Tierärztl. Hochschule, Hannover

KIÖK, F. (1921):

Ein Beitrag zur Schichtung des Mageninhaltes beim Schwein (Auszug).

Diss., Veterinärmed., Leipzig

KIRCHGESSNER, M., F. X. ROTH, W. BOLLWAHN, K. HEINRITZI (1985):

Mastleistung, Nährstoffverdaulichkeit und Magenschleimhautveränderungen von Schweinen bei unterschiedlicher Futterstruktur.

I. Einfluß eines unterschiedlichen Vermahlungsgrades des Futters.

Zbl. Vet. Med. A. **32**, 641-651

KIVILAAKSO, E., T. V. KALIMA, M. LEMPINEN (1975):

Role of pyloric reflux in experimental stress ulceration during haemorrhagic shock.

Eur. Surg. Res. **7**, 129-135

KOEFØED-JOHNSEN, V. und H. H. USSING (1958):

The nature of the frog skin potential.  
*Acta Physiol. Scand.* **42**, 298-308

KOKUE, E.-I., T. NAKAMURA, T. HAYAMA (1978):  
Experimental production of porcine gastroesophageal ulcers by betazole and reserpine.  
*J. Vet. Pharmacol. Therap.*, **1**, 217-224

KONTUREK, P. C., J. W. KONTUREK, S. J. KONTUREK (1996):  
Gastric secretion and the pathogenesis of peptic ulcer in the *Helicobacter pylori* infection.  
*J. Physiol. Pharmacol.* **47**, 5-19

KÖRBER-GOLZE, B. und E. SCUPIN (1993):  
*Helicobacter pylori*: Untersuchungen beim Hausschwein.  
*Dtsch. tierärztl. Wschr.* **100**, 465-468

KÖRNER, B. (1996):  
In vitro Untersuchungen zur Pathogenese der Magengeschwüre in der Pars nonglandularis des Schweines.  
Diss., Freie Universität, Fachbereich Veterinärmedizin, Berlin

KOWALCZYK, T. und B. A. MUGGENBURG (1963):  
Recent developments in gastric ulcers in swine.  
*Proc. 17th World Vet. Congr.* **2**, 1311-1314

KOWALCZYK, T., B. A. MUGGENBURG, R. W. SMITH, W. G. HOEKSTRA, N. L. FIRST, R. H. GRUMMER (1966):  
Stomach ulcers in farrowing gilts.  
*J. Am. Vet. Med. Ass.* **148**, 52-62

KOWALCZYK, T., Y. TANAKA, B. A. MUGGENBURG, W. G. OLSON, J. F. MORRISSEY (1968):  
Endoscopic examination of stomach of swine.  
*Am. J. Vet. Res.* **29**, 729-736

KOWALCZYK, T. (1969):  
Etiologic factors of gastric ulcers in swine.  
*Am. J. Vet. Res.* **30**, 393-400

LADDS, P. und J. VESTWEBER (1969):  
Fatal hemorrhage from a pyloric ulcer in a gilt that had recently farrowed.  
*J. Am. Vet. Med. Ass.* **155**, 1597-1599

LÁSZLÓ, F., G. KARÁCSONY, I. PÁVÓ, C. VARGA, I. ROJIK, F. A. LÁSZLÓ (1994):  
Aggressive role of vasopressin in development of different gastric lesions in rats.  
*Europ. J. Pharmacol.* **258**, 15-22

LAWRENCE, T. L. J. (1972):  
The effect of certain dietary factors on in vivo pH changes and pepsin activity in the stomach of growing pig.  
*Brit. vet. J.* **128**, 402-411

LAYDEN, T. J., L. M. AGONE, L. N. SCHMIDT, B. HAKIM, J. L. GOLDSTEIN (1990):  
Rabbit esophageal cells possess an Na<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> antiport.  
*Gastroenterol.* **99**, 909-917

LAYDEN, T. J., L. N. SCHMIDT, L. AGNONE, P. LISITZA, J. BREWER, J. L. GOLDSTEIN (1992):  
Rabbit esophageal cell cytoplasmic pH regulation: role of Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> antiport and Na<sup>+</sup>-dependent HCO transport systems.  
*Am. J. Physiol.* **263**, G407-G413

LEE, A. (1994):  
Future research in peptic ulcer disease.  
*Scand. J. Gastroenterol.* **29**, 51-58

LEVINE, B. A., H. V. GASKILL, K. R. SIRINEK (1983):  
Gastric mucosal cytoprotection by splanchniectomy is based on protection of gastric mucosal blood flow.  
*J. Traum.* **23**, 278-283

LINDELL, G., F. CELEBIOGLU, C. S. VONHOLSTEIN, H. GRAFFNER (1994):  
On the natural history of peptic ulcer.  
*Scand. J. Gastroenterol.* **29**, 979-982

- MAHAN, D.C., R. A. PICKETT, T. W. PERRY, T. M. CURTIN, W. R. FEATHERSTON, W. M. BEESON (1966):  
Influence of various nutritional factors and physical form of feed on esophagogastric ulcers in swine.  
*J. Anim. Sci.* **25**, 1019-1023
- MANNERS, M. J. (1976):  
The development of digestive function in the pig.  
*Proc. Nutr. Soc.* **35**, 49-55
- MÅRDH, S., Y.-H. SONG, C. CARLSSON, T. BJÖRKMAN (1987):  
Mechanisms of stimulation of acid production in parietal cells isolated from the pig gastric mucosa.  
*Acta Physiol. Scand.* **131**, 589-598
- MARTENS, H., G. GÄBEL, B. STROZYK (1991):  
Mechanism of electrically silent Na and Cl transport across the rumen epithelium of sheep.  
*Exp. Physiol.* **76**, 103-114
- MAXSON, D. W., G. R. STANLEY, T. W. PERRY, R. A. PICKETT, T. M. CURTIN (1968):  
Influence of various ratios of raw and gelatinized corn, oats, oat components and sand on the incidence of esophagogastric lesions in swine.  
*J. Anim. Sci.* **27**, 1006-1010
- MAXWELL, C. V., N. A. REESE, B. A. MUGGENBURG, E. M. REIMANN, T. KOWALCZYK, R. H. GRUMMER, W. G. HOEKSTRA (1967):  
Effect of oat hulls and other oat fractions on the development of gastric ulcers in swine.  
*J. Anim. Sci.* **26**, 1312-1318
- MAXWELL, C.V., E. M. REIMANN, W. G. HOEKSTRA, T. KOWALCZYK, N. J. BENEVENGA, R. H. GRUMMER (1970):  
Effect of dietary particle size on lesion development and on the contents of various regions of the swine stomach.  
*J. Anim. Sci.* **30**, 911-922
- MAXWELL, C. V., E. M. REIMANN, W. G. HOEKSTRA, T. KOWALCZYK, N. J. BENEVENGA, R.H. GRUMMER (1972):  
Use of tritiated water to assess, in vivo, the effect of dietary particle size on the mixing of stomach contents of swine.  
*J. Anim. Sci.* **34**, 212-216
- MAYER, E. A. (1994):  
The physiology of gastric storage and emptying.  
in: *Physiology of the gastrointestinal tract*, 3. Auflage, Band 1, 929-976  
Editoren: L. R. Johnson, D. H. Alpers, J. Christensen, E. D. Jacobson, J. H. Walsh  
Raven Press, New York
- McGILLIVERY, D. J. und P. D. CRANWELL (1992):  
Anaerobic microflora associated with the pars oesophagea of the pig.  
*Res. Vet. Sci.* **53**, 110-115
- MERRITT, A. M. und F. B. BROOKS (1970):  
Basal and histamine-induced gastric acid and pepsin secretion in the conscious miniature pig.  
*Gastroenterol.* **58**, 801-812
- MOELLER, H., K.-FR. SEWING, H. GEISBE, M. SCHMOLKE (1974):  
Gastric acid secretion in conscious miniature pigs.  
*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **283**, 83-92
- MUGGENBURG, B. A., S. H. McNUTT, T. KOWALCZYK (1964 a):  
Pathology of gastric ulcers in swine.  
*Am. J. Vet. Res.* **25**, 1354-1365
- MUGGENBURG, B. A., N. REESE, T. KOWALCZYK, R. H. GRUMMER, W. G. HOEKSTRA (1964 b):  
Survey of the prevalence of gastric ulcers in swine.  
*Am. J. Vet. Res.* **25**, 1673-1677
- MUGGENBURG, B. A., T. KOWALCZYK, N. A. REESE, W. G. HOEKSTRA, R. H. GRUMMER (1966 a):  
Experimental production of gastric ulcers in swine by histamine in mineral oil-beeswax.  
*Am. J. Vet. Res.* **27**, 292-299
- MUGGENBURG, B. A., T. KOWALCZYK, W. G. HOEKSTRA, R. H. GRUMMER (1966 b):  
Experimental production of gastric ulcers in swine by reserpine.  
*Am. J. Vet. Res.* **27**, 1663-1669
- MUGGENBURG, B. A., E. M. REIMAN, T. KOWALCZYK, W. G. HOEKSTRA (1967 a):

Effect of reserpine and histamine in mineral oil-beeswax vehicle on gastric secretion in swine.

Am. J. Vet. Res. **28**, 1427-1435

MUGGENBURG, B. A., T. KOWALCZYK, W. G. HOEKSTRA, R. H. GRUMMER (1967 b):

Effect of certain management variables on the incidence and severity of gastric lesions in swine.

Vet. Med. / Small Anim. Clin. **62**, 1090-1094

NORTON, L., P. NOLAN, J. E. L. SALES, B. EISEMAN (1972):

A swine stress ulcer model.

Ann. Surg. **176**, 133-138

NUWER, A. J., T. W. PERRY, R. A. PICKETT, T. M. CURTIN, W. R. FEATHERSTON, W. M. BEESON (1965):

Value of various additives to ulcer-producing gelatinized corn diets fed to swine.

J. Anim. Sci. **24**, 113-119

NUWER, A. J., T. W. PERRY, R. A. PICKETT, T. M. CURTIN (1967):

Expanded or heat-processed fractions of corn and their relative ability to elicit esophagogastric ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **26**, 518-525

O'BRIEN, J. J. (1992):

Gastric ulcers.

in: Diseases of swine, 7. Auflage, 680-691

Editoren: A. D. Leman, B. Straw, S. D'Allaire, W. L. Mengeling, D. J. Taylor

Iowa State University Press, Ames, Iowa, U.S.A.

O'CONNOR, D. (1958):

Haemorrhage of unknown origin in pigs.

Ir. vet. J. **12**, 28-30

O'CONNOR, H. J. (1994):

The role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease.

Scand. J. Physiol. **29**, Suppl. 201, 11-15

ORLANDO, R. C., D. W. POWELL, C. N. CARNEY (1981):

Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium.

J. Clin. Invest. **68**, 286-293

ORLANDO, R. C., J. C. BRYSON, D. W. POWELL (1984):

Mechanisms of H<sup>+</sup> injury in rabbit esophageal epithelium.

Am. J. Physiol., 246, G718-G724

PENNY, R. H. C., M. J. EDWARDS, R. MULLEY (1972):

Gastric ulcer in the pig: A New South Wales abattoir survey of the incidence of lesions of the pars oesophagea.

Brit. Vet. J. **128**, 43-49

PERRY, T. W., A. A. JIMENEZ, J. E. SHIVELY, T. M. CURTIN, R. A. PICKETT, W. M. BEESON (1963):

Incidence of gastric ulcers in swine.

Science **139**, 349-350

PICKETT, R. A., W. H. FUGATE, R. B. HARRINGTON, T. W. PERRY, T. M. CURTIN (1969):

Influence of feed preparation and number of pigs per pen on performance and occurrence of esophagogastric ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **28**, 837-841

POCOCK, E. F., H. S. BAYLEY, C. K. ROE (1968):

Relationship of pelleted, autoclaved and heat-expanded corn or starvation to gastric ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **27**, 1296-1302

POCOCK, E. F., H. S. BAYLEY, C. K. ROE, S. J. SLINGER (1969):

Dietary factors affecting the development of esophagogastric ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **29**, 591-597

POTKINS, Z. V., T. L. J. LAWRENCE, J. R. THOMLINSON (1989 a):

Oesophagogastric parakeratosis in the growing pig: effects of the physical form of barley-based diets and added fibre.

Res. Vet. Sci. **47**, 60-67

POTKINS, Z. V., T. L. J. LAWRENCE, J. R. THOMLINSON (1989 b):

Rate of development of oesophagogastric parakeratosis in the growing pig: some effects of finely ground barley diets, genotype and

previous husbandry.

Res. Vet. Sci. **47**, 68-74

POWELL, D. W., S. M. MORRIS, D. D. BOYD (1975):

Water and electrolyte transport by rabbit esophagus.

Am. J. Physiol. **229**, 438-443

POWELL, D. W. (1981):

Barrier function of epithelia.

Am. J. Physiol. **241**, G275-G288

QUEIROZ, D. M. M., G. A. ROCHA, E. N. MENDES, S. B. MOURA, A. M. R. OLIVEIRA (1996):

Association between Helicobacter and gastric ulcer disease of the pars esophagea in swine.

Gastroenterol. **111**, 19-27

RAINBIRD, A. L. und A. G. LOW (1986):

Effect of various types of dietary fibre on gastric emptying in growing pigs.

Brit. J. Nutr. **55**, 111-121

RANGACHARI, P. K. (1992):

Histamine: mercurial messenger in the gut.

Am. J. Physiol., **262**, G1-G13

REED, J. H. und D. E. KIDDER (1970):

A post-mortem survey of the relationships between bile staining and ulceration of the oesophageal portion of pig's stomach.

Res. Vet. Sci. **11**, 438-440

REESE, N. A., B. A. MUGGENBURG, T. KOWALCZYK, R. H. GRUMMER, G. W. HOEKSTRA (1966 a):

Nutritional and environmental factors influencing gastric ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **25**, 14-20

REESE, N. A., B. A. MUGGENBURG, T. KOWALCZYK, W. G. HOEKSTRA, R. H. GRUMMER (1966 b):

Effects of corn, wheat, oats and alfalfa leaf meal on the development of gastric ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **25**, 21-24

REIMANN, E. M., C. V. MAXWELL, T. KOWALCZYK, N. J. BENEVENGA, R. H. GRUMMER, W. G. HOEKSTRA (1968):

Effect of fineness of grind of corn on gastric lesions and contents of swine.

J. Anim. Sci. **27**, 992-999

REINHARD, H.-J., H. PLONAIT, W. HAHN, H. KRIEGER (1977):

Elektronische Befunddokumentation und biometrische Auswertung von Rhythmen der Magenbewegung bei Mastschweinen.

Zbl. Vet. Med. A. **24**, 372-379

REMBOLD, F (1965):

Das ulcero-gastrorrhagische Syndrom beim Schwein.

Wien. Tierärztl. Mschr. **52**, 851-857

RICHARDSON, R. S., L. W. NORTON, J. E. SALES, B. EISEMAN (1973):

Gastric blood flow in endotoxin-induced stress ulcer.

Arch. Surg. **106**, 191-195

RIKER, J. T., T. W. PERRY, R. A. PICKETT, T. M. CURTIN (1967 a):

Influence of various grains on the incidence of esophagogastric ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **26**, 731-735

RIKER, J. T., T. W. PERRY, R. A. PICKETT, C. J. HEIDENREICH, T. M. CURTIN (1967 b):

Influence of controlled ambient temperatures and diets on the incidence of esophagogastric ulcers in swine.

J. Anim. Sci. **26**, 736-740

ROKKJÆR, M., H. SØGAARD, A. KRUSE, E. AMDRUP (1977):

Bile induced chronic gastric ulcer in swine.

World J. Surg. **1**, 371-379

ROKKJÆR, M., H. SØGAARD, A. KRUSE, E. AMDRUP (1979):

Bile-induced chronic gastric ulcer in swine with excised oxyntic gland area.

Scand J. Gastroenterol. **14**, 521-528

ROTH, F.X., M. KIRCHGESSNER, W. BOLLWAHN, K. HEINRITZI (1985):

Mastleistung, Nährstoffverdaulichkeit und Magenschleimhautveränderungen von Schweinen bei unterschiedlicher Futterstruktur.

II. Einfluß eines Zusatzes von Na-Polyacrylat und grober Haferschälkleie.

Zbl. Vet. Med. A. **32**, 652-661

ROTHENBACHER, H., L. W. NELSON, D. J. ELLIS (1963):

The stomach ulcer-gastrorrhagia syndrome in Michigan pigs.

Vet. Med. **58**, 806-816

RUCKEBUSCH, Y. und L. BUENO (1976):

The effect of feeding on the motility of the stomach and small intestine in the pig.

Brit. J. Nutr. **35**, 397-406

RYDNING, A. und A. BERSTAD (1986):

Dietary fiber and peptic ulcer.

Scand. J. Gastroenterol. **21**, 1-5

ŠABEC, D. und J. SCHRÖDER (1970):

Futterbeschaffenheit und Vorkommen von Magengeschwüren beim Schwein.

Dtsch. tierärztl. Wschr. **77**, 532-534

ŠABEC, D. und J. SCHRÖDER (1973):

Zusammenhänge zwischen Partikelgröße im Schrot und Magengeschwüren beim Schwein.

Schweinezucht und Schweinemast **2**, 38-39

SACHS, G. (1986):

The parietal cell as a therapeutic target.

Scand. J. Gastroenterol. **118**, 1-10

SARIBAN-SOHRABI, S. und D. J. BENOS (1986):

The amiloride-sensitive sodium channel.

Am. J. Physiol. **250**, C175-C190

SCHEFFLER, A. (1984):

Charakterisierung der Wirkung von Pharmaka auf die elektrophysiologischen Parameter gastrointestinaler Epithelgewebe mit einer Microcomputergesteuerten Strom- und Spannungsklemmeinrichtung.

Diss., Technische Hochschule, Aachen

SCHULZE, F. (1978):

Zur quantitativen Zusammensetzung der Magen-Darm-Flora bei Ferkeln in den ersten zwei Lebenswochen.

Arch. exper. Vet. med. **32**, 155-170

SCHULZE, F. und W. BATHKE (1977):

Zur quantitativen Zusammensetzung der Magen-Darm-Flora beim Läufer Schwein.

Arch. exper. Vet. med. **31**, 161-185

SCHUMMER, A. und K.-H. HABERMEHL (1987):

Verdauungsapparat

in: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, 6. Auflage, Band 2: Eingeweide, 19-194

Editoren: R. Nickel, A. Schummer, E. Seiferle

Verlag Paul Parey

SEIDLER, U., P. STUMPF, M. CLASSEN (1995)

Interstitial buffer capacity influences  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange kinetics and oxyntic cell  $\text{pH}_i$  in intact frog gastric mucosa.

Am. J. Physiol. **268**, G496-G504

SEUFERT, R. M., CH. HOTTENROTT, M. BÜSING, H. BECKER, L. v. GERSTENBERGK (1978):

Experimentelle Aspekte zu Pathogenese und Prophylaxe von "Stressulzera" des Magens.

Zbl. Chirurgie **103**, 1297-1306

SIPPONEN, P. und H. HYVARINEN (1993):

Role of Helicobacter -pylori in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer.

Scand. J. Gastroenterol. **28**, 3-6

SIROIS, P. S., G. L. AMIDON, J. H. MEYER, J. DOTY, J. B. DRESSMAN (1990):

Gastric emptying of nondigestible solids in dogs: a hydrodynamic correlation.

Am. J. Physiol. **258**, G65-G72

SKOU, J. C. (1992):

The Na-K pump.

Int. Union. Physiol. Sci./Am. J. Physiol. Soc. **7**, 95-100

SMITH, J. L., A. R. OPEKUN, E. LARKAI, D. Y. GRAHAM (1989):

Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease.

Gastroenterol. **96**, 683-689

STEDHAM, M. A., D. C. KELLEY, E. H. COLES (1967):

Influence of dietary sugar on growth of candida albicans in the porcine digestive tract and lesions in the esophageal area of the stomach.

Am. J. Vet. Res. **28**, 153-159

STEVENS, C. E. (1964):

Transport of sodium and chloride by the isolated rumen epithelium.

Am. J. Physiol. **206**, 1099-1105

STOLBA, A. und D. G. M. WOOD-GUSH (1989):

The behaviour of pigs in a semi-natural environment.

Anim. Prod. **48**, 419-425

STRAW, B. E., G. D. NEUBAUER, A. D. LEMAN (1983):

Factors affecting mortality in finishing pigs.

J. Am. Vet. Med. Ass. **183**, 452-455

TAMÁS, J., J. BOKORI, M. HEGEDÜS (1983):

Oesophagogastric ulcer in swine and vitamin U.

I. Relative incidence of the syndrome in Hungary.

Act. Vet. Hung. **31**, 145-153

THOONEN, J. und J. HOORENS (1963):

Magengeschwüre der Pars oesophagea mit Verblutungstod bei Schweinen.

Dtsch. tierärztl. Wschr. **70**, 394-395

TIERSCHUTZGESETZ (17. 02. 1993):

BGBI. I., 254, §1

TOBEY, N. A., D. W. POWELL, V. J. SCHREINER, R. C. ORLANDO (1989):

Serosal bicarbonate protects against acid injury to rabbit esophagus.

Gastroenterol. **96**, 1466-77

TOBEY, N. A. und R. C. ORLANDO (1991):

Mechanisms of acid injury to rabbit esophageal epithelium. Role of basolateral cell membrane acidification.

Gastroenterol. **101**, 1220-1228

TURNER, K. S., D. W. POWELL, C. N. CARNEY, R. C. ORLANDO, E. M. BOZYMSKI (1978):

Transmural electrical potential difference in the mammalian esophagus in vivo.

Gastroenterol. **75**, 286-291

USSING, H. H. (1949):

The active ion transport through the isolated frog skin in the light of tracer studies.

Acta Physiol. Scand. **17**, 1-37

VERORDNUNG ZUM SCHUTZ VON SCHWEINEN BEI STALLHALTUNG (Schweinehaltungsverordnung) (18. 02. 1994):

BGBI. I., 311, §2a, 3

WALLIN, R. F., W. G. HUBER, A. H. JENSEN (1969):

Esophagogastric ulcers in swine fed diets high in cornstarch.

Cornell Vet. **59**, 560-569

WALZL, H. L. (1964):

Zwei Fälle von "Esophagogastric Ulcers" beim Schwein.

Schweiz. Arch. Tierheilkd. **106**, 491-497

WESOLOSKI, G. D., A. H. JENSEN, V. D. LADWIG, H. GOSSER (1975):

Effects of different concentrations of corn oil, magnesium sulfate, and oat hulls in a porcine ulcerogenic ration.

Am. J. Vet. Res. **36**, 773-775

WILLE, K.-H., A. SCHUMMER, B. SCHNORR (1971):

Über das mehrschichtige Plattenepithel des Vorderdarmes von Schwein, Pferd und Hauswiederkäuer.  
Schweiz. Arch. Tierheilkd. **113**, 561-576

WONDRA, K. J., J. D. HANCOCK, K. C. BEHNKE, R. H. HINES, C. R. STARK (1995):

Effects of particle size and pelleting on growth performance, nutrient digestibility, and stomach morphology in finishing pigs.  
J. Anim. Sci. **73**, 757-763

WOOD, A. K. W. und D. E. KIDDER (1982):

Radiologic observations of gastric mixing and emptying of food in growing pigs.  
Am. J. Vet. Res. **43**, 1401-1408

YAMAGUCHI, M., T. TAKEMOTO, K. SAKAMOTO, T. ASANO, M. UCHIMURA, I. MASUDA (1981):

Prevention of gastric ulcers in swine by feeding of sodium polyacrylate.  
Am. J. Vet. Res. **42**, 960-962

YANAKA, A., H. MUTO, H. FUKUTOMI, S. ITO, W. SILEN (1995):

Role of nitric oxide in restitution of injured guinea pig gastric mucosa in vitro.  
Am. J. Physiol. **268**, G933-G942

YUN, C. H. C., C.-M. TSE, S. K. NATH, S. A. LEVINE, S. R. BRANT, M. DONOWITZ (1995):

Mammalian Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger gene family: structure and function studies.  
Am. J. Physiol. **269**, G1-G11

ZAMORA, C. S., T. KOWALCZYK, W. G. HOEKSTRA, R. H. GRUMMER, J. A. WILL (1975):

Effects of prednisone on gastric secretion and development of stomach lesions in swine.  
Am. J. Vet. Res. **36**, 33-39

ZAMORA, C.S., V. K. REDDY, K. A. FRANDLE, M. D. SAMSON (1980):

Effect of prednisone on gastric blood flow in swine.  
Am. J. Vet. Res. **41**, 885-888

ZAMORA, C. S. und V. K. REDDY (1981):

Regional blood flow to the stomach and small intestine in swine.  
Am. J. Vet. Res. **42**, 1531-1533

ZEBROWSKA, T., A. G. LOW, H. ZEBROWSKA (1983):

Studies on gastric digestion of protein and carbohydrate, gastric secretion and exocrine pancreatic secretion in the growing pig.  
Brit. J. Nutr. **49**, 401-410

## VIII. ANHANG

### 1. Zusammensetzung der verwendeten Pufferlösungen

**Tabelle A1:** Natriumhaltige Pufferlösungen (Angaben in mmol/l).

	Standardpuffer (bikarbonathaltig)	Cl <sup>-</sup> -freier Puffer	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -freier Puffer	Cl <sup>-</sup> / HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -freier Puffer
NaCl	115,0		115,0	
KCl	5,0		5,0	
CaCl <sub>2</sub>	1,2		1,2	
MgCl <sub>2</sub>	1,2		1,2	
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	2,4	2,4	2,4	
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,4	0,4	0,4	
NaHCO <sub>3</sub>	25,0	25,0		
Glukose	5,0	5,0	5,0	10,0
Mannit	1,0	10,0	1,0	54,0

Na-Glukonat		115,0	25,0	115,0
Mg-Glukonat		1,2		1,0
Ca-Glukonat		1,2		1,0
K-Glukonat		5,0		
Hepes			8,0	8,0
Trizma-OH			10,0	10,0
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>				2,0
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>				1,0
Osmolarität	290 mosmol/l	290 mosmol/l	290 mosmol/l	290 mosmol/l
pH-Wert	7,4	7,4	7,4	7,4
Begasung	Carbogen	Carbogen	Sauerstoff	Sauerstoff

**Tabelle A2:** Zusammensetzung der Pufferlösungen mit unterschiedlichen Natriumkonzentrationen (Angaben in mmol/l).

	72,6 mmol/l Natrium	36,3 mmol/l Natrium	18,2 mmol/l Natrium	9,1 mmol/l Natrium	0 mmol/l Natrium
<b>NaCl</b>	47,6	11,3			
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	25,0	25,0	18,2	9,1	
<b>NMDG</b>	72,6	58,0	87,0	101,0	115,0
<b>CaCl<sub>2</sub></b>	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
<b>K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub></b>	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<b>Glukose</b>	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
<b>Mannit</b>	1,0	1,0	10,0	18,0	30,0

Osmolarität: 290 mosmol/l

pH-Wert : 7,4

Begasung: Carbogen (95 % O<sub>2</sub> + 5 % CO<sub>2</sub>)

### Pufferlösungen mit erniedrigten pH-Wert

Für die Untersuchung der Auswirkung einer mukosalen pH-Wert Erniedrigung (Ergebnisse, 8.) wurden der Standardpuffer und der bikarbonatfreie Puffer als Ausgangslösung herangezogen und durch Zugabe von HCl auf die pH-Werte 5,0; 4,0; 3,0 und 2,0 eingestellt. Begast wurden die bikarbonathaltigen Pufferlösungen mit Carbogen, die bikarbonatfreien Pufferlösungen mit Sauerstoff.

## 2. Konzentration der Pharmaka

**Tabelle A3:** Konzentration der eingesetzten Pharmaka sowie die verwendeten Lösungsmittel und deren zugegebene Menge.

Hemmstoff	Konzentration im Inkubationspuffer	Lösungsmittel	Lösungsmittelmenge	Seite der Zugabe
<b>Ouabain</b>	1 mmol/l	Inkubationspuffer	20 ml	serosal
<b>Amilorid</b>	1 mmol/l	DMSO <sup>1</sup>	20 µl	mukosal
<b>Histamin</b>	10 µmol/l	Inkubationspuffer	100 µl	serosal
<b>Cimetidin</b>	100 µmol/l	Inkubationspuffer	100 µl	serosal

### 3. Versuche und Tiermaterial

**Tabelle A4:** Tiermaterial für die allgemeinen, elektrophysiologischen Messungen.

Herkunft	Tier	Alter	Anzahl	Einstufung des Epithels als gesund / geschädigt
TU	Mastschwein	6 Monate	7	0 / 7
TU	Zuchtsau	3-5 Jahre	7	7 / 0
Schlachthof	Mastschwein	6 Monate	4	3 / 1

**Tabelle A5:** Tiermaterial für die elektrophysiologischen Untersuchungen.<sup>1</sup>

Versuch	Herkunft	Anzahl		
		insgesamt	gesund	geschädigt
Ionenaustausch (Na, Cl, HCO <sub>3</sub> )	Schlachthof	15	9	6
Ionenaustausch (Na-Konzentrationen)	Schlachthof	14	6	8
Hemmstoffwirkung von Ouabain	Schlachthof	40	20	20
Hemmstoffwirkung von Amilorid	Schlachthof	42	24	18
Hemmstoffwirkung von Histamin	Schlachthof	20	10	10
Hemmstoffwirkung von Histamin/Cimetidin	Schlachthof	10	6	4
pH-Wert-Erniedrigung- Standardpufferlsg.	Schlachthof	23	10	13
pH-Wert-Erniedrigung- HCO <sub>3</sub> -freie Pufferlsg.	Schlachthof	25	10	15

**Tabelle A6:** Tiermaterial für die transportphysiologischen Untersuchungen.<sup>1</sup>

Versuch	Herkunft	Anzahl		
		insgesamt	gesund	geschädigt
Natriumtransport - Standardpufferlsg.	Schlachthof	40	27	13
Natriumtransport - Cl-freie Pufferlsg.	Schlachthof	14	6	8
Natriumtransport - Cl/HCO <sub>3</sub> -freie Pufferlsg.	Schlachthof	18	10	8
Strom-Spannungskurve	Schlachthof	5	3	2
PD-abhäng. Na-Transport - Standardpufferlsg.	Schlachthof	29	19	10
PD-abhäng. Na-Transport - Cl-freie Pufferlsg.	Schlachthof	23	13	10
Mannittransport	Schlachthof	4	3	1
	TU	9	-	9
Chloridtransport	Schlachthof	24	18	6

<sup>1</sup>: Bei den Tieren aus der TU handelte es sich um Mastschweine aus einstreuloser Haltung.

Die Einteilung in gesund bzw. geschädigt erfolgte anhand der gemessenen Gewebeleitfähigkeit.

Alle makroskopisch veränderteren Epithelien (leichte Gelbfärbung bis hin zu deutlichen Epithelschäden) wiesen eine Leitfähigkeit von über 1 mS·cm<sup>-2</sup> und wurden somit als geschädigt eingestuft.

**Tabelle A7:** Tiermaterial für die Untersuchung der Haltungsbedingungen  
(Alle Schweine stammten aus der TU).

Tiergruppe	Halt	ung <sup>1</sup>	Alter <sup>2</sup>	n	MBE <sup>3</sup>		
	auf Stroh	einstreulos			0	1	2
Stroh	5 Wo	0 Wo	11 Wo	10	10	0	0
einstreulos	0 Wo	5 Wo	11 Wo	10	0	2	8
Stroh + 1 Woche einstreulos	5 Wo	1 Wo	12 Wo	5	0	1	4
Stroh + 2 Wochen einstreulos	5 Wo	2 Wo	13 Wo	5	0	0	5
Stroh + 3 Woche einstreulos	5 Wo	3 Wo	14 Wo	5	0	0	5
Stroh + 4 Woche einstreulos	5 Wo	4 Wo	15 Wo	5	0	0	5
Stroh + 6 Woche einstreulos	5 Wo	6 Wo	17 Wo	5	0	0	5
einstreulos + 2 Wochen Stroh	2 Wo	3 Wo	11 Wo	9	0	0	9
einstreulos + 4 Wochen Stroh	4 Wo	3 Wo	13 Wo	10	7	3	0
einstreulos + 8 Wochen Stroh	8 Wo	3 Wo	17 Wo	7	7	0	0
einstreulos + 12 Wochen Stroh	12 Wo	3 Wo	21 Wo	6	6	0	0

<sup>1</sup>: Die Reihenfolge der Haltung auf Stroh bzw. einstreulos entspricht der Bezeichnung der Tiergruppe.

<sup>2</sup>: Alter zum Zeitpunkt der Schlachtung in Wochen (Wo).

Es errechnet sich aus dem Absatzalter (6 Wochen) und der Anzahl der Wochen, die die Schweine auf Stroh und/oder einstreulos gehalten wurden.

<sup>3</sup>: **MBE** = makroskopische Beurteilung der Epithelien, dabei bedeutet:

0 = weiße, glatte Schleimhautoberfläche

1 = Verfärbung und Aufrauung der Schleimhautoberfläche

2 = Beläge und/oder Schleimhautdefekte.

#### 4. Zusammensetzung der Futtermittel

Die Tiere für die Untersuchung eines Einflusses der Haltungsbedingungen erhielten nach dem Absetzen zunächst das Ferkelaufzuchtfutter und ab der neunten Lebenswoche das Alleinfutter für Mastschweine.

**Tabelle A8:** Zusammensetzung der Futtermittel.

	Ferkelaufzucht-futter	Alleinfutter für Mastschweine
<b>Inhaltsstoffe:</b> Rohprotein	18,0 %	16,5 %
Lysin	0,9 %	0,8 %
Rohfett	4,0 %	3,5 %
Rohfaser	5,0 %	5,5 %
Rohasche	6,5 %	6,5 %
Calcium	0,9 %	0,85 %
Phosphor	0,7 %	0,65 %
Natrium	0,2 %	0,20 %
<b>Zusatzstoffe je kg:</b> Vitamin A	20.000 I.E.	8.000 I.E.
Vitamin D3	2.000 I.E.	1.000 I.E.
Vitamin E	45 mg	30 mg
Kupfer	175 mg	100 mg
Carbadox	50 mg	
Virginiamycin		20 mg

<b>Zusammensetzung:</b> Weizen	30,0 %	23,5 %
Gerste	20,0 %	20,0 %
Sojaextraktionsschrot, dampferhitzt	16,0 %	14,0 %
Weizengrießkleie	10,0 %	15,0 %
Maisfuttermehl	5,0 %	10,0 %
Maisnachmehl	5,7 %	
Maniokmehl		5,0 %
Fischmehl	3,0 %	1,0 %
Weizennachmehl	3,0 %	3,0 %
BT/Bierhefe	2,0 %	
Tierfett, raffiniert	1,8 %	2,0 %
Zuckerrohrmelasse	1,0 %	3,0 %
Tiermehl		2,0 %
Vormischung	1,0 %	1,0 %
Kalzium-Natriumphosphat	1,0 %	0,6 %
Kalziumkarbonat	0,5 %	0,4 %

---

Herzlich bedanken möchte ich mich  
für die tatkräftige Unterstützung bei den Versuchen und  
die Hilfeleistungen bei der weiteren Erstellung dieser Arbeit bei

Prof. Dr. H. Martens,

K. Marburg und Prof. Dr. H. Horst,

A. Dos Santos Bastos und Prof. Dr. R. Rudolph,

A. Ochsmann,

B. Biedenkapp, M. Ganz und D. Plaumann

sowie allen anderen Mitarbeitern des Institutes für Veterinärphysiologie.

---

## Lebenslauf

Name, Vorname: Möller, Martina  
Geburtsdatum: 01.03.1965  
Geburtsort: Marktbreit/Main

Familienstand:	ledig
Bildungsweg:	
9/1971 - 7/1973	Grundschule in Marktbreit
9/1973 - 7/1975	Grundschule in Weitramsdorf
9/1975 - 6/1984	Gymnasium Casimirianum in Coburg
10/1984 - 2/1990	Studium der Veterinärmedizin an der FU Berlin
19.3. 1990	Approbation als Tierärztin
5/1990	Beginn des Dissertationsvorhabens am Institut für Veterinärphysiologie der FU Berlin
1/1991 - 12/1992	Stipendium des Landes Berlin (NaföG)

---

[Inhaltsverzeichnis](#) · [Einleitung](#) · [Literatur](#) · [Material und Methode](#) · [Ergebnisse 1.](#) · [Ergebnisse 2.](#) · [Ergebnisse 3.](#) · [Ergebnisse 4.](#) · [Ergebnisse 5.](#) · [Ergebnisse 6. und 7.](#) · [Ergebnisse 8.](#) · [Ergebnisse 9.](#) · [Diskussion](#) · [Zusammenfassung/Summary](#) · [Literaturverzeichnis](#) · [Anhang](#) ·

---

Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie  
des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

---

**In vitro Untersuchungen zur Charakterisierung  
der elektro- und transportphysiologischen Funktionen  
der Pars proventricularis des Schweinemagens**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
**Martina Möller**  
Tierärztin aus Marktbreit/Main

Berlin 1997  
Journal-Nr. 2047

---

Gefördert mit einem Promotionsstipendium des Landes Berlin

---

**Gedruckt mit Genehmigung  
des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. K. Hartung  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. H. Martens  
Zweiter Gutachter: Priv. Doz. Dr. K. H. Lahrmann  
Tag der Promotion: 4.7.1997

---

Meiner Mutter und Petro

---

**INHALTSVERZEICHNIS**

[ABKÜRZUNGEN](#)

Seite  
8

<b><u>I: EINLEITUNG</u></b>	9
<b><u>II. LITERATUR</u></b>	10
<b><u>1. Die Problematik "Magengeschwür" bei Mensch und Tier</u></b>	10
<b><u>1.1 Mensch</u></b>	10
a) Ulcus ventriculi	10
b) Refluxösophagitis	11
<b><u>1.2 Andere Spezies</u></b>	11
a) Pferd	11
b) Wiederkäuer	12
c) Ratte	12
<b><u>2. Magengeschwüre beim Schwein</u></b>	13
<b><u>2.1 Anatomische, histologische und physiologische Grundlagen</u></b>	13
a) Anatomie und Histologie	13
b) physiologische Grundlagen	15
<b><u>2.2 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnosestellung</u></b>	17
<b><u>2.3 Pathologie</u></b>	19
<b><u>2.4 Ursachen</u></b>	20
a) Vergiftungen	21
b) Infektionen	21
c) Genetisch bedingte Ursachen	22
d) Stress und Stressfaktoren	23
e) Futter	25
f) Duodenaler Reflux	29
g) Experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren beim Schwein	30
<b><u>2.5 Pathogenese</u></b>	31
<b><u>2.6 Vorkommen und Bedeutung</u></b>	33
<b><u>III. MATERIAL UND METHODE</u></b>	37
<b><u>1. Tiermaterial</u></b>	37
<b><u>2. Präparation der Schleimhäute</u></b>	38
<b><u>3. Inkubationstechnik</u></b>	38
<b><u>4. Elektrophysiologisches Meßprinzip</u></b>	39
<b><u>5. Transportphysiologisches Meßprinzip</u></b>	42
<b><u>6. Versuchsablauf</u></b>	42
<b><u>7. Chemikalien</u></b>	43
7.1 Pufferlösungen	43
7.2 Pharmaka	43
<b><u>8. Histologische Untersuchung</u></b>	44

<b><u>9. Berechnungen</u></b>	44
9.1 Ionenfluxe	44
9.2 Potentialabhängige und potentialunabhängige Ionenfluxkomponente	45
<b><u>10. Statistik</u></b>	46
<b><u>IV. ERGEBNISSE</u></b>	48
<b><u>1. Allgemeine elektrophysiologische Messungen</u></b>	48
<b><u>2. Einfluß der Haltungsbedingungen auf die Gewebeleitfähigkeit</u></b>	51
2.1 Unterschied zwischen einstreuloser Haltung und Haltung auf Stroh	51
2.2 Entwicklung der Gewebeleitfähigkeit nach Änderung der Haltungsbedingungen	52
2.3 Histologische Untersuchung	56
<b><u>3. Ionenaustauschversuche</u></b>	59
3.1 Ersatz von Natrium	59
3.2 Ersatz der Anionen Cl <sup>-</sup> und $\text{HCO}_3^-$	62
<b><u>4. Wirkung spezifischer Hemmstoffe auf die elektrophysiologischen Parameter</u></b>	64
4.1 Ouabain	64
4.2 Amilorid	67
4.3 Histamin	70
<b><u>5. Natriumtransport</u></b>	77
5.1 Natriumtransport unter Kurzschlußstrombedingungen	77
5.2 Der Einfluß einer Variation der transepithelialen Potentialdifferenz auf die unidirektionalen Transportraten	80
<b><u>6. Mannittransport</u></b>	83
<b><u>7. Chloridtransport</u></b>	85
<b><u>8. Einfluß erniedrigter mukosaler pH-Werte</u></b>	88
<b><u>9. Zusammenfassung der Ergebnisse</u></b>	96
<b><u>V. DISKUSSION</u></b>	97
<b><u>1. Methodenkritik</u></b>	97
<b><u>2. Elektro- und transportphysiologische Charakterisierung der Pars proventricularis</u></b>	98
2.1 Elektrophysiologische Eigenschaften	98
a) Allgemeine elektrophysiologische Messungen	98
b) Einordnung des Epithels der Pars proventricularis	99
c) Ionenaustauschversuche	103
d) Einsatz spezifischer Hemmstoffe	104

<u>2.2 Transportphysiologische Eigenschaften</u>	108
a) Natriumtransport	108
b) Mannittransport	110
c) Chloridtransport	111
<u>3. Untersuchungen zur Ätiologie des Magengeschwürs</u>	112
<u>3.1 Einfluß eines erniedrigten mukosalen pH-Wertes</u>	112
<u>3.2 Einfluß der Haltungsbedingungen</u>	116
<u>4. Schlußfolgerungen</u>	120
<u>VI. ZUSAMMENFASSUNG</u>	121
<u>SUMMARY</u>	122
<u>VII. LITERATURVERZEICHNIS</u>	124
<u>VIII. ANHANG</u>	143

**ABKÜRZUNGEN**

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ATPase	Adenosintri-phosphatase
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
DT	Anschlußtest an die einfaktorielle Varianzanalyse nach Dunn
$G_a$	Leitfähigkeit der apikalen Zellmembran [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
$G_b$	Leitfähigkeit der basolateralen Zellmembran [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
$G_c$	Leitfähigkeit der Zelle [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
$G_p$	parazelluläre Leitfähigkeit [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
$G_T$	Leitfähigkeit des gesamten Gewebes [ $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$ ]
$I_{sc}$	Kurzschlußstrom [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]
$J_{ms}^X$	unidirektionale Fluxrate für X von mukosal nach serosal [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]
$J_{net}^X$	Nettotransportrate für die Substanz X [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]
$J_{sm}^X$	unidirektionale Fluxrate für X von serosal nach mukosal [ $\mu\text{eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ]
m	mukosal = dem Lumen zugewandt = apikal
Man	Mannit
MWUT	Mann - Whitney - U - Test
n	Anzahl der untersuchten Schweine
NMDG	N-Methyl-D-Glucamin
$PD_t$	transepitheliale Potentialdifferenz [mV]
PT	gepaarter t-Test

r	Pearson- Korrelationskoeffizient
r <sub>s</sub>	Spearman- Korrelationskoeffizient
s	serosal = der Blutseite zugewandt = basolateral
S.E.M.	Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes
SNK	Anschlußtest an die einfaktorielle Varianzanalyse nach Student-Newman-Keuls
TT	ungpaarter t-Test
VA	einfaktorielle Varianzanalyse: ANOVA on Ranks (Kruskal - Wallis)
WVT	Wilcoxon - Vorzeichen - Test
<b>X</b>	arithmetischer Mittelwert

---

[Inhaltsverzeichnis](#) · [Einleitung](#) · [Literatur](#) · [Material und Methode](#) · [Ergebnisse 1.](#) · [Ergebnisse 2.](#) · [Ergebnisse 3.](#) · [Ergebnisse 4.](#) · [Ergebnisse 5.](#) · [Ergebnisse 6. und 7.](#) · [Ergebnisse 8.](#) · [Ergebnisse 9.](#) · [Diskussion](#) · [Zusammenfassung/Summary](#) · [Literaturverzeichnis](#) · [Anhang](#) · [Gesamtes Dokument](#)

---

## I. EINLEITUNG

Die Nutzung des Schweines durch den Menschen beginnt schon mit der Seßhaftwerdung des Menschen in der Jungsteinzeit. Das Schwein stellte für diese Menschen eine sichere Nahrungsquelle und Nahrungsreserve dar (DANNENBERG, 1990). Auch heute dient die Schweinehaltung hauptsächlich der Versorgung des Menschen mit Fleisch. Während die Nutzung des Tieres gleichgeblieben ist, haben sich die Anforderungen an das Schwein in der heutigen Zeit jedoch erheblich geändert. Heute zielt alles auf eine gesteigerte Quantität, entsprechend wurde auch die Haltung, Fütterung und Zucht in diese Richtung gelenkt.

Doch mit der Ausrichtung der Zucht auf schnellwüchsige Tiere mit hohem Magerfleischanteil in Verbindung mit der Intensivtierhaltung traten auch Probleme auf, wie z.B. das porcine stress syndrom (PSS), das durch eine Belastungsmypathie intra vitam (akuter Herztod, Rückenmuskelnekrose) oder post mortem (PSE-, DFD-Fleisch) charakterisiert ist (CHRISTIAN und LUNDSTROM, 1992).

Als ebenfalls ungünstige Entwicklung ist das Auftreten von Epithelveränderungen und Geschwüren in der Pars proventricularis des Schweinemagens zu beurteilen (O´BRIAN, 1992). Oft sind die Veränderungen der Magenschleimhäute der Pars proventricularis nur ein Zufallsbefund bei der Schlachtung der Tiere, sie können aber Gesundheit und Wohlbefinden und somit auch das Wachstum negativ beeinflussen und unter Umständen auch zum Tod der betroffenen Tiere durch Verbluten in den Magen führen (KOWALCZYK und MUGGENBURG, 1963; MUGGENBURG et al., 1964a). Das bedeutet auf jeden Fall Einbußen der Wirtschaftlichkeit für den Tierhalter. Deshalb, aber auch aus tierschützerischen Gründen, ist dieses Problem von Interesse.

Die klinischen und pathologischen Erscheinungen an dem Gewebe der Pars proventricularis sind bereits vielfach beschrieben (z. B. CURTIN et al., 1963; WALZL, 1964; O´BRIAN, 1992). Auch über die möglichen Ursachen sind sehr viele Arbeiten veröffentlicht (z.B. REESE et al., 1966a; KOWALCZYK, 1969; WESOLOSKI et al., 1975; HESSING et al., 1992). Es existieren aber kaum Untersuchungen über die physiologischen Eigenschaften und Transportvorgänge dieses Gewebes und auch nicht darüber, ob, und wenn ja, wie diese Leistungen bei den veränderten Geweben gestört sind.

Ziel dieser Arbeit war daher, die elektro- und transportphysiologischen Eigenschaften der Pars proventricularis näher zu charakterisieren und aufzuzeigen, wie sich die Schleimhautveränderungen auf diese Leistungen auswirken.

Ein weiterer Ansatz dieser Arbeit war, zu prüfen, ob es möglich ist, mit Hilfe einer In-vitro- Methode Aussagen über ursächliche Faktoren der Magengeschwüre beim Schwein zu treffen.

---

[Inhaltsverzeichnis](#) · [Literatur](#) · [Material und Methode](#) · [Ergebnisse 1.](#) · [Ergebnisse 2.](#) · [Ergebnisse 3.](#) · [Ergebnisse 4.](#) · [Ergebnisse 5.](#) · [Ergebnisse 6. und 7.](#) · [Ergebnisse 8.](#) · [Ergebnisse 9.](#) · [Diskussion](#) · [Zusammenfassung/Summary](#) · [Literaturverzeichnis](#) · [Anhang](#) · [Gesamtes Dokument](#)

---