

Frank Vogel  
Dr. med.

### **Mikrozirkulation des Dünndarms:**

### **Intravitalmikroskopische Untersuchung des Einflusses von Scavengern auf den villösen Blutfluß der gesunden und entzündeten Dünndarmschleimhaut der Ratte.**

geboren am 05.08.1971 in Lisieux ( Frankreich)

Reifeprüfung am 18.06.1991

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 1999/2000

Physikum am 24.8.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium an der Universität Heidelberg

Praktisches Jahr im Krankenhaus Salem, Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg

Staatsexamen/Ärztliche Prüfung am 18.04.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Klar

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung deren Pathogenese und Pathophysiologie noch nicht ausreichend aufgeklärt ist.

Da es im Rahmen der Entzündungsschübe dieser Erkrankung zu starken sowohl makroskopischen als auch mikroskopischen entzündlichen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut kommt, ist an dieser Stelle eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation sehr wahrscheinlich.

Die Indometacin-induzierte Enterocolitis der Ratte ist aufgrund mehrerer Parallelen mit M. Crohn ein international anerkanntes Modell für die Simulation des akuten Entzündungsschubes von M. Crohn.

In dieser Arbeit wurde mittels Intravitalmikroskopie der Blutfluß in den kleinsten anatomischen Strukturen der Dünndarmschleimhaut - den Zotten - unter physiologischen Bedingungen und bei der Indometacin-induzierten Enterocolitis gemessen.

Dem leukozytären Infiltrat kommt in der Pathogenese der Indometacin-induzierten Enterocolitis eine entscheidende Rolle zu. Welchen Anteil die einzelnen Substanzen, die aktivierte Leukozyten sezernieren, am Entzündungsgeschehen haben, ist nur unzureichend geklärt.

Um herauszufinden, ob von Leukozyten sezernierte freie Sauerstoffradikale am Entzündungsgeschehen und an den mikrozirkulatorischen Störungen beteiligt sind, wurden weitere Blutflußmessungen an Dünndarmzotten von Därmen mit und ohne Indometacin - induzierter Enterocolitis unter Anwendung von Sauerstoffradikalfängern sog. Scavengern durchgeführt.

Männliche Sprag-Dawley Ratten wurden mit Ketamin und Pentobarbital narkotisiert.

Nach Katheteranlage an den Halsgefäßen und Tracheotomie wurde eine mediane Laparotomie durchgeführt und ein Darmschlinge des distalen Ileums ausgelagert. Dieser Darmanteil wurde antimesenterial eröffnet und so exponiert, daß die Mukosa nach oben zu liegen kam und später für die Intravitalmikroskopie zugänglich war.

Das Tier wurde anschließend auf einer speziellen Mikroskopbühne fixiert und der Darm in einem 37° C warmen Bad mit Ringerlösung gelagert.

Nach Gabe von fluoreszenzmarkierten Erythrozyten wurde die Intravitalmikroskopie durchgeführt: es wurden zu jedem Meßzeitpunkt jeweils die Zentralarteriolen von 5 Dünndarmzotten aufgesucht und über 20-30 Sekunden auf Videoband aufgenommen.

Diese Messungen wurden über einen Zeitraum von 2 Stunden durchgeführt.

Nach Versuchsende wurden mit Hilfe computergestützter Einzelbildanalyse die Geschwindigkeit der fluoreszierenden Erythrozyten in den Zentralarteriolen der Zotten sowie der Durchmesser dieser Gefäße bestimmt und aus diesen Größen der villöse Blutfluß errechnet.

Zur statistischen Auswertung wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Bestimmung der Unterschiede zwischen verschiedenen Versuchsgruppen herangezogen. Unterschiede innerhalb einer Versuchsgruppe, z. B. durch Medikamentengabe, wurden mit dem Wilcoxon-Test auf Signifikanz geprüft. Abschließend fand eine Korrektur nach Bonferoni statt.

Es stellten sich folgende Ergebnisse heraus:

- Die Indometacin-induzierte Enteritis bei der Ratte führte bei den Messungen 24 h nach Entzündungsinduktion im Vergleich zu den gesunden Tieren zu einem signifikanten Anstieg des villösen Blutflusses. Dieser wurde von einer signifikanten Vasodilatation der Zentralarteriolen der Dünndarmzotten begleitet, die Erythrozytengeschwindigkeit veränderte sich nicht signifikant.
- Der Einsatz von Katalase bei Tieren mit Indometacin-induzierter Enteritis führte zu einer Normalisierung des villösen Blutflusses unmittelbar nach der intravenösen Gabe von Katalase. Begleitend normalisierte sich auch der Durchmesser der Zentralarteriolen der Zotten.
- Der Einsatz von N-Acetylcystein (Fluimicil®) bei Tieren mit Indometacin-induzierter Enteritis führte zu einer etwas im Vergleich zur Gruppe der Tiere mit Indometacin-induzierter Enteritis unter Katalasetherapie um ca 30 min verzögert einsetzenden Normalisierung des villösen Blutflusses nach intravenöser Applikation. Begleitend fand eine ebenfalls verzögerte Normalisierung des Zentralarteriolendurchmessers statt, die Erythrozytengeschwindigkeit blieb hier von NAC unbeeinflusst.
- Der mittlere arterielle Blutdruck, Herz - und Atemfrequenz sowie die Blutbildanalysen blieben von NAC und Katalase unbeeinflusst, eine Effekt des operativen Eingriffs oder der Exposition des Dünndarms zur intravitalmikroskopischen Untersuchung auf die Mikrozirkulation und die Makrohämodynamik konnte anhand der erhobenen Parameter nicht beobachtet werden.

Diese Ergebnisse sprechen für eine maßgebliche Beteiligung freier reaktiver Sauerstoffradikale am Entzündungsgeschehen der Indometacin-induzierten Enteritis bei Ratten. Aufgrund vieler Gemeinsamkeiten von M. Crohn beim Menschen und des verwendeten Tiermodells ist es wahrscheinlich, daß auch bei M. Crohn freie reaktive Sauerstoffradikale am Entzündungsgeschehen des akuten Schubs maßgeblich beteiligt sind.