

Eduard Schmidt

Dr. med.

**Ketotifenwirkung auf den Blutfluß und Leukozyten-Endothel-Interaktion der Dünndarmmukosa bei Indomethacin-vorbehandelten Ratten.**

Geboren am 25.05.1971 in Fergana (eh.UDSSR)

Reifeprüfung am 23.06.1992 in Mannheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis WS 2000

Physikum am 25.08.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Padua (Italien) und Heidelberg

Staatsexamen am 18.04.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Klar

Verschiedene Darmerkrankungen zeichnen sich durch Veränderungen der Mikrozirkulation der Mukosa aus. In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe der Intravitalmikroskopie der Blutfluß und die Leukozyten-Endothel-Interaktion in den Gefäßen der Dünndarmmukosa der indomethacinvorbehandelten Ratten untersucht. Beim ausgewählten tierexperimentellen Modell wurden die Tiere mit Indomethacin, einer Substanz mit einer proinflammatorischen Komponente im Darm, behandelt. Das Modell ist kostengünstig, leicht durchführbar und für die Tiere wenig belastbar. Das Modell zeigt die pathologischen Veränderungen wie z.B. Rötung der Mukosa, Erhöhung der Vulnerabilität, Erhöhung des Blutflusses und Leukozytenaktivierung in der Dünndarmmukosa.

Es wurde schon oft vermutet, daß bei pathologischen Prozessen im Darm die Mastzellen eine wichtige Rolle spielen. In der vorliegenden Studie wurde versucht, unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden biochemischen Mechanismen zu zeigen, daß Ketotifen, ein Mastzellenstabilisator, die Erhöhung des Blutflusses und Leukozytenaktivierung in der Dünndarmmukosa bei indomethacinvorbehandelten Ratten beeinflussen kann.

Ein Tag nach der subcutanen Gabe von Indomethacin wurde in vivo der Darm der zuvor narkotisierten Ratten nach der Methode von Bohlen und Gore präpariert. Danach erfolgte die

Gabe von in vitro mit FITC markierten allogenen Erythrozyten. Diese können intravitalmikroskopisch sichtbar gemacht werden. Das ermöglichte die Erythrozytengeschwindigkeit und den Arterioldurchmesser in Darmzotten zu messen und anschließend den Blutfluß auszurechnen. Es wurde auf diese Weise der Blutfluß bei einer Kontrollgruppe (n=7), einer mit Indomethacin vorbehandelten Gruppe (n=7), einer mit Ketotifen behandelten Gruppe (n=7) und einer mit Indomethacin vorbehandelten und Ketotifen behandelten Gruppe (n=7) untersucht. Dabei wurde Ketotifen in der entsprechenden Gruppen nach einer Basismessung gegeben.

Um das Leukozytenverhalten in den mukosalen Gefäßen zu untersuchen, wurde eine Methode entwickelt, wobei die Leukozyten in vivo während der gleichen Darmpräparation mit dem Mitochondrien-Marker Rhodamine-6G dargestellt wurden. Die Leukozytenadhäsion wurde durch intravitale Fluoreszenzmikroskopie quantifiziert. Der Gruppenaufbau entsprach dem Gruppenaufbau der Blutflußbestimmung.

Durch die Indomethacingabe wurden im Darm Prozesse in Gang gesetzt, bei denen ein deutlich erhöhter Blutfluß von ca 7,0 nl/min in den zentralen Arteriolen der Mukosazotten beobachtet wurde (Kontrollgruppe ca. 4,9 nl/min). Nach der Ketotifengabe fand eine Normalisierung des Blutflusses statt.

In den postkapillären Mukosavenolen wurde beim Darm der indomethacinvorbehandelten Tiere ein Anstieg der rollenden Leukozyten von ca. 21 /30s/100µm auf ca 47 /30s/100µm und der adhärennten Leukozyten von ca. 4 /30s/100µm auf ca 6,5 /30s/100µm nach 90min. beobachtet. Bei den Tieren ohne Indomethacinvorbehandlung war der Anstieg gering: von ca. 17 auf 21 bei rollenden Leukozyten und von ca. 3,4 auf 4,3 bei festadhärennten Leukozyten. Nach Ketotifengabe wurde keine Änderung des Leukozytenverhaltens beobachtet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die Hypothese, daß Ketotifen, ein Mastzellstabilisator, die pathologische Prozesse im Darm beeinflussen kann. Eine Wirkung auf die Leukozyten-Endothel-Interaktion ist dabei allerdings nicht eindeutig nachgewiesen worden.

Zur Eingrenzung des Therapieansatzes für entzündliche Darmerkrankungen wären zunächst Untersuchungen an den tierexperimentellen Modellen nötig, die teurer, arbeitsintensiver und für die Tiere belastbar sind, die aber eine definitive Darmentzündung aufweisen und das Krankheitsbild von verschiedenen Darmerkrankungen genauer widerspiegeln.