

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer

**Die Hemmung der Pentagastrin-stimulierten
Magensäuresekretion durch IGF-I -
eine tierexperimentelle Studie an der Ratte**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

JOCHEN CHRISTOPH BAUER

aus

Esslingen am Neckar

2004

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Köveker

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Stern

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Ulzera.....	1
1.2	Regulation der Magensäuresekretion.....	1
1.3	Mukosabarriere und aggressive Faktoren.....	2
1.4	Gastrale Wundheilung.....	3
1.5	EGF.....	4
1.6	IGF.....	5
1.6.1	<i>Somatomedine – Nomenklatur und Historischer Hintergrund.....</i>	<i>5</i>
1.6.2	<i>Struktur.....</i>	<i>5</i>
1.6.3	<i>Regulation und Bildung.....</i>	<i>6</i>
1.6.4	<i>Wirkungsspektrum.....</i>	<i>7</i>
1.6.5	<i>IGF-Bindungsproteine (IGFBP).....</i>	<i>9</i>
1.6.6	<i>IGF-Rezeptoren.....</i>	<i>9</i>
1.7	TGF- β 3.....	9
1.8	Zielsetzung der Arbeit.....	10
2	MATERIAL UND METHODEN.....	12
2.1	Untersuchungsmaterial.....	12
2.1.1	<i>Tiere.....</i>	<i>12</i>
2.2	Untersuchungsmethoden.....	12
2.2.1	<i>Operative Implantation der Tomaskanüle.....</i>	<i>12</i>
2.2.2	<i>Messung der gastralen Säuresekretion.....</i>	<i>13</i>

2.2.3	Meßmethode	14
2.3	Statistische Bearbeitung der Daten	16
3	ERGEBNISSE	17
3.1	Vorversuch: Intravenöse Applikation von IGF-I als Dauerinfusion.....	17
3.2	Intravenöse Applikation von IGF-I als Bolus	17
4	DISKUSSION	20
4.1	IGF-I und die gastrale Säuresekretion.....	23
4.2	Ausblick	28
5	ZUSAMMENFASSUNG	31
6	ANHANG: TABELLEN	32
7	LITERATURVERZEICHNIS	37

1 Einleitung

1.1 Ulzera

Ulzera des Magen-Darm-Trakts haben durch ihr häufiges Vorkommen und das Auftreten zahlreicher Komplikationen eine große Bedeutung (Blum et al., 1998). Deshalb ist ein genaues Verständnis von Pathogenese und Ätiologie der Ulzera für eine effektive Prävention und Behandlung wichtig. Man muß von vielen Faktoren ausgehen, die bei der Ulkuserstehung und Heilung eine wichtige Rolle spielen, wobei der Magensäure ein hoher Stellenwert zukommt. Diese treten untereinander in zahlreiche Interaktionen, die beim Gesunden in einem Gleichgewicht zueinander stehen. Gerät diese fein eingestellte Balance von aggressiv und protektiv wirkenden Faktoren aus dem Lot, kommt es zu einer Schädigung der Schleimhaut (Konturek, 1990a). Die Therapiemöglichkeiten bestehen also im Wiederherstellen dieses Gleichgewichts: entweder durch die Unterdrückung aggressiver Faktoren (z.B. Magensäure) oder durch die Verstärkung von protektiven Faktoren (z.B. Zellproliferation). Die augenblickliche Ulkustherapie konzentriert sich hauptsächlich auf die Hemmung der Magensäure durch den verbreiteten Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Antagonisten und Antazida (Bornkessel, 1997). Ansätze zur Ulkustherapie durch Wachstumsfaktoren, die bekanntermaßen die Zellproliferation fördern und somit einen wichtigen Beitrag zur Schleimhautprotektion im Gastrointestinaltrakt leisten, sind in der Klinik noch nicht etabliert.

1.2 Regulation der Magensäuresekretion

Die Säuresekretion des Magens wird über nervale, hormonale und parakrine Mechanismen, die untereinander auf viele Arten verknüpft sind, gesteuert.

Wichtig sind hier vor allem Acetylcholin, Gastrin, Histamin, und Somatostatin. Diese Stoffe wirken auf die Magensäure-sezernierenden Parietalzellen, indem sie

- von den Nervenendigungen freigesetzt werden (neurokrin), z.B. Acetylcholin
- im Blut zirkulieren (endokrin), z.B. Gastrin
- in die lokale Blutbahn freigesetzt werden (parakrin), z.B. Histamin.

Auf den Parietalzellen konnten getrennte Rezeptoren für Histamin, Acetylcholin und Gastrin nachgewiesen werden (Vaupel, 2000), deren Effekte sich synergistisch verhalten. Während Acetylcholin und Gastrin die Säuresekretion durch Anhebung des cytoplasmatischen Ca^{2+} steigern, wirkt Histamin über eine gesteigerte cAMP Produktion. Acetylcholin und Gastrin können zusätzlich noch Histamin aus Speichern in der Mukosa freisetzen (Kidd et al., 1998). Bei Pentagastrin handelt es sich um ein synthetisches Pentapeptid, das aufgrund seiner reproduzierbaren Stimulationswirkung auf die Belegzellen und wegen seiner guten Verträglichkeit seit vielen Jahren Verwendung bei der standardisierten Magensekretionsanalyse findet. Es hat die gleiche stimulierende Wirkung auf die gastrale Säuresekretion wie das physiologisch aus den G-Zellen des Magenantrums sezernierte Gastrin.

Somatostatin ist ein hochpotenter Inhibitor der Säuresekretion (Ekelund et al., 1984).

1.3 Mukosabarriere und aggressive Faktoren

Die Mukosa des Gastrointestinaltraktes gehört zu den teilungsaktivsten Geweben des Körpers, wobei durch Zellproliferation und Wachstum einerseits und Zellverlust durch Abschilferung andererseits ein dynamisches Gleichgewicht entsteht. Für eine komplette Zellerneuerung braucht die Ratte 3 Tage, der Mensch 4-6 Tage (Konturek, 1990a). Die Protektion der Mukosa wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst, wobei den verschiedenen Wachstumsfaktoren eine zentrale Rolle zukommt. Sie gelangen über endokrine (über den Blutweg), parakrine (Stimulation benachbarter Zellen), autokrine (Stimulation der eigenen Zelle) und exokrine (Stimulation von sezernierenden Zellen) Wege an ihren Wirkort.

Weitere wichtige Faktoren sind eine intakte Mikrozirkulation (Szabo et al., 1990), denn nur so können die Substanzen, die für den natürlichen Erhalt der Schleimhaut nötig sind, in ausreichender Konzentration an ihren Wirkungsort gelangen, die Motilität des Magens, die Mukusproduktion, die Undurchlässigkeit der Mukosa für H^+ -Ionen, intrazelluläre Regulation des pH-Wertes und epitheliale Restitution (schnelles Einwandern von Zellen am Rand einer Läsion unabhängig von Zellteilung) (siehe Abbildung 1: Tarnawski et al., 1993).

proliferative und chemotaktische Wirkung ausüben. Die spezifische Wirkung wird einerseits durch das Expressionsmuster der Rezeptoren auf der Zelloberfläche bestimmt, andererseits durch die Signalübertragung innerhalb der Zelle. Von der Vielzahl der inzwischen bekannten Wachstumsfaktoren sind für die Wundheilung besonders EGF (Epidermal Growth Factor) (Konturek et al., 1997), TGF (Transforming Growth Factor) (Coerper et al., 1996), bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) (Folkmann et al., 1990), IGF (Insulin-like Growth Factor) (Coerper et al., 1997a+b; Coerper et al., 1999) und PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) (Watanabe et al., 1996) wichtig. Die zentrale Rolle verschiedener Wachstumsfaktoren bei der kutanen Wundheilung sind in der Literatur solide belegt (Weimann et al., 1995). Auch bei der Wundheilung im Gastrointestinaltrakt sind sie von großer Bedeutung (Gillesen und Domschke, 1994). Bei den Wachstumsfaktoren unterscheidet man Kompetenzfaktoren von Progressionsfaktoren, je nachdem, in welcher Phase des Zellzyklus sie ihre Wirkung entfalten. Während Kompetenzfaktoren wie EGF oder PDGF auf Zellen in der G₀ und G₁ Phase wirken, stimulieren Progressionsfaktoren wie IGF-I die Mitose (G₂-Phase) (Duncan et al., 1994; Qureshi et al., 1997). Dabei wirken Kompetenz- und Progressionsfaktoren synergistisch. Gerade über EGF wurde im Bereich der gastralen Wundheilung intensiv geforscht.

1.5 EGF

EGF wurde erstmals von Cohen aus den Speicheldrüsen der Maus isoliert (Cohen , 1986), außerdem wird es in den Brunnerschen Drüsen und dem Pankreas gefunden. Es gelangt über den Speichel in großen Mengen in den Gastrointestinaltrakt (Konturek et al., 1989), wo es an spezifische Rezeptoren bindet und eine zentrale Rolle bei der Stimulation von Zellproliferation und der Aufrechterhaltung der Integrität der Mukosa führt. So führt eine Sialadenektomie bei Ratten zu einer Atrophie der Magenschleimhaut (Skinner et al., 1984). Auch die gastrale Wundheilung ist nach Sialoadenektomie deutlich verzögert, was durch orale Substitution von EGF in einer Dosis von 10µg/kgKG/d vollständig reversibel ist (Konturek et al., 1988).

Die systemische Gabe von EGF in einer Dosis von 1µg/kgKG/h führt zu einer Zunahme der epithelialen Zellproliferation. Unabhängig davon konnte bei höheren Dosen (10 µg/kgKG/h) eine Hemmung der Magensäuresekretion nachgewiesen werden (Konturek

et al., 1997). EGF wirkt somit von beiden Seiten auf die gastrale Wundheilung: durch gesteigerte epitheliale Zellproliferation in Verbindung mit einer Erhöhung des gastralen Blutflusses (Hui et al., 1993) einerseits und durch Reduktion der Säuresekretion andererseits. Außer EGF gibt es im Speichel noch eine Vielzahl weiterer Wachstumsfaktoren, unter diesen auch TGF- β 3 und IGF-I (Costigan et al., 1988; Amano et al., 1991; Amano und Iseki, 1993).

1.6 IGF

1.6.1 Somatomedine – Nomenklatur und Historischer Hintergrund

Im Jahre 1957 konnten Salmon und Daughaday beobachten, daß der stimulierende Effekt des Wachstumshormons (GH) auf den Einbau von ^{35}S -Sulfat in die Knorpelmatrix von einem löslichen Faktor abhängt, den sie „Sulfation Factor“ nannten (Salmon und Daughaday, 1957). Da bei hypophysektomierten Ratten diese Wirkung erst nach Zugabe von Wachstumshormon nachzuweisen war, wurde auf eine indirekte Wirkung des GH geschlossen. In den folgenden Jahren wurde eine Reihe weiterer Substanzen entdeckt, welche die Wirkung von GH vermitteln, und als Somatomedine bezeichnet. Froesch et al. beschrieben 1963 Faktoren aus dem menschlichen Serum mit insulinähnlicher Wirkung, deren Wirkung jedoch durch Insulin-Antikörper nicht unterdrückt werden konnte („non-suppressible insulin-like activity“) (Froesch et al., 1963). Erst später stellte sich heraus, daß es sich dabei um zwei verschiedene Formen insulinähnlicher Hormone handelte, die dann mit Einführung einer einheitlichen Nomenklatur im Jahr 1987 als „Insulin-like Growth Factors“ bezeichnet wurden (Daughaday et al., 1987). Die als Somatomedin A und C identifizierten Peptide stellten sich als beinahe identisch heraus und wurden als IGF-I bezeichnet. Ein im Rinderserum entdeckter mitogener Faktor mit Wirkung auf eine Vielzahl verschiedener Zelltypen, dem eine Multiplication-Stimulating Activity (MSA) zugeschrieben wurde, konnte mit der Struktur von IGF-II in Einklang gebracht werden.

1.6.2 Struktur

IGF-I und IGF-II sind einkettige Polypeptide, die ca. 62% Homologie zueinander aufweisen, mit dem Proinsulin sind sie zu etwa 30 % homolog. Beide IGFs werden als pre-pro-Peptide mit einem Molekulargewicht von 20-22 kDa synthetisiert, anhand ihrer

Aminosäuresequenz werden sie in die Domänen B, C, A und die kurze D-Domäne unterteilt.

IGF-I ist ein basisches Polypeptid, bestehend aus 70 Aminosäuren mit einem isoelektrischen Punkt von pH 8,2. Das einkettige Molekül hat ein Molekulargewicht von 7649 Dalton und besitzt 3 Disulfidbrücken (Rinderknecht und Humbel, 1978a). IGF-I von Mensch, Schwein und Rind besitzen die gleiche Aminosäuresequenz, wohingegen sich das IGF-I der Ratte in drei und IGF-I der Maus in vier Aminosäuren vom humanen IGF-I unterscheidet (Baxter, 1986).

IGF-II besteht aus 67 Aminosäuren, das Molekulargewicht beträgt 7471 Dalton (Rinderknecht und Humbel, 1978b).

1.6.3 Regulation und Bildung

Die Konzentration von IGF-I-mRNA im Gewebe und im Blut wird genau wie die Konzentration des IGF-I-Peptids v.a. durch die Konzentration von Wachstumshormon (GH) geregelt. Zwischen IGF-I und Wachstumshormon besteht ein negatives Feedback im Sinne eines Regelkreises mit Auswirkungen auf Hypothalamus und Hypophyse (Herington, 1991). Gleichzeitig führt Wachstumshormon über eine vermehrte IGF-I Sekretion zur vermehrten Ausschüttung von Somatostatin, welches wiederum hemmend auf die Sekretion von Wachstumshormon wirkt. Weitere wichtige Regulatoren (Blum, 1992; Lowe et al, 1989):

- Insbesondere bei Ratten scheint der Ernährungszustand ein wichtiger Regulator für die IGF-I-mRNA Konzentration im Gewebe darzustellen.
- Alter und Geschlecht: Die zu Geburt sehr niedrigen IGF-I Spiegel steigen bis zur Pubertät stark an, um dann mit zunehmendem Alter stetig zu fallen.
- Weitere wichtige Regulatoren sind Östrogene, Schilddrüsenhormone, Kortikosteroide, eine diabetische Stoffwechsellage und die Nierenfunktion.

Die Leber stellt den Hauptbildungsort von IGF-I im Körper dar (Blum et al., 1991), außerdem wird IGF-I auch noch lokal von Fibroblasten, Osteoklasten und Chondroblasten gebildet. Eine weitere Produktionsstätte von IGF-I ist die Glandula submandibularis, über die IGF-I in den Speichel und damit in den Gastrointestinaltrakt gelangt, wo es von luminal her seine Wirkung entfalten kann (Amano und Iseki, 1993). Somit spielen die Speicheldrüsen für die Produktion von Wachstumsfaktoren mit Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt eine zentrale Rolle, da auch EGF und TGFβ3 dort

gebildet und sezerniert werden (Cohen, 1986; Amano et al., 1991). Für die Wirkung und Regulation der IGFs sind die IGF-Bindungsproteine und die IGF-Rezeptoren von großer Bedeutung (Sara und Hall, 1990).

1.6.4 Wirkungsspektrum

Die Wirkung der IGFs ist abhängig von der Zielzelle und ihren Rezeptoren. Folgenden biologischen Wirkungen der IGFs kommt eine besondere Bedeutung zu:

- Fettgewebe: IGF-I hat hier eine insulinähnliche Wirkung. Die Glucoseaufnahme in die Zelle wird erleichtert, ebenso die Glykogen- und Lipidsynthese (Baxter, 1986). Die Proteinolyse wird herabgesetzt und die Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen gesteigert.
- Muskelgewebe: auch hier besitzt IGF insulinähnliche Aufgaben wie die Stimulierung des Glukosetransports, der Glykolyse und der Glykogensynthese, allerdings schon in wesentlich niedrigeren Konzentrationen als im Fettgewebe (Zapf et al., 1984).
- Wachstum: Durch Vermittlung der Wirkung von GH besitzt IGF-I während der Wachstumsphase eine entscheidende Bedeutung (Blum, 1992).
- Zellproliferation: die Replikation vieler Zellen in vitro benötigt das zeitliche und räumliche Zusammenwirken einer Reihe verschiedener Wachstumsfaktoren.
- Knorpel: Es kommt zu einer gesteigerten Aufnahme von Sulfat und Leucin, die Hydroxylierung von Prolin wird gefördert (Salmon und Daughaday, 1957).
- Fibroblasten: Es kommt zu einer verstärkten DNA-Synthese und konsekutiver Zellproliferation.
- Durch Stimulation von Endothelzellen ist IGF-I stark angiogenetisch wirksam (Nicosia et al., 1994).
- Wundheilung: IGF spielt eine wichtige Rolle bei der Wundheilung (Köveker et al., 1990; Spencer et al., 1988). Der negative Einfluß von Glukokortikoiden auf die Wundheilung kann u.a. über die gehemmte Genexpression von IGF-I erklärt werden. Durch lokale IGF-I Applikation kann dieser negative Effekt aufgehoben werden (Suh et al., 1992). Bei hypophysektomierten Ratten konnte nachgewiesen werden, daß der DNA-Gehalt in lokalen Hautwunden um 50% abnimmt, was ebenfalls unter IGF-I-Behandlung normalisiert wurde (Mueller et al., 1994). In einer weiteren Arbeit führte die einmalige Gabe von IGF-I auf Inzisionswunden zu keiner

Steigerung der Wundheilung. Durch simultane Gabe von Bindungsprotein konnte jedoch eine verbesserte Heilung erreicht werden, was noch einmal die Bedeutung der Bindungsproteine als Regulatoren für die IGF-Wirkung unterstreicht (Jyung et al., 1994). Bei Patienten nach größeren Operationen vermindert IGF-I postoperative Wundheilungsstörungen (Pichard, 1995).

- Gastrointestinaltrakt: Der Gastrointestinaltrakt stellt, wie bereits dargestellt, eines der wichtigsten Zielgewebe für IGF-I dar. IGF-I zeigte bei Ratten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, eine anabole Wirkung (Read et al., 1991). Ein starker trophischer Effekt auf den gesamten Intestinaltrakt konnte in mehreren Arbeiten nachgewiesen werden, in denen Anstieg des Proteingehalts, der RNA/DNA-Menge, der Darmlänge und des Gewichtes gezeigt wurde (Lemmey et al., 1991, Olanrewaju et al., 1992; Steeb et al., 1994; Vanderhoof et al., 1992). Durch die lokale Applikation von rekombinantem humanem IGF-I (rhIGF-I) in kryoinduzierte, gastrische Läsionen bei Ratten wurden eine raschere Wundheilung und eine gesteigerte Zellproliferation erzielt (Kiparski, 1999). In dieser Studie wurde nach Induktion reproduzierbarer Magenulzera bei Ratten mittels Kryosonde IGF-I in einer Dosierung von $1\mu\text{g}/200\mu\text{l}$ Solvens einmalig perifokal infiltriert. Nach 7 Tagen konnte nach photoplanimetrischer Vermessung der Ulzera eine signifikante Reduktion der Ulkusgröße von 57% im Vergleich zur Kontrollgruppe (nur Solvens) festgestellt werden. Dies traf jedoch nicht für eine Konzentration von $10\mu\text{g}/200\mu\text{l}$ IGF-I zu. Desweiteren konnte nachgewiesen werden, dass die zelluläre Produktion von IGF-I und die Zellproliferation um 47% zunahm, wohingegen die Rezeptorexpression von IGF-I herunterreguliert wurde (negativer feed-back Mechanismus). Außerdem wurden 53% mehr Makrophagen nachgewiesen, die Angiogenese stieg um 46% und es wurde deutlich weniger Fibronectin nachgewiesen. Dies deutet darauf hin, dass durch die lokale IGF-I Infiltration die Migration, Proliferation und Differenzierung der Fibroblasten und anderer chemotaktisch angelockter Zellen beschleunigt wird und somit die gastrale Wundheilung ebenfalls akzelleriert wird.

Die Gabe von IGF-I führt also sowohl bei lokaler als auch systemischer Applikation zu einer Verbesserung der kutanen und gastrointestinalen Wundheilung.

1.6.5 IGF-Bindungsproteine (IGFBP)

Die IGFs sind zu über 99% an spezifische Bindungsproteine gebunden. Zur Zeit sind 7 verschiedene IGFBPs (IGFBP1-IGFBP7) bekannt, von denen IGFBP3 im Serum des Erwachsenen überwiegt. Beim Gesunden sind die Gesamtkonzentrationen der IGFBPs generell höher als die der IGFs (Blum, 1992), die Affinität der Bindungsproteine zu IGF-I ist höher als die der IGF-I-Rezeptoren (Ranke, 1997). Durch die Bindung von IGF an die Bindungsproteine wird deren Halbwertszeit von 20-30 Minuten auf 12-15 Stunden verlängert, damit kommt den Bindungsproteinen eine wichtige Rolle als Modulatoren der IGF-Wirkung zu, da sie einen IGF-Pool aufrechterhalten (Guler et al., 1989). Des weiteren modifizieren die Bindungsproteine die Interaktion von IGF mit dem IGF-Rezeptor 1, indem phosphorylierte IGFBPs eine höhere Affinität für die Adhäsion an Zelloberflächen besitzen (Clemmons, 1991). IGFBP-3 bindet nach Assoziation von IGF-I ein weiteres Protein, die sogenannte säure-labile Untereinheit (acid-labile-subunit, ALS) (Baxter et al., 1989).

1.6.6 IGF-Rezeptoren

Die Antwort der Zielzellen auf die Stimulation durch IGFs wird durch auf der Zellmembran sitzende Rezeptoren vermittelt. Man unterscheidet den Typ-1-Rezeptor, ein Heterotetramer, das eine enge Sequenzhomologie mit dem Insulinrezeptor besitzt, vom Typ-2 Rezeptor, einem Monomer, das dem kationunabhängigen Mannose-6-Phosphat-Rezeptor stark ähnelt. Der Typ-1-Rezeptor trägt zytoplasmatisch eine Tyrosinkinase und bindet IGF-I > IGF-II >> Insulin (Rechler und Nissley, 1985). Er wird durch IGF-I und Insulin im Sinne einer feedback-Schleife herunterreguliert und vermittelt hauptsächlich metabolische und wachstumsanregende Impulse der IGF.

1.7 TGF- β 3

Ein weiterer für die Wundheilung wichtiger Wachstumsfaktor, der ebenfalls im Speichel vorkommt, ist TGF- β 3 (Costigan et al., 1988). Neben einem stimulierenden Effekt auf die kutane Wundheilung durch die lokale Applikation von TGF- β (Mustoe et al., 1987), konnte auch für die gastrale Wundheilung ein positiver Effekt nachgewiesen werden: sowohl die lokale Infiltration von TGF- β 3 in Dosen von 1, 2 und 50 μ g/0,2ml

Vehikel, als auch die systemische Gabe von 500µg/kgKG TGF-β3 in 0,2 ml Vehikel führte bei kryoinduzierten Magenulzera der Ratte zu einer dosisabhängigen beschleunigten Abheilung der Ulzera innerhalb von 7 Tagen, messbar in einer signifikanten Reduktion der Ulkusgröße bei erhöhter Zellproliferation (Coerper et al., 1997c). Des Weiteren konnte gezeigt werden, daß TGF-β3 in höherer systemischer Dosierung (1200 µg/kgKG/h) - zusätzlich zur bereits bekannten Wirkung auf zellulär-reparativer Ebene - eine signifikant verminderte Magensäuresekretion herbeiführt. In der angesprochenen Versuchsreihe wurden Ratten mit einer Magenfistel (Thomas-Kanüle) versehen, über die der Magensaft in 15-Minuten-Intervallen gesammelt und analysiert wurde. Über einen i.v. Katheter in der Vena jugularis wurde die Magensaftsekretion mit Pentagastrin kontinuierlich stimuliert, über einen anderen i.v. Katheter wurde TGF-β3 als Dauerinfusion appliziert. Bei einer 2. Versuchsreihe 48 Stunden später konnte ein Langzeiteffekt von TGF-β3 nachgewiesen werden – so zeigten die Tiere 48 h nach TGF-β3 Applikation im Vergleich zu Kontrolltieren, die keine TGF-β3 erhalten hatten, immernoch eine reduzierte Magensäuresekretion (Wolf, 2000). Damit bleibt festzuhalten, dass TGF-β3 sowohl bei lokaler als auch systemischer Applikation die gastrale Wundheilung auf zellulär-regenerativer Ebene fördert und gleichzeitig in hoher systemischer Dosis die Magensäuresekretion wirksam supprimiert.

1.8 Zielsetzung der Arbeit

In dieser tierexperimentellen Studie sollte der Einfluss von IGF-I auf die Magensäuresekretion untersucht werden. Von EGF, einem im Speichel in hohen Konzentrationen vorkommenden Wachstumsfaktor, ist bekannt, daß er die gastrale Wundheilung sowohl bei lokaler als auch bei systemischer Applikation fördert und gleichzeitig in höheren Dosen die Magensäuresekretion supprimiert (Konturek et al., 1997). Auch TGF α, das ebenfalls an den EGF-Rezeptor bindet, hemmt die Magensäuresekretion (Rhodes et al., 1986). TGF-β3 stimuliert bei lokaler und systemischer Gabe die Heilung kryoinduzierter Magenulzera (Coerper et al., 1995; Coerper et al., 1996) und wirkt ebenfalls hemmend auf die gastrale Säuresekretion (Wolf, 2000).

IGF-I, das wie EGF und TGF-β3 auch im Speichel nachgewiesen wurde, beschleunigt bei lokaler Applikation die Heilung kryoinduzierter Magenulzera der Ratte (Kiparski,

1999). Die Wirkung von systemisch appliziertem IGF-I auf die gastrale Wundheilung ist Gegenstand aktueller Forschung. Über den Einfluß von IGF-I auf die Magensäuresekretion ist noch nichts bekannt. Es wäre jedoch gut vorstellbar, daß IGF-I analog zu EGF und TGF- β 3 auf den Magen wirkt und bei zytoprotektiver Wirkung gleichzeitig die gastrale Säuresekretion supprimiert. Zur Überprüfung dieser Hypothese sollte deshalb in dieser Arbeit getestet werden, ob die systemische Gabe von IGF-I bei Ratten eine Säuresuppression auslöst.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsmaterial

2.1.1 Tiere

Die Versuche wurden unter dem Aktenzeichen C8/99 vom Regierungspräsidium Tübingen genehmigt.

Die Untersuchungen wurden an männlichen Sprague-Dawley Ratten (Charles-River Deutschland GmbH, Sulzfeld) mit einem Gewicht zwischen 240 und 330g (SD \pm 13g) durchgeführt.

Die Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten mit freiem Zugang zu Wasser und aus den handelsüblichen Pellets bestehendem Futter (Fa. Ssniff, Soest). Die Raumtemperatur lag konstant zwischen 22 und 24 °C bei einer täglichen Lichtperiode zwischen 6.00 Uhr und 18.00 Uhr.

Die operative Implantation der Tomaskanüle sowie die Messung der gastralen Säuresekretion erfolgten analog zur Arbeit von Wolf (Wolf, 2000).

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Operative Implantation der Tomaskanüle

Die 18 Stunden präoperativ nüchtern gesetzten Tiere bekamen eine intraperitoneale Narkose mit 100 mg/kgKG Ketamin (Ketanest[®]; Fa. Parke-Davis, Berlin) und 15 mg/kgKG Xylazin (Rompun[®]; Bayer Leverkusen). Nach Gewichtsbestimmung folgten Rasur und Desinfektion des gesamten Operationsgebietes.

Die Vena jugularis wurde auf einer Strecke von 2 cm freipräpariert, kranial ligiert (Perma-Hand[®] Seide 4/0, Fa. Johnson & Johnson, Belgien) und mit einer Mikroschere durch einen Querschnitt eröffnet. Ein Polyethylen-Katheter (0,40 x 0,80 mm, Fa. SIMS Portex, England) wurde ins Gefäß eingeführt und nach Lagekontrolle durch Ligatur befestigt sowie subkutan nach dorsal geführt. Der Wundverschluß erfolgte mit Ethilon[®] II 3/0 (Fa. Johnson & Johnson, Belgien). Die Katheterisierung der linken Jugularvene erfolgte auf die gleiche Weise.

Es folgte die Eröffnung des Abdomens durch eine mediane Oberbauchlaparatomie. Der Magen wurde mobilisiert, luxiert und extraabdominell stabil gelagert. Im Bereich des Magenfundus wurde der Magen mit einem kleinen Schnitt eröffnet und die Thomas-Kanüle eingesetzt. Dabei handelt es sich um einen hohlen Edelstahlzylinder mit einer Basis- und Außenplatte sowie einem Innengewinde, das mit einer Schraube verschlossen werden kann. Nach Lagekontrolle erfolgte die Befestigung mit einer Tabaksbeutelnaht (Ethilon[®] II 3/0; Fa. Johnson & Johnson, Belgien). Zur besseren Wundheilung wurde noch ein Stück Prolene[®] Mesh (FA. Johnson & Johnson, Belgien) zwischen Basis- und Außenplatte der Kanüle gebracht.

Nach der Reposition des Magens wurde die Kanüle links subkostal nach außen geführt und mit einem die Haut-raffenden Nahtstich fixiert (Ethilon[®] II 3/0). Das Abdomen wurde von kranial nach kaudal in fortlaufender Naht zweischichtig verschlossen (Ethilon[®] II 3/0; Fa. Johnson & Johnson, Belgien). Die beiden Jugularvenenkatheter wurden im Nacken der Tiere durch ein aufgenähtes Ledertäschchen geschützt.

Postoperativ erhielten die Tiere wieder Zugang zu Wasser und Futter. Die Operationszeit betrug ca. 75 Minuten.

2.2.2 Messung der gastralen Säuresekretion

Am 2. postoperativen Tag wurden die Katheter der mit Enfluran (Ethrane[®]; Fa. Abbott, Wiesbaden) unter der Glasglocke kurzfristig betäubten Tiere mit 1 ml 0,9 % NaCl-Lösung (Fa. Braun, Melsungen) durchgespült. Am 3. postoperativen Tag wurden die Tiere etwa 1 Stunde lang an sogenannte Bollmann-Käfige gewöhnt. Durch variabel einsetzbare Metallstäbe wird im Bollmann-Käfig der Bewegungsraum der Tiere eingeschränkt.

Die Messung der gastralen Säuresekretion erfolgte am 4. postoperativen Tag bei nüchternen Tieren. Dazu wurden die Tiere in den Bollmannkäfig gesetzt. Durch die aufgeschraubte Thomasfistel wurde der Magen zunächst mit 0,9%iger NaCl-Lösung gespült, so daß der Magen möglichst frei von eventuell säurebindenden und abflussbehindernden Nahrungsbestandteilen war. Das Ende dieser initialen Spülung stellte den Zeitpunkt t_0 dar, das gewonnene Perfusat wurde verworfen.

In einem Zeitraum von 240 Minuten ($t_{15} - t_{240}$) wurde der Magensaft jeweils 15 Minuten lang in einem 20 ml Becher gesammelt und der Magen am Ende dieser 15

Minuten nochmals mit 2 x 5ml körperwarmer 0,9%iger NaCl-Lösung und einem 5 ml Bolus Luft durchgespült, wobei das Eluat ebenfalls in den Becher kam. Dadurch war für die Zeitperiode von 15 Minuten die gesamte Säure, die der Magen in dieser Zeit produziert hatte, in einem Becher.

2.2.3 Meßmethode

Der gesamte Inhalt wurde im Anschluß an den einzelnen Spülvorgang unter die zuvor mit Pufferlösung pH 1, 67 und pH 4 (Fa. Merck, Darmstadt) geeichte Meßsonde (Fa. Mettler-Toledo, Steinbach) eines Autotitrators (Fa. Radiometer, Copenhagen) gestellt und mit 0,1 N NaOH (Fa. Merck, Darmstadt) gegen den Neutralpunkt pH 7 titriert. Aus dem Volumen der benötigten 0,1 N NaOH, das direkt am Gerät abgelesen wurde, konnten dann die Säureäquivalente berechnet werden. Zwischen den einzelnen Meßvorgängen wurde die Meßsonde mit destilliertem Wasser gereinigt.

Ablauf der Messung:

Phase 1: in der 45-minütigen Einlaufphase wurde die basale Säuresekretion der Tiere gemessen (3 Messungen):

- t_0 : Anfang der Messung nach vollständiger Spülung des Magens
- $t_{15} - t_{45}$: Messung der basalen Säuresekretion

Phase 2: die durch Pentagastrin stimulierte Säuresekretion wurde gemessen (4 Messungen):

- t_{45} : Gabe von Pentagastrin (Dosis: 10 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{h}$) als Dauerinfusion bis t_{240} mit einer Laufgeschwindigkeit von 1 ml pro Stunde
- $t_{60} - t_{105}$: Messung der durch Pentagastrin angeregten Säuresekretion

Phase 3: Nachdem sich die Säuresekretion stabil auf hohem Niveau hielt, wurden IGF-I/ Vehikel i.v. als Dauerinfusion (Vorversuch) bzw. als Bolus (eigentlicher Versuch) verabreicht und deren Einfluß auf die kontinuierlich durch Pentagastrin-stimulierte Säuresekretion gemessen (9 Messungen):

- t_{105} : **Vorversuch:**
Kontrolltiere : Gabe von NaCl als Dauerinfusion bis t_{165} (Dosis: 1ml/h)
Messtiere: IGF-I (Dosis: 80 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$) als Dauerinfusion bis t_{165}

Eigentlicher Versuch:

Kontrolltiere: Gabe von 0,5 ml 0,9% NaCl als Bolus

Messtiere: Bolus-Gabe von IGF I (Dosis: 400 µg/kg KG) gelöst in 0,5 ml 0,9% NaCl als Medium

- t₁₂₀ - t₂₄₀: Messung der Säuresekretion unter dem Einfluss der gegebenen Substanzen.
- t₂₄₀: Ende der Messung

Nach Ende der Messungen wurden die Tiere durch Ausbluten nach einer Überdosis von Ketamin i.v. (200 mg/kg KG) getötet.

Der individuelle Meßablauf für die einzelne Gruppen wird in Tabelle 1 nochmals zusammenfassend dargestellt:

	Vorversuch	Versuch
Untersuchungs-Gegenstand	Hemmung der mit Pentagastrin (PG) stimulierten Magensäuresekretion durch intravenöse Gabe von IGF-I als Dauerinfusion	Hemmung der mit Pentagastrin (PG) stimulierten Magensäuresekretion durch intravenöse Gabe von IGF-I als Bolus
Gewicht der Tiere	240 – 275 g	240 – 330 g
Meßphasen und Substanzgaben zum Zeitpunkt t _x in min	t ₀ – t ₄₅ : Basalsekretion t ₄₅ – t ₂₄₀ : PG 10 µg/kgKG/h i.v. Substanzgruppe (n=1) t ₁₀₅ – t ₁₆₅ : IGF-I 80 µg/kgKG/h i.v. Kontrollgruppe (n=5) t ₁₀₅ – t ₁₆₅ : 0,9% NaCl-Lösung 1ml/h i.v.	t ₀ – t ₄₅ : Basalsekretion t ₄₅ – t ₂₄₀ : PG 10 µg/kgKG/h i.v. Substanzgruppe (n=9) t ₁₀₅ : IGF-I 400 µg/kgKG i.v. Kontrollgruppe (n=6) t ₁₀₅ : 0,9% NaCl-Lösung i.v.

Tabelle 1: Einteilung der Versuchsreihen: Vorversuch und Versuch.

2.3 Statistische Bearbeitung der Daten

Sämtliche Meßergebnisse wurden in $\mu\text{Eq}/15\text{min}$ ausgedrückt. Über den am Autotitrator angezeigten Verbrauch von 0,1 N NaOH in ml, um das Säuregemisch von seinem ursprünglichen pH auf pH 7 (neutral) zu titrieren, errechnete sich die im Eluat enthaltene absolute Menge HCl in mg/15min wie folgt:

$$\text{HCl in mg/15min absolut} = \text{Verbrauch 0,1 N NaOH in ml} * \\ \text{Verdünnungsfaktor F} * \text{Normalität N} * \text{Äquivalenzgewicht HCl}$$

dabei gilt: Verdünnungsfaktor F: 1, Normalität N: 0,1, Äquivalenzgewicht HCl: 36,46/1

Die Umrechnung in $\mu\text{Eq}/15\text{ min}$ ergab sich aus:

$$\begin{aligned} 36,46/1 \text{ g HCl} &\rightarrow 1 \text{ Eq HCl} \\ 1 \text{ g HCl} &\rightarrow 0,0274 \text{ Eq HCl} \\ x \text{ g HCl} &\rightarrow 0,0274 * x \text{ Eq HCl} = 0,0274 * x * 10^6 \mu\text{Eq}/15\text{min} \end{aligned}$$

Sämtliche Dosierungen sind in Bezug auf das Körpergewicht der Tiere angegeben (kgKG), für die gemessenen Werte wurden Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und SEM berechnet. In den Graphiken erfolgt die Darstellung der Durchschnittswerte als Punkt mit dem Standardfehler (SEM) als Balken. Da in den Versuchsgruppen eine Normalverteilung für die Säuresekretion (H^+) vorliegt, wurde eine Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA) durchgeführt. Dabei wurde untersucht, ob der Wert Säure (H^+) durch den Wert Dosis (IGF-I 400 μg) zu den 4 Zeitpunkten t_{135} , t_{165} , t_{180} und t_{195} beeinflußt wird. Eine Signifikanz wurde hierbei für $p < 0,05$ angenommen. Wegen der Mehrfachtestung gegen eine Kontrollgruppe erfolgte die Korrektur nach Bonferroni, wobei das Signifikanzniveau mit alpha angegeben wurde. Bei 4 Zeitpunkten beträgt $\alpha = 0,0125$. Signifikant unterschiedliche Werte zu den 4 untersuchten Zeitpunkten wurden mit einem Sternchen markiert.

Im Vorversuch erfolgt die Beschreibung der gemessenen Daten rein deskriptiv, da nur 1 Tier IGF-I als Dauerinfusion erhielt.

3 Ergebnisse

3.1 Vorversuch: Intravenöse Applikation von IGF-I als Dauerinfusion

Wie aus der Abbildung 2 hervorgeht, fand sich durch die intravenöse Applikation von 80 µg/kgKG/h IGF-I als Dauerinfusion im Vergleich zur Vehikelapplikation keinerlei meßbare Veränderung der Säuresekretion. Diese blieb während der gesamten Meßzeit auf einem konstanten Niveau. An den 4 Meßzeitpunkten t_{135} (140,7 vs. 127,1 ± 2,2 µEq/15 min), t_{165} (132,9 vs. 99,8 ± 6,3 µEq/15 min), t_{180} (129,6 vs. 98,2 ± 9,1 µEq/15 min) und t_{195} (138,4 vs. 95,5 ± 11,2 µEq/15 min) war keine p-Wertbestimmung möglich, da nur 1 Tier IGF-I als Dauerinfusion bekam.

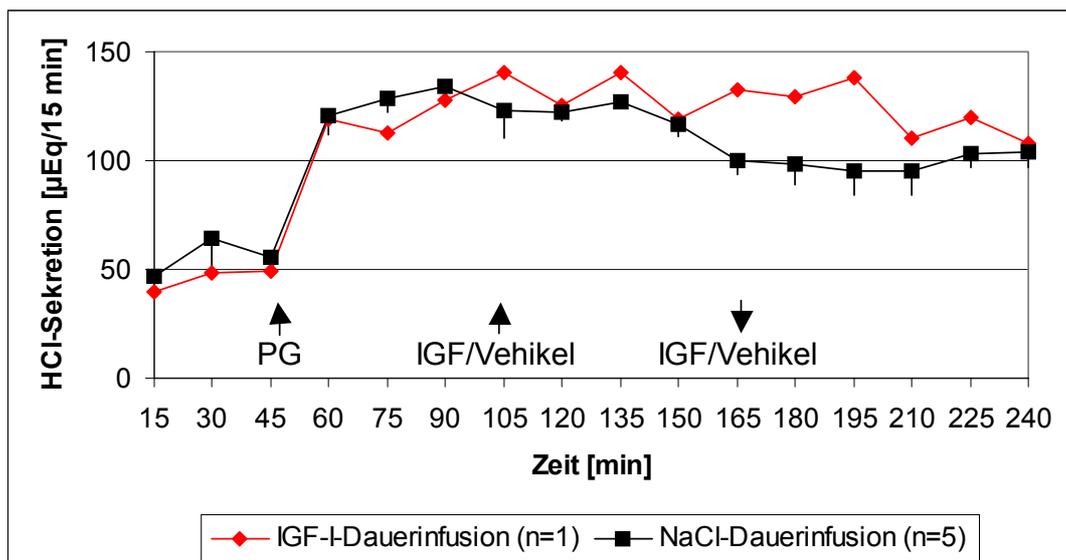


Abbildung 2: Einfluß von 80 µg/kgKG/h IGF-I i.v. als Dauerinfusion auf die Magensäuresekretion (Mittelwerte ± SEM) unter Stimulation von 10µg/kgKG/h Pentagastrin vs. Vehikel (0,9% NaCl-Lösung).

3.2 Intravenöse Applikation von IGF-I als Bolus

Wie aus der Abbildung 3 hervorgeht, fällt bereits 15 Minuten nach Gabe des IGF-I-Bolus eine Reduktion der Säuresekretion auf. 30 Minuten nach IGF-I Bolusinjektion (t_{135}) fällt die Säuresekretion gegenüber der Kontrollgruppe signifikant auf einen

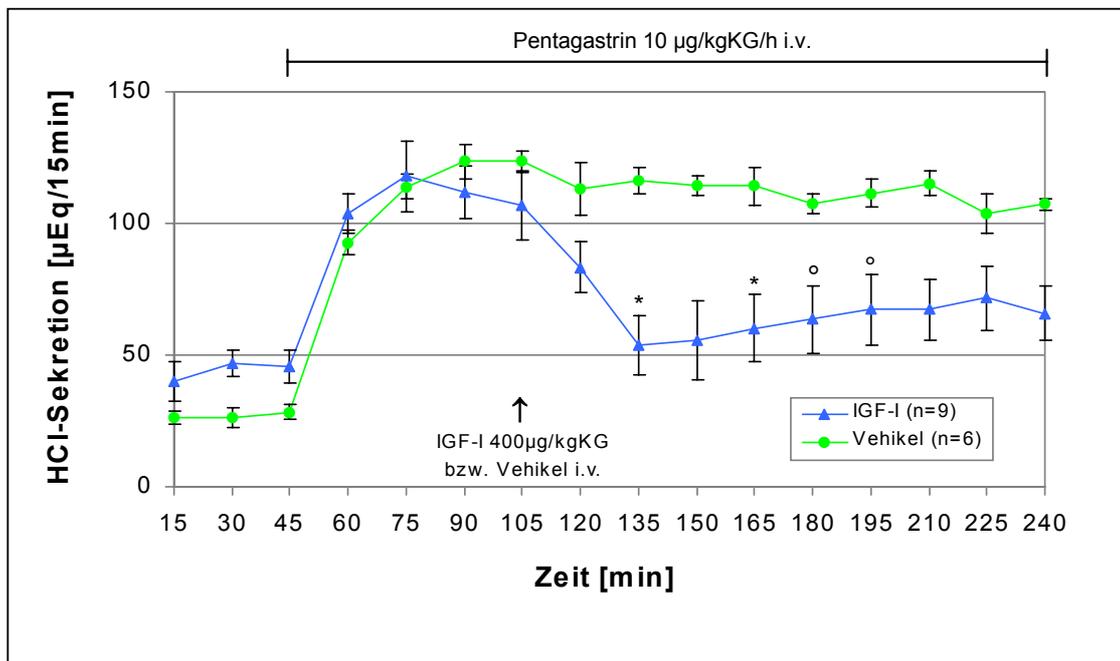


Abbildung 3: Darstellung der Säuresekretion ($\mu\text{Eq}/15 \text{ min}$) spontan (t_{15} - t_{45}) und nach Pentagastrinstimulation (t_{60} - t_{240}) in den beiden Gruppen (Kontrolle, IGF-I $400\mu\text{g}$). Zu den Zeitpunkten t_{135} ($p=0,001$) und t_{165} ($p=0,007$) zeigte sich eine signifikant erniedrigte Säuresekretion. Zu den Zeitpunkten t_{180} ($p=0,017$) und t_{195} ($p=0,024$) war die Säuresekretion wieder angestiegen und zeigte keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrolltieren. (Einfaktorielle Anova, adjustiertes Signifikanzniveau nach Bonferroni $\alpha = 0,0125$). * signifikant, ° nicht signifikant

absoluten Tiefpunkt ab ($53,9 \pm 11,2$ vs. $117,9 \pm 9,3$; $p=0,001$). Auch nach weiteren 30 Minuten (t_{165}) findet sich noch ein signifikant erniedrigte Säuresekretion ($60,3 \pm 12,8$ vs. $117,3 \pm 6,2$; $p=0,007$). Zu den Zeitpunkten t_{180} ($63,5 \pm 12,8$ vs. $111,6 \pm 8,0$; $p=0,017$) und t_{195} ($67,2 \pm 13,5$ vs. $114,4 \pm 8,8$; $p=0,024$) war die Säuresekretion wieder leicht angestiegen, so daß sich im Vergleich zu den Kontrolltieren keine signifikante Reduktion der Säuresekretion mehr zeigte.

Für den gesamten Kurvenverlauf ist festzuhalten: Vom Zeitpunkt der IGF-I-Bolusgabe bei t_{105} bis Versuchsende (t_{240}) lagen von den insgesamt 9 festgestellten Substanz-Mittelwerten alle unter denen der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten t_{135} und t_{165} war dieser Unterschied signifikant.

Die Gewicht-Mittelwerte der Substanz- und Kontrollgruppe zeigten keinen signifikanten Unterschied (258 ± 5 vs. 260 ± 9 g).

4 Diskussion

Die Bedeutung von zahlreichen Wachstumsfaktoren für die Regulation von Zellproliferation und Wundheilung ist seit langem bekannt; ihr Einfluss auf die Magensäuresekretion ist Gegenstand aktueller Forschung.

Nachdem für EGF und TGF- β 3 eine gesteigerte Zellproliferation bei gleichzeitiger Hemmung der Säuresekretion nachgewiesen werden konnte (Konturek et al., 1997; Wolf, 2000), sollte in dieser Studie der Einfluß von IGF-I auf die Magensäuresekretion erforscht werden. IGF-I ist im Serum in relativ hoher Konzentration vorhanden und damit ein idealer Wachstumsfaktor zur systemischen Applikation, wobei der Gastrointestinaltrakt ein bevorzugtes Zielorgan darstellt. Dies liegt vor allem an der hohen IGF-I-Rezeptordichte (Rechler und Nissley, 1985).

In der vorliegenden tierexperimentellen Studie konnte gezeigt werden, daß durch die systemische Bolus-Gabe von IGF-I die gastrale Säuresekretion bei der Ratte signifikant inhibiert wird.

In der Literatur werden zahlreiche tierexperimentelle Studien über die Messung der Magensäuresekretion nach Implantation einer Magenfistel unter dem Einfluß systemisch applizierter Substanzen beschrieben. Obwohl das Prinzip der Messung bei allen Arbeitsgruppen das gleiche ist, unterscheidet sich der Versuchsaufbau doch im Detail. Die Durchführung der Operation und der Messung in der vorliegenden Studie wurden weitgehend von Wolf übernommen, der in seiner Arbeit eine gute Standardisierung – sichtbar in einer sehr geringen Standardabweichung – nachweisen konnte (Wolf, 2000). Für die Studie wurden ausschließlich männliche Ratten verwendet, um Einflüsse auf die Säuresekretion durch den weiblichen Zyklus auszuschließen. Es wurde eine enge Gewichtsbegrenzung (240 – 330 g) eingehalten, da bekannt ist, daß schwerere Tiere auch ein höheres Säuresekretionsniveau erreichen. Dem zirkadianen Rhythmus, dem die Magensäuresekretion der Ratte unterliegt (Larsen et al., 1991), wurde durch einen konstanten Meßbeginn Rechnung getragen. Auch das Einsetzen der Thomas-Kanüle im Magenfundus, wobei möglichst wenig der säureproduzierenden Magenareale beschädigt werden darf erfolgte standardisiert. Ebenso wurde der Spülvorgang während der Messung, durch den die gesamte

produzierte Säure erfaßt werden sollte, um Schwankungen zwischen den einzelnen Meßperioden zu vermeiden, möglichst konstant ausgeführt.

Der Literaturvergleich der verschiedenen Modelle zur Messung der Magensäuresekretion zeigt zahlreiche Unterschiede und Gemeinsamkeiten. So führten manche Versuchsgruppen die Messung der Magensäuresekretion an wachen Tieren (Ekelund et al., 1984) andere hingegen an narkotisierten Tieren (Taché et al., 1984) durch. Zwar fallen bei narkotisierten Tieren geringe Messabweichungen durch eventuelle Unruhe der Tiere weg, aber die Narkotika beeinflussen das vegetative Nervensystem der Tiere, so dass die Aussagekraft der gemessenen gastralen Säuresekretion eingeschränkt wird. Es konnte gezeigt werden, dass bei wachen Kaninchen die basale Magensäuresekretion 60 mal höher war als bei narkotisierten Tieren. Ausserdem war die Säurestimulation durch Pentagastrin bei narkotisierten Tieren deutlich reduziert und unzuverlässig. Dies war durch Stimulation des parasympathischen Nervensystems teilweise reversibel (Mulvihill et al., 1989). Um Einflüsse auf die Magensäuresekretion durch Narkotika auszuschließen und die Säuresekretion unter physiologischen Bedingungen zu messen, wurde in unserer Studie die Messung an wachen Tieren durchgeführt. Dadurch nahmen wir zwar Schwankungen der Säuresekretion durch den Faktor Stress in Kauf, durch die frühzeitige Gewöhnung der Tiere an den Bollmann-Käfig konnte der Stress jedoch deutlich reduziert werden.

Weitere Unterschiede zeigen sich in der Zeitdauer, während der der Magensaft gesammelt wurde. So wurde in den meisten Studien der Mageninhalt über Perioden von 10 bis 15 Minuten gesammelt (Kato et al., 1995), in manchen Studien wurde die Sammelperiode auf 30 Minuten ausgedehnt (Dembinski et al., 1982). Bei pylorusligierten wachen Ratten wurde die Magensäuresekretion einmalig nach einer Sammelperiode von 2 Stunden bestimmt (Taché et al., 1984). Bei zu kurz gewählten Sammelperioden besteht das Problem, dass in dieser Zeit nur relativ wenig Magensaft gebildet wird und die Tiere durch die dauernde Manipulation unruhig werden, bei zu lang gewählten Sammelperioden geht viel Information dadurch verloren, dass kurzzeitige Einflüsse durch Substanzapplikationen eventuell übersehen werden. Wir haben uns deshalb für Messintervalle von 15 Minuten entschieden.

Bei den meisten Versuchsaufbauten wurden die im Magensaft enthaltenen sauren Valenzen durch Titration mit NaOH bis zum Neutralpunkt (pH 7) bestimmt. Dies ist

genauer als Titration mit Phenolphthalein als Indikator (Ekelund et al., 1984), da der Zeitpunkt des Farbumschlags nicht so präzise bestimmt werden kann.

Ein weiterer wichtiger Unterschied der Studien zur Messung der gastralen Säuresekretion besteht in der Durchführung einer Pylorusligatur. So werden Messungen nach Pylorusligaturen entweder in Narkose mit regulären Messintervallen durchgeführt (Kato et al., 1995) oder bei wachen Tieren eine einmalige Messung über eine Messperiode von 2 Stunden (Kato et al., 1995). Die Pylorusligatur hat den Vorteil, dass Magensaftverluste in den Dünndarm ausgeschlossen werden, allerdings wird die Operation dadurch wesentlich umfangreicher. Bei unserem Versuchsaufbau mit wachen Ratten und regulären Messintervallen von 15 Minuten war eine Pylorusligatur nicht möglich. Geringe Verluste von Magensäure in den Dünndarm müssen daher in Kauf genommen werden.

Während einige Studien den Einfluß verschiedener applizierter Substanzen auf die gastrale Säuresekretion unter physiologischen Verhältnissen messen, wurde von anderen Gruppen die Wirkung einzelner Substanzen unter Stimulation der Säuresekretion durch Pentagastrin oder Histamin untersucht. Auffallend ist dabei, dass Histamin bei der Ratte zur Stimulation der Magensäuresekretion schlecht geeignet ist, da eine Stimulation erst unter sehr hohen Dosen auftritt (Mulvihill et al., 1989).

Wir haben uns deshalb für eine Stimulation mit Pentagastrin entschieden, um ein hohes Säuresekretionsniveau zu erhalten, anhand dessen mögliche Einflüsse der Applikation von IGF-I deutlicher ablesbar sind als unter Basalverhältnissen. Außerdem konnte für die Wachstumsfaktoren EGF und TGF- α kein Effekt auf die basale Säuresekretion nachgewiesen werden (Grupcev et al., 1994), was eine Stimulation notwendig macht. Als Pentagastrin-Dosis wählten wir eine Dosis von 10 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$, unter der von zahlreichen Arbeitsgruppen ein relativ stabiles Säuresekretionsniveau beschrieben wird (Taché et al., 1984; Mulvihill et al., 1989; Pascaud et al., 1983; Rossowski WJ et al., 1998), im Gegensatz zu höheren Dosen, in denen es nach starkem Anstieg der Säuresekretion auch zu einem raschen Abfall kommt, was für die Beurteilung der Substanzeffekte nicht erwünscht ist. Auch in unserer Studie blieb das Säuresekretionsniveau weitgehend auf einem Plateau. Der – ja nach Meßzeitpunkt – 3-4-fache Säureanstieg nach Stimulation mit 10 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ Pentagastrin entspricht den Ergebnissen der Literatur (Mulvihill et al., 1989; Pascaud et al., 1977).

Die Wirkung von Pentagastrin geht aber über die alleinige Stimulation der Magensäuresekretion hinaus. Nach Pentagastrin-Applikation konnte ein Anstieg des EGF-Spiegels im Plasma nachgewiesen werden, das ja die Säuresekretion hemmt, außerdem ein gesteigerter NO-vermittelter Blutfluß in der Schleimhaut. Dieser Schutzmechanismus vor einer überhöhten Gastrinwirkung belegt den multifaktoriellen Charakter der Regulation der gastralen Säuresekretion (Konturek et al., 1989).

4.1 IGF-I und die gastrale Säuresekretion

In einem Vorversuch wurde IGF-I in einer Dosis von 80 µg/kgKG/h als Dauerinfusion appliziert. Auf den ersten Blick überraschend zeigte sich keine säuresuppressive Wirkung von IGF-I. Eine Erklärung hierfür könnten die Bindungsproteine sein, an die IGF-I im Serum schnell gebunden wird. Da die Bindungsproteine im Serum in einem Überschuß gegenüber IGF-I vorliegen (Blum, 1992), wird durch eine kontinuierliche Infusion das IGF-I sofort gebunden und dadurch nur ein kleiner Teil in der aktiv-wirksamen ungebunden Form vorliegen. Dieser niedrige freie IGF-I Spiegel könnte der Grund für die fehlende Suppression der gastralen Säuresekretion sein. Ausreichend hohe Wirkspiegel können hingegen für kurze Zeit durch eine Bolusapplikation erreicht

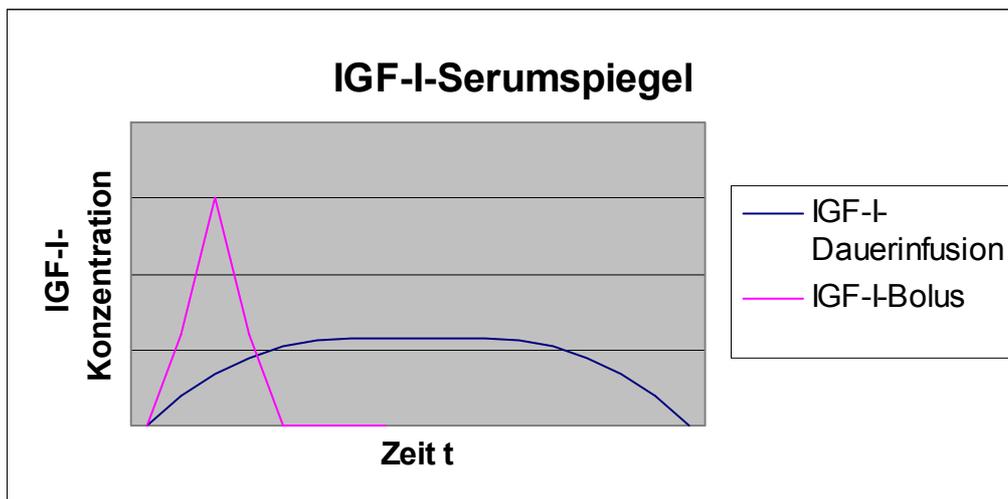


Abbildung 4: Nach Bolusgabe von IGF-I steigt die Konzentration im Blut rasch an und fällt rasch wieder ab. Kurzfristig besteht ein hoher Wirkspiegel. Bei Dauerinfusion von IGF-I steigt die Konzentration im Blut langsam auf ein konstantes Niveau und fällt nach Absetzen der Infusion wieder ab. Ein hoher Wirkspiegel, der für die Säuresuppression nötig wäre, besteht jedoch nicht.

werden. Durch diese Bolusgabe wird die Bindungskapazität der Bindungsproteine abgesättigt und ein zumindest kurzfristig hoher Spiegel an freiem IGF-I im Serum erreicht (siehe auch Abbildung 4).

Nach intravenöser Applikation von 400 μ g/kgKG IGF-I als Bolus kam es in der Tat bereits nach 15 Minuten (t_{120}) zu einer Reduktion der Säuresekretion auf ein Niveau von 67% gegenüber der Kontrollgruppe, nach 30 Minuten (t_{135}) und nach 60 Minuten (t_{165}) fand sich eine signifikant supprimierte Säuresekretion gegenüber der Bolusinjektion mit Kochsalz. Auffallend war danach ein langsamer Anstieg der Säuresekretion bis zum Messende, so daß zu den Zeitpunkten t_{180} und t_{195} keine signifikante Reduktion der Säuresekretion gegenüber der Kontrollgruppe mehr nachweisbar war. Somit konnte zunächst ein rascher Wirkungseintritt von IGF-I festgestellt werden. Dies geht einher mit den Ergebnissen von Experimenten zur Wirkung anderer Wachstumsfaktoren auf die Magensäuresekretion. So konnten Konturek et al. für EGF und TGF alpha bei in vivo Studien ebenfalls einen schnellen Wirkungseintritt nachweisen (Konturek et al., 1984; Konturek et al., 1990b; Konturek et al. 1992), EGF wies bei in vitro Studien einen schnellen Wirkungseintritt auf (Finke et al., 1985) genauso wie TGF- β 3 in vivo (Wolf, 2000). Auffallend ist weiter die relativ kurze Wirkdauer von IGF-I.

Das Wirkungsprofil von IGF-I ließe sich folgendermaßen erklären: Durch den nach Bolusgabe hohen Spiegel an freiem IGF-I findet sich ein rascher Abfall der Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion, der über 60 Minuten anhält. Der folgende langsame Anstieg der Säuresekretion läßt sich durch die inzwischen erfolgte Bindung von IGF-I erklären bzw. den Abbau des freien IGF-I (freies IGF-I hat eine Halbwertszeit von 20-30 Minuten). Das von den IGF-Bindungsproteinen gebundene IGF-I wird zwar weiterhin kontinuierlich in kleinen Mengen freigesetzt – diese Mengen scheinen jedoch für eine weitere Suppression der Säuresekretion nicht auszureichen. Folglich kommt es wieder zu einem Anstieg der Säure. Durch einen IGF-I Bolus wird also eine rasch einsetzende, kurzfristige und reversible Suppression der gastralen Säuresekretion erzielt.

Anders stellt sich das Wirkungsprofil von TGF- β 3 auf die Magensäuresekretion dar: Bei ebenfalls sofortigem Wirkungseintritt nach systemischer Gabe in einer Dosis von

1200 μ g/kgKG/h kommt es zu einer nachhaltigen Wirkung, die auch nach 48 Stunden noch anhält. Erklärt werden kann dies über eine Induktionswirkung von TGF- β 3, das über autokrine und parakrine Mechanismen seine de-novo-Synthese selbst triggert und somit eine lang anhaltende Wirkung erzielt (Wolf, 2000). Zwar ist auch bei IGF-I eine Induktionswirkung auf die eigene Synthese bekannt, dies wird aber vermutlich sofort an den Bindungsproteinen gebunden und hat somit keinen Einfluß auf die Säuresekretion. Für TGF- β 3 sind keine spezifischen Bindungsproteine im Serum bekannt.

Auch für EGF kann innerhalb von 20 Minuten eine Hemmung der Histamin-stimulierten Magensäureproduktion festgestellt werden. Wie IGF-I hat EGF nach ca. 45 Minuten seine maximale Wirkung, die bei kontinuierlicher Gabe etwas vermindert über einen Meßzeitraum von 2 Stunden anhält (Finke et al., 1985). Die Langzeitwirkung von EGF wurde in dieser Studie allerdings nicht getestet. In anderen Studien verschwand die EGF-Wirkung 45 Minuten – 1 Stunde nach Ende der EGF-Infusion (González et al., 1981; Vinter-Jensen, 1999). TGF- α , das an den gleichen Rezeptor bindet, hat ein ähnliches Wirkungsprofil mit einer etwas kürzeren Wirkdauer als EGF bei gleicher Wirkstärke (Guglietta et al., 1994).

Auch eine Studie von Korolkiewicz beschäftigt sich mit der Wirkung von IGF-I auf die gastrale Wundheilung und die Magensäuresekretion. Ratten mit diabetes mellitus wurden nach Induktion von Magenulzera durch Salzsäure mit IGF-I subkutan in Dosen von 10-400 μ g/kgKG 2-mal täglich über 4 Tage behandelt. Dabei fand sich eine dosisabhängige signifikant-beschleunigte Ulkusheilung, wobei höhere IGF-I Dosen zu einer schnelleren Wundheilung führten als niedrigere. Die Ulkusheilung in dieser Studie lief jedoch ohne Einfluß auf die Magensäuresekretion ab, die bei Pylorus-ligierten-Tieren in einem Meßzeitraum von 4 Stunden auch nach 4-tägiger subkutaner Gabe von 400 μ g/kgKG IGF-I nicht beeinflusst wurde (Korolkiewicz et al., 2000). Dies könnte dadurch erklärbar sein, daß es durch die subkutane Applikation nicht zu einem genügend hohen freien und damit biologisch wirksamen IGF-I Spiegel im Serum kam, woraus eine fehlende Wirkung auf die Säuresekretion erklärbar wäre. Die gastrale Ulkusheilung war dennoch signifikant beschleunigt, weil vermutlich durch Aufsättigung des IGF-I-Speichers im Gewebe ein konstanter, wenn auch niedriger IGF-I-Spiegel im

Blut erreicht wird (siehe auch Abbildung 5). In diesen niedrigen Dosen wird zwar die Ulkusheilung beschleunigt, für die Hemmung der Magensäuresekretion wären jedoch höhere Dosen im Blut nötig. Der freie IGF-I-Spiegel im Blut nach subkutaner Injektion wurde in diesem Versuch leider nicht bestimmt.

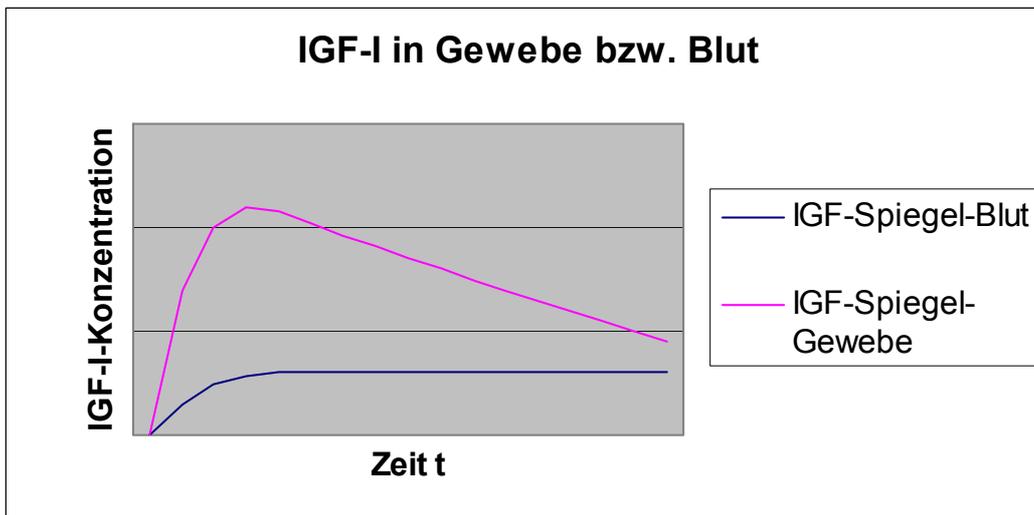


Abbildung 5: Durch die s.c. Applikation von IGF-I kommt es im Gewebe zu einem raschen Konzentrationsanstieg mit anschließend langsamem Abfluten von IGF-I ins Blut. Im Blut besteht ein konstant niedriger IGF-I-Spiegel, der zwar die Ulkusheilung beschleunigt, für eine Säuresuppression jedoch nicht ausreicht.

Auffallend ist damit, daß IGF-I die Säuresekretion nur in einer hohen systemischen Dosis hemmt, wohingegen die epitheliale Heilung schon in niedrigeren Dosen beschleunigt wird. Dies ist auch für EGF bekannt: in niedrig-dosierter Form (1 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$) fördert EGF zwar die Zellproliferation und damit auch die gastrale Wundheilung, aber es zeigt sich kein Einfluß auf die Säuresekretion – diese wird erst durch hohe systemisch-applizierte Dosen EGF (10 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$) supprimiert (Dembinski et al., 1982). Hingegen hat die intragastrale Gabe von EGF keinen Einfluß auf die Magensäure, was an der Verteilung der EGF-Rezeptoren im Magen liegen könnte. Während die für die Zellproliferation wichtigen Rezeptoren oberflächlich auf der Schleimhaut liegen, sind die Parietalzell-Rezeptoren an der Basis der Glandulae gastricae gelegen und werden so von endoluminal nur schlecht erreicht (Slomiany et al., 1990; Abe et al., 1997). Da bei EGF zur Suppression der Magensäuresekretion eine

10-fach höhere Dosis als zur Zellproliferation nötig ist, wurde die IGF-I-Dosis aus dem Vorversuch von 80µg/KG/h auf 400 µg/kgKG erhöht, unter der Vorstellung, daß auch bei IGF-I für eine Wirkung auf die Magensäure eine höhere Dosis nötig sein würde.

Zum pathophysiologischen Wirkungsmechanismus von IGF-I gäbe es mehre Möglichkeiten: IGF-I könnte zum einen direkt über IGF-I-Rezeptoren an der basalen Seite der Parietalzellen wirken und über eine intrazelluläre Signalkaskade die H⁺/K⁺-ATPase hemmen. Hier sind bislang aber noch keine Rezeptoren untersucht. Auch ein Eingriff in die Produktion anderer Wachstumsfaktoren und somit eine indirekte Wirkung über deren gesteigerte Expression wäre vorstellbar. Eine weitere naheliegendere Möglichkeit wäre die stimulierende Wirkung von IGF-I auf die Somatostatinsekretion (Namba et al., 1989): IGF-I stellt den Hauptmediator der Wirkung von Wachstumshormon dar und ist dadurch in einen komplizierten Regelkreis eingebunden, auf den zahlreiche Substanzen wie Glukokortikoide, Östrogene aber auch Somatostatin einwirken. Von Somatostatin ist bekannt, daß es die Magensäuresekretion hemmt (Ekelund et al., 1984). Durch die Applikation von IGF-I könnte es also zu einem Anstieg der Somatostatinkonzentration kommen, der konsekutiv mit einer Hemmung der Magensäuresekretion einhergehen würde. Interessant wäre also die Messung des Somatostatingehalts in Serum und Gewebe nach systemischer Gabe von IGF-I, um weiteren Einblick in den Wirkungsmechanismus von IGF-I zu bekommen.

Wie EGF kommt auch IGF-I in hohen Dosen im Speichel vor und gelangt auf diesem Weg in den Magen (Costigan et al., 1988; Lemmey et al., 1991), wo große Mengen IGF-I-Bindungsproteine das IGF-I vor dem Abbau schützen (Ranke, 1997). Die lokale trophische Wirkung sowie die Stimulation der gastralen Wundheilung sind hinreichend belegt (Steeb et al., 1994; Coerper et al., 1997a; Watanabe et al., 1998). Außerdem potenzieren sich die Wirkungen von EGF und IGF-I gegenseitig, da EGF als Kompetenzfaktor für den Progressionsfaktor IGF-I wirkt (Duncan et al., 1994; Qureshi et al., 1997) . Somit spielen EGF und IGF-I für die Aufrechterhaltung eine Homöostase im Magen sicherlich eine zentrale Rolle. Allerdings ist unklar, welchen Einfluß das über die Glandula submandibularis sezernierte IGF-I auf die gastrale Säuresekretion hat. Analog zu EGF könnte man davon ausgehen, daß es keinen Einfluß auf die

Säuresekretion haben wird, zumal IGF-I sicherlich nicht in genügend hohen Dosen ins Magenlumen gelangt, um die dort in großer Menge vorliegenden Bindungsproteine abzusättigen, was für eine Suppression der Säuresekretion wohl nötig wäre. Außerdem liegen die IGF-I-Rezeptoren im Magen in sehr hoher Dichte auf den oberflächlichen und schleimbildenden Zellen, während die Rezeptordichte in den Glandulae gastricae und damit in der Region mit hoher Parietalzellichte geringer ist (Termanini et al., 1990). Es ist also davon auszugehen, dass zu einer Suppression der Magensäuresekretion IGF-I, wie EGF auch, systemisch gegeben werden muß.

Arany et al. konnten zeigen, daß IGF-Bindungsprotein 3 – das wichtigste Bindungsprotein für IGF-I im Serum – wenn es nicht mit dem acid-labile subunit (ALS) einen Komplex bildet, sich auf Dauer im Magen anreichert. Dies könnte ein Transportsystem darstellen, durch das IGF-I nach systemischer Applikation in den Magen gelangt (Arany et al., 1996). Andererseits kamen Ballard et al. zum Ergebnis, daß die IGF-Bindungsproteine den Transport der Wachstumsfaktoren vom Plasma ins Gewebe behindern. Sie konnten zeigen, dass IGF-Analoga, die schlechter an Bindungsproteine binden, schneller den Blutkreislauf verlassen und damit eine stärkere biologische Wirkung entfalten können (Ballard et al., 1991). Somit könnte durch die systemische Bolus-Gabe von IGF-I einerseits ein direkter und schneller Transport von freiem IGF-I zum Magen nach Absättigung der Bindungsproteine erreicht werden, andererseits ein langsamer und anhaltender Transport von gebundenem IGF-I aus dem Plasma in den Gastrointestinaltrakt. So wäre die schnell einsetzende Suppression der Magensäuresekretion zu erklären und eine gleichzeitig prolongierte IGF-I-Wirkung auf die Zellproliferation im Magen zu postulieren, was zu einer antiaggressiven und gleichzeitig verstärkt protektiven Prävention und Therapie eines Magenulkus geeignet wäre.

4.2 Ausblick

Durch seine hohe Plasmakonzentration ist IGF-I ein für therapeutische Zwecke geeigneter Wachstumsfaktor. Dennoch muß eine längere Therapie mit Wachstumsfaktoren immer mit Vorsicht durchgeführt werden, da bei manchen Wachstumsfaktoren eine onkogene Potenz beobachtet werden kann: nach 4-wöchiger

täglicher Applikation von EGF in einer Dosis von 150 µg/d wurden zwar keine direkt malignen Veränderungen beobachtet, es kam jedoch zu vermehrten Metaplasien (Vinter-Jensen, 1999). Auch nach 10-tägiger intragastraler Gabe von IGF-I (250µg/d) fanden sich vermehrt abnormale zytoplasmatische Strukturen (Trahair et al., 1997). Bei der Betrachtung zahlreicher Arbeiten konnte bei stark erhöhten IGF-I-Spiegeln oder bei veränderten Serumspiegeln der Bindungsproteine ein erhöhtes Risiko für zahlreiche Tumoren festgestellt werden (Moschos und Mantzoros, 2002). In einer anderen Studie fand sich jedoch durch IGF-I eine Hemmung des Zellwachstums der Zelllinie A549 von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, also eine anti-kanzerogene Wirkung (Kodama et al., 2002). Viele Tumoren exprimieren Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren in hohen Konzentrationen (Chen et al., 1991). Bis heute wurde aber noch keine Verwandtschaft der IGFs und ihrer Rezeptoren mit einem Onkogen gefunden, was im Kontrast zu vielen anderen Wachstumsfaktoren steht, die häufig Onkogenhomologien aufweisen: PDGF ist verwandt mit dem sis-Onkogen, der EGF-Rezeptor ähnelt dem erb B-Onkogen (Weimann und Kiess, 1995).

Da IGF-I in freier Form schnell abgebaut wird und durch die Bindungsproteine langsam und dosiert freigesetzt wird, wäre die Gefahr einer Tumorinduktion allerdings als sehr gering anzusehen. Außerdem ist der Einsatz von IGF-I in der Therapie von Wachstumsstörungen bei Kindern schon lange etabliert, ohne daß unter Berücksichtigung der modernen Therapieschemata derartige Nebenwirkungen aufgetreten sind (Swerdlow et al., 2002).

Bei der Betrachtung des IGF-I-Systems darf eine Analyse von Wachstumshormon (GH) nicht fehlen, da GH die lokale Sekretion von IGF-I stimuliert (Herington, 1991) und damit ein Teil der GH-Wirkungen durch IGF-I vermittelt wird. Als Therapie zur Wundheilung im Bereich des Gastrointestinaltrakts wäre also auch eine systemische Gabe von GH möglich, die in zahlreichen Studien untersucht wurde. Die tägliche GH-Gabe führte bei der Anastomosenheilung im Colon zu einer Zunahme der Reißfestigkeit unter anderem durch eine deutliche Zunahme der Kollagengehalts und eine Erhöhung des IGF-I-Spiegels (Christensen und Oxlund, 1994). Bei Ratten mit induzierten gastralen Ulzera konnte durch die Gabe von GH (2,5mg/kgKG/Tag s.c.) ein Anstieg des IGF-I Serumspiegels auf das Doppelte sowie eine Verkleinerung der Ulkusfläche um

ein Drittel im Vergleich zu den Kontrolltieren nachgewiesen werden (Coerper, 2001). Ein Großteil der Wirkung von GH auf den Gastrointestinaltrakt scheint also durch den erhöhten IGF-I Spiegel zustandezukommen. Insofern macht es durchaus Sinn, IGF-I direkt zu applizieren ohne den Umweg über GH, da dadurch auch systemische Nebenwirkungen durch GH vermieden werden können.

Somit zeichnet sich für IGF-I eine zentrale Rolle im Bereich der gastralen Wundheilung ab durch Stimulation der Zellproliferation und zusätzlicher Suppression der Magensäuresekretion. Nach heutigem Wissenstand wäre IGF-I somit ein möglicher geeigneter Wachstumsfaktor zur Prävention und Therapie von Magengeschwüren.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden tierexperimentellen Studie wurde der Einfluß von systemisch (intravenös) appliziertem IGF-I auf die durch Pentagastrin-stimulierte gastrale Säuresekretion untersucht.

Es konnte gezeigt werden, daß – neben der bereits bekannten förderlichen Wirkung von lokal appliziertem IGF-I auf die gastrale Wundheilung - IGF-I in einer systemischen Dosis von 400µg/kg KG als Bolus während einer Zeitdauer von 60 Minuten zu einer signifikant verminderten Säuresekretion führt, wobei nach 30 Minuten die Säuresekretion auf einen absoluten Tiefpunkt von 45,7% gegenüber der Kontrollgruppe zurückging. Danach stieg die Säuresekretion wieder an.

Der Wirkungsmechanismus von IGF-I auf die Magensäuresekretion könnte ein anderer sein als auf die zellulär-reparative Ebene, da zur systemischen Säuresuppression wesentlich höhere Dosen nötig sind als zur lokalen Ulkusheilung. Dies liegt auch daran, daß IGF-I im Blut an Bindungsproteine gebunden wird, so daß für eine systemische Wirkung diese Bindungsproteine gesättigt werden müssen, damit genügend freies IGF vorliegt, um eine biologische Wirkung hervorzurufen. Damit erklärt sich auch, warum nach systemischer Applikation von IGF-I in einer Dosis von 80 µg/kgKG/h als Dauerinfusion im Gegensatz zur Bolusgabe kein Einfluß auf die Magensäuresekretion nachgewiesen werden konnte. IGF-I könnte über gesteigerte Freisetzung von Somatostatin auf die gastrale Säuresekretion wirken.

Somit spielt IGF-I wahrscheinlich ebenso wie die Wachstumsfaktoren EGF und TGF-β3 eine wichtige Rolle während der gastralen Wundheilung, indem es nicht nur auf zellulär-reparativer Ebene durch Steigerung von Chemotaxis, Zellproliferation und gesteigerter Synthese extrazellulärer Matrix gastroprotektiv wirkt, sondern auch aggressive Faktoren – in Form der Magensäure – beeinflusst. Durch dieses Wirkungsspektrum von IGF-I bietet sich somit ein völlig neuer Therapieansatz im Rahmen des Ulkusleidens, das bisher - neben der Helicobacter pylori Eradikation - vor allem rein symptomatisch durch Säuresuppression in Form von Protonenpumpeninhibitoren, H2-Blockern und Antazida behandelt wird.

6 Anhang: Tabellen

Zeit [min]	HCl-Sekretion [μ Eq/15 min]					MW	STAB W	SEM	Bemerkungen
	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5				
t ₀									Magenspülung
t ₁₅	57,7	38,1	54,6	37,3	46,4	46,8	9,3	4,2	
t ₃₀	79,7	72,7	22,5	38,4	108,5	64,4	34,2	15,3	
t ₄₅	59,8	78,1	41,8	32,7	66,0	55,7	18,4	8,2	Beginn PG Dauer-i.v.
t ₆₀	129,6	90,1	142,8	122,3	119,6	120,9	19,4	8,7	1.Messung mit PG
t ₇₅	110,6	116,8	148,1	134,4	134,3	128,8	15,1	6,7	
t ₉₀	143,2	148,5	146,0	104,2	127,8	133,9	18,5	8,3	
t ₁₀₅	133,2	144,9	141,1	76,0	119,3	122,9	28,0	12,5	Beginn NaCl-Dauer i.v.
t ₁₂₀	132,9	130,7	114,7	116,8	115,9	122,2	8,8	3,9	1.Messung mit NaCl
t ₁₃₅	132,4	117,9	128,0	128,0	129,4	127,1	5,5	2,4	
t ₁₅₀	115,0	98,0	116,5	122,6	132,6	116,9	12,6	5,7	
t ₁₆₅	93,8	80,3	98,0	113,8	113,0	99,8	14,0	6,3	Ende NaCl-Dauer i.v.
t ₁₈₀	122,2	67,0	102,0	93,2	106,4	98,2	20,3	9,1	1.Messung ohne NaCl
t ₁₉₅	112,7	52,9	96,2	100,1	115,4	95,5	25,1	11,2	
t ₂₁₀	132,2	72,4	72,4	99,7	100,9	95,5	24,8	11,1	
t ₂₂₅	80,2	100,7	110,4	105,2	118,0	102,9	14,2	6,4	
t ₂₄₀		97,6	128,8	98,7	91,7	104,2	16,7	7,5	

Tabelle 2: Vehikel-Applikation (0,9% NaCl-Lösung) i.v. als Dauerinfusion unter Stimulation der Magensäuresekretion mit 10 μ g/kgKG/h Pentagastrin (Cambridge[®]) i.v.

Zeit [min]	HCl-Sekretion [μ Eq/15 min]	Bemerkungen
	Tier 6	
t ₀	-	Magenspülung
t ₁₅	40,1	
t ₃₀	48,4	
t ₄₅	49,3	Beginn PG Dauer-i.v.
t ₆₀	118,9	1.Messung mit PG
t ₇₅	112,8	
t ₉₀	127,9	
t ₁₀₅	140,6	Beginn IGF-I-Dauer i.v.
t ₁₂₀	125,8	1.Messung mit IGF-I
t ₁₃₅	140,7	
t ₁₅₀	118,8	
t ₁₆₅	132,9	Ende IGF-I-Dauer i.v.
t ₁₈₀	129,6	1.Messung ohne IGF-I
t ₁₉₅	138,4	
t ₂₁₀	110,1	
t ₂₂₅	120,1	
t ₂₄₀	108,3	

Tabelle 3: Einfluß von 80 μ g/kgKG/h IGF-I als Dauerinfusion i.v. auf die mit 10 μ g/kgKG/h Pentagastrin (Cambridge[®]) i.v. stimulierten Magensäuresekretion.

Zeit [min]	HCl-Sekretion [μ Eq/15 min]						MW	STAB W	SEM	Bemerkungen
	Tier 7	Tier 8	Tier 9	Tier 10	Tier 11	Tier 12				
t ₀										Magenspülung
t ₁₅	27,7	28,8	29,2	30,5	28,1	25,3	28,2	1,8	0,7	
t ₃₀	26,9	33,6	23,6	34,6	26,6	41,2	31,1	6,5	2,7	
t ₄₅	22,3	43,0	48,9	22,1	21,7	35,3	32,2	12,0	4,9	Beginn PG Dauer-i.v.
t ₆₀	100,2	89,4	72,4	116,4	101,9	92,7	95,5	14,7	6,0	1.Messung mit PG
t ₇₅	118,6	128,9	132,0	140,2	130,7	107,1	126,3	11,7	4,8	
t ₉₀	137,8	139,5	101,5	136,8	137,0	108,4	126,8	17,1	7,0	
t ₁₀₅	125,9	138,3	119,3	129,9	132,7	98,9	124,2	13,9	5,7	NaCl-Bolus i.v.
t ₁₂₀	139,2	132,3	109,4	137,9	126,7	103,9	124,9	14,9	6,1	1.Messung mit NaCl
t ₁₃₅	129,8	125,6	99,2	136,3	135,8	80,6	117,9	22,8	9,3	
t ₁₅₀	132,9	139,9	108,5	125,5	118,9	89,7	119,2	18,1	7,4	
t ₁₆₅	117,0	136,3	104,4	126,9	124,2	94,8	117,3	15,3	6,2	
t ₁₈₀	117,5	119,9	117,0	116,4	126,3	72,5	111,6	19,5	8,0	
t ₁₉₅	131,2	131,9	121,0	99,9	125,1	77,1	114,4	21,7	8,8	
t ₂₁₀	125,1	129,9	91,0	112,5	116,8	90,8	111,0	16,7	6,8	
t ₂₂₅	105,8	118,9	104,2	109,2	103,3	99,6	106,8	6,7	2,7	
t ₂₄₀	121,6	132,2	101,3	98,9	112,0	82,1	108,0	17,8	7,3	

Tabelle 4: Vehikelapplikation (0,9% NaCl-Lösung) i.v. als Bolus unter Stimulation der Magensäuresekretion mit 10 μ g/kgKG/h Pentagastrin (Cambridge®) i.v.

Zeit [min]	HCI-Sekretion [$\mu\text{Eq}/15 \text{ min}$]									MW	STABW \pm	SEM \pm	Bemerkungen	
	Tier 13	Tier 14	Tier 15	Tier 16	Tier 17	Tier 18	Tier 19	Tier 20	Tier 21					
t ₀														Magenspülung
t ₁₅	25,5	83,4	38,4	27,5	14,9	66,8	43,9	33,8	24,5	39,8	22,1	7,4		
t ₃₀	55,2	44,9	64,3	63,9	24,8	57,0	50,3	38,6	22,1	46,8	15,6	5,2		
t ₄₅	66,8	84,4	28,1	41,2	40,5	52,2	41,2	30,0	27,8	45,8	19,2	6,4		Beginn PG Dauer-i.v.
t ₆₀	113,8	124,9	104,6	124,2	110,8	52,4	82,6	112,0	108,5	103,8	22,9	7,6		1.Messung mit PG
t ₇₅	118,8	215,7	134,8	96,9	104,6	79,8	86,2	117,8	107,9	118,1	40,3	13,4		
t ₉₀	144,6	167,1	129,3	101,7	102,9	78,3	72,2	116,1	94,8	111,9	30,9	10,3		
t ₁₀₅	99,7	192,6	136,0	95,4	92,1	70,2	67,7	116,6	90,2	106,7	38,5	12,8		IGF-I-Bolus
t ₁₂₀	87,3	141,7	107,6	64,8	69,0	50,4	47,4	96,6	86,0	83,4	29,8	9,9		1.Messung mit IGF-I
t ₁₃₅	79,8	107,9	74,1	22,9	25,8	17,5	17,2	66,6	73,2	53,9	33,5	11,2		
t ₁₅₀	143,5	65,9	99,7	18,7	22,7	12,6	15,9	38,7	82,8	55,6	45,7	15,2		
t ₁₆₅	110,5	63,2	124,4	50,0	37,3	15,5	15,6	46,9	79,4	60,3	38,4	12,8		
t ₁₈₀	103,2	50,8	123,9	73,0	50,3	15,5	12,1	48,9	93,9	63,5	38,3	12,8		
t ₁₉₅	125,9	53,6	112,0	68,7	77,5	16,5	10,6	41,1	99,0	67,2	40,6	13,5		
t ₂₁₀	97,5	87,5	93,9	65,8	90,0	13,6	12,4	47,0	97,2	67,2	34,9	11,6		
t ₂₂₅	117,7	111,6	89,9	67,6	70,3	18,3	17,3	54,1	98,3	71,7	36,9	12,3		
t ₂₄₀	114,6	63,4	94,7	73,3	70,9	21,5	20,6	53,5	79,1	65,7	30,9	10,3		

Tabelle 5: Einfluß von 400 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ IGF-I als Bolus i.v. auf die mit 10 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ Pentagastrin (Cambridge[®]) stimulierte Magensäuresekretion.

post OP-Gewicht [g]					MW	STABW	SEM
Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5			
290	288	285	265	300	286	13	6

Tabelle 6: Gewicht der Tiere aus Tabelle 2: Pentagastrin (Cambridge®) 10 µg/kgKG/h i.v. + Vehikel (0,9% NaCl-Lösung) als Dauerinfusion i.v.

post OP-Gewicht [g]						MW	STABW	SEM
Tier 7	Tier 8	Tier 9	Tier 10	Tier 11	Tier 12			
256	244	245	272	265	265	258	12	5

Tabelle 7: Gewicht der Tiere aus Tabelle 4: Pentagastrin (Cambridge®) 10 µg/kgKG/h i.v. + Vehikel (0,9% NaCl-Lösung) als Bolus i.v.

post OP-Gewicht [g]					
Tier 13	Tier 14	Tier 15	Tier 16	Tier 17	Tier 18
330	250	260	240	260	255
			MW	STABW	SEM
Tier 19	Tier 20	Tier 21			
245	259	242	260	27	9

Tabelle 8: Gewicht der Tiere aus Tabelle 5: Pentagastrin (Cambridge®) 10 µg/kgKG/h i.v. + IGF-I 400 µg/kgKG als Bolus i.v.

7 Literaturverzeichnis

1. Abe S, Sasano H, Katoh K et al. (1997): Immunohistochemical studies on EGF family growth factors in normal and ulcerated human gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 42: 1199-1209.
2. Amano O, Tsuju T, Nakamura T, Iseki S (1991): Expression of Transforming growth factor β 1 in the submandibular gland of the rat. *J Histochem Cytochem* 39:1707-1711.
3. Amano O, Iseki S (1993): Expression, localisation and developmental regulation of Insulin-like growth factor I mRNA in rat submandibular gland. *Archs oral Biol* 38: 671-677.
4. Arany E, Zabel P, Hill DJ (1996): Rapid clearance of human Insulin-Like Growth Factor binding protein 3 from rat circulation and cellular localisation in liver, kidney and stomach. *Growth Regul* 6:32-41.
5. Ballard FJ, Knowles SE, Walton PE, Edson K, Owens PC, Mohler MA, Ferraiolo BL (1991): Plasma clearance and tissue distribution of labelled insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II and des(1-3)IGF-I in rats. *J Endocrinology* 128:197-204.
6. Baxter RC (1986): The somatomedins: Insulin-like growth factors. *Adv Clin Chem* 25:49-115.
7. Baxter RC, Martin JL and- Beniac VA (1989): High molecular weight Insulin-like growth factor binding protein complex. Purification and properties of the acid-label subunit from-human serum. *J Biol Chem* 264:11843-11848.
8. Blum WF, Behringer J, Weber P and Ranke MB (1991): Serum levels of insulin-like growth factors (IGF) I and II and IGF binding protein3 depend on liver function. *Hormone Res.* 35 (Suppl 2): 38-43.
9. BlumWF(1992): Insulinähnliche Wachstumsfaktoren und ihre Bindungsproteine. In: Ranke MB (ed) *Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter.* J & J Verlag, Mannheim, pp. 116-130.
10. Blum AL, Bolten WW, Labenz J, Stolte M, Rösch W (1998) :Therapie und Prävention des ASS-und NSAR-Ulkus. *Deutsche Ärzteblatt* 7: B-298-B-303.
11. Bornkessel B (1997): Medikamentöse Behandlung von Ulkuserkrankungen – Consensusstatement des American College of Gastroenterology. *Arzneimitteltherapie* 15:124-127.
12. Chen SC, Chou CK, Wong FH, Chang CM, Hu CP (1991): Overexpression of epidermal growth factor and insulin-like growth factor-I receptors and autocrine stimulation in human esophageal carcinoma cells. *Cancer-Res* 51(7): 1898-1903.
13. Christensen H, Oxlund H (1994): Growth hormone increases the collagen deposition rate and breaking strength of left colonic anastomoses in rats. *Surgery* 116(3):550-556.

14. Clemmons DR (1991): Insulin-like growth factor binding proteins: roles in regulating IGF physiology. *J Dev Physiol* 15: 105-110.
15. Coerper S, Siegloch E, Köveker G, Starlinger M, Cox D, Becker HD (1995): Gastric ulcer healing is stimulated by local and systemic application of recombinant TGFβ3 in rats. *Wound Rep Reg* 3:377 (Abstract).
16. Coerper S, Köveker G, Starlinger M, Cox D, Becker HD (1996): [The effect of a single systemic application of cytokines on cryoinduced gastric ulcers – an experimental study on rats.] Die Wirkung einmalig systemisch applizierter Zytokine auf die Heilung kryoinduzierter Magenzulzera – Eine experimentelle Studie an der Ratte. *Langenbecks Arch Surg (Suppl I)*:339-342.
17. Coerper S, Kiparski S, Becker H D, Köveker G (1997a): [Stimulation of gastric repair by single infiltration of IGF-I.] Stimulation der gastralen RepARATION durch einmalige Infiltration von Insulin - Like Growth Factor I. *Langenbecks Arch Surg (Suppl)*: 809-812.
18. Coerper S, Kiparski S, Ranke MB, Köveker G, Becker HD (1997b): Healing of experimental gastric full thickness ulcer stimulated by local application of IGF-I. *Gastroenterol* 1:92(Abtract).
19. Coerper S, Siegloch E, Cox D, Starlinger M, Becker HD, Köveker G (1997c): Recombinant Transforming Growth Factor beta 3 accelerates gastric ulcer healing in rats. *Scand J Gastroenterol* 32:985-990.
20. Coerper S, Kiparski S, Thomas S, et al (1999): Stimulation of gastric ulcer healing by local infiltration of Insulin-like growth factor I (IGF-I). *Surgery* (submitted): G1611.
21. Coerper S (2001): Die Wirkung von Transforming Growth Factor Beta 3 (TGFβ3) und Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) auf die gastrale Wundheilung der Ratte. *Med. Habilitation, Universität Tübingen*.
22. Cohen S (1986): Reimpression de Les Prix Nobel en 1986. *Epidermal Growth Factor. Bioscience Report* 1:1017-1028.
23. Costigan DC, Guyda HJ, Posner BI (1988): Free Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-II in human saliva. *J Clin Endocrinol Metabol* 66:1014-1018.
24. Daughaday WH, Hall K, Salmon WD, Van den Bande JL and Van Wyk JJ (1987): On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors. *Endocrinology* 121: 1911-1912.
25. Dembinski A, Gregory H, Konturek SJ, Polanski M (1982): Trophic action of epidermal growth factor on the pancreas and gastroduodenal mucosa in rats. *J Physiol* 325: 35-42.
26. Duncan MD, Korman LY, Bass BL (1994): Epidermal growth factor primes intestinal epithelial cells for proliferative effect of Insulin-like growth factor I. *Dig Dis Sci* 39: 2197-2201.

27. Ekelund M, Ekman R, Hakanson R, Sundler F (1984): Continuous infusion of somatostatin evokes escape of gastric acid inhibition in the rat. *Gastroenterol* 86: 865.
28. Finke U, Rutten M, Murphy RA, Silen W (1985): Effects of epidermal growth factor on acid secretion from guinea pig gastric mucosa: in vitro analysis. *Gastroenterology* 88: 1175-1182.
29. Folkmann J, Szabo S, Vattay P (1990): Effect of Administration of bFGF on Healing of Chronic Duodenal Gastric Secretion and Acute Mucosal Lesions in Rats. *Gastroenterology* 98(5):45.
30. Froesch ER, Burgi H, Ramseier EB, Bally P and Labhan A (1963) : Antibody suppressible and non-antibody insulin-like activities in human serum and their physiologic significance. An insulin assay with adipose tissue of increased precision and specificity. *J Clin Invest* 42: 1816-1934.
31. Gillessen A, Domschke W (1994): Die Bedeutung von Zytokinen und extrzellulärer Matrix für die Magenukusheilung. *Z Gastroenterol* 32: 691-693.
32. González A, Garrido J, Vial JD (1981): Epidermal growth factor inhibits cytoskeleton-related changes in the surface of parietla cells. *J Cell Biol* 88: 108-114.
33. Grupcev G, Wallin C, Emas S, Theodorsson E, Hellström PM (1994): Transforming growth factor –alpha and epidermal growth factor inhibit gastric acid secretion and stimulate release of somatostatin and neurotensin in the conscious rat. *Regul Pept* 52(2): 111-118.
34. Guglietta A, Lesch CA, Romano M, McClure RW, Coffey RJ (1994): Effect of Transforming Growth Factor-alpha on gastric acid secretion in rats and monkeys. *Dig Dis Sci* 39: 177-182.
35. Guler HP, Zapf J, Schmid C and Froesch RE (1989): Insulin-like growth factor I and II in healthy man. *Acta Endocrinol.* 121: 753-758.
36. Herington AC(1991): Insulin-like growth factors: biochemistry and physiology. *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism.* Vol. 5, No. 4.
37. Hui W, Chen BW, Kung AWC, Cho CH, Luk CT, Lam SK (1993): Effect of Epidermal growth factor on gastric blood flow in rats: Possible role in mucosal protection. *Gastroenterol* 104:1605-1610.
38. Jyung RW, Mustoe TA, Busby WH, Clemmons DR (1994): Increased wound-breaking strength induced by Insulin-Like Growth Factor I in combination with Binding Protein 1. *Surgery* 115:233-239.
39. Kato K, Martinez V, St Pierre S, Taché Y (1995): CGRP antagonists enhance gastric acid secretion in 2-h pylorus-ligated rats. *Peptides* 16:1257-1262.
40. Kidd M, Modlin IM, Tang LH (1998): Gastrin and the enterochromaffin-like cell: an acid update. *Dig Surg* 15: 209-217.

41. Kiparski von SE (1999): Wundheilung und Histologie kryoinduzierter Magenulcera bei Ratten unter lokaler IGF-I Behandlung. Med. Dissertation, Universität Tübingen.
42. Kodama Y, Baxter RC, Martin JL (2002): Insulin-like growth factor-I inhibits cell growth in the a549 non-small lung cancer cell line. *Am J Rdspir Cell Mol Biol Sep* 27(3): 336-344.
43. Köveker G, Blum WF, Ranke MB, Tomaske M, Wiech U und Starlinger M (1990): IGF-I und IGF-II nach gastrointestinalen Eingriffen. *Langenbecks Arch.* 105:109.
44. Konturek SJ, Cieszkowski M, Jaworek J, Konturek J, Brzozowski T, Gregory H (1984): Effects of epidermal growth factor on gastrointestinal secretions. *Am J Physiol* 246: G580-G586.
45. Konturek SJ, Dembinski A, Warzecha, Z, Brozozowski T, Gregory H (1988): Role of Epidermal growth factor in healing of chronic gastroduodenal ulcers in rats. *Gastroenterol* 94:1300-1307.
46. Konturek JW, Bielanski W, Konturek SJ et al (1989): Distribution and release of epidermal growth factors in humans. *Gut* 30:1194.
47. Konturek SJ (1990a): Role of Growth Factors in Gastroduodenal Protection and Healing of Peptic Ulcers. *Gastroenterol Clin North Am* 19:41-65.
48. Konturek SJ, Tasler J, Bielanski W, Cieszkowski M, Pawlik W (1990b): Role of liver and intestines in the degradation of epiermal growth factor. *Digestion* 45: 202-211.
49. Konturek PC, Brozozowski T, Konturek SJ, Drozdowicz D, Pajdo R, Hahn EG (1997): Expression of Epidermal growth factor and Transforming growth factor alpha during ulcer healing. Time sequence study. *Scand J Gastroenterol* 32: 6-15.
50. Korolkiewicz RP, Tashima K, Fujita A, Kato S, Takeuchi K (2000): Exogenous Insulin-Like Growth Factor I improves the impaired healing of gastric lesions in diabetic rats. *Pharmaceutical Research* 41:221-229.
51. Larsen KR, Moore JG, Dayton MT (1991): Circadian rhythms of acid and bicarbonate efflux in fasting rat stomach. *Am J Physiol* 260: G610-G614.
52. Lemmey AB, Martin AA, Read LC, Tomas FM, Owens PC, Ballard FJ (1991): IGF-I and the truncated analogue des-(1.3) IGF-I enhance growth in rats after gut resection. *Am J Physiol* 260:E213-E219.
53. Lowe WL, Adamo M, Werner H, Roberts CT, LeRoith D (1989): Regulation by fasting of rat Insulin-like growth factor I and its receptor. Effect on gene expression and binding. *J Clin Invest* 84: 619-626.
54. Moschos SJ, Mantzoros CS (2002): The Role of the IGF System in Cancer: From Basic to Clinical Studies and Clinical Applications. *Oncology* 63(4):317-332.

55. Mueller RV, Hunt TK, Tokunaga A, Spencer M: The effect of Insuline - like growth factor I on healing variables and marophages in rats. Arch Surg 1994; 129: 262-265.
56. Mulvihill SJ, Pappas TN, Debas HAT (1989): Characterization of in vivo acid secretory responses of rabbit with comparison to dog and rat. Dig Dis Sci 34: 895-904.
57. Mustoe TA, Pierce GF, Thomason A, Gramates P, Sporn MB, Deuel TF (1987): Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by transforming growth factor- β . Science 237: 1333-1336.
58. Namba H, Morita S, Melmed S (1989): Insulin-Like Growth Factor I action on Growth hormone secretion and messenger ribonucleic acid levels: Interaction with somatostatin. Endocrinology 124: 1794-1799.
59. Nicosia RF, Nicosia SV, Smith M (1994): Vascular Endothelial Growth Factor, Platelet-Derived Growth Factor and Insulin-Like Growth Factor I promote rat aortic angiogenesis in vitro. Am J Pathol 145:1023-1029.
60. Olanrewaju H, Patel L, Seidel ER (1992): Trophic action of local intraileal infusion of Insulin-Like Growth Factor I: Polyamine dependence. Am J Physiol 236:E282-E286.
61. Pascaud XB, Roger AR, Genton MJH (1977): Comparison of the step-dose and single-dose acid response to histamine and pentagastrin in chronic gastric fistula rats. Digestion 16: 57-68.
62. Pascaud XB, Roger AR, Genton MJH, Roze C (1983): Further support for the central origin of the gastric antisecretory porperties of clonidine in conscious rats. Eur J Pharmacol 86: 247-257.
63. Pichard, C (1995): Role of anabolic hormonal factors in surgery in adults. Ann Fr Anaesth Reanim 14: 95-101.
64. Qureshi FG, Tchorzewski MT, Duncan MD, Harmon JW (1997): EGF and IGF-I synergistally stimulate proliferation of human esophageal epithelial cells. J Surg Res 69:354-358.
65. Ranke MB (1997): Functional role of Insulin-like growth factor binding proteins. Horm Res 48:9-15.
66. Read LC, Lemmey AB, Howarth GS, Martin AA, Tomas PM, Ballard J (1991) :The Gastrointestinal Tract is One of the most Responsive Target Tissues for IGF-1 and its Potent analogs, 225-234 in: Spencer, E.M.: Modem Concepts of Insulin-like Growth Factors Elsevier Science Publishing Co., New York.
67. Rechler MM and Nissley SP (1985): The nature and regulation of the receptor of the insulin-like growth factors. Ann. Rev. Physiol. 47: 425-429.
68. Rhodes JA, Ram, JP, Finke U, Saunders M, Bernanke J, Silen W Murphy RA(1986): Transforming growth factor alpha inhibits secretion of gastric acid. Proc Natl Acad Sci 83: 3844-3846.

69. Rinderknecht E and Humbel RE (1978a): The amino acid sequences of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J. Biol. Chem.* 253: 2769-2776.
70. Rinderknecht E and Humbel RE (1978b): Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Lett* 89: 283-286.
71. Rossowski WJ, Cheng BL, Jiang NY, Coy DH (1998): Examination of somatostatin involvement in the inhibitory action of GIP, GLP-1, amylin and adrenomedullin on gastric acid release using a new SRIF antagonist analogue. *Br J Pharmacol* 125: 1081-1087.
72. Salmon WD jr and Daughaday WH (1957): A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vivo. *J Lab Clin Med* 49: 825-836.
73. Sara VR, Hall K (1990): Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Physiol Rev* 70: 591-614.
74. Skinner KA, Soper BD, Tepperman BL (1984): Effect of sialoadenectomy and salivary gland extracts on gastrointestinal mucosal growth and gastrin levels in the rat. *J Physiol* 351:1-7.
75. Slomiany BL, Lin J, Yao P, Wu-Wang CY, Keogh JP, Wang SL, Slomiany A (1990): Characterization of the epidermal growth factor receptor in gastric mucosa. *Digestion* 47:181-190.
76. Spencer EM, Skover G and Hunt TK (1988): Somatomedines: Do they play a pivotal role in wound healing? *Growth factors and other aspects of wound healing: Biol Clin Implicat:* 103-113.
77. Steeb CB, Trahair JF, Tomas FM, Read LC (1994): Prolonged administration of IGF peptides enhances growth of gastrointestinal tissues in normal rats. *Am J Physiol* 226:G1090-G1098.
78. Suh DY, Hunt TK, Spencer EM (1992): Insulin-like growth Factor-I Reverses the Impairment of Wound-Healing Induced by Corticosteroids in Rats. *Endocrinology* 131: 2399-2403.
79. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA (2002): Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* Jul 27;360(9329):273-277.
80. Szabo S, Vattay P (1990): Experimental gastric and duodenal ulcers. *Gastroenterol Clin North Am* 19: 67-85.
81. Taché Y, Gunion M, Lauffenberger M, Goto Y (1984): Inhibition of gastric acid secretion by intracerebral injection of calcitonin gene related peptide in rats. *Life Sci* 35: 871-878.

82. Tarnawski A, Santos AM, Ichikawa Y, Stachura J, Drause WJ (1993): Development, evolution and healing of experimental gastric ulcers: An overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 5:S5-S11.
83. Termanini B, Nardi RV, Finan TM, Parikh I, Korman LY (1990): Insulin-like growth factor I receptors in rabbit gastrointestinal tract. *Gastroenterol* 99:51-60.
84. Trahair JF, Wing SJ, Quinn KJ, Owens PC (1997): Regulation of gastrointestinal growth in fetal sheep by lumenally administered insulin-like growth factor I. *J Endocrinol* 152(1):29-38.
85. Vanderhoof JA, McCusker RH, Clark R, et al (1992): Truncated and native Insulin-Like Growth Factor I enhance mucosal adaptation after jejunoileal resection. *Gastroenterol* 102:1949-1956.
86. Vaupel, P. (2000): Funktionen des Magen-Darm-Trakts in: Schmidt, R.F., Thews, G., Lang, F. (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*; 28.Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio.
87. Vinter-Jensen L (1999): Pharmacological effects of epidermal growth factor (EGF) with focus on the urinary and gastrointestinal tracts. *APMIS-Suppl.* 93, vol 107: 5-42.
88. Watanabe S, Wang H, Hirose M, et al (1996) : Platelet-derived growth factor accelerates gastric epithelial restoration in a rabbit cultured cell model. *Gastroenterol* 110 :775-779.
89. Watanabe S, Wang XE, Hirose M et al (1998): Insulin-like growth factor I plays a role in gastric wound healing: Evidence using a zinc derivative polaprezinc and an in vitro rabbit wound repair model. *Aliment Pharmacol Ther* 12:1131-1138.
90. Weimann E and Kiess W (1995): *Wachstumsfaktoren – Grundlagen und klinische Anwendung* ; 2.Aufl., Schattauer, Stuttgart, New York.
91. Wolf, SC (2000): Einfluß von Transforming growth factor beta 3 (TGF-β3) auf die Pentagastrin-stimulierte Magensäuresekretion der Ratte. *Med. Dissertation*, Universität Tübingen.
92. Zapf J, Schmid CH and Froesch ER (1984): Biological and immunological properties of insulin-like growth factors (IGF) I and II. *Cl Endocrinol Metab* 13: 3-29.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. G. Köveker für die freundliche Überlassung des Themas sowie bei meinem Betreuer, Herrn PD Dr. S. Coerper, für die sehr zuverlässige Betreuung und Beratung ganz herzlich bedanken. Ein weiterer besonderer Dank gilt Herrn Dr. S. Wolf für dessen Unterstützung vor allem zu Beginn dieser Arbeit aber auch in der Folgezeit.

Daneben danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Victor-von-Brunns-Laboratorien im Zentrum Medizinische Forschung (ZMF) zu Tübingen-Derendingen für ihre Unterstützung.

Ein weiterer Dank geht an Herrn M. Bauer für die Beratung bei allen Computerproblemen, an Frau Y. Wirth für deren wertvolle Ratschläge sowie an meine Eltern für deren liebevolle Unterstützung.

LEBENS LAUF von Jochen Bauer

Persönliche Daten

Geburtsdatum 27.04.1977
Geburtsort Esslingen a.N.
Eltern Ingeborg Bauer, geb. Konz
Siegfried Bauer, Studiendirektor

Schul Ausbildung

1983 - 1987 Grund- und Hauptschule Sulzgries, Esslingen
1987 - 1996 Schelztorgymnasium, Esslingen
Abitur im Juni 1996

Zivildienst

7 / 1996 – 8 / 1997 Zivildienst bei der Johanniter-Unfall-Hilfe, Esslingen –
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium/Beruf

10 / 1997 - 11 / 2003 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen
9 / 1999 Ärztliche Vorprüfung
9 / 2000 1.Staatsexamen
9 / 2002 2.Staatsexamen
25/11/2003 3.Staatsexamen
seit 12/2003 AiP in der Abteilung Gastroenterologie, Städtische Kliniken
Esslingen

Famulaturen

3 / 1999 Pädiatrie, Olga-Hospital Stuttgart
2+3/2001 Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Plochingen
8/2001 Allgemein-/Arbeitsmedizin, Praxis Dr. F.Henkel Lenningen
3+4/2002 Neurologie, Ninewells Hospital, Dundee, Schottland

Dissertation

2000 - 2004 Promotionsarbeit an der Chirurgischen Universitätsklinik
Tübingen unter der Leitung von Prof. Dr. G. Köveker