

Marc Heller  
Dr. med.

## **Der Einfluß des Alters auf die äthanolinduzierte zelluläre Hyperregeneration im Rectum der Ratte**

Geburtsdatum	7.10.1964	
Ausbildung		
-Schule	1974-1983	Altsprachliches Apostelgymnasium Köln
	<b>7/6/1983</b>	<b>Abitur</b>
-Militärdienst	Okt.1983 - Okt.1984	
-Studium	1984-1994	Universität <i>Heidelberg</i> : <b>Medizin</b> Italienisch
	1987-1988	Universität <i>Montpellier</i> : <b>Medizin</b>
	<b>26/8/1986</b>	Ärztliche Vorprüfung
	<b>27/8/1987</b>	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	<b>9/9/1992</b>	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
-Prakt. Jahr	Juni - Aug.1993	- <i>Hôpital de la Pitié-Salpêtrière</i> , Paris
	Sept. - Dez.1993	- <i>The National Hospital for Neurology &amp; Neurosurgery, Queen Square</i> , London
	Jan.-März 1994	- <i>Kantonsspital Chur</i> , Universität Zürich
	<b>7/6/1994</b>	<b>Medizinisches Staatsexamen</b>
Promotionsfach	Innere Medizin	
Doktorvater	Professor Dr. med. H.K. Seitz	

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Frage untersucht, ob chronische Alkoholfuhr im Tiermodell, verabreicht in Form von Flüssigkeitsdiäten, die Zellregeneration im Dickdarm von Ratten verändert und ob das Alter auf diese Zellregeneration einen zusätzlichen Einfluß hat.

Diese Untersuchungen wurden deshalb durchgeführt, weil eine Reihe von epidemiologischen Studien gezeigt hat, daß chronische Alkoholfuhr beim Menschen zu einem erhöhten Krebsrisiko führt, insbesondere für das distale Colon und Rectum.

Weiterhin haben Carcinogenese-Studien an der Ratte gezeigt, daß chronische Alkoholfuhr, die durch ein chemisches Carcinogen induzierte Carcinogenese moduliert. Unter bestimmten Versuchsbedingungen kommt es zu einer Verstärkung dieser Carcinogenese und es wurde vermutet, daß eine Veränderung der Zellregeneration dafür mitverantwortlich ist. Es ist bekannt, daß sich schnell teilende Gewebe, insbesondere in den colorectalen Krypten, ein erhöhtes Risiko für die chemische Carcinogenese darstellt, wenn gleichzeitig eine Ausdehnung des proliferativen Kompartimentes der Krypte vorliegt. Frühere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten einen solchen hyperproliferativen Effekt von chronischer Alkoholfuhr in Rectum der Ratte nachweisen.

Bei der jetzigen Untersuchung wurden Lieber-DeCarli-Diäten verabreicht, bei denen 36% der Gesamtkalorien durch Alkohol ersetzt oder als Kohlehydrate den Tieren gegeben werden. Die Zellregeneration in den Dickdarmabschnitten wurde mittels der Metaphasenblockierungstechnik untersucht. Hierbei handelt es sich um eine dynamische Methode, die große Vorteile gegenüber statischen Methoden hat.

Da bekannt ist, daß das Colorectalcarcinom mit dem Alter zunimmt und auch bekannt ist, daß regenerative Veränderungen beim Menschen in der Colorectalmucosa mit dem Alter variieren, wurden Tier in drei unterschiedlichen Altersgruppen untersucht: im Alter von 2 Monaten, 12 Monaten und 22 Monaten.

Die Ergebnisse zeigen, daß chronische Alkoholfütterung zu einer Hyperproliferation im distalen Colon der Ratte führt und daß diese Hyperproliferation zusätzlich mit dem Alter signifikant

zunimmt. Die Ursachen dafür sind zunächst spekulativ. Zwischenzeitlich weiß man, daß Alkohol durch fäkale Bakterien zu Acetaldehyd im Colon von verschiedenen Tierspezies umgewandelt wird und daß dieses Acetaldehyd hochtoxisch wirkt. Es ist anzunehmen, daß die toxische Wirkung von Acetaldehyd auf die Mucosazelle zu einer sekundären Hyperproliferation führt.

Andererseits ist nicht auszuschließen, daß Acetaldehyd, eine sehr reagible Substanz, sich unter Umständen auch an die DNA binden kann und dort bei entsprechender Lokalisation zur Expression von Proteinen führen kann, die die Proliferation beeinflussen.

Eine weitere Möglichkeit der alkoholassoziierten Störung der Proliferation ist durch einen lokalen Folsäuremangel denkbar. Chronische Alkoholfuhr kann zu lokaler Folsäurestörung führen. Folsäure steuert die C1-Übertragung, so daß Folsäuremangel eine Methylierung bestimmter DNA-Basen, z. B. Cytosin, verhindert wird. Eine Hypomethylierung von Cytosinbasen ist aber wiederum mit einer verstärkten Carcinogenese verknüpft.

Dies alles sind Spekulationen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht als gesichert angesehen werden können.