



Doctoral Thesis

## Differentielle Wirkungen von Agenzien auf die Mikrozirkulation der Villi im Rattendünndarm

**Author(s):**

Metry, Jean-Michel

**Publication Date:**

1983

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000292740> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 7323

**Differentielle Wirkungen von Agenzien  
auf die Mikrozirkulation der Villi  
im Rattendünndarm**

**ABHANDLUNG**

zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
der  
**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH**

vorgelegt von  
**JEAN-MICHEL METRY**  
Dipl. Natw. ETH  
geboren am 9. Februar 1955  
von ALBINEN/VS

Angenommen auf Antrag von:  
Prof. Dr. M. Anliker, Referent  
Prof. Dr. S. Kubik, Korreferent

**Zürich 1983**

## RESUME

Dans la pharmaco-thérapie des hémorragies gastrointestinales les substances comme la Vasopressine, la Somatostatine, la Cimetidine et la Ranitidine jouent un rôle important. Initialement le produit le plus utilisé était la Vasopressine. Durant ces dernières années une série de nouveaux agents pharmaceutiques furent appliqués avec succès, citons, par exemple, la Somatostatine et un nouveau groupe de produits, appelés Histamine-H<sub>2</sub>-Récepteurs-Antagonistes.

Pour nous permettre d'étudier les effets de ces agents sur la microcirculation de la villosité intestinale une nouvelle technique basée sur une méthode de vidéomicroscopie in vivo fut développée. Cette méthode nous permet diverses investigations sur l'intestin grêle du rat. Ce dernier fut choisi comme animal modèle de l'homme, sachant que des similarités morpho-anatomiques existent entre les deux espèces au niveau de la villosité intestinale. Pour établir des faits anatomiques sur l'ultrastructure et l'arrangement des vaisseaux sanguins et pour permettre l'illustration du système capillaire dans la villosité intestinale du rat ainsi que les variations de structures cellulaires entre la base et la pointe de la villosité, une documentation systématique d'images de microscopie électronique fut nécessaire. Grâce au développement d'une technique spéciale de vidéomicroscopie, il devint possible de quantifier les variations des diamètres des capillaires latéraux et ceux de l'artéριοle centrale ainsi que de déterminer les vitesses correspondantes des érythrocytes dans ces différents vaisseaux. Sur la base de ces mesures, un indice de flux est calculé qui nous apporte des informations sur le degré de perfusion de la villosité. Dans cette étude, les différents produits pharmaceutiques furent appliqués localement dans un interval de concentrations s'étalant sur cinq puissances de dix ce qui nous permet de déterminer la plus petite concentration ayant encore un effet quantifiable sur la microcirculation. Les effets produits par ces concentrations sur la variation des diamètres des vaisseaux sont enregistrés en fonction du

temps et comparés avec ceux observés après une application intraveineuse.

Les résultats de ces expériences peuvent être résumés comme suit : Toutes les substances examinées induisent une réduction des diamètres des vaisseaux sanguins, en moyenne 11 %. A l'exception de la Vasopressine, toutes les autres substances produisent une augmentation, en moyenne 30 % de la vitesse des globules rouges, mais par contre, l'indice du flux reste constant. Par contraste, la Vasopressine provoque une diminution de la vitesse des érythrocytes de 18 %, ainsi que l'indice du flux de 33 %. Suite à ces constatations, il semble que la Vasopressine, comparée aux autres agents pharmaceutiques étudiés, agit d'une manière différente sur la microcirculation des villosités intestinales.

La réduction du flux sanguin dans la villosité intestinale est une explication plausible du succès thérapeutique dû à cette substance dans le traitement des hémorragies oesophagiennes et dans la réduction de l'hypertension portale. Si l'on postule la transférabilité du rat à l'homme, des résultats du flux obtenus avec la Somatostatine, la Cimetidine et la Ranitidine, il ressort que l'application thérapeutique des ces substances dans le cas d'ulcères gastrointestinaux réduit la production d'acides sans affecter la microcirculation de la villosité intestinale. Cet effet justifie l'administration prophylactique de la Cimetidine et de la Ranitidine pour prévenir les saignements gastrointestinaux chez les patients à risques, sans amoindrir les fonctions de l'intestin qui demandent une perfusion adéquate.

Sachant que la transférabilité des données provenant d'animaux sur l'homme est équivoque, une étude similaire, sur des patients ayant une iléostomie, est en train de ce réaliser utilisant une adaptation de la méthode appliquée lors de ces investigations.

## ABSTRACT

In the pharmacotherapy of gastrointestinal haemorrhages such substances like Vasopressine, Somatostatine, Cimetidine and Ranitidine play an important role. Initially the predominant pharmacon utilised was Vasopressine. In recent years a series of new agents have also been applied successfully such as Somatostatine and a group of new substances, called Histamine - H<sub>2</sub> - receptors antagonist.

To investigate the effects of these pharmaca on the microcirculation of the intestinal villi a new in vivo method based on videomicroscopy has been developed. It permits such investigations in rats. The rat was chosen as animal-model of man because of the similarities of the intestinal villi of the two species. To establish basic anatomical facts in the ultrastructure and the arrangement of the vessels in the rat-villus systematic documentation of electron microscopic images was compiled for the illustration of the capillary bed of the villi, and of the variations of cellular structures between bottom and top of the villi. Thanks to the development of a special videomicroscopic technique it has become possible to quantify the variation of diameters of the arcade capillaries and those of the central arteriole and to determine also the corresponding velocities of the erythrocytes in these vessels. On the basis of these measurements a flow index is computed which provides information on the perfusion of the villus. In this study the different pharmaca were applied topically in concentrations varying over 5 orders of magnitude in order to determine the smallest concentration with a quantifiable effect on the microcirculation. The effects produced by these concentrations in terms of diameter changes were recorded as a function of time and compared with those observed after intravenous applications of the drugs.

Topical application of Vasopressine, Somatostatine, Cimetidine and Ranitidine produced the following results. All substances examined induced a reduction of blood vessel

diameters (in average 11 %). With the exception of Vasopressine all other drugs lead to an increase of the erythrocyte velocities (in average 30 %) but the flow index remains unchanged. By contrast Vasopressine caused a decrease of the velocity (18 %) and also of the flow index (33 %). Accordingly Vasopressin appears to effect the microcirculation in a different way than the other substances.

The flow reduction caused by Vasopressine in the villi is a plausible explanation for the effectiveness of Vasopressine in the clinical treatment of acute bleedings of oesophageal varicose veins and in reducing portal hypertension. If one postulates the transferability of the flow results obtained with Somatostatine, Cimetidine and Ranitidine on rats to man, then it follows that therapeutic applications of these drugs in cases of gastrointestinal ulcers and erosions reduce acid production without affecting the microcirculation of the villi. This conclusion would also justify the prophylactic administration of Cimetidine and Ranitidine to prevent bleedings in the gastrointestinal tract in Risk patients without impairing intestinal functions requiring adequate perfusion.

As the transferability of these data from rats to humans may be questionable similar studies on patients with ileostomy are under way utilizing an adaptation of the method applied in these investigations.

## ZUSAMMENFASSUNG

In der Pharmakotherapie gastrointestinaler Hämorrhagien spielen Substanzen wie Vasopressin, Somatostatin (SRIF), Cimetidin und Ranitidin eine gewichtige Rolle. Ursprünglich stand dem Therapeuten nur das Vasopressin zur Verfügung. In den letzten Jahren kam eine Reihe neuer und erfolgversprechender Agenzien hinzu; erwähnt seien das Somatostatin und die Gruppe der Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker.

Um die Wirkungen der wichtigsten dieser Pharmaka auf die Villusmikrozirkulation zu untersuchen, wurde eine neue in vivo Video-Mikroskopietechnik entwickelt. Sie erlaubt Untersuchungen am Dünndarmvillus der Labormaus, der im Aufbau in zahlreichen Belangen demjenigen des Menschen sehr ähnlich ist. Anatomische Gegebenheiten wie Ultrastruktur und Anordnung des Villusmikrogefäß-Systems wurden, ausgehend von der Villusbasis bis hin zu seiner Spitze, mittels Raster- und Transmissionselektronenmikroskopie untersucht. Dank dem angewandten Verfahren ergab sich die Möglichkeit, Durchmesseränderungen von Zentral-Arteriolen und Arkadenkapillaren zu quantifizieren und die zugehörigen Erythrozyten-Geschwindigkeiten zu eruieren. Aus diesen Grössen wurde der zugehörige Flussindex, als Mass der Villusdurchblutung, errechnet.

In der vorliegenden Studie wurden die eingangs erwähnten Pharmaka topisch appliziert. Die geprüften Konzentrationen erstrecken sich über fünf Zehnerpotenzen. Es wurde versucht, die in ihrer Wirkung methodisch gerade noch erfassbare (quantifizierbare) Stoffkonzentration zu ermitteln. Die Wirkungen dieser "Minimalkonzentrationen" auf den Kapillardurchmesser wurden als Funktion der Zeit aufgezeichnet und mit denjenigen nach intravenöser Pharmaka-Applikation verglichen.

Die Untersuchungen mit Vasopressin, Somatostatin und der Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker Cimetidin und Ranitidin er-

gaben bei topischer Applikation folgende Resultate : Alle Substanzen bewirken eine Kapillardurchmesserabnahme (durchschnittlich 11 %). Mit Ausnahme des Vasopressins zeigen alle Substanzen einen Anstieg der dazugehörigen Erythrozyten-Geschwindigkeit um durchschnittlich 30 %, wobei der Flussindex unverändert bleibt. Beim Vasopressin dagegen vermindert sich die Erythrozyten-Geschwindigkeit um 18 % und der dazugehörige Flussindex um 33 %, was auf einen anderen Wirkmechanismus schliessen lässt.

Die durch Vasopressin erzeugte Reduktion des Flusses in den Villi ist eine plausible Erklärung für den Therapieerfolg bei der Behandlung von akuten Oesophagusvarizen-Blutungen und von portaler Hypertension mit dieser Substanz. Postuliert man die Uebertragbarkeit der Flussresultate für Somatostatin, Cimetidin und Ranitidin von der Ratte auf den Menschen, so erbringen therapeutische Anwendungen dieser Medikamente bei akuten Ulkus- und Erosionsblutungen eine Säureproduktionshemmung, ohne dabei die Villus-Durchblutung zu verändern. Diese Tatsache berechtigt die prophylaktische Applikation von Cimetidin und von Ranitidin zur Verhütung von Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt von Risikopatienten, ohne Beeinträchtigung durchblutungsabhängiger Darmfunktionen.

Ueber die Uebertragbarkeit der vorliegenden tierexperimentell gewonnenen Daten auf den Menschen dürften laufende Studien vergleichbarer Art und Weise an Ileostomieträgern Aufschluss geben.