

Hannelore Daniel

Das intestinale pH-Grenzschichtkompartiment: seine Entstehung und seine Bedeutung für die Nährstoff- und Pharmakaresorption *

Herrn Prof. Dr. med. H.-D. Cremer zum 80. Geburtstag gewidmet

Mit Werbeaussagen wie „pH 5, pH 5,5, pH-neutral“ weist die Kosmetik- und Pflegemittelindustrie auf den pH-Wert respektive den Säureschutzmantel der Haut hin. Der pH-Wert ist aber nicht nur für die Haut sondern auch für die inneren Oberflächen des Körpers, besonders die Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes von Bedeutung. Auch die empfindlichen Epithelien des Magens und des Dünndarms sind von einem Schutzmantel überzogen, dessen spezifischer pH-Wert das Epithel vor der Salzsäure des Magens schützt. Dieser pH-Wert kann jedoch auch Verdauungs- und Resorptionsprozesse beeinflussen. Besonders für die intestinale Resorption von Pharmaka, aber auch von Nährstoffen, ist der pH-Wert am Epithel möglicherweise entscheidend. Viele Fremdstoffe und Nährstoffe sind schwache Elektrolyte. Dies bedeutet, daß sich bei Veränderung des pH-Wertes auch im physiologischen Bereich, abhängig von der Dissoziationskonstante der ionisierbaren Gruppen im Molekül (pK-Werte), der Ladungszustand der Substanz ändert. Beispielsweise ist eine schwache Säure wie die Benzoesäure, bekannt als Lebensmittelkonservierungsstoff, bei einem pH-Wert von 7,4 nahezu vollständig anionisch, d. h. negativ geladen. Wird der

pH-Wert gesenkt, nimmt der Anteil des undissoziierten Moleküls stark zu. Umgekehrt verhält sich die Ladungsänderung bei einer schwachen Base. Die Henderson-Hasselbalch'sche Gleichung beschreibt dieses Dissoziationsverhalten als Funktion des pH-Wertes und des pK-Wertes.

Die Theorie der pH-Partition

Nach der Theorie der pH-Partition können schwache Elektrolyte nur in der undissoziierten, d. h. ungeladenen Form eine lipidhaltige Membran, wie die Zellmembran, permeieren.

Abbildung 1 zeigt an einem Beispiel die pH-Partition einer schwachen Base. Befinden sich auf beiden Seiten der Lipidmembran Lösungen unterschiedlichen pH-Wertes, zum Beispiel 7 und 3, wird die schwache Base mit einem pK_a -Wert von 5,0 aus der Lösung mit neutralem pH-Wert in die Lösung mit pH 3 übertreten und sich in dieser Phase anreichern. Im Gleichgewichtszustand des Nicht-Ions resultiert eine etwa hundertfache Anreicherung der Substanz auf der Seite des niedrigen pH-Wertes, wobei hier 99% der Moleküle, auf der Seite neutralen pH-Wertes aber nur 1% ionisiert vorliegen. Auf der pH-Partition basiert u. a. die ungleiche Verteilung von schwach ionisierbaren Pharmaka zwischen Blut und Urin oder Blut und Hirnflüssigkeit.

Die Theorie der pH-Partition wurde auch zur Beschreibung der gastrointestinalen

* Der Aufsatz faßt die wichtigsten Ergebnisse der Habilitationsschrift von PD Dr. oec. troph. Hannelore Daniel zusammen, für die sie 1989 den Franz-Vogt-Preis der Justus-Liebig-Universität erhielt.

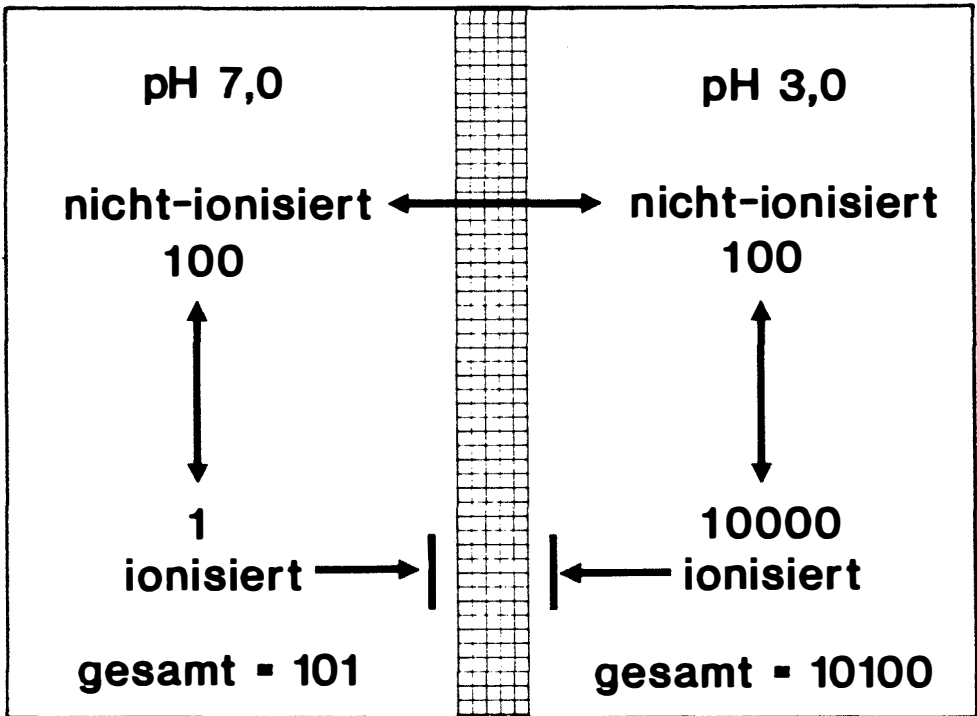


Abb. 1: Die Phasenverteilung einer schwachen Base entsprechend der Theorie der pH-Partition. Der schraffierte Bereich stellt die Lipidphase dar, die nur von der nicht-ionisierten Form der Base permeiert werden kann.

Resorption von Pharmaka angewendet. Da bei Kenntnis der Dissoziationskonstante des jeweiligen Moleküls sowie des pH-Wertes in der Lösung der Anteil des undissoziierten Moleküls durch die Henderson-Hasselbalch'sche Gleichung berechnet werden kann, sollte es möglich sein, auch den Umfang der Resorption der Testsubstanz vorherzusagen. Voraussetzung ist allerdings, daß die Substanz ausschließlich durch Diffusion, d. h. nicht mittels eines spezifischen Transportsystems aufgenommen wird. Bei Anwendung der Theorie der pH-Partition zur Beschreibung der intestinalen Resorption von schwachen Elektrolyten wurden für nahezu alle untersuchten Substanzen ganz charakteristische Abweichungen festgestellt. So wurde von schwachen Säuren

stets mehr, von schwachen Basen dagegen weniger resorbiert als zu erwarten war. Zur Erklärung dieser reproduzierbaren Abweichungen wurde nun postuliert, daß unmittelbar am resorbierenden Epithel der Dünndarmschleimhaut ein pH-Wert existiere, der niedriger sei als der im Darmlumen.¹³ Tatsächlich wurde vor mehr als 10 Jahren dieser Oberflächen-pH-Wert an isoliertem Darmgewebe nachgewiesen.¹⁷ Einige Jahre später wurde er auch in vivo demonstriert.¹⁴ Allerdings konnte, da relativ große pH-Elektroden angewendet wurden, keine Aussage über die Feinstruktur dieser Schicht gemacht werden. Die Frage nach der Feinstruktur dieses, im folgenden als pH-Grenzschichtkompartiment bezeichneten Raumes, stand im

Mittelpunkt unserer experimentellen Untersuchungen. Darüber hinaus sollte ermittelt werden, welche Faktoren für die Ausbildung dieser Schicht verantwortlich sind und inwieweit die Schicht die intestinale Resorption schwacher Elektrolyte effektiv beeinflusst.

Topographie des pH-Grenzschichtkompartiments

Die resorbierende Oberfläche der Dünndarmschleimhaut wird durch die Kerk'-ringschen Falten, die Zotten mit der Epithelschicht und die Mikrovilli der Epithelzellen gegenüber einem Zylinder mit gleichem Durchmesser etwa um den Faktor 600 vergrößert. Aufgrund der starken Oberflächengliederung erschien es daher besonders wichtig, das pH-Grenzschichtkompartiment innerhalb dieser Feinstrukturen, d. h. den Zotten zu lokalisieren. Die Zotten sind etwa 300–500 µm lange finger- bis blattförmige Strukturen, die mit einem einschichtigen Zylinderepithel überzogen sind. Zwischen den Zotten befinden sich die Krypten. Sie sind ihrer Funktion nach kleine exokrine Drüsen und bestehen aus relativ undifferenzierten Zellen. Entsprechend stellen sie auch die Regenerationszone des Epithels dar.

Zur Charakterisierung des präepithelialen pH-Grenzschichtkompartiments wurden von uns Mikro-pH-Elektroden eingesetzt. Die punktförmigen Meßspitzen der Elektroden hatten einen Durchmesser von 5–10 µm. Die Elektroden wurden sowohl *in vitro*, d. h. am isolierten Darmsegment, als auch *in vivo* am Darm narkotisierter Ratten mittels eines motorisch betriebenen Mikromanipulators und unter Kontrolle mit einem Stereomikroskop an verschiedene Positionen der Zotten-Kryptenachse plziert. Anhand der gemessenen pH-Werte konnte in einer dreidimensionalen Matrix die Topographie des Komparti-

ments exakt beschrieben werden^{7,8}. Ergänzt wurden diese tierexperimentellen Studien durch Versuche an Biopsie- und Resektionsmaterial des menschlichen Dünndarms.

Die in Abbildung 2 dargestellten pH-Profile wurden am oberen und unteren Dünndarm (Jejunum und terminalen Ileum) der Ratte *in vivo* bestimmt. Der pH-Wert im Darmlumen betrug jeweils 7,4. Bereits bei Annäherung der Elektrode an die Zottenspitze sank der pH-Wert. Etwa 200 µm unterhalb der Zottenspitze erreichte er einen Wert von ca. 6,7. Wurde die Elektrode weiter zur Zottenbasis vorgetrieben, so stieg der pH-Wert allerdings bis fast auf 7,4 an.

Im Gegensatz zum Jejunum konnte im terminalen Ileum fast ein annähernd identischer pH-Wert an allen Positionen entlang der Zottenachse nachgewiesen werden. Die erhobenen Befunde im oberen Dünndarm können, wie durch weitere Untersuchungen gezeigt wurde, nur dadurch erklärt werden, daß die Sekretion von Säure- und Basenäquivalenten der Zellen in den verschiedenen Zottenregionen kompartimentiert ist. So sezernieren die reifen Epithelzellen im oberen Bereich der Zotte H⁺-Ionen, dort wo auch Digestion und Resorption stattfinden. Infolgedessen sinkt der pH-Wert in dieser Region der Zotte. H⁺-Ionen diffundieren dabei aus dem intervillösen Raum in das Darmlumen. Diese Annahme wird dadurch bestätigt, daß zwischen Zottenspitze und Lumen ein pH-Gradient nachgewiesen werden kann.

Für die Aufrechterhaltung dieses Gradienten ist wahrscheinlich die präepitheliale Diffusionsbarriere, die sogenannte *unstirred water layer* verantwortlich. Diese Grenzschicht ist eine Region geringer Durchmischung. Sie ist eine physikalische Größe, die sich an jeder Grenzfläche zwischen Lipidphase (Zellmembran) und

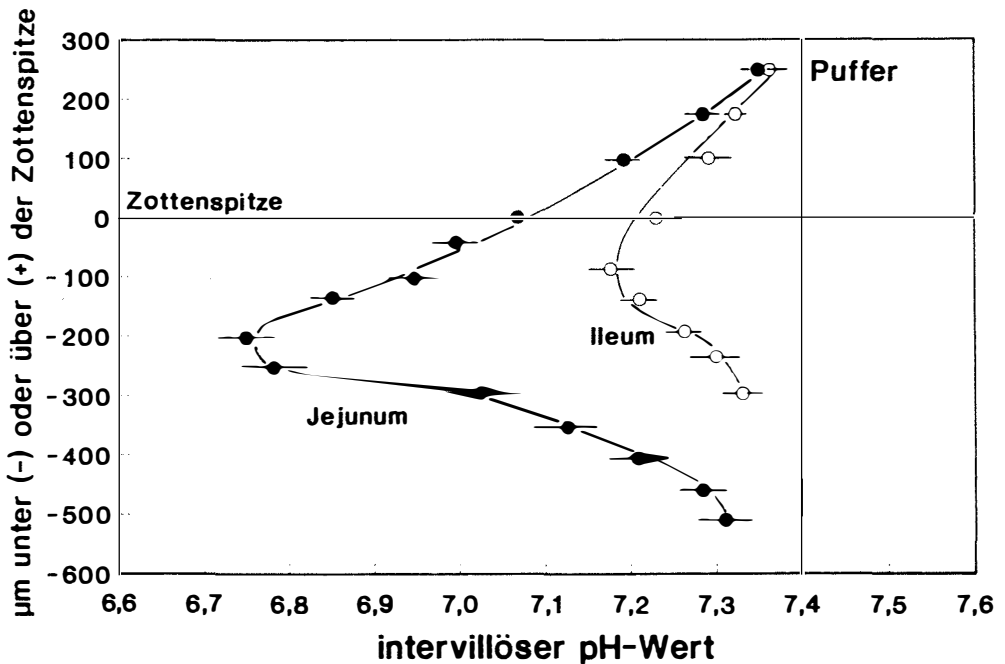


Abb. 2: Die intervillösen pH-Profile im Jejunum und Ileum der Ratte in vivo. Alle Meßwerte sind bestimmten Positionen unter- und oberhalb der Zottenspitze zugeordnet.

wäßrigem Medium befindet. Aufgrund der spezifischen Oberflächenstruktur der Darmschleimhaut ist diese Schicht etwa zwischen 300 und 600 µm dick.²³ Sie ist insbesondere für überwiegend fettlösliche Substanzen eine entscheidende Diffusionsbarriere. Das Durchdringen dieser Schicht ist für solche Substanzen wesentlich schwieriger als der Durchtritt durch die Zellmembran. Innerhalb dieser unstirred water layer, zu deren integralem Bestandteil auch die Schleimschicht zählt, die das Epithel schützt, existiert auch ein zusätzlicher pH-Gradient. Allerdings ist die Schleimsekretion durch das Gewebe keine Voraussetzung für die Aufrechterhaltung des pH-Gradienten.

Die im Bereich der Zottenbasis respektive der Kryptenregion gemessenen pH-Werte sprechen für eine Sekretion von Basenäquivalenten, d. h. von Hydroxyl- oder Bicarbonationen (OH^- - oder HCO_3^- -Io-

nen) durch die dort lokalisierten unreifen Epithelzellen. Dies führt im Raum der Zottenbasis zu einem pH-Wert, der etwa dem des Blutes entspricht. Aufgrund weiterführender Untersuchungen konnten wir nachweisen, daß für die vermutete Bicarbonatsekretion die kontinuierliche Blutversorgung der Zellen eine unbedingte Voraussetzung ist. Das Bicarbonat wird hierbei von den Kryptenzellen wahrscheinlich direkt aus dem Blut aufgenommen und in den intervillösen Raum sezerniert. Es wird somit nicht, wie wir zunächst vermutet hatten, im Stoffwechsel der Zellen bereitgestellt. Zwischen der Region niedrigen und der Region höheren pH-Wertes befindet sich eine Zone, in der die Wasserstoffionen durch die aus den Krypten ausströmende Base abgepuffert werden. Dabei entsteht vermehrt Kohlendioxid, welches unmittelbar in die Zellen aufgenommen wird.

Im Gegensatz zum oberen Dünndarm sezerniert der untere Dünndarm (Ileum) kaum Wasserstoffionen. In diesem Darmabschnitt kommt es daher nicht zur Ausbildung des charakteristischen pH-Profils.

Kompartimentierung der Säure- und Basensekretion

Was ist nun die Ursache für die postulierte Kompartimentierung der Säure-Basensekretion durch die Epithelzellen entlang der Zottenachse? Bereits in sehr frühen Untersuchungen wurde von Physiologen nachgewiesen, daß die Schleimhaut des oberen Dünndarms, nicht aber die des Ileums, zur Abgabe von H^+ -Ionen in das Lumen befähigt ist.¹⁹ Der von uns nachgewiesene pH-Gradient zwischen Zotte und Lumen, aber auch innerhalb des intervillösen Raumes, steht im Einklang mit diesen Beobachtungen. Darüber hinaus konnten mehrere Arbeitsgruppen, darunter auch unsere, nachweisen, daß isolierte Epithelzellen der oberen Zottenhälfte als auch Gewebepräparationen *in vitro* H^+ -Ionen sezernieren können.^{1,6} Unter bestimmten Bedingungen führt dies dazu, daß der pH-Wert im intervillösen Raum auf etwa 5,7 sinkt.^{1,6,17} Dies bedeutet, daß die Abgabe der H^+ -Ionen durch die Epithelzellen gegen einen H^+ -Ionengradienten und eine elektrochemische Potentialdifferenz erfolgt. Die H^+ -Ionen müssen also bergauf aus der Zelle hinaus transportiert werden. Was sind nun die dafür verantwortlichen treibenden Kräfte?

Offenbar besitzen die Epithelzellen des Jejunums eine Reihe von Transportsystemen, die eine H^+ -Ionensekretion ermöglichen. Eine entscheidende Bedeutung kommt dabei dem Na^+/H^+ -Ionenaustauscher zu. Dieses in der luminalen Membran der Zelle lokalisierte Carriersystem

transportiert für ein aufgenommenes Na^+ -Ion ein H^+ -Ion aus der Zelle.^{9,21} Aufgrund der Stöchiometrie des Ladungstransfers spricht man von einem elektro-neutralen Kationenaustauscher. Da zwischen dem Extrazellulärraum und dem Zellinnenraum ein Na^+ -Ionengradient besteht, wird dieser genutzt, um H^+ -Ionen aus der Zelle zu exportieren. Wird der Na^+/H^+ -Ionenaustauscher gezielt durch Hemmstoffe wie Amilorid blockiert, ist die H^+ -Ionenabgabe der Zellen zwar reduziert, aber nicht vollständig unterbunden. Dies weist darauf hin, daß weitere Systeme zur H^+ -Ionenabgabe vorhanden sein müssen.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, daß die H^+ -Ionenabgabe der Zellen stark erhöht werden kann, wenn verschiedene Zucker angeboten werden, die von ihnen metabolisiert werden können.^{1,6} Die Verstoffwechslung der Zucker Glucose, Fructose oder Mannose führt zu einer starken Zunahme der H^+ -Ionenproduktion in den Zellen. Die Wasserstoffionen werden offenbar sofort sezerniert, um nicht den intrazellulären pH-Wert und damit den Stoffwechsel zu beeinflussen. Die Epithelzellen bauen die Zucker bevorzugt zu Milchsäure ab. Dies geschieht in der Glykolyse, die in den Epithelzellen auch bei hohem Sauerstoffpartialdruck, d. h. bei ausreichender Sauerstoff- und Blutversorgung, Milchsäure liefert.²⁰ Damit verhält sich die Darm-schleimhaut als schnell proliferierendes Gewebe ähnlich wie transformierte Zellen, die eine hohe Zellteilungsrate haben. Mittels biochemischer und radiochemischer Untersuchungen konnten wir nachweisen, daß die aus der Glucose gebildete Milchsäure als kleines undissoziiertes Molekül aus der Epithelzelle via Diffusion in den intervillösen Raum austritt. Die Milchsäure dissoziiert dort zu einem H^+ -Ion und einem Lactatanion. Das Lacta-

tanion wird zusammen mit einem Na^+ -Ion durch einen sogenannten elektroneutralen Kotransportvorgang entlang des zelleinwärts gerichteten Na^+ -gradienten in die Zelle reabsorbiert.^{12, 22} Die Milchsäureabgabe aus der Zelle mit nachfolgender Lactatreabsorption stellt somit eine indirekte H^+ -Ionenpumpe dar, die neben dem Na^+/H^+ -Ionenaustauscher zusätzlich Wasserstoffionen exportiert. Möglicherweise ist dieser in vitro nachgewiesene Mechanismus auch in vivo von Bedeutung, da auch hier beträchtliche Mengen Milchsäure respektive Lactat sezerniert und absorbiert werden. Dabei kann das Lactat nicht nur aus Glucose, sondern auch aus Glutamin gebildet werden.

Unsere Kenntnisse über den Stoffwechsel und die Transportsysteme der unreifen Epithelzellen der Krypten- und Zottenbasisregion sind noch sehr begrenzt. Offenbar besitzen diese Zellen nicht die Fähigkeit zur Sekretion von H^+ -Ionen. Auch der Na^+/H^+ -Ionenaustauscher konnte in der luminalen Membran der Kryptenzellen nicht nachgewiesen werden.¹⁶ Während die reifen Enterocyten HCO_3^- -Ionen resorbieren, vermögen die Kryptenzellen vermutlich HCO_3^- -Ionen zu sezernieren. Bicarbonat wird in vielen Zellen durch die Carboanhydrase, die Wasser und CO_2 zu HCO_3^- und H^+ -Ionen hydratisiert, bereitgestellt. Da Azetazolamid, ein Hemmstoff der Carboanhydrase, keinen Einfluß auf die HCO_3^- -Abgabe der Zellen hatte, nehmen wir an, daß das sezernierte HCO_3^- direkt aus dem Blut stammt. Hinzu kommt, daß in der Dünndarmschleimhaut im Gegensatz zur Niere oder der Magenschleimhaut nur eine sehr niedrige Carboanhydraseaktivität nachweisbar ist.⁴ Dagegen ist die Blutversorgung der Kryptenzellen essentiell für die HCO_3^- -Abgabe. Unterbindet man sie, kommt die HCO_3^- -Sekretion fast vollständig zum Erliegen. Da im oberen Bereich der Zotte weiterhin H^+ -

Ionen abgegeben werden, die nicht durch das Bicarbonat neutralisiert werden können, sinken die intervillösen pH-Werte sehr stark ab und das charakteristische pH-Profil verschwindet.

Eine entscheidende Einflußgröße für die Kompartimentierung der Säure- und Basensekretion der Epithelzellen könnte die Blutgefäßarchitektur in der Zotte sein. Die fingerförmigen Zotten des Menschen werden von einer zentralen, in der Zotte aufsteigenden Arterie aus mit sauerstoffreichem Blut versorgt. In sehr enger räumlicher Nähe dazu liegen die abführenden venösen Gefäße als dichtes Netzwerk (Abb. 3). Aufgrund eines dadurch ermöglichten Gegenstromaustauschs löslicher Teilchen kann es zu einer ungleichen Verteilung der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung in den einzelnen Zottenregionen kommen.^{11, 15} Dies wurde experimentell für verschiedene inerte Gase gezeigt.³ Aus diesem Gegenstromaustausch resultiert eventuell auch die sehr niedrige Sauerstoffspannung in den Epithelzellen des oberen Zottenteils, die mittels O_2 -Mikroelektroden nachgewiesen wurde.² Dies würde wiederum die vermehrte Lactatbildung begünstigen. Dagegen könnte die HCO_3^- -Abgabe der Kryptenzellen ebenso aus einer bevorzugten HCO_3^- -Anlieferung an diese Zellen resultieren.

Für die charakteristischen pH-Profile entlang der Zottenachse lassen sich also einerseits unterschiedliche Sekretionsintensitäten für Säure- und Basenäquivalente in den einzelnen Kompartimenten, andererseits Faktoren wie die unstirred water layer oder der sogenannten counter current exchange im Gefäßsystem verantwortlich machen. Abbildung 4 zeigt unsere Modellvorstellung für die Ausbildung der intervillösen pH-Profile, die wir aufgrund unserer Befunde formulierten.

Durch weitere Untersuchungen fanden wir Hinweise darauf, daß sowohl die

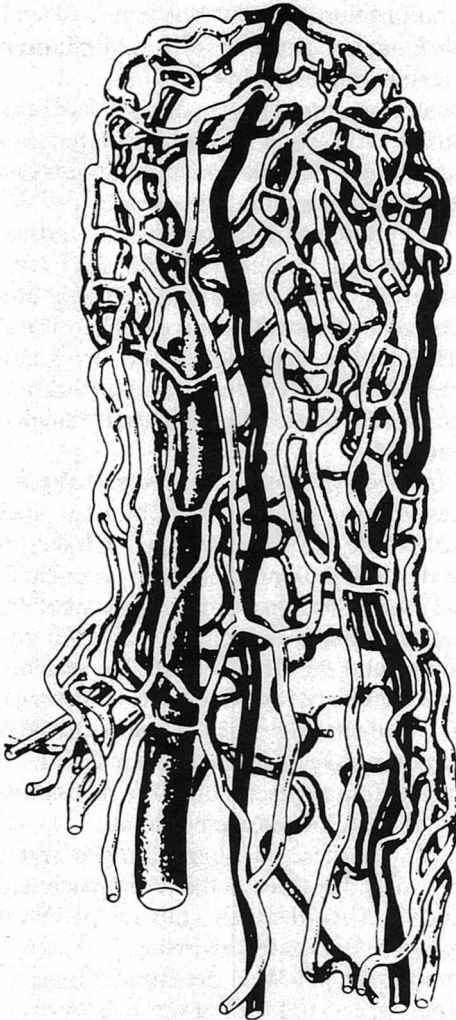


Abb. 3: Die Architektur der Blutgefäße in einer Zotte.

H^+ -Ionenabgabe der reifen als auch die HCO_3^- -Ionenabgabe der unreifen Zellen durch eine Reihe von Effektoren verändert werden kann. So vermögen verschiedene Sekretagoga, Substanzen, die eine Elektrolyt- und Flüssigkeitssekretion hervorrufen (Diarrhoe), auch die Säure-Basensekretion zu beeinflussen. Dies ist mit einer markanten Änderung der intervillösen pH-Profile verbunden.¹⁸

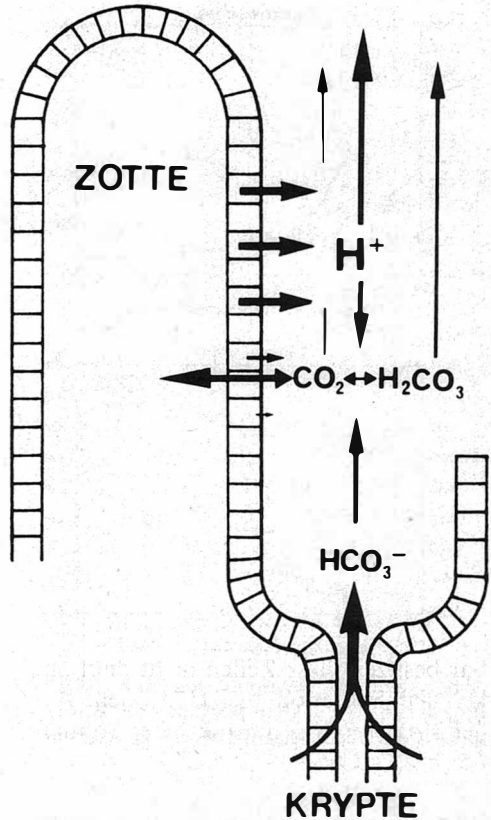


Abb. 4: Modell der Kompartimentierung der Säure- und Basensekretion entlang der Zotten-Krypten-Achse im Jejunum.

Nach unserer Einschätzung sind die intervillösen pH-Profile unter physiologischen Bedingungen das Resultat einer Anzahl vermutlich hormonell regulierter Prozesse, bei denen der intrazelluläre pH-Wert als Signalgeber fungiert. Durch die verschiedenen Sekretionsprozesse kann der pH-Wert des Grenzschichtkompartiments offenbar innerhalb enger Grenzen eingestellt werden.

Bedeutung des pH-Grenzschichtkompartiments

Es erhebt sich nun die Frage, inwieweit die digestiv-resorptive Funktion der Dün-

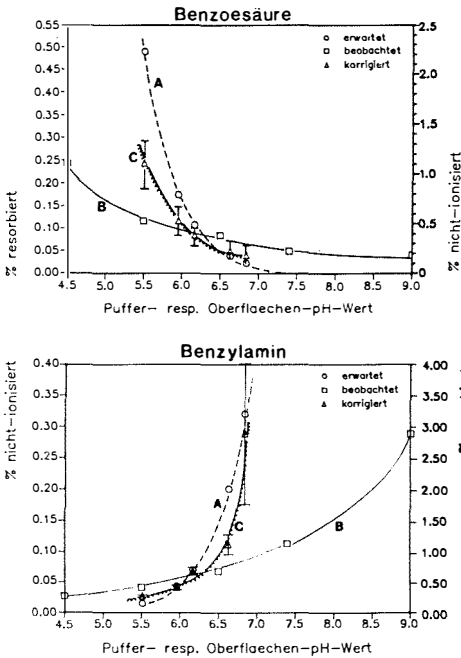


Abb. 5: Intestinale Resorption von Benzoensäure und Benzylamin als Funktion des Puffer-pH-Wertes respektive des Oberflächen-pH-Wertes im Jejunum.

darmschleimhaut durch die charakteristischen pH-Profile entlang der Zottenachse beeinflusst wird. Auch wenn wir den pH-Wert im Darmlumen in einem weiten Bereich veränderten, blieben die pH-Werte im intervillösen Raum relativ konstant. Dieser Befund weist auf die Bedeutung dieser Schicht für die Cytoprotektion, d. h. den Schutz der Schleimhaut hin.

Weiterhin dürfte der pH-Wert, insbesondere im oberen Bereich der Zotte, natürlich auch die Enzymaktivitäten der oberflächengebundenen Enzyme beeinflussen. Die Aktivitäten der Disaccharidasen und Peptidhydrolasen sind gerade in diesem Bereich der Zotte am höchsten. Gleichzeitig ist diese Region der Zotte auch der Ort der größten resorptiven Kapazität. Da der pH-Wert über die ionisierbaren Gruppen der Membranproteine auch die Mem-

branfunktion beeinflussen kann, ist eine Wirkung auf die Nährstoff- und Pharmakaresorption erklärbar.⁵

Kehren wir zur Theorie der pH-Partition zurück. Aufgrund der beobachteten Abweichungen der Pharmakaresorption von der Modellannahme war die Existenz des pH-Grenzschichtkompartiments postuliert worden. Es stellt sich jetzt die Frage, inwieweit die intestinale Resorption schwacher Elektrolyte mit der Theorie der pH-Partition beschrieben werden kann, wenn der pH-Wert des Grenzschichtkompartiments in die Modellanalyse einbezogen wird.

Wir haben in diesem Zusammenhang die Resorption einiger Xenobiotika und Nährstoffe als Funktion des pH-Wertes an der Schleimhautoberfläche untersucht. Bei diesen Studien wurde der pH-Wert des Puffermediums zwischen 4,5 und 9,0 verändert und der pH-Wert an der Schleimhaut mittels pH-Mikroelektroden gemessen. Gleichzeitig wurden die radioaktiv markierten Testsubstanzen dem Inkubationsmedium zugesetzt und ihre Aufnahme in das Jejunumgewebe bestimmt.

Auch bei diesen Untersuchungen zeigte sich, daß das Grenzschichtkompartiment einen außerordentlich stabilen pH-Wert aufweist: Er lag stets zwischen 5,8 und 6,8, obwohl der pH-Wert des Inkubationsmediums über 5 pH-Stufen verändert wurde. Für die unterschiedlichen Oberflächen-pH-Werte wurde nun der nicht-ionisierte Anteil der Testsubstanzen mit der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung berechnet und der jeweiligen Resorptionsrate der Substanz zugeordnet. Abbildung 5 zeigt dies für die schwache Säure Benzoensäure und die schwache Base Benzylamin. In der Abbildung ist die Resorptionsrate einerseits über dem pH-Wert des Puffermediums, andererseits über dem jeweils resultierenden Oberflächen-pH-Wert aufgetragen. Die Auftragung der gemessenen

Resorptionsrate über dem Puffer-pH-Wert (Kurve B) zeigt die bereits erwähnten charakteristischen Abweichungen von der erwarteten Resorptionsrate (Kurve A), d. h. dem nicht-ionisierten Anteil des Substrates. Werden die Meßwerte jedoch über dem Oberflächen-pH-Wert aufgetragen, verlaufen Resorptionsrate (Kurve C) und nicht-ionisierter Anteil (Kurve A) praktisch parallel. Mit sinkendem Schleimhaut-pH-Wert nimmt also die Resorption der schwachen Säure proportional zum abnehmenden Ionisationsgrad zu. Entsprechend dazu sinkt die Resorption der Base (Benzylamin) mit zunehmenden Ionisationsgrad.

Durch weiterführende Untersuchungen konnten wir zeigen, daß die Aufnahme der Testsubstanzen praktisch nur durch nicht-ionische Diffusion erfolgte, d. h. gemäß der Theorie der pH-Partition. Nur ein sehr kleiner Anteil (< ca. 4%) wurde in Form des geladenen Moleküls von der Darmschleimhaut aufgenommen.

Diese Abhängigkeit der Resorption schwacher Elektrolyte vom Oberflächen-pH-Wert haben wir nicht nur für Xenobiotika sondern auch für Nährstoffe mit ähnlichen physikochemischen Eigenschaften demonstrieren können.¹⁰

Aufgrund der dargestellten Untersuchungen ist es nun möglich, bei Kenntnis des pH-Wertes im Grenzschichtkompartiment, die Resorption schwacher Elektrolyte exakt zu beschreiben. Weiterhin können auch die Konsequenzen für die Resorption von Nährstoffen und Fremdstoffen unter pathophysiologischen Verhältnissen, d. h. bei Erkrankungen des Intestinaltraktes, die mit Veränderungen des pH-Wertes im Grenzschichtkompartiment verbunden sind, besser vorhergesagt werden.

Die Untersuchungen wurden durch eine Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Da 190/1-1) gefördert.

Anmerkungen

- ¹ Blair, J. A., Hilburn, M. E., Lucas, M. L., Said, H. M., The effects of various metabolic inhibitors and substrates on the maintenance of surface pH in vitro of rat proximal jejunum, *Biochem. Soc. Trans.* 10, 470–471, 1982.
- ² Bohlen, H. G., Intestinal tissue pO₂ and microvascular responses during glucose exposure, *Am. J. Physiol.* 238, H164–H171, 1980.
- ³ Bond, J. H., Levitt, D. G., Levitt, M. D., Use of inert gases and carbon monoxide to study the possible influence of countercurrent exchange on passive absorption from the small bowel, *J. Clin. Invest.* 54, 1259–1265, 1974.
- ⁴ Charney, A. N., Wagner, J. D., Birnbaum, G. J., Johnstone, J. N., Functional role of carbonic anhydrase in intestinal electrolyte transport, *Am. J. Physiol.* 251(14), G682–G687, 1986.
- ⁵ Daniel, H., Hartmann, S., Rehner, G., Effect of pH on the transport of glucose, fructose and alanine in intestinal brush border membrane vesicles. In: *Ion gradient-coupled transport*, Ed.: Alvarado, F., van Os, C. H.; 1986.
- ⁶ Daniel, H., Rehner, G., Effect of metabolizable sugars on the mucosal surface pH of rat intestine, *J. Nutr.* 116, 768–777, 1986.
- ⁷ Daniel, H., Neugebauer, B., Kratz, A., Rehner, G., Localization of acid microclimate along intestinal villi of rat jejunum, *Am. J. Physiol.* 248, G293–G298, 1985.
- ⁸ Daniel, H., Fett, C., Kratz, A., Rehner, G., Demonstration and modification of intervillous pH profiles in the rat jejunum in vitro, *Am. J. Physiol.* 257, G489–G495, 1989.
- ⁹ Ehrenspeck, G., Hopfer, U., Na⁺/H⁺ exchange in brush border membrane vesicles from rat small intestine, *The FASEB Journal* Vol. 2(6), 8307, 1988.
- ¹⁰ Elbert, J., Daniel, H., Rehner, G., Intestinal uptake of nicotinic acid as a function of microclimate pH, *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* 55, 85–93, 1986.
- ¹¹ Hallböck, D. A., Hulthen, L., Jodal, M., Lindhagen, J., Lindgren, O., Evidence for the existence of a countercurrent exchanger in the small intestine in man, *Gastroenterol.* 74, 683–690, 1978.
- ¹² Hildmann, B., Storelli, C., Haase, W., Barac-Nieto, M., Murer, H., Sodium ion/L-lactate cotransport in rabbit small-intestinal brush-border-membrane vesicles, *Biochem. J.* 186, 169–176, 1980.
- ¹³ Hogben, C. A. M., Schanker, L. S., Brodie, B. B., Mechanisms of intestinal absorption of drugs, *Fed. Proc.* 16, 307, 1957.
- ¹⁴ Högerle, M. L., Winne, D., Drug absorption by the rat jejunum perfused in situ; dissociation from

- the pH-partition theorie and role of microclimate pH and unstirred layer, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 322, 249–255, 1983.
- ¹⁵ *Jodal, M., Lundgren, O.*, Countercurrent mechanisms in the mammalian gastrointestinal tract, *Gastroenterology* 91, 225–241, 1986.
- ¹⁶ *Knickelbein, R. G., Aronson, P. S., Dobbins, J. W.*, Ion transport across brush-border (BBM) and basolateral membranes (BLM) from rabbit ileal villus and crypt cells, *Gastroenterology* 92(5), 1472, 1987.
- ¹⁷ *Lucas, M. L., Schneider, W., Haberich, F. J., Blair, J. A.*, Direct measurement by pH-microelectrodes of the pH-microclimate in rat proximal jejunum, *Proc. R. Soc. London B.* 192, 39–48, 1975.
- ¹⁸ *Mc Ewan, G. T. A., Daniel, H., Fett, C., Burgess, M. N., Lucas, M.*, The effect of *Escherichia coli* STa enterotoxin and other secretagogues on the mucosal surface pH of rat small intestine in vivo, *Proc. R. Soc. Lond. B* 234, 219–237, 1988.
- ¹⁹ *Mc Gee, L. C., Hastings, A. B.*, The carbon dioxide tension and acid-base balance of jejunal secretions in man, *J. Biol. Chem.* 142, 893–904, 1942.
- ²⁰ *Nicholls, T. J., Leese, H. J., Bronk, J. R.*, Transport and metabolism of glucose by rat small intestine, *Biochem. J* 212, 183–187, 1983.
- ²¹ *Shimada, T., Hoshi, H.*, Na⁺-dependent elevation of the acidic cell surface pH (microclimate pH) of rat jejunal villus cells induced by cyclic nucleotides and phorbol ester: possible mediators of the regulation of the Na⁺/H⁺ antiporter, *Biochim. Biophys. Acta* 937, 328–334, 1988.
- ²² *Storelli, C., Corcelli, A., Cassano, G., Hildmann, B., Murer, H., Lippe, C.*, Polar distribution of sodium-dependent and sodium-independent transport systems for L-lactate in the plasma membrane of rat enterocytes, *Pflügers Arch.* 388, 11–16, 1980.
- ²³ *Winne, D.*, Dependence of intestinal absorption in vivo on the unstirred layer, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 304, 175–181, 1978.