

3 Ergebnisse

3.1 Exposition mit Salzsäure (HCl)

Im Folgenden ist der Einfluss von HCl auf die Gewebeparameter Widerstand (R_T) und Kurzschlussstrom (I_{sc}) im zeitlichen Verlauf sowie am Ende des Versuchs auf den Kurzschlussstrom nach Zugabe von Theophyllin (Theophyllinantwort) dargestellt. Zum Zeitpunkt 0 wurde HCl in unterschiedlichen Konzentrationen von 10 bis 45 mmol/l mucosal zugegeben und das Gewebe 10 Minuten inkubiert. Zum Zeitpunkt 10 wurde die Badlösung gewechselt, um die Exposition mit Salzsäure zu beenden. Die Zugabe von Theophyllin erfolgte 180 Minuten nach Exposition mit HCl.

Zur statistischen Berechnung wurden 3 Zeitpunkte ausgewählt: Zur Erfassung der unmittelbaren Wirkung nach Exposition mit HCl wurde 30 Minuten nach Zugabe von HCl mucosal der erste Zeitpunkt angesetzt. Ein früherer Zeitpunkt erschien nicht sinnvoll, da erst nach 30 Minuten eine ausreichende Stabilität der Messwerte gegeben war. Als 2. Auswertungszeitpunkt wurde 90 Minuten gewählt. Dieser Zeitpunkt entspricht der Mitte des Messzeitraums. Schließlich wurde mit 180 Minuten nach Exposition mit HCl der letzte Auswertungszeitpunkt bestimmt, unmittelbar danach wurde Theophyllin beidseits hinzugegeben und damit der Versuch beendet.

3.1.1 Zeitlicher Verlauf des Widerstandes

In Abb.10 ist der zeitliche Verlauf des Widerstandes nach Zugabe von HCl in Konzentrationen von 20 mmol bis 45 mmol/l mucosal dargestellt. Bei niedrigen Konzentrationen (20 und 25 mmol/l) zeigte sich nach Zugabe von HCl kein Unterschied im Vergleich zur Kontrolle. Auch im weiteren Zeitverlauf blieb der Widerstand konstant auf dem Niveau der Kontrollversuche.

Bei Zugabe von 30 bzw. 35 mmol/l HCl mucosal erfolgte zunächst ein Abfall des Widerstandes, im weiteren Verlauf zeigte sich in der Gruppe 30 mmol/l HCl ein Wiederanstieg des Widerstandes auf das Niveau des Ausgangswertes, zum Zeitpunkt 180 Minuten nach Exposition mit HCl war kein Unterschied zur Kontrollgruppe feststellbar. Nach Exposition mit 35 mmol/l HCl mucosal stieg der Widerstand auf etwa 75 % des Ausgangswertes.

Bei Konzentrationen von 40 und 45 mmol/l HCl mucosal fiel der Widerstand initial stark ab und zeigte im Gegensatz zu der Gruppe 30 bzw. 35 mmol/l keinen Wiederanstieg des Widerstandes im Zeitverlauf.

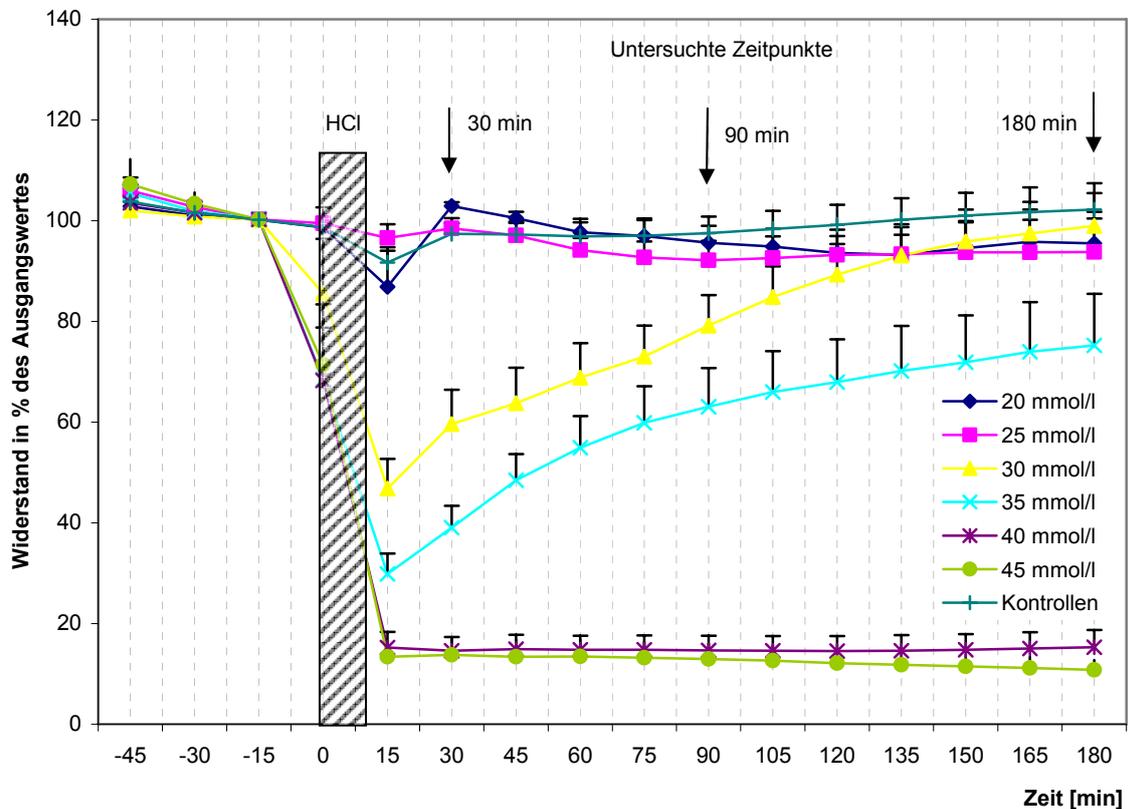


Abb.10: Zeitlicher Verlauf des Widerstandes nach Exposition mit HCl

Dargestellt ist die prozentuale Differenz gegenüber dem Ausgangswert in Mittelwerten, die Fehlerbalken entsprechen dem mittleren Standardfehler (SEM). Als Ausgangswert wurde das Mittel der Werte von -11 bis -15 min vor Zugabe von HCl verwendet.

Zum ersten untersuchten Zeitpunkt **30 Minuten nach Zugabe von HCl** zeigte sich nach Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den untersuchten Gruppen. Die nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests ermittelten Signifikanzen der einzelnen Gruppen zur Kontrolle sind in Tab.1 dargestellt.

Tabelle 1: Widerstand (R_T) 30 min nach Exposition mit HCl in % des Ausgangswertes

Reihe	Anzahl der Versuche (n)	Mittelwert (m) \pm Standardfehler (SEM)	Median	Signifikanz (p) zur Kontrolle
Kontrolle	7	97 \pm 2	99,3	-----
20 mmol/l HCl	4	103 \pm 1	103,3	0,023 ns.
25 mmol/l HCl	5	99 \pm 2	98,8	0,935 ns.
30 mmol/l HCl	8	60 \pm 7	60,8	0,001 *
35 mmol/l HCl	7	39 \pm 4	38,0	0,002 *
40 mmol/l HCl	7	15 \pm 3	12,7	0,002 *
45 mmol/l HCl	3	14 \pm 3	11,7	k.A.

* signifikant nach α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm

k.A. keine Angabe zur Signifikanz, ein statistischer Vergleich wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet

Nach Inkubation mit 20 bzw. 25 mmol/l HCl zeigte sich nach 30 Minuten kein signifikanter Unterschied zur Kontrolle (97 \pm 2%).

Bei Exposition mit 30 mmol/l HCl fiel der Widerstand gegenüber dem Ausgangswert signifikant ab auf einen Wert von 60 \pm 7%. Ähnlich verhielt sich der Widerstand nach mucosaler Zugabe von 35 mmol/l HCl: dort betrug der Wert zum Zeitpunkt 30 Minuten 39 \pm 4%.

In den Gruppen 40 bzw. 45 mmol/l zeigte sich ein noch deutlicherer Abfall des Widerstandes: bei Exposition mit 40 mmol/l HCl betrug der Widerstand zum Zeitpunkt 30 Minuten 15 \pm 3%, in der Gruppe 45 mmol/l HCl lag der Wert bei 14 \pm 3% (ein statistischer Vergleich konnte aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet werden).

Zum zweiten untersuchten Zeitpunkt **90 Minuten nach Zugabe von HCl** zeigte sich nach Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den untersuchten Gruppen. Die nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests ermittelten Signifikanzen der einzelnen Gruppen zur Kontrolle sind in Tab.2 dargestellt.

Tabelle 2: Widerstand (R_T) 90 min nach Exposition mit HCl in % des Ausgangswertes

Reihe	Anzahl der Versuche (n)	Mittelwert (m) \pm Standardfehler (SEM)	Median	Signifikanz (p) zur Kontrolle
Kontrolle	7	98 \pm 3	96,1	-----
20 mmol/l HCl	4	96 \pm 3	96,3	0,705 ns.
25 mmol/l HCl	5	92 \pm 4	96,2	0,57 ns.
30 mmol/l HCl	8	79 \pm 6	85,2	0,011 *
35 mmol/l HCl	7	63 \pm 8	61,0	0,004 *
40 mmol/l HCl	7	15 \pm 3	12,1	0,002 *
45 mmol/l HCl	3	13 \pm 3	10,9	k.A.

* signifikant nach α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm

k.A. keine Angabe zur Signifikanz, ein statistischer Vergleich wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet

Der Widerstand in den Gruppen 20 bzw. 25 mmol/l HCl zeigte keinen signifikanten Unterschied zum Kontrollwert (98 \pm 3%).

Bei Inkubation mit 30 mmol/l HCl betrug der Widerstand zum Zeitpunkt 90 Minuten 79 \pm 6%. Nach Zugabe von 35 mmol/l HCl zeigte sich zum Zeitpunkt 90 Minuten mit einem Wert von 63 \pm 8% ein signifikanter Unterschied zur Kontrolle.

Bei der untersuchten Konzentration 40 mmol/l HCl zeigte sich nach 90 Minuten ein Widerstandswert von 15 \pm 3%, nach Zugabe von 45 mmol/l betrug der Widerstand 13 \pm 3%. Ein statistischer Vergleich wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet.

180 Minuten nach Zugabe von HCl zeigte sich nach Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den untersuchten Gruppen. Die nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests ermittelten Signifikanzen der einzelnen Gruppen zur Kontrolle sind in Tab.3 dargestellt.

Tabelle 3: Widerstand (R_T) 180 min nach Exposition mit HCl in % des Ausgangswertes

Reihe	Anzahl der Versuche (n)	Mittelwert (m) ± Standardfehler (SEM)	Median	Signifikanz (p) zur Kontrolle
Kontrolle	7	102 ± 5	97,1	-----
20 mmol/l HCl	4	96 ± 6	93,9	0,345 ns.
25 mmol/l HCl	5	94 ± 7	96,7	0,465 ns.
30 mmol/l HCl	8	99 ± 6	107,3	0,908 ns.
35 mmol/l HCl	7	75 ± 10	79,0	0,48 ns.
40 mmol/l HCl	7	15 ± 3	13,6	0,002 *
45 mmol/l HCl	3	11 ± 2	9,4	k.A.

* signifikant nach α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm

k.A. keine Angabe zur Signifikanz, ein statistischer Vergleich wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet

Wie auch bei den anderen Zeitpunkten zeigte sich nach 180 Minuten bei den Konzentrationen 20 bzw. 25 mmol/l HCl kein signifikanter Unterschied zum Kontrollwert.

Ebenso verhielt es sich in den Gruppen 30 und 35 mmol/l HCl.

Lediglich nach Inkubation mit 40 mmol/l HCl ergab sich bei einem Wert von $15 \pm 3\%$ ein signifikanter Unterschied zur Kontrolle nach 180 Minuten. In der Gruppe 45 mmol/l HCl betrug der Widerstand zum Zeitpunkt 180 Minuten $11 \pm 2\%$, ein statistischer Vergleich wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet.

3.1.2 Zeitlicher Verlauf des Kurzschlussstromes (I_{sc})

In Abb.11 ist der zeitliche Verlauf des Kurzschlussstroms I_{sc} nach Exposition mit HCl in Konzentrationen von 20 bis 45 mmol/l mucosal dargestellt.

Bei Konzentrationen von 20, 25 und 40 mmol/l HCl zeigte sich keine signifikante Veränderung des I_{sc} , während des gesamten Messzeitraums von 180 Minuten blieb der I_{sc} konstant auf dem Niveau der Kontrollversuche.

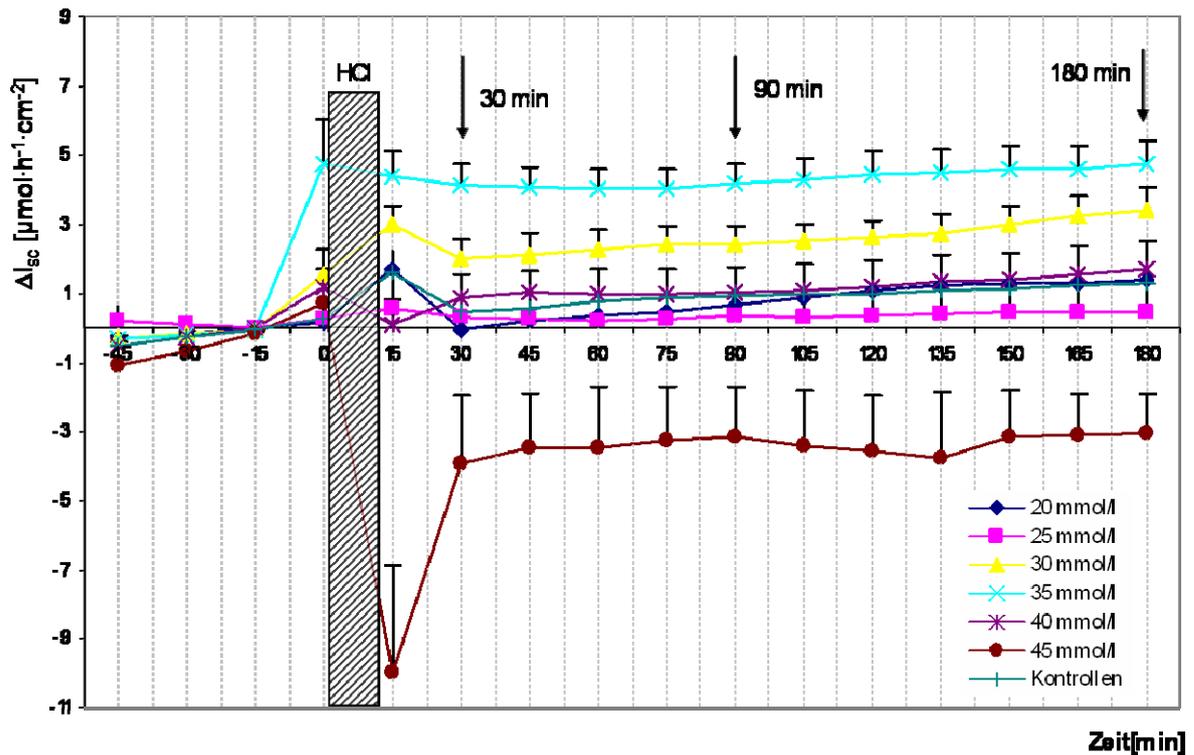


Abb.11: Zeitlicher Verlauf des Kurzschlussstromes (I_{sc}) nach Exposition mit HCl

Dargestellt sind die Änderungen des I_{sc} (ΔI_{sc}) gegenüber dem Ausgangswert in Mittelwerten, die Fehlerbalken entsprechen dem mittleren Standardfehler (SEM). Als Ausgangswert wurden die Werte von 11 bis -15 min vor Zugabe von HCl gemittelt.

Nach Inkubation mit 30 bzw. 35 mmol/l HCl stieg der I_{sc} innerhalb der ersten 30 Minuten nach Inkubation mit HCl an, im weiteren Verlauf blieb er konstant auf einem höheren Niveau im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Exposition mit 45 mmol/l HCl mucosal bewirkte einen starken initialen Abfall des I_{sc} auf einen minimalen Wert von unter $-9 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, anschließend stieg der I_{sc} auf Werte um $-5 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ und blieb auf diesem Niveau annähernd konstant. Aufgrund der Fallzahl in dieser Gruppe ($n=3$) wurde auf einen statistischen Vergleich mit der Kontrollgruppe verzichtet.

Zum ersten untersuchten Zeitpunkt **30 Minuten nach Exposition mit HCl** zeigte sich nach Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) zwischen den untersuchten Gruppen. Die nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests ermittelten Signifikanzen der einzelnen Gruppen zur Kontrolle sind in Tab.4 dargestellt.

Tabelle 4: Änderungen des Kurzschlussstromes (ΔI_{sc}) in $\mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ zum Zeitpunkt 30 min nach Exposition mit HCl

Reihe	Anzahl der Versuche (n)	Mittelwert (m) \pm Standardfehler (SEM)	Median	Signifikanz (p) zur Kontrolle
Kontrolle	7	$0,5 \pm 0,1$	0,6	-----
20 mmol/l HCl	4	$0,0 \pm 0,3$	0,2	0,131 ns.
25 mmol/l HCl	5	$0,5 \pm 0,3$	0,3	0,935 ns.
30 mmol/l HCl	8	$2,1 \pm 0,6$	1,7	0,003 *
35 mmol/l HCl	7	$4,1 \pm 0,6$	3,9	0,002 *
40 mmol/l HCl	7	$0,9 \pm 0,7$	0,6	0,655 ns.
45 mmol/l HCl	3	$-3,9 \pm 2,0$	-3,2	k.A.

* signifikant nach α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm

k.A. keine Angabe zur Signifikanz, ein statistischer Vergleich wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet

Bei Konzentrationen von 20 bzw. 25 mmol/l HCl zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrolle ($0,5 \pm 0,1 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$).

Nach Exposition mit 30 mmol/l HCl betrug der I_{sc} zum Zeitpunkt 30 Minuten $2,1 \pm 0,6 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ und war mit $p=0,003$ signifikant höher als der Kontrollwert. Mit einem I_{sc} von $4,1 \pm 0,6 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ ($p=0,002^*$) zeigte auch die Gruppe mit einer Konzentration von 35 mmol/l einen zur Kontrolle deutlichen Anstieg innerhalb der ersten 30 Minuten.

Während nach Exposition mit 40 mmol/l HCl ($0,9 \pm 0,7 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$) kein Unterschied zur Kontrollgruppe zu beobachten war, fiel der I_{sc} bei der Gabe von 45 mmol/l initial stark ab, zum Zeitpunkt 30 Minuten lag er bei $-3,9 \pm 2,0 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ (n=3).

Zum zweiten untersuchten Zeitpunkt **90 Minuten nach Exposition mit HCl** zeigte sich nach Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) zwischen den untersuchten Gruppen. Die nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests ermittelten Signifikanzen der einzelnen Gruppen zur Kontrolle sind in Tab.5 dargestellt.

Bis zum Zeitpunkt 90 Minuten ergaben sich in den Gruppen 20, 25, 40 und 45 mmol/l keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe (s. Tab.5). Lediglich bei den Konzentrationen 30 bzw. 35 mmol/l HCl lag der I_{sc} signifikant höher.

Tabelle 5: Änderungen des Kurzschlussstromes (ΔI_{sc}) in $\mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ zum Zeitpunkt 90 min nach Exposition mit HCl

Reihe	Anzahl der Versuche (n)	Mittelwert (m) \pm Standardfehler (SEM)	Median	Signifikanz (p) zur Kontrolle
Kontrolle	7	0,9 \pm 0,2	0,8	-----
20 mmol/l HCl	4	0,7 \pm 0,3	0,1	0,345 ns.
25 mmol/l HCl	5	1,7 \pm 0,4	1,6	0,062 ns.
30 mmol/l HCl	8	2,5 \pm 0,5	2,3	0,005 *
35 mmol/l HCl	7	4,2 \pm 0,6	4,3	0,003 *
40 mmol/l HCl	7	1,0 \pm 0,7	0,9	0,949 ns.
45 mmol/l HCl	3	-3,1 \pm 1,5	-3,6	k.A.

* signifikant nach α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm

k.A. keine Angabe zur Signifikanz, ein statistischer Vergleich wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet

Zum letzten untersuchten Zeitpunkt **180 Minuten nach Exposition mit HCl** zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen gegenüber dem Zeitpunkt 90 Minuten (s. Abb. 11). Während die Konzentrationen 20, 25 und 40 mmol/l HCl keinen signifikanten Unterschied zur Kontrolle zeigten, lagen die Gruppen 30 und 35 mmol/l HCl auf einem signifikant höheren Niveau. Bei Exposition mit 45 mmol/l HCl war der I_{sc} deutlich niedriger.

Die Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) zwischen den untersuchten Gruppen. Die nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests ermittelten Signifikanzen der einzelnen Gruppen zur Kontrolle sind in Tab.6 dargestellt.

Tabelle 6: Änderungen des Kurzschlussstromes (ΔI_{sc}) in $\mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ zum Zeitpunkt 180 min nach Exposition mit HCl

Reihe	Anzahl der Versuche (n)	Mittelwert (m) \pm Standardfehler (SEM)	Median	Signifikanz (p) zur Kontrolle
Kontrolle	7	1,3 \pm 0,2	1,1	-----
20 mmol/l HCl	4	1,4 \pm 0,3	0,7	0,345 ns.
25 mmol/l HCl	5	2,1 \pm 0,5	1,7	0,088 ns.
30 mmol/l HCl	8	3,4 \pm 0,6	3,1	0,004 *

35 mmol/l HCl	7	4,8 ± 0,7	4,8	0,003 *
40 mmol/l HCl	7	1,7 ± 0,8	1,1	0,848 ns.
45 mmol/l HCl	3	-3,1 ± 1,2	-3,1	k.A.

* signifikant nach α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm

k.A. keine Angabe zur Signifikanz, ein statistischer Vergleich wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet

3.1.3 Theophyllinantwort

180 Minuten nach Exposition mit HCl in unterschiedlichen Konzentrationen wurde Theophyllin 10 mmol/l beidseits hinzugegeben. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten der Anstieg des Kurzschlussstromes (I_{sc}) gemessen. In Abb.12 sind die maximalen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert (ΔI_{sc}) vor Zugabe von Theophyllin dargestellt.

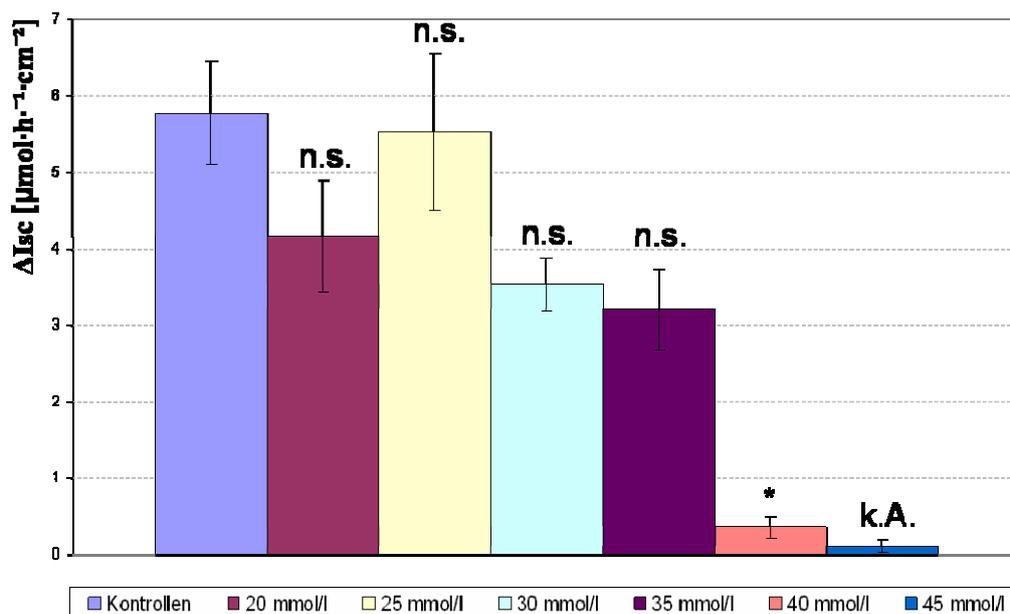


Abb.12: Relativer Anstieg des Kurzschlussstroms (ΔI_{sc}) nach Zugabe von Theophyllin

Dargestellt sind die maximalen Änderungen zum Ausgangswert nach Zugabe von. Als Ausgangswert wurden die Werte von -10 bis -1 min vor Zugabe von Theophyllin gemittelt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen stellten sich nach Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests als signifikant dar ($p < 0,001$).

* signifikant nach α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm

k.A. keine Angabe zur Signifikanz, ein statistischer Vergleich wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet

In den Gruppen 20, 25, 30, 35 mmol/l stieg der I_{sc} nach Zugabe von Theophyllin deutlich an, ein signifikanter Unterschied zur Kontrolle zeigte sich nicht. Nach Zugabe von 40 bzw. 45 mmol/l HCl hingegen war der Anstieg des Kurzschlussstromes deutlich gegenüber der Kontrollgruppe verringert (Abb.12).

Außer der Gruppe nach Exposition mit 40 mmol/l HCl zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Theophyllinanstiegs. In der Gruppe nach Zugabe von 45 mmol/l wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl keine Signifikanz errechnet (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Änderung des Kurzschlussstromes (ΔI_{sc}) in $\mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ nach Zugabe von Theophyllin

Reihe	Anzahl der Versuche (n)	Mittelwert (m) \pm Standardfehler (SEM)	Median	Signifikanz (p) zur Kontrolle
Kontrolle	7	5,8 \pm 0,7	5,9	-----
20 mmol/l HCl	4	4,2 \pm 0,7	4,3	0,13 ns.
25 mmol/l HCl	5	5,5 \pm 1,0	4,8	0,57 ns.
30 mmol/l HCl	8	3,5 \pm 0,4	3,5	0,028 ns.
35 mmol/l HCl	7	3,2 \pm 0,5	3,5	0,018 ns.
40 mmol/l HCl	7	0,4 \pm 0,3	0,2	0,002 *
45 mmol/l HCl	3	0,1 \pm 0,0	0,0	k.A.

* signifikant nach α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm

k.A. keine Angabe zur Signifikanz, ein statistischer Vergleich wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht berechnet

3.1.4 pH-Wert der Badlösung

Vor Exposition mit HCl betrug der pH-Wert mucosal und serosal bei allen untersuchten Konzentrationen 7,40. Während der mucosalen Exposition mit HCl in unterschiedlichen Konzentrationen wurde der pH-Wert mucosal und serosal gemessen. Auf der serosalen Seite des Epithels zeigte sich nach mucosaler Zugabe von HCl in allen untersuchten Konzentrationen eine geringe Variation des pH-Wertes vor Exposition mit HCl.

Bei mucosaler Exposition mit 20 mmol/l HCl zeigte sich ein Abfall des pH in der

mucosalen Badlösung auf 6,18, bei Inkubation mit 25 mmol/l HCl mucosal betrug der pH 3,36. Nach Zugabe von 30 bzw. 35 mmol/l HCl mucosal fiel der pH auf einen Wert von 2,36 bzw. 2,02. Bei Konzentrationen von 40 bzw. 45 mmol/l HCl mucosal wurde ein pH von 1,97 bzw. 1,66 gemessen. Bei den Kontrollversuchen betrug der mucosal gemessene pH 7,40. Der Verlauf des pH bei unterschiedlichen Konzentrationen von HCl mucosal ist in Abb.13 dargestellt.

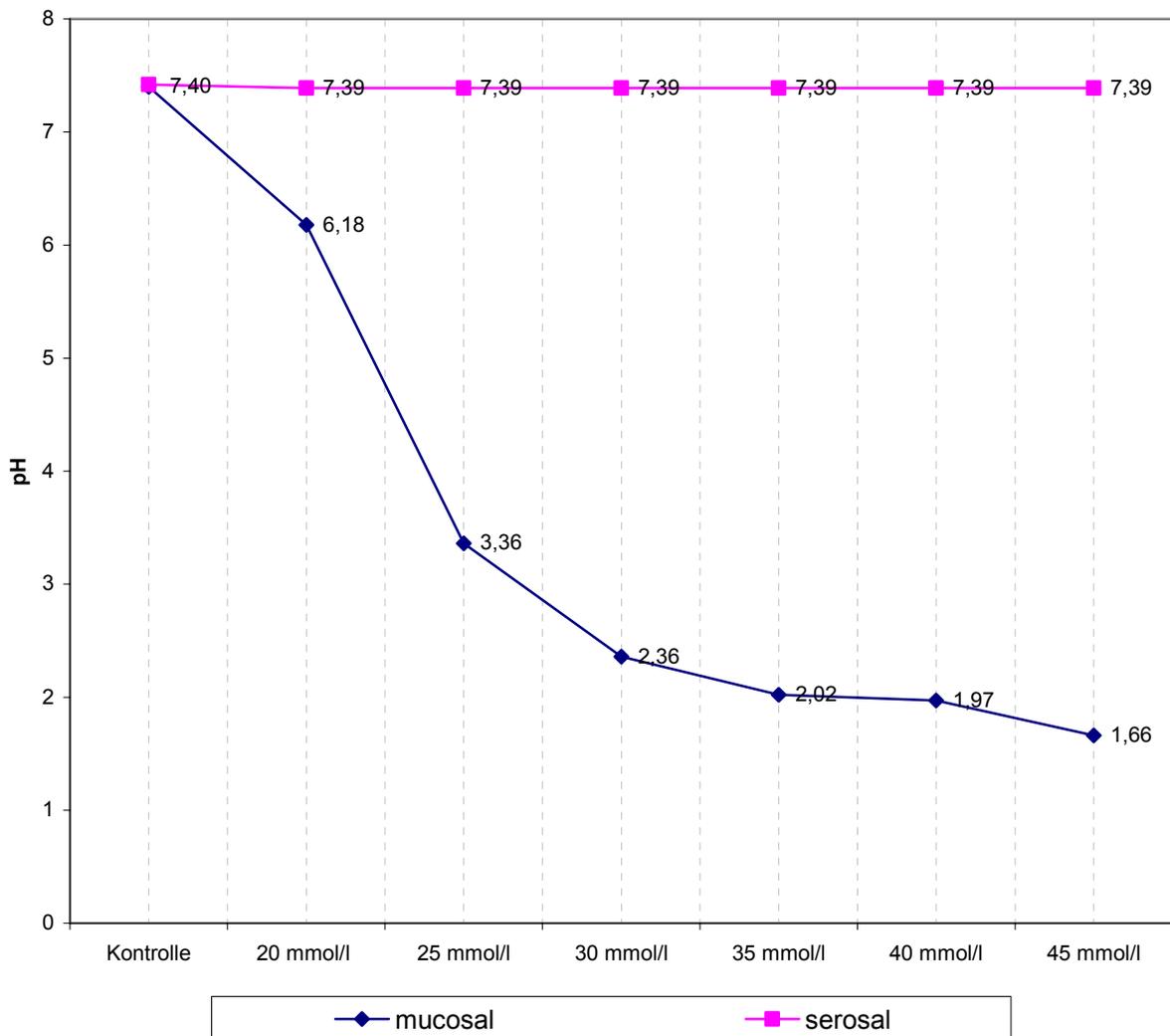


Abb.13: Verlauf des pH-Wertes der Badlösung bei steigenden Konzentrationen von HCl mucosal

Nach Durchführung der Badwechsel und damit der Beendigung der Exposition mit HCl betrug der mucosale sowie der serosale pH in allen untersuchten Gruppen 7,40 und entsprach damit dem pH-Wert vor Exposition mit HCl.

3.2 Morphologische Veränderungen nach Exposition mit HCl

Nach Beendigung der Versuche wurde das in der Ussing-Kammer untersuchte Gewebe in Formalin fixiert und aufbereitet zur mikroskopischen Untersuchung. Im Folgenden sind die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung nach Exposition des Gewebes mit unterschiedlichen Konzentrationen von HCl exemplarisch dargestellt, eine quantitative Untersuchung wurde nicht durchgeführt.

3.2.1 Kontrollen

In **Abb.14** ist ein Schnitt durch die Colonmucosa in 200-facher Vergrößerung dargestellt. Die Krypten (K) sind längsgeschnitten, sie öffnen sich auf der linken Bildseite zum Darmlumen (A). Auf der rechten Bildseite befindet sich die Submucosa (B), die durch die Lamina muscularis mucosae (C) von der Mucosa abgegrenzt wird. Die Tunica muscularis und die Serosa wurden, wie in Abschnitt 2.1.1 dargestellt ist, komplett entfernt und sind daher im Bild nicht dargestellt. Zwischen den längsgeschnittenen Krypten befindet sich die Lamina propria mucosae (D). Sie besteht aus retikulärem Bindegewebe sowie freien Zellen des Immunsystems (Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, Granulozyten und Mastzellen).

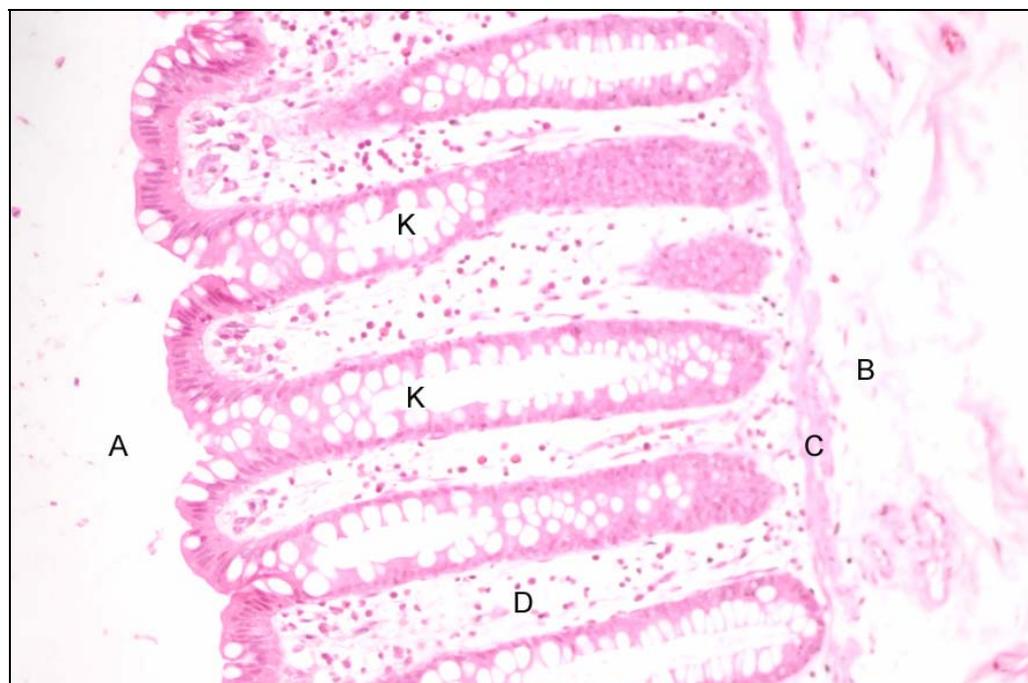


Abb.14: Intakte humane Mucosa. Colon sigmoideum, Hämalalaun, Eosin; 200-fach vergrößert.

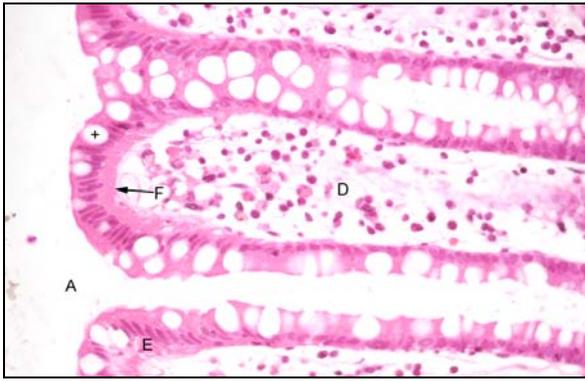


Abb.14a: Luminale Seite der Colonmucosa.
Colon sigmoideum, HE; 400x.

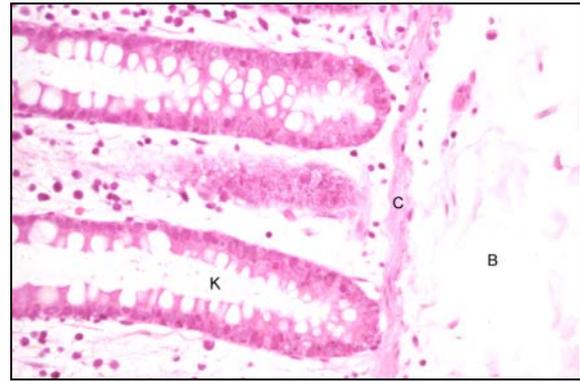


Abb.14b: Serosale Seite der Colonmucosa.
Colon sigmoideum, HE; 400x.

Das hochprismatische Epithel (E) grenzt die Mucosa gegenüber dem Darmlumen (A) ab (siehe **Abb. 14a**). Es besteht aus parallel angeordneten resorbierenden Epithelzellen (Enterozyten, E) und mukussezierenden Becherzellen (+). Das einschichtige Epithel wird wiederum abgegrenzt von der Lamina propria (D) durch die Basalmembran (F). Im luminalen Drittel (Oberflächenepithel) befinden sich fast ausschließlich Enterozyten, die durch ihre streng parallele Ausrichtung eine dichte Barriere gegenüber dem Darmlumen bilden. Vereinzelt finden sich Becherzellen. Im mittleren Drittel nimmt die Zahl der Becherzellen zu, die Enterozyten bilden einen inhomogen erscheinenden Zellverband aus. Das Fundusepithel (s. **Abb.14b**) ist weitaus inhomogener im Erscheinungsbild. Neben Enterozyten befinden sich dort Becherzellen und sekretorische Zellen mit eosinophilen Granula. Am rechten Bildrand sind die Lamina muscularis mucosae (C) sowie die darunterliegende Submucosa (B) dargestellt.

Die oben beschriebenen Befunde in der Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht von in der Literatur beschriebenen Normalbefunden der Colonmucosa (Ross et al. 1995, Weiss 1983).

3.2.2 20 mmol/l HCl

In **Abb. 15** ist ein Längsschnitt durch die Mucosa nach mucosaler Exposition mit 20 mmol/l HCl dargestellt. Die beiden längsgeschnittenen Krypten (K) öffnen sich nach links ins Darmlumen (A), auf der rechten Bildseite befindet sich die Lamina muscularis mucosae (C). Abgesehen von durch den Paraffinschnitt verursachten Verwerfungen (#)

des Oberflächenepithels sind keine morphologischen Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe zu erkennen.

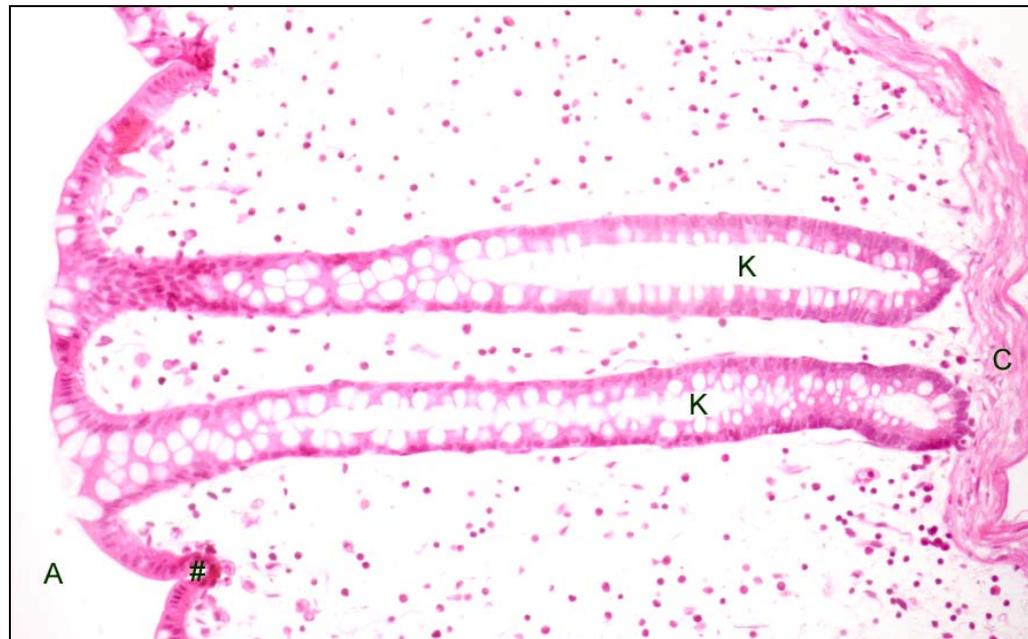


Abb.15: Längsschnitt der Colonmucosa nach Exposition mit 20 mmol/l HCl mucosal, Colon sigmoideum; HE, 200-fach vergrößert.

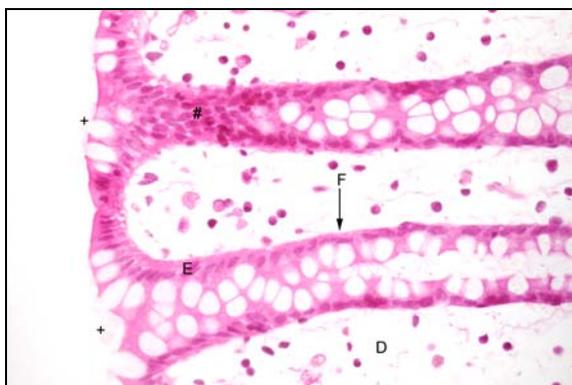


Abb.15a: Luminale Seite der Colonmucosa nach Exposition mit HCl 20 mmol/l mucosal. Längsschnitt, HE; 400x.



Abb.15b: Mittleres Drittel und Fundus nach mucosaler Exposition mit 20 mmol/l HCl, Längsschnitt. HE; 400x

Abb. 15a zeigt einen stärker vergrößerten Ausschnitt der luminalen Anteile der Krypten. Das Oberflächenepithel (E) ist streng parallel angeordnet, die luminal Oberfläche ist mit Mucus (+) belegt und klar vom Darmlumen abgegrenzt. Die Basalmembran (F) trennt das Oberflächenepithel (E) von der darunterliegenden Lamina propria (D). Im Ausgang der oberen Krypte ist eine Anhäufung von Epithelzellen (#) zu sehen. Dies ist

bedingt durch die Schnitfführung: Die Krypte ist nicht richtig längs getroffen, es handelt sich eher um einen tangentialen Schnitt des Kryptenausgangs.

Das mittlere Drittel sowie der Fundus der beiden oben gezeigten Krypten sind in einer vergrößerten Form in **Abb. 15b** dargestellt. Im mittleren Drittel sind gehäuft Becherzellen sowie ein unregelmäßig angeordnetes Epithel zu erkennen. Die Lamina epithelialis mucosae (E) ist vom darunter liegenden Bindegewebe (D) klar durch die Basalmembran (F) abgegrenzt. Am rechten Bildrand befinden sich die parallel angeordneten Muskelfasern der Lamina muscularis mucosae (C).

In den dargestellten Schnitten zeigen sich keine wesentlichen morphologischen Unterschiede zur Kontrollgruppe.

3.2.3 25 mmol/l HCl

In **Abb. 16** sind 2 längsgeschnittene Krypten, die Lamina muscularis mucosae (C) sowie rechts im Bild die Submucosa (B) gezeigt. Die Epithelschicht ist strukturell intakt, lediglich an den mit # markierten Stellen ist sie durch Schnittartefakte geschädigt.

In **Abb. 16a** ist ein vergrößerter Ausschnitt eines Kryptenausgangs dargestellt. Das Oberflächenepithel (E) grenzt sich sowohl zum Darmlumen (A) durch die Mucusschicht als auch zur Lamina Propria durch die strukturell intakte Basalmembran (F) klar ab. Zellkerne (*) der Enterozyten sind parallel längsoval angeordnet, im Zytoplasma sind vereinzelt Vakuolen (+) zu erkennen. Im oberen Bildabschnitt ist das Oberflächenepithel durch ein Verwerfungsartefakt (#) in seiner Kontinuität unterbrochen.

Abbildung 16b zeigt einen vergrößerten Ausschnitt aus der Tiefe der Krypten. Die Oberfläche zum Krypteninneren wird durch parallel angeordnete mucussezernierende Becherzellen (+) gebildet, darunter liegen unregelmäßig angeordnete, strukturell intakte Zellkerne. Auf der rechten Seite wird die Lamina propria mucosae (D) von der Submucosa (B) durch die Lamina muscularis mucosae (C) abgegrenzt.

Abgesehen von schnitttechnisch bedingten Verwerfungen (#) des Oberflächenepithels sind in den gezeigten Abbildungen keine morphologischen Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe zu erkennen.

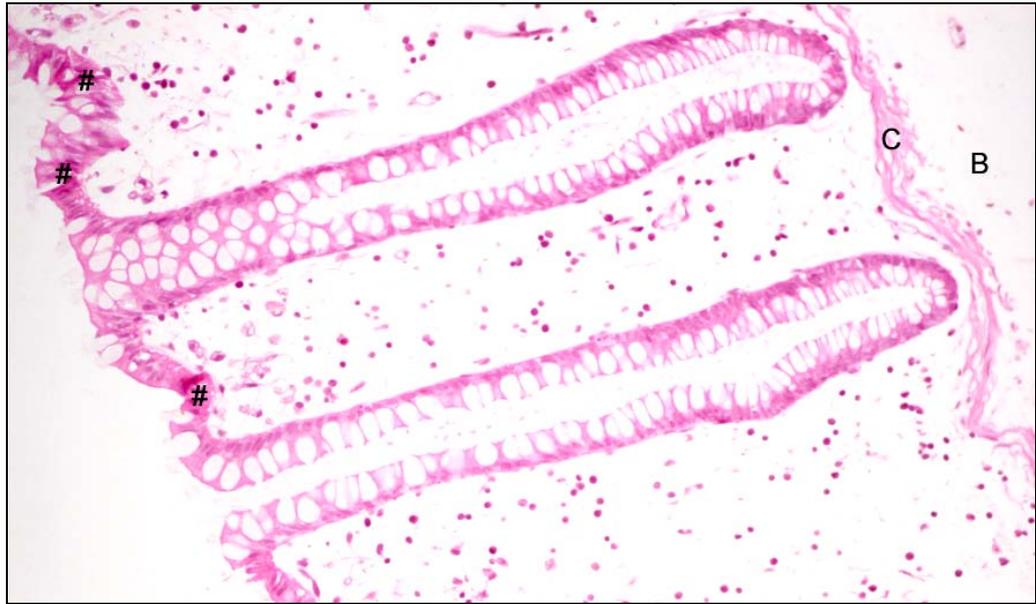


Abb.16: Längsschnitt der Colonmucosa nach Exposition mit 25 mmol/l HCl mucosal. Colon sigmoideum; HE, 200-fach vergrößert.

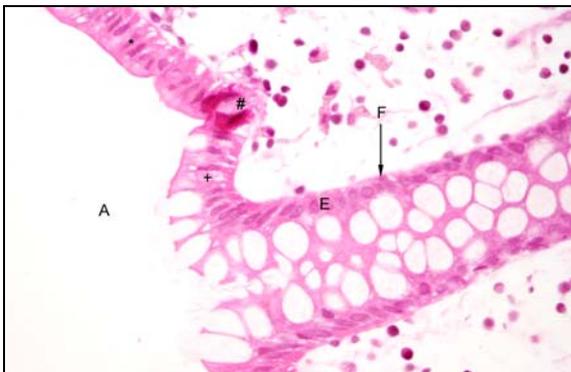


Abb.16a: Luminale Seite der Mucosa nach Exposition mit 25 mmol/L HCl mucosal. Längsschnitt, Colon sigmoideum; HE, 400x.

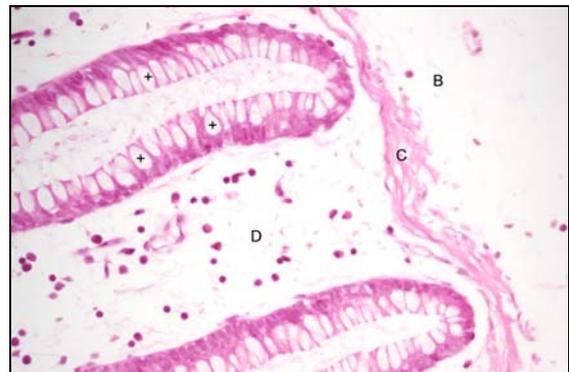


Abb.16b: Kryptenfundus nach Exposition mit 25 mmol/l HCl mucosal. Längsschnitt. Colon sigmoideum; HE, 400x.

3.2.4 30 mmol/l HCl

Abb. 17 zeigt einen Längsschnitt durch die Mucosa in 200-facher Vergrößerung. Links im Bild ist das Darmlumen (A) dargestellt, rechts befindet sich die Submucosa (B), die durch die Lamina muscularis mucosae (C) von der Lamina Propria (D) abgegrenzt wird.



Abb.17: Längsschnitt der Colonmucosa nach Exposition mit HCl 30 mmol/l mucosal. Colon descendens, HE; 200-fach vergrößert.

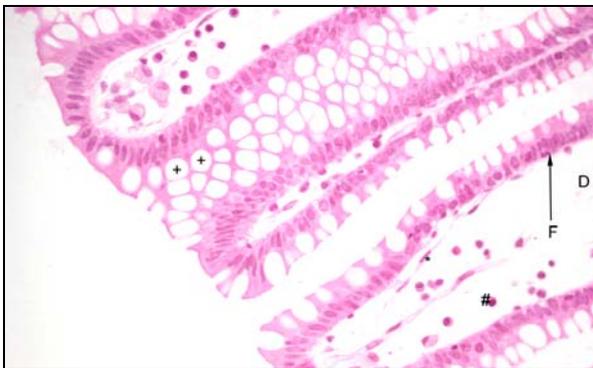


Abb.17a: Luminaler Teil der Mucosa nach Exposition mit HCl 30 mmol/l mucosal. Längsschnitt. Colon descendens; HE, 400x



Abb.17b: Serosaler Teil der längsgeschnittenen Krypten nach Exposition mit HCl 30 mmol/l mucosal. Colon descendens; HE, 400x

Abb. 17a zeigt das Oberflächenepithel in einer vergrößerten Darstellung. Die Epithelschicht ist vom Darmlumen klar abgegrenzt, auf der luminalen Zellmembran ist die Mucusschicht zu erkennen. Die Zellkerne der Enterozyten sind streng parallel

angeordnet, in Form und Färbungsverhalten erscheinen sie strukturell intakt. Die darunterliegende Basalmembran (F) grenzt die Epithelschicht deutlich vom darunterliegenden retikulären Bindegewebe (D) ab, in dem neben Fibrozyten (*) auch vereinzelt Lymphozyten (#) zu finden sind. Im Übergang zum mittleren Kryptendrittel sind vermehrt Becherzellen (+) zu erkennen. In **Abb. 17b** ist der der Serosa zugewandte Teil der Krypten dargestellt. Das Krypteninnere ist von Becherzellen ausgekleidet, die Lamina epithelialis (E) ist inhomogen, aber in ihrer Struktur intakt, was sich auch an der deutlichen Abgrenzung zur Lamina propria durch die Basalmembran (F) zeigt. Am rechten oberen Bildrand ist ein in der Submucosa (B) liegendes quergeschnittenes Kapillargefäß (#) zu erkennen. Gegenüber den Befunden in der Kontrollgruppe zeigen sich keine wesentlichen morphologischen Unterschiede.

3.2.5 35 mmol/l HCl

In **Abb. 18** ist ein Längsschnitt durch die Mucosa des Colon sigmoideum nach Exposition mit 35 mmol/l HCl mucosal dargestellt. Innerhalb des Darmlumens (A) befinden sich abgeschilferte Epithelstücke (#). Rechts im Bild ist die Submucosa (B) sowie die Lamina muscularis mucosae (C) dargestellt.

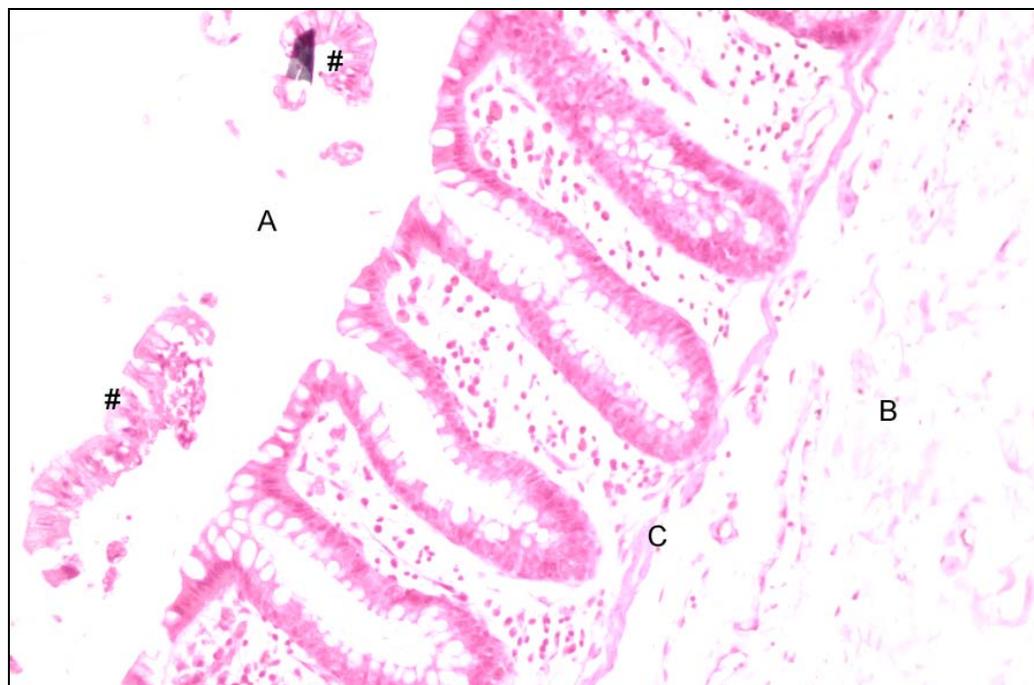


Abb.18: Längsschnitt der Colonmucosa nach mucosaler Exposition mit HCl 35 mmol/l. Colon sigmoideum; HE, 200-fach vergrößert.



Abb.18a: Längsgeschnittene Krypten nach Exposition mit 35 mmol/l HCl mucosal. Colon sigmoideum; HE, 400-fach vergrößert.

Abb. 18a zeigt eine längsgeschnittene Krypte in einer 400-fachen Vergrößerung. Im luminalen Drittel erscheint das Epithel deutlich inhomogener als in der Kontrollgruppe, im Bereich des Oberflächenepithels (#) ist eine Verbreiterung der Basalmembran zu erkennen, was auf eine subepitheliale Blasenbildung schließen lässt. Im mittleren Drittel ist die Basalmembran weitgehend intakt, lediglich an 2 Stellen(+) erscheint das Epithel verbreitert und aufgetrieben. An diesen beiden Stellen ist auch das völlige Fehlen von Zellkernen auffällig. In der Tiefe der Krypten (x) sind im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich weniger Zellkerne zu erkennen. Die Lamina muscularis mucosae (C) hingegen ist in ihrer Kontinuität erhalten und strukturell intakt.

3.2.6 40 mmol/l HCl

Schon in der 200-fachen Vergrößerung der längsgeschnittenen Mucosa fällt eine strukturelle Inhomogenität auf (siehe **Abb. 19**). Das die Mucosa vom Darmlumen (A) abgrenzende Epithel (E) ist deutlich verbreitert, die Krypten erscheinen ausgefranst, im

Fundus der Krypten scheinen die Zellen zu einem Haufen verschmolzen zu sein. Die Lamina muscularis mucosae (C) ist weitestgehend intakt und grenzt die Lamina propria (D) von der Submucosa (B) ab.



Abb.19: Längsschnitt der Colonmucosa nach Exposition mit 40 mmol/l HCl mucosal. Colon descendens; HE, 200-fach vergrößert.

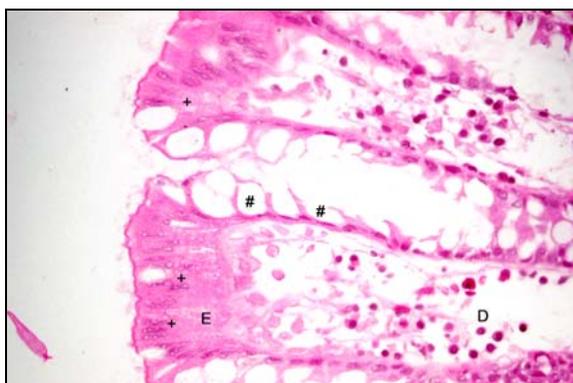


Abb.19a: Luminales Drittel der Colonmucosa nach Exposition mit 40 mmol/l HCl mucosal. Colon descendens, Längsschnitt; HE, 400-fach vergrößert.

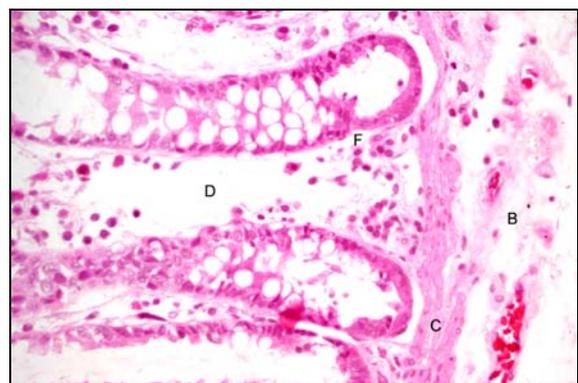


Abb.19b: Serosale Seite der längsgeschnittenen Mucosa. Colon descendens; HE, 400-fach vergrößert.

Abb. 19a zeigt einen vergrößerten Ausschnitt des luminalen Drittels der Mucosa: Die

oben beschriebene Verbreiterung der Lamina epithelialis mucosae (E) zeigt sich deutlicher, eine geordnete Zellstruktur mit intakten Zellkernen ist nicht festzustellen, es zeigen sich mehrere apoptotische Zellkernstrukturen (+). Die Basalmembran scheint komplett aufgelöst zu sein, eine klare Trennung zwischen Epithelschicht und Lamina propria (D) ist nicht zu erkennen. Im Übergang zum mittleren Drittel sind zahlreiche „ausgefranzte“ Mucusblasen und Reste von Becherzellen (#) zu sehen.

Abb. 19b zeigt eine vergrößerte Darstellung des Kryptenfundus. Die Lamina muscularis mucosae (C) ist strukturell intakt und grenzt die Bindegewebsstrukturen der Lamina propria (D) von der Submucosa (B) ab. In der Submucosa sind mehrere Blutgefäße angeschnitten, die stark rot angefärbten Zellen stellen Erythrozyten dar.

Im Bereich des Fundus erscheint das Epithel normal breit, die Basalmembran (F) grenzt die Lamina propria klar ab. Dennoch scheint das Epithel nicht intakt zu sein, eine Abgrenzung von intakten Zellkernstrukturen ist nicht möglich. Die Zellkerne zeigen eine verminderte Anfärbbarkeit gegenüber der Kontrolle, was für ein Vorliegen von apoptotischen Kernfiguren spricht.

3.2.7 45 mmol/l HCl

Auch bei mucosaler Exposition mit 45 mmol/l HCl zeigt sich in der 200-fachen Vergrößerung ein sehr inhomogenes Bild der Mucosa (siehe **Abb. 20**). Das Oberflächenepithel (E) erscheint zerfranst bzw. verbreitert. In der Tiefe der Krypten zeigt sich ebenfalls ein sehr unregelmäßiges Bild der epithelialen Oberfläche. Die Lamina muscularis mucosae (C) grenzt die Lamina propria von der Submucosa (B) ab.

In **Abb. 20a** ist das Ausmaß der Veränderung des Oberflächenepithels nach Exposition mit 45 mmol/L HCl genauer zu erkennen. Das Epithel bildet eine im Vergleich zur Kontrolle sehr unregelmäßige Trennschicht (+) zum Darmlumen (A) aus. Die Lamina epithelialis (E) ist deutlich verbreitert, die Zellkerne der Enterozyten sind zwar streng parallel angeordnet, hinsichtlich ihrer Form und Anfärbbarkeit („staining“) unterscheiden sie sich jedoch von intakten Epithelzellen. Die Basalmembran (F) ist nicht sicher vom Zytoplasma abzugrenzen, sie bildet eine eher verwaschene Grenze zur Lamina propria mucosae (D).

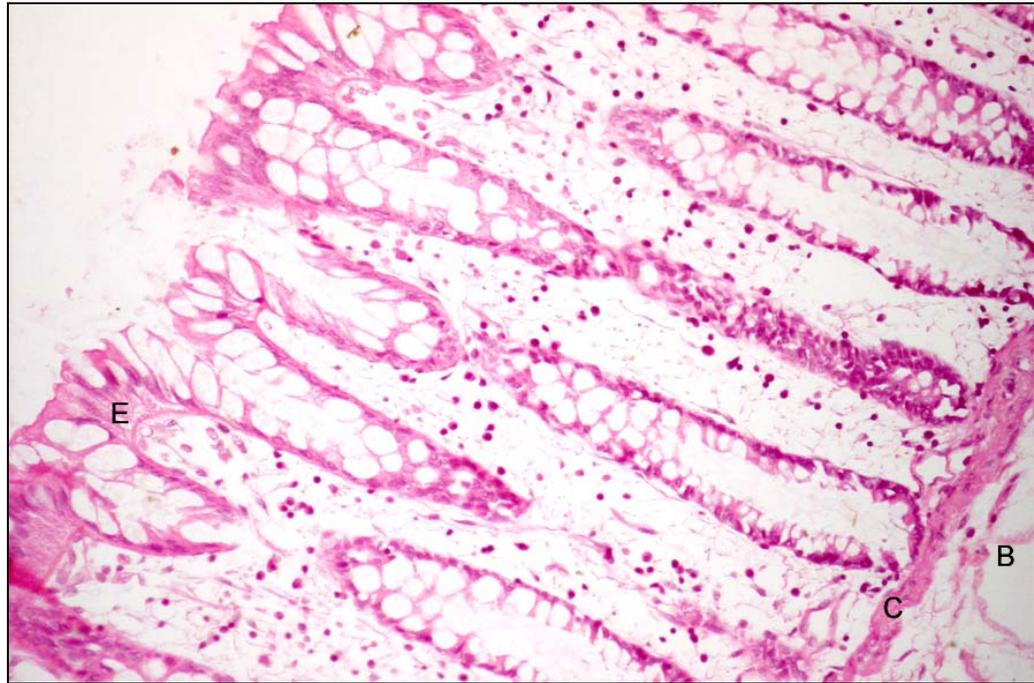


Abb.20: Längsschnitt der Mucosa nach Exposition mit 45 mmol/l HCl mucosal. Colon descensens; Hämalau, Eosin; 200-fach vergrößert.

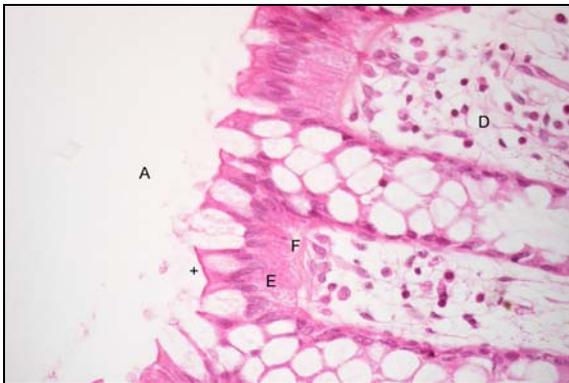


Abb.20a: Luminale Seite der Mucosa nach Exposition mit HCl 45 mmol/L HCl mucosal. Längsschnitt; Hämalau, Eosin, 400x

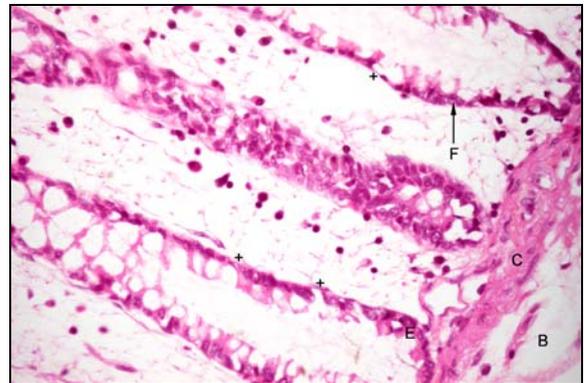


Abb.20b: Serosale Seite der Mucosa nach mucosaler Exposition mit 45 mmol/L HCl. Längsschnitt. Hämalau, Eosin; 400x

Abb.20b zeigt einen vergrößerten Ausschnitt der serosalen Seite der Mucosa. Im Bild rechts ist die Submucosa (B) dargestellt. Die Lamina muscularis mucosae (C) erscheint inhomogen und gegenüber der Kontrolle verbreitert. Das Epithel des Kryptenfundus (E) erscheint ausgefranst, die Enterozyten sind unregelmäßig angeordnet und insgesamt

weniger als in der Kontrollgruppe. Die Basalmembran (F) erscheint weitestgehend dicht, an einzelnen Stellen lassen sich Brüche (+) der Membran vermuten.

3.3 Wirkung von Lipopolysacchariden (LPS)

3.3.1 Effekt von LPS auf die intakte Mucosa

Lipopolysaccharide in einer Konzentration von 10µg/ml wurden mucosal, serosal und beidseits auf die intakte Schleimhaut gegeben und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Gemessen wurde der Kurzschlussstrom im Zeitverlauf. Zum Zeitpunkt 0 erfolgte die Zugabe von LPS, nach etwa 30 Minuten zeigte sich nach serosaler und beidseitiger Zugabe von LPS ein Anstieg des I_{sc} , nach ca. 90 Minuten war das Maximum des Anstiegs in diesen beiden Gruppen erreicht. Bei alleiniger mucosaler Gabe blieb der I_{sc} nahezu konstant und unterschied sich nicht wesentlich von den Kontrollversuchen (s. Abb.21).

Hinsichtlich der Parameter Widerstand und Theophyllinantwort zeigte die Zugabe von LPS keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Der transepitheliale Widerstand R_T betrug zum Zeitpunkt 90 Minuten nach Zugabe von LPS $85 \pm 4 \Omega \cdot \text{cm}^2$, in der Kontrollgruppe $94 \pm 9 \Omega \cdot \text{cm}^2$ (n.s.). Die beidseitige Zugabe von Theophyllin am Ende des Versuchs bewirkte in der Kontrollgruppe einen Anstieg des I_{sc} von $4,9 \pm 0,6 \mu\text{mol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, in der LPS-Gruppe zeigte sich ein Anstieg von $5,4 \pm 0,6 \mu\text{mol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ (n.s.).

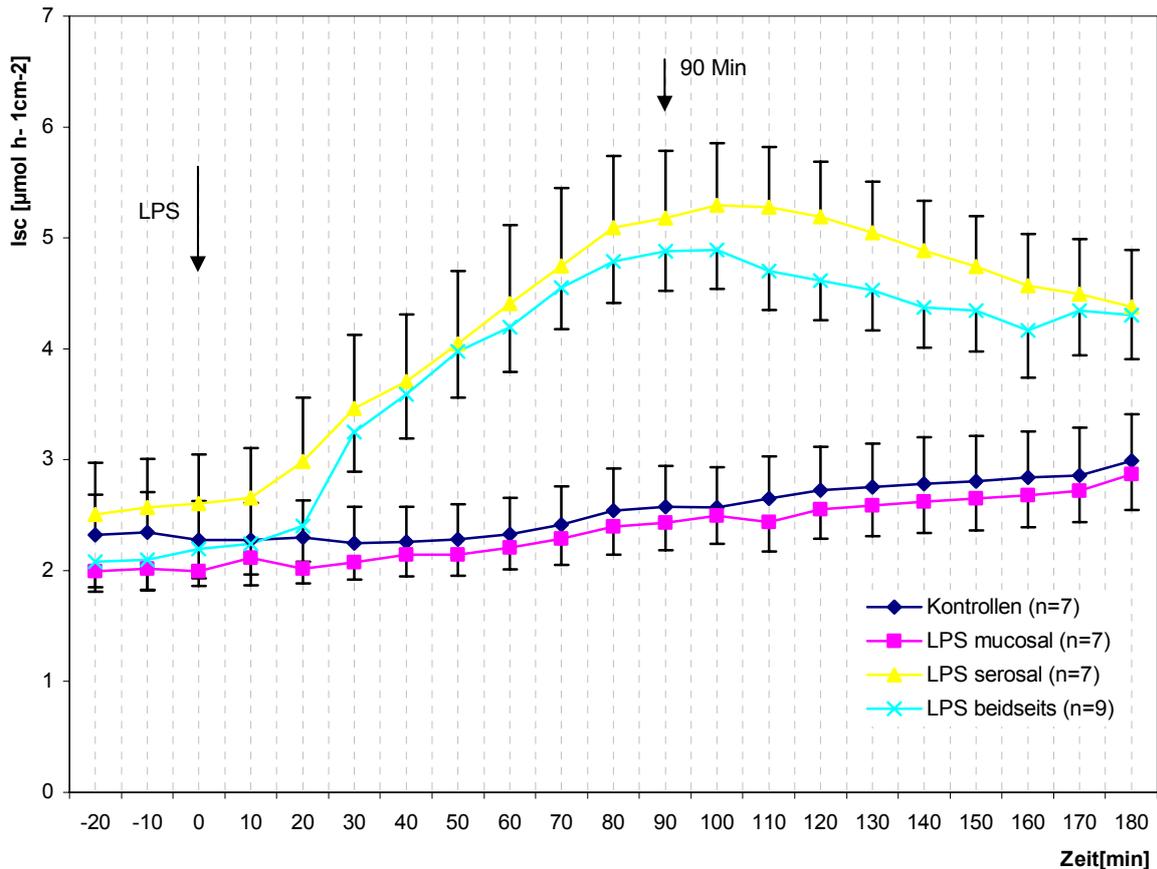
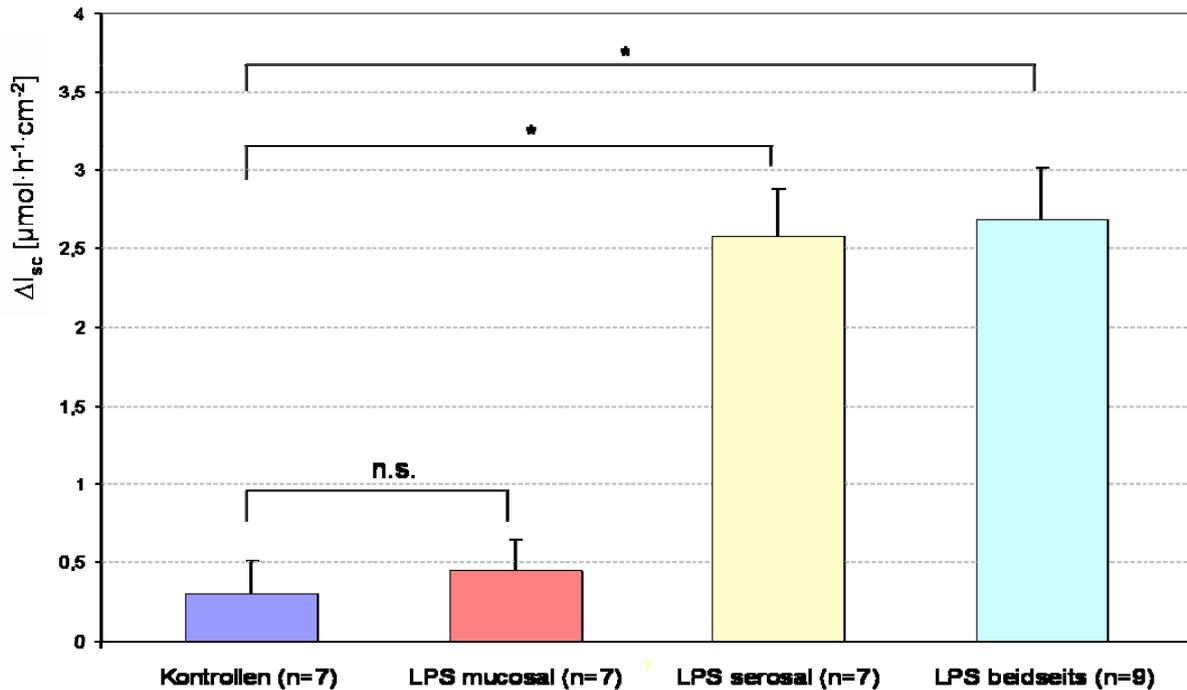


Abb.21: Verlauf des Kurzschlussstroms (I_{sc}) nach Zugabe von Lipopolysacchariden (LPS). Zum Zeitpunkt 0 wurde LPS in einer Konzentration von 10 µg/ml hinzugegeben. Dargestellt sind Mittelwerte, die Fehlerbalken entsprechen dem mittleren Standardfehler (SEM).

Um den Anstieg des I_{sc} nach Zugabe von LPS statistisch vergleichen zu können, wurde zum Zeitpunkt 90 Minuten nach Zugabe von LPS die Differenz zum Ausgangswert errechnet. Als Ausgangswert wurde der Mittelwert von 5 bis 1 Minute vor Zugabe von LPS bestimmt. In Abb. 22 sind die Differenzen des I_{sc} (ΔI_{sc}) in den unterschiedlichen Gruppen dargestellt.

Sowohl nach beidseitiger Zugabe von LPS (ΔI_{sc} $2,7 \pm 0,3 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ (n=9, p<0.05) als auch bei alleiniger serosaler Zugabe von LPS (ΔI_{sc} $2,6 \pm 0,3 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ (n=7, p<0.05) zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Kurzschlussstromes I_{sc} im Vergleich zur Kontrollgruppe (ΔI_{sc} $0,3 \pm 0,2 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ (n=7)). Nach alleiniger mucosaler Gabe von LPS war der Anstieg des I_{sc} mit $0,4 \pm 0,2 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ (n=7, n.s.) geringfügig und unterschied sich nicht signifikant von den Kontrollen.



* signifikant nach α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm

Abb.22: Differenzen des Kurzschlussstromes (ΔI_{sc}) zum Zeitpunkt 90 Minuten nach Zugabe von Lipopolysacchariden (LPS).

Dargestellt sind Mittelwerte, die Fehlerbalken entsprechen dem mittleren Standardfehler (SEM). Nach Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den untersuchten Gruppen.

3.3.2 Effekt von LPS nach mucosaler Exposition mit 35 mmol/l HCl

Nach mucosaler Exposition mit 35 mmol/l HCl über einen Zeitraum von 10 Minuten wurde LPS 30 Minuten nach Inkubation mit HCl in einer Konzentration von 10 $\mu\text{g/ml}$ mucosal hinzugegeben und mit einer Kontrollgruppe (Exposition mit 35 mmol/l HCl mucosal, keine Zugabe von LPS) verglichen. Im Folgenden sind der zeitliche Verlauf des Widerstandes, der relative Anstieg des Kurzschlussstromes nach Zugabe von LPS sowie die Wirkung von Theophyllin auf den Kurzschlussstrom (Sekretionsantwort) dargestellt. Die statistische Berechnung der Paarvergleiche erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test.

3.3.2.1 Widerstand

Unmittelbar nach Zugabe von HCl zum Zeitpunkt 0 fiel der Widerstand in beiden Gruppen auf einen Wert von ca. 25 % des Ausgangswertes ab. Zum Zeitpunkt 30 Minuten nach Exposition mit HCl wurde LPS in einer mucosalen Konzentration von 10 µg/ml hinzugegeben.

Im weiteren Zeitverlauf zeigte sich in beiden verglichenen Gruppen ein kontinuierlicher Anstieg des Widerstandes. Am Ende des Untersuchungszeitraums war der Widerstand auf einen Wert von ca. 75 % des Ausgangswertes angestiegen.

Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, wurden auch hier 3 Zeitpunkte zur statistischen Auswertung gewählt: 30, 90 und 180 Minuten nach Zugabe von HCl. Zu allen 3 untersuchten Zeitpunkten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrolle (Mann-Whitney-U-Test, s. Tab. 8).

Tabelle 8: Widerstand (R_T) in % des Ausgangswertes

	30 Min	90 Min	180 Min
Kontrolle (n=7)	39 ± 4 (Median 38)	63 ± 8 (Median 61)	75 ± 10 (Median 79)
LPS 10 µg/ml mucosal (n=7)	35 ± 2 (Median 34)	60 ± 2 (Median 59)	73 ± 4 (Median 74)

3.3.2.2 Wirkung auf den Kurzschlussstrom (I_{sc})

Um den Anstieg des I_{sc} nach Zugabe von LPS statistisch vergleichen zu können, wurde zum Zeitpunkt 90 Minuten nach Zugabe von LPS die Differenz zum Ausgangswert errechnet. Als Ausgangswert wurde der Mittelwert von 5 bis 1 Minute vor Zugabe von LPS bestimmt. In Abb. 23 ist die Differenz des I_{sc} (ΔI_{sc}) im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt.

Nach Zugabe von LPS stieg der I_{sc} um $0,9 \pm 0,3 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ (Median 0,81, n=7, $p<0,05$) an und war damit signifikant höher als der Wert in der Kontrollgruppe ($0,2 \pm 0,2 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$; Median 0,11, n=7).

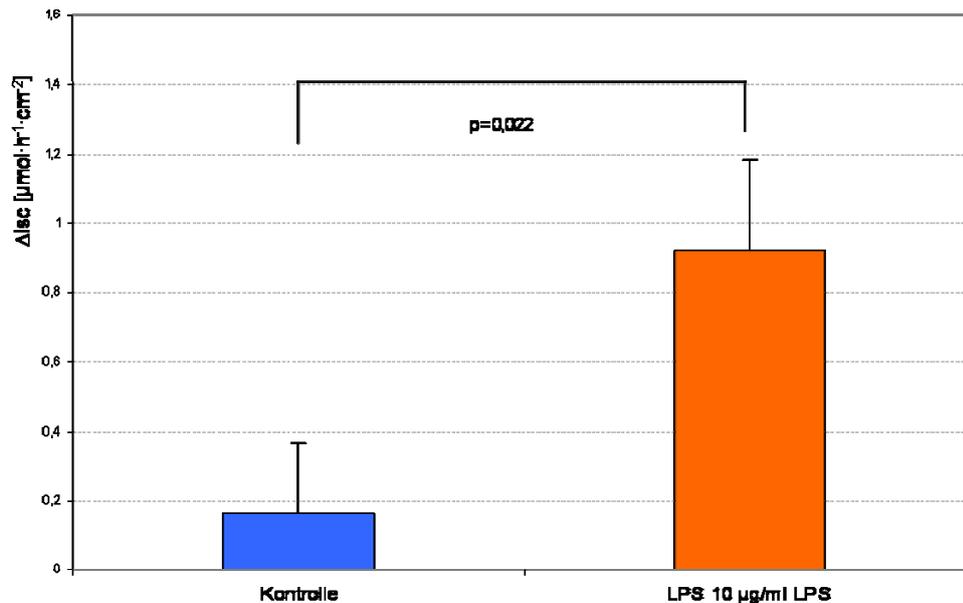


Abb.23: Differenz des Kurzschlussstromes (ΔI_{sc}) zum Zeitpunkt 90 Minuten nach Zugabe von Lipopolysacchariden (LPS).
 Dargestellt sind Mittelwerte, die Fehlerbalken entsprechen dem mittleren Standardfehler (SEM).

3.3.2.3 Theophyllinantwort

180 Minuten nach Zugabe von HCl wurde Theophyllin hinzugegeben. Gemessen wurde die Änderung des I_{sc} über einen Zeitraum von 10 Minuten. In der Gruppe nach Zugabe von LPS stieg der I_{sc} nach Zugabe von Theophyllin um $2,8 \pm 0,6 \mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ (Median 2,69, n=7, n.s.) an und zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe ($3,2 \pm 0,5$; Median 3,53, n=7).

3.4 Barriereprotektive Substanzen

3.4.1 Effekt von Transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)

Zum Zeitpunkt 0 wurde das Gewebe mit HCl in einer mucosalen Konzentration von 35 mmol/l inkubiert. Beim Wechsel der Badlösung wurden 10 bzw. 20 ng/ml TGF- $\beta 1$ bds. hinzugegeben. Da es sich um Pilotversuche mit geringer Fallzahl zwischen 1 und 3 Versuchen zu jeder Konzentration handelt, wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet. In Abb. 24 ist exemplarisch der zeitliche Verlauf des Widerstandes bei Einzelversuchen nach Zugabe von TGF- $\beta 1$ (TGF 10 und 20 ng/ml nach HCl) dargestellt

und mit einer Kontrolle ohne Exposition mit HCl (Kontrolle mit 10 ng/ml TGF- β 1), einer Kontrolle nach HCl und ohne TGF- β 1 (Kontrollen mit HCl) sowie einer Kontrolle ohne Zugabe von HCl und TGF- β 1 (Kontrollen ohne Zugaben) verglichen.

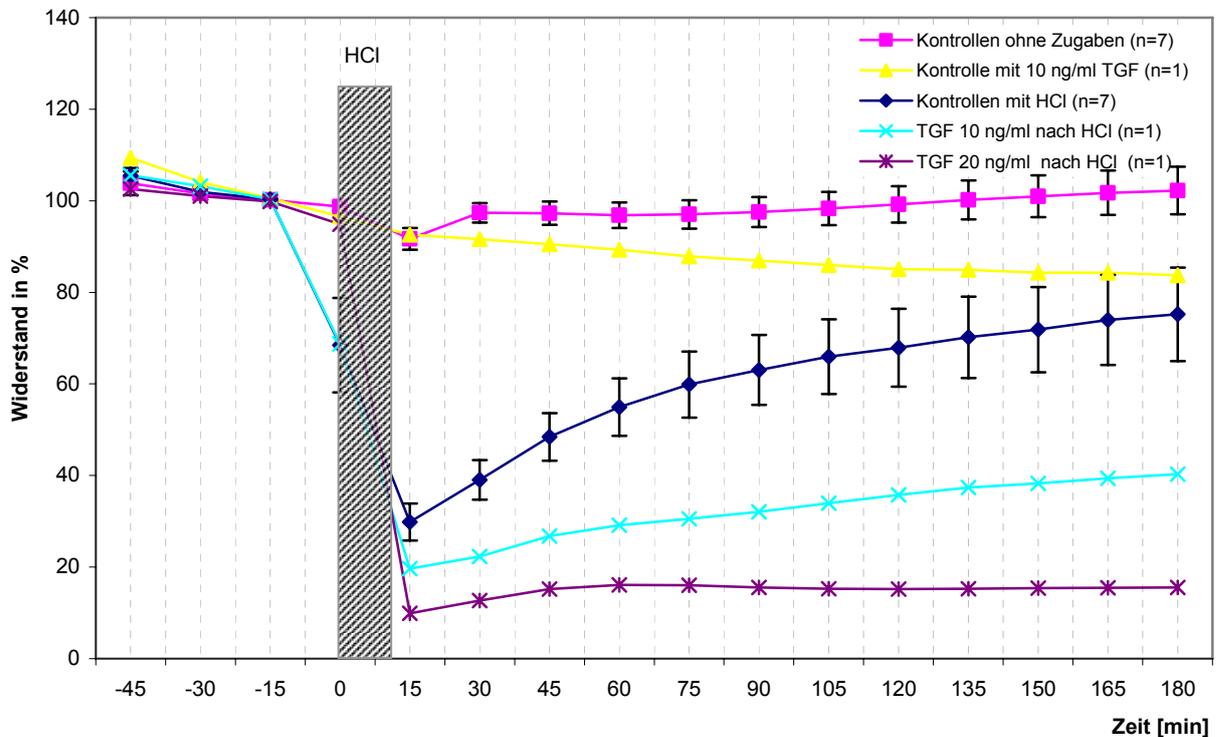


Abb. 24: Zeitlicher Verlauf des Widerstandes nach Zugabe von TGF. Zum Zeitpunkt 0 wurde das Gewebe mit HCl in einer Konzentration von 35 mmol/l inkubiert, mit dem Badwechsel wurde TGF hinzugegeben. Dargestellt sind Einzelversuche in % des Ausgangswertes vor Zugabe von HCl, als Ausgangswert diente der Mittelwert von -11 bis -15 Minuten vor Zugabe von HCl.

10 ng/ml TGF- β 1 bewirkten ohne vorherige Schädigung mit HCl einen geringen Abfall des Widerstandes verglichen mit der Kontrolle ohne Zugaben. In der Gruppe nach Zugabe von 10 ng/ml zeigte sich unmittelbar nach Exposition mit HCl ein Abfall des Widerstandes auf ca. 15-20 % des Ausgangswertes, anschließend stieg der Widerstand auf ca. 40%. Nach Zugabe von 20 ng/ml TGF- β 1 fiel der Widerstand unmittelbar nach Exposition auf einen Wert von ca. 10%, im weiteren Zeitverlauf blieb der Widerstand konstant bei ca. 15 %. Beide gezeigten Versuche mit 10 bzw. 20 ng/ml unterscheiden sich deutlich von der Kontrolle nach Exposition mit HCl ohne Zugabe von TGF- β 1. Die

Kontrolle zeigt unmittelbar nach Exposition mit HCl einen Abfall des Widerstandes auf ca. 30% des Ausgangswertes, im weiteren Zeitverlauf zeigt der Widerstand jedoch einen wesentlich höheren Anstieg auf einen Wert von ca. 80% am Ende des untersuchten Zeitraumes.

3.4.2 Effekt von Diosmectit

Nach mucosaler Exposition mit HCl in einer Konzentration von 35 mmol/l wurde mit dem Wechsel der Badlösung 1 mg/ml bzw. 10 mg/ml Diosmectit mucosal hinzugegeben. Bei den Kontrollversuchen wurde ohne Exposition mit HCl Diosmectit hinzugegeben. Da es sich um Pilotversuche mit geringer Fallzahl zwischen 1 und 3 Versuchen zu jeder Konzentration handelt, wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Weiterhin ist in Abb. 25 zum Vergleich die in Abschnitt 3.1 beschriebene Versuchsreihe nach Exposition mit 35 mmol/l HCl (Kontrollen mit HCl) dargestellt.

Bei beiden Versuchen nach vorheriger Exposition mit HCl zeigte sich ein deutlicher Abfall des Widerstandes. Während nach anschließender Zugabe von 10 mg/ml Diosmectit der Widerstand auf das Niveau des Ausgangswertes ansteigt, zeigt sich nach Zugabe von 1 mg/ml lediglich ein Anstieg auf etwa 40 % des Ausgangswertes. Bei beiden Kontrollversuchen zeigte sich ein geringer Anstieg des Widerstandes nach Zugabe von Diosmectit.

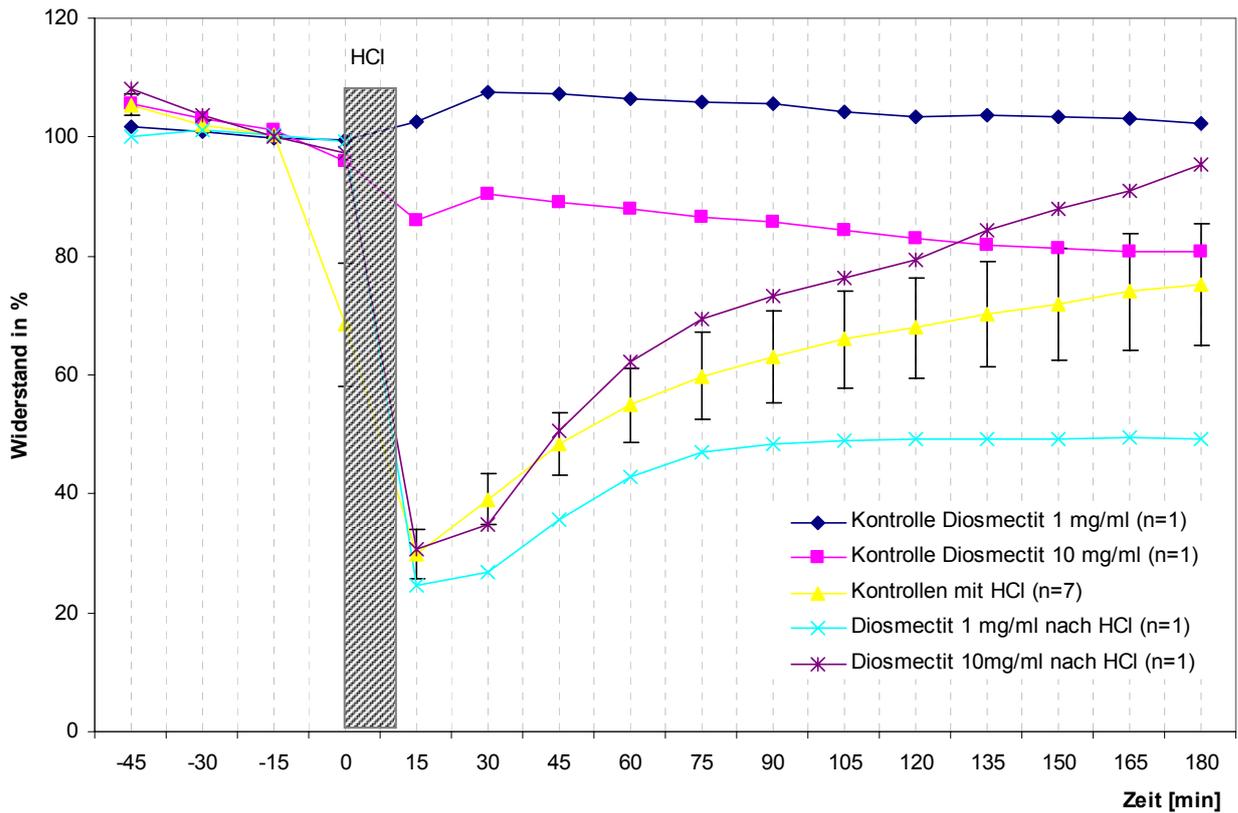


Abb. 25: Relative Änderung des Widerstandes nach Zugabe von Diosmectit. Dargestellt sind Einzelversuche, auf eine statistische Auswertung wurde verzichtet. Als Ausgangswert diente das Mittel der Minutenwerte von -11 bis -15 min vor Zugabe von HCl.

Aufgrund der großen Streuung der gemessenen Werte konnte kein klarer Effekt von Diosmectit gesehen werden. Auf eine statistische Auswertung wurde verzichtet, es sind jeweils exemplarisch nur Einzelversuche dargestellt.