

5 Zusammenfassung

Neben der Aufnahme und Resorption von Nährstoffen stellt das Epithel des Gastrointestinaltraktes eine wichtige Barriere zwischen Organismus und der Außenwelt dar. Aufgrund der enormen Oberfläche ist die Darmschleimhaut einer Vielzahl von Antigenen und Toxinen exponiert. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) gehen mit einer Störung der gastrointestinalen Barrierefunktion und Permeabilität einher. Bakterielle Endotoxine wie z.B. Lipopolysaccharide stehen möglicherweise in Zusammenhang mit der Entstehung und Chronifizierung von diesen Erkrankungen sowie mit der Entstehung und dem Schweregrad der Sepsis.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Modell zur experimentellen Schädigung der Colonmucosa entwickelt sowie weiterhin die Wirkung von Lipopolysacchariden und in Pilotversuchen der Effekt von barriereprotektiven Substanzen wie Diosmectit und transforming growth factor (TGF- β 1) auf die intakte und experimentell geschädigte menschliche Dickdarmschleimhaut im Ussing-Experiment untersucht.

Zur Entwicklung des experimentellen Schädigungsmodells wurde Salzsäure (HCl) in aufsteigenden Konzentrationen von 20 - 45 mmol/l dem untersuchten Gewebe auf der mucosalen Seite zugesetzt. In Konzentrationen von 20 und 25 mmol/l zeigte sich kein Effekt auf die untersuchte Schleimhaut, in Konzentrationen von 30 und 35 mmol/l zeigte sich eine deutliche Schädigung der Schleimhaut, messbar an einem deutlichen Abfall des Gewebewiderstands und einem Anstieg des Kurzschlussstroms. Im weiteren Zeitverlauf stieg der transepitheliale Widerstand auf Werte von 99% (30 mmol/l HCl) bzw. 75% (35 mmol/l HCl) des Ausgangswertes an. In Konzentrationen von 40 und 45 mmol/l fiel der Gewebewiderstand initial stark ab, im weiteren Verlauf zeigte sich jedoch kein Wiederanstieg des Widerstandes, was für eine irreversible Schädigung des Epithels spricht. Die mucosale Exposition des Gewebes mit 35 mmol/l HCl bewirkte demzufolge eine deutliche, im weiteren Verlauf jedoch reversible Schädigung des untersuchten Gewebes. Diese Salzsäurekonzentration wurde in weiterführenden Experimenten zur Herbeiführung der experimentellen Schädigung der Mucosa verwendet.

In den Versuchen mit Zugabe von LPS zeigte sich ein deutlicher Effekt von LPS an der intakten Schleimhaut bei serosaler und beidseitiger Zugabe. Innerhalb eines Zeitraumes

von ca. 90 Minuten zeigte das untersuchte Epithel eine Sekretionsantwort mit einem deutlichen Anstieg des Kurzschlussstromes I_{sc} . Bei mucosaler Gabe konnte kein Effekt auf den I_{sc} beobachtet werden. Nach vorheriger Exposition mit HCl konnte in unseren Versuchen gezeigt werden, dass LPS auch mucosal hinzugegeben einen Anstieg des Kurzschlussstromes bewirkt.

Weiterhin untersuchten wir in einigen Pilotversuchen die Wirkung von TGF- β 1 und Diosmectit auf die intakte und experimentell geschädigte Darmschleimhaut. In unseren Versuchen konnten wir einen positiven Effekt dieser Substanzen weder nachweisen noch widerlegen.

Das Verständnis von Schädigungs- und Regenerationsvorgängen der Darmschleimhaut ist ein wesentlicher Baustein zum Verständnis der Pathogenese von Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und der bakteriell induzierten Sepsis. Das von uns entwickelte experimentelle Schädigungsmodell stellt einen möglichen Ansatz dar, die Effekte von bakteriellen Endotoxinen sowie den Effekt von barriereprotektiven Substanzen auf die experimentell vorgeschädigte Mucosa zu untersuchen.

LPS ist ein Abbauprodukt von physiologisch im menschlichen Darm vorkommenden gramnegativen Bakterien und könnte ein möglicher Triggerfaktor für die Entstehung und Unterhaltung von Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und der bakteriell induzierten Sepsis sein. Unsere Versuche zeigen, dass der Wirkort von LPS wahrscheinlich auf der serosalen Seite des Epithels liegt und dass eine intakte epitheliale Barriere einen sekretorischen Effekt von LPS wahrscheinlich verhindert. Bei einer vorgeschädigten Barriere hingegen lassen unsere Ergebnisse vermuten, dass LPS die Barriere durchdringen könnte und in einem geringen Ausmaß zu einer vermehrten Sekretion führen könnte. Die von LPS vermittelte gesteigerte Sekretion des Epithels könnte eine Erklärung für die bei Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen häufig begleitenden Diarrhöen sein.